

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Osten)



Methodenvergleich zur Rezirkulationsmessung in Dialysezugängen

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sirka Steudte

geboren am 25.05.1974 in Halle / Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. B. Osten
2. Prof. Dr. med. H. Heynemann
3. PD Dr. med. M. Hollenbeck

19.01.2006

03.07.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010601

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010601>]

Referat

Der Dialysezugang ist die Schnittstelle zwischen Patient und „künstlicher Niere“. Die Effizienz der Dialysebehandlung hängt maßgeblich von der Qualität des permanenten Gefäßzugangs ab. Probleme und Komplikationen, die in diesem Zusammenhang auftreten, sind mitverantwortlich für einen hohen Anteil an den Gesamtkosten der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. Überwachungsprogramme können die Lebensdauer der Gefäßzugänge verlängern und tragen zur Kostenreduktion bei. Zu den geeigneten Verfahren der Shuntüberwachung zählt u. a. die Messung der Rezirkulation.

In vorliegender Arbeit sollte die methodisch einfache Hämoglobin (Hb)-verdünnungsmethode auf ihre Eignung als Screeningverfahren zur Rezirkulationsmessung untersucht werden. Das Prinzip der Methode beruht auf der labortechnischen Wahrnehmung einer Verdünnung bei vorhandener Rezirkulation. Zu Beginn der Dialyse werden beide Blutschläuche gleichzeitig am Patienten angeschlossen und die Pumpengeschwindigkeit sofort auf Zielgeschwindigkeit gesetzt. Die durch die proximal liegende „Vene“ in den Gefäßzugang einströmende Kochsalzlösung aus dem Blutschlauchsystem bewirkt bei vorhandener Rezirkulation eine Absenkung des Hb-Wertes durch Verdünnung in der distal liegenden „arteriellen“ Nadel. Dieser Hb-Wert wird in Verhältnis zu einem vor dem Anschluss gewonnenen Hb-Wert gesetzt. Die Ergebnisse wurden mit denen der Referenzmethode (Transonic HD01) und der 3-Proben-Harnstoff-Methode verglichen. Es wurden 128 verschiedene Dialysezugänge untersucht. Bei 44 Patienten wurde zusätzlich eine Rezirkulation durch Vertauschen der Blutschläuche erzeugt und gemessen, so dass 172 Messreihen zur Auswertung standen. Die Hb-Methode zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Referenzmethode. Die Sensitivität ist 91,7 %, die Spezifität 100 % bei Verwendung eines Schwellenwertes von ≥ 12 % für das Vorhandensein einer Rezirkulation.

Die Hb-Methode zeigt für den Einsatz als Screening-Methode und als Bestandteil eines Fistelüberwachungsprogrammes eine ausreichende Genauigkeit. Sie ist äußerst einfach in ihrer Anwendung, kostengünstig und wenig zeitaufwändig. Ein Ergebnis ≥ 12 % ist verdächtig auf eine Rezirkulation und sollte eine weiterführende bildgebende Diagnostik zur Folge haben.

Stedte, Sirka: Methodenvergleich zur Rezirkulationsmessung in Dialysezugängen.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 53 Seiten, 2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielstellung.....	1
2.	Patienten, Material und Methodik.....	8
2.1	Ultraschallmethode mit dem Transonic HD01 – Monitor.....	10
2.2	Harnstoffmethode.....	12
2.3	Hämoglobinmethode.....	13
2.4	Statistische Betrachtung.....	14
3.	Ergebnisse.....	15
3.1	Kennwerte, Boxplot.....	15
3.2	Prüfung auf Normalverteilung.....	17
3.3	Statistische Überprüfung der Übereinstimmung der Messmethoden.....	17
3.4	Korrelation.....	18
3.5	Bland-Altman-Analyse.....	21
3.6	Schwellenwertbestimmung.....	24
4.	Diskussion.....	26
5.	Zusammenfassung.....	37
6.	Literaturverzeichnis.....	40

7.	Verzeichnis der Diagramme, Abbildungen und Tabellen.....	50
8.	Thesen.....	52

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
av	arteriovenös
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EB	Ellenbeuge
GN	Glomerulonephritis
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration
Hk	Hämatokrit
HST	Harnstoff
K	Kalium
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KfH	Kuratorium für Heimhämodialyse
NaCl	Natriumchlorid = Kochsalz
NP	Nephropathie
OA	Oberarm
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Peritonealdialyse
PTFE	Polytetrafluoroethylen
Qa	Volumenfluss im Gefäßzugang (Access flow)
Qb	Volumenfluss im Dialysatorkreislauf
R	Rezirkulation
S	Flächenverhältnis
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
Tbc	Tuberkulose
UA	Unterarm
V	Vene
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung und Zielstellung

Im Endstadium der Niereninsuffizienz ist ein Überleben nur durch die Einleitung einer Nierenersatztherapie möglich. Derzeit gibt es in Deutschland bei einer Gesamtbevölkerung von etwa 82,3 Mio. Einwohnern 60.992 Dialysepatienten [28]. 16.027 Patienten wurden im Jahr 2004 erstmalig in die Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie aufgenommen. Dies entspricht einer Neuerkrankungsrate von 194 pro Million Einwohner und beinhaltet sowohl die Häm- und Peritonealdialysepatienten als auch jene Patienten, welche ohne vorangegangene Dialysebehandlung einer Nierentransplantation zugeführt wurden [28].

Als Nierenersatzverfahren kommen intrakorporale und extrakorporale Methoden sowie die Nierentransplantation zur Anwendung. Zu ersteren gehört die Peritonealdialyse (PD), welche in unterschiedlichen Varianten erfolgen kann. Den weitaus größeren Anteil an der Nierenersatzbehandlung stellen die extrakorporalen Verfahren wie die zahlenmäßig dominierende Hämodialyse (HD) mit einem Anteil von 87,8 %, gefolgt von der Hämodiafiltration (HDF) mit 7,3 % und der Hämofiltration (HF) mit 0,3 % der Fälle dar [27, 47]. 2004 erhielten 2.478 Patienten eine Nierentransplantation, 9.270 standen auf der Warteliste [28].

Die Durchführung einer suffizienten und langjährigen extrakorporalen Nierenersatztherapie setzt die Schaffung eines effizienten Gefäßzugangs, welcher die Lebensqualität des Patienten kaum beeinträchtigt, einen ausreichenden Blutfluss garantiert und Vielfachpunktionen gewährleistet, voraus. Man unterscheidet zwischen zentralen und peripheren Gefäßzugängen, welche entweder temporär (z.B. Katheter) oder permanent (z.B. av-Fistel) angelegt werden können [77].

Als Gefäßzugang bei akutem Nierenversagen ist ein temporärer zentraler Dialysekatheter unabdingbar. 1961 entwickelte Stanley SHALDON erstmals einen großlumigen Katheter, welcher in Seldinger Technik gelegt wird. Je nach Situation kann dieser vorübergehend in der V. subclavia, V. jugularis interna oder V. femoralis platziert werden. Letzteren beiden Varianten wird aufgrund der niedrigeren Komplikationsrate der Vorzug gegeben. Ist ein dauerhafter zentraler Zugangsweg bei Dialysepflichtigkeit notwendig, so kommen die Anlage eines subkutan getunnelten Katheters wie z.B. DEMERS-Vorhofkatheter, modifizierter TENCKHOFF-Katheter oder eines Dialyse-Portsystems in Frage. Diese Dauerkatheter können eine Nutzung von 6 - 24 Monaten oder länger ermöglichen [48, 77]. Da die Infektionsrate der zentralen Gefäßzugänge im Vergleich zur Dialysefistel bis zu

achtmal höher sein kann, ist der Katheter kein gleichwertiger langfristiger Ersatz und sollte nur als Übergangslösung bis zur Funktionsfähigkeit der Fistel dienen.

Bei dem peripheren Zugangsweg nutzt man die kleinen herzferneren Gefäße der Extremitäten [77]. 1960 entwickelten QUINTON, DILLARD und SCRIBNER [71] einen arteriovenösen Kunststoffshunt, welcher Mehrfachpunktionen zuließ. Die Grenzen dieses temporären Gefäßzugangs – Thrombosen, Entzündungen, Gefäßverbrauch – führten zur kontinuierlichen Weiterentwicklung in den sechziger Jahren. Um eine erfolgreiche Langzeitdialyse zu gewährleisten, ist ein ausreichender Blutfluss von 200 – 400 ml/min im extrakorporalen Kreislauf erforderlich [48]. Dies wird erreicht, indem man als permanenten Gefäßzugang eine arteriovenöse Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene chirurgisch herstellt. Die entstandene native arteriovenöse Fistel (av-Fistel) – im englischen Sprachgebrauch als „shunt“ geläufig – stellt den häufigsten Gefäßzugang dialysepflichtiger Patienten in Deutschland dar. Die Operationsmethode wurde von CIMINO und BRESCIA [15] 1966 erstmals publiziert und beschrieb eine subkutane Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Arterie und Vene (Synonyme: CIMINO-BRESCIA-Fistel, Dialysehunt, Dialysefistel). Aufgrund von Komplikationen wie z.B. Thrombosierungen, av-Fistelverschlüsse, etc. etablierte sich das noch gegenwärtig aktuelle, modifizierte Operationsverfahren – die End(Vene)-zu-Seit(Arterie)-Anastomose zwischen einer Unterarmvene und der Arteria radialis. Entscheidende Vorteile dieser Variante, welche in Abbildung 1 schematisch dargestellt ist, sind in der Durchgängigkeit der Arterie bis zur Peripherie (Hand) bei Thrombosen im Anastomosenbereich, in der Möglichkeit einer Fistelneuanlage proximalwärts am gleichen Arm und in der Nutzung der ulnaren Arterie für weitere Shuntversuche zu sehen.

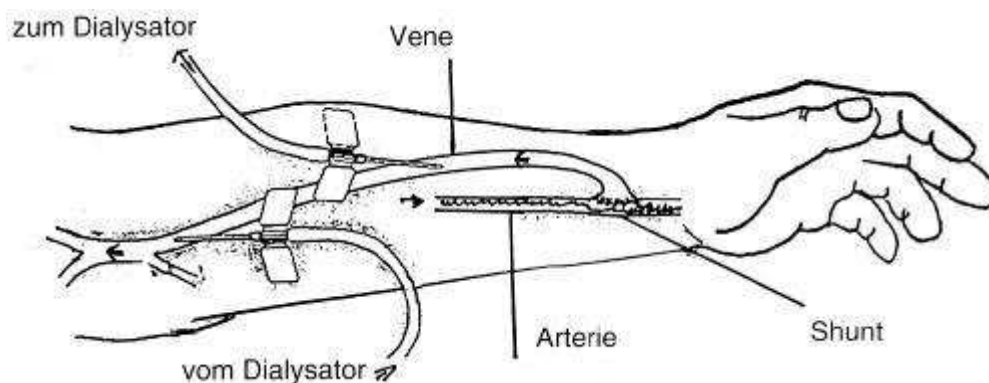


Abbildung 1 Schema einer CIMINO-BRESCIA-Fistel am linken Unterarm

Der von der Anastomose aus körperwärts laufende arterialisierte Venenabschnitt ermöglicht durch eine Aufweitung des Durchmessers einen höheren Blutfluss, anfänglich beträgt er im Normalfall ca. 200 ml/min und steigt mit zunehmender venöser Dilatation auf Werte um 800 ml/min [25, 48]. Die ständig druckbelastete Vene wird bei der meist durchgeführten 2-Nadel-Dialyse rund 150- bis 200-mal pro Jahr mit großlumigen Kanülen punktiert. Die Belastung ist hoch und führt unter Umständen zu Hämatomen, Infektionen, Stenosen, Aneurysmata u.a. [25, 48]. Der Shunt des Dialysepatienten stellt daher seine „Lebensader“ dar und bedarf sorgfältiger Beobachtung, Pflege und Punktion. Bei guter Shuntpflege ist die CIMINO-BRESCIA-Fistel oder eine ihrer Modifikationen unter optimalen Bedingungen bis zu 20 Jahre oder länger haltbar. Dieser Idealverlauf ist jedoch selten [25].

Gelegentlich ist aufgrund unzureichender venöser und arterieller Gefäßverhältnisse die Anlage einer av-Fistel nicht möglich. Um trotzdem die Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene herstellen zu können, wird auf die Implantation synthetischer Gefäßinterponate – so genannter Kunststoffprothesen bzw. Grafts – (z.B. Polytetrafluoroethylen - PTFE, Polycarbonateurethan) zurückgegriffen [39, 48]. Diese Gefäßprothesen sind jedoch im Vergleich zu den nativen av-Fisteln nicht so langlebig (durchschnittlich 3 – 5 Jahre [45]), infektionsgefährdeter, mit einer höheren Morbidität und Mortalität [24] und damit mit höheren Kosten verbunden. Das mit Abstand häufigste Problem sind Thrombosen, die durch Stenosen vor allem an der venösen Anastomose auftreten. Im Vergleich zu av-Fisteln liegt die Thromboserate ca. 2,5 fach höher [24]. Aus diesen Gründen gilt der im Allgemeinen akzeptierte Grundsatz, primär die Eigenvenen des Patienten als Dialysezugang zu verwenden [61, 88]. Schaut man sich die Verteilung der verschiedenen Zugangsarten in den verschiedenen Ländern an (siehe Diagramm 2), so kann man deutliche Unterschiede zwischen Europa und Japan auf der einen und den USA auf der anderen Seite feststellen. Während in den erstgenannten Ländern die av-Fisteln deutlich überwiegen, stellen die Gefäßprothesen in den USA den Hauptanteil der Dialysezugänge dar [82]. Diesen seit einigen Jahren anhaltenden Trend zu erklären, fällt schwer. Es wird vermutet, dass sich diese Situation aus demografischen, sozioökonomischen und regionalen Besonderheiten erklärt [36, 68].

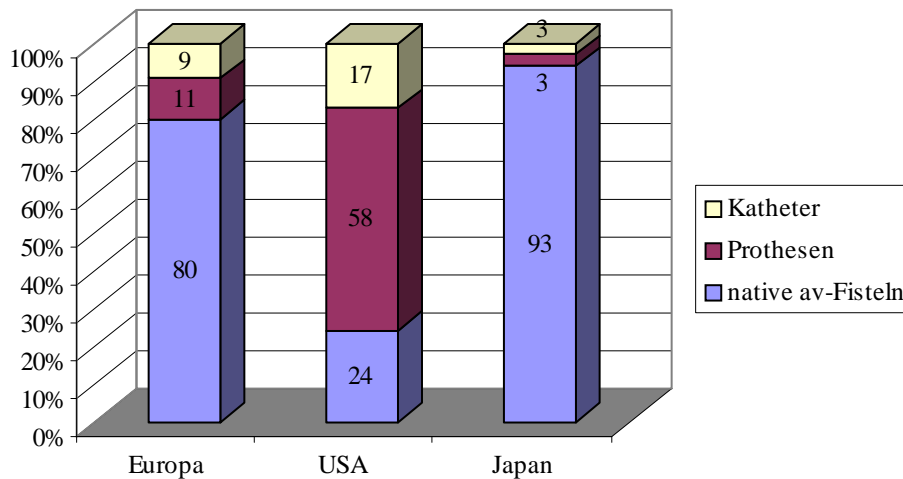


Diagramm 1 Verteilung von Dialysezugängen bei Hämodialysepatienten (Katheter schließen sowohl temporäre als auch hautgetunnelte Katheter ein) [82]

Die Effektivität der Hämodialysebehandlung hängt neben den eigentlichen technischen Parametern, wie z.B. Beschaffenheit des Dialysators, Flusseinstellungen usw., auch entscheidend von der Qualität des Dialysezugangs ab. Pathologische Veränderungen, wie z.B. erniedrigter arterieller Zustrom oder das Auftreten von Stenosen im Dialysezugang selbst oder in zentralen Venen, können das Phänomen der Rezirkulation entstehen lassen und so die applizierte Dialyседosis deutlich reduzieren.

Unter einer Rezirkulation im Dialysezugang versteht man das Wiedereinströmen bereits dialysierten Blutes in den extrakorporalen Kreislauf. So fließt dialysiertes Blut, welches durch die venöse Kanüle dem Patienten zurückgegeben wird, nicht ungehindert in das venöse Kreislaufsystem des Patienten ab, sondern wird zum Teil durch den arteriellen Schenkel wieder angesaugt [25].

Bei effektiver Dialyse sollte der Anteil des rezirkulierenden Blutes (kardiopulmonale Rezirkulation) maximal 5 - 10 % betragen [47]. Ein zu hoher Anteil rezirkulierenden dialysierten Blutes führt zu einer ineffektiven Dialysebehandlung und verschlechtert die urämische Situation des Gesamtorganismus [13, 77]. Klinisch wegweisend sind ansteigende Retentionsparameter, unerklärliche Hyperkaliämien, eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten einhergehend mit Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kopfschmerz und Leistungsinsuffizienz [77].

Der Stenose im Fistelbereich, aber auch bei den abfließenden Gefäßen, kommt bei der Betrachtung des Fistelüberlebens die größte Bedeutung zu. Sie ist in 70 – 90 % der Fälle [4, 17, 30, 45] Ursache für eine Thrombosierung der Fistel. Für die restlichen 10 – 30 %

werden Gründe, wie z.B. postdialytische Dehydratation, Blutdruckabfälle, erhöhte Blutviskosität, inadäquate Antikoagulation, Koagulopathien, Kompression durch Verbände oder ungünstige Armlagerung, Herzinsuffizienz und pAVK mit schlechtem arteriellen Zufluss angegeben [17, 27]. Die Thrombose selbst zeichnet für insgesamt 80 – 85 % der Verluste / Dysfunktionen von Dialysefistel verantwortlich [11]. Die Entwicklung der Stenose im Bereich der arteriovenösen Anastomose, welche bei nativen av-Fisteln am häufigsten ist [30], führt zu reduzierten Fistelflüssen. Sobald der Blutfluss im extrakorporalen Kreislauf größer ist als in der Fistel selbst, kommt es zum Auftreten einer Rezirkulation. Befindet sich die Stenose in der abführenden Vene – ein Fall, der vor allem in Grafts häufig anzutreffen ist [30, 45] – so begründet sich die auftretende Rezirkulation mit dem schlechten Abfluss des dialysierten Blutes. Ist die Stenose zwischen den Dialyseudeln positioniert, wird man keine Rezirkulation feststellen können.

Das Phänomen der Rezirkulation kann jedoch auch durch andere Faktoren entstehen oder davon beeinflusst werden. Neben dem versehentlichen Vertauschen der Blutschläuche [4, 46, 79] in Unkenntnis der Anatomie des Zugangs werden unzureichende Flussverhältnisse im Zugang infolge Erkrankungen der Arterien und Herzerkrankungen, durch hohen Fluss bedingte Turbulenzen in der Fistel, Nadelgröße und Nadelabstand in der Literatur genannt [7, 22, 31, 32, 46, 69]. Letzterer Punkt wird jedoch z. T. kontrovers diskutiert, obwohl von einigen Autoren Arbeiten vorliegen, wonach bei einer gut funktionierenden Fistel kein Zusammenhang zwischen Nadelabstand und Rezirkulation besteht [3, 31]. Dass die Rezirkulation eine gewisse Abhängigkeit von der Höhe des extrakorporalen Blutflusses zeigt, darüber besteht weitgehend Einigkeit, jedoch nicht über das Ausmaß. So halten einige Autoren [31] eine weitere Steigerung des Blutflusses über 300 ml/min auf Grund stark zunehmender Rezirkulation für nicht sinnvoll, während von anderen Autoren [21] eine nur geringe Steigerung der Rezirkulation mit höheren Blutflüssen festgestellt wurde, die den Effekt der besseren Clearance nur marginal schmälert. Unabhängig vom Gesagten besteht heute Konsens darüber, dass in einer gut funktionierenden Fistel keine Rezirkulation vorhanden sein sollte und dass jeder Nachweis von Rezirkulation pathologisch ist – aber je nach Nachweismethode in unterschiedlichem Maße toleriert wird [61].

Daraus folgt, dass die Rezirkulation einerseits ein wichtiger Marker für die Beurteilung der Qualität und Funktion der Fistel ist und zum anderen die Messung derselben die Beurteilung eines maßgeblichen Einflussfaktors auf die Dialyseeffektivität erlaubt.

Unter dem Aspekt einer frühzeitigen Diagnose von Fistelproblemen und der damit verbundenen Möglichkeit einer frühen Intervention mit Vermeidung von schwerwiegenden Folgeerscheinungen für den Patienten als auch im Hinblick auf den Gesichtspunkt, dass Fisteldysfunktionen (vor allem Thrombosen) der häufigste Hospitalisierungsgrund bei Hämodialysepatienten sind, ist es nur wünschenswert, die Rezirkulationsmessung in das diagnostische Routineprogramm mit aufzunehmen.

Für die Bestimmung einer Rezirkulation in Gefäßzugängen gibt es mehrere Methoden und Möglichkeiten. Am weitesten verbreitet ist die 3-Proben-Harnstoff-Methode. Sie kommt ohne apparativen Aufwand anhand von Harnstoffbestimmungen aus drei Blutproben („arteriell“ = vor dem Filter, „venös“ = nach dem Filter, „systemisch“ = aus dem Zugang bzw. „peripher“ = aus kontralateraler Vene) aus. Dieser Methode haften einige Nachteile an. So sind als mögliche Fehlerquellen die laborseitige Messabweichung [34, 72] und die Harnstoffkinetik (Dysäquilibrium) [34, 40, 50] in der Literatur beschrieben. Deshalb ist es fraglich, ob sich diese Methode für die routinemäßige Anwendung eignet.

Als so genannter Goldstandard – was die Genauigkeit und Zuverlässigkeit angeht – hat sich die auf Ultraschall basierende Dilutionsmethode des Transonic Hämodialysemonitors HD01 etabliert. Diese ist jedoch mit wesentlich mehr apparativem Aufwand verbunden. Nach Injektion eines Kochsalzbolus in das venöse Schlauchsystem wird dieser Bolus bei Vorhandensein einer Rezirkulation im arteriellen Schlauchsystem durch Änderung der Schallqualität im arteriellen Schlauchsystem detektiert. Diese im Wesentlichen nur von einer Rezirkulation abhängige Messung ist sehr präzise und zuverlässig. Allerdings stehen diesen Vorteilen die sehr hohen Anschaffungskosten, der höhere Arbeitsaufwand für das Auf- und Abbauen der Geräte und deren Kalibrierung entgegen, so dass auch eine breite und routinemäßige Anwendung bezweifelt werden muss.

Neben diesen oben beschriebenen Methoden werden in der Literatur noch zahlreiche andere Verfahrensweisen – z.T. mit ebenso erheblichem apparativen Aufwand verbunden – vorgeschlagen, die z.B. die Änderung der Temperatur, der optischen Dichte oder der Leitfähigkeit messen [2, 41].

Eine relativ leicht durchführbare Methode ohne apparativen Aufwand und eventuell ohne Inanspruchnahme eines externen Labors bei Vorhandensein eines ambulanten Blutgasanalysegerätes ist die Hämoglobinverdünnung (Hb-Methode). Bei diesem Verfahren sind nur zwei Blutentnahmen zur Rezirkulationsmessung notwendig. Die erste Blutentnahme aus der „arteriellen“ Kanüle erfolgt unmittelbar nach Punktion. Danach

werden beide Blutschläuche simultan angeschlossen und die Blutpumpe auf Zielgeschwindigkeit gestellt. Die zweite Probe wird dem „arteriellen“ Schenkel entnommen, kurz bevor das Blut im „venösen“ Schenkel des Blutschlauchsystems den Patienten erreicht. Tritt eine Rezirkulation auf, wird die infundierte Kochsalzspüllösung aus dem Blutschlauchsystem wieder von der arteriellen Nadel angesaugt und man erhält verdünnte Serumwerte für Hämoglobin [3, 14, 33, 43, 71].

Aus den o.g. Sachverhalten leitet sich die Zielstellung dieser Arbeit ab. Es sollte die Hämoglobin-Verdünnungsmethode im Vergleich mit dem so genannten Goldstandard Transonic HD01 und der weit verbreiteten 3-Proben-Harnstoff-Methode evaluiert werden. In der Praxisroutine könnte die Hb-Methode im Vergleich zu den anderen Methoden auf Grund ihrer Einfachheit ein solides, zeitsparendes und kostengünstiges Verfahren zur zuverlässigen und kontinuierlichen Überwachung des Gefäßzugangs darstellen.

2. Patienten, Material und Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden Messungen zur Fistelrezirkulation mittels der Ultraschallmethode mit dem Transonic HD01 – Monitor, der Harnstoff (HST) – Methode und der Hämoglobin (Hb) – Methode an 128 verschiedenen Fisteln vorgenommen. Insgesamt wurden dabei 122 Patienten in die Untersuchungen einbezogen. Die Differenz der beiden Zahlen ergab sich durch Fistelneuanlagen bzw. Fistelrevisionen, so dass vier männliche und zwei weibliche Patienten zweimal untersucht wurden.

Das Patientenkollektiv entstammte dem Kuratorium für Heimhämodialyse (KfH) Halle / Saale und setzte sich aus 57 weiblichen und 65 männlichen Patienten im Alter von 25 bis 92 Jahren (mittleres Alter 63 Jahre \pm 14,3) zusammen. Die Dauer der Dialysepflichtigkeit betrug durchschnittlich 57 Monate \pm 51,6 mit einem Minimum von einem Monat und einem Maximum von 268 Monaten.

Die zur terminalen Niereninsuffizienz führenden nephrologischen Grunderkrankungen des untersuchten Patientengutes sind dem Diagramm 2 zu entnehmen.

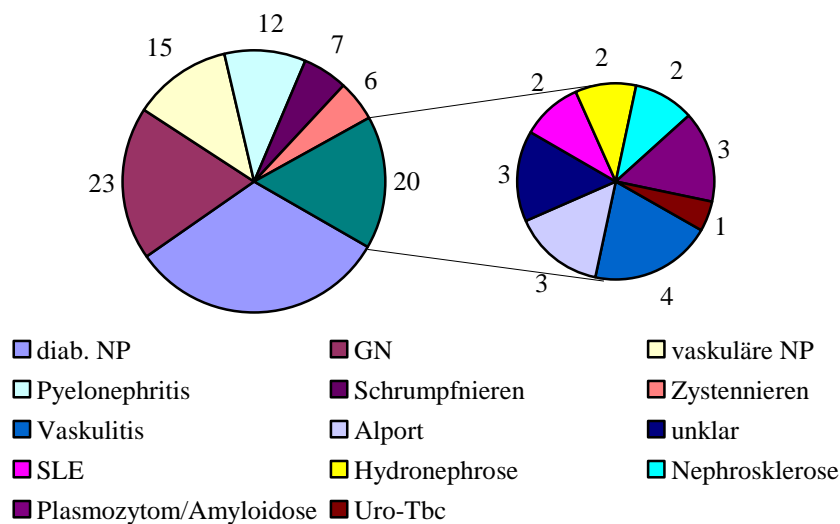


Diagramm 2 Diagnoseverteilung der untersuchten Patienten

Die 128 vermessenen Dialysezugänge teilten sich wie folgt auf: 108 native av-Fisteln, 14 Kunststoffprothesen und 6 venöse zentrale Zugänge. Ihre Lokalisationen sind im Diagramm 3 ersichtlich.

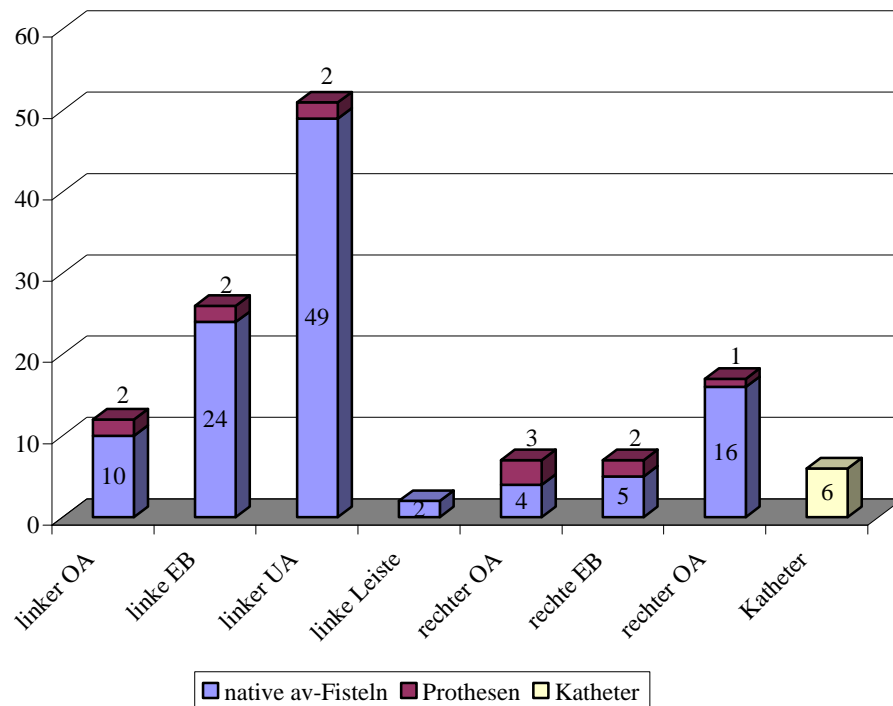


Diagramm 3 Lokalisation des Gefäßzugangs der untersuchten Patienten

Die Messungen wurden zu Beginn bzw. innerhalb der ersten halben Stunde der Dialysebehandlung durchgeführt. Bei allen drei durchgeführten Tests wurde auf Konstanzhaltung der die Rezirkulation beeinflussenden Blutpumpengeschwindigkeit geachtet. In Abhängigkeit der arteriellen und venösen Drücke wurde mit einer Blutpumpengeschwindigkeit von 300 ml/min gearbeitet. Falls dies nicht gewährleistet werden konnte, wurde bei dem jeweiligen Patienten bei allen Messungen jedoch eine einheitliche Blutpumpengeschwindigkeit eingehalten. Die mittlere Blutpumpengeschwindigkeit betrug $293 \pm 16,7$ ml/min (minimal 220 ml/min; maximal 300 ml/min).

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Methoden bei Patienten mit Rezirkulation zu erzielen, wurde bei 44 Patienten mit av-Shunt in Abhängigkeit vom Blutfluss, Art und Qualität der Fistel eine künstliche Rezirkulation erzeugt. Dazu wurde bei allen drei Messverfahren, wie nachfolgend beschrieben, vorgegangen, jedoch wurden die Blutschläuche vertauscht angeschlossen, so dass eine künstliche Rezirkulation innerhalb der Fistel auftreten musste. Insgesamt standen damit 172 Messreihen der statistischen Auswertung zur Verfügung.

Im Vorfeld der Hauptuntersuchungen im März 2004 wurden 34 der 128 Gefäßzugänge mit der Transonic HD01-Methode und der Hb-Methode untersucht. Die HST-Methode kam bei

diesen Untersuchungen nicht zum Einsatz. Somit standen bei 34 der 172 Messreihen nur die Hb-Methode und die Transonic HD01-Methode zu Verfügung.

2.1 Ultraschallmethode mit dem Transonic HD01 – Monitor

Die Ultraschallmethode mit dem Transonic HD01 – Monitor ist ein in den USA entwickeltes, nicht invasives Ultraschallverdünnungsverfahren (Transonic Systems, Ithaca, NY) zur Rezirkulationsmessung. Durch die Zugabe von Wärme oder eines Kochsalzbolus kann eine Änderung der Ultraschalleitungsgeschwindigkeit im Blut erzielt werden [84].

Das Transonic Hämodialysemonitor-System – Paket (HD01) besteht aus

- einer elektronischen Flusserfassungseinheit (Monitor),
- klemmbaren Fluss-/ Verdünnungssensoren für den extrakorporalen Gebrauch an Dialyseschläuchen
- einem PC-kompatiblen Notebookcomputer mit zugehöriger Software zur automatischen Berechnung der Rezirkulation (siehe Abb. 2).

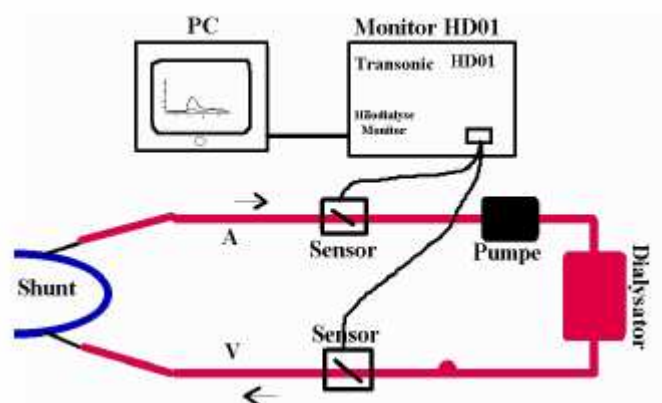


Abbildung 2 Schema des Versuchsaufbaues zur Messung der Rezirkulation mit dem Transonic HD01 – Monitor [84]

Während der Dialyse wurden zwei aneinander angepasste Fluss-/ Verdünnungssensoren an dem arteriellen und venösen Schenkel (in einem Abstand ca. 5 – 10 cm von der Konnektionsstelle zur Dialyسنadel) angebracht, um eine kontinuierliche Überwachung des Blutflusses im Dialysator (Q_b) zu gewährleisten (Abb. 3). Die Blutpumpengeschwindigkeit wurde auf den Zielwert gesetzt und die Ultrafiltration ausgeschaltet. Die Messung der Rezirkulation am Gefäßzugang erfolgte wie nachstehend beschrieben: 10 ml

0,9 %ige NaCl-Lösung wurden in den venösen Blutschlauch (bei abgeklemmtem venösen Druckabnehmer oder „offenen“ venösen Grenzen) injiziert. Dieser Bolus wurde als erstes von dem Verdünnungssensor am venösen Blutschlauch detektiert.

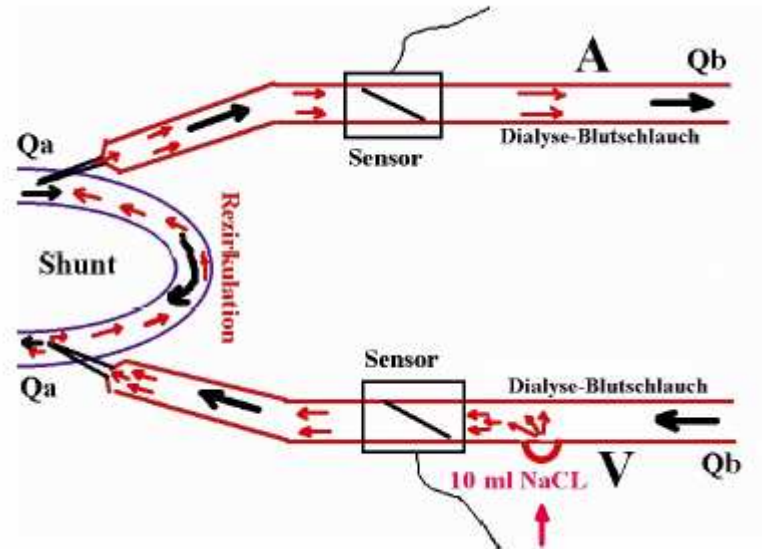


Abbildung 3 Flussschema der Rezirkulationsmessung mit dem Transonic HD01 – Monitor bei einer vorhandenen Rezirkulation im Shunt [84]

War eine Rezirkulation vorhanden, wurde ein Teil dieses Bolus von der arteriellen Dialylenadel erneut angesaugt und zur Dialysemaschine geführt – eine Detektion im arteriellen Blutschlauch durch den entsprechenden Sensor erfolgte (Abb. 3). Dies wurde als rote arterielle Kurve (Rezirkulationskurve bzw. Verdünnungskurve mit der Fläche S arteriell) kurz nach der blauen venösen Kurve auf dem Hämodialysemonitor ausgegeben (Abb. 4). Bestand keine Rezirkulation, erschien das arterielle Signal als flache Linie (Abb. 5) [84].

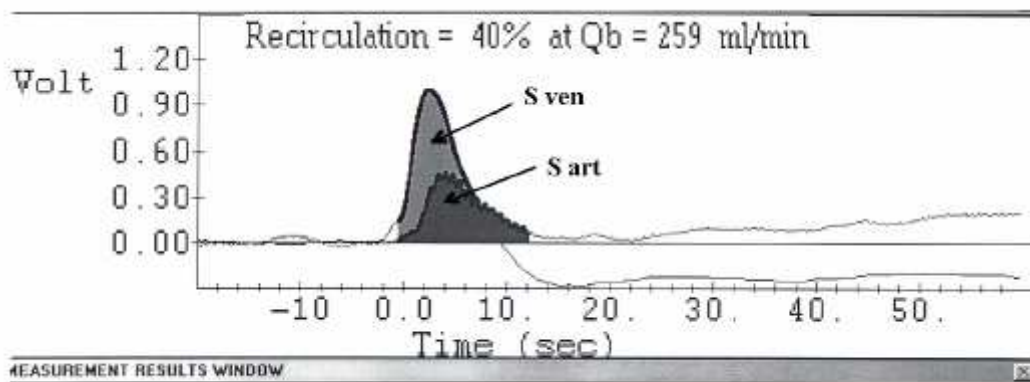


Abbildung 4 venöse und arterielle Kurve mit Rezirkulation [84]

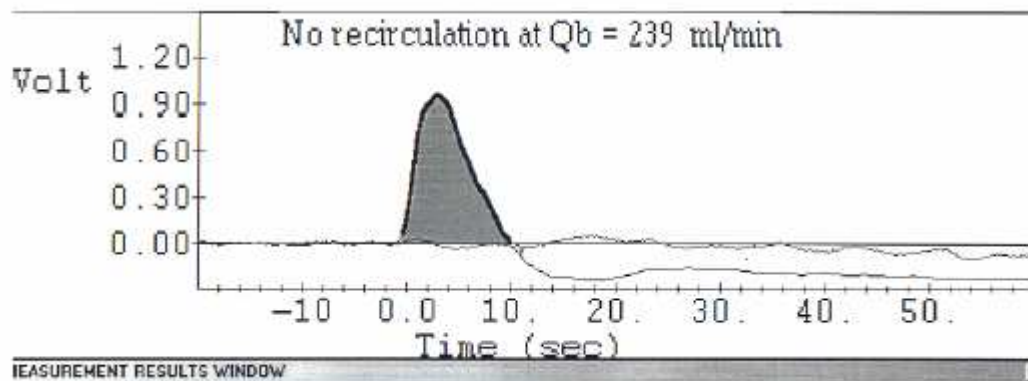


Abbildung 5 venöse und arterielle Kurve ohne Rezirkulation [84]

Die HD01-Software ermittelt die prozentuale Rezirkulation (R in %), welche aus den Flächenverhältnissen (S) unter den Verdünnungskurven resultiert [84]:

$$R (\%) = (Qb \text{ arteriell} \times S \text{ arteriell} / Qb \text{ venös} \times S \text{ venös}) \times 100 \%$$

2.2 Harnstoffmethode

Die langjährig als Standardmethode verwendete 3-Proben-Methode zur Bestimmung der Rezirkulation misst die Harnstoffkonzentration im Blut des arteriellen und venösen Schenkels sowie im peripheren Blut [72]. Um dem Patienten eine unnötige Punktion zum Erhalt der dritten Blutprobe (= peripher) am anderen (Nicht-Fistel)-Arm zu ersparen, wurde die im Allgemeinen anerkannte und zudem favorisierte Stop-Flow-Methode [66, 80, 83] angewandt. Dabei wurden innerhalb der ersten 30 Minuten (möglichst jedoch sofort) nach Anschluss des Patienten an die Dialyse bei einer angestrebten Blutpumpengeschwindigkeit von 300 ml/min und einer ausgestellten Ultrafiltrationsrate drei Proben („arteriell“, „venös“ und „peripher“) gewonnen. Nach dem Erreichen der Zielpumpengeschwindigkeit wurde diese für die Einstellung des steady-state für zwei Minuten belassen. Danach wurde die Blutpumpe gestoppt und bei stehendem System die drei Blutproben entnommen. Die erste Probe wurde vor der Kapillare („arterielles“ Blut) und die zweite Probe nach der Kapillare („venöses“ Blut) gewonnen. Für die Gewinnung der dritten Probe („peripheres“ Blut) wurde an der arteriellen Punktionskanüle das

Blutschlauchsystem diskonnektiert, ca. 2-3 ml Blut aus der arteriellen Punktionskanüle verworfen und danach aus der Kanüle Blut für die Harnstoffbestimmung (HST) abgenommen. Die Abnahme der „peripheren“ Blutprobe als dritte und letzte Probe sollte gewährleisten, dass während der Abnahme der beiden ersten Proben genügend „frisches“ Blut durch die Fistel floss, um keine Beeinflussung der HST-Werte durch eine mögliche Rezirkulation zu haben. Die Verwerfung von ca. 2-3 ml Blut aus der arteriellen Punktionskanüle sollte garantieren, dass nicht dieselben HST-Werte wie in der „arteriellen“ Probe gemessen wurden. Nach Erhalt der HST-Werte aus dem Labor wurde die Rezirkulation in Prozent nach folgender Formel berechnet [52]:

$$R (\%) = (\text{HST peripher} - \text{HST arteriell} / \text{HST peripher} - \text{HST venös}) \times 100$$

2.3 Hämoglobinmethode

Die Hämoglobinmethode, die in dieser Arbeit zu evaluierende Verfahrensweise zur Bestimmung der Rezirkulation in Dialysezugängen, ist eine Verdünnungsmethode. Dazu ist die Entnahme von zwei Blutproben jeweils zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes notwendig. Die erste Probenentnahme erfolgt aus der arteriellen Kanüle (= Hb basal) gleich nach der Punktion. Nachfolgend wurden beide Blutschläuche (Arterie und Vene) simultan angeschlossen, so dass die im Blutschlauchsystem befindliche Kochsalzspüllösung direkt über die venöse Nadel dem Patienten zugeführt wurde. Die angestrebte Blutpumpengeschwindigkeit von 300 ml/min wurde eingestellt, die Ultrafiltration blieb aus. Kurz bevor das Blut in dem venösen Schenkel den Patienten erreichte – also nach Füllen des Blutschlauchsystems mit dem Blut des Patienten – wurde die Blutpumpe gestoppt und die zweite Probe aus dem arteriellen Schenkel (= Hb arteriell) des Blutschlauchsystems entnommen. Würde nun eine Rezirkulation innerhalb der Fistel vorliegen, so würde die über die „Vene“ zurückfließende Kochsalzspüllösung während des Anschließens des Patienten von der „Arterie“ wieder angesaugt und zu einer merkbaren und messbaren Verdünnung des Blutes in derselben führen. Die zwei vom Labor oder am ambulanten Blutgasanalysegerät mit einer Hämoglobinmeselektrode gemessenen Hb-Werte können dann in nachfolgender Formel die Rezirkulation in Prozent wiedergeben [14]:

$$R (\%) = (1 - \text{Hb arteriell} / \text{Hb basal}) \times 100$$

2.4 Statistische Betrachtung

Die Datenanalyse und die statistische Aufarbeitung erfolgte mit SPSS 13.0 Software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P-Werte von $< 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

Zuerst wurden die Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Mit dem Kuskal-Wallis-Test wurde geprüft, ob sich die drei Testmethoden unterscheiden. Bei signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$) der Untersuchungsmethoden sollten alle möglichen paarweisen Gruppenvergleiche mit dem Wilcoxon-Mann-Whitneys-U-Test untersucht werden. Danach wurden die drei Messmethoden auf ihre Korrelation hin untersucht. Zur Beschreibung der Übereinstimmung der Messmethoden wurden Bland-Altman-Plots angefertigt.

Die Transonic HD01-Methode war bei der Auswertung die Referenzmethode.

3. Ergebnisse

3.1 Kennwerte, Boxplot

Die Kennwerte der deskriptiven Statistik sind in der Tabelle 1 für alle Messungen, in der Tabelle 2 für die Messungen, bei denen mit der Referenzmethode Transonic HD01 eine Rezirkulation festgestellt wurde, aufgeführt. Tabelle 3 zeigt diese Werte für die Fälle, in denen keine Rezirkulation vorlag.

Für die Messungen mit dem Transonic HD01 – Monitor finden sich keine Werte, die kleiner sind als Null. Mit dieser Methode wird – für alle Messungen betrachtet – der kleinste Mittelwert (7,81 %) erzielt. Danach folgt mit einem größeren Abstand die Hb-Methode (11,74 %), dicht gefolgt von der HST-Methode (13,27 %). Auffällig bei den beiden letzteren Methoden sind die kleinsten gemessenen Rezirkulationswerte, die im Minusbereich liegen. Für die Hb-Methode sind insgesamt vier Ergebnisse im Minusbereich gemessen worden, für die HST-Methode insgesamt sechs. Diese, bei der HST-Methode zum Teil erheblich im Minusbereich liegenden Werte, lassen sich entweder mit Probenentnahmefehlern, Fehlern bei der Probenetikettierung, methodenbedingt oder durch maximale zufällige relative Messabweichung für Hämoglobin und Harnstoff im Labor erklären. Dieser Messfehler liegt für Harnstoff doppelt so hoch wie für Hämoglobin (HST 2 %, Hb 1 %).

Tabelle 1 Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich für alle durchgeführten Messungen (in Prozent)

Messmethode	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Bereich
Transonic HD01 (n = 172)	7,81	12,93	0	0 – 59,33
Hämoglobin (n = 172)	11,74	11,84	6,41	-7,58 – 53,01
Harnstoff (n = 138)	13,27	13,34	7,75	-18,63 – 64,06

Eine Rezirkulation auf Grund pathologischer Verhältnisse im Dialysezugang konnte in 12 Fällen (9,4 % der 128 Zugänge) festgestellt werden.

Betrachtet man nun nur die Fälle, in denen eine Rezirkulation (12 „echte“ Rezirkulationen und 44 künstlich durch inversen Anschluss erzeugte) – gemessen mit dem Transonic HD01 Monitor – vorlag (Tabelle 2), so fällt auf, dass die Mittelwerte der drei Messmethoden jetzt deutlich enger zusammenliegen, wenn auch die gleiche Reihenfolge der Größe der

Mittelwerte wieder gewahrt ist. Auch die Streubreite für die Hb- und HST-Methode ist geringer geworden, jedoch zeigt sich bei der HST-Methode zumindest immer noch eine Messung im Minusbereich (-2,72 %).

Tabelle 2 Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich für alle Messungen, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor eine Rezirkulation gemessen wurde (in Prozent)

Messmethode	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Bereich
Transonic HD01 (n = 56)	24,00	11,15	21,75	3,00 – 59,33
Hämoglobin (n = 56)	25,74	11,09	25,69	2,82 – 53,01
Harnstoff (n = 51)	27,36	10,98	26,47	-2,72 – 64,06

In Tabelle 3, die die Werte für alle Fälle aufzeigt, in denen keine Rezirkulation mit dem Transonic HD01 – Monitor gemessen worden ist, erklärt sich die größere Diskrepanz, die sich beim Vergleich der Mittelwerte aus Tabelle 1 ergeben hat. Es zeigt sich, dass mit den beiden „Labormethoden“ (Hb- und HST-Methode) bei nicht vorhandener Rezirkulation im Mittel in fast allen Fällen eine kleinere Rezirkulation (im Mittel 4,98 % bzw. 5,01 %) gemessen wird. Hier finden sich auch die Minuswerte der beiden Messmethoden wieder. Alle vier Minusmesswerte der Hb-Methode und vier Minuswerte für die HST-Methode finden sich in dieser Gruppe.

Die große Streubreite für die HST-Methode ergibt sich durch zwei „Ausreißer“ mit 19,57 % bzw. 30,97 % nach oben und einen „Ausreißer“ (-18,63 %) nach unten.

Tabelle 3 Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich für alle Messungen, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor *keine* Rezirkulation gemessen wurde (in Prozent)

Messmethode	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Bereich
Transonic HD01 (n = 116)	0	0	0	0
Hämoglobin (n = 116)	4,98	2,82	5,33	-7,58 – 11,67
Harnstoff (n = 87)	5,01	5,16	4,58	-18,63 – 30,97

Zur graphischen Darstellung dieser Werte wurde ein Boxplot angefertigt (Diagramm 4).

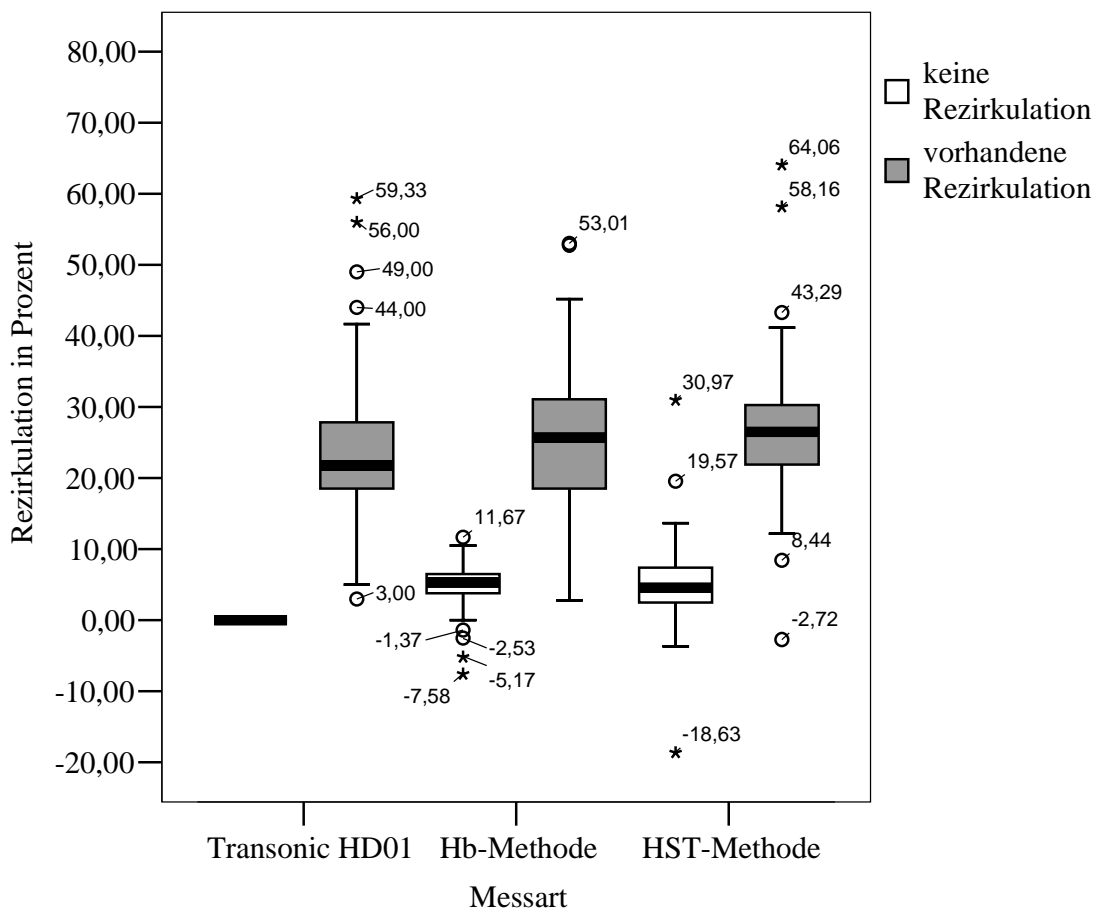


Diagramm 4 Boxplot für alle drei Messmethoden. Die Fälle, in denen mit dem Transonic – Monitor HD01 keine Rezirkulation gemessen wurde, sind getrennt von denen mit Rezirkulation dargestellt

3.2 Prüfung auf Normalverteilung

Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes durchgeführt. Für alle drei Messreihen (Transonic HD01 $n = 172$, Hb-Methode $n = 172$, HST-Methode $n = 138$) liegt ein p-Wert von 0,000 vor. Somit ist eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung anzunehmen. Aus diesem Grund wurden für die weiteren statistischen Auswertungen nichtparametrische Tests verwendet.

3.3 Statistische Überprüfung der Übereinstimmung der Messmethoden

Ob sich die drei verschiedenen Messmethoden voneinander unterscheiden, wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test evaluiert. Der errechnete p-Wert von 0,000 (für alle Fälle) weist auf

statistisch signifikante Unterschiede der drei Methoden hin. Um zu ermitteln, zwischen welchen Gruppen diese Unterschiede bestehen, wurden die möglichen paarweisen Gruppenvergleiche (3) dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test unterzogen. Dabei zeigte sich, dass sich sowohl die Hb-Methode als auch die HST-Methode signifikant von der Referenzmethode Transonic HD01 unterscheiden (jeweils $p = 0,000$). Beim Vergleich der Hb- mit der HST-Methode zeigten sich keine Unterschiede ($p = 0,658$).

Betrachtet man nur die Fälle, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor eine Rezirkulation gemessen worden ist (für Transonic HD01 und Hb-Methode jeweils 56, für HST-Methode 51 Fälle) so ergeben sich mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testmethoden ($p = 0,060$).

3.4 Korrelation

Um den Zusammenhang und die Stärke des Zusammenhangs der drei verschiedenen Messverfahren zur Bestimmung der Rezirkulation zu evaluieren, wurden die Daten auf ihre Korrelation hin überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 für die verschiedenen Möglichkeiten aufgeführt. Es erfolgte wieder die Betrachtung der gesamten Messwerte gesondert von den Messungen, bei denen eine Rezirkulation mit dem Transonic HD01 Monitor gemessen wurde. Dabei zeigt ein Korrelationskoeffizient $r > 0,9$ eine sehr hohe Korrelation, ein $r > 0,7$ bis $0,9$ eine hohe, ein $r > 0,5$ bis $0,7$ eine mittlere und ein $r > 0,2$ bis $0,5$ eine geringe Korrelation an.

Tabelle 4 Ergebnisse der Überprüfung auf Korrelation für alle Messungen und für die, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor eine Rezirkulation gemessen wurde (= *Rezirkulierer*)

Messmethode	Spearman-korrelationskoeffizient	p-Wert	Gleichung für die Regressionsgerade $y = b \cdot x + a$
Transonic HD01 Hämoglobin-Methode (n = 172)	0,762	0,000	$y = 0,841 \cdot x + 5,378$
Transonic HD01 Harnstoff-Methode (n = 138)	0,811	0,000	$y = 0,831 \cdot x + 5,588$
Hämoglobin-Methode Harnstoff-Methode (n = 138)	0,711	0,000	$y = 0,888 \cdot x + 1,991$

Fortsetzung Tabelle 4

Messmethode	Spearman- korrelations- koeffizient	p-Wert	Gleichung für die Regressionsgerade $y = b \cdot x + a$
<i>Rezirkulierer</i>			
Transonic HD01 Hämoglobin-Methode (n = 56)	0,590	0,000	$y = 0,653 \cdot x + 10,054$
Transonic HD01 Harnstoff-Methode (n = 51)	0,716	0,000	$y = 0,626 \cdot x + 11,702$
Hämoglobin-Methode Harnstoff-Methode (n = 51)	0,654	0,000	$y = 0,582 \cdot x + 12,171$

Wie zu erwarten, besteht für alle Messungen eine hohe Korrelation zwischen den drei Messmethoden. Am stärksten ist der Zusammenhang zwischen Transonic HD01 und der HST-Methode, gefolgt vom Vergleich Transonic HD01 und Hb-Methode. Die Gegenüberstellung der Labormethoden schneidet hier am schlechtesten ab. Allerdings liegen alle Korrelationskoeffizienten in einem dichten Feld.

Betrachtet man nun die Ergebnisse gesondert für die Fälle, in denen eine echte Rezirkulation vorlag, so muss man feststellen, dass sich die Stärke des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Vergleichen verschlechtert hat. Dies verwundert, da doch die Fälle ohne Rezirkulation bei den beiden „Labormethoden“ die größten Abweichungen zur Referenzmethode aufzeigten und diese hier nicht mit berücksichtigt sind. Dennoch zeigt der Vergleich Transonic HD01 – HST-Methode erneut den stärksten Zusammenhang, diesmal jedoch gefolgt vom Vergleich der beiden „Labormethoden“ (jeweils mittlere Korrelation).

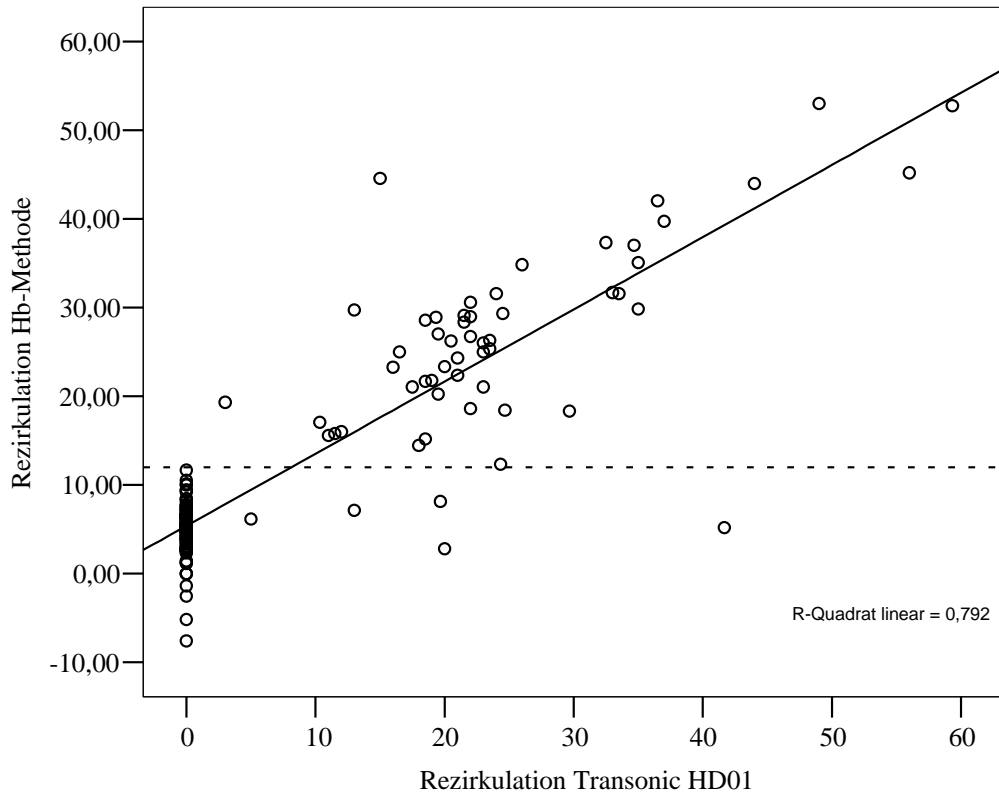


Diagramm 5 Korrelation zwischen Transonic HD01 und Hb-Methode (n = 172), die gestrichelte Linie gibt die ermittelte Schwelle von 12 % an

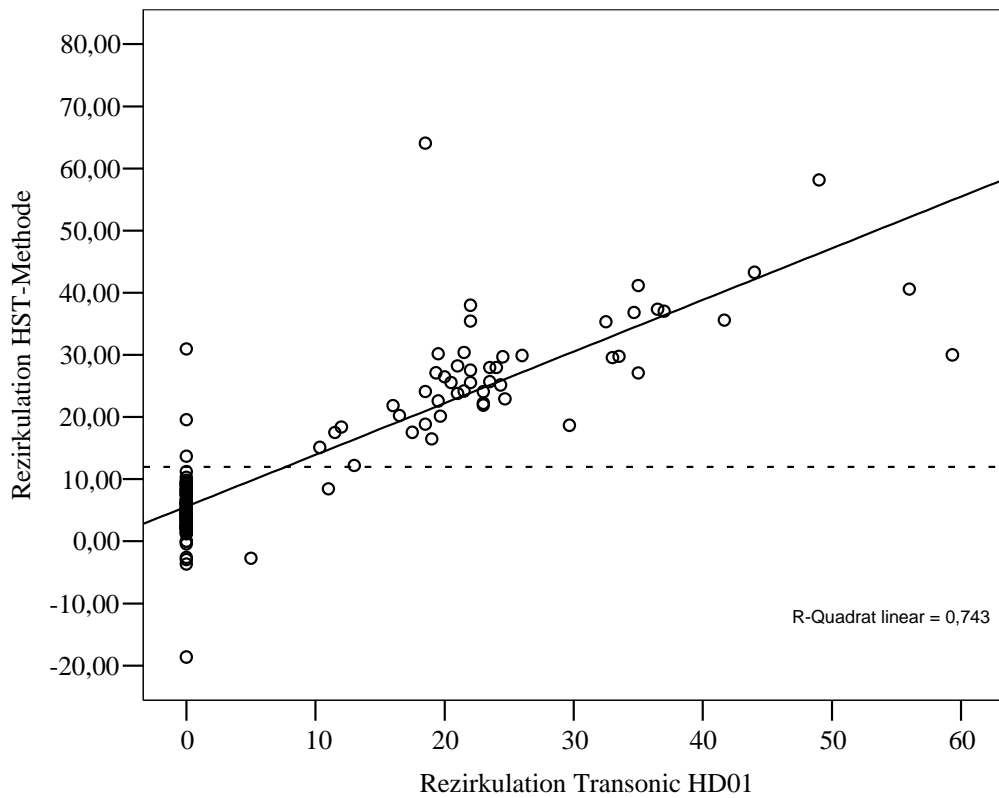


Diagramm 6 Korrelation zwischen Transonic HD01 und HST-Methode (n = 138), die gestrichelte Linie gibt die ermittelte Schwelle von 12 % an

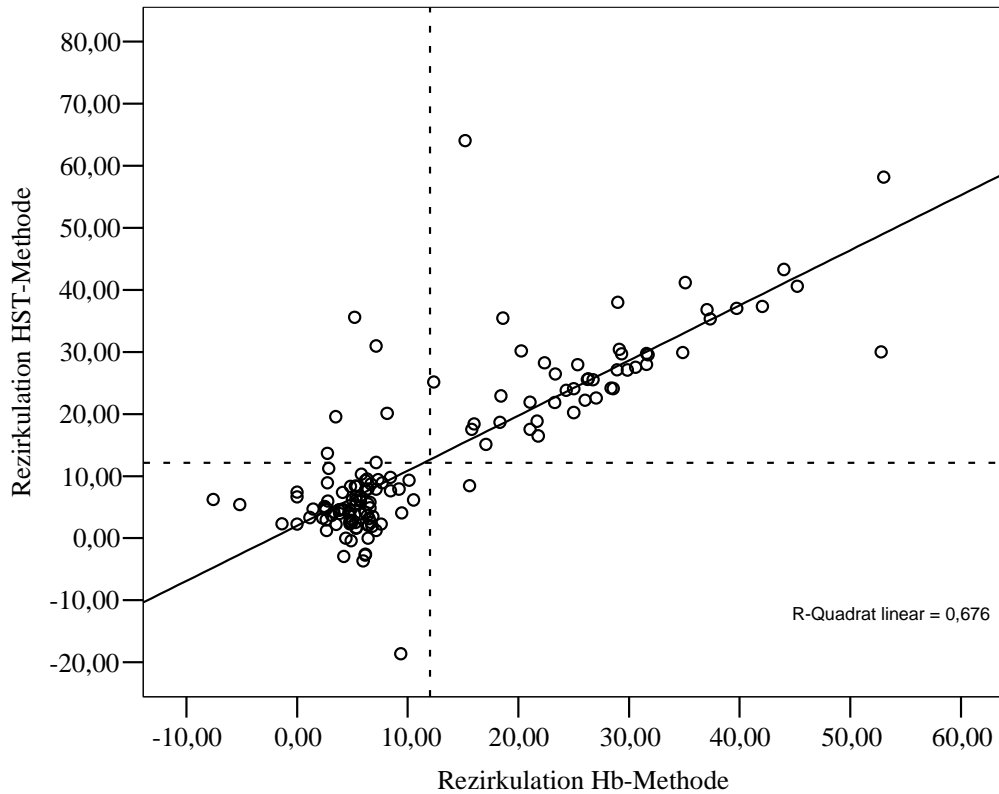


Diagramm 7 Korrelation zwischen Hb-Methode und HST-Methode (n = 138), die gestrichelten Linien geben die ermittelten Schwellen von je 12 % an

3.5 Bland-Altman-Analyse

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Methoden wurden die Daten nach dem von Bland und Altman [9, 10] vorgeschlagenen Algorithmus analysiert. Dazu wurden die Differenzen jedes einzelnen Messpaares (also z.B. Rezirkulation Hb-Methode minus Rezirkulation Transonic HD01) und deren Mittel errechnet. Von den ermittelten Differenzen wurden die durchschnittliche Differenz (Mittelwert) = Bias und die Streuung der Differenzen (Standardabweichung) ermittelt. Danach wurden Streudiagramme erstellt, die die Differenzen gegen die Mittelwerte abtragen. Zusätzlich wurden noch die mittlere Abweichung und die Grenzen des Übereinstimmungsintervalls ($\pm 2 \times SD$) eingezeichnet. Mit Hilfe dieser Diagramme lässt sich ersehen, wie hoch die Schwankungsbreite in der Übereinstimmung ist, ob mit einer Messmethode prinzipiell höhere oder niedrigere Messwerte erzielt werden als mit einer anderen und ob die Abweichung der Methoden oder die Streuung der Abweichungen von der Größe der Werte abhängt.

Tabelle 5 Durchschnittliche Differenzen (=Bias), Standardabweichung (SD) der Differenzen und 95 %iges-Übereinstimmungsintervall gegeben durch Bias – 2 x SD (= X – 2 · SD) bis Bias + 2 x SD (= X + 2 · SD) für alle Messungen und für die, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor eine Rezirkulation gemessen wurde (= *Rezirkulierer*)

Methoden	n	Bias	SD Bias	X – 2 · SD	X + 2 · SD
Transonic HD01 gegen Hb-Methode	172	3,93	5,91	-7,90	15,75
HST-Methode Hb-Methode gegen HST-Methode	138	4,03	7,15	-10,28	18,34
<i>Rezirkulierer</i>					
Transonic HD01 gegen Hb-Methode	56	1,73	9,21	-16,69	20,16
HST-Methode Hb-Methode gegen HST-Methode	51	2,35	9,48	-16,61	21,31
	51	1,27	10,10	-18,92	21,46

Aus dieser Auswertung wird ersichtlich, dass bei Betrachtung aller Messungen die Übereinstimmung der Hb-Methode mit der Referenzmethode Transonic HD01 im Vergleich zur HST-Methode am besten ist. Das 95 %ige-Übereinstimmungsintervall reicht von -7,9 % bis 15,75 % Rezirkulation und ist damit am engsten gehalten. Die durchschnittliche Abweichung der Hb-Methode von der Referenzmethode liegt mit 3,93 % geringfügig besser als die der HST-Methode mit 4,03 %. Dass heißt, dass man mit der Hb-Methode im Mittel eine vorhandene Rezirkulation mit 3,93 % überschätzt bzw. mit 4,03 % bei der HST-Methode.

Ähnlich verhält sich die Situation beim Vorhandensein einer echten Rezirkulation. Auch hier stimmt die Hb-Methode am besten mit der Referenzmethode überein. Diesmal mit 1,73 % mit deutlich geringerer durchschnittlicher Abweichung, jedoch mit etwas breiterem 95 %igen-Übereinstimmungsintervall (-16,69 % bis 20,16 %). Die HST-Methode erfasst eine vorhandene Rezirkulation mit durchschnittlich 2,35 % mehr.

Beim Vergleich der beiden „Labormethoden“ untereinander zeigt sich, dass die HST-Methode eine Rezirkulation im Vergleich zur Hb-Methode überschätzen würde (0,57 % bei allen Messungen bzw. 1,27 % bei tatsächlich vorliegender Rezirkulation).

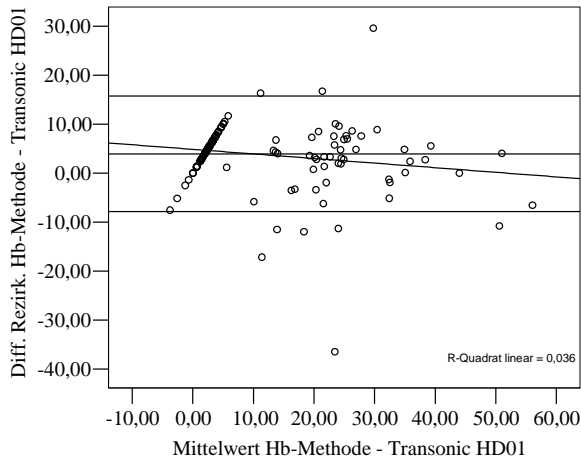


Diagramm 8 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte (n = 172)

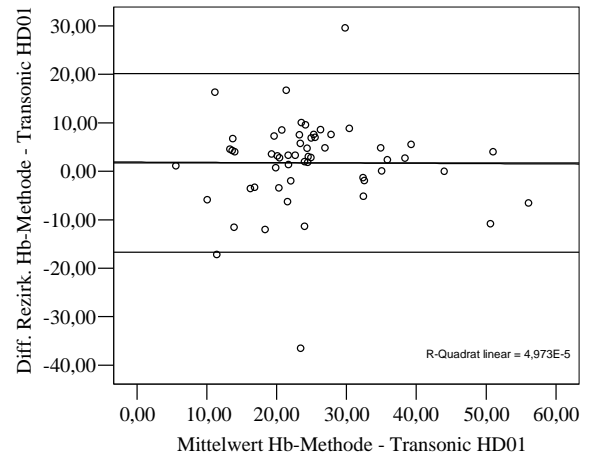


Diagramm 9 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte für alle Rezirkulierer (n = 56)

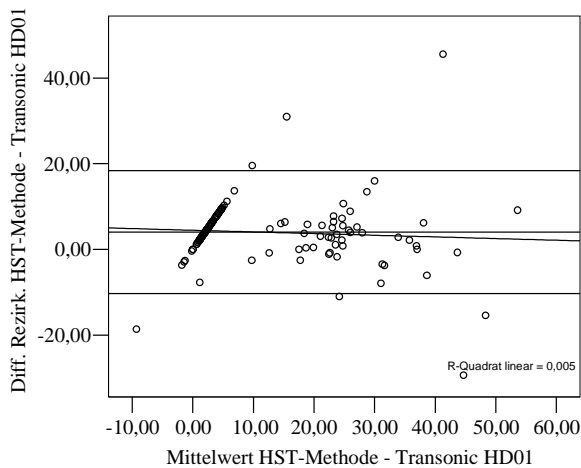


Diagramm 10 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und HST-Methode gemessenen Rezirkulationswerte (n = 138)

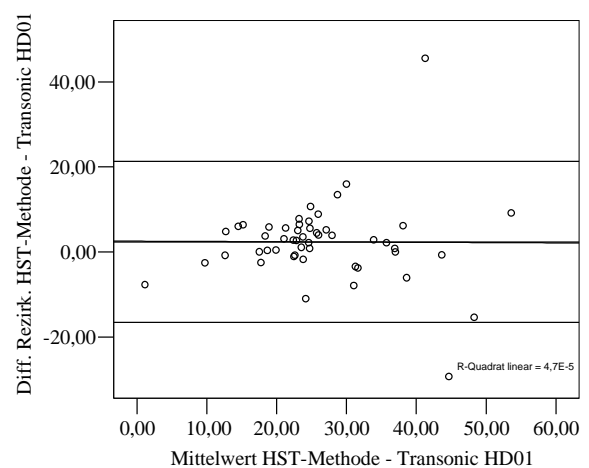


Diagramm 11 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und HST-Methode gemessenen Rezirkulationswerte für alle Rezirkulierer (n = 51)

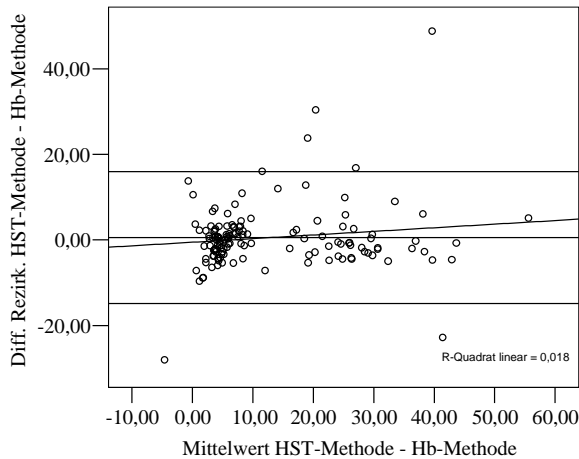


Diagramm 12 Bland-Altman-Plot der mit HST-Methode und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte (n = 138)

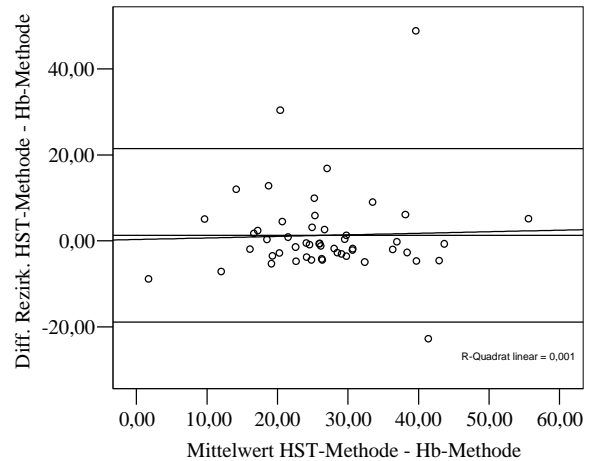


Diagramm 13 Bland-Altman-Plot der mit HST-Methode und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte für alle Rezirkulierer (n = 51)

3.6 Schwellenwertbestimmung

Die bisherige Auswertung der Daten hat gezeigt, dass die beiden „Labormethoden“ eine gute Übereinstimmung mit der Referenzmethode zeigen, vor allem, wenn man nur die Fälle betrachtet, bei denen eine wahre Rezirkulation vorliegt. Die schlechtere Übereinstimmung in Hinsicht auf alle Messungen muss also durch Messungenauigkeit bei den Fällen auftreten, in denen keine Rezirkulation anwesend ist. Auf Grund dieser Erkenntnis wurde nun für beide „Labormethoden“ derjenige Messwert gesucht, der unter Zugrundelegung der Messergebnisse mit der Referenzmethode Transonic HD01 eine bestmögliche Aussage hinsichtlich des Vorhandenseins einer Rezirkulation ermöglicht. Für die Hb-Methode liegt dieser Schwellenwert bei $\geq 12\%$ für das Vorhandensein einer Rezirkulation. Bei Annahme dieser Grenze würden auf Grundlage aller ermittelten Daten 5 von 56 vorhandenen Rezirkulationen als solche nicht erkannt, jedoch die Abwesenheit einer Rezirkulation in allen Fällen (n = 116) richtig diagnostiziert werden (siehe Tabelle 6). Der Schwellenwert, der die geringsten Fehler bei der Diagnostik der Rezirkulation hervorruft, ist bei der HST-Methode ebenfalls $\geq 12\%$. Damit ließen sich 49 der 51 messbaren Rezirkulationen richtig erkennen. In 3 von 87 Fällen würde eine Rezirkulation vermutet werden, obwohl diese nicht vorhanden wäre (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6 Einteilung der Messergebnisse bei einer Schwelle von ≥ 12 % für die Hb-Methode im Vergleich zur Referenzmethode Transonic HD01

Hb-Methode	Rezirkulation +	Rezirkulation -
Rezirkulation +	51	5
Rezirkulation -	0	116

Tabelle 7 Einteilung der Messergebnisse bei einer Schwelle von ≥ 12 % für die HST-Methode im Vergleich zur Referenzmethode Transonic HD01

HST-Methode	Rezirkulation +	Rezirkulation -
Rezirkulation +	49	2
Rezirkulation -	3	84

Daraus ergeben sich für die Hb-Methode eine Sensitivität von 91,7 % und eine Spezifität von 100 %. Entsprechend liegen die Sensitivität für die HST-Methode bei 96,1 % und die Spezifität bei 96,6 %.

Alle Fälle, bei denen es zu einer Fehlbestimmung der Rezirkulation mit den Labormethoden im Vergleich zur Referenzmethode Transonic HD01 kam, wurden in der unten stehenden Tabelle aufgeführt. In den ersten sechs Fällen hätte sowohl bei der Hb- als auch bei der HST-Methode somit eine Rezirkulation von ≥ 12 % vorliegen müssen, in den letzten drei Fällen eine von < 12 %.

Tabelle 8 Auflistung der Fälle, bei denen eine Fehlbestimmung der Rezirkulation in Prozent im Vergleich zur Referenzmethode Transonic HD01 durch die Hb- und HST-Methode unter Verwendung des Grenzwertes von ≥ 12 % auftrat; in der letzten Zeile ist die Summe der Fehlbestimmungen aufgeführt

Lfd. Nr.	Fallnummer	Transonic HD01	Hb-Methode	HST-Methode
1	30	5	6,15	-2,72
2	152*	11	15,58	8,44
3	74	13	7,14	12,2
4	82	20	8,14	20,12
5	119	20	2,82	-
6	50	42	5,19	35,59
7	39	0	2,74	13,68
8	53	0	3,49	19,57
9	26	0	7,14	30,97
Summe	-	-	5	5

* inverser Anschluss

4. Diskussion

Der Gefäßzugang zur Hämodialyse stellt nach wie vor die Lebensader für dialysepflichtige Patienten dar. Er wird deshalb in der Literatur als „Achillesferse“ [70] oder „schwächstes Glied“ [16, 17, 19] der Nierenersatztherapie bezeichnet. Ein idealer Gefäßzugang sollte möglichst einen für die Dialyse adäquaten Blutfluss gewährleisten, für ein ganzes Dialyseleben nutzbar sein und eine geringe Komplikationsrate aufweisen [70]. Die Realität sieht jedoch anders aus. Zahlreiche Komplikationen wie Infektionen, Stealsyndrome mit Wundheilungsstörungen oder gar drohender Amputationsgefahr der nachgeschalteten Extremität, Blutungen, Aneurysmabildungen, Fisteldysfunktionen mit konsekutiver schlechterer Dialysequalität und den sich daraus ergebenden Problemen stehen diesem Idealbild entgegen und stellen somit ein erhebliches Problem für den einzelnen Patienten und das Gesundheitssystem dar. Ungefähr ein Viertel aller Krankenhauseinweisungen und Hospitalisationstage dialysepflichtiger Patienten stehen im Zusammenhang mit dem Dialysezugang und seinen mannigfaltigen Komplikationen [16, 24, 37, 58]. Die alleinigen Kosten der stationären Behandlung von Fisteldysfunktionen in den USA zum Beispiel betragen jährlich geschätzt > 500 Millionen US Dollar. Rechnet man die Kosten für die ambulante Versorgung und Behandlung hinzu, fallen damit geschätzte Kosten von ungefähr 1.000 Millionen US Dollar pro Jahr an [27, 58, 70].

Der Gefäßzugang des Dialysepatienten ist also auch maßgeblich für die Mortalität und Morbidität verantwortlich. Die Abnahme der Dialyседosis – gemessen als Kt/V – um 0,1, z.B. durch eine Dysfunktion im Gefäßzugang, führt zu einer 7 %igen Mortalitätserhöhung, zu einer häufigeren Krankenhauseinweisung und einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer [47, 87]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der Dialyседosis in den USA 8.000 bis 16.000 Leben pro Jahr retten könnte [62]. Aber auch die Art des Dialysezugangs spielt eine entscheidende Rolle. So zeigen arteriovenöse (av) Fisteln im Vergleich zu av-Grafts eine längere Lebensdauer und bessere Offenheitsraten, geringere Infektionsraten und führen zu weniger und kürzeren stationären Aufenthalten [24, 27, 39, 49, 87, 88]. Eindeutig schlechter – was die Prognose der Patienten betrifft – schneiden die zentralvenösen Katheter ab. Hier stehen den Vorteilen der einfachen Im- und Explantation, sofortigen Benutzung ohne Punktionen, Fehlen einer kardiopulmonalen Rezirkulation und eines Stealsyndroms jedoch ein deutlich schlechteres

Überleben, ein erhöhtes Infektionsrisiko und schlechtere Flussverhältnisse mit eingeschränkter Dialysequalität gegenüber [18, 20, 27, 63, 87] .

Daraus wird ersichtlich, dass dem Dialysezugang bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, sei es bei der Auswahl der Art (Katheter, Kunststoffimplantat, native Fistel), bei der Sorgfalt der Implantation oder aber bei der Pflege und Überwachung der Funktionstüchtigkeit große Aufmerksamkeit zu widmen ist. Die Anzahl der Lokalisationen, an denen Dialysezugänge am Patienten geschaffen werden können, ist begrenzt und bei einigen Patienten auf Grund ihrer Komorbidität schon von vornherein eingeschränkt – wenngleich immer wieder neue, z. T. auch erfolgreiche Methoden (z.B. der arterioarterielle Loop), zur Schaffung eines Dialysezugangs vorgestellt werden [90]. Dadurch und durch das verbesserte Leben an der Dialyse und die zunehmenden Patientenzahlen auf der einen Seite, jedoch konstant bleibende Zahlen für Nierentransplantationen auf der anderen Seite, wird die Prävention potentieller Fistelanlageorte und die Verlängerung der Lebensdauer vorhandener Zugänge zu einer zunehmend wichtigeren Aufgabe [30, 87].

Gerade im letztgenannten Punkt ergeben sich Möglichkeiten, dem Patienten unnötige stationäre Aufenthalte, eventuell sogar den Verlust des Dialysezugangs mit der Notwendigkeit einer Neuanlage zu ersparen, ihm Lebensqualität zu sichern und nicht zuletzt Kosten zu senken. Es wird mehr und mehr der Ruf laut, so genannte Dialysezugangs-Qualitäts-Überwachungs-Programme flächendeckend und regelmäßig in Dialyseeinrichtungen einzuführen [35, 78].

Solche Programme beinhalten eine breite Palette an Untersuchungen, die auf Grund ihrer verschiedenen Aussagekraft in unterschiedlichem Ausmaß miteinander kombiniert werden. Verschiedene Autoren haben damit gute Erfolge in Bezug auf die Reduktion der Fistelthrombosen erzielen können. BUTTERLY et al. [16, 17] konnte mit Hilfe einer regelmäßigen Venendruck- und Rezirkulationsmessung mit der HST-Methode in Kombination mit klinischen Zeichen einen dreifachen Rückgang der av-Thromboserate verzeichnen. GALLEGO BEUTER et al. [30] konnten mit einem ähnlichem Programm unter Hinzunahme der Flussbestimmung im Zugang eine signifikant verbesserte Offenheitsrate sowohl für av-Fisteln als auch für Prothesen erreichen. McCARLEY et al. [59] fanden in der ultraschallgestützten Blutflussbestimmung die beste Methode, um die Thromboserate und die in diesem Zusammenhang entstehenden Kosten zu reduzieren. Weitere ähnlich positive Ergebnisse finden sich bei TREROTOLA et al. [85], LEVY et al. [50], BESERAB et al. [8] und SAFA et al. [73]. Bemerkenswert ist auch der Umstand,

dass auf Grund dieser Überwachungsprogramme die chirurgischen Eingriffe zugunsten von perkutanen transluminalen Angioplastien deutlich zurückgingen. LOPOT et al. [53] zeigten, dass die chirurgische Interventionsrate von > 70 % innerhalb von vier Jahren durch Einführung eines solchen Fistelüberwachungsprogrammes auf 10 % bis 15 % abfiel. Auch ein versehentlich vertauschter Anschluss der Blutschläuche in Unkenntnis der anatomischen Verhältnisse des Shunts kann durch regelmäßige Messung der Rezirkulation aufgedeckt werden [23]. BESARAB [4], KRISPER [46] und SHAPIRO [79] zeigten mit ihren Untersuchungen, in denen 50 % bzw. 82 % der Rezirkulationen auf diesen Umstand zurückzuführen war, dass dies keine Seltenheit ist.

All diese Bestrebungen und Ergebnisse gipfelten 1997 in der Erstellung der so genannten K/DOQI – Guidelines durch die National Kidney Foundation, die u. a. die Gewährleistung einer hohen Dialyseeffektivität, einer möglichst langen Lebensdauer des Dialysezugangs und damit eines besseren Überlebens und Lebensqualität der Dialysepatienten zum Ziel haben [60]. Diese sind mittlerweile im Jahr 2000 überarbeitet wurden [61]. Es werden die verschiedenen Methoden in ihrer Wertigkeit und im Hinblick ihres Einsatzes bei den unterschiedlichen Gefäßzugängen beschrieben. Für Kunststoffprothesen sollten die Volumenflussmessung und die Messung des statischen oder dynamischen Venendrucks bevorzugt und mit brauchbaren Methoden kombiniert werden. Dazu zählen die Messung der Rezirkulation mit HST-/ Nicht-HST-Methoden, Registrierung eines erhöhten negativen arteriellen Vorpumpendrucks, klinische Untersuchungsbefunde, wie z.B. Puls, Schwirren über der Fistel, Ödem an der zugangstragenden Extremität, verlängertes Bluten nach Nadelentfernung usw. und Untersuchungen mittels der Duplexsonographie [49, 54, 65]. Ebenso sollten ein unerklärlicher Abfall des Kt/V oder der Harnstoffreduktionsrate zu weiterer Diagnostik führen.

Bei den nativen av-Fisteln eignen sich indirekte Flussmessungen, wie z.B. durch Bestimmung des statischen oder dynamischen Venendrucks, auf Grund anderer anatomischer Gegebenheiten dieser Zugänge (z.B. Ausbildung von Kollateralen bei Vorhandensein einer Stenose) eher weniger. Die direkte Flussmessung und die Bestimmung der Rezirkulation stehen hier im Vordergrund [6, 29]. Unabhängig vom Verfahren sollten alle Kontrollmaßnahmen in regelmäßigen Abständen – je nach apparativem Aufwand mindestens einmal pro Monat, bei einfachen Methoden auch wöchentlich – erfolgen, um auf Trends entsprechend frühzeitig und rechtzeitig mit Interventionen reagieren zu können.

Trotz der guten Erfolge der Fistelüberwachungsprogramme und der beschriebenen Leitlinien scheint es erstaunlich, dass z.B. in den Niederlanden nur 6 % der Dialysezentren regelmäßig eine Rezirkulationsmessung, je 11 % eine Duplexsonographie bzw. eine Angiographie und 31 % eine Venendruckmessung vornehmen [26]. Erst wenn Probleme offensichtlich werden, werden die weniger benutzten, technisch aufwändigeren Verfahren von 79 % bis 100 % der Zentren eingesetzt. Die Verteilung dieser Zahlen zugunsten der einfachsten Methode (Venendruckmessung) lässt den Schluss zu, dass aufwändigere Untersuchungstechniken trotz ihres vermeintlichen hohen prädiktiven Wertes hinsichtlich ihrer Erkennung von Fisteldysfunktionen nicht routinemäßig verwendet werden.

Bei den im europäischen Raum vorherrschenden nativen av-Fisteln [82] stellen im Rahmen der Fistelüberwachung die Bestimmung des Blutflusses in der Fistel und die Messung einer eventuell vorhandenen Rezirkulation zwei der Hauptsäulen dar. Während ersteres ohne z. T. teuren apparativen Aufwand und qualifiziertes Personal kaum möglich ist, gibt es bei der Bestimmung der Rezirkulation durchaus neben aufwändigeren Methoden einfachere, die den routinemäßigen Einsatz dieser Verfahren erleichtern. Viele Autoren [16, 17, 30] nutzten die Rezirkulationsmessung – trotz des Umstandes, dass eine auftretende Rezirkulation ein relatives Spätsymptom bei Fisteldysfunktion ist – in ihren Überwachungsprogrammen als einfache Methode und konnten damit gute Erfolge erzielen. Als erste etablierte und weit verbreitete Methode zur Bestimmung der Rezirkulation in Dialysefisteln fand die klassische 3-Proben-HST-Methode, mit der Notwendigkeit einer dritten Punktion am kontralateralen Arm, als Goldstandard Anwendung. Die Nachteile dieser Methode waren, abgesehen von der den Patienten belastenden dritten Punktion und dem daraus resultierenden Blutungsrisiko unter Vollheparinisierung während der Dialyse, eine große Schwankungsbreite der Messergebnisse, schlechte Reproduzierbarkeit [64] und eine deutliche Überschätzung der Rezirkulation. Die Ursachen dafür liegen im Vorhandensein eines Ungleichgewichts bei der Verteilung des Harnstoffs während der Dialyse. So kommt es, bedingt durch Vasokonstriktion und schlechtere Durchblutung der anderen Extremität, zur Ausbildung eines venovenösen Dysäquilibriums, was mit höheren HST-Werten in den peripheren Venen im Vergleich zu den großen Venen einhergeht. Als zusätzliche Fehlerquellen werden ein arteriovenöses Dysäquilibrium (kardiopulmonale Rezirkulation) und Schwankungen bei der Bestimmung von HST im Labor genannt [34, 80, 81]. Aus diesen Gründen wurde diese klassische Art der Rezirkulationsmessung zugunsten anderer, modifizierter Verfahren verlassen. Allen gemeinsam ist der Verzicht

auf die dritte Punktion einer peripheren Vene (2-Nadel-Methode), um vor allem dem venovenösen Dysäquilibrium zu entgehen. Diese Probe wird ersetzt durch Blut, welches aus der arteriellen Dialylenadel gewonnen wird, nachdem die Dialysebedingungen so verändert wurden, dass eine Kontamination mit rezirkulierendem Blut vermieden wird. Manche Autoren empfehlen die Probeentnahme vor Beginn der HD [44] oder kurz nach HD [66]. Als Standard hat sich jedoch die Slow-Flow- oder Stop-Flow-Methode durchgesetzt. Nach Gewinnung der Blutproben vor und nach dem Dialysator wird die Blutpumpe entweder gestoppt oder auf Flussgeschwindigkeiten von 50 bis 120 ml/min [40, 80] gestellt, die eindeutig niedriger als die im Dialysezugang sind. Dies soll eine Rezirkulation sicher ausschließen. Anschließend erfolgt die Blutentnahme aus dem arteriellen Schenkel des Systems nach Spülung oder Verwerfung von eventuell noch im Schlauchsystem befindlichen Mischblutes bei der Stop-Flow-Methode bzw. direkt aus dem arteriellen Schenkel bei der Slow-Flow-Methode. Dies sollte möglichst zeitnah innerhalb der ersten 30 Sekunden erfolgen, um den HST-Rebound aus dem Gewebe, der sofort nach Stopp oder Reduktion des extrakorporalen Blutkreislaufs auftritt, nicht mit zu erfassen [80, 83, 86]. Die damit gemessene Rezirkulation wird im Vergleich zur klassischen 3-Nadel-Methode geringer, so dass sich die empfohlene Schwelle für das Vorhandensein einer Rezirkulation im Zugang von 15 bis 20 % [21, 80, 81] auf (5 bis) 10 % senkt [40, 61, 76, 80].

Daneben entwickelten sich weitere Techniken, um die Bestimmung der Rezirkulation in Dialysezugängen genauer, reproduzierbarer und sicherer zu erfassen. Diese bedienen sich entweder verschiedener Indikatorsubstanzen, wie z.B. Mannitol [42], hypertone Kochsalzlösung [38], Glukose [56], die sich nach Injektion in das venöse Blutschlauchsystem bei vorhandener Rezirkulation im arteriellen Schlauchsystem wenig später nachweisen lassen oder detektieren auf verschiedene Art und Weise eine Verdünnung im arteriellen Schenkel nach vorangegangener Injektion einer isotonen Kochsalzlösung in den venösen Schenkel. Als Abwandlung der letztgenannten Methode kann auch die Registrierung der „arteriellen“ Temperatur, z.B. mittels Bluttemperaturmonitor (Fa. Fresenius), nach kurzer Abkühlung des venösen Blutes durch Reduzierung der Dialysattemperatur aufgefasst werden [12, 41, 47, 74, 75,]. Vielen dieser Methoden ist gemeinsam, dass es eines z. T. sehr kostspieligen Equipments bedarf, sei es bei der Detektierung der Verdünnung durch Änderung der optischen Dichte [33], eines magnetischen Feldes [52], der Leitfähigkeit [13], des Hämatokrit-Wertes [51] oder der Ultraschallgeschwindigkeit [23, 55]. Letztere Methode hat sich jedoch durch ihre

Genauigkeit und Reproduzierbarkeit als aktuelle „Goldstandardmethode“ etabliert [53] und wurde in der vorliegenden Arbeit als Referenzmethode verwendet. Weniger kostspielig ist der laborchemische Nachweis der Verdünnung mittels im Blut befindlicher Substanzen. So wurde neben einer Kalium-basierten Verdünnungsmethode [14] auch die Bestimmung von Hämatokrit [3] und Hämoglobin vorgeschlagen [43, 72].

In vorliegender Arbeit sollte die bisher wenig oder nur in geringen Fallzahlen publizierte Hb-Methode in größerem Umfang getestet, mit einer Referenzmethode verglichen und für den Einsatz als Routinetest im Rahmen eines Fistelüberwachungsprogrammes evaluiert werden. Die Stop-Flow-Variante der HST-Methode wurde in vorliegender Arbeit mit in den Methodenvergleich einbezogen.

Mit dem als Referenzmethode verwendeten Transonic HD01 – Monitor konnte in 12 Fällen (9,4 %) eine Rezirkulation bei den insgesamt 128 Dialysezugängen gesichert werden. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei anderen Autoren, wonach pathologische Verhältnisse in Form einer Rezirkulation bei bis zu 10,7 % des Patientengutes vorlagen [1, 23, 79]. Dies zeigt deutlich auf, dass eine regelmäßige Messung der Rezirkulation bei allen Dialysepatienten unbedingt empfehlenswert ist.

Die Messung der Rezirkulation mittels Ultraschall zeigte, wie bei vielen anderen Autoren, die kleinsten Werte für die Rezirkulation im Vergleich zu den beiden anderen Messmethoden [1, 3, 23, 55, 75]. Die niedrigsten Rezirkulationswerte in unserem Messfeld lagen bei 3 % und 5 %. Es wird jedoch vermutet, dass die Schwelle der Sensitivität bei einer Rezirkulation über 5 % liegen soll. Da niedrigeren Rezirkulationsraten klinisch keine große Relevanz beigemessen wird, kann dieser Umstand relativ vernachlässigt werden [1, 3].

Aufgrund der Möglichkeit der Durchführung dieser Methode zu jedem Zeitpunkt während der Dialyse, der großen Genauigkeit und Zuverlässigkeit, stellt sich die Frage nach dem Einsatz als Routineverfahren zur Messung der Rezirkulation. Neben den hohen Anschaffungskosten stehen der Zeitaufwand für den Aufbau der Versuchsanordnung, die Kalibrierung der Geräte, die Messung selbst und die Durchführung durch qualifiziertes Personal im Raum. Aus Praktikabilitätsgründen scheint die Benutzung der Ultraschallmethode für den Routinegebrauch, z.B. monatliche Messungen bei allen Patienten, daher nicht geeignet [49].

In Praxi stehen bei der Anwendung einer Methode eine hinreichende Genauigkeit, verbunden mit größtmöglicher Einfachheit der Durchführung und geringeren Kosten im Vordergrund.

Trotz ihrer bekannten und scheinbar unvermeidbaren Fehler findet die HST-Methode in ambulanten Dialyseeinrichtungen die größte Akzeptanz [72]. Obwohl durch die Modifizierung der Methode von der 3-Nadel-Technik zur 2-Nadel-Technik eine Verbesserung hinsichtlich der Genauigkeit durch Umgehung des venovenösen Dysäquilibriums erreicht werden konnte, bleibt diese Methode im Vergleich zu anderen Methoden trotz alledem die Ungenaueste. Dazu trägt zum Beispiel bei, dass sich das arteriovenöse Dysäquilibrium methodenbedingt nicht vermeiden lässt. Weiterhin kommt es nach Flussverringering/ -stopp im extrakorporalem Kreislauf zum sofortigen HST-Rebound aus dem Gewebe, um dieses Dysäquilibrium auszugleichen [40, 50, 80, 83], so dass die Zeit bis zur Gewinnung der dritten Probe wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Rezirkulationsmessung hat. Aus diesem Grund ist eine peinlich genaue [76] Probengewinnung möglichst innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Veränderung der Flussbedingungen [80] essentiell. THOMAS et al. untersuchten den Einfluss der Dauer des Pumpenstillstandes und fanden, dass ein einminütiger längerer Pumpenstillstand zu einer Erhöhung der Rezirkulation von ca. 6 % führte [83]. Diese beschriebenen Fehlerquellen, gepaart mit der größeren Standardabweichung der HST-Werte im Labor [34, 72], können in der Summe einen großen Gesamtfehler ergeben, der die Ungenauigkeit und schlechte Reproduzierbarkeit der HST-Methode erklären würde. Die maximale zufällige relative Messabweichung im Labor liegt für Harnstoff (HST 2 %) doppelt so hoch wie für Hämoglobin (Hb 1 %). Im Vergleich zu den beiden anderen Verfahren ist für die HST-Methode mit einer Streubreite von -18,63 % bis 64,06 % der größte Bereich zu nennen. Diese zum Teil erheblich im Minusbereich ermittelten HST-Werte können daneben auch auf Probenentnahmefehler, Fehler bei der Probenetikettierung oder methodenbedingt ihre Ursache haben. Einige Autoren, u. a. HESTER et al., beschrieben ebenfalls im Minusbereich liegende HST-Werte [34]. Die übrigen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen bei gleicher Methode (Stop-Flow) sehr gut mit denen in der Literatur überein. So finden sich in der Literatur bei der Stop-Flow-Methode in Dialysezugängen ohne Rezirkulation eine mittlere Rezirkulation von 3,7 % bei THOMAS et al. [83], 4,7 % bei HESTER et al. [34], 6,04 % bei BASILE et al. [3] und 6,4 % bei VAN STONE [86], welche mit der mittleren Rezirkulation von 5,01 % in der Arbeit übereinstimmen. Die mittlere Rezirkulation bei vorhandener Rezirkulation, d.h. bei inversem Anschluss der

Blutschläuche, betrug in den durchgeführten Untersuchungen 27,36 % und deckt sich mit dem Ergebnis von HESTER et al. (27,1 %) [34].

Die Harnstoffmethode, verglichen mit der Referenzmethode Transonic HD01, wies in den durchgeführten Messungen eine hohe Korrelation ($r = 0,811$) auf. Dieser Zusammenhang lässt bei alleiniger Betrachtung der Fälle, in denen eine Rezirkulation vorlag, etwas nach ($r = 0,716$), was sicherlich auf die große Streubreite der Messwerte der HST-Methode in diesen Fällen zurückzuführen ist. DEPNER et al. [23] konnten bei inversem Blutschlauchanschluss einen wesentlich stärkeren Zusammenhang der beiden Meßmethoden ($r = 0,9156$) feststellen. In der statistischen Analyse zeigte die HST-Methode bei Betrachtung aller Messwerte statistisch signifikante Unterschiede zur Referenzmethode. Dies wird auch von BASILE et al. bestätigt [3]. Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der beiden Methoden, wenn gesondert die Fälle analysiert werden, in denen eine Rezirkulation besteht. Dies deutet daraufhin, dass größere Unterschiede in den Messungen bei nicht vorhandener Rezirkulation vorliegen müssen, also in den Fällen, die mit weniger klinischer Relevanz einhergehen. Die gute Übereinstimmung der beiden Methoden konnte auch in der Bland-Altman-Analyse gezeigt werden. Um die Fehlerquelle in den Bereichen fehlender oder geringer Rezirkulation weitestgehend auszuschalten, empfiehlt es sich bei der Verwendung der HST-Methode einen Schwellenwert zu verwenden, ab dem eine Rezirkulation im Dialysezugang vermutet wird [61]. Die Empfehlungen in der Literatur liegen relativ übereinstimmend bei > 10 % [3, 40, 61, 76, 80]. In der vorliegenden Arbeit konnte geringfügig abweichend von diesem empfohlenen Wert ein optimaler Schwellenwert von ≥ 12 % ermittelt werden. Damit wurden von 51 tatsächlich vorliegenden Rezirkulationen 49 erkannt (Sensitivität 96,1 %). In 3 von 87 Fällen resultierten falsch positive Ergebnisse (Spezifität 96,6 %). KAPOIAN et al. [40] konnten alle rezirkulierenden und nicht rezirkulierenden Fisteln mit einem Schwellenwert von 10 % sicher identifizieren (Sensitivität 100 %; Spezifität 100 %).

Die Ergebnisse der Hb-Methode ähneln denen der HST-Methode. Allerdings sind der Mittelwert, die Standardabweichung sowie die Streuung etwas geringer. Die Hb-Methode kommt im Mittel (25,74 %) bei vorhandener Rezirkulation nah an den Mittelwert (24,0 %) der Referenzmethode. Liegt keine Rezirkulation vor, misst die Hb-Methode im Mittel eine Rezirkulation von 4,98 %. BASILE et al. [3] messen mit 2,91 % einen etwas kleineren Mittelwert. Der Versuchsaufbau dieser Studie war so angelegt, dass die zweite Probe nach 18 Sekunden gewonnen wurde und somit der Einfluss der kardiopulmonalen Rezirkulation

vermieden werden sollte. Trotzdem unterschieden sich die Hb-Methode und die auch dort benutzte Transonic HD01-Methode signifikant voneinander. Dieses Ergebnis konnte auch in vorliegender Arbeit bestätigt werden. Ähnlich wie bei der HST-Methode gibt es diesen signifikanten Unterschied bei der alleinigen Betrachtung der Fälle, in denen eine Rezirkulation vorlag, nicht mehr.

Die Stärke der Korrelation zur Referenzmethode ist noch als hoch ($r = 0,762$) einzuschätzen, ist jedoch etwas geringer als beim Vergleich HST-Methode mit Transonic HD01-Methode ($r = 0,811$). Beschränkt man sich jedoch allein auf die Rezirkulierer, so ist ersichtlich, dass der Zusammenhang ($r = 0,590$ – mittlere Korrelation) zwischen der Hb-Methode und der Transonic HD01-Referenzmethode nachlässt.

Die Gegenüberstellung der beiden Labormethoden (HST; Hb) zeigt für alle Messungen eine hohe ($r = 0,711$) Korrelation auf. Dieses Ergebnis differiert mit den in der Literatur zu findenden Werten von RETTKOWSKI et al. [72], die zwischen beiden Methoden einen sehr hohen Zusammenhang von $r = 0,96$ nachweisen konnten. Ungeachtet dessen zeigen die beiden Labormethoden in der vorliegenden Arbeit in ihren Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede.

Ähnlich wie die HST-Methode zeigt die Hb-Methode in der Bland-Altman-Analyse eine gute Übereinstimmung mit der Referenzmethode, allerdings mit einer geringeren Streubreite.

In den geringeren Rezirkulationsmessbereichen werden die Werte maßgeblich durch die kardiopulmonale Rezirkulation beeinflusst. Nach simultanem Anschluss der Blutschläuche und Start der Blutpumpe mit angestrebter Zielgeschwindigkeit von 300 ml/min vergehen ca. 25 - 30 Sekunden bis das Blut den Patienten im venösen Schenkel des Blutschlauchsystems wieder erreicht. Nach Untersuchungen von SCHNEDITZ et al. [74] mit dem Bluttemperaturmonitor ist mit dem Auftreten einer kardiopulmonalen Rezirkulation nach 15 bis 25 Sekunden zu rechnen, so dass in der hier verwendeten Versuchsanordnung die kardiopulmonale Rezirkulation immer ein Bestandteil der Messungen ist und eine Gesamtrezirkulation gemessen wird – kardiopulmonale und Fistelrezirkulation. Dabei wird die kardiopulmonale Rezirkulation im Mittel auf $9,4 \pm 2,4$ % geschätzt [75]. Um diesem Effekt zu entgehen, schlagen einige Autoren, wie z.B. BASILE et al. [3] vor, die zweite Blutprobe 18 Sekunden nach dem Starten der Blutpumpe mit Zielgeschwindigkeit zu entnehmen. Dabei scheint es zum einen fraglich, ob sich während dieser kurzen Zeit aufgrund der Widerstände im extrakorporalen Kreislauf und der Blutviskosität die gewünschte effektive Blutflussgeschwindigkeit einstellt. Zum anderen

lässt sich aufgrund der Untersuchungen von SCHNEDITZ et al. [74] nicht sicher ausschließen, ob nach dieser Zeit nicht eventuell doch Teile der kardiopulmonalen Rezirkulation in der Probe mit erfasst werden. Dazu kommt, dass das Gewinnen der zweiten Probe nach einer so kurzen vorgegebenen Zeit die Methode verkompliziert und eine mögliche Fehlerquelle schafft.

Aus den oben genannten Gründen scheint es, ebenso wie bei der HST-Methode, auch bei der Hb-Methode sinnvoll, einen Schwellenwert einzuführen, ab dem eine Rezirkulation in Dialysezugängen vermutet werden sollte. Dieser Schwellenwert liegt aufgrund der hier durchgeführten Untersuchungen mit der Transonic HD01-Methode als angenommene Referenzmethode ebenfalls bei $\geq 12\%$. Mit diesem Schwellenwert ließen sich 51 von 56 tatsächlich vorliegenden Rezirkulationen erkennen (Sensitivität 91,7 %). Bei genauerer Betrachtung der fünf falsch bestimmten Fälle zeigt sich, dass lediglich drei Fälle klinisch eine eindeutige Relevanz bei Rezirkulationen zwischen 20 % und 42 % (gemessen mit Transonic HD01) haben. Bei den beiden anderen Fällen (5 % und 13 % Rezirkulation) zeigen die beiden Labormethoden übereinstimmend eine auffallend niedrige Rezirkulation an, so dass in diesen Fällen auch die schon erwähnte Ungenauigkeit der Referenzmethode bei niedrigeren Rezirkulationsraten diskutiert werden kann.

Alle Fälle, in denen keine Rezirkulation vorlag ($n = 116$), wurden als solche richtig erkannt (Spezifität 100 %). Damit kann die Hb-Methode – ähnlich wie die HST-Methode – als ausreichend genau zur Erfassung der Rezirkulation in Dialysezugängen vor allem beim Einsatz als Screening-Verfahren bezeichnet werden. Allerdings sollte die Reproduzierbarkeit der Hb-Methode in einer größeren Anzahl von Wiederholungsmessungen evaluiert und bestätigt werden.

Von einigen Autoren wird es als vorteilhaft angesehen, dass bei bestimmten Methoden zur Rezirkulationsmessung das Ergebnis sofort vorliegt [23, 74] und als nachteilig, dass z.B. bei den „Labormethoden“ die Zeit des Transportes und der Bearbeitung der Proben abgewartet werden muss. Bei Verwendung der Hb-Methode als Screening-Methode mit regelmäßigem (z.B. monatlichen) Einsatz ist die Aussage des Verlaufes bzw. des Trends mehr wert als eine punktuelle Messung [61], so dass dieser angebliche Nachteil relativiert werden muss. In ähnlichem Zusammenhang muss der als eventueller Nachteil angesehene Umstand betrachtet werden, dass die Messung der Hb-Methode nur am Anfang einer Dialysebehandlung durchzuführen ist. Für einige Patienten könnte sich jedoch eine methodenbedingte zusätzliche Belastung durch die initiale Infusion der Kochsalzspüllösung ergeben. Dies betrifft vor allem diejenigen, die mit größeren

interdialytischen Gewichtszunahmen zu kämpfen haben und solche, die kardial stärker kompromittiert sind. Da das Füllvolumen des Schlauchsystems ca. 200 bis 250 ml beträgt, ergibt sich daraus bei einer durchschnittlichen Dialysedauer von vier Stunden eine Mehrbelastung bei der Ultrafiltrationsrate von ca. 50 ml pro Stunde.

Abschließend lässt sich Folgendes feststellen:

Die Hb-Methode besticht im Vergleich zu anderen Methoden der Rezirkulationsmessung durch die Einfachheit in ihrer Anwendung und des zugrunde liegenden physikalischen Prinzips. Sie ist kostengünstig und kann in der Praxis bei Vorhandensein eines Gerätes zur ambulanten Bestimmung von Hämoglobin (z.B. im Rahmen einer Blutgasanalyse) sofortige Ergebnisse liefern. Im Vergleich zur bisher weit verbreiteten, da ebenfalls kostengünstigen HST-Methode fällt die Hb-Methode bei gleich guten Ergebnissen durch den Wegfall der dritten Blutprobe, einer einfacheren Verfahrensweise und geringeren Anfälligkeit für Störgrößen auf. Wird die Hb-Methode in Verbindung mit den routinemäßigen Blutentnahmen (meist monatlich und immer mit Bestimmung des Hämoglobinwertes) als Screening-Methode verwendet, beschränkt sich der zusätzliche Aufwand für die Bestimmung der Rezirkulation nur auf die Abnahme eines zusätzlichen Blutröhrchens zu Beginn der Dialysebehandlung.

5. Zusammenfassung

Der Dialysezugang stellt die „Lebensader“ für den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar. Er ist die Schnittstelle zwischen Patient und „künstlicher Niere“. Die Effizienz der Dialysebehandlung hängt neben anderen Parametern maßgeblich von der Qualität des permanenten Gefäßzugangs ab. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Probleme und Komplikationen sind, abgesehen von der Belastung für den Patienten, mit verantwortlich für einen hohen Anteil an den Gesamtkosten, die für die Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz ausgegeben werden. Dies spiegelt sich darin wider, dass Gefäßzugangsprobleme einer der häufigsten Einweisungsgründe bei Dialysepatienten ins Krankenhaus sind. Das frühe Erkennen und Behandeln sowie die Vermeidung von Fistelfunktionsstörungen und Komplikationen stellen wichtige Ziele bei der Qualitätssicherung der Dialyse, bei der Kostenreduktion und natürlich bei der Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten dar. Für die Überwachung der Gefäßzugänge stehen verschiedene Methoden und Techniken mit unterschiedlichen Genauigkeiten zur Verfügung. Es können hier die klinische Untersuchung des Zugangs, die Messung des arteriellen und venösen Drucks, des Blutflusses im Zugang und die Messung der Rezirkulation genannt werden. Der regelmäßige Einsatz und die Kombination der Methoden miteinander stellen einen effizienten Mechanismus dar, die oben genannten Ziele zu erreichen. Es zeigt sich jedoch, dass nicht zuletzt wegen des nicht unbeträchtlichen Zeit- und Kostendrucks im Gesundheitswesen in der Praxis nur selten routinemäßig ein Screening-Verfahren zur Anwendung gelangt. Zudem wird aus den gleichen Gründen einfachen, nicht so prädiktiven und genauen Überwachungsmöglichkeiten gegenüber aufwändigerer, genauerer und teurerer Technik der Vorzug gegeben.

In vorliegender Arbeit sollte eine wenig bekannte und einfache Methode zur Rezirkulationsmessung in Dialysezugängen auf ihre Genauigkeit und die Eignung als Routinescreeningparameter zur Gefäßzugangsüberwachung bei Dialysepatienten untersucht werden. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Wahrnehmung einer Verdünnung bei vorhandener Rezirkulation. Dazu werden zu Beginn der Dialyse beide Blutschläuche gleichzeitig am Patienten angeschlossen und die Pumpengeschwindigkeit sofort auf Zielgeschwindigkeit gesetzt. Die durch die Vene in den Zugang einströmende Kochsalzlösung aus dem Schlauchsystem bewirkt bei vorhandener Rezirkulation eine

Verdünnung des Hämoglobinwertes in der arteriellen Nadel. Dieser Hb-Wert wird in Verhältnis zu einem vor dem Anschluss gewonnenen Hb-Wert gesetzt und man erhält die Rezirkulation in Prozent. Die Ergebnisse, die mit dieser Hb-Methode gewonnen wurden, sollten mit denen der Standardmethode zur Rezirkulationsmessung verwendeten Methode, dem Transonic HD01 – Monitor verglichen werden. Daneben wurde die Rezirkulation mit der weit verbreiteten, da einfach durchzuführenden, aber ungenauen 3-Proben-Harnstoff-Methode gemessen und in den Vergleich einbezogen.

Es wurden insgesamt 128 verschiedene Dialysezugänge von 122 Patienten untersucht. Um eine genauere Aussage bezüglich der Rezirkulation machen zu können, wurde bei 44 Patienten eine Rezirkulation im Zugang durch Vertauschen der Blutschläuche herbeigeführt und diese mit den drei Verfahren gemessen. Es standen somit 172 Messreihen für die Auswertung zur Verfügung.

Die Referenzmethode Transonic HD01 registrierte bei 12 (9,4 %) der 128 Dialysezugänge eine Rezirkulation zwischen 3 % und 59 % (Mittel 24 %). Mit der HST-Methode zeigten sich Ergebnisse, die mit denen der internationalen Literatur übereinstimmen. Diese Methode zeigt im Vergleich zu den beiden anderen die größte Streuung der Messwerte, was durch Einflussfaktoren wie eine kardiopulmonale Rezirkulation, ein Dysäquilibrium für Harnstoff und Laborfehler begründet werden kann. Für Dialysezugänge ohne vorliegende Rezirkulation wurde im Mittel eine Rezirkulation von 5 % gemessen mit einer Spanne von -18,6 % bis 31 %, während bei vorhandener Rezirkulation das Mittel bei 27,4% lag (Spanne -2,7 % bis 64 %). Bei einem Schwellenwert von ≥ 12 % wird eine Rezirkulation in 96,1 % der Fälle erkannt. Liegt keine Rezirkulation innerhalb des Dialysezugangs vor, wird dies in 96,6 % der Fälle richtig erkannt.

Die Hb-Methode zeigt ähnliche Ergebnisse wie die HST-Methode, allerdings mit etwas geringerer Streubreite. Eine tatsächlich vorhandene Rezirkulation wurde im Mittel mit 25,7% und einer Spanne von 2,8 % bis 53 % gemessen. Wenn mit der Referenzmethode Transonic HD01 keine Rezirkulation erkannt wurde, lag das Mittel der mit der Hb-Methode gemessenen Rezirkulation bei 5 % (Spanne von -7,6 % bis 11,7 %). Dies kann durch den Einfluss der methodenbedingt mit erfassten kardiopulmonalen Rezirkulation erklärt werden. Durch den Einsatz eines Schwellenwertes von ≥ 12 % lässt sich eine tatsächlich vorhandene Rezirkulation mit der Hb-Methode in 91,7 % der Fälle erkennen. In allen Fällen, in denen keine Rezirkulation vorlag, konnte dies auch mit der Hb-Methode erkannt werden.

Beide „Labormethoden“ zeigen eine gute Übereinstimmung zur Referenzmethode, unterscheiden sich jedoch statistisch signifikant von dieser. Untereinander ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Methoden.

Die zu evaluierende Hb-Methode zeigt für den Einsatz als Screening-Methode und als Bestandteil eines Fistelüberwachungsprogrammes eine hinreichende Genauigkeit. Sie ist dabei äußerst einfach in ihrer Anwendung, kostengünstig, wenig zeitaufwändig und lässt sich, gerade im Hinblick auf die regelmäßig bei Dialysepatienten stattfindenden Blutentnahmen, einfach als Routineparameter mit anwenden. Dabei sind bei der beschriebenen Vorgehensweise Ergebnisse ab $\geq 12\%$ verdächtig auf eine Rezirkulation und sollten eine weiterführende bildgebende Diagnostik zur Folge haben.

6. Literaturverzeichnis

1. Alloatti S, Molino A, Bonfant G, Ratibondi S, Bosticardo GM: Measurement of vascular access recirculation unaffected by cardiopulmonary recirculation: evaluation of an ultrasound method. *Nephron* 81(1) (1999) 25-30
2. Barril G, Besada E, Cirugeda A, Perpen AF, Selgas R: Hemodialysis vascular assessment by an ultrasound dilution method (transonic) in patients older than 65 years. *Int Urol Nephrol* 32(3) (2001) 459-62
3. Basile C, Ruggieri G, Vernaglione L, Montanaro A, Giordano R: A comparison of methods for the measurement of hemodialysis access recirculation. *J Nephrol* 16(6) (2003) 908-13
4. Besarab A, Lubkowski T, Frinak S, Ramanathan S, Escobar F: Detecting vascular access dysfunction. *ASAIO J* 43 (1997) M 539-43
5. Besarab A, Moritz M, Sullivan K, Dorell S, Price JJ: Venous access pressures and the detection of intra-access stenosis. *ASAIO J* (1992) M519-23
6. Besarab A, Samarapungavan D: Measuring the adequacy of hemodialysis access. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5 (1996) 527-31
7. Besarab A, Sherman R: The relationship of recirculation to access blood flow. *Am J Kidney Dis* 29 (1997) 223-9
8. Besarab A, Sullivan KL, Ross RP, Moritz MJ: Utility of intra-access pressure monitoring in detecting and correcting venous outlet stenoses prior to thrombosis. *Kidney Int* 47 (1995) 1364-73
9. Bland JM, Altman DG: Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346 (1995) 1085-7

10. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* Feb. (1986) 307-10
11. Böhrer J: Hämodialyse. In : Kuhlmann U, Walb D, Luft FC (Hrsg): *Nephrologie*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003, S 516-56
12. Bonforte G, Dozio B, Scanziani R, Crema G, Surian M: Continuous on-line determination of recirculation by thermodilution in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 18(9) (1995) 526-9
13. Bosc JY, LeBlanc M, Garred LJ, Marc JM, Foret M, Babinet F, Tetta C, Canaud B: Direct determination of blood recirculation rate in hemodialysis by a conductivity method. *ASAIO J* 44(1) (1998) 68-73
14. Brancaccio D, Tessitore N, Carpani P, Gammaro L, Losi B, Zoni U, Maschio G, Gallieni M: Potassium-based dilutional method to measure hemodialysis access recirculation. *Int J Artif Organs* 24(9) (2001) 606-13
15. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ: Chronic hemodialysis using veinpuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 275(20) (1966) 1089-92
16. Butterly DW, Schwab SJ: Hemodialysis vascular access: effect on urea kinetics and the dialysis prescription. *Am J Nephrol* 16 (1996) 45-51
17. Butterly DW: A quality improvement program for hemodialysis vascular access. *Adv Ren Replace Ther* 1 (1994) 163-6
18. Canaud B, Leray-Moragues H, Kerkeni N, Bosc JY, Martin K: Effective flow performances and dialysis doses delivered with permanent catheters: a 24-month comparative study of permanent catheters versus arterio-venous vascular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 17 (2002) 1286-92

19. Collins DM, Lambert MB, Middleton JP, Proctor RK, Davidson CJ, Newman GE, Schwab SJ: Fistula dysfunction: effect on rapid hemodialysis. *Kidney Int* 41 (1992) 1292-6
20. Cortez AJ, Paulson WD, Schwab SJ: Vascular access as a determinant of adequacy of dialysis. *Semin Nephrol* 25(2) (2005) 96-101
21. Daniels ID, Berlyne GM, Barth RH: Blood flow rate and access recirculation in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 15(8) (1992) 470-4
22. Depner TA: Techniques for prospective detection of venous stenosis. *Adv Ren Replace Ther* 1(2) (1994) 119-30
23. Depner TA, Krivitski NM, MacGibbon D: Hemodialysis access recirculation measured by ultrasound dilution. *ASAIO J* 41 (1995) M 749-53
24. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK: Type of vascular access and mortality in u.s. hemodialysis patients. *Kidney Int* 60 (2001) 1443-51
25. Dialyse-Abteilung der Medizinischen Klinik III im Zentrum für Innere Medizin des Zentralkrankenhauses St. Jürgen-Straße in Bremen (Hrsg.): Shuntpflege. Pabst, Lengerich, Berlin, Riga (usw.), 2001
26. Ezzahiri R, Lemson MS, Kitslaar PJ, Leunissen KM, Tordoir JH: Haemodialysis vascular access and fistula surveillance methods in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 14(9) (199) 2110-5
27. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A: Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 7 (1996) 523-35
28. Frei U, Schober-Halstenberg HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2004/2005. QuaSi-Niere gGmbH, 2005, (www.quasi-niere.de)

29. Gagliardi GM, Gerace G, Martire V, Caruso F, Vocaturo G, De Vuono D, Iacino F, De Napoli N: The measurement of vascular access recirculation and intra-access pressure in arteriovenous fistula monitoring in hemodialysis. *G Ital Nefrol* 19(5) (2002) 545-51
30. Gallego Beuter JJ, Hernandez Lezana A, Herrero Calvo J, Moreno Carriles R: Early detection and treatment of hemodialysis access dysfunction. *Cardiovasc Intervent Radiol* 23 (2000) 40-6
31. Hasbargen JA, Bergstrom RJ: Variable blood pump flow rates and the effect on recirculation. *Clin Nephrol* 42(5) (1994) 322-6
32. Hasbargen JA, Weaver DT, Hasbargen BJ: The effect of needle gauge on recirculation, venous pressure and bleeding from puncture sites. *Clin Nephrol* 44(5) (1995) 322-4
33. Hester RL, Ashcraft D, Curry E, Bower J: Non-invasive determination of recirculation in the patient on dialysis. *ASAIO J* 38 (1992) M 190-3
34. Hester RL, Curry E, Bower J: The determination of hemodialysis blood recirculation using blood urea nitrogen measurements. *Am J Kidney Dis* 20(6) (1992) 598-602
35. Himmelfarb J, Saad T: Hemodialysis vascular access: emerging concepts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5 (1996) 485-91
36. Hirth RA, Turenne MN, Woods JD, Young EW, Port FK, Pauly MV, Held PJ: Predictors of type of vascular access in hemodialysis patients. *JAMA* 276 (1996) 1303-8
37. Ifudu O, Mayers JD, Cohen LS, Paul H, Brezsnayak WF, Avram MM, Herman AI, Friedman EA: Correlates of vascular access and nonvascular access-related hospitalizations in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 16 (1996) 118-23

38. Inagaki H, Hamazaki K, Miho I, Kuroda M, Hamazaki T: Simplest and real time screening of hemodialysis access recirculation. *ClinNephrol* 62 (2004) 328-30
39. Kapoian T, Sherman RA: A brief history of vascular access for hemodialysis: an unfinished story. *Semin Nephrol* 17 (1997) 239-45
40. Kapoian T, Steward CA, Sherman RA: Validation of a revised slow-stop flow recirculation method. *Kidney Int* 52(3) (1997) 839-42
41. Kapun S: Is non-invasive monitoring of arteriovenous fistulas using temperature monitoring a good test for stenosis? *Acta Med Croatica* 57(1) (2003) 29-31
42. Kirschbaum B: Recirculation measures with urea and mannitol during hemodialysis. *Artif Organs* 18(8) (1994) 547-51
43. Klohs R, Rettkowski O, Mall M, Langer T, Osten B: Haemoglobin measurement a simple approach to determine blood recirculation within hemodialysis access. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 292A
44. Korbin SM, Kriger FL, Raja RM: Measurement of hemodialysis access recirculation: a two-needle method at the start of dialysis. *ASAIO Trans* 35 (1989) 508-10
45. Kovalik EC, Schwab SJ: Implementation of the dialysis outcomes quality initiative vascular access guidelines. *Adv Ren Replace Ther* 6(1) (1999) 14-7
46. Krisper P, Aschauer M, Tiesenhausen K, Leitner G, Holzer H, Schneditz D: Access recirculation in a native fistula in spite of a seemingly adequate access flow. *Am J Kidney Dis* 35(3) (2000) 529-32
47. Kroker M, Thon P, Wilbrandt E: Vergleichbare Rezirkulationsmessung mittels der Harnstoffbestimmung und der Temperaturmessung über einen Bluttemperaturmonitor (BTM). 129-133

48. Kuhlmann U, Walb D, Luft FC: Nephrologie. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003
49. Langer T, Pfau M, Jehle PM, Fiedler R: Klinische Untersuchung von Shuntprothesen bei Hämodialysepatienten. Nieren Hochdruck 34(6) (2005) 241-7
50. Levy SS, Sherman RA, Noshier JL: Value of clinical screening for detection of asymptomatic hemodialysis vascular access stenoses. Angiology May (1992) 421-4
51. Lindsay RM, Bradfield E, Rothera C, Kianfar C, Malek P, Blake PG: A comparison of methods for the measurement of hemodialysis access recirculation and access blood flow rate. ASAIO J 44 (1998) 62-7
52. Lindsay RM, Burbank J, Brugger J, Bradfield E, Kram R, Malek P, Blake PG: A device and a method for rapid and accurate measurement of access recirculation during hemodialysis. Kidney Int 49 (1996) 1152-60
53. Lopot F, Nejedly B, Valek M: Vascular access monitoring: methods and procedures – something to standardize? Blood Purif 23 (2005) 36-44
54. Lopot F, Portova M, Bednarova L, Pilbauerova K, Wittgruberova M, Nejedly B: Vascular access quality monitoring. EDTNA ERCA J 29(2) (2003) 77-84
55. MacDonald JT, Sosa MA, Krivitski NM, Glidden D, Sands JJ: Identifying a new reality: zero vascular access recirculation using ultrasound dilution. ANNA J 23 (1996) 603-8
56. Magnasco A, Alloatti S, Bonfant G, Copello F, Solari P: Glucose infusion test: a new screening test for vascular access recirculation. Kidney Int 57 (2000) 2123-8
57. Manker W: Überwachung und Funktionserhaltung. Workshop Shunttage 1999 – Komplikationsvermeidung

58. May RE, Himmelfarb J, Yenicesu M, Knights S, Ikizler TA, Schulman G, Hernanz-Schulman M, Shyr Y, Hakim RM: Predictive measures of vascular access thrombosis: a prospective study. *Kidney Int* 52 (1997) 1656-62
59. McCarley P, Wingard PL, Shyr Y, Pettus W, Hakim RM, Ikizler TA: Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney Int* 60(3) (2001) 1164-72
60. National kidney foundation kidney diseases outcomes quality initiative (k/doqi) clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 30 (Suppl 3) (1997) 150-91
61. National kidney foundation kidney diseases outcomes quality initiative (k/doqi) clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl 1) (2000) 137-181 bzw. nkf-k/doqi clinical practice guidelines for vascular access: update 2000 www.kidney.org/professionals/doqi/guidelines/doqiuptoc.html#va
62. Parker TF 3rd, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG: Survival of hemodialysis patients in the united states is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23(5) (1994) 670-80
63. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM: Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 (2002) 620-6
64. Paulson WD, Gadallah MF, Bieber BJ, Altman SD, Birk CG, Work J: Accuracy and reproducibility of urea recirculation in detecting haemodialysis access stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 13(1) (1998) 118-24
65. Paun M, Beach K, Ahmad S, Hickman R, Meissner M, Plett C, Strandness DE Jr.: New ultrasound approaches to dialysis access monitoring. *Am J Kidney Dis* 35(3) (2000) 477-81

66. Pederson JA, Dunlay R, Williams C, Llach F: Two-needle calculation of recirculation compared with the standard three-needle method. *Clin Nephrol* 33(4) (1990) 203-6
67. Pfau M: Der arterio-venöse Loop als Gefäßzugang bei Dialysepatienten – Möglichkeiten der klinischen Beurteilung. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2003
68. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, Wolfe RA, Goodkin DA, Held PJ: Vascular access use in europe and the united states: results from the dopps. *Kidney Int* 61(2002) 305-16
69. Polaschegg HD, Techert F, Wizemann V: Dynamic pressure measurement for detection of blood access stenosis. *EDTNA ERCA J* 24 (1998) 39-44
70. Prischl FC: Die Qualität des Shuntchirurgen oder prognostische Faktoren, die für die Langzeit-Funktion einer Hämodialysefistel entscheidend sind. In: von Sommoggy S (Hrsg): *Hämodialyse Shuntchirurgie*. Alois Erdl KG, Trostberg, 1998, S. 45-53
71. Quniton W, Dillard D, Scribner BH: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 6 (1960) 104-13
72. Rettkowski O, Deuber HJ, Schlee H, Osten B: Die Anwendung der Hämoglobinmessung zur Bestimmung der Rezirkulation in Gefäßzugängen für die Hämodialyse. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 26(2) (1997) S. 62-5
73. Safa AA, Valji K, Roberts AC, Ziegler TW, Hye RJ, Oglevie SB: Detection and treatment of dysfunctional hemodialysis access grafts: effect of a surveillance program on graft patency and the incidence of thrombosis. *Radiology* 199 (1996) 653-7
74. Schneditz D, Kaufman AM, Levin N: Surveillance of access function by the blood temperature monitor. *Semin Dial* 16(6) (2003) 483-7

75. Schneditz D, Wang E, Levin NW: Validation of haemodialysis recirculation and access blood flow measured by thermodilution. *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999) 376-83
76. Schneditz D: Recirculation, a seemingly simple concept. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1998) 2191-3
77. Schönweiß G: *Dialysefibel* 2. 2. Aufl. Abakiss, Bad Kissingen, 1998
78. Sehgal AR, Dor A, Tsai AC: Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 37(6) (2001) 1223-31
79. Shapiro W, Gurevich L: Inadvertent reversal of hemodialysis lines – a possible cause of decreased hemodialysis efficiency. *J Am Soc Nephrol* 8 (1997) 172A-3A
80. Sherman RA: The measurement of dialysis access recirculation. *Am J Kidney Dis* 22(4) (1993) 616-21
81. Tattersall JE, Farrington K, Raniga PD, Thompson H, Tomlinson C, Aldridge C, Greenwood RN: Haemodialysis recirculation detected by the three-sample method is an artefact. *Nephrol Dial Transplant* 8(1) (1993) 60-3
82. The dopps report. Volume IV (2002), (www.dopps.org)
83. Thomas M, Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion CM: Measurement of vascular access recirculation without contralateral venous puncture. *Nephron* 62 (1992) 224-5
84. Transonic® - Bedienungsanleitung: HD01 Hämodialyse Monitor. HD01 Manual, DM1, Rev 6 (1998)

85. Trerotola SO, Scheel PJ Jr, Powe NR, Prescott C, Feeley N, He J, Watson A: Screening for dialysis access graft malfunction: comparison of physical examination with us. *J Vasc Interv Radiol* 7 (1996) 15-20
86. Van Stone JC: Peripheral venous blood is not the appropriate specimen to determine the amount of recirculation during hemodialysis. *ASAIO J* 42(1) (1996) 41-5
87. Woods JD, Port FK: The impact of vascular access for haemodialysis on patient morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 12 (1997) 657-9
88. Woods JD, Turenne MN, Strawderman RL, Young EW, Hirth RA, Port FK, Held PJ: Vascular access survival among incident hemodialysis patients in the united states. *Am J Kidney Dis* 30 (1997) 50-7
89. Yamaji Y, Sei M, Suzuki H, Oba H, Hiraishi T, Shibata H, Kato Y, Kanno Y, Nakazato Y, Hayashi M, Saruta T: Determination of hemodialysis access recirculation with hematocrit values of two blood samples at the start of blood pumping. *J Am Soc Nephrol* 9 (1998) 187A
90. Zanow J, Kruger U, Petzold M, Petzold K, Miller H, Scholz H: Arterioarterial prothetic loop: a new approach for hemodialysis access. *J Vasc Surg* 41(6) (2005) 1007-12

7. Verzeichnis der Diagramme, Abbildungen und Tabellen

Diagramme	Seite
1 Verteilung von Dialysezugängen bei Hämodialysepatienten (Katheter schließen sowohl temporäre als auch hautgetunnelte Katheter ein) [80]	4
2 Diagnoseverteilung der untersuchten Patienten	8
3 Lokalisation des Gefäßzugangs der untersuchten Patienten	9
4 Boxplot für alle drei Messmethoden. Die Fälle, in denen mit dem Transonic – Monitor HD01 keine Rezirkulation gemessen wurde, sind getrennt von denen mit Rezirkulation dargestellt	17
5 Korrelation zwischen Transonic HD01 und Hb-Methode (n = 172), die gestrichelte Linie gibt die ermittelte Schwelle von 12 % an	20
6 Korrelation zwischen Transonic HD01 und HST-Methode (n = 138), die gestrichelte Linie gibt die ermittelte Schwelle von 12 % an	20
7 Korrelation zwischen Hb-Methode und HST-Methode (n = 138), die gestrichelten Linien geben die ermittelten Schwellen von je 12 % an	21
8 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte (n = 172)	23
9 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte für alle Rezirkulierer (n = 56)	23
10 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und HST-Methode gemessenen Rezirkulationswerte (n = 138)	23
11 Bland-Altman-Plot der mit Transonic HD01 und HST-Methode gemessenen Rezirkulationswerte für alle Rezirkulierer (n = 51).....	23
12 Bland-Altman-Plot der mit HST- Methode und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte (n = 138)	24
13 Bland-Altman-Plot der mit HST-Methode und Hb-Methode gemessenen Rezirkulationswerte für alle Rezirkulierer (n = 51).....	24
Abbildungen	
1 Schema einer CIMINO-BRESCIA-Fistel am linken Unterarm	2
2 Schema des Versuchsaufbaues zur Messung der Rezirkulation mit dem Transonic HD01 – Monitor [82].....	10

3	Flussschema der Rezirkulationsmessung mit dem Transonic HD01 – Monitor bei einer vorhandenen Rezirkulation im Shunt [82].....	11
4	venöse und arterielle Kurve <u>mit</u> Rezirkulation [82]	11
5	venöse und arterielle Kurve <u>ohne</u> Rezirkulation [82].....	12

Tabellen

1	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich für alle durchgeführten Messungen (in Prozent)	15
2	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich für alle Messungen, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor eine Rezirkulation gemessen wurde (in Prozent)	16
3	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Bereich für alle Messungen, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor <i>keine</i> Rezirkulation gemessen wurde (in Prozent)	16
4	Ergebnisse der Überprüfung auf Korrelation für alle Messungen und für die, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor eine Rezirkulation gemessen wurde (= <i>Rezirkulierer</i>)	18
5	Durchschnittliche Differenzen (=Bias), Standardabweichung (SD) der Differenzen und 95 %iges-Übereinstimmungsintervall gegeben durch Bias – 2 x SD (= X – 2 · SD) bis Bias + 2 x SD (= X + 2 · SD) für alle Messungen und für die, bei denen mit dem Transonic HD01 – Monitor eine Rezirkulation gemessen wurde (= <i>Rezirkulierer</i>).....	22
6	Einteilung der Messergebnisse bei einer Schwelle von $\geq 12\%$ für die Hb-Methode im Vergleich zur Referenzmethode Transonic HD01	25
7	Einteilung der Messergebnisse bei einer Schwelle von $\geq 12\%$ für die HST-Methode im Vergleich zur Referenzmethode Transonic HD01	25
8	Auflistung der Fälle, bei denen eine Fehlbestimmung der Rezirkulation in Prozent im Vergleich zur Referenzmethode Transonic HD01 durch die Hb- und HST-Methode unter Verwendung des Grenzwertes von $\geq 12\%$ auftrat; in der letzten Zeile ist die Summe der Fehlbestimmungen aufgeführt.....	25

8. Thesen

1. Der Dialysezugang ist die Schnittstelle zwischen Patient und „künstlicher Niere“. Die Effizienz der Dialysebehandlung hängt maßgeblich von der Qualität des permanenten Gefäßzuganges ab. Das frühe Erkennen, die Behandlung und die Vermeidung von Zugangsproblemen stellen somit wichtige Ziele der Dialysetherapie dar.
2. An diagnostischen Methoden für die Funktionsprüfung des Gefäßzugangs stehen die klinische Untersuchung, die Messung des arteriellen und venösen Drucks, die apparative Ermittlung des Blutflusses im Zugang und die Messung der Rezirkulation zur Verfügung. Die Messung der Rezirkulation im Dialysezugang kann mittels der Harnstoff- oder Hämoglobinverdünnungsmethode bzw. durch ein zusätzliches Gerät zur Blutdichtemessung auf Ultraschallbasis erfolgen. Diese kostenintensive apparative Zusatzmethode (Transonic HD01) ist gegenwärtig als Goldstandard zu betrachten.
3. Die vorliegende Arbeit untersuchte die wenig bekannte und methodisch einfache Hämoglobinverdünnungsmethode im Hinblick auf ihre Eignung als Screeningverfahren zur Gefäßzugangsüberwachung bei Dialysepatienten. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der labortechnischen Wahrnehmung einer Verdünnung bei vorhandener Rezirkulation.
4. Dazu werden zu Beginn der Dialyse beide Blutschläuche gleichzeitig am Patienten angeschlossen und die Pumpengeschwindigkeit sofort auf Zielgeschwindigkeit gesetzt. Die durch den rückführenden Schenkel in den Zugang einströmende Kochsalzlösung aus dem Schlauchsystem bewirkt bei vorhandener Rezirkulation eine Verdünnung der Hämoglobinkonzentration in der so genannten „arteriellen“ Nadel. Die prozentuale Rezirkulationsrate ergibt sich aus dem Verhältnis dieses verdünnten Hb-Wertes zu einem vor dem Anschließen gewonnenen Hb-Wert.
5. Es wurden insgesamt 128 verschiedene Dialysezugänge von 122 Patienten untersucht. Zusätzlich wurde bei 44 Patienten eine Rezirkulation im Zugang durch Vertauschen der Blutschläuche herbeigeführt und diese mit den drei Verfahren gemessen. Es wurden somit 172 Messreihen in die Untersuchungen einbezogen.

6. Die Hb-Methode zeigt ähnliche Ergebnisse wie die Harnstoff-Methode, allerdings mit etwas geringerer Streubreite. Eine tatsächlich vorhandene Rezirkulation wurde im Mittel mit 25,7 % und einer Spanne von 2,8 % bis 53 % gemessen. Wenn mit der Referenzmethode Transonic HD01 keine Rezirkulation erkannt wurde, lag das Mittel der mit der Hb-Methode gemessenen Rezirkulation bei 5 % (Spanne von -7,6 % bis 11,7 %). Dies wird zum Teil durch den Einfluss der methodenbedingt mit erfassten kardiopulmonalen Rezirkulation erklärt.
7. Durch den Einsatz eines Schwellenwertes von ≥ 12 % lässt sich mit der Hb-Methode eine tatsächlich vorhandene Rezirkulation mit einer 91,7 %igen Sensitivität erkennen. In allen Fällen, in denen keine Rezirkulation vorlag, konnte dies auch mit der Hb-Methode erkannt werden (Spezifität 100 %). Ergebnisse ab ≥ 12 % sollten somit eine weiterführende morphologische Shunt-Diagnostik zur Folge haben.
8. Die evaluierte Hb-Methode kann für den Einsatz als Screening-Methode und als Bestandteil eines Fistelüberwachungsprogrammes empfohlen werden. Sie zeigt eine hinreichende Genauigkeit und ist dabei äußerst einfach in ihrer Anwendung, kostengünstig und wenig zeitaufwändig. Es fällt lediglich ein zusätzlicher Laborwert an, da eine Hb-Bestimmung im Rahmen der Routinediagnostik erforderlich ist.

Lebenslauf

Persönliches

Name	Sirka Steudte
Geburtsdatum	25.05.1974
Geburtsort	Halle / Saale
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Kinder	Tochter Lara Sirka Steudte, geb. 24.08.2001 Sohn Arvid Ronald Steudte, geb. 14.09.2004

Schulbildung

1980 – 1990 Polytechnische Oberschule;
Mittlere Reife
1990 – 1992 Latina August-Hermann-Francke Halle / Saale;
Hochschulreife

Berufsausbildung

1992 – Beginn des Medizinstudiums an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1994 – Physikum
1995 – 1. Staatsexamen
1997 – 2. Staatsexamen
01.10.1997 – 13.09.1998 Praktisches Jahr: Innere Medizin (Saanen / Gstaad, Schweiz), Dermatologie (MLU Halle-Wittenberg), Chirurgie (Diakoniekrankenhaus Halle)
20.10.1998 – 3. Staatsexamen
01.04.1999 – 30.09.2000 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Innere Medizin des Diakoniekrankenhauses Halle
01.10.2000 – 30.09.2002 Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin des Diakoniekrankenhauses Halle
seit 01.10.2002 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin I des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara

Sonstiges

1995	Zertifikat – Fachkurs Englisch für Mediziner
2000	DEGUM-Zertifikat Sonographie-Kurs Abdomen, Retroperitoneum, Thorax und Schilddrüse
2004	Grund- und Aufbaukurs cw-Doppler- u. Duplexsonographie peripherer Arterien und Venen
2005	Fachkunde im Strahlenschutz

Halle / Saale, 18.01.2006

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die hier vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine außer den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln benutzt zu haben.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung nicht die entgeltliche Unterstützung von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistung für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher an keiner anderen Universität oder Hochschule eingereicht.

Halle / Saale, 18.01.2006

Sirka Steudte

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, erstmalig und ausschließlich an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg um Eröffnung eines Promotionsverfahrens gebeten zu haben.

Ich weise darauf hin, dass ich 1996 im Institut für Medizinische Mikrobiologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit der Anfertigung einer Dissertation begonnen, diese jedoch nicht beendet habe.

Halle / Saale, 18.01.2006

Sirka Steudte

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. B. Osten möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung danken.

Herrn Dr. med. Th. Langer danke ich für die zahlreichen Anregungen und praktischen Hinweise sowie für die kontinuierliche und unkomplizierte Betreuung der Arbeit.

Bei allen Mitarbeitern des KfH Nierenzentrums Halle, die bei der Durchführung der Untersuchungen behilflich waren, möchte ich mich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem lieben Ehemann Dr. med. Ronald Steudte, der mir bei der Fertigstellung der Dissertation jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und meine größte Stütze war. Meinen Kindern sei gedankt für ihre Geduld und Rücksichtnahme während der Erstellung der Arbeit.

Meinen Eltern und Schwiegereltern danke ich herzlich für ihre Unterstützung und die Schaffung von Freiräumen, ohne die ein so rasches Fortschreiten der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.