
EINFLUSS
VERSCHIEDENER VENÖSER DRUCKNIVEAUS
AUF DEN
HÄMOFILTRATIONS – VERLAUF
UNTER *IN-VITRO*-BEDINGUNGEN

Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-
Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur
Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der
Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Britta Gertrud Aloysia Küpper-Portz geb. Portz
aus Düren

Berichter: Herr Universitätsprofessor
 Dr. med. Rolf Rossaint

 Herr Professor
 Dr. med. Jochen Riehl

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Juni 2008

Diese Dissertation ist auf der Internetseite der Hochschulbibliothek
online verfügbar.

1	EINLEITUNG	1
1.1	Problemstellung und Zielsetzung	1
2	GRUNDLAGEN	3
2.1	Blutreinigungsverfahren	3
2.1.1	Hämodialyse.....	3
2.1.1.1	Profilanforderungen an die Hämodialyse	4
2.1.2	Hämofiltration	5
2.1.2.1	Profilanforderung an die Hämofiltration	7
2.1.2.2	Geschichte der Hämofiltration.....	7
2.1.2.3	Technischer Hintergrund der Hämofiltration.....	8
2.1.2.4	Verschiedene Verfahren der kontinuierlichen Hämofiltration.....	10
2.1.2.5	Vorteile der Hämofiltration	12
2.2	Gefäßzugänge.....	15
2.2.1	Anforderung an einen idealen Gefäßzugang	15
2.2.2	Historische Entwicklung	16
2.2.3	Wahl des Gefäßzugangs	16
2.2.4	Forschungsansätze zu Gefäßzugängen	17
2.3	Blutfluss im Hämofilter	19
2.3.1	Membranprozesse bei der Hämofiltration	19
2.3.1.1	Grundbegriffe der Filtration.....	19
2.3.1.2	Grundbegriffe der Rheologie und Strömungs- bedingungen.....	25
2.3.1.3	Ursachen für eine Filterverlegung und deren Verhinderung	30
2.3.2	Blutantikoagulation	34

2.3.3	Biokompatibilität.....	36
2.4	Wissenschaftliche Untersuchungsmethoden.....	36
2.4.1	<i>In-vitro</i> - Studien	37
2.4.2	Tierexperimentelle Studien	38
2.4.3	Klinische Studien	38
2.5	Fragestellung	39
3	METHODIK	40
3.1	Versuchsaufbau.....	40
3.2	Material	42
3.2.1	Blut.....	42
3.2.2	Schläuche / Filter.....	43
3.2.3	Venöse Verweilkatheter	44
3.3	Probeentnahmen und Druckmessungen	45
3.3.1	Blutabnahmen	45
3.3.2	Blutanalyse.....	45
3.3.2.1	Untersuchte Parameter.....	46
3.3.2.2	Verstopfte Filterkapillaren.....	47
3.3.3	Druckmessung.....	48
3.4	Studiendesign	49
3.4.1	Versuchszahl	49
3.4.2	Versuchsablauf.....	49
3.4.3	Schwellenwerte / Abbruchkriterien.....	50
3.4.4	Beendigung des Versuchsdurchlauf	51
3.5	Statistik	53
4	ERGEBNISSE	54
4.1	Flussraten	54

4.1.1	Blutflussrate 125 ml/min	54
4.1.2	Blutflussrate 200 ml/min	54
4.1.3	Blutflussrate 300 ml/min	55
4.2	Druckprofile	56
4.2.1	Druck im Blutkompartiment	56
4.2.2	Druck im Filtratkompartiment (Filtratdruck)	58
4.2.3	Transmembranärer Druck (TMP).....	60
4.2.4	Kolloidosmotischer Druck	61
4.2.5	Osmolalität	61
4.3	Verstopfte Filterkapillaren	61
4.4	Gerinnungssystem.....	65
4.5	Verlaufsparemeter.....	66
4.6	Hämokompatibilität	68
4.7	Siebkoeffizienten	69
4.7.1	Vergleich der Kathetergruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten	69
4.7.2	Vergleich der Messzeitpunkte in den einzelnen Kathetergruppen	70
5	DISKUSSION.....	72
5.1	Methodik.....	73
5.1.1	Verwendetes Versuchsmodell	73
5.1.2	Verwendetes Blut	75
5.1.3	Verwendete Antikoagulation.....	77
5.1.4	Verwendete venöse Zugänge.....	78
5.2	Auswirkungen der verwendeten venösen Katheter	81
5.2.1	Auswirkungen auf die Flussraten	81
5.2.2	Auswirkungen auf die Druckprofile.....	83

5.2.3	Auswirkungen auf die Siebkoeffizienten	86
5.2.4	Biokompatibilität des Systems	87
5.2.4.1	Hämolyse des Blutes.....	87
5.2.4.2	Aktivierung der Blutgerinnung.....	88
5.3	Bisherige Forschungsansätze zur Filterlaufzeit	90
5.4	Fazit.....	93
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	95
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	98
8	LITERATURVERZEICHNIS	99
9	DANKSAGUNG	109
10	LEBENS LAUF	110

1 EINLEITUNG

1.1 Problemstellung und Zielsetzung

Der extrakorporale Nierenersatz wird seit über 50 Jahren zur Therapie des chronischen und akuten Nierenversagens eingesetzt. Aus der klassischen Hämodialyse wurden durch Modifikationen mehrere unterschiedliche Verfahren entwickelt, die heute alternativ zum Einsatz kommen. Die Hämofiltration entwickelte sich vor mehr als 30 Jahren aus der Dialyse. Sie kommt bei der Akutversorgung intensivpflichtiger, polytraumatisierter und kreislaufstabiler Patienten zum Einsatz. Während die Reinigung des Blutes bei der Hämodialyse primär auf dem Prinzip der Diffusion beruht, ist das Prinzip der Hämofiltration die Konvektion.

Für den Vorgang der Hämofiltration in den Filterkapillaren sind die Druckverhältnisse an der Filtermembran von entscheidender Bedeutung. Man unterscheidet dabei den Druck auf der Innenseite (hydrostatischer Druck in der Kapillare) und den auf der Außenseite der Filtermembran (Druck im Filtratkompartiment). Der hydrostatische Druck auf der Innenseite der Membran wird zum Einen durch den „venösen“ Druck bestimmt, welcher durch das rückführende Schlauchsystem und den Strömungswiderstand des verwendeten Katheter bestimmt wird. Zum Anderen bestimmt auch der Strömungswiderstand der Kapillare und die Blutflussrate den Druck auf der Membraninnenseite.

Zur Entnahme und Reinfusion des Blutes wird bei der Hämofiltration meist ein zentralvenös gelegter doppelumiger Shaldon-Katheter verwendet. Diese Katheter wurden jedoch ursprünglich für die

Dialyse, also einen diffusionsbasierten Membranprozess entwickelt. Der Transfer der Shaldon-Katheter von der Dialyse zur Hämofiltration mit konvektivem Stofftransport führt zu hohen Netto-Filtratflüssen mit starker Eindickung des Blutes.

Das Problem des sogenannten „clogging“ durch Hämokonzentration und Zellaggregation in der Hämofiltration führt zu einem komplett neuen Aspekt in der Handhabung der Gefäßzugänge. Es stellt sich die Frage, ob prinzipiell die Gefäßzugänge, welche für die auf Diffusion beruhenden Dialyse entwickelt wurden, kompatibel mit den hydraulischen Kapazitäten der neuen Generation der polymeren Filtermembranen sind.

Der vorliegenden Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass der Katheter assoziierte hohe intrakapilläre hydrostatische Druck bei der Verwendung von Shaldon-Kathetern in der Hämofiltration zu einem forcierten Membran-clogging führt. Die Arbeit untersucht dazu die Frage, ob eine Veränderung des venösen Widerstandes durch die Verwendung von venösen Kathetern unterschiedlicher Größe, und damit eine Änderung der Druckverhältnisse an der Filtermembran, zu einer Veränderung der Filtrationsleistung und der Siebkoeffizienten führt.

In einer *in-vitro*- Studie wurden dazu der direkte Einfluss von drei verschiedenen Kathetern auf den Flusswiderstand bei dem gleichen Filtertyp untersucht im Hinblick auf die maximale Flussrate, den Siebkoeffizient verschiedener Substanzen und die Hämokompatibilität. Dabei wurde Schweineblut vom Schlachthof verwendet.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Blutreinigungsverfahren

2.1.1 Hämodialyse

Die klassische Hämodialyse wurde bei ihrem Einsatz im akuten Nierenversagen erstmals 1947 von Kolff beschrieben ¹. Das Prinzip dieses Verfahrens besteht in einem Stoffaustausch an einer semipermeablen Membran, welche im Gegenstrom gepumpte Lösungen (Dialysat) vom Blut des Patienten trennt. Der Stoffaustausch erfolgt aufgrund des Konzentrationsgradienten für die gelösten Stoffe in den beiden Flüssigkeiten. Das physikalische Prinzip dieses Verfahrens ist die Diffusion. Diese wird durch das Fick'sche Gesetz beschrieben (Gleichung 1).

$$\frac{dQ}{dt} = \left(D \cdot \frac{F}{l}\right) \cdot \Delta C$$

Gleichung 1: Ficksches Gesetz

Dabei ist dQ/dt die diffundierende Stoffmenge pro Zeit, D der Diffusionskoeffizient, F die Austauschfläche, l die Diffusionsstrecke und ΔC die Konzentrationsdifferenz.

Welche Stoffe durch die Dialysemembran treten, hängt außer von den Konzentrationen der Stoffe auf beiden Seiten der Membran maßgeblich von den Membraneigenschaften ab (Porengröße, Oberflächeneigenschaften, Wandstärke). Bei der Hämodialyse werden heute vor allem semipermeable, synthetische Membranen verwendet. Der mittlere „cut-off-Wert“ dieser Membranen, also die

Trenngrenze, ab wann ein Molekül nicht mehr durch die Membran treten kann, liegt bei einem Molekulargewicht von 15-20 Kilodalton. Es handelt sich jedoch um keine scharfe Trenngrenze sondern um eine kontinuierliche Verminderung der Diffusion, da die Diffusionsgeschwindigkeit abhängig von der jeweiligen Molekülgröße ist (Fick'sches Prinzip) und die verschiedenen Porengrößen in unterschiedlicher Anzahl in der Membran vorhanden sind.

2.1.1.1 Profilanforderungen an die Hämodialyse

Die Hämodialyse wird hauptsächlich zur Behandlung des chronischen Nierenversagens eingesetzt. Um den Patienten eine möglichst große Freiheit ihrer Lebensführung zu belassen, erfolgen zwei bis vier Behandlungen pro Woche. Dabei werden höchstmögliche Eliminationsraten erzielt, um dadurch die einzelnen Behandlungssitzungen so kurz wie irgend möglich zu halten. Das Prinzip der Dialyse, die Diffusion, eignet sich gut dazu, in kurzer Zeit hohe Flussraten über die Dialysemembran zu leiten. Einige Autoren sehen die kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse auch als eine alternative Behandlungsform bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf Intensivstationen ². Dabei müssen nach Stokke und Kettler jedoch die möglichen Komplikationen wie Thrombenbildung und Infektionen der Einstichstelle beachtet werden

³.

2.1.2 Hämofiltration

Bei der Hämofiltration werden die Filtrationsvorgänge im Glomerulum der Niere nachgeahmt, indem die harnpflichtigen Substanzen wie in der Niere durch Ultrafiltration mit dem Prinzip der Konvektion entfernt werden (Gleichung 2).

$$Mc = Q_f \cdot S \cdot C_p$$

Gleichung 2: Massentransport durch Konvektion

Hierbei ist Mc der Massentransport, Q_f die Filtrationsrate, S der Siebkoeffizient und C_p die Konzentration der gelösten Substanzen im Plasma.

Das Blut fließt bei der Hämofiltration über eine künstliche, semipermeable Membran. Durch Aufbau einer hydrostatischen Druckdifferenz zwischen Blut- und Filtratseite wird ohne eine Spüllösung auf der Filtratseite ein Filtrat über die Membran abgepresst, das dem Primärharn in der Niere ähnlich ist. Die heutzutage maximale, aber selten eingesetzte Filtratmenge beträgt ca. 100 ml/min, das Filtrat wird verworfen. Die Funktion der Rückresorption erhaltenswerter Substanzen wie z.B. Glucose, Aminosäuren und Bikarbonat, aber auch bestimmte Elektrolyte wird durch die Zufuhr von Ersatzflüssigkeit imitiert. Dadurch kann gleichzeitig ein bilanziertes Gleichgewicht für den Elektrolyt- und Wasserhaushalt des Patienten hergestellt werden. Die Substitution kann sowohl hinter dem Membranfilter („Postdilution“), als auch vor dem Filter erfolgen („Prädilution“). Eine exakte Bilanzierung der Flüssigkeitsmengen von verworfenem Filtrat und Substitutionslösungen ist bei der Behandlung unbedingt erforderlich,

da dem Patienten ansonsten zu große Mengen von Flüssigkeit entzogen werden können, oder umgekehrt die Gefahr einer Überwässerung besteht.

Die Porengröße der verwendeten Membranen im Filter bestimmt auch bei der Hämofiltration die maximale Durchlässigkeit. Es werden hierbei Membranen genutzt, die für Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 20-50 Kilodalton durchlässig sind. Bis zu diesem „cut-off“ können hydrophile Partikel unabhängig von ihrer Molekülgröße annähernd gleich gut eliminiert werden, erst wenn sich der Durchmesser der Membranporen und die Molekülgröße einander annähern, nimmt die Transportrate der Teilchen ab. Die gelösten Teilchen haben bei der Hämofiltration bis zum „cut-off-Wert“ der Membran initial im abgepressten Filtrat die gleiche Konzentration wie im Blut. Moleküle, die mit diesem Verfahren aus dem Blut des Patienten filtriert werden können, sind unter anderem wie in der Dialyse Harnstoff, Bilirubin, Xenobiotika, Kreatinin, Peptide, aber auch kleine Proteine wie das Myoglobin. Mit der Hämofiltration können damit auch mittelmolekulare Substanzen effektiv aus dem Blut eliminiert werden.

Der Filtratfluss bei der Hämofiltration wird durch folgende Größen bestimmt: durch die Membraneigenschaften des Filters, durch den effektiven Blutdruck an der Membran (welcher wiederum bestimmt wird durch den arteriellen Druck und den venösen Widerstand), durch den Hämatokrit des Blutes, durch das Gesamteiweiß im Plasma des Patienten und durch den negativen Druck auf der Außenseite der Membran ⁴. Dieser wiederum wird beeinflusst durch den Strömungswiderstand, durch die Länge des Filtratschlauchs

sowie durch die Höhe, in der sich das Sammelgefäß für das Filtrat befindet.

2.1.2.1 Profilanforderung an die Hämofiltration

Der Einsatz der Hämofiltration ist im Gegensatz zur Dialyse nur zu einem geringen Teil die intermittierende Nierenersatztherapie. Der hauptsächliche Anwendungsbereich liegt in der kontinuierlichen Nierenersatztherapie, welche vor allem bei intensivpflichtigen Patienten zum Einsatz kommt. Bei diesen häufig polytraumatisierten morbidern Patienten ist das Ziel der Nierenersatztherapie eine möglichst schonende Reinigung des Blutes von Schadstoffen, bei der eine zusätzliche Kreislaufbelastung vermieden werden soll. So kommt die kontinuierliche Hämofiltration auf Intensivstationen z.B. bei Urämie oder Überwässerungen nach Operationen mit dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz. Hierbei zeigten jedoch Studien von Baudouin und Kollegen, dass die Mortalität trotz theoretischer Erfolge durch die Hämofiltration von den zusätzlich geschädigten Organen abhängig ist ⁵.

Im Gegensatz zur Situation beim chronischen Nierenversagen wird die Lebensqualität der Patienten auf einer Intensivstation durch den Einsatz der kontinuierlichen Hämofiltration nicht zusätzlich eingeschränkt.

2.1.2.2 Geschichte der Hämofiltration

Nach der Ausarbeitung der wesentlichen Grundlagen durch Henderson et al im Jahre 1967 ⁶ wurde das Verfahren der Hämofiltration durch Arbeiten von Quillenhorst et al ⁷ in den 70er

Jahren anwendungsreif. Von Burton wurde im Jahre 1976 der Begriff „Hämofiltration“ für das neu entwickelte Verfahren eingeführt ⁸.

Im Jahre 1977 beschrieb Kramer das Verfahren der arterio-venösen Hämofiltration ⁹ (s.u.). Er entdeckte dieses, als er versehentlich die A. femoralis anstelle der V. femoralis punktierte. Als er einen Hämofiltrationsfilter zwischen Arterie und Vena femoralis zwischenschaltete, konnte er zeigen, dass allein der arterielle Blutdruck ausreichend ist, ein adäquates Ultrafiltrat zur Reinigung des Blutes über die Membran abzapfen. Die besonderen Vorteile dieser Behandlung sind der geringe maschinelle Aufwand und die Kreislaufschonung des Patienten. Im Jahre 1977 wurde dieses Verfahren als Organersatztherapie bei der Behandlung des akuten Nierenversagens, sowie zur Therapie von diuretikaresistenten Überwässerungszuständen eingeführt ⁹.

2.1.2.3 Technischer Hintergrund der Hämofiltration

Voraussetzung für eine breite Anwendung der Hämofiltration in der Nierenersatztherapie ist zum Einen die Entwicklung von hochpermeablen Membranen, und zum Anderen die Konstruktion von automatisch gesteuerten Bilanzierungseinheiten.

Für die Hämofiltration werden vor allem asymmetrische Membranen verwendet ⁷. Diese Membranen haben eine sehr hohe Permeabilität, da der Durchflusswiderstand nur von einer sehr dünnen, der Filtratseite zugewandten „aktiven“ Membranschicht unterhalten wird. Dieser „aktiven“ Schicht ist eine relativ grobporige, dickere Membranschicht unterlegt, die der Stabilität der Membran dient, jedoch für die Filtrationsvorgänge keine Rolle spielt. In der

Hämofiltration können wie bei der Dialyse sowohl Platten- als auch Kapillarfilter verwendet werden. Heute liefern Polymer-Membranen für Filter in der Nierenersatztherapie sehr hohe spontane hydraulische Kapazitäten und Netto-Filtratflüsse¹⁰.

Auch im Bereich der Überwachungsmonitore für die Substitutionslösungen wurden seit den Anfängen der Hämofiltration bis heute immer neue Entwicklungsschritte umgesetzt. Die hauptsächliche Aufgabe der Geräte ist eine exakte Bilanzierung der auf Körpertemperatur angewärmten Substitutionslösung. Wichtig dafür ist ein linearer Flüssigkeitsentzug während der Behandlung, abrupte Änderungen der Zufuhr sollten möglichst vermieden werden. In der Industrie wurden dazu Monitore entwickelt, bei denen die Messung von Filtrat und Substitutionslösung gravimetrisch erfolgt. Eine Einstellung der gewünschten Flüssigkeitsreduktionen zu Beginn der Behandlung sowie deren Überwachung ist dabei über eine von Mikroprozessoren gesteuerte Schaltung möglich. Auf diese Weise entstand die Möglichkeit zu einer maschinell gesteuerten, schonenden Bilanzierung über 24 Stunden.

Um weitere unterschiedliche Entwicklungsansätze hauptsächlich im Bereich der Filter, aber auch im Bereich von Schlauchsystemen und Monitoren zu verwirklichen, waren bestimmte technische Voraussetzungen für den Modulbau nötig. Um zum Beispiel die Entwicklung der Membranen voran zu treiben, waren zunächst die Entwicklungen bestimmter Verfahrenstechnologien in der Industrie notwendig. Erst durch diese konnten die theoretischen Ideen zur Verbesserung des Membranprozesses und damit der Variation der

Verfahren oder die Verwirklichung neuer Ansätze überhaupt umgesetzt werden.

Besonders bei den heutigen Entwicklungen spielen die kostenträchtigen Produktionsstraßen für bestimmte Gehäusetypen, die einer Firma zur Verfügung stehen, eine große Rolle. So werden immer wieder neue, patentierfähige Membranen entwickelt. Inwieweit sich die primär aus der Dialyse vorgegebene Modulgeometrie für den konvektiven Transport entlang dieser neuen Membranen gleichermaßen eignet, ist jedoch noch unklar.

Weiterhin spielt auch die klinische Zulassung für die Gehäuse und Schlauchsysteme bei der Weiterentwicklung der Verfahren eine wichtige Rolle. Denn wenn das äußere Gehäuse eines Filters schon zugelassen und in der Klinik etabliert ist, kann der neue Filter schneller in der Klinik eingesetzt werden.

2.1.2.4 Verschiedene Verfahren der kontinuierlichen Hämofiltration

Man unterscheidet zwei verschiedene Verfahren der kontinuierlichen Hämofiltration, nämlich die kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (CAVH) und die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH).

2.1.2.4.1 Kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration: CAVH

Bei dem Verfahren der arteriovenösen Hämofiltration erfolgt die Entnahme des Blutes aus einer Arterie des Patienten und die Blutrückgabe über eine Vene. Als arterieller Zugang wird dabei

meist die A. femoralis unterhalb des Leistenbandes in Seldinger-Technik punktiert. Die Blutrückgabe erfolgt meist über die V. femoralis der Gegenseite. Der arterielle Blutdruck ist bei diesem Verfahren die alleinige treibende Kraft der Filtration. Systolische Blutdruckwerte von 90 mm Hg sind in der Regel für eine effektive Filtration ausreichend ⁴, eine Blutpumpe ist nicht erforderlich. Bei mittleren arteriellen Druckwerten von 60-90 mmHg werden Blutflussraten von 50-120 ml/min erreicht ¹¹.

Schon bald nach der ersten Anwendung der CAVH im Jahre 1977 zeigte sich, dass keine ausreichende Elimination harnpflichtiger Substanzen erreicht werden konnte ¹². Stokke und Kettler wiesen 1985 auf die schwersten Komplikationen der CAVH wie Thrombenverschluss der Femoralarterie, Infektionen der Kathetereinstichstelle und Unterbrechungen im extrakorporalen Shunt hin ³. Heute wird die CAVH nur noch bei Patienten eingesetzt, bei denen eine andere Therapieform aufgrund klinischer oder technischer Probleme nicht möglich ist.

2.1.2.4.2 Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)

Bei der CVVH, der heute üblichen Variante, wird der zur Filtration nötige Druck durch eine Pumpe aufgebaut, die zwischen die venöse Blutentnahmestelle und den Filter geschaltet ist. Durch das Einsetzen der Blutpumpe sind bei diesem Verfahren Sicherungssysteme wie z.B. Luftfallen nötig, um Komplikationen wie Luftembolien beim Patienten zu verhindern. Unter Verwendung eines doppelumigen Shaldon-Katheters wird meist die obere Hohlvene als Gefäß für den

Zugang gewählt. Dazu wird entweder die V. jugularis oder die V. subclavia punktiert. Alternativ kann auch die V. femoralis genutzt werden.

Das geeignete Verfahren der unterschiedlichen Möglichkeiten der Hämofiltration muss individuell für jeden Patienten aufgrund der Schwere seines Krankheitsbildes und der vorliegenden Begleiterkrankungen ausgesucht werden.

2.1.2.5 Vorteile der Hämofiltration

Das Verfahren der Hämofiltration bietet bei Patienten mit akutem Nierenversagen die besten Voraussetzungen für eine kontinuierliche und schonende Reinigung des Blutes. Mit dem pumpengetriebenen Verfahren der CVVH kann auch bei kreislaufinstabilen Patienten mit geringen arteriellen Druckwerten ausreichende Menge Plasmawasser produziert werden. Der Vorteil der pumpengetriebenen Verfahren zeigt sich vor allem durch eine schnellere Elimination der toxischen Substanzen ¹³. Das Prinzip der Konvektion mit einer isotonen Elimination osmotisch aktiver Substanzen ermöglicht eine langsame und für den Patienten besonders kreislaufschonende Blutreinigung. Von dem Verfahren profitieren vor allem ältere Patienten mit cerebro- oder kardiovaskulären Komplikationen, bei denen ein ausreichender Flüssigkeitsentzug durch eine Dialyse wegen frühzeitig auftretender Kollapserscheinungen nicht möglich ist ⁷. Als Nachteil des kreislaufschonenden Nierenersatzes durch die Hämofiltration muss jedoch eine geringere Clearance und geringere Raten der Ultrafiltration in Kauf genommen werden ¹⁴.

Neben der Elimination der üblichen harmpflichtigen Substanzen aus dem Blut ist mit der Hämofiltration auch eine Elimination von Myoglobin bei einem myoglobin-induzierten Nierenversagen bei einer Filtrationsrate von 2-3 l/h möglich ¹⁵. Auch bei Multiorganversagen durch Sepsis können durch die venovenöse Hämofiltration Zytokine wie der Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-1 β sowie der bei Sepsis im Blut nachweisbare Parameter Procalcitonin aus dem Blut entfernt werden ^{16, 17}. Dabei spielt neben dem konvektiven Transport auch die Adsorption an die Filtermembran eine entscheidende Rolle ¹⁷. Kamijo vermutet jedoch, dass die Vorteile der Hämofiltration bei Patienten mit einer systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS = systemic inflammatory response syndrom) bei Multiorganversagen möglicherweise auf andere Mechanismen zurückzuführen sind, als auf eine Elimination von Zytokinen durch Ultrafiltration, Diffusion oder Adsorption ¹⁸. Der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, welcher nach neueren Studien durch den konvektiven Transport sehr viel effektiver aus dem Blut entfernt werden kann als durch die Diffusion, wird ebenfalls durch die Hämofiltration aus dem Blut entfernt ¹⁹. Bei den hierfür benutzten Membranen kommt es jedoch zu größeren Verlusten von Proteinen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass mit einer CAVH auch eine Modulation der inflammatorischen Reaktion bei einer durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufenen Sepsis möglich ist. Durch ein verlängertes therapeutisches Fenster konnte so das Überleben signifikant verbessert werden ²⁰. Frank et al zeigten 2002 im *in-vitro*-Modell, dass die effektive Elimination von Hirudin durch die Hämofiltration stark abhängig von dem verwendeten Membranmaterial ist ²¹.

Weitere Vorteile der Hämofiltration im Vergleich mit anderen Blutreinigungsverfahren sind die rasche Korrektur vor allem im Zusammenhang mit einer parenteralen Ernährung bei katabolen Zuständen ²². Bei der Anwendung der Hämofiltration ist eine genaue Verabreichung und Dosierung von Antibiotika, Glykosiden und Sedativa möglich ²³. Bei der Einstellung der Elektrolyte zeigt sich bei der Hämofiltration häufig eine Hyponatriämie, wohingegen beim Serumkalium keine Unterschiede zwischen Hämofiltration und Dialyse auffallen ²⁴. Eine metabolische Azidose kann durch die Hämofiltration besser kontrolliert werden, es besteht jedoch auch ein größeres Risiko für eine metabolische Alkalose, was durch unterschiedliche Mengen an Puffersubstanzen erklärt werden kann.

Bei Vergleichsstudien zur Anwendung von konventioneller intermittierenden Dialysetherapie und kontinuierlichen Nierenersatztherapien wie der Hämofiltration zeigten sich die kontinuierlichen Verfahren in früheren Studien von 1998 überlegen ²⁵. Aktuelle Studien, wie die von Uehlinger et al ²⁶ und Mehta et al ²⁷ im Jahre 2001 sowie von Kellum et al im Jahre 2002 ²⁸, zeigen dagegen keine signifikanten Unterschiede. Da eine adäquate Randomisierung der Patienten mit akutem Nierenversagen sowie einheitliche Flussraten beim Vergleich kontinuierlicher und intermittierender Verfahren wichtig sind ²⁹, wird es auch in Zukunft schwierig sein, die Verfahren objektiv miteinander zu vergleichen.

In neueren Veröffentlichungen sprechen sich Autoren für eine tägliche Anwendung der Hämofiltration bei der Behandlung des Nierenversagens im Endstadium auch als eine Alternative zur Dialyse mit einer Anwendung drei- bis viermal pro Woche aus ³⁰.

Dadurch soll es zu einer Verbesserung des Blutdruckes, der β_2 -Mikroglobulinwerte sowie der Lebensqualität der Patienten kommen. Als Gefäßzugang wird dabei eine arteriovenöse Fistel vorgeschlagen, wie sie auch bei der Anwendung der Dialyse benutzt wird. Über eine solche Fistel sind höhere Flussraten möglich als bei anderen Gefäßzugängen, dadurch können die einzelnen Hämofiltrationssitzungen erheblich verkürzt werden. Auch Zimmermann et al beschrieben 2003 die tägliche Anwendung der Hämofiltration mit einem vereinfachten Hämofiltrationssystem als eine sichere, einfache und effektive Methode, die als Alternative zur Hämodialyse potentiell auch zu Hause angewendet werden kann ³¹.

2.2 Gefäßzugänge

2.2.1 Anforderung an einen idealen Gefäßzugang

Die Blutgefäße für die Nierenersatztherapie sollten möglichst permanent und risikoarm, sowie minimal invasiv wiederholt zugänglich sein und einen Blutfluss von ca. 200 – 300 ml Blut pro Minute zulassen. Über ein solches „ideales“ Gefäß verfügt der Mensch nicht. Die peripheren Venen sind zwar leicht und mit gewissen Einschränkungen relativ lange auch wiederholt punktierbar, liefern aber nicht genug Blutfluss. Periphere Arterien hingegen liefern zwar genug Blut, sind jedoch nur schwierig und ebenfalls nicht beliebig wiederholbar zu punktieren. Daraus resultieren verschiedene Ansätze zur Problemlösung mit Focus auf die Dialyse.

2.2.2 Historische Entwicklung

In der Dialysebehandlung wurde erstmals im Jahre 1961 von Shaldon ein perkutan eingeführter einlumiger Katheter mit seitlichen Perforationen eingesetzt ³². Ein doppellumiger Katheter, bei dem nur eine einzige Punktion für eine veno-venöse Dialyse notwendig war, kam zum ersten mal 1980 durch Uldall und Kollegen zum Einsatz ³³. Letzterer bietet heute vor allem für die CVVH die Hautoption für einen Gefäßzugang.

2.2.3 Wahl des Gefäßzugangs

Wird ein Katheter als Zugang gewählt, so ist dessen Effektivität abhängig von seiner Positionierung, sowie der Größe und der Länge des Katheters ³⁴. Bei der CAVH muss der Gefäßzugang außerdem einen adäquaten arteriovenösen Druckgradienten garantieren, um einen ausreichenden extrakorporalen Blutfluss sicherzustellen ¹¹.

Bei den venovenösen Verfahren ist bei der Verwendung von doppellumigen Kathetern nur ein Zugang notwendig. Zur Anlage eines Shaldon-Katheters gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten. Es kann durch Punktion der V. femoralis die V. cava inferior genutzt werden, was jedoch eher mit einer Thrombenbildung verbunden ist als die Katheterisierung der V. jugularis und der V. subclavia ³⁵.

Einen weiteren großen Einfluss darauf, welcher Gefäßzuganges bei einem Patienten gewählt wird, haben die Zentren bzw. Krankenhäuser, in denen die Therapien durchgeführt werden. Dies wurde in der DOPPS –Studie („Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study“) gezeigt ³⁶. Forscher, die sich mit der zu Europa

vergleichsweise höheren Mortalität von Dialysepatienten in den USA beschäftigten, kamen zu dem Schluss, dass die Wahl des Gefäßzugangs auf den Gesamtverlauf der Therapie einen Einfluss hat³⁷. Wodurch genau diese unterschiedlichen Praktiken bei den Gefäßzugängen in Europa und in den USA zustande kommen, versuchten Ronco und Marcelli 1999 durch ein unterschiedliches Herangehen an die Gefäßzugänge zu erklären³⁸. In den USA ist es meistens der Chirurg, der die Entscheidung trifft, welche Gefäßzugänge angelegt werden. In Europa ist es dagegen der Nephrologe, der als Fachspezialist anschließend auch die Dialyse durchführt. Aus diesen unterschiedlichen Strukturen resultiert in Europa eine bessere Rückmeldung bezüglich der Funktionalität der gewählten Methode.

2.2.4 Forschungsansätze zu Gefäßzugängen

Sowohl in der Dialyse als auch in der Hämofiltration wurde und wird im Bereich der Gefäßzugänge unterschiedlichste Fragestellungen untersucht.

Eine der größten Komplikationen sowohl bei der Hämofiltration als auch bei der Dialyse ist die Bildung von Thromben an den Gefäßzugängen sowohl während der Behandlung als auch im behandlungsfreien Intervall. Zu der Frage, wie dies verhindert werden kann, haben Wissenschaftler Untersuchungen bezüglich der Kathetermaterialien, sowie deren Geometrie vorgenommen^{39, 40}. Auch die Füllung der Katheter zwischen den einzelnen Therapiesitzungen hat einen Einfluss auf die Ausbildung von

Thromben^{41, 42}. Das Auffinden von Thromben in den Kathetern ist ebenfalls Gegenstand der Forschung⁴³.

Eine weitere Komplikation bei der Nutzung von Gefäßzugängen sind katheterassoziierte Infektionen. Dies versuchten Quarello und Forneris durch einen mit antimikrobiell und antimykotisch wirkenden Substanzen, sowie Antikoagulanzen gefüllten subkutan liegenden Port zu verhindern⁴⁴. Bei der kontinuierlichen arteriovenösen Hämofiltration wurde erfolglos versucht, die Rate der katheterassoziierten Infektionen durch einen regelmäßigen Wechsel der Katheter zu verbessern⁴⁵.

Die Rezirkulation des schon gereinigten Blutes an den Kathetern bei der Nutzung der single-needle-Technik (Shunt-Phänomen) stellt ebenfalls eine Komplikation dar. Hierzu wurden verschiedene Forschungsansätze verfolgt^{46, 40}.

So gibt es verschiedene Forschungsansätze für Strategien bezüglich der Hämostatilität, der Langzeitverfügbarkeit und der Infektionsprophylaxe im Bereich der Gefäßzugänge. Bisher relativ unberücksichtigt bei den Forschungen blieb bislang jedoch die Frage nach dem Einfluss der Shaldon-Katheter, welche ursprünglich für die Dialyse, also einem primär diffusionsbasiertem Membranprozess entwickelt wurden, auf den „venösen“ und damit intrakapillären hydrostatischen Druck in den Hämofiltrationskapillaren. Der Transfer der Shaldon-Katheter von diffusionsdominierten zu konvektivem Stofftransport führt zu hohen Netto-Filtratflüssen mit starker Eindickung des Blutes. Der vorliegenden Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass der Katheter assoziierte hohe

intrakapilläre hydrostatische Druck zu einem forcierten Membran-clogging führt.

2.3 Blutfluss im Hämofilter

2.3.1 Membranprozesse bei der Hämofiltration

2.3.1.1 Grundbegriffe der Filtration

2.3.1.1.1 Siebkoeffizient

Der Siebkoeffizient ist ein Begriff, der sowohl bei der glomerulären Filtration der Niere, als auch bei extrakorporalen Nierenersatzverfahren benutzt wird. Er gibt an, in welchem Ausmaß einzelne Substanzen entsprechend ihrer Größe eine Membran passieren.

Der Siebkoeffizient (S) ist definiert als der Quotient aus der Konzentration des Moleküls im Filtrat (C_F) und der Konzentration des Moleküls im Blut (C_B) (Gleichung 3):

$$S = \frac{C_F}{C_B}$$

Gleichung 3: Siebkoeffizient

Der Siebkoeffizient beträgt 1, wenn eine Substanz die Membran ungehindert passieren kann. Kann eine Substanz die Membran nicht passieren, beträgt der Siebkoeffizient 0. In den Membranen der Glomerula der menschlichen Niere liegt der Siebkoeffizient bei 1 für Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 8 – 10.000 Dalton. Für größere Moleküle fällt der Siebkoeffizient dann deutlich ab, was eine

geringere Permeabilität dieser Substanzen durch die Membran bedeutet. Für Moleküle ab einem Molekulargewicht wie Albumin (Molekulargewicht 66 000 Dalton) beträgt der Siebkoeffizient dann annähernd 0.

In der Nierenersatztherapie wird der Siebkoeffizient zur Charakterisierung der Membraneigenschaften herangezogen. Neben der Membrancharakterisierung gibt es in der Nierenersatztherapie einen festgelegten Geräte-Siebkoeffizient. Dieser ist jedoch keine Eigenschaft der Membran, sondern beruht auf Betriebsbedingungen

⁴⁷.

2.3.1.1.2 Clearance

Mit der Clearance wird die Menge Blut beschrieben, die pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz vollständig befreit wird. Der Begriff wird zur Beschreibung der Eliminationsrate der Niere benutzt, kann aber auch bei Blutreinigungsverfahren genutzt werden. Zur Bestimmung der Clearance der Niere, also der glomerulären Filtrationsrate (GFR), werden meist Substanzen wie Inulin oder das körpereigene Kreatinin benutzt, die in den Glomerula frei filtriert und tubulär weder resorbiert noch sezerniert werden (Gleichung 4).

$$K = \frac{U}{P} \cdot V$$

Gleichung 4: Clearance

Dabei ist K die Clearance des zu untersuchenden Stoffes (ml/min), U die Konzentration des Stoffes im Urin bzw. im Filtrat (mg/l), P die

Konzentration des Stoffes im Plasma (mg/l) und V das Harnvolumen pro Minute bzw. das filtrierte Volumen pro Minute (ml/min).

Die Clearance wird zum Vergleich der Nierenersatztherapien mit der Nierenleistung herangezogen. Dazu wird bei den Therapien die wöchentliche Clearance erfasst. Die gesunde Niere des Menschen ist der Nierenersatztherapie im Bezug auf die Clearanceleistung deutlich überlegen. Außerdem arbeitet sie kontinuierlich und ist hochgradig anpassungsfähig. Mit den unterschiedlichen Verfahren der Ersatztherapien wird jedoch versucht, mit den Filter-Clearanceleistungen, die technisch möglich sind, eine adäquate Elimination der schädlichen Substanzen im Blut zu erreichen.

2.3.1.1.3 Filtration

Die Filtration der Substanzen in den Filterkapillaren ist abhängig von der Größe der Poren in der Membran, der Dicke der Membran, ihrer Oberflächenladung und dem transmembranären Druck (TMP). Membrandicke und Porengröße sind dabei vom Filter vorgegeben. Bei gleicher Membranstruktur verhalten sich dabei Flachmembranen und Kapillarmembranen grundsätzlich unterschiedlich in ihren Filtrationseigenschaften ⁷.

2.3.1.1.3.1 Transmembranärer Druck

Der transmembranäre Druck ergibt sich aus der Differenz der rein hydrostatischen Drücke, die von der Innenseite und der Außenseite der Kapillare auf die Membran wirken (Gleichung 5). Er präsentiert letztendlich jedoch das Endresultat der unterschiedlichen Drücke, die

im Wechselspiel auf beiden Seiten der Filtermembran wirken (Abbildung 1, Seite 25).

$$TMP = \frac{P_{arteriell} + P_{venös}}{2} - P_{filtrat}$$

Gleichung 5: Transmembranärer Druck

Der Druck auf der Außenseite der Membran wird bestimmt durch den Filtratdruck ($P_{Filtrat}$). Der Druck auf der Innenseite der Kapillarmembran ist abhängig vom treibenden Druckgradienten entlang der Kapillare (Gleichung 6).

$$\left(\frac{P_{arteriell} + P_{venös}}{2} \right)$$

Gleichung 6: treibender Druckgradient

Der kolloidosmotische Druck hat ebenfalls einen Einfluss auf den Druck auf der Innenseite der Kapillare.

2.3.1.1.3.2 Kolloidosmotischer und hydrostatischer Druck

Sowohl auf der Innenseite der Filtermembran, also auf der Blutseite, als auch auf der Außenseite der Membran, also auf der Filtratseite, wirken ein hydrostatischer Druck und ein kolloidosmotischer Druck.

Der kolloidosmotische Druck (KOD), auch onkotischer Druck genannt, ist bestimmt durch die Konzentration kolloidaler Makromoleküle in einer Flüssigkeit. Er wird im Blut zu ca. 60% durch Albumin bestimmt und liegt im Blut bei etwa 25 mmHg. Er hält Flüssigkeit in der Kapillare zurück. Durch das Abfiltrieren von Flüssigkeit aus dem Blut während der Hämofiltration nimmt der kolloidosmotische Druck auf der Blutseite der Membran weiter zu

und beginnt dem hydrostatischen Druck und damit dem Filtratfluss entgegenzuwirken, wodurch es zu einem reduzierten Netto-Filtratfluss kommt (siehe auch Abbildung 1 auf Seite 25).

Der hydrostatische Druck ist der allseitig ausgeübte Druck innerhalb einer Flüssigkeit. Er wird mit beeinflusst durch das Flüssigkeitsvolumen und die Flussrate der Flüssigkeit. Der hydrostatische Druck wirkt vor allem in der ersten Hälfte der Filterkapillare zunächst im Lumen der Kapillare und ist dort hauptsächlich für die Filtration der Flüssigkeit nach außen verantwortlich. In Abhängigkeit vom Filtratfluss spielt er am Ende der Kapillare auch bei einer etwaigen Rückresorption von Filtrat ins Blut eine Rolle. Bei ausreichender Pumprate der Filtratpumpe liegt der hydrostatische Druck des Filtrats unter dem des Blutes, eine Rückresorption von Filtrat findet aufgrund des hydrostatischen Druckgradienten nicht statt. Ist der Filtratfluss jedoch zu gering um das Filtrat kontinuierlich abzutransportieren, übersteigt der hydrostatische Druck auf der Filtratseite den der Blutseite und es kommt zu einer Rückfiltration ins Blut (siehe Abbildung 1 auf Seite 25). Um dies zu verhindern muss für einen kontinuierlichen Abtransport des Filtrats gesorgt werden.

Die Osmolalität des Plasmas bestimmt neben den kolloidal wirksamen Teilen wie Albumin ebenfalls die Wasserbindungskapazität. Sie wird bestimmt durch die Menge aller gelösten Teilchen pro Liter Lösung und wird in der Einheit Mol/l angegeben. Die Plasmaosmolalität beträgt 290 – 300 mosm/l. Da der osmotische Druck proportional der Anzahl der gelösten Teilchen in einer Flüssigkeit ist, bestimmt Natrium (zusammen mit Harnstoff und

Glukose) im wesentlichen die Osmolalität des Plasmas. In bestimmten Situationen (z.B. diabetisches Koma oder Anurie) kann es dazu kommen, dass die Osmolalität hauptsächlich durch die hohe Konzentrationen von Glukose bzw. Harnstoff bestimmt wird⁴⁸. An der Membran besteht jedoch kein effektiver Gradient der Osmolalität, da die osmotisch wirksamen Substanzen einen Siebkoeffizient von 1 haben und somit normalerweise auf beiden Seiten der Membran in gleicher Konzentration vorliegen.

Während des Vorgangs der Hämofiltration stellt sich an der Membran ein relatives Gleichgewicht zwischen der Blut- und der Filtratseite bezüglich der Drücke ein. Daran ist sowohl der hydrostatische als auch der kolloidosmotische Druck beteiligt. Diese Gleichgewichtseinstellung ist jedoch wie oben bereits geschildert entlang der Kapillare unterschiedlich (Abbildung 1 auf Seite 25).

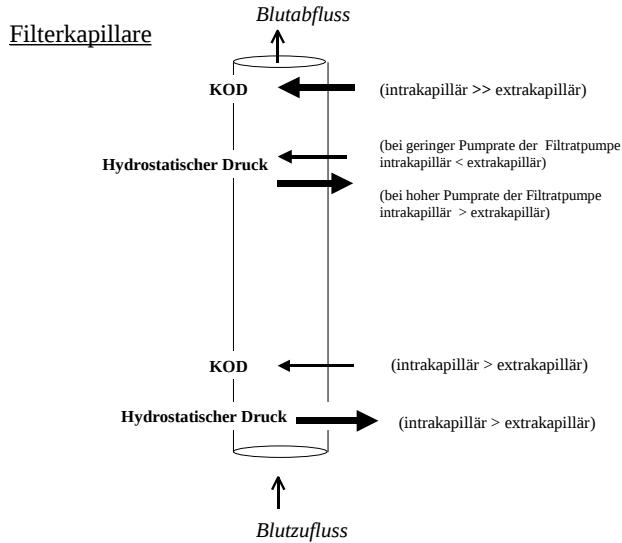


Abbildung 1: Druckverhältnisse an der Filterkapillare

2.3.1.2 Grundbegriffe der Rheologie und Strömungsbedingungen

Um die genauen Vorgänge der Flussmechanik des Blutes im Hämofilter zu verstehen, ist es wichtig, grundlegende Begriffe und Prinzipien der Strömungseigenschaften des Blutes im extrakorporalen Kreislauf und im Filter zu erläutern.

2.3.1.2.1 Gesetz von Hagen – Poiseuille

Flüssigkeit strömt in einem starren Gefäß aufgrund der Druckdifferenz zwischen den beiden Enden des Gefäßes (Δp). Einen

weiteren Einfluss auf das Stromvolumen pro Zeiteinheit, also auf die Stromstärke (I), hat der Widerstand (R). Man beschreibt diesen Zusammenhang analog zum Ohmschen-Gesetz mit der folgenden Formel für die Stromstärke (Gleichung 7).

$$I = \frac{\Delta p}{R}$$

Gleichung 7: Stromstärke

Der Widerstand (R) im Gefäß hängt dabei von der „Reibung“ des strömenden Materials ab. Diese wird bestimmt durch die Viskosität der Flüssigkeit (η) und die Maße des Gefäßes, nämlich Länge (l), und Radius (r). Der Energieverlust durch die Reibung ist dabei umgekehrt proportional der vierten Potenz des Gefäßradius (Gleichung 8).

$$R = \frac{\eta \cdot l}{r^4 \cdot \pi} \cdot 8$$

Gleichung 8: Widerstand

Setzt man diese Formel für den Widerstand in die Formel für die Stromstärke ein, so ergibt sich das *Gesetz von Hagen-Poiseuille* zur Beschreibung von laminaren Strömungen in einem Gefäß (Gleichung 9).

$$I = \frac{r^4 \cdot \pi \cdot \Delta P}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

Gleichung 9: Gesetz von Hagen-Poiseuille

Auch hierbei geht der Radius in die Formel in der vierten Potenz ein. Eine Änderung des Gefäßdurchmessers ist also für die Stromstärke

(I) wesentlich wirkungsvoller als eine Änderung des Druckgradienten (Δp).

Das Gesetz von Hagen-Poiseuille gilt nur für laminare Strömungen, welche im Körperkreislauf fast immer vorkommen. Dabei ist der Axialstrom schneller als der Randstrom, welcher an der Gefäßwand reibt. Für den extrakorporalen Kreislauf muss aber berücksichtigt werden, dass die laminare Strömung in Kapillaren ab einer kritischen Geschwindigkeit in eine turbulente Strömung übergeht. Diese Geschwindigkeit ist abhängig vom Kapillardurchmesser und der Viskosität und wird mit der Reynold-Zahl ausgedrückt. Für menschliches Blut liegt die Viskosität bei 3-5 relativen Einheiten, für menschliches Plasma bei 1,9-2,3 relativen Einheiten. Diese Werte gelten jedoch nur bei normaler Blutzusammensetzung und relativ schneller Blutströmung. Ist die Strömung langsamer, nimmt die Viskosität unter anderem durch Geldrollenbildung der Erythrozyten zu. Bei sehr engen Blutgefäßen ($<500\mu\text{m}$) nimmt die effektive Viskosität des Blutes dagegen ab, da hier das Plasma eine reibungsarme Randschicht bildet und sich die Erythrozyten im Axialstrom ansammeln (Fahraeus-Lindqvist-Effekt). Auch dieser Effekt ist für den Blutstrom in den engen Kapillaren des Hämofilters (Innendurchmesser $215\text{--}220\mu\text{m}$) von großer Bedeutung.

2.3.1.2.2 Strömungswiderstände im extrakorporalen Kreislauf

Betrachtet man die Strömungswiderstände in einem Kreislauf, so muss man zwischen den parallel zueinander liegenden und den in der Reihe liegenden Widerständen unterscheiden.

Den Gesamtwiderstand eines Systems, das aus mehreren parallel zueinander liegenden Widerständen besteht, berechnet man nach dem ersten Kirchhoff'schen Gesetz (Gleichung 10).

$$\frac{1}{R_{gesamt}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \dots$$

Gleichung 10: Erstes Kirchhoff'sches Gesetz - Widerstände parallel zueinander

Den Gesamtwiderstand eines Systems, das aus mehreren hintereinander gesetzten Widerständen besteht, welche von der gleichen Flüssigkeitsmenge durchflossen werden, berechnet man nach dem zweiten Kirchhoff'schen Gesetz (Gleichung 11).

$$R_{gesamt} = R_1 + R_2 + R_3 + \dots$$

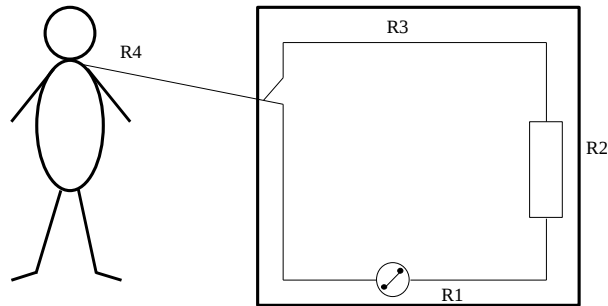
Gleichung 11: Zweites Kirchhoff'sches Gesetz - Widerstände in Reihe

Auch im extrakorporalen Kreislauf eines Hämodilutionssystems sind die Widerstände von großer Bedeutung. Am Gesamtwiderstand sind sowohl Widerstände in Reihe durch die hintereinander liegenden Schlauchsysteme, als auch die Widerstände parallel zueinander durch die Kapillaren im Filter beteiligt. Eine Änderung des Widerstandes im Filter, z.B. durch eine Verlegung einzelner Kapillaren, spiegelt sich hauptsächlich in einer Änderung des arteriellen Druckes wieder. Eine Änderung der Widerstände, die durch das blutführende Schlauchsystem bedingt sind, kann sich sowohl in einer Änderung des arteriellen als auch des venösen Druckes zeigen. Dazu kann es z.B. durch eine Verkürzung eines Schlauchabschnittes sowie durch ein Abknicken der Schläuche kommen. Einen weiteren wichtigen

Einfluss auf den Gesamtwiderstand des Systems hat auch die Größe des verwendeten Katheters. Eine Änderung des Widerstandes z.B. durch die Ausbildung von Thromben an den Blutaustrittsstellen des Katheters zeigt sich vor allem in einer Änderung des venösen Druckes. Katheter mit größeren Durchmessern zeigen einen geringeren Widerstand als Katheter mit kleineren Lumina. Der venöse Widerstand bei Shaldon-Kathetern ist zum Einen durch ihre Länge und zum Anderen durch den kleinen Durchmesser sehr hoch.

In-vivo kann es ebenfalls zu einem Abknicken der Schläuche kommen. Dies kommt vor allem bei der Nutzung von Femoralkathetern vor, wenn der Patient sich bewegt, um ein Wundliegen zu verhindern. Auch die Länge der Schlauchsysteme ist in der Klinik von großer Bedeutung. Bei spontanen extrakorporalen Blutkreisläufen werden im Vergleich mit pumpengetriebenen Kreisläufen meist kürzere Schlauchsysteme verwendet ³⁹. Bei der Nierenersatztherapie in der Pädiatrie werden volumenreduzierte Schlauchsysteme mit schmalere Durchmessern benötigt. Dadurch werden bei der Behandlung von Kindern höhere Drücke benötigt, um gleiche Flussraten zu erreichen.

Eine schematische Darstellung der Widerstand bildenden Systemabschnitte im *in-vivo* Hämofiltrationssystem zeigt Abbildung 2.



R1 = Schlauchsystem vor dem Filter
R2 = Filter
R3 = Schlauchsystem nach dem Filter
R4 = Katheter

Abbildung 2: Widerstände im Hämofiltrationssystem

2.3.1.3 Ursachen für eine Filterverlegung und deren Verhinderung

Eine der Ursachen für eine Verlegung des Hämofilters kann im Rahmen der Gerinnungsaktivierung durch Fremdoberflächen die Bildung von intrakapillären *Thromben* sein. Ist es im Filter zu einer Verlegung von Kapillaren durch Thromben gekommen, macht sich das durch eine Veränderung der arteriellen Drücke, des transmembranären Druckes (TMP) sowie evtl. durch eine Änderung des Filtratdruckes (Pf) bemerkbar. Der Siebkoeffizient kann zunächst unverändert sein, da die übrigen Kapillaren weiterhin durchströmt werden.

Thromben entstehen zum Einen durch eine Aktivierung des Gerinnungssystems. Die Ursache für die Aktivierung der Gerinnungskaskade ist eine Aktivierung des Gerinnungsfaktors XI⁴⁹. Um eine Aktivierung zu erkennen, kann der Thrombin-Antithrombin-Komplex bestimmt werden⁵⁰. Eine andere Ursache für die Entstehung von Thromben ist eine Aktivierung von Thrombozyten. Dies kann neben einer Aktivierung durch Kontakt mit Kollagen der extrazellulären Matrix z.B. bei geschädigten Blutgefäßen, sowie Kontakt mit körperfremdem Material im extrakorporalen Blutkreislauf auch kälteinduziert der Fall sein⁵¹. Eine Beschichtung des Systems mit Heparin kann die Adhäsion von Plättchen verringern⁵², nicht jedoch eine Plättchenaktivierung⁵³. Eine schwerkraftinduzierte Plättchenaggregation konnte von Davenport 1997 durch die Reduktion von Glykoproteinrezeptoren auf der Oberfläche der Plättchen verhindert werden³⁹. Der Einfluss von Albumin auf die Plättchenaktivierung ist noch nicht eindeutig geklärt. Untersuchungen von Cogbill et al 1981⁵⁴ und Buturovic et al 1994⁵⁵ zeigten keinen Einfluss von Albumin auf das Gerinnungssystem, in Untersuchungen von Borgdorf et al 1999⁵³ schien Albumin jedoch einen hemmenden Einfluss auf die Plättchenaggregation zu haben.

Eine weitere Ursache für die Verlegung von Filterkapillaren können *Blutzellaggregate* sein, welche auf einer reinen Agglomeratbildung basieren, ohne dass es initial zu einer Gerinnungsaktivierung gekommen ist. Dabei spielen hauptsächlich Erythrozytenaggregate eine Rolle, aber auch andere Blutzellbestandteile können beteiligt sein⁵⁶. Die Ausbildung von Blutzellaggregaten soll am Beispiel der Erythrozyten-Aggregation erläutert werden: *In-vivo* kommt es zu

einer solchen Aggregation der Erythrozyten, wenn eine stark erhöhte Konzentration hochmolekularer Plasmaproteine vorliegt. Die Erythrozyten-Aggregation wird vor allem durch Fibrinogen, α_2 -Makroglobulin, Immunglobulin M und bei stark erhöhter Konzentration auch durch Immunglobulin G verursacht. Die Wirkung dieser anisometrischen Plasmaproteine besteht in ihrer geometrischen Eigenschaft, sogenannte „Brücken“ zwischen benachbarten Erythrozyten auszubilden, und somit zur Entstehung von Erythrozytenaggregaten zu führen. Wichtig ist auch, dass jeder Abfall der Albumin-Konzentration die aggregierende Wirkung der oben genannten Moleküle begünstigt, das heißt, dass bei physiologischen Albumin-Globulin-Quotienten eine Aggregation der Erythrozyten verhindert wird^{56, 57}. Lacombe et al vermuteten 1988, dass dies durch den kompetitiven Effekt von Albumin und Fibrinogen an der Membran der Erythrozyten zustande kommt⁵⁷. Andere Forscher wie Maeda et al sagten dagegen, dass durch Albumin die durch IgG induzierte Aggregation der Erythrozyten gehemmt würde⁵⁸. Der Prozess der Aggregation der Blutzellen ist prinzipiell reversibel, wenn die Strömung des Blutes stark genug ist, die Bindung zwischen den Zellen zu lösen. Ähnlich wie bei einer Filterverstopfung durch Thromben ist auch beim sogenannten Membran-„clogging“ durch Blutzellaggregate hauptsächlich der arterielle Druck im System (Pa) verändert. Eine Veränderung des Siebkoeffizienten zeigt sich erst, wenn über Folgephänomene induziert viele Kapillaren verschlossen sind. Auch frühere Studien und aktuelle Studien zu CVVH *in vivo* zeigten bereits, dass Membran-„clogging“ ein wichtiger Faktor bei reduzierten

Clearanceleistungen des Filters, reduzierter Hämokompatibilität und Filterverstopfung ist ^{59, 60, 61}.

Blutzellaggregate entstehen durch Wirbelbildungen im Blut, wie sie auch an den Rollerpumpen vorkommen. Davenport versuchte 1997 dieses sägezahnförmige Flussprofil durch die Entwicklung einer blasebalgähnlichen Blutpumpe zu verhindern ³⁹. Neben dem Einfluss der bluteigenen Proteine wie Albumin (s.o.) soll auch Heparin zu einer verminderten Ausbildung von Erythrozytenaggregaten führen. Dies zeigten Belboul et al 2000 durch eine Beschichtung der Innenoberfläche der extrakorporalen Kreisläufe mit Heparin ⁶².

Auch die Ausbildung von sogenannten *Sekundärmembranen* führt zu einer Filterverlegung. Diese entstehen durch folgende Verhältnisse in der Kapillare: Je mehr Filtrat aus dem Blut abfiltriert wird, desto höher wird der Zellanteil und damit der Hämatokrit im Blut. Durch die so gesteigerte Viskosität des Blutes kommt es zu schlechteren Fließeigenschaften des Blutes (Gesetz von Hagen-Poiseuille), und die Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die Kapillare sinkt. Durch dieses Phänomen werden zunächst nur Proteine, später auch Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten an die Wand der Kapillare gedrückt, und es kommt durch diese Proteinschichtungen zur Ausbildung der Sekundärmembran. Durch eine solche „Membranpolarisation“ wird der Filtratfluss über die Membran bei gleichbleibender hydrostatischer Druckdifferenz an der Membran durch eine relativ größere Wanddicke vermindert. Durch die größere Membrandicke kommt es außerdem zu einer Abnahme des Innenradius, wodurch das Kapillarlumen durch Erythrozytenaggregate viel schneller komplett verschlossen werden

kann. Durch die Verringerung der Filtration (Abfall des Siebkoeffizienten) kommt es bei der Ausbildung von Sekundärmembranen zu einem Absinken des Filtrationsdruckes (Pf) und dadurch zu einer Erhöhung des transmembranären Druckes (TMP). Der arterielle Druck (Pa) kann dahingegen bei der Bildung von Sekundärmembranen zunächst stabil sein.

Die Verhinderung von Sekundärmembranen in den Kapillaren der Filter ist sehr schwierig, da die genauen Mechanismen der Entstehung der Sekundärmembranen noch nicht vollständig bekannt sind. Bei der Ultrafiltration können in einem gewissen Rahmen Sekundärmembranen durch eine höhere Überströmungsgeschwindigkeit der Membran vermindert werden. Dies ist jedoch bei der Anwendung der Hämofiltration wegen der Gefahr der Hämolyse nur begrenzt möglich ⁷.

2.3.2 Blutantikoagulation

In der Anwendung der Nierenersatztherapie beim Patienten ist eine Antikoagulation des Blutes notwendig, da das Blut des Patienten mit Fremdoberfläche in Kontakt kommt, wodurch es zu einer Aktivierung des intrinsischen Systems der Gerinnungskaskade kommt.

Bei der Antikoagulation gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten. Bei der systemischen Antikoagulation wird das Antikoagulanz in den gesamten Blutkreislauf des Patienten gegeben. Um das Risiko der systemischen Blutungen zu reduzieren gibt es ein zunehmendes Interesse an der regionale Antikoagulation durch Citrat oder heparinbeschichtete Membranen.

In der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wird am häufigsten unfractioniertes Heparin eingesetzt¹⁴. Die Dosierung kann durch die aPTT³⁵ und die ACT⁶³ kontrolliert werden. Nebenwirkungen sind unter anderem Blutungen und heparin-induzierte Thrombozytopenien (HIT). Bei letzteren kann als Alternativen Hirudin und Danaparoid eingesetzt werden⁶⁴. Als Antidot für Heparin wird Protaminsulfat eingesetzt, welches jedoch als Nebenwirkung neben anderem ebenfalls Thrombozytopenien auslösen kann⁶⁵. Auch niedermolekulares Heparin wird in der Nierenersatztherapie eingesetzt. Es hat eine längere Halbwertszeit als Heparin, kann jedoch nur über die Faktor Xa-Aktivität kontrolliert werden. Weitere Nachteile sind die Elimination über die Niere, kein Ansprechen auf Protaminsulfat und die hohen Kosten. Heparinalternativen sind Citrat, Hirudin und Prostacyclin. Für die Nutzung von Citrat in der venovenösen Hämofiltration wurde 1999 ein spezielles Modell entwickelt⁶⁶. Die Forschungsansätze und Ergebnisse zur Nutzung von Prostacyclin sind sehr unterschiedlich^{39 67}.

Bei *in-vitro*- Versuchen im Bereich der Hämofiltration ist eine ausreichende Blutantikoagulation für die Durchführung der Experimente zwingend notwendig, da bei diesen Versuchen das Blut permanent mit Fremdoberflächen in Kontakt ist. Dabei wird hauptsächlich Heparin zur Antikoagulation benutzt, da dieses noch das häufigste Präparat in der klinischen Anwendung ist. Außerdem eignet sich Heparin besonders gut, da es keine Volumendilutionsveränderungen oder pH-Veränderungen, sowie keine Calciumbindungen macht, wie dies bei Citrat der Fall ist.

2.3.3 Biokompatibilität

Zur qualitativen Einordnung körperfremder Materialien wurde der Begriff der Biokompatibilität eingeführt. Wörtlich übersetzt bedeutet Biokompatibilität: „Qualität der Verträglichkeit mit dem Leben“ von dem griechischen *bios* = „das Leben“ und dem lateinischen *compatibilis* = „verträglich“⁶⁸.

In der Nierenersatztherapie wird der Begriff der Biokompatibilität zur Klassifizierung von Membranen benutzt. Man spricht dabei von hoch biokompatiblen oder gering biokompatiblen Membranen. Zur vorklinischen Testung von Membranen wurden verschiedene experimentelle Verfahren entwickelt⁶⁹. Als Messparameter zur Untersuchung der Biokompatibilität können verschiedene Parameter wie z.B. das Kallikrein⁷⁰ oder die Komplementfaktoren C3_a und C5_a⁷¹ genutzt werden. Die Hämokompatibilität, also die Verträglichkeit von Materialien mit dem Blut, kann durch eine Aktivierung von Thrombozyten oder Leukozyten gemessen werden.

2.4 Wissenschaftliche Untersuchungsmethoden

Bei experimentellen Untersuchungen in der Medizin richtet sich die Wahl der Untersuchungsmethode nach der Fragestellung der Untersuchung. Prinzipiell unterscheidet man *in-vitro*- Versuche, Tierversuche und klinischen Studien. Einen Überblick über die verschiedenen Einflussfaktoren und Komplexitätsgrade der einzelnen Untersuchungsmethoden gibt die Abbildung 3.

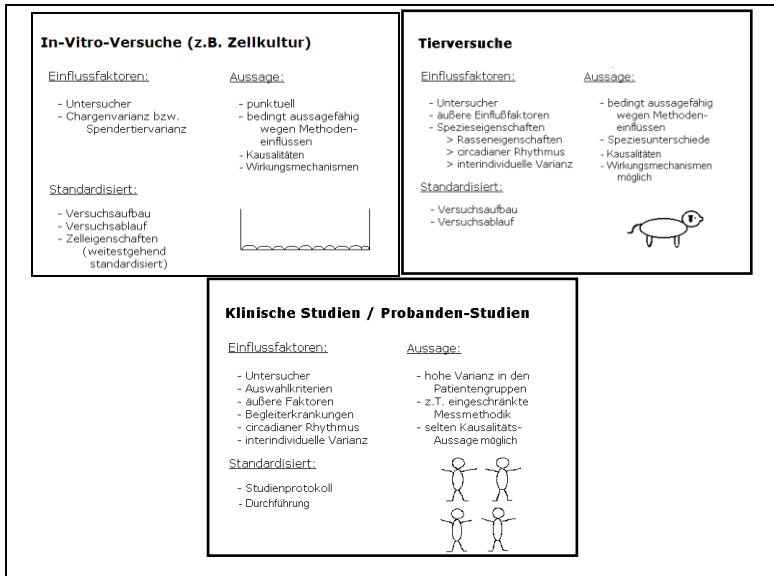


Abbildung 3: Überblick über die wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden

2.4.1 In-vitro- Studien

Bei den *in-vitro*- Versuchen wird eine klinische Situation außerhalb eines lebenden Organismus untersucht. Dabei werden einzelne Aspekte aus dem Gesamtgeschehen herausgegriffen und separat untersucht. Die äußeren Parameter können frei gestaltet und variiert werden. Diese Versuchsform beinhaltet jedoch die Einschränkung, dass nicht alle Einflüsse, die beim Patienten auf den untersuchten Einzelaspekt einwirken, genau berücksichtigt und nachgestellt werden können. Andererseits kann oftmals nur die *in-vitro*- Situation die direkte Interaktion zwischen zwei Funktionen ermitteln, da die Komplexität reduziert ist.

Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten der *in-vitro*- Versuche. Einige Beispiele sind Untersuchungen einzelner Organe, Organsysteme oder Organteile, Untersuchungen mit Zellkulturen und Untersuchungen auf molekularer Ebene.

2.4.2 Tierexperimentelle Studien

Tierexperimentelle Studien haben Modellcharakter für den Erkenntnisgewinn zum Nutzen des Menschen. Es werden dabei Einflussfaktoren auf den Verlauf von Krankheiten, die Ursache von Krankheiten, sowie Möglichkeiten der Therapie untersucht. Die in anderen Versuchsmodellen wie z.B. den *in-vitro*- Versuchen gewonnenen Erkenntnisse können am lebenden Tier und damit in einem gesteigerten aber standardisierten Komplexitätsgrad geprüft werden. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen muss die verwendete Tierspezies genau ausgewählt werden.

2.4.3 Klinische Studien

In klinischen Untersuchungen werden an Patientengruppen, bzw. an nach spezifischen Kriterien ausgewählten Probanden, Behandlungsmethoden am Menschen untersucht.

Starke Einschränkungen bezüglich des möglichen Studiendesigns ergeben sich bisweilen durch die Abwägung hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Faktors. Bei der Kontrollgruppe muss überlegt werden, in wieweit diesen Patienten in ihrer Krankheitsbehandlung nötige Behandlungen vorenthalten werden. Im Bereich der Nierenersatztherapie limitiert der Aspekt der Risiko-Nutzen-

Abwägung in klinischen Studien häufig die Auswahl von Patienten vor allem für die unbehandelte Kontrollgruppe.

2.5 Fragestellung

Um das Verfahren der Hämofiltration effektiv nutzen zu können, ist eine optimale Ausnutzung der Filter wichtig. Um eine frühzeitige Filterverlegung zu verhindern, müssen die Filtrationsverhältnisse an der Membran auch im Hinblick auf die Druckverhältnisse im Blutkreislauf der Hämofiltration optimiert werden.

Unter Berücksichtigung der im Grundlagenteil erläuterten Membranprozesse, nämlich der Filtration und der Rheologie, soll in der vorliegenden Arbeit der Einfluss verschiedener venöser Katheter und damit verschiedener venöser Widerstände auf den hydrostatischen Druck in der Filterkapillare getestet werden. Die gemessenen Parameter sind dabei die maximale Flussrate, der Siebkoeffizient für verschiedene Plasma – Substrate, die Hämokompatibilitätsparameter des Blutes sowie die Anzahl der verstopften Filterkapillaren.

3 METHODIK

3.1 Versuchsaufbau

Das in den Versuchen verwendete geschlossene extrakorporale *in-vitro*- System bestand aus einem Hämofiltrationsgerät der Firma Gambro (AK10, Gambro Hechingen, Deutschland), welches in dieser Form bis zur neuen Generation der EDV gesteuerten Systeme auch in der Klinik eingesetzt wurde. Außerdem wurden für das System die in der Klinik üblichen arteriellen, venösen und Filtrat Standard-Schlauchsets benutzt. Der maximale Blutfluss des Hämofiltrationsgerätes liegt bei 500 ml/min. Die minimale Filtrationsrate liegt bei 15 ml/min und die maximale Filtrationsrate bei 100 ml/min.

Das arterielle und venöse Schlauchsystem war mit einem 2 Liter großen luftfreien Blutreservoir verbunden. Dieses wurde in einem 37°C warmen Wasserbad gelagert, um eine kontinuierliche Bluttemperatur aufrecht zu erhalten. Um eine Sedimentation des Blutes in dem flexiblen Blutreservoir zu verhindern, wurde dieses in kurzen Intervallen manuell leicht bewegt.

Bei der Rückgabe des venösen Blutes in das Reservoir wurden drei unterschiedliche venöse Katheter eingesetzt, um den Einfluss der verschiedenen Druckniveaus testen zu können (Vygon, Kathetergrößen 14G, 16G und 18G [gekürzt], s.u.)

Das gewonnene Filtrat wurde nicht, wie sonst bei der Hämofiltration im klinischen Alltag, in einem separaten Beutel gesammelt und verworfen, sondern über die venöse Luftfalle dem System wieder

zugeführt, um eine Veränderung der Blutzusammensetzung im Verlauf des Versuches zu verhindern.

Im arteriellen Schlauchsystem befand sich hinter dem Blutreservoir die Blutpumpe (siehe Abbildung 4, Seite 42). Zwischen der Blutpumpe und dem Filter war eine arterielle Luftfalle eingebaut, um einen Übertritt von Luftblasen in den Filter zu verhindern. Zwischen der arteriellen Luftfalle und dem Filter wurde der arterielle Druck (P_a) im System gemessen. Auf der venösen Seite des Filters befand sich die venöse Luftfalle und der Messschlauch für die Aufzeichnung der venösen Drücke im System (P_v), bevor das Blut wieder dem Blutreservoir zugeführt wurde. Auf der Filtratseite des Filters wurde vor der Filtratpumpe der Filtratdruck gemessen (P_f). Das Filtrat wurde dann über die venöse Luftfalle dem System wieder zugeführt.

Das Prinzip des Versuchsaufbaus ist in Abbildung 4 dargestellt:

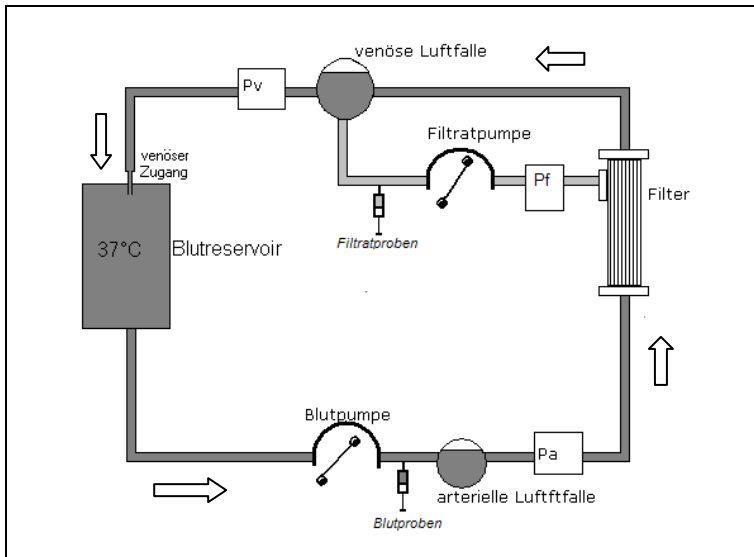


Abbildung 4: Versuchsaufbau (P_a = arterieller Druck, P_v = venöser Druck, P_f = Filtratdruck)

3.2 Material

3.2.1 Blut

Für den Versuch wurde Schweineblut von gesunden Schweinen benutzt. Das Blut wurde unter antiseptischen Bedingungen auf dem Schlachthof gewonnen. Dabei wurde das Blut mit einem geschlossenen, vorab sterilisierten Hohlmessersystem direkt in sterile Flaschen gefüllt, welche bereits einen Heparinbolus mit unfractioniertem Heparin enthielten (Heparin-Natrium Braun, B. Braun, Melsungen, Deutschland). Die Heparinkonzentration war auf 5 IU/ml Blut Endkonzentration angesetzt.

Für jeden Versuch wurde ein Blutpool hergestellt. Dieser bestand aus einer Mischung des Blutes von drei Tieren. Es wurden jeweils gleiche Volumina aus den Blutflaschen der einzelnen Tiere zusammengegeben und durchmischt. Dies erfolgte 20 – 30 Minuten vor der Systembefüllung.

Für die Versuche wurde ein Hämatokrit von 35-40% gewählt, um vergleichbare Bedingungen zu den Blutwerten herzustellen, die Patienten mit akutem Leberversagen, Sepsis oder ARDS (adult respiratory distress syndrom = akutes progressives Lungenversagen) aufweisen, bei denen mittels der Hämofiltration eine Ödemmobilisierung angestrebt ist. Die mittleren Hämatokrit-Werte des Blutes zum Beginn der Versuche betrugen in der Gruppe der 14G Katheter $34,22 \pm 7,76$; in der Gruppe der 16 G Katheter $38,14 \pm 3,52$ sowie in der 18G Gruppe $34,96 \pm 3,48$.

3.2.2 Schläuche / Filter

Die verwendeten Hämofilter waren vom Typ HF6S (Gambro Hechingen, Deutschland). Die effektive Oberfläche dieser Filter beträgt $0,60 \text{ m}^2$, das Füllvolumen 57 ml. Das Lumen der einzelnen Kapillaren beträgt $215 \text{ }\mu\text{m}$, die Wandstärke der Kapillaren beträgt $50 \text{ }\mu\text{m}$, die effektive Länge ist 140 mm. Das Material der Filter ist Polyamid STM.

Es wurden AK10- adaptierte kommerzielle PVC-Schlauchsets verwendet (Gambro, Hechingen, Deutschland).

Das Blutreservoir bestand aus einem 2 Liter Flüssigkeit fassenden PVC-Beutel (B. Braun Schiwa GmbH & Co. KG, Glandorf, Deutschland).

3.2.3 Venöse Verweilkatheter

Die im Versuch verwendeten Kanülen waren von der Firma Vygon. Es wurden Kanülen der Größen 14G, 16G und 18G verwendet.

Die Kanüle der Größe 14G wurde gewählt, da sie als Zugang eine mögliche Alternative über eine periphere Armvene darstellt. Die 16G Kanüle diente dazu, im eigenen *in-vitro*- System Verhältnisse zu induzieren, die denen unter der Nutzung eines Shaldon-Katheters der Größe 11-12 French vergleichbar sind. Die 18G Kanüle wurde in ihrer Länge auf 35 mm gekürzt und exemplarisch für einen doppelumigen Shaldon-Katheter kleiner als 11 French und länger als 16 cm benutzt.

Tabelle 1: Angaben des Herstellers zu den verwendeten Kanülen

Gauge	Farbe	ø [mm]	Länge (original) [mm]	Länge (im Versuch) [mm]	Durchfluss [ml/min]
14G	orange	1,6 x 2,1	42	42	265
16G	grau	1,3 x 1,7	42	42	170
18G	grün	0,9 x 1,2	40	35	90

3.3 Probeentnahmen und Druckmessungen

3.3.1 Blutabnahmen

Vor dem Beginn der Versuche wurden Blutqualitätsuntersuchungen aus dem Blutpool vorgenommen, um standardisierte experimentelle Ausgangsbedingungen zu sichern. Dazu wurde zur Standardisierung der Antikoagulation die aktivierte Gerinnungszeit mit Hilfe eines Hemochrom[®] Gesamtblut Koagulationssystems (AD Krauth, Cardiovascular Vertriebsgesellschaft, Hamburg, Deutschland) gemessen. Während des Versuchs wurde zu Beginn eine Baseline aus Blut und Filtrat bestimmt, alle weiteren Abnahmen erfolgten während des Versuchs alle 20 Minuten, gleichzeitig mit den Druckmessungen (siehe Tabelle 2: Versuchsprotokoll auf Seite 52). Die Blutproben wurden hinter der Blutpumpe aus dem arteriellen Schlauchsystem entnommen, die Filtratproben hinter der Filtratpumpe aus dem Schlauchsystem für das Filtrat, bevor das Filtrat über die venöse Luftfalle zurück ins System gegeben wurde (siehe Abbildung 4: Versuchsaufbau auf Seite 42).

3.3.2 Blutanalyse

Zur Untersuchung der Blutqualität wurden folgende Parameter bestimmt: Blutbild mit dem Blut-Zähler Celltek m (Bayer Vital GmbH & Co. KG, München, Deutschland), Blutgasanalyse (ABL 510, Radiometer, Copenhagen, Denmark), sowie Serum-Chemie einschließlich Gesamtprotein und Albumin (EML 100, Radiometer, Copenhagen) und Denmark Vetest 8008 (IDEXX GmbH, Wörstadt, Deutschland).

3.3.2.1 Untersuchte Parameter

Für die statistische Auswertung zur Untersuchung des Siebkoeffizienten wurden in Blut und Filtrat folgende Parameter bestimmt: Albumin (Molekulargewicht ca. 66.000 DA), Glukose, Kalium, Natrium, Calcium, Harnstoff, Kreatinin, Ammoniak (niedermolekular und wasserlöslich), LDH (Molekulargewicht ca. 150.000 DA), sowie Fibrinogen (Molekulargewicht ca. 341 000 DA).

Außerdem wurden in Blut und Filtrat der kolloidosmotische Druck (KOD) (Membranonkometer, Onkometer BMT 921, Thomae GmbH, Bierbach an der Riss, Deutschland) und die Osmolalität (OSMO) (Gefrierpunktosmometer, Osmomat 030, Gonotec GmbH, Deutschland) gemessen.

Zur Untersuchung der Hämokompatibilität wurde Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Hämolyse, Antithrombin III (ATIII) zur Methodenkontrolle, die aktivierte Thromboplastinzeit, der Quickwert, die Fibrinogenkonzentration, D-Dimere als Fibrinogen-Spaltprodukt und der Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) bestimmt.

Das intrinsische Gerinnungssystem wurde durch die aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) mit einem Dade Actin FS-Reagenz (Dade Behring, Marburg, Deutschland) bestimmt. Der Quick-Wert (extrinsisches Gerinnungssystem) wurde mit einem Dade Innovin-Reagenz (Dade Behring, Marburg, Deutschland) bestimmt. Durch die hohe Heparinisierung des Blutes im extrakorporalen Kreislauf war ein Verfahren notwendig, welches eine Messung der aPTT und des Quick-Wertes unabhängig von der Heparinisierung möglich macht.

Wie in früheren Untersuchungen zur Entwicklung des verwendeten *in-vitro*- Modells ⁷² wurde dazu eine berechnete Menge Polybrene (Abbott Laboratories, Dallas, TX, U.S.A) zu den Originalreagenzien Actin FS und Innovin zugegeben, um das Heparin zu antagonisieren.

Zur Bestimmung der Fibrinogenkonzentration wurde die Methode von Clauss und das Fibrinogen a[®]-Reagenz (Diagnostica Stago, Böhlinger, Mannheim, Deutschland) benutzt.

Die Hämolyse des Blutes wurde durch den Gehalt an freiem Hämoglobin im Plasma (fHb) photometrisch anhand einer Cyanid-Reaktion (Diagnostica Merck, 9405, Darmstadt, Deutschland) untersucht. Mit einem UV-Photometer (Ultraspec II, Biochrom LKB, Cambridge, UK) wurde zunächst die Extinktion bei 540 nm gemessen. Von diesem Wert wurde der bei 680 nm gemessene Referenzwert abgezogen und anschließend der errechnete Wert mit 746 multipliziert. Dieser Wert zeigte die Plasma-Hämoglobin-Konzentration in mg%.

3.3.2.2 Verstopfte Filterkapillaren

Am Ende jedes Experimentes wurden die Filter mit 3 Liter NaCl-Lösung bei einer Flussrate von 200 ml/min gespült. Die im Versuchsdurchlauf benutzte Kanüle wurde dafür entfernt, um gleiche Flussverhältnisse bei allen Spülvorgängen zu gewährleisten. Während dieser Spülung blieben in den Filtern die Erythrozytenaggregate in den Hohlfiltern zurück. Durch die gleichen Volumina und Flussraten in allen Spülungen zeigten die nach der Spülung im Filter verbliebenen Aggregate die verstopften Filterkapillaren an.

Nach der Spülung wurden die Filter aufgeschnitten, die Filter optisch untersucht und der Prozentsatz an verstopften Filterkapillaren durch zwei unabhängige Untersucher geschätzt. Eine Schätzung wurde dabei durch einen Untersucher vorgenommen, der über die Studiengruppe nicht informiert war.

3.3.3 Druckmessung

Der arterielle Druck (Pa) als Druck im System vor dem Filter, der venöse Druck (Pv) als Druck im System hinter dem Filter, sowie der Filtratdruck (Pf) auf der Filtratseite der Filtermembran wurde kontinuierlich gemessen. Alle 20 Minuten wurden die Drücke ins Messprotokoll eingetragen (siehe Tabelle 2 auf Seite 52). Diese Druckmessungen erfolgten über den kommerziell installierten, elektronischen Membran-Messfühler, der mit dem Kontrollmonitor im Hämofiltrationsgerät verbunden war (AK10[®]). Eine weitere Druckmessung erfolgte über einen zusätzlichen Kontroll-Messfühler (Transpac., Abbott GmbH, Wiesbaden, Deutschland) und einen Mehrkanaligen Rekorder außerhalb des Hämofiltrations-Monitors (Modell HP S 66[®], Hewlett-Packard, Bad Homburg, Deutschland).

Es zeigten sich im Verlauf des Versuchs keine Unterschiede in den Druckmessungen der beiden Meßsysteme.

Der transmembranäre Druck (TMP) wurde durch die kommerziell eingebaute TMP-Einheit angezeigt, welche automatisch den TMP aus den drei anderen Drücken im Hämofiltrationsgerät berechnet. Das Druckgefälle im System (Pa-Pv) wurde durch die gemessenen Druckwerte errechnet.

3.4 Studiendesign

3.4.1 Versuchszahl

Es wurden drei verschiedene Kanülengrößen getestet (14G, 16G, 18G).

Mit der Kanüle von 14G wurden n=6 Versuchsdurchläufe durchgeführt.

Mit der Kanüle von 16G wurden n=6 Versuchsdurchläufe durchgeführt.

Mit der Kanüle von 18G wurden n=6 Versuchsdurchläufe durchgeführt.

Bei den Kanülen wurden die Einstellungen der Blut- und Filtratpumpe geändert wie in Tabelle 2: Versuchsprotokoll auf Seite 52 vorgegeben. Die Angaben erfolgen dabei in ml/min.

3.4.2 Versuchsablauf

Vor Versuchsbeginn wurde das Schlauchsystem und der Filter mit Natrium-Chlorid-Lösung (B. Braun Schiwa GmbH & Co. KG, Glandorf, Deutschland) passiv befüllt. Dabei wurde die arterielle Luftfalle befüllt und der Filter entlüftet.

Es folgte das Befüllen des Blutsystems mit Blut sowie des Filtratkompartiments mit Filtrat. Bei diesem Vorgang wurden sowohl die Blutpumpe mit 125 ml/min, als auch die Filtratpumpe mit 25 ml/min eingeschaltet. Beim Befüllen wurde das Natrium-Chlorid, sowie die ersten 500 ml Blut verworfen. Anschließend wurde das

System geschlossen, so dass das im System befindliche Blut rezirkulieren konnte. Bei der oben genannten Einstellung der Blut- und Filtratpumpe (vom Hersteller empfohlene Einstellung für den benutzten Filtertyp) konnte sich das System für 10 Minuten äquilibrieren, bevor das Versuchsprotokoll begonnen und die ersten Proben (Baseline) entnommen sowie die ersten Druckwerte notiert wurden.

Alle weiteren Blutabnahmen und Druckmessungen erfolgten nach dem Versuchsprotokoll (Tabelle 2, Seite 52) jeweils vor den Umstellungen der Filtrat- und Blutpumpe.

3.4.3 Schwellenwerte / Abbruchkriterien

Es wurden keine Abbruchkriterien anhand definierter Schwellenwerte für die Drücke festgesetzt. Die Flussraten für Blut und Filtrat wurden durch das Hämofiltrationsgerät (AK10®) begrenzt. Ein Überschreiten der arteriellen Druckwerte über 420 mmHg (höchster Wert der maschinell installierten Druckmesseinheit) führte zu einem automatischen Stop der Blut- und der Filtrationspumpe. Dies bedingte dann das Ende einer Flussrateneinstellung. Eine spontane Hämolyse des Blutes vor Erreichen der oben genannten Druckwerte führte ebenfalls zu einem Abbruch der Flussrateneinstellung. Durch eine solche Hämolyse konnte zwischen den prinzipiell möglichen hohen Flussraten und ungeeigneten Flussraten unterschieden werden.

Im Versuchsverlauf zeigte sich nach der Umstellung der Flussraten auf 300/60 ml/min (Blutflussrate/Filtratflussrate) in der Gruppe der 18G-Katheter eine Überschreitung der höchsten Druckwerte des

Hämofiltrationsgerätes, was zu einem Abbruch dieser Einstellung führte. Die Gruppe der 18G-Katheter wurde dann mit Flussraten von 200/40 ml/min fortgeführt, während die anderen Kathetergruppen (14G und 16G) die 20-Minuten-Periode mit der Einstellung 300/60 ml/min beendeten.

3.4.4 Beendigung des Versuchsdurchlauf

Nach dem Versuchsabschnitt mit Flussraten von 300/60ml/min (bzw. 200/40 ml/ min in der 18G-Gruppe) erfolgte in jeder Gruppe eine Umstellung auf die Flussrate, welche die stabilsten Druckwerte gezeigt hatte für weitere 90 Minuten. Das war für die Gruppe der 18G-Katheter 125/25 ml/min, und für die 16G- und 14G-Katheter 200/40 ml/min. Nach dieser Periode erfolgte die Registrierung der Endwerte und die Beendigung des Versuchsdurchlaufs.

Tabelle 2: Versuchsprotokoll

	<u>Priming</u>	<u>Äqilibrierung</u>	<u>Versuchs- Anfang (VA)</u>	<u>Umstellung Pumpen- einstellung</u>	<u>1. Abnahme</u>	<u>Umstellung Pumpen- einstellung</u>	<u>2. Abnahme</u>	<u>Umstellung Pumpen- einstellung</u>	<u>3. Abnahme</u>		<u>Versuchsende (VE)</u>
<u>Dauer</u>	20 Min	10 Min									
<u>Versuchszeit</u>			0 Minuten	10 Minuten	30 Minuten	35 Minuten	55 Minuten	60 Minuten	70 Minuten	130 Minuten	160 Minuten
<u>Blutpumpe</u> [ml/min]	125	125	125	200	200	300	300	200 / 125	200 / 125	200 / 125	200 / 125
<u>Filtratpumpe</u> [ml/min]	0	25	25	40	40	60	60	40 / 25	40 / 25	40 / 25	40 / 25
<u>Blut- / Filtrat- entnahme</u>			Abnahme		Abnahme		Abnahme		Abnahme		Abnahme
<u>Druckmessung</u> (kontinuierlich)			Aufzeichnung		Aufzeichnung		Aufzeichnung		Aufzeichnung	Aufzeichnung	Aufzeichnung

3.5 Statistik

Aufgrund der kleinen Gruppengrößen wurden zur statistischen Auswertung der Ergebnisse nicht-parametrische Tests angewandt.

Der Vergleich der verschiedenen Gruppen wurde mit dem ungepaarten Mann Whitney U-Test durchgeführt. Die statistische Analyse zum Vergleich der Baseline mit den Endwerten wurde mit dem gepaarten Wilcoxon Signed-Rank Test durchgeführt. Der Vergleich aller Flussraten erfolgte mit dem Friedman Test (Analysis for repeated measurements).

Ein Wert von $p < 0.05$ wurde als Signifikanzlevel angesetzt.

Zur Analyse wurde das Programm NCSS 2000 genutzt.

Sigma STAT 2.0 wurde für die folgende Korrelationsanalyse verwendet:

Für Analysen zur Korrelation von Druckniveaus und Verlegten Kapillaren wurden alle drei Gruppen in eine Analyse einbezogen. Soweit sich eine Normalverteilung und eine Varianz ergab, wurde zur Bestimmung des Korrelationskoeffizient und der p-Werte der Pearson Product Moment Correlation-test angewandt. Für nicht normalverteilte Werte aber Werte gleicher Varianz wurde der Spearman Rank Order-test benutzt.

4 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden folgende Abkürzungen verwendet:

Pa = arterieller Druck, Pv = venöser Druck, Pf = Filtratdruck, Qb = Blutflussrate, Qf = Filtratflussrate, Pa – Pv = Druckgefälle, VA = Versuchsanfang, VE = Versuchsende.

4.1 Flussraten

4.1.1 Blutflussrate 125 ml/min

Eine Qb von 125 ml/min zu Beginn der Versuche war mit allen drei Kathetern möglich. Die arteriellen und venösen Drücke waren dabei im Normbereich (s. Abbildung 5, Seite 57)

4.1.2 Blutflussrate 200 ml/min

Für die zweite Flusseinstellung (Qb/Qf 200/40 ml/min) waren nur die arteriellen Druckwerte der 14G-Katheter geringer als 200 mmHg, die arteriellen Druckwerte der 16G und 18G-Katheter waren deutlich höher (s. Abbildung 5, Seite 57).

Die Flussrateneinstellung von 200/40 ml/min (Qb/Qf) wurde als stabilste höchstmögliche Flussrate für den zweiten Versuchsteil mit einer Laufzeit von 1 ½ Stunden für die Kathetergruppen 14G und 16G ausgewählt.

Bei der Gruppe der 18G-Katheter war diese Einstellung der Blut- und Filtratpumpe bei Qb/Qf 200/40 ml/min nur für kurze Zeit möglich. Es kam zu einem raschen Anstieg der arteriellen Druckwerte über

400 mmHg, was zu einem automatischen Stop der Blutpumpe führte. Nach der Aufzeichnung der Druckwerte und der Abnahme der Blut- und Filtratproben mussten daher die Einstellungen der Blut- und Filtratpumpe für die letzte Flusseinstellung zurück auf 125/25 ml/min erfolgen. Bei dieser Einstellung wurde in der 18G Gruppe der Versuch für eine Stunde bis zum Ende des Versuchs belassen. Am Versuchsende zeigten sich auch hier noch höhere Pa-Werte als zu Versuchsbeginn bei einer Qb von ebenfalls 125 ml/min (s. Abbildung 5, Seite 57).

4.1.3 Blutflussrate 300 ml/min

Die dritte Flusseinstellung mit einer Qb von 300 ml/min war mit den 18G-Kathetern aus den oben genannten Gründen gar nicht möglich. Bei einem Versuch dieser Einstellung mit den 18G-Kathetern zeigte sich erneut, dass die auftretenden Pa-Werte den vom Hämofiltrationsgerät vorgegebenen Maximalwert von 450 mmHg überschritten, was zum Stoppen der Blutpumpe und somit Abbruch dieser Versuchseinstellung führte.

Mit den Kathetern der Größe 16G und 14G war die dritte Flussrateneinstellung mit einer Qb von 300 ml/min möglich, jedoch mit hohen arteriellen Druckwerten (s. Abbildung 5, Seite 57). In der Gruppe der 16G-Katheter konnte die Versuchseinstellung dadurch nur für kurze Zeit durchgeführt werden. Nach den Aufzeichnungen der Druckwerte und den Blut- und Filtratabnahmen erfolgte aufgrund der instabilen Verhältnisse eine Umstellung der Blut- und Filtratpumpe auf 200/40 ml/min.

4.2 Druckprofile

Die Druckverläufe sind in Abbildung 5: „Box-plots der Druckverläufe“ auf Seite 57 abgebildet.

4.2.1 Druck im Blutkompartiment

Die Pa-Werte und damit der Widerstand am Zufluss zum Hämofilter wurde maßgeblich beeinflusst durch die unterschiedlichen Pv-Werte, die durch die unterschiedlichen genutzten venösen Katheter bedingt waren. Dies wird ersichtlich, da sich starke Differenzen in den Pa- und Pv-Werten bei den unterschiedlichen Kathetern zeigten, jedoch die Druckgradienten (Pa-Pv) zunächst kaum Unterschiede aufwiesen. Am Ende der Versuchsdurchläufe zeigten sich jedoch auch im Druckgradienten signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kathetergruppen. Der größte Druckgradient zeigte sich bei der Gruppe mit 16G-Kathetern im Vergleich mit der Gruppe mit 14G-Kathetern (s. Abbildung 5, Seite 57).

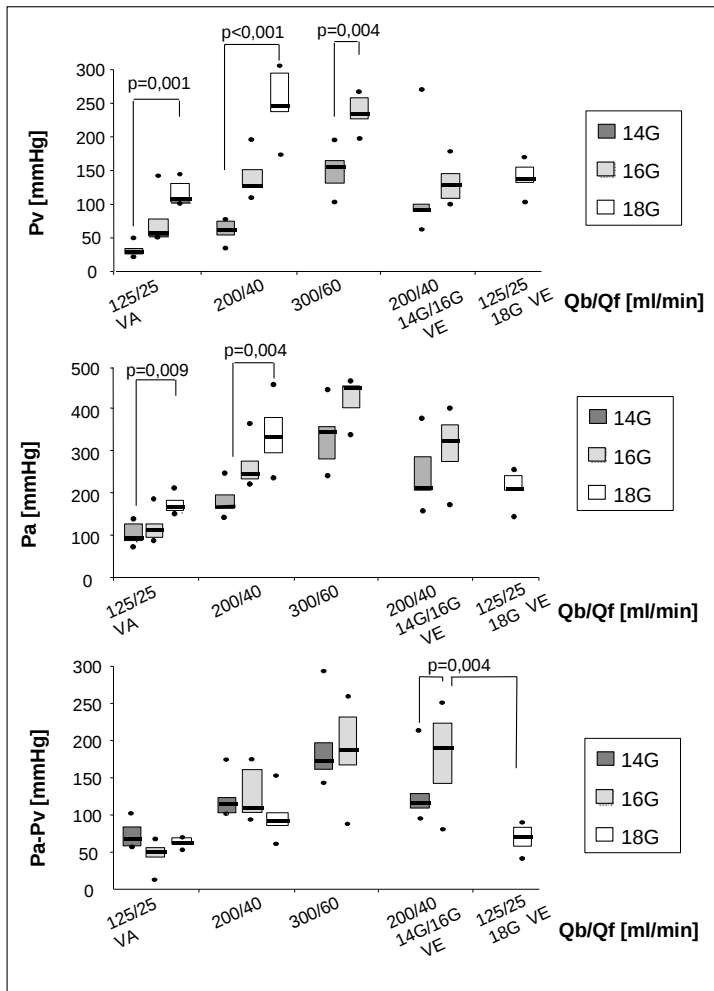


Abbildung 5: Box plots der Druckverläufe (Pa, Pv und Pa-Pv mmHg): Median = Linie in der Box, 25 und 75%-Quartile = oberes und unteres Ende der Box, Minimum und Maximum = schwarze Punkte

4.2.2 Druck im Filtratkompartiment (Filtratdruck)

Der Druck im Filtratkompartiment des Filters ist bei einer fest eingestellten Filtratflussrate ein indirekter Parameter des Netto-Filtratflusses.

Die 18G-Gruppe zeigte die höchsten Filtratdruckwerte vor allem bei geringen Flussraten zu Beginn des Filtrationsvorganges (s. Abbildung 6, Seite 59). Die Druckwerte in den Versuchsgruppen mit Kathetern der Größe 16G und 18G waren zu Versuchsbeginn (VA) sogar statistisch signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe mit Kathetern der Größe 14G. Bei Qf 40 ml/min zeigten sich statistisch ebenfalls signifikant höhere Druckwerte in der Gruppe der 18G-Katheter im Vergleich zu der Gruppe der 14G-Katheter (s. Abbildung 6, Seite 59). Am Ende des Filtrationsvorganges nach insgesamt 3 Stunden zeigte sich nicht mehr eine solch deutlicher Unterschied, obwohl der hydrostatische Druck in den Kapillaren durch den venösen Widerstand des Katheters unverändert war.

Die 14G-Katheter-Gruppe zeigte zu Beginn der Filtration die geringsten Filtratdruckwerte im Vergleich zu den anderen Kathetergruppen (s. Abbildung 6, Seite 59), allerdings blieben die Druckwerte relativ konstant bis zum Ende der Versuche.

Betrachtet man alle Kathetergruppen, zeigte sich in der zweiten Hälfte der Versuche über die 1 ½ Stunde-Laufzeit bei einer konstanten Flussrateneinstellung ein Abfall der Pf-Werte, die Veränderung war jedoch beim Vergleich der Druckwerte innerhalb der einzelnen Gruppen nicht signifikant, was an einer zunehmenden interquartilen Range lag.

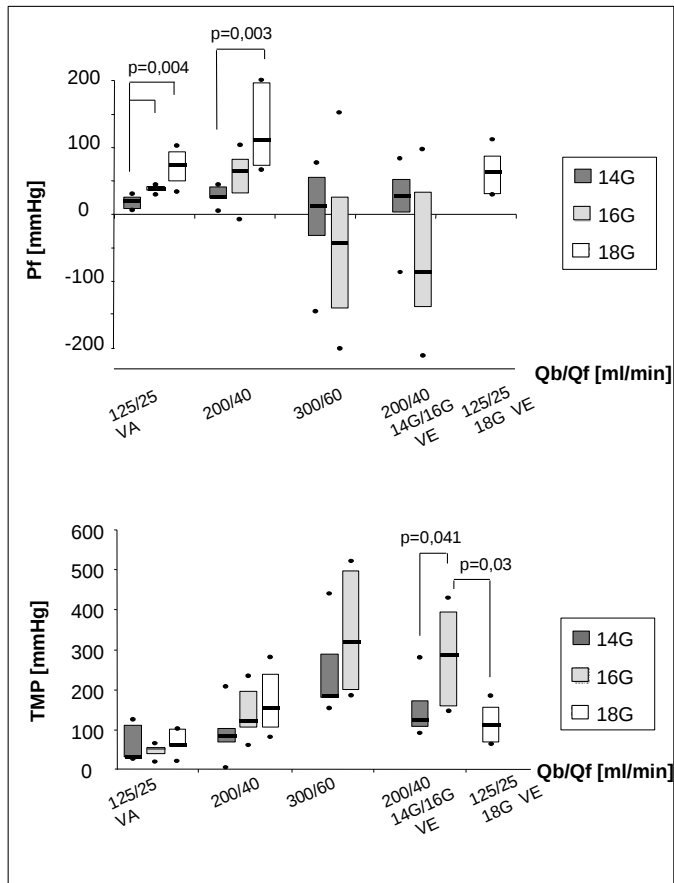


Abbildung 6: Box plots der Filtrate Druckwerte und transmembranärer Druck (Median = Linie in der Box, 25 und 75%-Quartile = oberes und unteres Ende der Box, Minimum und Maximum = schwarze Punkte)

Die Gruppe der 16G-Katheter zeigte die größte Varianz der Pf-Werte und im Vergleich mit den anderen Gruppen zeigte sich bei einer höheren Anzahl von Versuchen in dieser Gruppe negative Pf-Werte am Ende der Versuche bei Qb/Qf 200/40 ml/min. Diese registrierten negativen Pf-Werte waren interessanterweise beim Vergleich der individuellen Ergebnisse jedes einzelnen Experimentes in den Gruppen unabhängig von der Kathetergruppe jedoch nicht mit einer Verschlechterung der Hämokompatibilitätsparameter (z.B. Hämolyserate oder Thrombozytenabfall) assoziiert.

4.2.3 Transmembranärer Druck (TMP)

Der transmembranäre Druck resultiert aus den anderen im System gemessenen Druckwerten (Pa, Pv und Pf) und der sich entwickelnden Flussdynamik im Filter während der Hämofiltration. Während der arterielle und venöse Druck die Unterschiede im Flusswiderstand abhängig vom verwendeten Katheter widerspiegeln, lässt der TMP keine solch eindeutigen Differenzierungen der unterschiedlichen Flussdynamiken im Filter zu.

Bei der Auswertung des TMP zeigte sich am Versuchsende bei 200/40 ml/min (Qb/Qf) signifikant höhere TMP-Werte für die Gruppe mit 16G-Kathetern im Vergleich zu der Gruppe mit 14G-Kathetern (s. Abbildung 6, Seite 59). Auch bei einem Qb von 200 ml/min waren die Werte in der Gruppe der 14G-Katheter sowohl im Vergleich zu der Gruppe mit 16G als auch zu der Gruppe mit 18G erniedrigt, dieser Wert zeigte sich jedoch statistisch nicht signifikant. Bei der Flussrateneinstellung von Qb 300 ml/min fanden sich

ebenfalls geringere TMP-Werte in der 14G-Gruppe im Vergleich zur 16G-Gruppe.

4.2.4 Kolloidosmotischer Druck

Der KOD stieg in allen Versuchsdurchläufen methodikassoziiert an. Dies ist durch die Reduktion des Plasmawassers durch die Filtratprobenentnahmen zu erklären.

4.2.5 Osmolalität

Beim Vergleich der Werte innerhalb der unterschiedlichen Flussraten zeigten sich bei der Osmolalität keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Katheter-Gruppen.

4.3 Verstopfte Filterkapillaren

Im Prozentsatz der verstopften Filterkapillaren zeigte sich zwar keine Signifikanz in den Ergebnissen, es konnte am Ende der Versuche jedoch eine gruppenbezogene Tendenz gefunden werden. Dabei zeigten sich die geringsten Werte in der Gruppe der 14G-Katheter [Median (min-max) 35 (5-70)%], gefolgt von der Gruppe der 18G-Katheter mit 40 (30-80)% und den tendenziell höchsten Werten von 70 (40-99)% in der 16G-Gruppe. Die höchste Anzahl an verstopften Filterkapillaren zeigte sich also in der Gruppe, die auch den höchsten TMP- und Druckgradientwert am Ende des Filtrationsvorganges zeigte.

Die Korrelationsanalyse in Abbildung 7 (Seite 63) zeigt den Prozentsatz an verstopften Filterkapillaren in signifikanter

Korrelation zum TMP, Filtrationsdruck und Druckgradient in der Filterkapillare am Versuchsende. Generell zeigte sich eine positive Korrelation zwischen TMP und Prozentsatz der verstopften Kapillaren ebenso wie zwischen dem Druckgradienten und dem Prozentsatz der verstopften Kapillaren, wohingegen eine negative Korrelation zwischen dem Filtratdruck und dem Prozentsatz der verstopften Filterkapillaren vorlag und dadurch der Einfluss der verlegten Kapillaren auf den Nettofiltratdruck angezeigt wurde. Die Gruppe der 16G-Katheter zeigt die stärkste Korrelation der verstopften Kapillaren mit dem Druckgradienten im Filtern (Pa-Pv). Die 14G-Katheter zeigten Werte zwischen den Gruppen der 16G- und 18G-Katheter was hauptsächlich durch die große Streubreite der Werte in dieser Gruppe zu erklären ist. Bei der Relation des TMP mit den verstopften Filterkapillaren zeigten sich in der 14G- und 16G-Gruppe vergleichbare r-Werte, der Gesamt-TMP-Wert bei gleichen Flussraten war in der 14G-Gruppe jedoch geringer. Auffallend war, dass sich in allen Gruppen eine negative Korrelation zwischen TMP und Filtratdruck zeigte ($r = -0,862$, $p < 0,0001$). Der Druckgradient im Filter zeigte ebenfalls eine negative Korrelation zum Filtratdruck ($r = -0,696$, $p = 0,00114$).

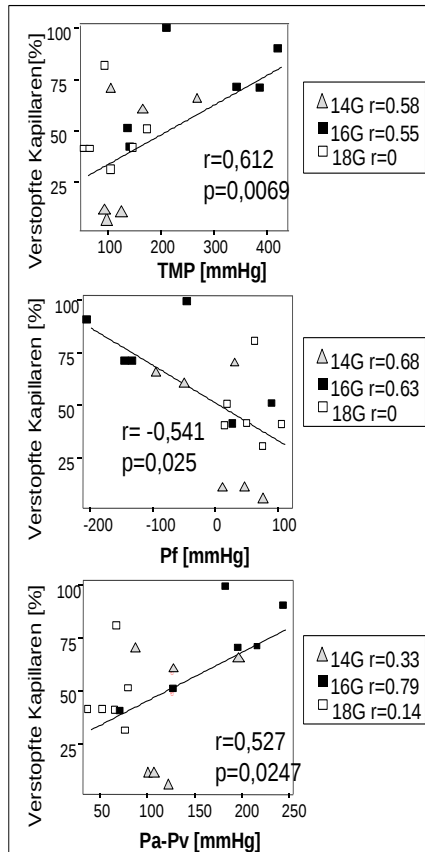


Abbildung 7: Prozentsatz der verstopften Filterkapillaren am Ende der Filtration in Korrelation zu TMP, Pf und Druckgradient im Filter

Die Abbildung 8 zeigt exemplarisch ein lichtmikroskopisches Bild zur Verdeutlichung der Beschaffenheit einer verstopften Filterkapillare am Versuchsende. Die Filterkapillare wurde zunächst in 4% gepuffertem Formalin fixiert und dann in Gelatine eingebettet. Es werden die Erythrozytenaggregate sichtbar, die im Extremfall zu einer kompletten Verstopfung der Filterkapillare führen können.

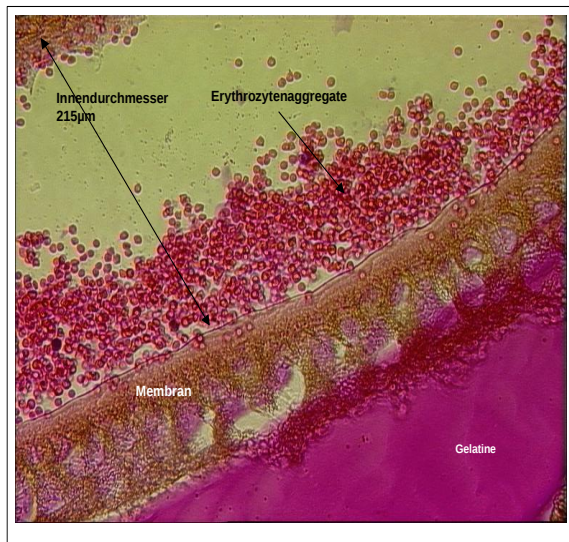


Abbildung 8: Mikroskopisches Bild einer verstopften Filterkapillare in einem longitudinalen Querschnitt in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxilineosininfärbung in 400facher Vergrößerung

4.4 Gerinnungssystem

In dem verwendeten *in-vitro*-System wird das Blutplasma über die Zeit aufkonzentriert, da die Entnahme der Filtratproben nur Wasser und hydrophile niedermolekulare Substanzen aus dem System entfernen. Daher müssen bei innerem Verhalten die Werte des Gerinnungssystems methodisch bedingt ansteigen. Geschieht dies nicht, liegt ein Verbrauch (Adsorption, Clotbildung) vor. Gleichsinnig bedeutet dies, dass minimale Verkürzungen von aPTT und Quick nicht zwangsläufig auf eine Aktivierung zurückzuführen sind, sondern auch an einer Konzentrationserhöhung der Gerinnungsparameter liegen können.

In den Versuchen kam es in allen Gruppen zu einem Anstieg von Gerinnungs- und Fibrinolyseparametern, unter anderem von Antithrombin III und D-Dimeren zum Ende der Versuche (s. Tabelle 3, Seite 67). Nur für Fibrinogen und den Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen. In der 16G-Gruppe kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Fibrinogen-Konzentration, was einen Verbrauch der Koagulationsfaktoren, besonders von Fibrinogen anzeigt. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg des Thrombin-Antithrombin-Komplexes vom Versuchsbeginn zum Versuchsende, was für eine Aktivierung des Gerinnungssystems spricht (s. Tabelle 3, Seite 67).

Die Quickzeit [Sekunden] war bei allen Kathetern und allen Flussrateneinstellungen mit den Gerinnungsergebnissen in den Vorversuchen zur Festlegung der Heparinisierung in einem

etablierten *in-vitro*- Systems vereinbar ⁷². Die statistische Auswertung mit dem Vergleich der Werte VA mit denen am VE ergab für die Katheter der Größe 14G und 16G statistisch signifikant geringere Quickzeiten am VE im Vergleich zum VA. Auch in der Kathetergruppe 18G waren die Werte am VE niedriger, jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 3, Seite 67).

Die aPTT zeigte sich bezogen auf die physiologischen Normwerte nur leicht verlängert. Der Vergleich von VA und VE ergab in der Gruppe der 14G-Katheter statistisch signifikant kürzere aPTT-Werte am VE (Tabelle 3, Seite 67).

4.5 Verlaufsparemeter

Fibrinogen wurde zusätzlich zur Auswertung im Gerinnungssystem auch als Verlaufsparemeter zusammen mit Albumin ausgewertet.

Für beide Paremeter zeigte sich die methodenassoziiert erwartete Zunahme zu VE bei allen Gruppen in jedem einzelnen Versuch. In der Gruppe der 16G-Gruppe war der Konzentrationsanstieg für Fibrinogen jedoch im Gegensatz zur 14G- und 18G-Gruppe statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 3, Seite 67) was für einen Verbrauch und somit eine Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine ausgeprägte Adsorption spricht (s.o.).

Der Anstieg der Verlaufsparemeter ist methodenabhängig durch die Filtratentnahme wie auch die Veränderungen von KOD und fHb zu erklären.

Parameter	14 G		16 G		18 G	
	VA	VE	VA	VE	VA	VE
ATIII [%]	74 (70/94)	81 (77/104) #	85 (46/90)	88 (89/100) #	70 (50/80)	80 (71/90) #
Quick [sec]	9.7 (8.8/9.9)	9.1(8.4/9.6) #	9.1(8.1/10.5)	8.8 (8/10) #	9.7 (9/9.9)	9.4 (8.9/9.6)
aPTT [sec]	24.3(21.7/26.6)	22.7(20.5/25.1) #	21.4(19.1/22.4)	21.4(18.4/22.8)	22.9(19.8/28.6)	23(19.3/27.3)
Fib [mg/dl]	1.99(1.81/2.29)	2.13(2.01/2.37) #	2.76(2.01/3.91)	2.8(2.31/3.79)	2 (1.67/2.22)	2.19(1.89/2.41) #
D-Dimere [µg/L]	139(125/223)	180(129/284) #	174(94/742)	263(107/936) #	153(106/292)	193(155/559) #
TAT [µg/L]	119 (72/236)	209 (118/225)	115(65/406)	308(115/559) #	143(109/330)	209(142/566)
fHb [mg%]	28.7(22.4/41.4)	43.6(30.6/48.5) #	20.9(13.8/35.4)	33(19.8/48.1) #	24.8(18.3/41)	38.8(27.6/58.9) #
WBC [$\cdot 10^3/\mu\text{l}$]	14.8(10.1/22.2)	13.4(10.3/15.2)	15.1(8/16.7)	12.5 (7.9/14.7) #	13.6(10.5/24.1)	13.3(10.6/22.5)
Plt [$\cdot 10^3/\mu\text{l}$]	321(269/387)	312(261/367)	356(272/431)	287(262/330)	317(261/363)	307(268/339)

Tabelle 3: Blutbild, Gerinnungsparameter und Häkompatibilitätsparameter [Median (Minimum/Maximum) (VA: Versuchanfang; VE: Versuchende; ATIII: Antithrombin III Komplex;; Fib: Fibrinogen; TAT: Thrombin-Antithrombin-Komplex; fHb: freies Hämoglobin; WBC: Leukozyten; Plt: Thrombozyten.) # = Signifikanz $P < 0,05$ zwischen VA und VE

4.6 Hämokompatibilität

In dem verwendeten geschlossenen *in vitro*-System der Hämofiltration kommt es methodenbedingt aus zwei Gründen zu einem Anstieg des freien Hämoglobins: Zum Einen kommt es durch die Hämokonzentration während der Hämofiltration zu einem Anstieg, da fHb mit 65.000 DA nicht filtriert wird, und es durch die Entfernung von hämoglobinfreiem Ultrafiltrat im Rahmen der Probenentnahmen zu einer Aufkonzentrierung des Anfangsgehaltes an fHb kommt. Zum Anderen kommt es durch eine Hämolyse in der *in vitro*-Situation und den Gebrauch der Blutpumpen zu einem Anstieg von fHb.

In unseren Ergebnissen kam es in allen drei Gruppen zu einem Anstieg des freien Hämoglobins (fHb) (s. Tabelle 3, Seite 67). Die Differenz der gemessenen Werte für fHb von VA zu VE war in der Gruppe der 18G-Katheter vergleichbar mit der Differenz in der 14G-Gruppe. Da in der 18G-Kathetergruppe jedoch eine Probeentnahme weniger durchgeführt wurde kam es hier zu keinem hämokonzentrationsbedingten Anstieg, was für eine verstärkte Hämolyse in der 18G-Gruppe Kathetergruppe spricht.

In der Auswertung der Blutzellen zeigte sich kein signifikanter Abfall der Thrombozyten. In der Gruppe der 16G-Katheter zeigte sich ein signifikanter Abfall der Leukozyten (s. Tabelle 3, Seite 67).

4.7 Siebkoeffizienten

4.7.1 Vergleich der Kathetergruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Für Flussraten von Qb/Qf 125/25 (ml/min) zeigte sich für die Siebkoeffizienten aller gemessenen Parameter kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Kathetergruppen (s. Tabelle 4, Seite 71).

Auch bei der Flussrateneinstellung von Qb/Qf 200/40 ml/min zeigten sich für Albumin, LDH, Kreatinin, Harnstoff und Glukose keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kathetern der Größen 14G, 16G und 18G. Für die Elektrolyte zeigte sich jedoch für Kalium bei der Versuchsgruppe mit Zugängen der Größe 14G ein signifikant größerer Siebkoeffizient sowohl im Vergleich zu der Gruppe mit 16G als auch zu der Gruppe mit 18G (s. Tabelle 4, Seite 71).

Die Siebkoeffizienten der gemessenen Parameter in den 14G- und 16G- Gruppen zeigten bei den Flussraten Qb/Qf 300/60 (ml/min) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der venösen Katheter.

Am VE zeigten sich ebenfalls keine statistischen Unterschiede zwischen den Kathetergruppen bei den Siebkoeffizienten.

4.7.2 Vergleich der Messzeitpunkte in den einzelnen Kathetergruppen

Die Siebkoeffizienten waren in der Gruppe der 14G-Katheter stabil und unabhängig vom Blut- und Filtratfluss sowie vom Messzeitpunkt.

In der Gruppe der 16G-Katheter zeigte sich ein Anstieg des Siebkoeffizienten von Harnstoff und Kalium bei höheren Flussraten und nach längerer Laufzeit (s. Tabelle 4, Seite 71). Diese Entwicklung des Siebkoeffizienten verlief parallel zu einem kontinuierlichen Anstieg des TMP und begleitet vom Abfall des Filtratdruckes in der Gruppe der 16G-Katheter.

In der Gruppe der 18G-Katheter zeigte sich ebenfalls ein Anstieg des Siebkoeffizienten für Kalium über die Laufzeit (s. Tabelle 4, Seite 71). Wie auch in der Gruppe der 16G-Katheter korrelierte dieser Anstieg des Siebkoeffizienten für Kalium mit einem kontinuierlichen Anstieg der TMP-Werte und einem Abfall des Filtratdruckes.

	14 G			16 G			18 G		
Qb/Qf [ml/min]	125/25 VA	200/40	200/40 VE	125/25 VA	200/40	200/40 VE	125/25 VA	200/40	125/25 VE
Albumin	0.03 (0.03/0.04)	0.03 (0.04/0.04)	0.03 (0.02/0.03)	0.03 (0.03/0.04)	0.03 (0.03/0.03)	0.03 (0.02/0.03)	0.03 (0.03/0.06)	0.03 (0.02/0.04)	0.03 (0.02/0.03)
LDH	0.06 (0.05/0.08)	0.06 (0.03/0.09)	0.05 (0.02/0.08)	0.07 (0.04/0.09)	0.06 (0.02/0.09)	0.06 (0.04/0.09)	0.04 (0.03/0.09)	0.04 (0.03/0.06)	0.03 (0.03/0.07)
Kreatinin	0.66 (0.43/0.74)	0.69 (0.38/0.88)	0.74 (0.28/0.96)	0.5 (0.39/0.62)	0.8 (0.41/1.29)	0.7 (0.56/0.87)	0.61 (0.18/0.75)	0.72 (0.54/0.93)	0.74 (0.48/0.88)
Harnstoff	0.94 (0.35/1.0)	0.95 (0.48/1.0)	0.91 (0.5/0.98)	0.74 (0.67/0.84)	0.92 (0.72/1.0)	0.93 (0.86/0.98)	0.85 (0.34/0.98)	0.98 (0.58/1.03)	0.93 (0.36/1.02)
Glucose	0.96 (0.64/1.0)	0.9 (0.61/0.98)	0.9 (0.63/0.92)	0.89 (0.68/0.96)	0.92 (0.63/1.0)	0.9 (0.89/1.0)	0.87 (0.57/1.0)	1.0 (0.74/1.11)	0.85 (0.7/1.0)
Natrium	0.96 (0.96/1.0)	0.96 (0.95/1.04)	0.95 (0.9/1.01)	0.96 (0.96/0.99)	0.95 (0.94/0.98)	0.95 (0.94/1.02)	0.97 (0.94/0.99)	0.96 (0.95/0.98)	0.97 (0.95/0.99)
Kalium	0.91 (0.83/0.98)	0.96 (0.95/0.99) #	0.94 (0.91/0.96)	0.74 (0.67/0.94)	0.94 (0.92/0.96) § #	0.94 (0.93/0.96) §	0.9 (0.81/0.96)	0.94 (0.93/0.95) #	0.95 (0.94/0.99)
Calcium	0.87 (0.78/1.1)	0.9 (0.83/1.06)	0.91 (0.82/0.93)	0.8 (0.53/0.93)	0.91 (0.58/0.95) §	0.88 (0.68/0.95) §	0.92 (0.79/1.0)	0.91 (0.79/0.98)	0.87 (0.79/1.01)

Tabelle 4: Siebkoeffizienten. Medium (Minimum/Maximum).

= signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den Kathetergruppen.

§ = signifikante Unterschiede beim Vergleich der Flussraten innerhalb einer Kathetergruppe

5 DISKUSSION

In der klinischen Anwendung der Hämofiltration stellt eine frühzeitige Verschlechterung der Filtrationsleistungen z.B. durch Verstopfung der Filtermembranen ein großes Problem dar. Eine solche Filterverstopfung, bedingt durch Ausbildung von Thromben, Blutzellaggregaten oder Sekundärmembranen, kann durch eine Verbesserung der Strömungsverhältnisse im Filter verhindert werden. Der venöse Druck im System ist ein wichtiger Parameter für die Strömung des Blutes im Inneren der Filterkapillaren. Er wird durch die Länge der Schlauchsysteme, sowie durch die Größe des venösen Zugangs bestimmt. Wird die Strömung in den Kapillaren durch eine Optimierung des venösen Druckes verbessert, so kann dies theoretisch zu einem verbesserten Ablauf der Hämofiltration beisteuern. Letzteres wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Durch die Variationen der venösen Katheter konnte gezeigt werden, dass etablierte, ursprünglich für die Dialyse entwickelte Shaldon-Katheter beim Einsatz in der Hämofiltration einen ungünstigen Einfluss auf die Filtrationsleistung nehmen können.

Bei dem in unseren Versuchen verwendeten Filtertyp zeigten sich am Ende der Versuche die besten Ergebnisse bezüglich aller Fragestellung in der Studie (Filtrationsleistung, Hämoompatibilität und Prozentsatz der blockierten Filterkapillaren) in der Gruppe, in der die Katheter das niedrigste venöse Druckniveau erzeugten. Im Gegensatz dazu zeigte der periphere Venenkatheter der Größe 16G, welcher vergleichbare venöse Druckwerte mit 200-220 mm langen 11-12 French Shaldon-Kathetern in der klinischen Anwendung bei Hämatokritwerten von 30-35% liefert, eine schnelle

Verschlechterung der Filterfunktion und eine hohe Anzahl von verstopften Filterkapillaren.

Bei der Untersuchung der Druckwerte im System zeigte sich, dass die arteriellen Druckwerte im Verlauf den venösen Druckniveaus bedingt durch die jeweiligen Flusswiderstände der verwendeten Katheter folgten. Der in der klinischen Anwendung genutzte Parameter TMP zeigte sich dagegen ungeeignet den Einfluss der unterschiedlichen Flusswiderstände durch die verwendeten Katheter zu erkennen.

5.1 Methodik

5.1.1 Verwendetes Versuchsmodell

Im Bereich der extrakorporalen Nierenersatztherapie werden diverse *in-vitro*- Modelle angewendet. Im Rahmen ihrer Dissertation entwickelte Frau Laufenberg 2001 ein Minimodell der kontinuierlichen Hämofiltration. Mit dieser detailgetreuen Nachbildung der *in-vivo*- Situation konnten umfangreiche Untersuchungen zu Aktivierungs-, Filtrations- und Adsorptionsvorgängen verschiedener Membranmaterialien durchgeführt werden⁷³. Für die Dialyse wurde 1996 von Matata et al ein *in-vitro*- Modell vorgestellt, mit dem die Biokompatibilität von Hohlfasermembranen getestet werden kann⁷⁴. Frank et al benutzten für Studien zur Elimination von Hirudin durch die Hämofiltration ebenfalls verschiedene *in-vitro*- Modelle²¹.

Das in unserem Versuchsaufbau verwendete Blutreservoir zeigte sich als geeignete Möglichkeit, das Blut aus dem venösen Schlauchsystem zu sammeln und dem arteriellen Schlauchsystem wieder zuzuführen. Im Gegensatz zu starren, Luftkammern aufweisenden Reservoiren aus Hartplastik, wie sie z.B. bei der Herz – Lungen – Maschine verwendet werden, wurden hierbei elastische Beutel benutzt, die in der klinischen Anwendung zur Aufbewahrung von Infusionslösungen dienen. Diese waren im geschlossenen Kreislaufsystem luftfrei. Eine additive Blutaktivierung speziell durch das Material des Beutels (PVC), welcher als Blutreservoir genutzt wurde, konnte bei unseren Versuchen durch Kontrollmessungen nicht festgestellt werden. Auch in anderen Versuchen zur Aufbewahrung von Erythrozyten in PVC-Beuteln zeigte sich, dass dieses Material im Vergleich mit anderen eine geringere Hämolyse der Erythrozyten verursachte ⁷⁵.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete *in-vitro*- System erwies sich als aussagekräftig. Bereits in anderen Studien wurde dieses System erfolgreich angewendet ^{59, 56, 76, 72}. Der besondere Vorteil eines solchen *in-vitro*- Systems liegt darin, dass spezielle Flussratenprotokolle aufgestellt werden können, ohne dass auf die individuellen Anforderungen von Patienten oder Tieren eingegangen werden muss. Durch den Ausschluss von *in-vivo*- Interaktionen wird so eine Standardisierung der Versuche ermöglicht. Dadurch kann eine genaue Beobachtung der auftretenden Effekte durch die Interaktionen der unterschiedlichen venösen Druckniveaus und dem Hämofiltrationsablauf erfolgen. Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge sind in einem solchen standardisierten System viel eher möglich, als in vergleichbaren klinischen Studien oder Tierversuchen.

5.1.2 Verwendetes Blut

Bei der Arbeit mit verschiedenen *in-vitro*- Systemen stehen verschiedene Blutprodukte zur Auswahl. Es kann Vollblut verwendet werden, aber auch Blutbestandteile wie Erythrozytenkonzentrate oder Blutplasma. Als Blutspender kommen sowohl Menschen als auch Tiere in Betracht. Bei menschlichen Blutspendern stehen pro Spender nur begrenzte Mengen von Blut zur Verfügung. Bei Großtieren als Spender stehen größere Mengen zur Verfügung, vor allem, wenn das Blut auf dem Schlachthof gewonnen wird.

In unseren *in-vitro*- Versuchen zur Hämofiltration wurde Schweineblut verwendet.

Das Blut von Schweinen ist für *in-vitro*- Hämofiltrationsversuche aus mehreren Gründen gut geeignet. Für einen Versuchsdurchlauf werden größere Mengen Blut (ca. zwei bis drei Liter) benötigt. Solche Mengen sind auf dem Schlachthof frisch erhältlich. Die Plasmazusammensetzung von Schweineblut, sowie die Blutzellzahl sind dem menschlichen Blut ähnlicher als die Blutzusammensetzung anderer Großtiere ⁷⁷. Auch die Gerinnungstests, die für menschliches Blut validiert wurden, sind im Vergleich mit Blut von den sonst oft eingesetzten Wiederkäuern Rind und Schaf bei Schweineblut am aussagekräftigsten ^{78, 79}. In Studien zum Einfluss von Kontrastmittel auf die Rheologie des Blutes zeigte sich, dass die rheologischen Eigenschaften von Schweineblut, vor allem bezüglich der Aggregation von Erythrozyten, dem menschlichen Blut ähnlicher sind als bei Blut von Schafen ⁸⁰. Bezüglich der hämolytischen Effekte im Blut besteht zwischen Schweine- und Schafblut jedoch

keine Unterschiede, wie Müller et al 2001 bei *in-vivo*-Untersuchungen zum kardiopulmonalen Bypass zeigen konnten⁸¹.

Bei der Benutzung von Tierblutprodukten in der experimentellen Forschung ist zu beachten, dass dieses Blut eine gewisse Voraktivierung aufweist. Dies beruht entweder auf der Blutentnahme unter Narkose oder auf den Einflüssen des Schlachtprozesses. Bei Letzterem ist dies dadurch zu erklären, dass die Schweine zum einen auf dem Schlachthof schon vor dem eigentlichen Schlachtvorgang einem gewissen Stress ausgesetzt sind. Zum anderen hat auch die Betäubungsmethode und die Schlachtmethode, bei der die Tötung durch den Blutentzug erfolgt, einen Einfluss auf die Aktivierung des Blutes. Hartung et al konnten zeigen, dass die Katecholaminkonzentration im Stichblut bei Schweinen nach einer CO₂-Betäubung um den Faktor 1000 über den entsprechenden Werten bei Blutproben von Schweinen im Wartestall vor der Betäubung liegen⁸². Auch Unterschiede bezüglich der Belastung von Schlachtschweinen in unterschiedlichen Zutriebsystemen auf dem Schlachthof haben einen Einfluss auf die Laktat- und Kortisolkonzentrationen im Blut der Tiere⁸³.

Die Voraktivierung des Blutes wirkt in der Versuchsanordnung zwar auf der einen Seite als ein Störfaktor. Auf der anderen Seite weist aber auch das Blut der Patienten, die eine Hämofiltration benötigen, durch die diversen Erkrankungen dieser Patienten eine gewisse Voraktivierung auf. Im Gegensatz zur multiätiologischen Voraktivierung des Blutes der Patienten in der Klinik ist die Voraktivierung des Schweineblutes im Versuch relativ standardisiert. Die Voraktivierung ist hier durch die Haltung der Tiere, die

Betäubungsmethode sowie die Schlachtmethode bei allen Tieren gleich bestimmt.

Der Albumin / Globulin – Quotient als ein wesentlicher Parameter der Rheologie ist bei Schweineblut niedriger als bei gesundem menschlichen Blut. Bei intensivpflichtigen Patienten ist dieser Quotient jedoch ebenfalls oft erniedrigt.

Man kann annehmen, dass durch die Nutzung von Schweineblut in unserem *in-vitro*- Modell bezüglich der Rheologie eine vergleichbare Situation zu den Verhältnissen in der klinischen Anwendung der Hämodilution geschaffen werden konnte. Die gewonnenen Ergebnisse dieser Versuche lassen sich also durchaus mit den Bedingungen von Klinikstudien vergleichen. Trotzdem muss immer beachtet werden, dass Schweineblut nicht in allen Eigenschaften dem menschlichen Blut gleicht.

5.1.3 Verwendete Antikoagulation

In der vorliegenden Arbeit wurde unfractioniertes Standardheparin zur Antikoagulation verwendet, da auch bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie in der Klinik unfractioniertes Standardheparin am häufigsten eingesetzt wird¹⁴. Die Kontrolle der Antikoagulation ist durch die Untersuchung der aPTT und der ACT bei Standardheparin mit geringem Aufwand möglich^{63, 35}.

Eine Alternative zum Einsatz von Standardheparin ist niedermolekulares Heparin (LMWH). Bei niedermolekularen Heparinen ist die einfache Kontrolle der Antikoagulation durch aPTT und der ACT jedoch nicht möglich, sondern es sind spezielle

zeitaufwendige Untersuchungen der Faktor-Xa-Aktivität notwendig. Daher wurde in unseren Versuchen aufgrund der Summe der genannten Gründe Standardheparin zur Antikoagulation verwendet.

Bei *in-vitro*- Versuchen in der Nierenersatztherapie wird im Allgemeinen eine höhere Dosierung an Antikoagulantien verwendet, da bei diesen Versuchen das Blut in permanentem Kontakt zu Fremdoberflächen steht und so die plasmatische Gerinnung ständig aktiviert wird. Die in den Versuchen dieser Arbeit verwendete Antikoagulation von 5 IU Heparin / ml Blut wurde in Vorversuchen bei der Entwicklung des verwendeten *in-vitro*- Modells ermittelt ⁷².

5.1.4 Verwendete venöse Zugänge

In der Dialyse wird bei der akuten Anwendung, teilweise auch bei der chronischen Anwendung, das Blut über einen großlumigen Shaldon-Katheter entnommen und in den Patienten zurückgegeben. Die verwendeten Katheter haben dabei meist einen Aussendurchmesser von 2,7 mm und eine Länge von 120 - 250 mm. Auch in der klinischen Anwendung der Hämofiltration kommen diese Shaldon-Katheter zum Einsatz. Daher werden auch in Versuchen zur Anwendung der Hämofiltration (z.B. bei akutem Nierenversagen ²³) meist Shaldon Katheter benutzt.

In der vorliegenden Arbeit wollten wir prüfen, ob die vom Shaldon-Katheter verursachten venösen Druckniveaus mit dem primär konvektiven Stofftransport in der Hämofiltration harmonisieren. Dazu wurden anstelle von Shaldon-Kathetern periphere Venenverweilkatheter verwendet, wie sie auch in der Klinik benutzt werden. Diese Wahl basierte auf der Ansicht die Druckniveaus als

primären Aspekt zu untersuchen. Die Auswahl eines klinischen Shaldon-Katheters hätte zwangsläufig die Diskussion in Richtung der Standardaspekte bezüglich verschiedener Katheter-Typen und – Marken angeregt. Die verschiedenen Shaldon-Katheter werden hoch kompetitiv hergestellt und jede Katheterart hat ihre Eigenarten. In unseren Versuchen sollte jedoch ausschließlich der Einfluss der verschiedenen Druckniveaus getestet werden, nicht der Einfluss der verschiedenen Materialien, Perforationen oder Lumina der Katheter. Diese Einflussgrößen konnten durch die Nutzung einfacher peripherer Venenverweilkatheter ausgeschlossen werden.

Bislang in der Klinik gänzlich unberücksichtigt, aber durchaus möglich ist eine Verwendung großlumiger peripherer Venenverweilkatheter als venöser Rücklaufschenkel alternativ zu einem einzigen doppellumigen zentralen Katheter, welcher gewöhnlich zur venovenösen Hämofiltration genutzt wird, auch wenn Komplikationen beim Anlegen eines zentralen Katheters wie z.B. Pneumothorax, Hämatothorax, Thrombose, Luftembolie oder Infektionen^{84, 85} durch diese Anwendung nicht minimiert werden, da weiterhin ein zentraler Zugang zur Blutentnahme nötig ist. Denkbar wäre aber auch eine Nutzung großlumiger Einfachkatheter zur stets problematischen Gewinnung hoher Blutflussraten. Dies hat auch eine Studie von Unger et al im Tierversuch gezeigt⁸⁶, in der bei nicht ausreichendem Blutfluss im arteriellen Schenkel eines Doppellumenkatheters über eine Trennung von arteriellem und venösem Schenkel deutlich höhere Flussraten erzielt werden konnten, unabhängig von der Blutzusammensetzung, dem zentralen Venendruck und dem Auswurfvolumen des Herzens. Dabei lieferte der einlumige Katheter bei Lage der Katheterspitze in der V. iliaca

communis höhere Blutflussraten als der Doppellumenkatheter in der V. cava inferior.

Die Größen der in unseren Versuchen gewählten Katheter wurden aus folgenden Gründen ausgewählt: Der Katheter der Größe 14G ist eine Standardgröße bei peripheren Kathetern und stellt eine mögliche periphere Alternative zu zentralen Kathetern dar. Die Katheter der Größe 16G wurden aufgrund der in unserem *in-vitro*- System gleichen Druckniveaus als Vergleich zu einem doppellumigen Shaldon-Katheter der Größe 12F mit 160 mm Länge benutzt. Der gekürzte 18G-Katheter diente exemplarisch für einen dünnen, langen Shaldon-Katheter, wie er gegebenenfalls bei Kindern zum Einsatz kommt. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die in unseren Versuchen verwendeten peripheren Venenkatheter eine geringere Länge hatten, als vergleichbare zentrale Shaldon-Katheter (genaue Daten der verwendeten Katheter siehe Tabelle 1 auf Seite 44).

Der verwendete venöse Katheter hat neben der Länge des Schlauchsystems den größten Einfluss auf den Gesamtwiderstand im extrakorporalen Kreislauf. Ronco forderte 1993 einen ausreichenden Innendurchmesser von mehr als 2 mm und eine reduzierte Länge der Katheter von 80 – 100 mm, um den Widerstand im System möglichst gering zu halten ¹¹. Bei zentralen Zugängen ist eine Reduzierung der Katheterlänge jedoch nur bedingt möglich, da der Katheter ansonsten nicht genügend weit zentral zu liegen kommt und dann die Blutgewinnung nicht ausreichend ist. Nach der in unseren Versuchen verfolgten Hypothese kann jedoch durch eine Trennung von Blutgewinnung (zentral) und Blutrückgabe (peripher) der venöse Katheter in seiner Länge und seinem Lumen in viel größerem Maße

beeinflusst werden, um den venösen Widerstand zu verbessern, als dies bei zentralen Kathetern möglich ist.

Eine klinische Studie über die Nutzung von peripheren Venenkathetern als Alternative zu zentralen Kathetern wurde erstmals von Jaski et al 2003 veröffentlicht. Die Studie beschäftigte sich mit der Ultrafiltrationsbehandlung zur Therapie von Patienten mit Volumenbelastung bei dekompensierter Herzinsuffizienz⁸⁷. Die Wissenschaftler konnten dabei über 16G-Katheter mit einer Länge von 25 bzw. 35 cm in einer Armbeugevene zur Blutentnahme und einem zweiten 16G- bzw. 18G-Katheter mit einer Länge von 3,5 cm zur Blutrückgabe im Unterarm bei 92% der behandelten Patienten mehr als 1 Liter Flüssigkeit in weniger als 8 Stunden durch die Ultrafiltration entfernen. Ein zweiter peripherer Gefäßzugang für die Blutrückgabe wurde somit bereits erfolgreich eingesetzt. Damit ist die klinische Umsetzbarkeit des hier vorgestellten Ansatzes bereits aufgezeigt.

5.2 Auswirkungen der verwendeten venösen Katheter

5.2.1 Auswirkungen auf die Flussraten

Die vom Hersteller angegebenen maximalen Flussraten der verwendeten Katheter betragen für die 14G-Katheter 265 ml/min, für die 16G-Katheter 170 ml/min und für die 18G-Katheter 90 ml/min (siehe Tabelle 1 auf Seite 44). Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass diese vom Hersteller angegebenen Flussraten der Katheter für kristalloide Infusionen unter reiner Schwerkraft gemessen wurden. In

unseren Versuchen wurde dagegen eine Blutpumpe verwendet, wodurch sehr viel höhere Flussraten durch die Katheter möglich waren. Da in den Versuchen Blut durch die Katheter fließt, können auch aus diesem Grund die in den Versuchen möglichen Flussraten nicht mit den vom Hersteller angegebenen Flussraten verglichen werden. Zu der Übertragbarkeit der *in-vitro* gewonnen Erkenntnisse zu Flussraten durch verschiedene Katheter zeigte eine Studie von Hodge et al. im Tierversuch, dass die Flussraten *in-vivo* meist niedriger liegen, da bei Versuchen *in-vitro* nicht intravaskuläre Drücke, Venenklappen und Turbulenzen berücksichtigt werden können⁸⁸.

In unseren Versuchen ließ sich zeigen, dass durch die verwendeten Katheter durchaus bis zu einem bestimmten Grad hohe Flussraten möglich sind, es müssen dabei jedoch zum Teil sehr hohe Druckwerte im Hämofilter in Kauf genommen werden. Solch hohe Druckwerte sind bei der klinischen Anwendung der Hämofiltration am Patienten aus Sicherheitsgründen nicht akzeptabel. Allerdings liegen bei der CVVH in der Regel auch nur gegen Ende der Therapie vergleichbar hohe Hämatokrit-Werte wie in unserem Versuch vor. Grundsätzlich ist in der Klinik aber darüber nachzudenken, mit einer Variation der venösen Katheter und dadurch einer Änderung der venösen Druckverhältnisse höhere Flussraten zu ermöglichen.

Bei der Wahl des optimalen Katheters müssen verschiedene Dinge berücksichtigt werden. Zur Gewinnung hoher Flussraten von bis zu 200 ml/min eignen sich in der Hämofiltration ausschließlich die großen zentralen Venen. Für die Blutrückgabe ist der dabei verwendete zentrale Venenkatheter (z.B. Shaldon-Katheter mit einem

Innendurchmesser von ca. 1,8 mm) jedoch nachteilig. Diese Katheter haben zwar gegenüber den üblichen zentralen Venenkathetern zur ZVD-Messung oder zur parenteralen Ernährung durch mehrere kleine Öffnungen am distalen Ende und einen größeren Innendurchmesser einen geringeren Gesamtwiderstand, da sich der Ausflusswiderstand auf mehrere Öffnungen verteilt (1. Kirchhoff'sches Gesetz), für den Strömungswiderstand in den Kathetern spielt jedoch auch die Länge der Katheter eine wichtige Rolle (Gesetz von Hagen-Poiseuille). Bei zentralen und peripheren Kathetern mit gleichem Radius ist der Gesamtwiderstand bei den zentralen Kathetern also durch die größere Länge höher⁸⁹.

5.2.2 Auswirkungen auf die Druckprofile

Bei der Betrachtung der Druckverhältnisse im Hämodilutions-System ist die Relation der Kathetergröße zur verwendeten Filtergröße von entscheidender Bedeutung. Da in unseren Versuchen in allen Versuchsdurchläufen nur ein Filtertyp benutzt wurde, konnte eine Änderung in den Druckprofilen eindeutig auf den verwendeten Katheter zurückgeführt werden.

Die venösen und die arteriellen Drücke waren in den Ergebnissen der Versuche erwartungsgemäß bei den Kathetern mit geringerem Innendurchmesser höher als bei den größeren Kathetern. Bei höheren Flussraten stiegen gesetzmäßig sowohl die arteriellen als auch die venösen Druckwerte in jeder Kathetergruppe an.

Die Messergebnisse für den transmembranären Druck zeigten bei den 14G-Kathetern die niedrigsten Werte. Der TMP ist neben der Dicke der Filtermembran und der Größe der Poren der wichtigste

Einflussfaktor für die Filtration. Bei der Nutzung von kapillären Membranen für die Filtration sind niedrige TMP-Werte zum Einen bezüglich des Hämolyserisikos für die Sicherheit des Patienten und zum Anderen für die „Lebensdauer“ des Filters wichtig. Durch niedrige Druckwerte an der Membran wird die Entstehung von sekundären Proteinmembranen in den Kapillaren der Filter ebenso wie eine mechanische Hämolyse der Erythrozyten oder ein Zerreißen der Thrombozyten in den Poren der Membranen verringert ^{56, 90}. Neben dem venösen Druck im System sind die rheologischen Eigenschaften des Patientenblutes ein weiterer Faktor, der auf den transmembranären Druck und die maximalen Flussraten einen Einfluss hat. Es spielt besonders das Verhältnis der Plasmaproteine zueinander eine wichtige Rolle. Vor allem das Verhältnis von Immunglobulinen und von Fibrinogen zu Albumin hat einen Einfluss auf die Aggregation von Erythrozyten ^{57, 58, 91}. In unseren Versuchen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für Albumin und Fibrinogen zwischen den Versuchsgruppen. Die Unterschiede in den maximalen Flussraten und die unterschiedlichen transmembranären Drücke an der Membran sind in unseren Versuchen also bedingt durch die unterschiedlichen venösen Katheter, welche die venösen Drücke im extrakorporalen System verändern. Der Einfluss der unterschiedlichen venösen Katheter auf den TMP erklärt sich durch die Tatsache, dass der TMP durch den extrakapillären und durch den intrakapillären Druck bestimmt wird. Letzterer wird sowohl durch den arteriellen als auch durch den venösen Druck im System bestimmt. Der Katheter mit dem größten Lumen lieferte dabei einen niedrigeren TMP und damit bessere Bedingungen für die Filtration. Die gemessenen hohen TMP-Werte am Versuchsende in der Gruppe

der 16G-Katheter lassen sich durch den zum gleichen Messzeitpunkt gemessenen negativen Filtratdruck und hohe Druckwerte in der Kapillare erklären (s.u.). Bei normalem Filtratdruck kann für den TMP-Anstieg auch der Anstieg des arteriellen Druckes verantwortlich sein, was durch einen Anstieg der Anzahl verstopfter Kapillaren auftreten kann.

Der Filtratdruck auf der Außenseite der Filtermembran ist eine indirekte Größe für den Nettofiltratfluss über die Membran. Die Versuchsergebnisse zeigten für die 14G-Katheter niedrige Filtratdrücke, welche zusammen mit den niedrigen TMP-Werten und den hohen treibenden Druckgradienten auf der Blutseite der Filtermembran für ein gutes Druckprofil bei dieser Kathetergruppe sprechen. Die bei der dritten Messung (Q_b/Q_f 300/60 ml/min) gemessenen negativen Druckwerte in dieser Gruppe zeigten keine Auswirkungen auf den TMP. Die 16G-Katheter-Gruppe zeigte bei der letzten Messung zum Versuchende ungünstige negative Filtratdrücke. Als Ursache könnte eine zu geringe Filtratförderate durch eine Verstopfung der Filterkapillaren bzw. der Filterporen durch Thromben und Erythrozytenaggregate in Frage kommen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da bei diesen Ursachen zusätzlich eine Erhöhung der arteriellen Druckwerte auftreten müsste, was in unseren Versuchen nicht der Fall war. Eine wahrscheinlichere Ursache ist die Ausbildung von Sekundärmembranen in den Kapillaren durch eine primär zu hohe Filtrationsrate. Die Folge der größeren Wanddicke durch die Sekundärmembranbildung ist dann ein verminderter Filtratfluss und ein negativer Filtratdruck und die Folge davon schließlich ein starker Anstieg des TMP, was auch in unseren Versuchen zu beobachten war.

Um eine Optimierung des Druckmonitorings während der Hämofiltration zu erreichen, sollte der Filtratdruck kontinuierlich angezeigt und mit berücksichtigt werden. Dadurch können instabile Druckniveaus im System, wie sie auch in unseren Versuchen zeitweise auftraten, frühzeitig erkannt werden. Außerdem kann durch diese erweiterte kontinuierliche Überwachung frühzeitig ein sogenanntes „Membrane-fouling“ erkannt werden, welches eine Verstopfung einzelner Filterkapillaren beschreibt. In einem solchen Fall tritt der Abfall des Siebkoeffizienten erst verzögert ein.

Der kolloidosmotische Druck (KOD) im Blut war bei allen Versuchen am Ende der Versuche signifikant höher als zum Beginn der Versuche. Im Laufe der Versuche kam es durch die Entnahmen von Blut- und Filtratproben im benutzten *in-vitro*- Systemen zu einer Hämokonzentration. Dadurch war die Konzentration von Plasmaproteinen zum Ende der Versuche relativ höher als zu Versuchsbeginn. Dies erklärt die höheren KOD-Werte im Blut zum Versuchende.

5.2.3 Auswirkungen auf die Siebkoeffizienten

Beim Vergleich der Flussraten in den einzelnen Kathetergruppen zeigten sich signifikante Unterschiede bei den 16G-Kathetern für Kalium mit geringeren Siebkoeffizienten bei der Blutflussrate von 200 ml/min im Vergleich zum Versuchsende. Eine Erklärung für diese Veränderung des Siebkoeffizienten kann eine Ausbildung einer reversiblen Sekundärmembran sein. Warum diese sich gerade in den Siebkoeffizienten von Kalium bemerkbar macht, nicht jedoch in den Siebkoeffizienten der anderen gemessenen Parameter, müssen

weitere detaillierte Untersuchungen zeigen. Dabei müsste auch genauer untersucht werden, ob eine längere Laufzeit dieser geringen Flussrateneinstellungen die Siebkoeffizienten verbessern kann.

Beim Gruppenvergleich der Katheter zeigte sich für den Siebkoeffizienten für Kalium ein signifikant höherer Siebkoeffizient bei Q_b/Q_f 200/40 ml/min in der Gruppe der 14G-Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Das vorteilhafte Druckprofil der 14G-Katheter scheint eine Voraussetzung für einen optimalen Siebkoeffizienten für Kalium in diesem Filtertyp zu sein. Die Tatsache, dass dies nur beim Kalium gesehen wird, könnte dadurch erklärt werden, dass bei Kalium im Gegensatz zu Calcium keine Proteinbindung besteht.

5.2.4 Biokompatibilität des Systems

5.2.4.1 Hämolysen des Blutes

In unseren Versuchen wurde zur Untersuchung einer Hämolysen der Erythrozyten das freie Hämoglobin im Blut gemessen. Das fHb stieg in allen Gruppen zum Versuchsende hin an. Dies ist zum Einen durch die für das Blut ungünstige Situation der Rezirkulation in unserem *in-vitro*-Modell zu erklären. Zum Anderen ist der Anstieg aber wie auch der Anstieg von Albumin methodenabhängig durch die Aufkonzentrierung des Blutes durch die Filtratentnahmen zu erklären. In der Gruppe der 18G-Katheter wurde aufgrund des Versuchsablaufs eine Probenentnahme weniger entnommen. Trotzdem zeigte sich in dieser Gruppe gleiche Differenzen von Versuchsbeginn zu Versuchsende wie in der Gruppe der 14G-

Katheter. Dies spricht für eine Hämolyse in der Gruppe der 18G-Katheter, bedingt durch die hohen Druckwerte in dieser Kathetergruppe. Die Gruppe der 16G-Katheter zeigte insgesamt die niedrigsten Werte für Hämoglobin im Blut. Dies spricht für gute Bedingungen bezüglich einer geringen Hämolyse des Blutes bei den 16G-Kathetern mit mittelgroßen Lumen.

5.2.4.2 Aktivierung der Blutgerinnung

Die Interpretation der Gerinnungsparameter in der Hämofiltration in einem *in-vitro*-Modell ist aufgrund unterschiedlicher Aspekte sehr komplex. Im *in-vitro*-Modell sind höhere Heparin-Dosen notwendig, welche zunächst eine Aktivierung der Blutgerinnung verhindern. Eine Beeinträchtigung des Gerinnungssystems wird so unter Umständen in den statistischen Ergebnissen der Messungen gar nicht sichtbar. Ein weiterer Aspekt bei der Interpretation der Gerinnungsergebnisse ist die Entnahme von Filtrat aus dem System zur Laboranalyse. Durch die Filtratproben kommt es zu einer Hämokonzentration auch der Gerinnungsparameter im Blut. Diese erhöhte Konzentration der Gerinnungsparameter führt zu einer Verkürzung der Gerinnungszeit in den funktionellen Gerinnungstests.

In unseren Versuchen kam es wie erwartet zu einer Verkürzung der pTT und des Quickwertes sowie zu einem Anstieg von Fibrinogen zum Ende der Versuche. Ein signifikanter Abfall der pTT zeigte sich nur in der Gruppe der 14G-Katheter, nicht jedoch bei den 16G- und 18G-Kathetern. Ein signifikanter Abfall des Quickwertes zeigte sich in der 14G- und 16G-Gruppe.

Ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration im Blut war durch die Entnahme des fibrinogenfreien Filtrates zur Untersuchung der Filtratproben zu erwarten. In der Gruppe der 16G-Katheter zeigte sich kein signifikanter Anstieg, was für einen Verbrauch oder eine Adsorption der Gerinnungsfaktoren v.a. von Fibrinogen in dieser Gruppe spricht. Auch der fehlende Abfall der pTT in dieser Kathetergruppe kann also durch einen Verbrauch der Gerinnungsfaktoren bedingt sein. Der Anstieg des Thrombin-Antithrombin-Komplexes zum Ende der Versuche in der 16G-Kathetergruppe zeigt eine Aktivierung des Gerinnungssystems. In der 18G-Kathetergruppe zeigt sich weder im intrinsischen Gerinnungssystem (pTT) noch im extrinsischen Gerinnungssystem (Quick) ein signifikanter Abfall. Da die Fibrinogenkonzentration auch in dieser Gruppe methodenbedingt ansteigt, muss auch hier von einem Verbrauch, einer Adsorption oder Filtration der anderen Gerinnungsfaktoren als Ursache der fehlenden methodenbedingten Verkürzung der Gerinnungstests ausgegangen werden.

Zusammenfassend zeigten sich in unseren Versuchen trotz der verwendeten hohen Heparin-Dosen signifikante Unterschiede in den Gerinnungsparametern. Die zwei Katheter mit den venösen Widerständen der bisher in der Klinik verwendeten Katheter (18G und 16G) zeigten einen Hinweis für einen Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und eine Gerinnungsaktivierung, nicht jedoch die Katheter der 14G-Gruppe.

Für eine Aktivierung des Gerinnungssystems im extrakorporalen Kreislauf können verschiedene Faktoren verantwortlich sein, wie der Gefäßzugang, der Hämofilter bzw. Dialysefilter, die Blutpumpe

sowie die Luftfallen³⁹. Um eine solche Aktivierung zu verhindern, werden besonders biokompatible Membranen benutzt und Untersuchungen zu Luftfallen mit möglichst geringem Luftkontakt⁹², bzw. zu Kreisläufen komplett ohne Luftfallen durchgeführt³⁹.

Der Aufbau des extrakorporalen Kreislaufs bestimmt zusätzlich, in welchem Ausmaß eine gesteigerte vorzeitige Gerinnung an den Membranen des Filters, aber auch im Kreislauf selber stattfindet. Dabei spielt die Länge und das Material des Schlauchsystems eine Rolle, aber auch die Art der Flüssigkeitssubstitution (Postdilution oder Prädilution). Eine Postdilution, das heißt ein Ersatz der Flüssigkeit mit Infusionslösungen hinter dem Filter, führt bei hohen Ultrafiltrationsraten zu einer gesteigerten Hämokonzentration und höheren onkotischen Drücken durch eine Protein-Konzentrierung während der Blutpassage durch den Filter. Zusätzlich führt der Einsatz der Filtratpumpen zu einer weiteren gesteigerten Proteinpolarisation an der Membran und zu einer gesteigerten Aktivierung von Plättchen und Gerinnungsfaktoren, was zu einer erhöhten Blutgerinnung im Bereich der Filtermembranen führt³⁹. Die Anwendung einer Prädilution, das heißt ein Flüssigkeitersatz vor dem Filter, reduziert zwar die Hämokonzentration und den onkotischen Gradienten zwischen Blut und Filtrat, ist aber insgesamt weniger effektiv durch eine geringe absolute Clearance³⁹.

5.3 Bisherige Forschungsansätze zur Filterlaufzeit

Die bisherigen Forschungen zur Optimierung der Filterlaufzeit beziehen sich zum größten Teil auf Strategien zur Antikoagulation^{93, 94, 95}. Dies zeigt, dass davon ausgegangen wird, dass für eine

Verstopfung der Filterkapillaren eine Aktivierung der Blutgerinnung hauptsächlich verantwortlich ist. Bei schwer kranken Patienten ist jedoch häufig das Gerinnungssystem stark beeinflusst. Andere Forschungen haben jedoch auch gezeigt, dass Blutzellaggregate und dadurch eine Membranverstopfung ein wichtiger Bestandteil in der Ursachenfolge von verstopften Filterkapillaren sind ^{59, 96}. Multiorganversagen und SIRS bzw. Sepsis führt nicht ausschließlich zu einer Aktivierung und Störung des Gerinnungssystems. Die Gesamtveränderung des Gleichgewichtes der Blutzusammensetzung wie ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration, eine Reduktion des Albumin/Globulin-Quotienten, ein Abfall des Hämatokrits oder eine Veränderung der Blutzusammensetzung nach größerem Blutverlust führt zu einer verschlechterten Hämorheologie ^{58, 97}. Dadurch wiederum steigt die Aggregabilität der Erythrozyten an und wird ein zusätzlicher Trigger für ein erhöhtes Risiko der Membranverstopfung ^{59, 56, 96, 97}.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei gleichen Heparindosierungen und rheologischen Bedingungen des Blutes in allen Gruppen eine Verschlechterung des Netto-Filtratflusses, ein Anstieg der TMP-Werte und des Druckgradienten über die Filterkapillaren korrelierend zum Prozentsatz der blockierten Filterkapillaren registriert. Da der Prozentsatz der verstopften Filterkapillaren sich in den einzelnen Gruppen unterschied, kann ein Einfluss des venösen Druckniveaus, gegeben durch die unterschiedlichen verwendeten venösen Katheter auf die Filtrationsbedingungen und damit auch auf die Filterlaufzeit angenommen werden. Somit gibt es einen weiteren wichtigen Faktor, der auf die Filterlaufzeit Einfluss nimmt. Baldwin et al ⁹⁸ beschreiben in ihrer Studie eine unentdeckte Reduktion des Blutflusses während

der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration. Sie diskutieren dabei das Problem der Hämokonzentration in den Kapillaren durch ein Missverhältnis der gesetzten Blutflussrate und der Filtrationspumpe. Es zeigte sich eine negative Korrelation der Filterlaufzeit und dem Prozentsatz der Blutflussreduktion durch die Pumpen.

Zusammenfassend aus den genannten Studien und dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt es drei wichtige Faktoren, welche zu einer Blockade der Filterkapillaren beisteuern: 1. ein Anstieg der Aggregabilität der Erythrozyten im Blut^{59, 56, 96}, 2. ein geringer Blutfluss in den Filterkapillaren⁹⁸ und 3. ein vom Membran-Typ abhängiger hoher Netto-Filtratfluss. In diesem Zusammenhang und aus den gewonnen Erkenntnissen der vorliegenden Studie erscheint es plausibel, dass ein spezieller intrakapillärer hydrostatischer Druck und damit auch ein spezielles venöses Druckniveau im gesamten System der kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration notwendig ist, um eine Balance zu finden zwischen einem geeigneten Netto-Filtratfluss und dem Verhindern einer Membran-Verstopfung. Hierbei müssen Filtergröße, Flussraten und venöser Druck aufeinander abgestimmt werden. Generell erlauben niedrige venöse Druckniveaus im System die Nutzung kleinerer Filter mit geringerer Membranoberfläche wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde (die Oberfläche des verwendeten Filters betrug 0,6 m²). Trotzdem waren auch mit diesem Filter Flüsse möglich, bei denen sonst in der klinischen Anwendung Filter von 1-2 m² Oberfläche eingesetzt werden.

5.4 Fazit

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung verschiedener venöser Katheter und damit einer Beeinflussung der venösen Druckniveaus die Verhältnisse an der Filtermembran wesentlich beeinflusst werden können.

Die 16G-Katheter, welche häufig verwendeten Shaldon-Kathetern entsprechen, und die 18G-Katheter, welche als Shaldon-Katheter evtl. bei Kindern genutzt werden, zeigten sich in kombinierter Anwendung mit dem in unserem Versuch benutzten Hämofilter (Typ HF6S) für eine optimale Filtration als ungeeignet. Dies konnte vor allem an den Druckverhältnissen während der Hämofiltration, aber auch an den gemessenen Siebkoeffizienten und den Prozentsatz der verstopften Filterkapillaren gezeigt werden.

Um Komplikationen in der Anwendung der Hämofiltration zu vermeiden und die Laufzeit der Filter zu verbessern, sollte in der Klinik deshalb darüber nachgedacht werden, wie durch eine relativ einfach zu handhabende Änderung der Gefäßzugänge eine früher Filterwechsel verhindert werden kann.

Zum jetzigen Zeitpunkt der Forschung ist es nicht möglich, eine Empfehlung für einen idealen Katheter bzw. einen idealen Katheterwiderstand zu geben. Dies bleibt weiterhin eine Frage der individuellen Kombination von Hämofilter, gewünschten Blutflussraten, Flusswiderstand der Schläuche und rheologische Eigenschaften wie Hämatokrit und Plasmaproteinzusammensetzung des Blutes. Trotzdem ist ein geringerer Flusswiderstand insgesamt von Vorteil.

Eine Möglichkeit gemäß der Ergebnisse dieser Arbeit wäre, den venösen Schenkel, wie von Jaski et al bereits durchgeführt ⁸⁷, vom arteriellen zu trennen. Durch die Nutzung eines peripheren Venenkatheters kann relativ einfach der venöse Druck im System verbessert werden, was dann in der Folge auch zu verbesserten Verhältnissen an der Membran mit der Option zu höheren Flussraten ohne Wechsel zu einem größeren Filter führt. Dadurch können die Filter ohne Einbußen der Leistungen über längere Zeit mit einer größeren „Bandbreite“ möglicher Clearanceraten genutzt werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der Nierenersatztherapie kommt die Hämofiltration neben der Dialyse hauptsächlich bei der Akutversorgung polytraumatisierter Patienten zum Einsatz. Das Prinzip dieses Verfahrens ist die Konvektion.

Für einen optimalen Ablauf der Hämofiltration ist eine lange Laufzeit der Hämofilter ohne eine vorzeitige Verstopfung der Filterkapillaren von besonderer Bedeutung. Um eine solche Filterverstopfung zu verhindern, sind die Druckverhältnisse an der Filtermembran ein entscheidender Parameter. Der Druck im venösen System, der durch das Schlauchsystem, den Widerstand des verwendeten Katheters und den Strömungswiderstand der Kapillare bestimmt wird, spielt dabei eine besonders wichtige Rolle für den Filtratfluss. Ist Letzterer in Relation zur Filtergröße zu hoch, kommt es zu einer ausgeprägt hohen Nettofiltration und einer Hämokonzentration, welche wiederum das Phänomen der Ausbildung von Blutzellaggregaten begünstigt. Neben solchen Blutzellaggregaten kann eine vorzeitige Verlegung der Filterkapillaren auch durch Thromben oder durch die Ausbildung von sogenannten „Sekundärmembranen“ verursacht werden. Eine Verlegung der Filter verändert wiederum die optimalen Druckverhältnisse an der Membran und führt letztendlich zu einer erniedrigten Clearanceleistungen des Filters.

Um eine solche Filterverlegung zu verhindern, müssen die Filtrationsverhältnisse an der Membran auch im Hinblick auf die Druckverhältnisse optimiert werden. Ein Einflussfaktor ist dabei der venöse Widerstand durch den Katheter. Dieser Einflussfaktor sollte

in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Dazu wurde der venöse Widerstand durch periphere venöse Katheter unterschiedlicher Größe verändert. Der Katheter der Größe 14G lieferte in unserem Modell geringere venöse Druckniveaus als bei häufig genutzten Shaldon-Kathetern, Druckwerte wie bei langen doppelumigen 11-12 French Shaldon-Kathetern lieferte der 16G-Katheter, der gekürzte 18G-Katheter diente exemplarisch für lange dünne Shaldon-Katheter, welche bei Kindern eingesetzt werden. Die Filtrationsleistung der Membran wurde durch Messung des Siebkoeffizienten für verschiedene Plasma - Substrate gemessen, außerdem wurden die Druckwerte im System kontinuierlich gemessen, sowie verschiedene Hämokompatibilitätsparameter registriert. Als Versuchsmodell wurde ein *in-vitro*-Modell gewählt, in dem heparinisiertes Schweineblut verwendet wurde.

Die Versuchsergebnisse zeigten, dass die Verhältnisse an der Filtermembran durch die Anwendung verschiedener Katheter wesentlich beeinflusst werden. Der 16G-Katheter sowie der 18G-Katheter zeigten bei dem benutzten Filtertyp ungünstige Ergebnisse bezüglich der Druckwerte sowie der Siebkoeffizienten. Die Katheter der Größe 14G und 16G ermöglichten vorübergehend maximale Blut-(Qb)/Filtrationsraten (Qf) von 300/60 ml/min und eine kontinuierliche Filtration bei Qb/Qf 200/40 ml/min. Der gekürzte 18G-Katheter erlaubte nur maximale Flussraten von Qb/Qf 200/40 ml/min und eine kontinuierliche Filtration bei Qb/Qf 125/25 ml/min. Die Ursache für die ungünstigen Ergebnisse bei den 16G- und 18G-Kathetern kann am ehesten in der Ausbildung reversibler Sekundärmembranen an der Filtermembran bei der Nutzung dieser Katheter vermutet werden. Die Katheter der Größe 14G zeigten

insgesamt bessere Ergebnisse sowohl in den Druckprofilen als auch bei den Siebkoeffizienten. Am Ende der Versuche waren die Kapillaren der Filter in der 14G-Gruppe zu 35%, in der 18G-Gruppe zu 40% und in der 16G-Gruppe zu 70% verstopft. Die Hämokompatibilität erschien in der Gruppe der 14G-Katheter insgesamt höher als in den anderen Gruppen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen klaren Einfluss des Widerstandes durch die ausgewählten Katheter auf die Filtrationsleistung. Um in der klinischen Anwendung der Hämofiltration die Filtrationsverhältnisse an der Membran zu verbessern, sollte über die Möglichkeit nachgedacht werden, wie durch einen relativ einfachen Wechsel des venösen Katheters ein früher Filterwechsel verhindert werden kann. Eine Möglichkeit wäre dabei, den venösen Schenkel vom arteriellen zu trennen und durch die Nutzung eines peripheren Venenverweilkatheters von 14G oder in Abhängigkeit von der Filtergröße auch gegebenenfalls noch größeren Katheters in einer proximalen Armvene zu verbessern. Dadurch können die Filter ohne Einbußen an Leistung auch über längere Zeiträume genutzt werden.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arterie
ACT	Activated clotting time
CAVH	kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
DA	Dalton
F	French
fHb	freies Hämoglobin im Plasma
G	Gauge
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HIT	heparin-induzierte Thrombozytopenie
KOD	kolloidosmotischer Druck
LDH	Laktatdehydrogenase
LMWH	low molecular weight heparin, niedermolekulares Heparin
OSMO	Osmolalität
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Pa	arterieller Druck
Pa – Pv	Druckgefälle in der Filterkapillare
Pf	Filtratdruck
Pv	venöser Druck
PVC	Polyvinylchlorid
Qb	Blutflussrate
Qf	Filtratflussrate
TMP	transmembranärer Druck
V.	Vene
VA	Versuchsanfang
VE	Versuchsende
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kolff W: New Ways of treating Uraemia. London Clinic Medical Journal 1947;
2. Alarabi AA, Danielson BG, Wikstrom B: Continuous arteriovenous hemodialysis: outcome in intensive care acute renal failure patients. Nephron 1993; 64: 58-62
3. Stokke T, Kettler D: [Complications of continuous arteriovenous hemofiltration]. Anaesthesist 1985; 34: 528-9
4. Kierdorf H, Sieberth HG: Continuous treatment modalities in acute renal failure. Nephrology, Dialysis, Transplantation 1995; 10: 2001-8
5. Baudouin SV, Wiggins J, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW: Continuous veno-venous haemofiltration following cardio-pulmonary bypass. Indications and outcome in 35 patients. Intensive Care Medicine 1993; 19: 290-3
6. Henderson CW, Basarb A, Michaels A: Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). Trans Am Soc Artif Intern Organs 1967; 216-8
7. Quellenhorst E, Schünemann B: Hämofiltration zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, Blutreinigungsverfahren, 5. Auflage Edition. Edited by Franz HE, Walter HH. Stuttgart, New York, Thieme Verlag, 1997, pp 484-195
8. Burchardi H: History and development of continuous renal replacement techniques. Kidney Int.Suppl 1998; 66: S120-S124
9. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaedi D, Scheler F: Arteriovenous Haemofiltration: A New and Simple Method for Treatment of Over-hydrated Patients Resistant to Diuretics. Klinische Wochenschrift 1977; 55: 1121-2
10. Uhlenbusch-Körwer I, Bonnie-Schorn E, Grassmann A, Vienken J: Understanding membranes and dialysers, Lengerich Good Dialysis Practice, 5 Edition. Edited by Vienken J. Papst Science Publishers, 2004, pp 103-72
11. Ronco C: Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Clinical Nephrology 1993; 40: 187-98

12. Kierdorf HP: [Current aspects of extracorporeal renal replacement therapy]. *Internist (Berl)* 2000; 41: 1062-70
13. Storck M, Hartl WH, Zimmerer E, Inthorn D: Comparison of pump-driven and spontaneous continuous haemofiltration in postoperative acute renal failure. *Lancet* 1991; 337: 452-5
14. Abramson S, Niles JL: Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1999; 8: 701-7
15. Amyot SL, Leblanc M, Thibeault Y, Geadah D, Cardinal J: Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Medicine* 1999; 25: 1169-72
16. Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med.* 1993; 21: 522-6
17. Level C, Chauveau P, Guisset O, Cazin MC, Lasseur C, Gabinsky C, Winnock S, Montaudon D, Bedry R, Nouts C, Pillet O, Benissan GG, Favarel-Guarrigues JC, Castaing Y: Mass transfer, clearance and plasma concentration of procalcitonin during continuous venovenous hemofiltration in patients with septic shock and acute oliguric renal failure. *Crit Care* 2003; 7: R160-R166
18. Kamijo Y, Soma K, Sugimoto K, Tsuruta H, Ohwada T: The effect of a hemofilter during extracorporeal circulation on hemodynamics in patients with SIRS. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: 1355-9
19. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, Zuckermann-Becker H, Wegner B, Muller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH: Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J.Kidney Dis.* 2004; 43: 444-53
20. Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR: Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med.* 1998; 26: 730-7

21. Frank RD, Farber H, Lanzmich R, Floege J, Kierdorf HP: In vitro studies on hirudin elimination by haemofiltration: comparison of three high-flux membranes. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2002; 17: 1957-63
22. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, Palmer J, Swartz RD, Port FK: Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100: 400-8
23. List WF, Kulier A, Kiesling A, Semu J: [Hemofiltration in acute kidney failure. Experiences of a surgical intensive care station]. *Anaesthesist* 1990; 39: 540-6
24. Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, Ronco C: Continuous renal replacement therapy: does technique influence electrolyte and bicarbonate control? *Int.J.Artif Organs* 2003; 26: 289-96
25. Bellomo R, Ronco C: Continuous versus intermittent renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int.Suppl* 1998; 66: S125-S128
26. Uehlinger, D., Jakob, S., Eichenberger, M., and et al. A randomized controlled single-center study for the comparison of continuous renal replacement therapy with intermittent hemodialysis in critically ill patients with acute renal failure. *Am Soc Nephrol* 12, 278A. 2001. Ref Type: Abstract
27. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney International* 2001; 60: 1154-63
28. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 2002; 28: 29-37
29. Teehan GS, Liangos O, Jaber BL: Update on dialytic management of acute renal failure. *Journal of Intensive Care Medicine* 2003; 18: 130-8
30. Jaber BL, Zimmerman DL: Rationale and experience with short daily hemofiltration. *Semin.Dial.* 2004; 17: 146-50

31. Zimmerman DL, Swedko PJ, Posen GA, Burns KD: Daily hemofiltration with a simplified method of delivery. *ASAIO Journal* 2003; 49: 426-9
32. Shaldon S, Chianussi L, Higgs B: Haemodialysis by percutaneous Catheterisation of the femoral artery and vein with regional heparinisation. *The Lancet* 1961; 14: 857-9
33. Uldall PR, Woods F, Merchant N, Crichton E, Carter H: A double-lumen subclavian cannula (DLSC) for temporary hemodialysis access. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980; 26: 93-8
34. Tan HK, Bridge N, Baldwin I, Bellomo R: An ex-vivo evaluation of vascular catheters for continuous hemofiltration. *Ren Fail.* 2002; 24: 755-62
35. Kramar R: Gefäßzugang, Antikoagulation, Hämofiltration, Hämodialyse, Hämapherese. Edited by Bergmann H, Löffler HW. Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 1993, pp 47-57
36. 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 International* 2002; 61: 305-16
37. Lameire N: Management of the hemodialysis patient: a European perspective. *Blood Purification* 2002; 20: 93-102
38. Ronco C, Marcelli D: Are better outcomes in hemodialysis in Europe explained by superior ESRD care? *Seminars in Dialysis* 1999; 12: 345-8
39. Davenport A: The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J.Kidney Dis.* 1997; 30: S20-S27
40. Walters GK, Jescovitch AJ, Jones HA, Jones CE: A comparison of the dual lumen and coaxial catheters for temporary hemodialysis access. *Int.J.Artif Organs* 1997; 20: 208-12
41. Buturovic J, Ponikvar R, Kandus A, Boh M, Klinkmann J, Ivanovich P: Filling hemodialysis catheters in the interdialytic period: heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomized study. *Artificial Organs* 1998; 22: 945-7

42. Hendrickx L, Kuypers D, Evenepoel P, Maes B, Messiaen T, Vanrenterghem Y: A comparative prospective study on the use of low concentrate citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. *International Journal of Artificial Organs* 2001; 24: 208-11
43. Mercadal L, Challier E, Cluzel P, Hamani A, Boulechfar H, Boukhalfa Z, Izzedine H, Bassilios N, Barrou B, Deray G, Petitclerc T: Detection of vascular access stenosis by measurement of access blood flow from ionic dialysance. *Blood Purification* 2002; 20: 177-81
44. Quarello F, Forneris G: Prevention of hemodialysis catheter-related bloodstream infection using an antimicrobial lock. *Blood Purification* 2002; 20: 87-92
45. Wester JP, de Koning EJ, Geers AB, Vincent HH, de Jongh BM, Tersmette M, Leusink JA: Catheter replacement in continuous arteriovenous hemodiafiltration: the balance between infectious and mechanical complications. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1261-6
46. Level C, Lasseur C, Chauveau P, Bonarek H, Perrault L, Combe C: Performance of twin central venous catheters: influence of the inversion of inlet and outlet on recirculation. *Blood Purification* 2002; 20: 182-8
47. Werynski A, Malchesky PS, Lewandowski JJ, Waniewski J, Wojcicki J, Piatkiewicz W: Theoretical formulation of sieving coefficient evaluation for membrane plasma separation. *Artif Organs* 1985; 9: 250-4
48. Pschyrembel W: *Klinisches Wörterbuch*. Berlin, Walter de Gruyter Verlag, 1993,
49. Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J: Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney International* 2001; 60: 1972-81
50. Bartels PC, Schoorl M, Schoorl M, Wiering JG, Nube MJ: Activation of coagulation during treatment with haemodialysis. *Scand.J.Clin.Lab Invest* 2000; 60: 283-90
51. Hall MW, Goodman PD, Alston SM, Solen KA: Hypothermia-induced platelet aggregation in heparinized flowing human blood: identification of a high responder subpopulation. *Am J.Hematol.* 2002; 69: 45-55

52. Olsson P, Lagergren H, Larsson R, Radegran K: Prevention of platelet adhesion and aggregation by a glutardialdehyde-stabilized heparin surface. *Thrombosis and Haemostasis* 1977; 37: 274-82
53. Borgdorff P, van den Berg RH, Vis MA, van den Bos GC, Tangelder GJ: Pump-induced platelet aggregation in albumin-coated extracorporeal systems. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999; 118: 946-52
54. Cogbill TH, Moore EE, Dunn EL, Cohen RG: Coagulation changes after albumin resuscitation. *Crit Care Med.* 1981; 9: 22-6
55. Buturovic J, Zemva Z, Ponikvar R: Filling a dialysis circuit with albumin does not prevent platelet activation during hemodialysis: in vivo study. *Artificial Organs* 1994; 18: 875-9
56. Unger JK, Horn NA, Kashefi A, Blumberg A, Klosterhalfen B, Rossaint R: The influence of hypoalbuminemia on maximal flow rates and transmembrane pressure during plasmapheresis--an in vitro study. *Blood Purification* 2001; 19: 408-16
57. Lacombe C, Bucherer C, Ladjouzi J, Lelievre JC: Competitive role between fibrinogen and albumin on thixotropy of red cell suspensions. *Biorheology* 1988; 25: 349-54
58. Maeda N, Shiga T: Opposite effect of albumin on the erythrocyte aggregation induced by immunoglobulin G and fibrinogen. *Biochimica et Biophysica Acta* 1986; 855: 127-35
59. Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Gressner A, Grosse-Siestrup C, Groneberg DA, Rossaint R: Albumin and hydroxyethyl starch 130 kDa/0.4 improve filter clearance and haemocompatibility in haemo- and plasmafiltration--an in vitro study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2005; 20: 1922-31
60. Kobela JB, Knopf A, Eger L, Grosse-Siestrup C, Unger JK: HES 130/0,4 improves in vivo hemocompatibility during CVVH when compares to HES 200/0,5. *Int.J.Artif Organs* 2005; 5: 251

61. Eger L, Knopf A, Kobela JB, Haltern C, Grosse-Siestrup C, Unger JK: Albumin substitution may reduce heparin dosage for CVVH in pigs - confirmation of in vitro investigations. *Int.J.Artif Organs* 2005; 5: 521
62. Belboul A, Akbar O, Lofgren C, Jungbeck M, Storm C, Roberts A: Improved blood cellular biocompatibility with heparin coated circuits during cardiopulmonary bypass. *J.Cardiovasc.Surg.(Torino)* 2000; 41: 357-62
63. Girardi L, Sudi K, Muntean W: Effect of heparin, platelets, activated platelets, platelet fragments, and hematocrit on activated clotting time. *Artificial Organs* 2000; 24: 507-13
64. Mutschler E, Geisslinger G, Kromer HK, Schäfer-Korting M: Herz-Kreislauf-System / Blut / Hämostase / Antikoagulanzen, Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001, pp 506-12
65. Horrow JC: Protamine: a review of its toxicity. *Anesthesia and Analgesia* 1985; 64: 348-61
66. Palsson R, Niles JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney International* 1999; 55: 1991-7
67. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M: Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1994; 22: 1774-81
68. Murken AH: Auswahl von Vokabeln zur medizinischen Terminologie, Lehrbuch der medizinischen Terminologie, 4.Auflage Edition. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1994, pp 143-204
69. Schmidt B, Mujais SK: Evaluation of dialysis membrane-blood compatibility: experimental methods. *Contributions to Nephrology* 1995; 113: 32-44
70. Groth T, Synowitz J, Malsch G, Richau K, Albrecht W, Lange KP, Paul D: Contact activation of plasmatic coagulation on polymeric membranes measured by the activity of kallikrein in heparinized plasma. *J.Biomater.Sci.Polym.Ed* 1997; 8: 797-807

71. Masaki T, Gilson J, Leypoldt JK, Cheung AK: Effect of permeability on indices of haemodialysis membrane biocompatibility. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1999; 14: 1176-81
72. Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Rossaint R: Influence of different heparin concentrations on the results of in vitro investigations in plasmaseparation technology using capillary membrane filters. *Artif Organs* 2003; 27: 649-57
73. Laufenberg, A. M. Entwicklung eines Minimodells der kontinuierlichen Hämofiltration und Untersuchung der Biokompatibilität synthetischer Membranmaterialien am Beispiel einer quantitativen Bestimmung von Interleukin-1-beta. 2004. RWTH Aachen. Ref Type: Thesis/Dissertation
74. Matata BM, Yin HQ, Courtney JM, Gaylor JD, Lamba NM, Lowe GD, Suzuki K, Kimura H, Izumi K, Klinkmann H: In vitro blood compatibility evaluation of hollow fibre membrane using a controlled flow system: a comparative study. *Int.J.Artif Organs* 1996; 19: 582-9
75. Hill HR, Oliver CK, Lippert LE, Greenwalt TJ, Hess JR: The effects of polyvinyl chloride and polyolefin blood bags on red blood cells stored in a new additive solution. *Vox Sanguinis* 2001; 81: 161-6
76. Unger JK, Janssen VR, Kashefi A, Haltern C, Klosterhalfen B, Fischer Y, Gressner AM, Rossaint R: Enhancing filtration rates by the use of blood flow around the capillaries of plasmafilters: an in vitro study. *Int.J.Artif Organs* 2001; 24: 821-31
77. Gross DR: Thromboembolic phenomena and the use of the pig as an appropriate animal model for research on cardiovascular devices. *Int.J.Artif Organs* 1997; 20: 195-203
78. Kase F: [Comparison of the blood clotting system in man, rabbit, dog, and swine]. *Folia Haematologica.Internationales Magazin fur Klinische und Morphologische Blutforschung* 1972; 97: 302-7
79. Mueller XM, Tevaeai HT, Jegger D, Tucker O, von Segesser LK: Are standard human coagulation tests suitable in pigs and calves during extracorporeal circulation? *Artificial Organs* 2001; 25: 579-84

80. Laurent A, Durussel JJ, Dufaux J, Penhouet L, Bailly AL, Bonneau M, Merland JJ: Effects of contrast media on blood rheology: comparison in humans, pigs, and sheep. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1999; 22: 62-6
81. Mueller XM, Tevæarai HT, Jegger D, Tucker O, von Segesser LK: Hemolysis and hematology profile during perfusion: inter-species comparison. *International Journal of Artificial Organs* 2001; 24: 89-94
82. Hartung J, Nowak B, Waldmann KH, Ellerbrock S: [CO₂-stunning of slaughter pigs: effects on EEG, catecholamines and clinical reflexes]. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 2002; 109: 135-9
83. Hartung VJ, Floss M, Marahrens M, Nowak B, Feldhusen F: [Stress response of slaughter pigs in two different access systems to electrical stunning]. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1997; 104: 66-8
84. Larsen R: Überwachung und Monitoring, Anästhesie, 7.Auflage Edition. München / Jena, Urban & Fischer Verlag, 2002, pp 676-8
85. Wicky S, Meuwly JY, Doenz F, Uske A, Schnyder P, Denys A: Life-threatening vascular complications after central venous catheter placement. *European Radiology* 2002; 12: 901-7
86. Unger JK, Pietzner K, Francis RC, Birnbaum J, Theisen MM, Lemke AJ, Niehues SM: Dual-lumen catheters for continuous venovenous hemofiltration: limits for blood delivery via femoral vein access and a potential alternative in an experimental setting in anesthetized pigs. *Crit Care* 2007; 11: R18
87. Jaski BE, Ha J, Denys BG, Lamba S, Trupp RJ, Abraham WT: Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J.Card Fail.* 2003; 9: 227-31
88. Hodge D, III, Delgado-Paredes C, Fleisher G: Central and peripheral catheter flow rates in "pediatric" dogs. *Annals of Emergency Medicine* 1986; 15: 1151-4
89. Hodge D, III, Fleisher G: Pediatric catheter flow rates. *Am J.Emerg.Med.* 1985; 3: 403-7

90. Sueoka A: Present status of apheresis technologies: Part 1. Membrane plasma separator. *Therapeutic Apheresis* 1997; 1: 42-8
91. Fadul JE, Linde T, Sandhagen B, Wikstrom B, Danielson BG: Effects of extracorporeal hemapheresis therapy on blood rheology. *J.Clin.Apheresis*. 1997; 12: 183-6
92. Gretz N, Quintel M, Ragaller M, Odenwalder W, Bender HJ, Rohmeiss P, Strauch M: Low-dose heparinization for anticoagulation in intensive care patients on continuous hemofiltration. *Contributions to Nephrology* 1995; 116: 130-5
93. Turney JH, Fewell M.R, Williams L.C., Parsons V, Weston M.J: Platelet protection and heparin sparing with prostacyclin during regular dialysis therapy. *Lancet* 1980; 2: 219-20
94. Schrader J, Stibbe W, Kandt M, Warneke G, Armstrong V, Muller HJ, Scheler F: Low molecular weight heparin versus standard heparin. A long-term study in hemodialysis and hemofiltration patients. *ASAIO Trans* 1990; 36: 28-32
95. de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ, Zandstra DF: Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med*. 2000; 28: 421-5
96. Unger JK, Haltern C, Kobela JB, Francis R, Rossaint R, Grosse-Siestrup C: Hydroxyethyl starch 130 kd/0.4 and albumin improve CVVH biocompatibility whereas gelatin and hydroxyethyl starch 200 kd/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. *Shock* 2006; 25: 533-45
97. Stefanidis I, Heintz B, Frank D, Mertens PR, Kierdorf HP: Influence of hematocrit on hemostasis in continuous venovenous hemofiltration during acute renal failure. *Kidney Int.Suppl* 1999; S51-S55
98. Baldwin I, Bellomo R, Koch B: Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 2074-9

9 DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht Hilfe und Unterstützung gehabt hätte.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Rossaint für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit danken.

Mein herzlichster Dank geht an meine Betreuerin Dr. med. vet. Juliane Unger, die mir sowohl bei den praktischen Versuchen als auch bei der Auswertung der Daten und dem Schreiben meiner Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein großer Dank geht auch an die Laborassistentin Renate Nadenau für ihre Hilfe bei der Durchführung der praktischen Versuche.

Für die Durchsicht meiner Arbeit und Korrektur der nicht wissenschaftlichen Fehler möchte ich Rose Küpper danken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Mann für ihre Geduld, Aufmunterung und Unterstützung in allen Phasen meiner Arbeit danken. Ein ganz besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern, die mir und meinen Geschwistern eine Universitätsstudium ermöglicht haben und die mich von je her in jeder Hinsicht unterstützt haben.

Ebenso möchte ich Allen ein Dankeschön aussprechen, die keine namentliche Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

10 LEBENSLAUF

PERSÖNLICHE DATEN

- Familienstand: verheiratet seit dem 29.05.2006, keine Kinder
- Geburtsdatum: 28.11.1978
- Geburtsort: Düren
- Religionszugehörigkeit: katholisch
- Eltern: Heinrich Portz (Landwirt), Hedwig Cleven-Portz (Landwirtin)

SCHULAUSBILDUNG

- 1985 – 1998: Freie Waldorfschule Köln
- Juni 1998: Allgemeine Hochschulreife

HOCHSCHULAUSBILDUNG

1998 – 2005: Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen

- September 2000: Physikum
- August 2001: 1. Staatsexamen
- März 2004: 2. Staatsexamen
- April 2004 – März 2005 Praktisches Jahr in den Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach
- April 2005: 3. Staatsexamen
- Mai 2005: Approbation

KLINISCHE TÄTIGKEIT

Seit Juni 2005 Anstellung in den Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach als Assistenzärztin zur Weiterbildung in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei Herrn Prof. Dr. med. Vollrath