

Evaluierung verschiedener Messmethoden zur Qualitätskontrolle der Hämodialysetherapie

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Theoretischen Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Samer Rateb Abdel Aziz Abbas

aus

Amman (Jordanien)

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Helmut Mann

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Joachim Greven

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 2007

„Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar“.

Meinen Eltern Rateb und Fatmeh
sowie meiner Frau Safia
in Dankbarkeit für ihre liebevolle Unterstützung
gewidmet

1.	Einleitung	4
2.	Theoretische Grundlagen	5
2.1	Bau und Funktion der natürlichen Niere	5
2.2	Ursachen der Niereninsuffizienz	10
2.3	Stadien der Niereninsuffizienz	11
2.4	Urämietoxine	11
2.5	Nierenersatztherapie	12
2.5.1	Arten der Nierenersatztherapie	13
2.5.1.1	Hämodialyse	13
2.5.1.2	Hämofiltration	14
2.5.1.3	Hämodiafiltration	15
2.5.1.4	Peritonealdialyse	15
2.5.1.5	Hämoperfusion	16
2.5.2	Filter und Membranen für die Hämodialyseverfahren	16
2.5.3	Blutzugang für extrakorporale Nierenersatztherapie	19
2.5.4	Dialysegeräte	20
2.5.4.1	Dialyse mit extrakorporalem Kreislauf	20
2.5.4.2	Peritonealdialyse	21
2.6	Geschichte der Nierenersatztherapie	21
2.7	Quantifizierung der Hämodialyseverfahren	23
2.7.1	Quantifizierung über klinische Meßgrößen der Patienten	24
2.7.1.1	Blutspiegel harnpflichtiger Substanzen	25
2.7.1.2	Klinischer Zustand des Patienten	26
2.7.2	Quantifizierung über Einstellungen der Geräte	27
2.7.3	Quantifizierung über den Stoffaustausch bei der Behandlung	30
2.7.3.1	Messung der ausgeschiedenen Substanzmengen	31
2.7.3.2	Messung der Clearance harnpflichtiger Substanzen	32
2.7.3.3	Kinetische Betrachtung des Stoffaustauschs	36
2.7.3.3.1	Allgemeines über Stoffaustauschkinetik	36

2.7.3.3.2 Harnstoffkinetik Kt/V	38
2.7.3.3.3 Bestimmungsmethoden des Harnstoffverteilungsraums.....	40
2.7.3.3.4 Berechnung von Kt/V mit Nahrungsformeln.....	52
2.7.3.3.5 Berechnung von Kt/V mit formaler Harnstoffkinetik.....	55
2.7.3.3.6 Das Harnstoff-Kinetik-Programm nach Stiller&Mann.....	58
2.7.4 Verordnete und geleistete Dialysedosis	64
2.7.5 Einflüsse der Quantifizierung auf das Überleben	65
2.7.6 Empfohlene Dialysedosis.....	67
3. Fragestellung	68
4. Methode.....	69
5. Ergebnisse	77
5.1 Vergleich der Kt/V -Werte an Patientenstichproben verschiedener Länder	77
5.2 Vergleich verschiedener Bestimmungsmethoden von Kt/V an der gleichen Patientenstichprobe	78
5.3 Einflüsse der Clearance K auf die Berechnung von Kt/V	82
5.3.1 Einflüsse des Dialyseverlaufs	82
5.3.2 Einflüsse der Blutentnahme	83
5.3.3 Einflüsse der Restdiurese	84
5.4 Einflüsse der Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums	85
5.4.1 Watson.....	85
5.4.2 Bioimpedanz.....	86
5.4.2. B.I.A Methode.....	86
5.4.2.2 BodyScout	87
5.4.3 Körpergewichtsbezogenes V (58%).....	88
6. Diskussion	89
6.1 Häufig verwendete Berechnungsweisen für Kt/V und deren Einschränkungen.....	90
6.1.1 Direkte Bestimmung	91

6.1.2	Näherungsformeln	91
6.1.3	Formale Harnstoffkinetik	92
6.2	Anwendungsfehler der Berechnungsmethoden für Kt/V	94
6.2.1	Fehlerhafte Anwendung der direkten Bestimmung von Kt/V	94
6.2.2	Fehlerhafte Anwendung der Näherungsformeln	94
6.2.3	Fehlerhafte Anwendung der formalen Harnstoffkinetik	96
6.3	Fehler durch Ungenauigkeiten der Meßwerte	96
6.3.1	Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung der Clearance (K)	96
6.3.2	Fehler bei der Angabe der Behandlungsdauer (t)	97
6.3.3	Fehler bei der Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums (V)	97
6.4	Auswirkungen der Meßfehler auf die Berechnung von Kt/V , Clearance und PCR	98
6.4.1	Auswirkungen auf Kt/V	105
6.4.2	Auswirkungen auf die Ist-Clearance	106
6.4.3	Auswirkungen auf die protein katabole Rate	106
6.5	Entwicklung einer optimalen Methode zur Bestimmung von Kt/V ..	108
7.	Zusammenfassung	109
8.	Literaturverzeichens	111
9.	Anhang	129
9.1	Begriffe	129
9.2	Abkürzungen	130
9.3	Tabellen	132

1. Einleitung

Weltweit werden ca. 1,2 Millionen Patienten mit chronischer, irreparabler Niereninsuffizienz mit Hilfe einer Form der Nierenersatztherapie behandelt. Um die verschiedenen Behandlungsverfahren vergleichen zu können und um die Therapie an die individuellen Bedürfnisse eines Patienten anzupassen, sollte die Dosis dieser Art der Therapie quantifiziert und nach Möglichkeit vergleichbar sein.

Seitens der Gerätehersteller für die Hämodialysebehandlung sowie der Anbieter von Qualitätssicherungs-Software für die Hämodialyse werden unterschiedliche Verfahren zur Erfassung bestimmter Qualitätsgrößen der Dialysebehandlung angewendet.

Unter diesen hat die Beschreibung der Dialysequalität als **Kt/V** , d. h. dem auf den Verteilungsraum bezogenen Produkt aus Harnstoffclearance und Behandlungsdauer allgemeine Anerkennung gefunden.

Wie aus den Beschreibungen verschiedener Anbieter zur Ermittlung der Meßgröße **Kt/V** hervorgeht, werden hierbei jedoch ganz unterschiedliche Größen mit unterschiedlichen Fehlermöglichkeiten erfasst (2).

Dies hat zur Folge, daß die Ergebnisse der Berechnung der Größe **Kt/V** je nach Art Datenerfassung und der Berechnungsmethode bei einem Patienten im Bereich von 1.2 bis 1.5 verschieden ausfallen können (1).

Es soll Ziel dieser Studie sein, die von verschiedenen Autoren angebotenen Verfahren zur Beschreibung von Kt/V mit Hilfe von in – vivo Untersuchungen zu vergleichen. Aus den Ergebnissen sollen Empfehlungen abgeleitet werden, auf welche Weise das Qualitätskriterium **Kt/V** einheitlich und vergleichbar definiert werden kann.

2. Theoretische Grundlagen

Die Niere des Menschen ist ein Organ, dessen wesentliche Aufgabe darin besteht, wasserlösliche Substanzen, die der menschliche Organismus nicht mehr benötigt oder die eine toxische Wirkung entfalten können, aus dem Blut zu entfernen. Während in der Zeit vor 1960 nahezu alle Patienten mit chronischen Nierenversagen verstarben, ist es heute möglich, mit Hilfe einer Nierenersatztherapie, einer sogenannten „künstlichen Niere“ solchen Patienten über Jahrzehnte ein Überleben in einem befriedigenden Gesundheitszustand zu ermöglichen. Die Funktion der künstlichen Niere bedarf hierbei einer Quantifizierung, um deren Effekte bei der Anwendung am Patienten beschreiben zu können.

2.1 Bau und Funktion der natürlichen Niere

Die natürliche Niere des Menschen ist ein paariges Organ, das außerhalb der Bauchhöhle im sogenannten Retroperitonealraum links und rechts der Wirbelsäule gelegen ist. Jeder Mensch besitzt zwei Nieren. Die Größe der Nieren richtet sich nach der Körpergröße eines Menschen.

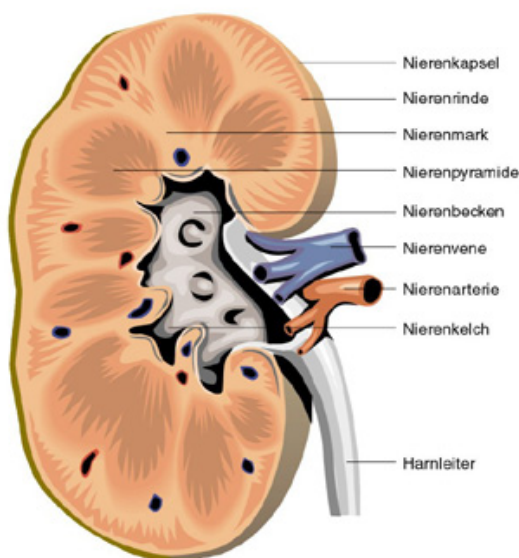


Abb. 1: Längsschnitt einer Niere (149)

Im Durchschnitt sind sie 12 cm lang und etwa jeweils 150 g schwer.

Die Niere besteht aus dem Nierenparenchym und dem Nierenbeckenkelchsystem (Abb. 1). Die Oberfläche der Niere ist von einer fibrösen Kapsel umschlossen. Das Nierenparenchym lässt sich in die Nierenrinde, das Nierenmark und die sogenannten Nierenpyramiden unterteilen. Im Nierenbeckenkelchsystem sammelt sich der von der Niere gebildete

Urin und wird über den Harnleiter in die Harnblase abgeleitet. In der Harnblase

baut sich je nach Füllungszustand ein Druck auf, der den adäquaten Reiz für eine Entleerung darstellt. Die Durchblutung der Niere erfolgt über eine Nierenarterie, die aus der Aorta gespeist wird und einer Nierenvene, die in die große Hohlvene mündet.

Die Feinstruktur der Nieren besteht aus den Nierenkörperchen (Glomerula) und den Nierenkanälchen (Tubulusapparat) und bildet die funktionelle Einheit des Organs, die als Nephron bezeichnet wird (Abb. 2). In den Glomerula wird mit Hilfe eines Transmembrandrucks ein Filtrat des Harns gebildet, das anschließend ein System verschieden geformter Kanälchen (Tubulusapparat) durchströmt. Der Tubulusapparat besteht aus einem proximalen gewundenen Abschnitt (tubulus contortus I), einem absteigenden geraden Anteil mit einer dünnwandigen Schleife (Henle'sche Schleife) und einem aufsteigenden, zunächst geraden, dann aber wieder gewundenen distalen Abschnitt (tubulus contortus II), der zum Gefäßpol des Glomerulums zurückläuft und dort über drüsiges Gewebe (juxtaglomerulärer Apparat) mit dem Glomerulum in Verbindung steht. Danach münden die Tubuli jedes Nephrons in sogenannte Sammelrohre, welche den Harn in das Nierenbecken ableiten.

Die Nierenarterie teilt sich in kleinere Arterien (Arteriolen) auf, deren Seitenäste jeweils in ein Glomerulum münden und sich dort in Kapillarschleifen aufteilen. Die glomerulären Kapillaren werden von einer Membran umschlossen, die auch die Innenseite des Glomerulums auskleidet (Bowman'sche Kapsel). Das Blut verläßt das Glomerulum über kleine Nierenvenen (Venolen), die in die Hauptvene der Niere einmünden (169).

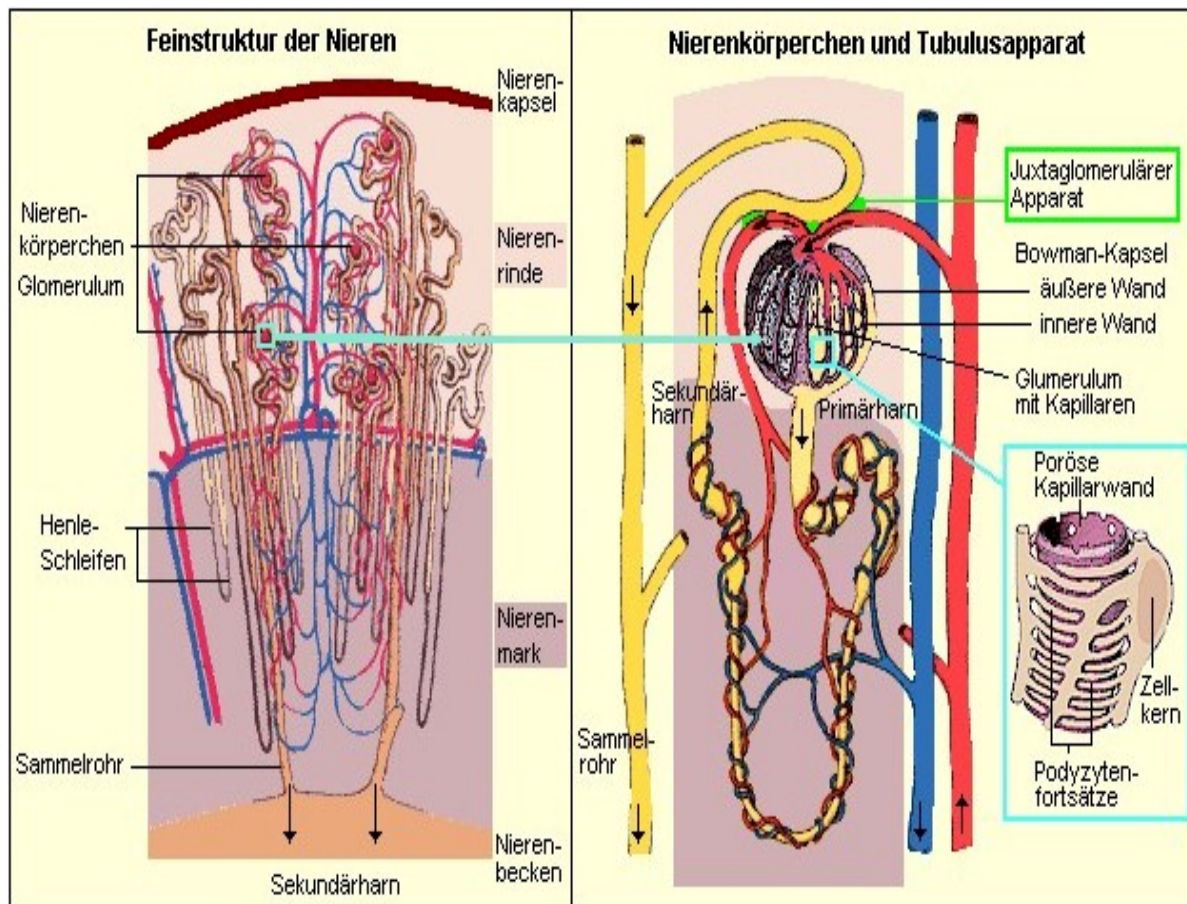


Abb. 2: Mikroskopischer Bau der Niere(124)

Die Niere hat neben der Aufgabe, sogenannte harnpflichtige Substanzen aus dem Blutkreislauf zu entfernen (exkretorische Funktion), auch inkretorische Funktionen und regulatorische Funktionen, welche die Zusammensetzung des Blutes mit lebensnotwendigen Substanzen (Elektrolyte, Puffersubstanzen) in engen Grenzen konstant halten (124). Im Sinne des Themas dieser Arbeit soll hier nur die exkretorische Nierenfunktion dargelegt werden.

Die Nieren gehören mit einem Blutdurchfluss von ca. 1200 ml/min zu den am stärksten durchbluteten Organen des menschlichen Organismus. In den Glomerulumkapillaren wird mit Hilfe eines Transmembrandrucks von etwa 10 mmHg über die Bowman'sche Membran ein Ultrafiltrat (glomeruläre Filtrationsrate) in der Größenordnung von 120 ml/min (170 l/Tag) gebildet, das anschließend den Tubulusapparat durchläuft. Die Bowman'sche Membran hat eine Ausschlußgrenze bei einem Molekulargewicht von ca. 50 000 und eine

Membranfläche von ca. 1,2 m². Hierbei werden Albumin und die meisten Proteine zurückgehalten. Alle Substanzen mit geringerem Molekulargewicht gelangen ins Ultrafiltrat (Tab. 1).

Substanz	Molekulargew.	Radius (Å)	Filtrat/Plasma
Harnstoff	60	1,06	1,0
Rohrzucker	342	4,4	1,0
Inulin	5500	14,6	0,98
Myoglobin	17000	19,5	0,75
Serumalbumin	69000	35,5	0,01

Tabelle 1: Siebkoeffizienten verschiedener Substanzen des Blutes in Abhängigkeit vom Molekulargewicht (27).

Im Tubulusapparat werden von den das Kanälchensystem umschließenden Tubuluszellen alle lebensnotwendigen Substanzen (z.B. Wasser, Elektrolyte, Puffersubstanzen, Aminosäuren) rückresorbiert und dem venösen Blut wieder zugeführt, sodaß nur harnpflichtige Substanzen im Tubulusapparat verbleiben und mit dem Urin (ca. 1,5 l/Tag) ausgeschieden werden. Darüber hinaus bestehen auch sekretorische Mechanismen, mit denen Substanzen aus dem Blut über die Tubuluszellen aktiv in das Tubuluslumen sezerniert werden (z.B. Inulin). Andere Substanzen wie z.B. Kreatinin werden im Tubulus weder sezerniert noch rückresorbiert. Da deren pro Zeiteinheit mit dem Urin ausgeschiedene Menge bei einem Siebkoeffizient von 1 der filtrierte Menge bei der entsprechenden Plasmakonzentration entspricht, kann hiermit die Größe der glomerulären Filtrationsrate bestimmt werden.

Das Verhältnis von ausgeschiedener Menge einer bestimmten Substanz zur Plasmakonzentration wird als Clearance (**K**) bezeichnet.

$$K = C_u \times \frac{V_u}{C_b} \quad ml / min \quad \text{Glei. (1)}$$

Hierbei bedeutet C_u die Konzentration im Urin und V_u das Urinvolumen pro Zeit. C_b ist die Konzentration im Blut.

Die Clearance einer Substanz entspricht der Plasmamenge, die während der Passage durch einen Filter vollständig von dieser Substanz befreit wird (61). Im Falle des Kreatinins, einer Substanz, die im Tubulusapparat weder reabsorbiert noch zusätzlich sezerniert wird, entspricht die Kreatininclearance (K_{Krea}) der Größe der glomerulären Filtrationsrate, d.h. der ersten Stufe der Harnausscheidung der natürlichen Niere. Zur klinischen Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate, d.h. der Ausscheidungsfunktion der Niere hat sich daher die Kreatininclearance als wichtige und leicht bestimmbare Meßgröße bewährt.

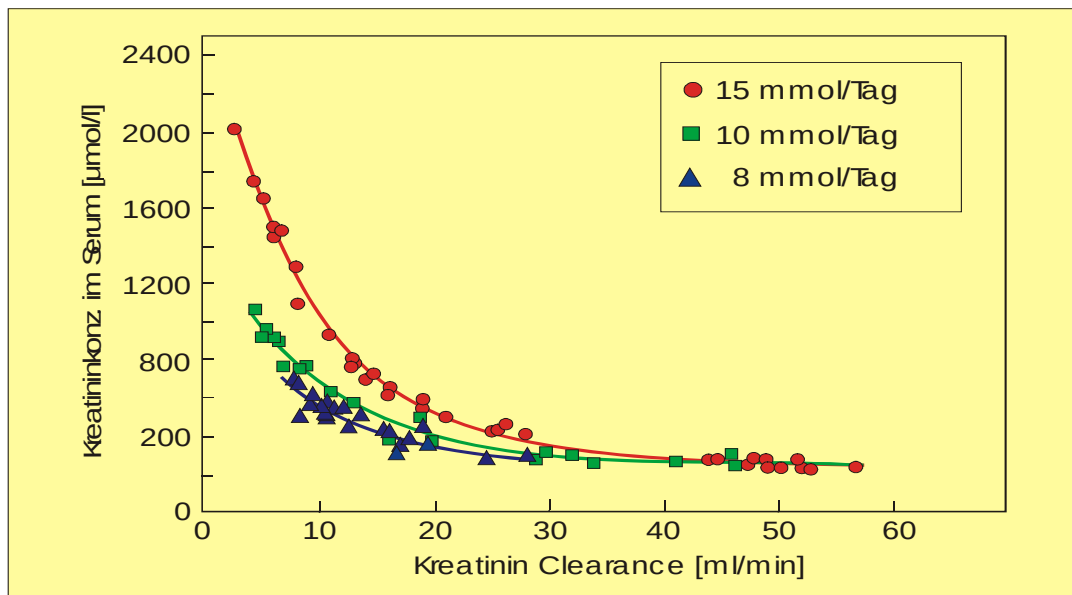


Abb. 3: Beziehung zwischen Kreatininclearance und der Kreatininkonzentration im Blut bei verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz (115)

Die Plasmakonzentration des Kreatinins steht in einem logarithmischen Verhältnis zur Kreatininclearance (Abb. 3). Da als weitere Einflußgröße in die Kreatininkonzentration im Plasma auch die von der Muskelmasse abhängige Generationsrate des Kreatinins eingeht, ist die Kreatininclearance hinsichtlich der Nierenfunktion eine aussagefähigere Meßgröße als die Kreatininkonzentration im Plasma.

2.2 Ursachen der Niereninsuffizienz

Ein Funktionsverlust der Nieren (Niereninsuffizienz) kann akut und chronisch auftreten. Bei der akuten Niereninsuffizienz kommt es meist zu einem schnellen, fast vollständigen Verlust der exkretorischen Nierenfunktion. In den meisten Fällen ist dieser Funktionsverlust jedoch reversibel, d.h. es kommt nach einer mehrere Tage bis zu einigen Wochen bestehenden Niereninsuffizienz zu einer vollständigen oder partiellen Regeneration der Nierenfunktion. Ursache des akuten Nierenversagens sind akute Intoxikationen durch Arzneimittel oder andere Chemikalien aber auch durch virale Erkrankungen, Blutdruckabfall und Sepsis (148).

Eine chronische Niereninsuffizienz verläuft meist über mehrere Jahre und führt zu einem stetigen Verlust der exkretorischen Nierenfunktion bis zum Stadium der Dekompensation, in dem der Patient ohne Nierenersatztherapie im Stadium der Urämie im urämischem Koma verstirbt.

Häufigste Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz sind (63;69):

- Diabetische Nephropathie, eine Nierenschädigung durch Diabetes mellitus (über 20%)
- Chronische Glomerulonephritis, eine chronische Form der Entzündung der Glomerula (ca. 20%)
- Interstitielle Nephritis. Chronische entzündliche Erkrankungen des Nierengewebes (ca. 15%)
- Hypertone vaskuläre Nephropathie. Nierenschädigung durch Bluthochdruck (ca. 10%)
- Polyzystische Nephropathie. Angeborene Nierenfehlbildungen mit zahlreichen Zysten, die in der Regel ab dem 40. Lebensjahr zu Niereninsuffizienz führen (ca. 10%)
- Analgetikanephropathie .Schädigung durch chronischen Schmerzmittelmißbrauch:(ca. 5%)
- Systemerkrankungen (ca. 5%) wie z.B. Vaskulitiden oder systemischer Lupus Erythematodes, Amyloidose
- nicht klassifizierte Ursachen (ca. 15%)

2.3 Stadien der Niereninsuffizienz

Die verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz werden über die Größe der Glomerulären Filtrationsrate (**GFR**) als Kreatininclearance definiert. Hierbei werden 5 Stadien unterschieden (Tab. 2).

Stadium	Beschreibung	GFR ml/min pro 1.73 m ²
1	normale Nierenfunktion	≥ 90
2	leicht verminderte Nierenfunktion	60-89
3	mäßig verminderte Nierenfunktion	30-59
4	massiver verminderte Nierenfunktion	15-29
5	dialysepflichtige Niereninsuffizienz	< 15

Tabelle 2: Stadien der Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrations-rate bzw. der Kreatininclearance

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von 5 - 10 ml/min muß in der Regel mit einer intermittierenden Nierenersatztherapie begonnen werden (121;145).

2.4 Urämietoxine

Als Urämietoxine bezeichnet man wasserlösliche Substanzen, die normalerweise mit dem Urin ausgeschieden werden und deren Plasmakonzentrationen im Fall des akuten oder chronischen Nierenversagens bis zum 20-fachen des Normalwertes ansteigen. Es handelt sich hierbei teilweise um blut- und gewebetoxische Substanzen, welche für das Krankheitsbild der Urämie verantwortlich sind. Zu den Urämietoxinen gehören Stoffwechselendprodukte wie Harnstoff als Endprodukt des Aminosäurestoffwechsels, Kreatinin als Endprodukt des Muskelstoffwechsels und Harnsäure als Endprodukt des Nukleinsäurestoffwechsels. Daneben sind mindestens 50 weitere Substanzen bekannt, die sich wie Urämietoxine verhalten. Das Spektrum dieser Urämietoxine erstreckt sich über einen Molekulargewichtsbereich von 60 - 50000 (160). Über die spezifische, konzentrationsabhängige Toxizität einer bestimmten Substanz in Hinblick auf eine spezifische Symptomatik des urämischen Krankheitsbildes besteht weitestgehend Unklarheit. Die

molekularen Konzentrationen der als Urämietoxine in Frage kommenden Substanzen unterscheiden sich um 4 Zehnerpotenzen. Es kann demnach keine spezifische Substanz als Marker der urämischen Intoxikation zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden. Im besonderen hat der Harnstoff, die Substanz die mengenmäßig den größten Teil der über die Niere ausgeschiedenen Substanzen ausmacht, eine kaum meßbare Toxizität (161). Fast ebenso gering ist die Toxizität des Kreatinins.

2.5 Nierenersatztherapie

Bei allen Blutreinigungsverfahren zum Ersatz der exkretorischen Nierenfunktion werden harnpflichtige Substanzen über eine semipermeable Membran aus dem Blut eines Patienten entfernt (101). Man unterscheidet extrakorporale und intrakorporale Verfahren. Bei den extrakorporalen Verfahren wird das Blut über einen geeigneten Gefäßzugang in einem extrakorporalen Blutkreislauf über einen Filter mit einer synthetischen Membran geleitet und anschließend dem Patienten über eine geeignete Vene wieder zugeführt. Bei der intrakorporalen Peritonealdialyse wird das natürliche Bauchfell als Membran benutzt. Je nach treibender Kraft für den Stoffaustausch sowie Anwendungsdauer und Anwendungsfrequenz haben sich hieraus verschiedene Verfahren der Nierenersatztherapie entwickelt. Mit solchen Verfahren kann einem Patienten mit vollkommen erloschener Nierenfunktion im Durchschnitt 60% seiner Lebenserwartung erhalten werden, die er beim Beginn des terminalen Nierenversagens ohne diese Erkrankung zu erwarten hätte. Die Verfahren zur Nierenersatztherapie sind in den Jahren 1950 – 1970 erstmals in die Behandlung der akuten und chronischen Niereninsuffizienz eingeführt worden. Heute werden in der Bundesrepublik Deutschland ca. 60 000, weltweit mehr als 1 Million Patienten regelmäßig im Wege der Nierenersatztherapie behandelt (Quasi Niere). Die Nierenersatztherapie ist ein kostenaufwendiges Verfahren, das nur in wenigen hochentwickelten Ländern allen betroffenen Patienten zur

Verfügung steht. Da die Blutreinigungsverfahren mit einem beträchtlichen Zeitaufwand für den Patienten verbunden sind, stellt sich die Frage, wie intensiv und wie lange ein solches Behandlungsverfahren bei einem Patienten angewendet werden muß, damit eine Gesundheit und Lebenserwartung der Betroffenen so wenig wie möglich eingeschränkt wird (76;156;123)

2.5.1 Arten der Nierenersatztherapie

Je nach Art des Stoffaustauschs können verschiedene Formen der extrakorporalen und intrakorporalen Nierenersatzverfahren unterschieden werden. Je nach medizinischer Indikation können diese verschiedenen Verfahren selektiv eingesetzt werden.

2.5.1.1 Hämodialyse

Bei dem als Hämodialyse (**HD**) bezeichneten Verfahren wird das Blut in einem extrakorporalen Kreislauf über eine semipermeable Membran mit einer Fläche von 0,8 - 1,8 qm gegen eine sterile Spüllösung ausgetauscht. Diese Spüllösung wird als Dialysierflüssigkeit bezeichnet. In der Regel wird ein Fluß der Dialysierflüssigkeit von 500 ml/min verwendet. Hierbei ist die treibende Kraft für den Stoffaustausch der Konzentrationsgradient der auszutauschenden Substanz an der Membran. Der Stoffaustausch ist diffusiv und hängt für jede einzelne Substanz von ihrem jeweiligen Konzentrationsgradienten an der Membran ab. Um eine möglichst große Effektivität des Stoffaustauschs zu erzielen, wird die Dialysierflüssigkeit im Gegenstrom zum Blut über die Membran geleitet. Infolge des diffusiven Stoffaustauschs werden bei diesem Verfahren vorzugsweise niedermolekulare Substanzen mit großem Konzentrationsgradienten, z. B. Harnstoff entfernt. Die Dialysierflüssigkeit enthält die Elektrolyte des Blutes in geeigneter Konzentration, damit ein lebensbedrohlicher Verlust dieser Substanzen vermieden wird. Zusätzlich enthält die Dialysierflüssigkeit Bikarbonat, mit dem die metabolische Azidose ausgeglichen wird. Die Hämodialyse wird in der Regel 3 mal pro Woche jeweils

für etwa 3 - 6 Std. durchgeführt. In besonderen Fällen auch 6 mal pro Woche für jeweils 2 Std. als sogenannte tägliche Hämodialyse. Die Hämodialyse kann im Krankenhaus (Stationäre Dialyse), in einem für diese Behandlung spezialisierten Dialysezentrum (teilstationäre Dialyse) und auch in der Wohnung des Patienten als Heimdialyse durchgeführt werden. Eine Sonderform der Dialyse stellt das Genius[®]-Verfahren dar, bei dem die Dialysierflüssigkeit in einem formstabilen Tank rezirkuliert (100;158).

2.5.1.2 Hämofiltration

Bei dem als Hämofiltration bezeichneten Verfahren wird mit Hilfe eines Druckgradienten über eine semipermeable Membran ein Filtrat des Plasmawassers gebildet, das alle Substanzen enthält, die ausgeschieden werden sollen (10). Die Membran hat eine Fläche von 1,0 - 1,5 m². Das Filtrat wird als Hämofiltrat bezeichnet. Während einer Behandlung werden 20 – 30 Liter Hämofiltrat erzeugt. Das Volumen des Hämofiltrats wird durch eine wässrige Lösung, die als Substitutionslösung bezeichnet wird ersetzt.

Diese Substitutionslösung kann blutstromabwärts hinter dem Hämofilter (postdilution) oder aber auch blutstromaufwärts vor dem Hämofilter (prädilution) zugeführt werden. Die Substitutionslösung hat eine ähnliche Zusammensetzung wie die Dialysierflüssigkeit. Treibende Kraft für den Stoffaustausch ist bei der Hämofiltration der Transmembrandruck, der das Volumen der ausgetauschten Flüssigkeit bestimmt. Der Stoffaustausch ist konvektiv. Infolge des konvektiven Stoffaustauschs werden bei der Hämofiltration auch gering konzentrierte Substanzen mit hoher Toxizität besser ausgeschieden als bei der Hämodialyse. Die Hämofiltration wird wie die Hämodialyse in der Regel 3 mal pro Woche für jeweils 4 - 5 Std. bei einem Filtratvolumen von 20 - 25 Liter pro Behandlung eingesetzt. Das wöchentliche Filtratvolumen entspricht somit einer glomerulären Filtrationsrate (**GFR**) von ca. 7 ml/min. In der Intensivmedizin wird die Hämofiltration als sogenannte

kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration mit einem geringen Filtratvolumen von 500 - 1000 ml/Std. für die Dauer mehrerer Tage eingesetzt (92;93).

2.5.1.3 Hämodiafiltration

Als Hämodiafiltration (**HDF**) bezeichnet man ein Verfahren, bei dem diffusiver und konvektiver Stoffaustausch miteinander kombiniert ist (99;170). Der diffusive Stoffaustausch erfolgt über eine Dialysierflüssigkeit wie bei der Hämodialyse. Gleichzeitig wird aber auch über einen Druckgradienten ein Hämofiltrat erzeugt, das durch Zuführung einer Substitutionslösung ersetzt wird. Die Substitutionslösung kann hier ebenfalls vor oder hinter dem Hämofilter zugeführt werden. Die Hämofiltration verbindet die Vorteile der Hämodialyse und der Hämofiltration miteinander. Es werden sowohl hochkonzentrierte niedermolekulare Substanzen als auch gering konzentrierte höhermolekulare Substanzen ausgeschieden. Wie bei Hämodialyse und Hämofiltration beträgt die Behandlungszeit 3 mal pro Woche 4 - 5 Std.

2.5.1.4 Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse (**PD**) dient das Bauchfell des Patienten als Membran für den Stoffaustausch (129). Die Bauchfellmembran hat eine Oberfläche von ca. 1.5 - 2,0 m² (168;165). Hierbei wird über einen Katheter Dialysierflüssigkeit in die Bauchhöhle instilliert und nach einer Verweilzeit wieder entfernt. Während der Verweilzeit der Flüssigkeit in der Bauchhöhle treten die harnpflichtigen Substanzen per diffusionem über die Bauchfellmembran in die Dialysierflüssigkeit über und werden danach mit der Flüssigkeit wieder entfernt (125). Die überschüssige Flüssigkeit des Patienten wird mit Hilfe eines hohen osmotischen Drucks der Dialysierflüssigkeit durch Beigabe von Glukose entfernt. Im Gegensatz zu den extrakorporalen Dialyseverfahren wird die Peritonealdialyse kontinuierlich durchgeführt, d.h. die Dialysierflüssigkeit wird ohne Unterbrechung alle 4 - 6 Std. ausgetauscht. Eine Sonderform ist die

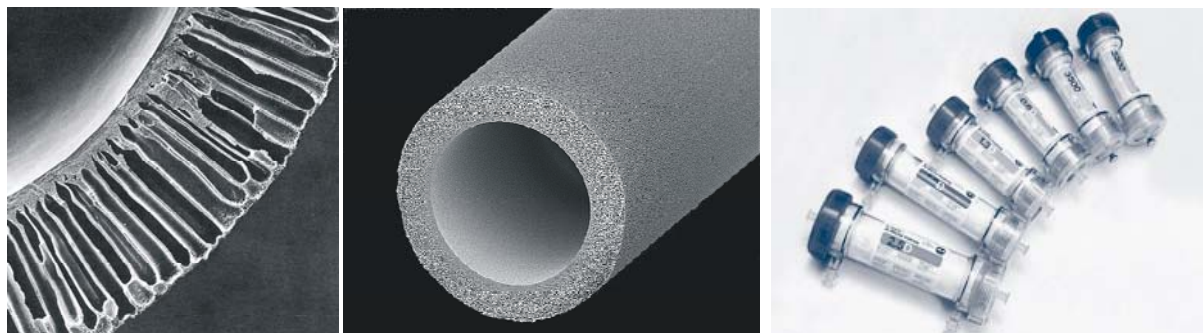
sogenannte kontinuierliche nächtliche Peritonealdialyse, bei der nur während der Nachtstunden, wenn der Patient schläft, quasi-kontinuierlich in kurzen Zeitabständen die Dialysierflüssigkeit mit Hilfe einer automatischen Pumpe ausgetauscht wird.

2.5.1.5 Hämoperfusion

Unter Hämoperfusion versteht man ein Blutreinigungsverfahren, bei dem Blut im extrakorporalen Kreislauf über eine Patrone mit Kohle- oder Kunststoffpartikeln geleitet wird. Hierbei werden bestimmte toxische Substanzen durch Adsorption aus dem Blut entfernt. Die Hämoperfusion eignet sich besonders zur Entfernung exogen zugeführte Toxine. Insbesondere wegen der fehlenden chemischen Bindungsfähigkeit des Harnstoffs ist die Hämoperfusion zur Behandlung des terminalen Nierenversagens nicht geeignet (39).

2.5.2 Filter und Membranen für die Hämodialyseverfahren

Für die Hämodialyse und Hämofiltration werden heute fast ausschließlich Hohlfaserdialysatoren verwendet (Abb. 4), die bis zu 20 000, an ihren Enden mit Polyurethan verklebte Kapillaren enthalten (164;107). Das Blut strömt hierbei durch das Lumen der Kapillaren, während die Spülflüssigkeit die Kapillaren von der Außenseite umspülen.



Die erste Familie von Hohlfaserdialysatoren (C-DAK, „Cordis Dow Artificial Kidney“)

Abb. 4: Hohlfaserdialysatoren. Li: elektronenoptische Aufnahme einer asymmetrischen Hohlfasermembran. Mitte: Querschnitt einer Hohlfasermembran. Re: Hohlfaserdialysatoren verschiedener Größe

Die Geometrie der Hohlfaserdialysatoren ergibt sich aus einem Optimum aus dem zu fördernden Blutvolumen, der Oberfläche der Membran, dem Querschnitt und der Anzahl der Kapillaren sowie dem Druckabfall während der Durchströmung. Die meisten Hohlfaserdialysatoren haben eine Faserlänge von 20 - 25 cm, einen Innendurchmesser von 200 μm und einer Gesamtoberfläche von 1,0 - 2,0 qm bei ca. 10 000 Kapillaren.

Für Hämodialyse und Hämofiltration werden Membranen aus ganz verschiedenen Polymeren verwendet, die sich nach der geometrischen Feinstruktur und ihren molekularen Trenneigenschaften unterscheiden. Im wesentlichen handelt es sich um

- Membranen aus regenerierter Zellulose
- Membranen aus modifizierter Zellulose
- Membranen aus unterschiedlichen synthetischen Polymeren

Die Feinstruktur der Membranen kann symmetrisch oder asymmetrisch sein. Symmetrische Membranen haben eine homogene Struktur über ihren gesamten Querschnitt. Asymmetrische Membranen haben eine ungleichmäßige Struktur mit einer sehr dünnen, 1 - 3 μm messenden Schicht auf der dem Blut zugewandten Seite, welche die Trenneigenschaften bestimmt, und einer äußeren, grobporigen Struktur von bis zu 50 μm Dicke, welche der Membran ihre notwendige mechanische Stabilität verleiht (11).

Membranen aus regenerierter Zellulose haben meist die Eigenschaft, daß sie bei Kontakt mit Flüssigkeiten quellen und erst nach Aufnahme von bis zu 45% Wasser ihre spezifischen Trenneigenschaften entwickeln. Sie zeigen die geringste Blutverträglichkeit (Biokompatibilität) (70).

Membranen aus modifizierter Zellulose entstehen durch Veresterung, Verätherung oder durch Oberflächenbeschichtung und zeigen eine verbesserte Blutverträglichkeit (7).

Synthetische Membranen bestehen aus verschiedenen Polymeren wie Polyacrylnitril, Polysulfon, Polyamid oder Polymethylmethacrylat. Bei diesen Membranen lässt sich im Herstellungsprozeß deren Porengröße genauer definieren als bei zellulosischen Membranen. Zudem weisen sie eine bessere Biokompatibilität auf (53;159;126).

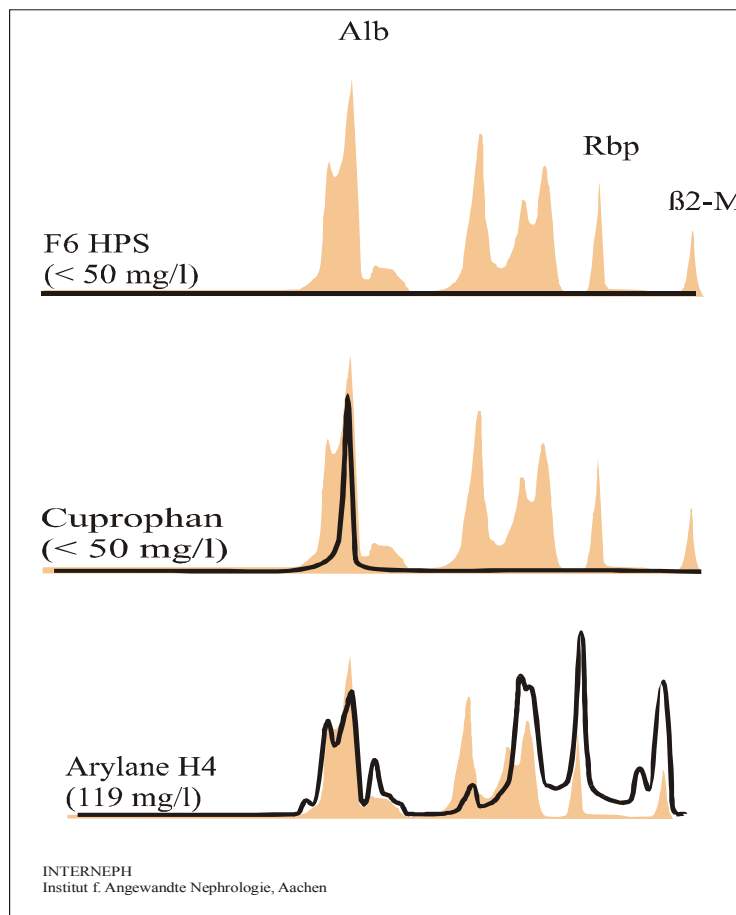


Abb. 5: Proteinspektren des Serumfiltrats verschiedener Dialysemembranen. Hintergrund (braun) Proteinspektrum der Glomerulummembran. Alb= Albumin, MW 65 000, Rbp=retinol bindendes Protein. MW 22 000, β-2-M=Beta-2-Mikroglobulin, MW 12 000. Die obere synthetische Membran ist undurchlässig für Proteine. Die Untere Membran (Arylane) zeigt im Filtrat die gleichen Proteine wie ein Glomerulumfiltrat.

Die molekularen Trenneigenschaften synthetischer Dialysemembranen lassen sich weitgehend beliebig modifizieren. Die am häufigsten benutzten Membranen haben eine molekulare Trenngrenze bei einem Molekulargewicht von ca. 1000 (sogenannte Low-Flux-Membranen) oder bei einem Molekulargewicht von ca. 60 000 (sogenannte High-Flux-Membranen). Die Trenngrenze der High-Flux-

Membran entspricht in etwa der Trenngrenze der glomerulären Basalmembran (Abb. 5).

2.5.3 Blutzugang für extrakorporale Nierenersatztherapie

Das Betreiben eines künstlichen Blutfilters (Dialysators, Hämofilters) in einem extrakorporalen Blutkreislauf erfordert einen Blutfluß von 150 - 350 ml/min. Dies geschieht über eine meist am Unterarm operativ angelegte arterio-venöse Fistel (Brescia-Cimino Shunt), die bei jeder Behandlung mit Hilfe von Nadeln mit einem Innendurchmesser von mindestens 1,5 mm punktiert wird (Brescia 1966). Die über die Blutzugänge zur Verfügung stehenden Blutflüsse sind oft durch anatomische Hindernisse (Gefäßstenosen) begrenzt. Viele, meist ältere Patienten werden über ein- oder doppelumige Verweilkatheter behandelt, die über eine thoraxnahe Vene (V. subclavia) in den rechten Vorhof des Herzens verlegt werden. Bei dieser Art des Gefäßzugangs ist der Blutfluß ebenfalls von der Lage des Katheters abhängig ist. Bei ungünstigen anatomischen Verhältnissen wird oft das Blut über ein sogenanntes single-needle-Verfahren alternierend aus dem Gefäß entnommen und anschließend wieder dem Patienten zugeführt (90).

Im Falle einer proximal von der arteriellen Einstichstelle der Nadel gelegenen Gefäßeinengung (Stenose) kann es zudem zu einer Rezirkulation des mit der Dialyse gereinigten Blutes kommen, d. h. das den künstlichen Blutfilter als gereinigt zurückströmende Blut gelangt in der arterio-venösen Fistel wiederum zur arteriellen Entnahmestelle. Hierdurch wird der Reinigungseffekt des Verfahrens vermindert.

Es muß daher festgestellt werden, daß der für die extrakorporale Nierenersatztherapie gewünschte Blutfluß in vielen Fällen nicht erzielt wird und andererseits infolge von Rezirkulation des bereits gereinigten Blutes eine Minderung der Reinigungsleistung der künstliche Niere auftreten kann.

2.5.4 Dialysegeräte

Die für die Nierenersatztherapie benötigten Geräte benötigen für Hämodialyse und Hämofiltration und deren Varianten einen extrakorporalen Kreislauf. Für die Peritonealdialyse wird, sofern die wechselseitige Füllung und Entleerung der Peritonealhöhle nicht manuell vorgenommen wird, ein Gerät benötigt, daß automatisch eine Füllung und Entleerung der Bauchhöhle betreibt (143).

2.5.4.1 Dialyse mit extrakorporalem Kreislauf

Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration benötigen einen extrakorporalen Blutkreislauf, der über mehrere Stunden einen Blutkreislauf von 250 - 350 ml/min aufrechterhält. Im extrakorporalen Kreislauf befindet sich der Blutfilter (Hämodialysator, Hämofilter), der die austauschende Membran enthält und auf der blutabgewandten Seite der Membran die Durchströmung mit der Dialysierflüssigkeit gewährleistet. Die Dialysierflüssigkeit wird heute vom Dialysegerät kontinuierlich aus entionisiertem Wasser und einem oder mehreren Salzkonzentraten hergestellt und auf Körpertemperatur temperiert. Die Dialysierflüssigkeit hat in der Regel ein Flußvolumen von 500 ml/min. Um unerwünschte Zwischenfälle zu vermeiden, die dem Patienten Schaden zufügen können, bedarf sowohl der extrakorporale Blutkreislauf als auch der Kreislauf der Dialysierflüssigkeit aufwendiger Überwachungseinrichtungen. Die wichtigsten beziehen sich auf die Überwachung der Drücke im arteriellen und venösen Teil des Kreislaufs, des Transmembrandrucks an der Filtermembran, der Messung des Ultrafiltratvolumens, der Temperatur und der Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit, der Erkennung eines Membranlecks, der kontinuierlichen Heparinzugabe sowie des Eintritts von Luft in den Blutkreislauf. Abb. 6 zeigt am Beispiel der Hämodialyse den Aufbau eines Dialysegerätes.

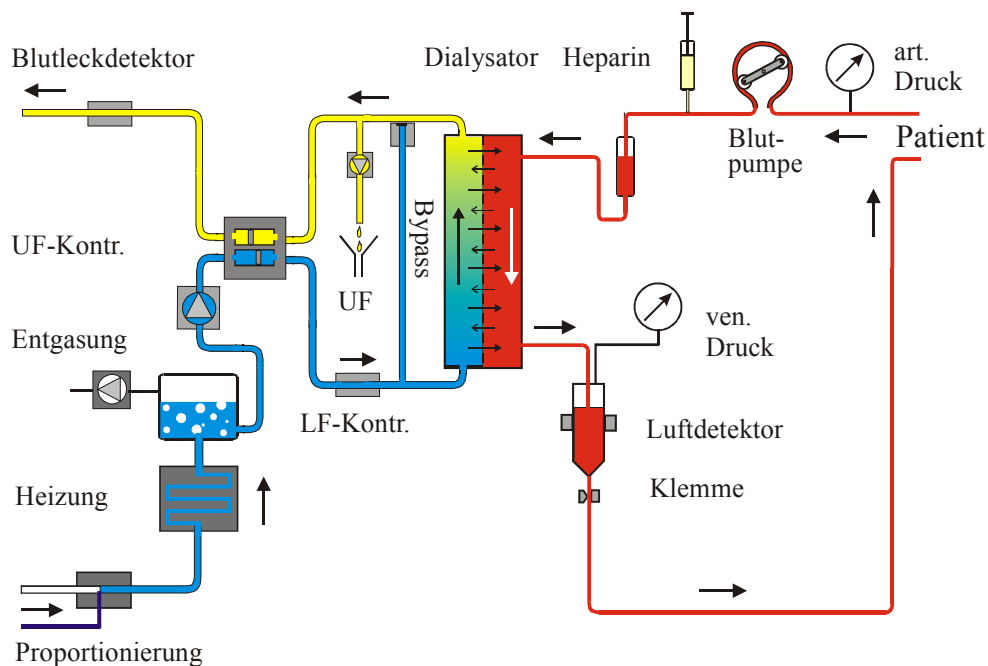


Abb. 6: Schematische Darstellung eines Dialysegerätes (113)

2.5.4.2 Peritonealdialyse

Bei der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (**CAPD**) werden in der Regel alle 4 Stunden durch den Patienten selbst nach Ablauflassen der in der Bauchhöhle vorhandenen toxinangereicherten Flüssigkeit unter sterilen Bedingungen 2 l Dialysierflüssigkeit aus sterilen Kunststoffbeuteln in die Bauchhöhle instilliert. Nur bei der nächtlichen geräteunterstützten Peritonealdialyse wird mit Hilfe eines Steuerungsgerätes während des Schlafs ein Flüssigkeitsvolumen von 0,5 - 1,0 l in halbstündlichen Intervallen ausgetauscht. Hierbei wird die Gesamtmenge (ca. 10 l) der ausgetauschten Dialysierflüssigkeit gemessen. In der verbrauchten Flüssigkeitsmenge eines Tages können die auszuscheidenden Substanzen gemessen werden.

2.6 Geschichte der Nierenersatztherapie

Die historisch erste Beschreibung einer Dialyse des außerhalb des Körpers zirkulierenden Blutes stammt aus dem Jahre 1913 (3;4). Die Autoren „dialysierten“ narkotisierte Tiere, deren Blut zu diesem Zweck durch semipermeable Membranschläuche aus Collodium, einem Membranmaterial auf

der Grundlage von Zellulose geleitet wurde (127). Diese Dialyse diente allein der Untersuchung der Zusammensetzung des Blutes.

Die erste Dialysebehandlung bei Menschen nahm der Gießener Arzt Georg Haas vor. Nach vorbereitenden Experimenten dialysierte er vermutlich im Sommer 1924 den ersten Patienten mit Nierenversagen an der dortigen Universität (64;65).

Dem Niederländer Willem Kolff gelang im Herbst 1945 in Kampen der Erfolg, der Haas zuvor versagt geblieben war (89). Eine 67-jährige Patientin, die mit akutem Nierenversagen in das Krankenhaus eingeliefert worden war, wurde von Kolff eine Woche lang mit einer von ihm in den Jahren zuvor entwickelten Trommelnier dialysiert bis es zur Regenerierung der Nierenfunktion kam. Die Kolff'sche Trommelnier verwendete auf einer Holztrommel gewickelte Membranschläuche aus Cellophan, einem neu verfügbaren Material auf Zellulosebasis, die durch ein Wasserbad gedreht wurden.

Der Schwede Nils Alwall veröffentlichte 1947 eine Arbeit über einen modifizierten Spulendialysator (9), der die notwendige Kombination von Dialyse und Ultrafiltration besser umsetzen konnte, als das bei der ursprünglichen Kolff-Niere der Fall war. Die in diesem Dialysator verwendeten Membranen bestanden aus Cellophan. Der Norweger Fredrik Kiil stellte 1960 den ersten wiederverwendbaren Plattendialysator (Kiil-Dialysator) vor (86).

Während bei diesen ersten Dialysen ein operativ angelegter, temporärer Gefäßzugang gelegt wurde, gelang es im Jahre 1960 in den USA Quinton, Dillard und Scribner einen Gefäßzugang zu schaffen, der mehrfach über längere Zeit verwendet werden konnte. Dieser „Scribner-Shunt“ bestand aus zwei Kanülen aus dem neuartigen Material Teflon, die operativ in eine Arterie und eine Vene des Unterarms eingesetzt wurden und im dialysefreien Intervall durch eine extrakorporal gelegene Kunststoffverbindung kurzgeschlossen (Shunt) waren (136). Für die folgende Dialyse wurde der Shunt wieder geöffnet und an den Dialysator angeschlossen (16).

Eine wichtige Voraussetzung für das Aufrechterhalten eines über Stunden dauernden extrakorporalen Blutkreislaufs bestand in der Erfindung des Heparins, mit dem das zirkulierende Blut ungerinnbar gemacht werden konnte (78). Der entscheidende Durchbruch für beliebig oft durchführbare Behandlungen ergab sich jedoch durch die im Jahre 1966 von Cimino und Brescia entwickelte arteriovenöse Fistel, die aus einer chirurgisch durch Gefäßnaht unter der Haut angelegten Verbindung einer Arterie mit einer begleitenden Vene besteht. Hierdurch war die Möglichkeit geschaffen, ein natürliches Blutgefäß, das den notwendigen Blutfluß gewährleistete, wiederholt, oft viele Jahre lang, zu punktieren.

Während bei den ersten Dialysen vorwiegend Spulen- und Plattendialysatoren verwendet wurde, gelang Richard Stewart im Jahre 1964 die Entwicklung des ersten Hohlfaserdialysators (153).

Während in den ersten Jahren die Patienten fast ausschließlich mit Hilfe der Peritonealdialyse und der Hämodialyse behandelt wurden, gelang Henderson 1967 die erste Hämofiltration (68). Kramer publizierte 1978 erste Erfahrungen mit der kontinuierlichen Hämofiltration (94). Tersteegen entwickelte 1982 ein Rezirkulationszsystem (Geniussystem), bei dem unter weitestgehender Einsparung von Überwachungseinrichtungen eine konstante Menge an Dialysierflüssigkeit in einem Glasbehälter von 75 l Fassungsvermögen ohne Vermischung der frischen und verbrauchten Flüssigkeit rezirkulierte (158).

2.7 Quantifizierung der Hämodialyseverfahren

Die Nierenersatztherapie ist ein ärztliches Behandlungsverfahren, das hinsichtlich seiner Effizienz und des Bedarfs seitens des Patienten vom Arzt verordnet werden muß. Seit Bestehen der Dialysetherapie stellt sich daher die Frage, wie die Reinigungsleistung dieser Behandlungsverfahren hinsichtlich der Dialysedauer, der Behandlungsfrequenz, der notwendigen Membranfläche, des notwendigen Blutflusses und der Komponenten der Dialysierflüssigkeit zu

quantifizieren sei, um dem Arzt die Verschreibung einer bestimmten Dialysedosis zu ermöglichen, damit eine hinreichende Entgiftung für das Wohlbefinden des Patienten gewährleistet werden kann (76;156).

Ausgehend von der Messung der Stadien der Funktionseinschränkung der natürlichen Niere mit Hilfe der Kreatininclearance entspricht es der klinischen Beobachtung, daß Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10 - 15 ml/min, d.h. mit etwa 10 - 15% der Leistung einer gesunden Niere in einem klinisch akzeptablen Zustand überleben kann. Hierbei sollte der Zeitverlust durch die regelmäßig durchzuführende Behandlung so gering wie möglich sein. Weiterhin war es notwendig, den für die Behandlung zur Verfügung stehenden Blutfluß im extrakorporalen System zu berücksichtigen. Auch kam es bei hohen Austauschraten an der Dialysemembran oft zu unerwünschten Nebenwirkungen infolge einer unphysiologisch schnellen Änderung der Blutzusammensetzung. Solche unerwünschten Nebenwirkungen (Dysequilibriumsyndrom, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg, zerebrale Krampfanfälle) zeigten sich nicht bei dem quasi kontinuierlichen Stoffaustausch bei der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (133). Möglichkeiten der Quantifizierung der Dialysetherapie ergeben sich aus der Beschreibung der apparativen Einstellungen und der Behandlungsdauer, aus der Besserung klinischer Meßgrößen und bestimmter Markersubstanzen, mit denen die Behandlung repräsentativ beschrieben werden kann (162;40).

2.7.1 Quantifizierung über klinische Meßgrößen der Patienten

Eine erfolgreiche Dialysebehandlung kann nach der Änderung der Plasmakonzentration bestimmter harnpflichtiger Substanzen im Blut und dem Rückgang oder Verschwinden typischer klinischer Symptome der urämischen Intoxikation beurteilt werden.

2.7.1.1 Blutspiegel harnpflichtiger Substanzen

Zu den durch Labormessungen erfaßbaren harnpflichtigen Substanzen, deren Blutspiegel bei der Urämie erhöhte Werte aufweisen, gehören Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Kalium und anorganisches Phosphat.

Nur bei Kalium und Phosphat sind Höchstwerte bekannt, die keinesfalls überschritten werden dürfen, ohne daß der Patient akut oder chronisch bedroht ist. Beim Kalium liegt der kritische Meßwert bei etwa 7,5 mmol/l, der keinesfalls überschritten werden darf, da es hier zum akuten Herzstillstand kommen kann. Beim anorganischen Phosphat liegt der kritische Wert bei 2,0 mmol/l. Phosphatwerte, die monate- und jahrelang diesen Wert übersteigen, sind ursächlich für die renale Osteodystrophie, eine chronische Begleiterkrankung der Knochen, die mit erheblicher Beeinträchtigung der Patienten verbunden ist. Um diese Höchstwerte nicht zu überschreiten, ist es notwendig, diese Substanzen vor der Dialysebehandlung nach dem langen dialysefreien Intervall zumeist bei Wochenbeginn, dem zu erwartenden Höchstwert zu kontrollieren. Die Blutspiegel für Kalium und Phosphat fallen unter einer Dialysebehandlung schnell ab, steigen aber danach innerhalb weniger Stunden schnell wieder an. Zusätzlich zur Dialysebehandlung ist daher eine phosphatarme Diät und eine Dauerbehandlung mit oral einzunehmenden Medikamenten, mit denen Phosphat im Darm gebunden wird, notwendig. Nur mit der täglichen Hämodialyse gelingt es, den Phosphatspiegel in normalen Grenzen zu halten.

Für alle anderen harnpflichtigen Substanzen sind maximale Konzentrationen, die eine akute oder chronische Gefährdung des Patienten bedeuten, nicht bekannt. Die Blutspiegel für Harnstoff und Kreatinin zeigen prädialytisch eine große Variation (Harnstoff 100 - 300 mg/dl, Kreatinin 3,0 - 12,0 mg/dl). Im Verlauf einer Dialysebehandlung fällt der Kreatininwert meist nicht in den Normbereich ab. Je nach Höhe des Harnstoffspiegels kann es zur Normalisierung der Meßwerte am Ende einer Dialysebehandlung kommen. Der

Quotient aus Harnstoffwert vor und nach einer Dialysebehandlung wird als Harnstoffreduktion (**URR**= urea reduction ratio) bezeichnet (139).

2.7.1.2 Klinischer Zustand des Patienten

Ein sicheres klinisches Zeichen für eine langfristige adäquate Dialysetherapie ist neben der Ausscheidung eingelagerter Flüssigkeit die Besserung der allgemeinen Zeichen der urämischen Intoxikation wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit und das Verschwinden des urämischen Juckreizes und gastrointestinaler Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen.

Ein anderes klinisches Zeichen der urämischen Intoxikation ist eine periphere Neuropathie, die sich in distalbetonten Sensibilitätsstörungen äußert. Eine Dialysetherapie wird als adäquat angesehen, wenn sich diese leicht erfaßbare klinische Störung zurückbildet.

Ein weiteres Zeichen für eine hinreichende Therapie ist die Besserung der renalen Anämie, die sich in der Regel nicht vollständig normalisiert aber bei einem Hämatokritwert von 25 - 30 stabilisiert. Seit Einführung des Erythropoietins als injizierbares Medikament kann der Grad der Anämie nicht mehr als klinischer Hinweis auf eine hinreichende Detoxikation durch das Dialyseverfahren gewertet werden (49).

Dennoch muß festgehalten werden, daß es wenig quantifizierbare klinische Anzeichen gibt, mit denen sich der Erfolg einer adäquaten Nierenersatztherapie messen läßt. Auch können die genannten Symptome der urämischen Intoxikation in geringem Grade über viele Jahre persistieren.

Dennoch hat sich die intermittierende Dialysetherapie mit in der Regel 3 Behandlungen pro Woche für jeweils 3 - 5 Stunden als ein Verfahren erwiesen, mit dessen Hilfe trotz ständig erhöhter Blutspiegel harnpflichtiger Substanzen das Leben niereninsuffizienter Patienten über viele Jahre verlängert werden konnte.

2.7.2 Quantifizierung über Einstellungen der Geräte

Seitens technischer Vorgaben kann die Dialyse über die Dauer und Frequenz der Behandlung und der Clearance bei gegebenen Flüssen von Blut und Dialysierflüssigkeit und die Membranfläche der Blutfilter definiert werden (Abb. 7). Die Clearance einer bestimmten Substanz hängt von der Permeabilität der Membran, vom Molekulargewicht, der Membranfläche und den Flußraten auf beiden Seiten der Membran ab. Da der Dialysatfluß in der Regel auf 500 ml/min festgesetzt ist, hat der Blutfluß neben der Membranfläche den größten Einfluß auf die Clearance. Es ist üblich, die Trenneigenschaften eines Dialysators als Clearance in Abhängigkeit vom Blutfluß anzugeben. Die folgende Abbildung zeigt ein Beispiel für die Abhängigkeit der Clearance vom Blutfluß des betreffenden Dialysators. Als Testsubstanzen werden meist Harnstoff (MW 60), Kreatinin (MW 113), Phosphat (MW 95) und Vitamin B12 (MW 1355) verwendet. Zur Charakterisierung einer Membran wird die Clearance in-vitro mit Hilfe einer wäßrigen Lösung bestimmt. Dies berücksichtigt nicht die Verteilung einer solchen Substanz zwischen Plasma und Blutzellen (Hämatokrit).

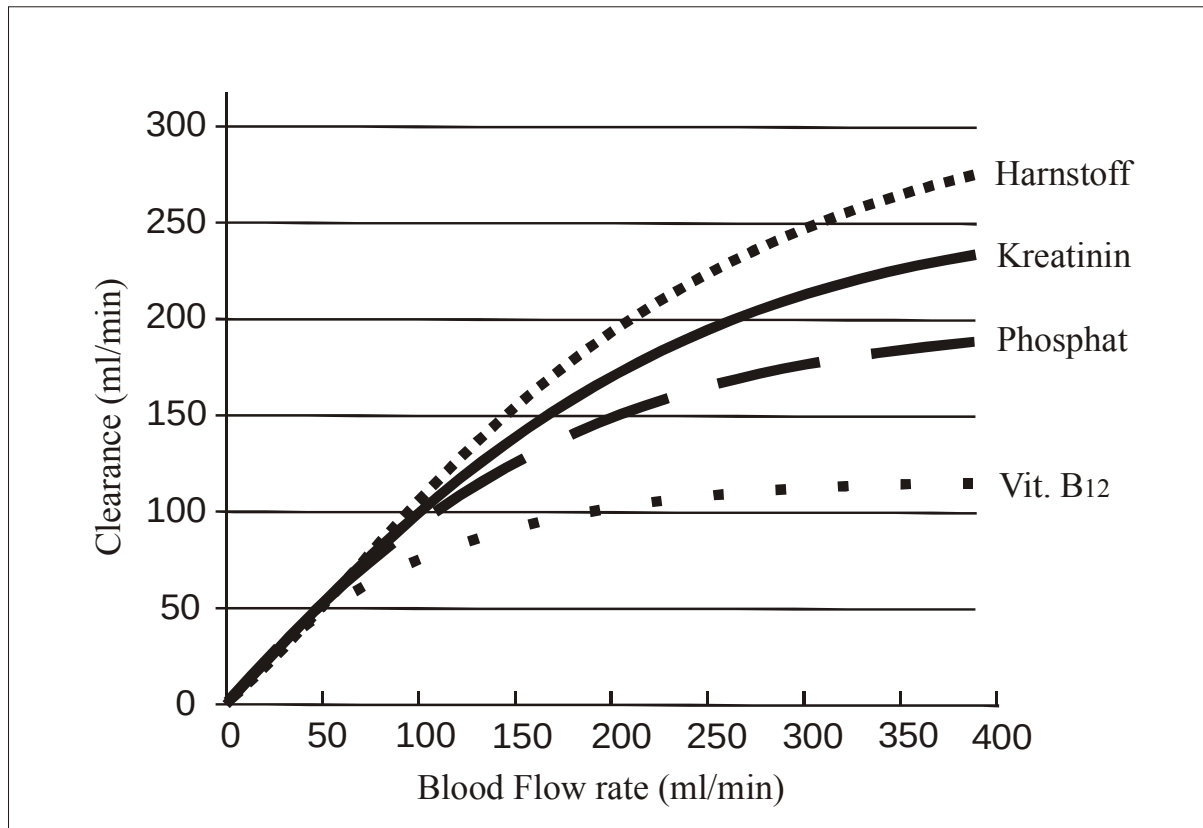


Abb. 7: Abhängigkeit der Clearance einiger harnpflichtiger Substanzen vom Blutfluß durch einen Dialysator. Es handelt sich um die Messung in wässrigen Lösungen bei einem Filtratfluß von 10 ml/min/m². Fluß der Dialysierflüssigkeit 500 ml/min

Dauer und Frequenz der Dialysebehandlung haben sich im Laufe der Jahre weitgehend empirisch entwickelt. Hierbei ist in den ersten Jahren zunächst 2 mal/Woche 10 - 12 Stunden mit Dialysatoren mit einer Membranfläche von 0,6 - 1,0 qm behandelt worden. Der Allgemeinzustand der Patienten nach der Behandlung war dabei oft stark beeinträchtigt. Eine deutliche Besserung hat sich erst nach einer Erhöhung der Behandlungsfrequenz auf 3 Behandlungen pro Woche gezeigt. In den Jahren 1970 - 1974 hat man daraufhin in der Regel 3 mal 6 - 8 Std. pro Woche behandelt.

Von Kopp ist erstmals als personenbezogenes Maß für eine einzelne Dialysebehandlung das Volumen des insgesamt während einer Behandlung geförderten Blutes vorgeschlagen worden (91). Das bei einer Dialysebehandlung umgewälzte Blutvolumen soll hierbei dem Körpergewicht des Patienten entsprechen (Liter-Kilogramm-Hypothese).

Cambi hat 1974 die Kurzzeitbehandlung mit 3 mal 4 Std. pro Woche mit größerer Membranfläche eingeführt (20). Diese Art der Behandlung wird seitens der Patienten wegen der kürzeren Behandlungszeit allgemein bevorzugt, ohne daß sich der Allgemeinzustand verschlechtert.

Während in den ersten Jahren der Nierenersatztherapie fast ausschließlich Cuprophane®, eine zellulose Membran mit einer molekularen Ausschlußgrenze bei einem Molekulargewicht von ca. 1000 verwendet wurde, kamen nach Einführung der Hämodialyse auch Membranen mit einer Ausschlußgrenze von ca. 60 000 zur Anwendung.

Aus der klinischen Beobachtung, daß sich Patienten unter Peritonealdialysebehandlung eine urämietoxische Polyneuropathie schneller zurückbildete als unter einer Hämodialysebehandlung mit ungleich höherer Ausscheidung von kleinmolekularen Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin wurde von Babb (12) die Quadratmeter-Stunden-Hypothese entwickelt. Diese Hypothese besagt, daß für die Ausscheidung toxischer Substanzen mehr die Dauer der Behandlung und die Größe der verwendeten Membranfläche als hohe Flußraten auf beiden Seiten der Membran entscheidend sind. Demzufolge wird die Toxizität der Urämie weniger durch leichtentfern timer, hochkonzentrierte, niedermolekulare Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin als vielmehr durch geringkonzentrierte, höhermolekulare Substanzen, sogenannte Mittelmoleküle verursacht ist. Die notwendige Dialysedosis wird hierbei erstmalig als technische Größe des Stoffaustauschs (Quadratmeter x Stunden)/Woche definiert. Diese Überlegungen führten zu einer intensiven Suche nach solchen „Mittelmolekülen“ (118) die bis heute nicht abgeschlossen ist. Auch weist die Beobachtung, daß solche gering konzentrierten Substanzen im Vergleich zum Harnstoff und Kreatinin eine größere toxische Wirkung entfalten, zur Entwicklung einer Maßzahl, welche die pro Woche geleistete Clearance für Mittelmoleküle beschreibt, d. h. die technischen Daten Membranoberfläche und Dauer der Behandlung wurden durch Clearance/Woche ersetzt. Der

Dialyseindex beschreibt das Verhältnis der wöchentlichen Mittelmolekülclearance (K_{MM}) zur geschätzten minimal notwendigen Clearance, um eine urämische Polyneuropathie zu verhindern. Der Bezug auf die minimal notwendige Clearance berücksichtigt den individuellen Patienten, der hinsichtlich seines Körpergewichts von 40 bis 100 kg variieren kann.

$$D_I(MM) = \frac{\text{estimated weekly volume cleared of MM by dialysis and GFR}}{\text{estimated weekly volume cleared to prevent uremic neuropathy}} \quad \text{Glei. (2)}$$

Hierbei wurde auch die noch bestehende Nierenrestfunktion des Patienten als Kreatininclearance (GFR), die Mittelmolekülclearance als Vit.-B12-Clearance berücksichtigt. Da die eigentlichen toxischen Mittelmoleküle nicht bekannt sind, wurde Vitamin B12 als leicht meßbare Markersubstanz gewählt, die den mutmaßlichen Bereich der Molekülgröße berücksichtigt. Erstmals wurde hier die notwendige Quantität der Behandlung als Clearance pro Woche im Verhältnis zu einem individuellen Bedarf an Clearance für den einzelnen Patienten ausgedrückt (81;22).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß während der ersten 20 Jahre der extrakorporalen Nierenersatztherapie (1965 - 1985) eine allgemein anerkannte Bezugsgröße, nach der die Behandlungsfrequenz und -dauer sowie die technischen Behandlungsparameter für eine patientenbezogene Dosierung der Dialysetherapie festgelegt werden sollten, fehlen. Erste Versuche einer individuellen Therapie erstrecken sich auf die Orientierung an der umgewälzten Blutmenge und auf die Ermittlung einer patientenbezogenen Wochenclearance für sogenannte Mittelmoleküle (23).

2.7.3 Qantifizierung über den Stoffaustausch bei der Behandlung

Nachdem in den ersten Jahren der Nierenersatztherapie der Erfolg der Behandlung vorwiegend nach der Besserung des klinischen Allgemeinzustands der Patienten und nach den apparativen Einstellungen sowie der Dauer und

Frequenz der Behandlung beurteilt worden ist, ohne zu wissen, welche speziellen Substanzen die Toxizität der Urämie ausmachen, wurde später erst versucht, die Behandlung individuell auf den einzelnen Patienten bezogen zu quantifizieren. Hierzu zählt die quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Substanzmengen und die Beschreibung des Stoffaustauschs und die Betrachtung des Stoffaustauschs hinsichtlich der Generation der toxischen Substanzen, deren Verteilung im Organismus, der Ausscheidung über die Nierenersatztherapie und des Verlaufs der Konzentration im dialysefreien Intervall (23).

2.7.3.1 Messung der ausgeschiedenen Substanzmengen

Von verschiedenen Autoren wurde versucht, die mit Hilfe der Dialysetherapie ausgeschiedenen Substanzmengen zu bestimmen (direkte Dialysequantifizierung) (109;6). Dies kann nach Abschluß einer Behandlung über die Messung von z.B. Harnstoff und Kreatinin im gesammelten Dialysat (57) oder in einer repräsentativen Teilmenge des Dialysats geschehen. Das Geniusverfahren ist hierfür ebenfalls geeignet, da das gesamte verbrauchte Dialysat zur Verfügung steht. Diese Methoden eignen sich jedoch weder zur Ermittlung der Elektrolytausscheidung, da die Konzentrations-unterschiede zwischen Dialysierflüssigkeit und Dialysat im Bereich des Fehlers der Meßmethoden liegen, noch zur Ermittlung bestimmter Urämietoxine (z.B. β -2-Mikroglobulin) (18), da solche Substanzen im Dialysat instabil sind und Laborbestimmungen nach 4-stündiger Verweilzeit des Dialysats im Behälter keine verlässlichen Werte ergeben.(172).

Eine Variante solcher Verfahren ist die kontinuierliche Messung der Harnstoffkonzentration im Dialysat mit Hilfe ionenselektiver Elektroden, welche die Leitfähigkeit nach Umwandlung des Harnstoffs über eine ureasehaltige Patrone in Ammonium messen (56). Mit einer solchen Methode kann jederzeit die aktuell entfernte Harnstoffmenge und die proteinkarabole Rate bestimmt werden.

Diese Methoden haben sich allerdings in der Praxis nicht bewährt, da sie zeit- und kostenaufwendig sind. Insgesamt haben diese Methoden aber gezeigt, daß der klinische Zustand eines Patienten weder mit der Höhe der absoluten oder mittleren Harnstoffkonzentration noch mit der ausgeschiedenen Harnstoffmenge einhergeht. Im Gegenteil, meist befinden sich Patienten in einem besseren klinischen Zustand, wenn sowohl die mittlere Harnstoffkonzentration als auch die ausgeschiedene Menge des Harnstoffs hoch ist. Gleiches gilt für die mittlere Konzentration und Ausscheidungsmenge des Kreatinins. Die Erklärung für diese Beobachtung ergibt sich aus der biochemischen Funktion dieser Substanzen: Harnstoff ist das Endprodukt des Aminosäurestoffwechsels und zeigt lediglich die Größe der Proteinaufnahme mit der Nahrung an. Kreatinin ist ein Produkt des Muskelstoffwechsels und ist vorwiegend von der Muskelmasse des Patienten abhängig: Ein muskulöser Patient mit guter Proteinaufnahme durch die Nahrung und gut ausgebildeter Muskulatur hat höhere Harnstoff- und Kreatininwerte als ein kachektischer Patient mit gering ausgebildeter Muskulatur und reduzierter Proteinaufnahme durch die Nahrung.

2.7.3.2 Messung der Clearance harnpflichtiger Substanzen

Der Stoffaustausch bei allen extrakorporalen Blutreinigungsverfahren erfolgt über die durch die eingestellten Flüsse des Blutes und der Dialysierflüssigkeit und den Dialysator gegebene Clearance. Die Clearance bei einer Dialyse kann über die Messung der blutseitigen Konzentration harnpflichtiger Substanzen vor und hinter dem Dialysator bestimmt werden (105).

$$K = Q_{bi} \frac{C_{bi} - C_{bo}}{C_{bi}} \quad \text{Glei. (3)}$$

Hierbei ist Q_b Blutfluß (ml/min)

C_{bi} Plasmakonzentration im Blut vor dem Dialysator

C_{bo} Plasmakonzentration im Blut hinter dem Dialysator (150)

Ebenso kann die Clearance über die Konzentration der harnpflichtigen Substanz im Dialysat bestimmt werden. Bei korrekter Messung muß die blutseitig und die dialysatseitig bestimmte Clearance übereinstimmen.

$$K = Q_d \frac{C_{do}}{C_{bi}} \quad \text{Glei. (4)}$$

Hierbei ist C_{do} Konzentration der Substanz im Dialysat.

Q_d Dialysatfluß

Bei der Hämofiltration entspricht die Clearance dem Filtratfluß Q_f . Da die Substanzen teilweise nicht vollständig die Membran permeieren, muß hier der Siebkoeffizient (S) berücksichtigt werden.

$$K = Q_f \cdot \frac{C_f}{C_{b,i}} \cdot Q_f \cdot S \quad \text{Glei. (5)}$$

Bei der Peritonealdialyse ist die Clearance

$$K = \frac{C_d \cdot V_d}{C_b \cdot t} \quad \text{Glei. (6)}$$

Hierbei ist C_d Konzentration im ausgelaufenen Dialysat

V_d Menge des pro Zeit ausgelaufenen Dialysats

t Behandlungszeit

C_b Plasmakonzentration

Ein indirekter Weg, die Clearance zu bestimmen, ergibt sich aus der Plasmakonzentration vor der Dialysebehandlung C_{bv} und der Plasmakonzentration nach der Dialysebehandlung C_{bn} , wenn der Verteilungsraum V bekannt ist.

Die Präzision der Clearancemessung hängt von der Genauigkeit der Messung der harnpflichtigen Substanz ab. Bei der Clearancemessung über die Konzentrationsbestimmung vor und nach einer Dialyse ist besonders der Modus der Blutabnahme nach der Dialyse von Bedeutung. Zusätzlich geht das Verteilungsvolumen mit seinem Fehler in die Rechnung ein.

An modernen Dialysegeräten der Firmen Fresenius Medical Care (FMC) und Hospal ist es mit den Verfahren OCM (Online Clearance Monitoring) bzw. DIASCAN möglich, während einer Dialysebehandlung quasi-kontinuierlich eine Clearance zu bestimmen, die der Harnstoffclearance äquivalent ist. Das OCM-Verfahren basiert auf den nahezu gleichen Diffusionseigenschaften des Natrium-Ions und des Harnstoffmoleküls durch Zell- und synthetische Membranen (138). Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der Clearance des Natriums und des Harnstoffs (Abb. 8) (95). Bei diesem Verfahren wird im Verlauf einer Dialysebehandlung alle 20 min über eine kurzfristige Änderung der Elektrolytkonzentration der Dialysierflüssigkeit eine aktuelle Messung der Clearance vorgenommen (Abb. 9). Hieraus kann die mittlere Clearance innerhalb einer definierten Zeit (Beginn und Ende der Hämodialyse) genau bestimmt werden (117).

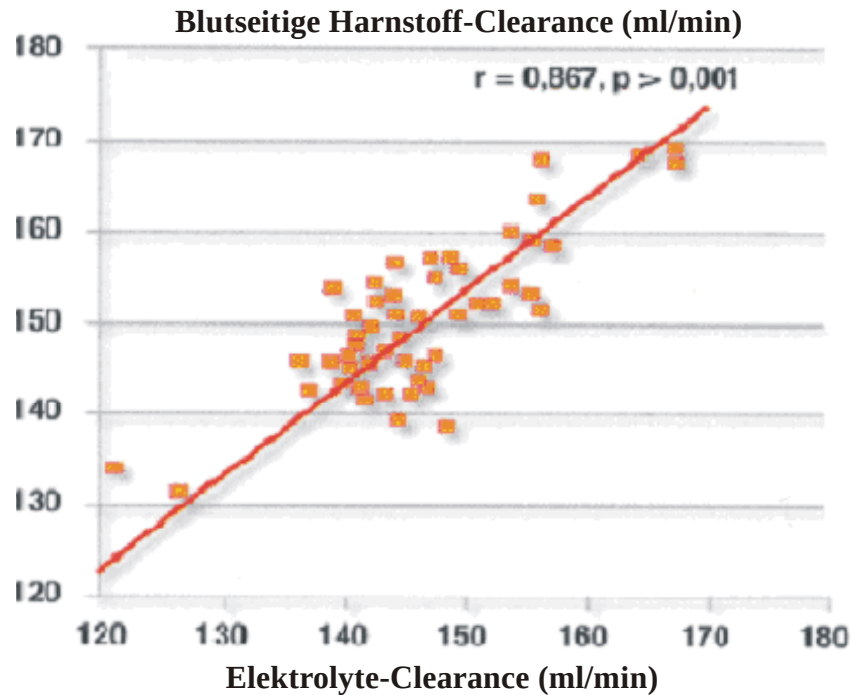


Abb. 8: Beziehung zwischen der Elektrolyteclearance und der blutseitig bestimmten Harnstoffclearance bei dem OCM-Verfahren (95)

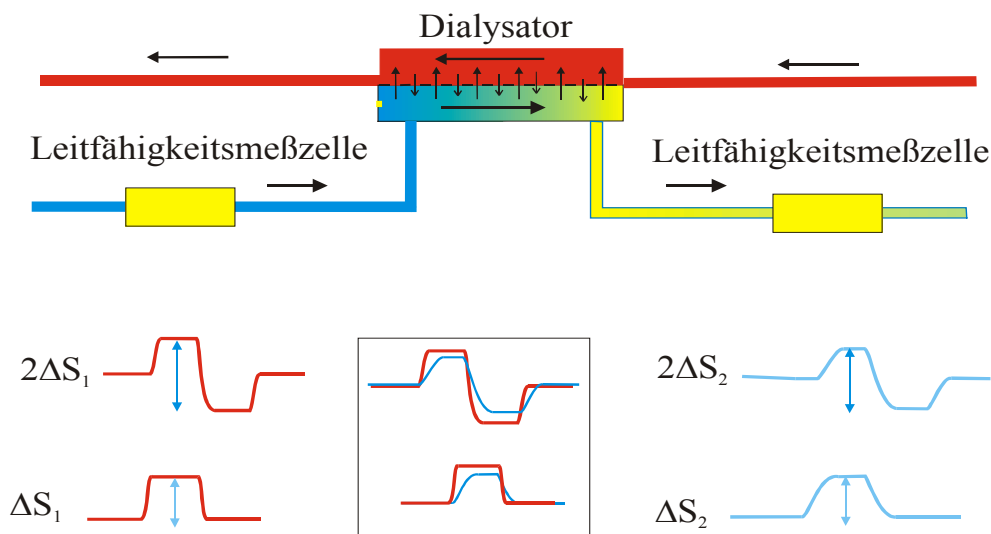


Abb. 9: Prinzip der Clearancemessung über kurzfristige Änderungen der Salzkonzentration der Dialysierflüssigkeit und Messung der elektrischen Leitfähigkeit in Dialysierflüssigkeit und Dialysat (137)

Aus Harnstoffclearance (**K**) und programmierter Behandlungszeit (**t**) berechnet das Dialysegerät **Kt/V**. Die hier noch fehlende Größe (**V**) ist das Harnstoffverteilungsvolumen (**V_{urea}**), welches indirekt mit Hilfe von anthropometrischen Formeln z.B. von Watson oder Hume-Weyers oder Bioimpedanzmessungen näherungsweise ermittelt wird.

2.7.3.3 Kinetische Betrachtung des Stoffaustauschs

Weder die empirisch ermittelte apparative Einstellung der Behandlungsverfahren noch die Blutspiegel von Harnstoff, Kreatinin und anderen harnpflichtigen Substanzen noch die Bestimmung der ausgeschiedenen Substanzmengen haben sich als brauchbar für eine Beschreibung der für einen Patienten individuell notwendigen Behandlungsdosis erwiesen. Lediglich Dauer (12 - 15 Stunden/Woche) und Frequenz der Behandlung (3 mal/Woche) haben sich im Laufe der Zeit als Erfahrungswerte herausgebildet, mit denen bei den meisten Patienten die klinischen Symptome der Urämie langfristig verbessert werden können. Hierbei bleibt der individuelle Bedarf der Therapie für einen einzelnen Patienten, der möglicherweise auch noch eine Restfunktion der eigenen Nieren hat, unberücksichtigt.

Um den Stoffaustausch bei der Hämodialysebehandlung für einen speziellen Patienten genauer zu beschreiben, ist versucht worden, den Stoffaustausch als kinetischen Vorgang zu beschreiben (141;60;59;110;116).

2.7.3.3.1 Allgemeines über Stoffaustauschkinetik

Die Kinetik des Stoffaustauschs geht davon aus, daß die harnpflichtigen Stoffe im Patienten ungleichmäßig im Körperwasser verteilt sind (Abb. 10). Der Raum des Körperwassers setzt sich aus verschiedenen Räumen (Kompartimenten) wie dem Intrazellularraum, dem Extrazellularraum und dem Intravasalraum zusammen (132). Diese Flüssigkeitsräume haben unterschiedliche Größen und sind durch biologische Membranen voneinander abgegrenzt, die von den auszuscheidenden Substanzen überwunden werden müssen. Auch das Blut, welches den Dialysator durchströmt, besteht aus mindestens 2 Kompartimenten, dem Plasmaraum und dem Intrazellularraum der Erythrozyten, der vom Hämatokrit abhängt (144).

Die Elimination eines Stoffes mit Hilfe eines Dialyseverfahrens hängt somit nicht nur von der Clearance, der Anwendungsdauer und frequenz des

Dialyseverfahrens ab, sondern auch von der Generation und der Verteilung der gelösten Stoffe in den unterschiedlich großen Flüssigkeitskompartimenten des Organismus und deren Permeabilität an den zu überwindenden Membranen. So befindet sich Kalium zu über 90 % im Intrazellularraum, Natrium fast ausschließlich im Extrazellularraum. Die folgende Abbildung zeigt für einige Substanzen deren Verteilung in verschiedenen Kompartimente und deren Transportwiderstand an den Membranen, welche diese Kompartimente voneinander trennen. Hierbei werden maximal 3 Kompartimente angenommen. Die Größe der Kompartimente können durch Indikatorverdünnungsmethoden ermittelt werden. Ihre Größe muß daher nicht mit anatomisch vorgegebenen Räumen, z. B. dem Intrazellularraum übereinstimmen.

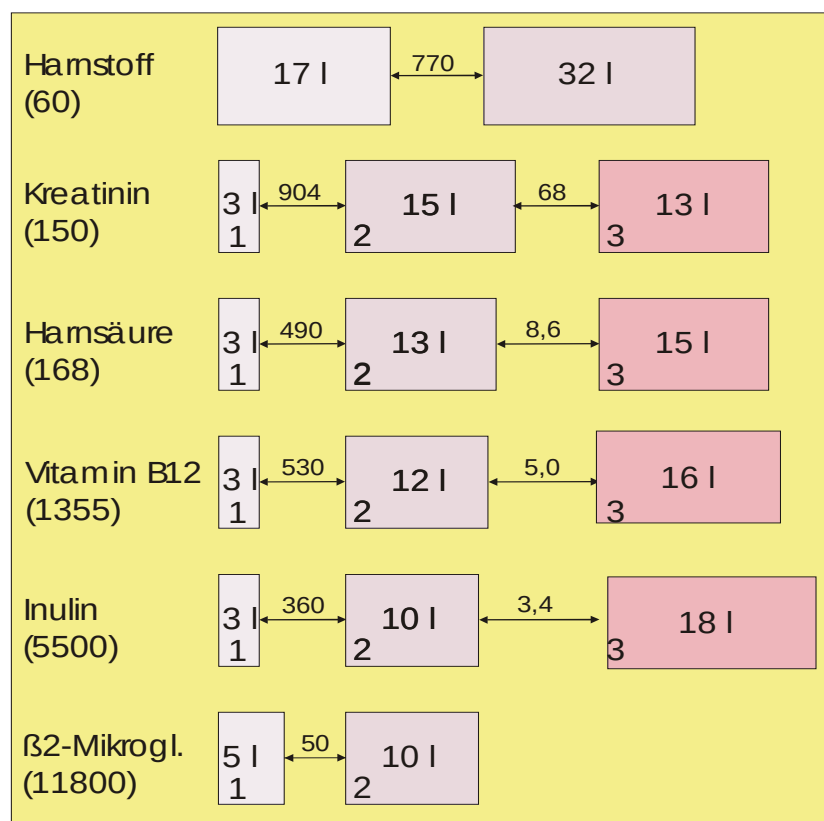


Abb. 10: Größe (l) der Verteilungsräume verschiedener Substanzen im menschlichen Organismus. Rot: Intrazellularraum. Weiß: Extrazellularraum bestehend aus Intravasalraum (links) und interstitiellem Raum (Mitte). Zwischen den Verteilungsräumen ist der jeweilige Transportwiderstand (ml/min) angegeben. (132)

Aus dieser kinetischen Betrachtung des Stoffaustauschs ergibt sich, daß im Gegensatz zur kontinuierlichen Funktion der natürlichen Niere bei einer

intermittierenden Behandlung mit einem Dialyseverfahren niemals stabile Konzentrationen harnpflichtiger Substanzen in den Flüssigkeitskompartimenten erzielt werden können. Vielmehr wird am Ende einer Dialysebehandlung ein Zustand ungleicher Verteilung der harnpflichtigen Substanzen erzeugt, der auch die Aussagekraft der Konzentration bestimmter harnpflichtiger Substanzen nach Abschluß der Behandlung in Frage stellt. So ist z.B. bekannt, daß bei einer Hyperkaliämie die Kaliumkonzentration im Verlauf einer Dialyse rasch bis in subnormale Werte abfällt aber kurze Zeit später wieder rasch ansteigt. Diese Rückverteilung der ausgeschiedenen Substanzen nach Abschluß der Behandlung wird als rebound bezeichnet. Für die meisten Stoffe ist erst 1 Stunde nach Ende einer Hämodialysebehandlung ein erneutes Gleichgewicht vorhanden.

Die Aufteilung der Flüssigkeitsräume in Kompartimente definierter Größe sowie die Kenntnis der Transporteigenschaften der sie begrenzenden Membranen erlaubt es, den Stoffaustausch bei der Behandlung für bestimmte Substanzen mathematisch zu beschreiben. Hierzu eignet sich aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften besonders der Harnstoff, diejenige Substanz, die nach dem Wasser die größte Menge aller auszuscheidenden Substanzen darstellt.

2.7.3.3.2 Harnstoffkinetik Kt/V

Das kinetische Verhalten des Harnstoffs während und im Anschluß einer Dialysebehandlung kann als formale Harnstoffkinetik und mit Hilfe von Näherungsformeln beschrieben werden (21;96).

In der mechanistischen Analyse der Daten der National Cooperative Study wird erstmals die Dosis der Dialyse als **Kt/V** angegeben.(59;104) Hierbei ist sehr vereinfacht **Kt/V** der Exponent einer Funktion, die den Verlauf der Harnstoffkonzentration im Verlauf einer einzelnen Dialysebehandlung beschreibt(142).

$$C_t = C_0 \cdot e^{-\left(\frac{Kt}{V}\right)} \quad \text{Glei. (7)}$$

Hierbei ist

C_t	Harnstoffkonzentration am Ende der Dialyse	mg/dl
C_0	Harnstoffkonzentration zu Beginn der Dialyse	mg/dl
K	Harnstoffclearance	ml/min
t	Behandlungsdauer	min
V	Harnstoffverteilungsraum des Patienten	ml

Der Begriff Kt/V definiert die individuelle Dosis der Dialyse als das Produkt aus Harnstoffclearance und Behandlungsdauer bezogen auf den individuellen Harnstoffverteilungsraum eines Patienten. In dieser vereinfachten Formel ist die Volumenänderung durch Ultrafiltration und die Harnstoffgeneration aber auch eine mögliche Restfunktion der Nieren des Patienten unberücksichtigt.

Aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften, seiner guten Meßbarkeit in klinischen Routinelabors und seiner Verteilung im Körperwasser repräsentiert der Harnstoff kleinmolekulare Urämietoxine, die bei der Dialyse über eine mehr oder weniger genau definierte Clearance im Dialysator aus dem Blut entfernt werden (41;97;130).

Die Dialysedosis Kt/V kann entweder direkt über die Größen K , t und V oder mit Hilfe von Näherungsformeln oder mit Hilfe eines formalen Harnstoffkinetikmodells auf der Basis von Messungen der Harnstoffkonzentration zu Beginn und am Ende einer Hämodialysebehandlung bestimmt werden.

Für die Bestimmung von Kt/V benötigt man die während der gesamten Dialyse angewendete, mittlere Harnstoffclearance, die Dauer der Dialyse (t) und die Größe des Harnstoffverteilungsvolumens (V). Hierbei ist die Dialysedauer diejenige Größe, die am einfachsten mit hoher Genauigkeit bestimmt werden kann. Die Bestimmung der Harnstoffclearance ist demgegenüber mit größeren

Fehlermöglichkeiten behaftet. Die Harnstoffclearance hängt nicht nur von der Charakteristik des Dialysators und den eingestellten Flüssen sondern auch von den während der Dialyse oft wechselnden Strömungsbedingungen und der aktiven Oberfläche der Membran sowie von einer möglichen Rezirkulation des Blutes im extrakorporalen Kreislauf ab. Hinzu kommen Meßfehler bei der Bestimmung des Harnstoffs. Meist besteht eine Diskrepanz zwischen der apparativ eingestellten, vom Arzt verordneten Clearance (Soll-Clearance) und der tatsächlich durch die Behandlung erbrachten Clearance (Ist-Clearance).

Die größte Unsicherheit besteht bei der Ermittlung des Harnstoffverteilungsraums, da dieser für die klinische Routine nur indirekt bestimmt werden kann.

Der Verteilungsraum des Harnstoffs wird in der Regel mit dem Körperwasser gleichgesetzt. Für die Bestimmung des **Körperwassers (TBW)** stehen mehrere Methoden zur Verfügung:

2.7.3.3.3 Bestimmungsmethoden des Harnstoffverteilungsraums

Die einfachste, aber auch am wenigsten genaue Bestimmungsmethode des Körperwassers ist die Veranschlagung eines bestimmten prozentualen Anteils der Körpermasse als Verteilungsvolumen $V_{\%Gew}$ (85;46)

$$V_{\%Gew} = 0.58 \times Gew \quad \text{Glei. (8)}$$

Zu Grunde liegen hierbei jeweils Meßdaten verschiedener Autoren, von denen Durchschnittswerte für den Anteil des Körperwassers am Körpergewicht angegeben worden sind. Von einigen Autoren wird auch der unterschiedliche Fettanteil von Männern und Frauen berücksichtigt, wie z.B. von Lankhorst, der für Frauen einen **TBW** – Anteil von $50.4\% \pm 4.0\%$ und für Männer von $57.6 \pm 7.9\%$ des Körpergewichts angibt (98;109).

Die Streubreite der verschiedenen Angaben des Körperwassers liegt zwischen Werten von 45 bis 55% und 60% des Körpergewichts (106;152).

Stellvertretend für die hier aufgeführten Quellen wird hier die von den meisten Autoren aufgegriffene Beziehung zwischen **TBW** (Glei. 8) und Körpergewicht

W (kg) dargestellt. Sie wird z.B. von Gotch und Sargent oder auch Farrell in ihren Berechnungen verwendet (51;59)

Da diese Formel mit Ausnahme des Körpergewichts keine weiteren Informationen einbezieht, finden individuelle Besonderheiten der Patienten keine Berücksichtigung. Bei der Berechnung von V sind dagegen Kenntnisse vom Anteil des Fettgewebes am Körpergewicht von Bedeutung. Neben der Körpergröße spielt ebenso das Alter eine Rolle, da der Wassergehalt am Körpergewicht und damit auch das Verteilungsvolumen beim Menschen mit zunehmendem Alter in der Regel abnimmt. Ebenso sind Unterschiede im Körperbau von Frauen und Männern mit ihren geschlechtsspezifischen Konstitutionen mit einzubeziehen.

Berechnung des Körperwassers **nach Watson**

Diese Methode stützt sich auf eine Meßreihe, die Watson an über 700 gesunden Frauen und Männern in den Jahren 1979 und 1980 vorgenommen hat (166).

Anhand von Verdünnungsmessung mit Deuterium bzw. Tritium – markiertem Wasser oder Harnstoff ist der Anteil des Körperwassers am Gesamtgewicht dieser Probanden bestimmt worden. Auf Basis dieser Meßwerte hat Watson Gleichungen bzw. Nomogramme entwickelt, mit deren Hilfe abhängig vom jeweiligen Geschlecht unter Einbeziehung von Körpergröße und Körpergewicht und bei Männern des Alters die jeweilige Menge Körperwasser ermittelt werden kann. Es werden folgende Gleichungen für Frauen und Männer getrennt angegeben, wobei zu den beiden Gleichungen auch jeweils die in Bezug auf die Absolutmessungen des **TBW** dazugehörigen Korrelationskoeffizienten (r) angegeben werden.

$$\text{Für Männer : } \mathbf{TBW = 2.447 - 0.09516 A + 0.3362 W + 0.1974 H} \qquad \mathbf{Glei. (9)}$$

$$r^2: 0.70.4\%, \quad p < 0.001, \quad n = 458$$

$$\text{Für Frauen : } \mathbf{TBW = - 2.097 + 0.1069 H + 0.2446 W} \qquad \mathbf{Glei. (10)}$$

$$r^2: 73.6\%, \quad p < 0.001, \quad n = 265$$

Hierbei ist

A das Alter, wird nur bei Männern berücksichtigt (Jahre)

W das Körpergewicht (kg)

H die Körpergröße (cm)

Watson betont in seinen Ausführungen die Rolle des Fettgewebes bei der Ermittlung des Gesamtkörperwassers und weist darauf hin, daß bei Adipositas das Körperwasser zu hoch berechnet wird. Für diesen Fall sieht er die Notwendigkeit der Entwicklung zusätzlicher Formeln zur Ermittlung des **TBW**.

Die Berechnung des Körperwassers nach **Hume-Weyers** beruht auf Messungen an 60 nicht urämischen Versuchspersonen im Alter von 33 bis 85 Jahren, die sich wegen verschiedener Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, akute Bronchitis, Magengeschwür, Angstneurose, unklare abdominelle Beschwerden) in stationärer Krankenhausbehandlung befanden, bei denen klinisch kein Anhalt für eine Wasserretention bestand und die nicht adipös waren. Das Körperwasser wurde als Indikatorverdünnungsmethode mit Tritium bestimmt. Es werden 2 Formeln für Männer und Frauen angegeben, bei denen Größe und Gewicht, nicht aber das Alter berücksichtigt werden. (71)

Für Männer: $TBW = (0.194786 * H) + (0.296785 * W) - 14.012934$ **Glei. (11)**

Für Frauen: $TBW = (0.344540 * H) + (0.183809 * W) - 35.270121$ **Glei. (12)**

Berechnung des Körperwassers nach **Chertow**:

Im Gegensatz zu Normwerten des Körperwassers bei gesunden Personen oder nicht-urämischen Patienten hat Chertow an 3000 Hämodialysepatienten mit Hilfe von Bioimpedanzmessungen (single frequency, low amplitude current 800mA, 50 Hz wrist to ankle BIA Quantum, RJL Systems, Clinton, USA) eine Formel für Dialysepatienten entwickelt, die Alter, Geschlecht, Körpergewicht sowie Diabetes mellitus als Komorbiditätsfaktor berücksichtigt. Das untersuchte Patientenkollektiv hatte ein mittleres Alter von 60 Jahren, 47% der

Patienten waren weiblich, 47% waren afrikanischen Ursprungs, 36% hatten einen Diabetes mellitus (25).

$$\begin{aligned}
 TBW = & - (0.07493713 * age) - (1.01767992 * male) + (0.12703384 * height) \\
 & - (0.04012056 * weight) + (0.57894981 * diabetes) - (0.00067247 * weight^2) \\
 & - 0.03486146 * (age * male) + 0.11262857 * (male * weight) \\
 & + 0.00104135 * (age * weight) + 0.00186104 * (height * weight) \quad \text{Glei. (13)}
 \end{aligned}$$

Hierbei bei haben *male* und *diabetes* die Zahlenwerte 1, *female* und *no diabetes* die Zahlenwerte 0

Der Vergleich der mit dieser Formel berechneten Werte mit der Formel nach Watson und Hume-Meyer zeigt eine Unterschätzung des Körperwassers um 3,5 bzw. 2,6 kg. Hieraus wird der Schluß gezogen, daß Formeln, die an nicht urämischen Versuchspersonen gewonnen werden, das Körperwasser bei Dialysepatienten signifikant unterschätzen ($p < 0,0001$) und demzufolge die hiermit ermittelte Dialyseudosis überschätzen.

Johansson und Mitarbeiter (77) haben bei 165 Peritonealdialysepatienten nach Entleerung der Bauchhöhle Bestimmungen des Körperwassers mit den Watson-Formeln und mit Tritiummarkiertem Wasser (THO) vorgenommen. Hierbei hat das mittlere Körperwasser aller Patienten mit beiden Methoden gut übereingestimmt. Jedoch wird bei fettleibigen Patienten das Körperwasser überschätzt und bei schlanken Patienten unterschätzt. Ebenso wird bei überwässerten Patienten das Körperwasser unterschätzt. Zudem zeigt die Watson-Formel eine beträchtliche intraindividuelle Variabilität verglichen mit den Meßwerten mit THO. Es wird darauf hingewiesen, daß die anthropometrischen Formeln besonders bei fettleibigen und sehr schlanken Personen nur sehr zurückhaltend aussagefähig sind. Aufgrund dieser Messungen werden für Peritonealdialysepatienten folgende Formeln vorgeschlagen.

Für Männer: $TBW = - 10.759 - (0.078 * A) + (0.312 * W) + (0.192 * H)$ Glei. (14)

Für Frauen: $TBW = - 29.994 - (0.0004 * A) + (0.214 * W) + (0.294 * H)$ Glei. (15)

Chumlea et al. (26) legen Untersuchungen an 604 gesunden weißen und 128 schwarzen nordamerikanischen Männern sowie 772 gesunden weißen und 191 schwarzen nordamerikanischen Frauen vor, das Körperwasser wird mit D_2O oder THO bestimmt, die Körperzusammensetzung mit der DEXA-Methode. Hierbei hatten Schwarze in allen Gruppen ein größeres Körperwasser als Weiße. Aus den Ergebnissen werden Formeln entwickelt, die für jede Gruppe gelten und einen großen Bereich des Lebensalters abdecken.

Für Männer (weiß): $TBW = 23.04 - (0.03 * A) + (0.5 * W) - (0.62 * BMI)$ **Glei. (16)**

Männer (schwarz): $TBW = -18.37 - (0.09 * A) + (0.34 * W) - (0.25 * H)$ **Glei. (17)**

Für Frauen (weiß): $TBW = -10.50 - (0.01 * A) + (0.20 * W) + (0.18 * H)$ **Glei. (18)**

Für Frauen (schwarz): $TBW = -16.71 - (0.05 * A) + (0.22 * W) + (0.24 * H)$ **Glei. (19)**

Lee und Mitarbeiter Lee (102) haben 2001 an einer koreanischen Bevölkerung (67 gesunde Versuchspersonen und 101 Dialysepatienten) das Körperwasser mit der Watson-Formel, der Hume-Formel, der Chertow-Formel sowie multifrequenter Bioimpedanzmessung verglichen. Hierbei wird bei der asiatischen Bevölkerung mit allen diesen Formeln das Körperwasser überschätzt. Die beste Näherung ist mit der Watson-Formel erzielt worden. Auf dem Boden dieser Messungen werden für Dialysepatienten einer asiatischen Bevölkerung folgende Formeln zur Bestimmung des Körperwassers vorgeschlagen:

Für Männer: $TBW = -28.3497 + (0.243057 * H) + (0.366248 * W)$ **Glei. (20)**

Für Frauen: $TBW = -26.6224 + (0.262513 * H) + (0.232948 * W)$ **Glei. (21)**

Bei der **anthropometrischen Methode** findet eine genauere Berücksichtigung des Körperfetts statt (45). Hierbei wird den Probanden an vier vorher festgelegten Stellen der rechten Körperhälfte (M. biceps, M. triceps, unterhalb des angulus inferior scapulae und suprailiacal in der mittleren Axillarlinie) mit

Hilfe einer Schublehre, eines sogenannten Kalipers, die Dicke der Hautfalten gemessen. Aus der Summe dieser vier Einzelwerte wird in einem Nomogramm in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Anteil der fettfreien Körpermasse (lean body mass, LBM) abgelesen. Die Ermittlung des Körperwassers V bei bekannten Fettanteil erfolgt dann mit Hilfe der von Pace et al. (129;103)

$$V = 0.73 * \text{LBM} \quad \text{Glei. (22)}$$

Diese Methode ist in einer Versuchsreihe mit 481 Frauen und Männern zwischen 16 und 72 Jahren entwickelt worden. Referenzmethode ist die Messung der Gesamtmenge des Körperfetts über die Körperdichte mit Hilfe der Densitometrie.

Bioelektrische Impedanz Analyse

Die Bioimpedanzanalyse (48) ist eine, in den letzten Jahren sich zunehmend etablierende, einfache Methode zur Bestimmung der Körperkompartimente (174;25). Genutzt wird der Umstand, daß Flüssigkeiten und Gewebe eines Organismus elektrische Ströme unterschiedlich weiterleiten können. So hat das magere Muskelgewebe wegen des höheren Flüssigkeits- und Elektrolytgehaltes eine größere elektrische Leitfähigkeit als das Fettgewebe (52).

Bei den heutzutage zur Verfügung stehenden Geräten werden entweder Wechselströme mehrerer Frequenzen (multifrequente BIA-Messung) oder ein monofrequenter Strom, meist 50 kHz, die Stromstärke bei der Messung liegt bei ca. 800 μA . Gemessen wird hierbei die Resistance (R ; Widerstand eines Leiters bei anliegendem Wechselstrom und damit umgekehrt proportional zum Körperwasser), die Reactance X_c (als Maß für die Körperzellmasse; eine Zellmembran wirkt im Wechselstromfeld wie ein Minikondensator) sowie der Gesamtkörperwiderstand Z (Impedanz) und der Phasenwinkel φ . Er beruht auf der Tatsache, daß bei einer Anordnung von Kondensatoren in einem Wechselstromfeld eine zeitliche Phasenverschiebung Δt auftritt: das

Strommaximum eilt dem Spannungsmaximum voraus. Da der Wechselstrom den Verlauf einer Sinuskurve beschreibt, wird diese Verschiebung in ° (Grad) gemessen und als Phasenwinkelverschiebung $\Delta\varphi$ bezeichnet. Eine reine Zellmembran hätte einen Phasenwinkel von 90°, reines Elektrolytwasser von 0°. Damit ist der Phasenwinkel direkt proportional zur Körperzellmasse.

Die Messung des Phasenwinkels ist in modernen BIA-Geräten mit einer phasensensitiven Elektronik möglich. Während die multifrequenten BIA-Geräte den Flüssigkeitsstatus daraus ermitteln, welche Frequenzen aus dem jeweiligen Frequenzspektrum am besten weitergeleitet werden, nutzen die monofrequenten Geräte die Messung der Phasenverschiebung eines Wechselstroms zur Differenzierung zwischen Intra –und Extrazellulärwasser.

So hat Dumler et al. in einer prospektiven Untersuchung an 39 Dialysepatienten festgestellt (44), daß BIA ein höchst sensitives Instrument zur Bestimmung von Änderungen der Körperzellmasse ist. Auch Pinilla et al. Haben aus Untersuchungen mit 43 Patienten im gleichen Jahr geschlossen, daß die Messung von Resistance und Reactance durch BIA klinisch valide Werte bezüglich Körperzusammensetzung in einem Dreikompartimentenmodell ermöglicht (131). 1997 hat Curtin et al. eine Vergleichsstudie veröffentlicht, bei der er die Körperzellmasse (**BCM**) durch BIA mit über Duale Energie Röntgenabsorptiometrie (DEXA) gemessenen Werten bei 226 Personen verglichen worden war (30), eine hohe Übereinstimmung vor allem bei übergewichtigen Personen gezeigt hat. Auch Chertow et al. haben in einer Untersuchung bei 3000 Dialysepatienten berichtet, daß der nach Größe korrigierte Impedanzindex valide ist und zuverlässig mit dem **TBW** korreliert (25)

Mit der BIA können das Gesamtkörperwasser bestimmt und die fettfreie Masse (Lean Body Mass **LBM**), die Körperzellmasse (Body Cell Mass **BCM**) sowie die extrazelluläre Masse (Extra-Cellular Mass **ECM**) berechnet werden. . Die Bestimmung der Fettmasse ist lediglich indirekt durch die Differenzbestimmung zwischen Körpergewicht und **LBM** möglich (52).

Bei der BIA-Messung handelt es sich um eine elektrische Widerstandsmessung des Körpers. Die Berechnung der übrigen Werte erfolgt auf der Grundlage verschiedener Annahmen (z.B. Wassergehalt der fettfreien Masse) und Validierungsstudien gegenüber verschiedenen Referenzmethoden wie z.B. der Isotopendilution, der Densitometrie oder der Neutronen-Aktivierungsanalyse. Eine Weiterentwicklung der ersten Monofrequenzgeräte und der gängigen Mehrfrequenzgeräte stellt die sogenannte Impedanz-Spektroskopie dar, bei der ein in einem weiten Frequenzbereich gemessen wird. Hierdurch wird eine bessere, fraktionierte Bestimmung des Körperwassers als Extra- und Intrazellulärwasser möglich. Probleme bereiten vor allem eine veränderte Hydratation der fettfreien Masse, so z.B. bei niereninsuffizienten Patienten. Hämodialysepatienten sollten daher stets im Anschluss an die Dialysesitzung gemessen werden. Da bei den der Auswertung zugrundeliegenden Algorithmen Näherungs- und standardisierte Werte vorausgesetzt werden, müssen die Messwerte prinzipiell für die jeweils zu untersuchende Patientenkollektive validiert werden. Der Fehler der BIA liegt bei sorgfältiger Durchführung bei wiederholter Messung an der gleichen Versuchsperson unter 5%.

Bei der Impedanzmessung können verschiedene Meßstrecken gewählt werden: Hand-Fuß (Abb.11), Hand-Hand, Fuß-Fuß sowie beide Hände gegen beide Füße.

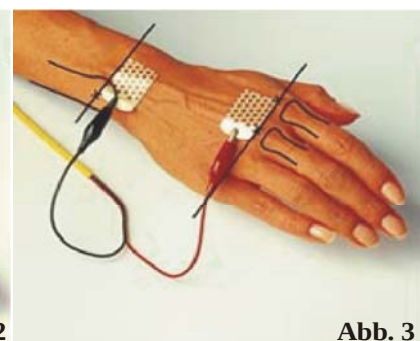
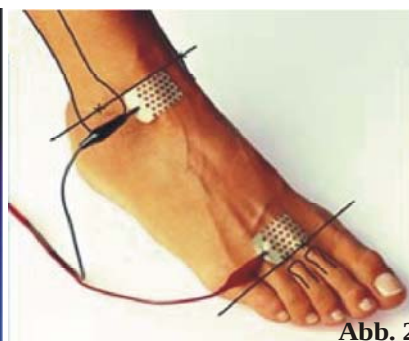
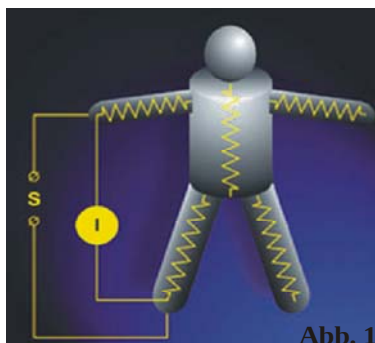


Abb. 11: Ableitemethoden zur Bioimpedanzmessung

Durch ihre einfache Durchführbarkeit, ihren nicht-invasiven Charakter und die schnelle, nicht belastende Messung (etwa 5 Minuten pro Messung) eignet sich dieses Verfahren für die Routinemessung auch im ambulanten Einsatz.

Labormethoden zur Bestimmung des Körperwassers

Neben diesen „klassischen“ anthropometrischen Methoden werden sensitive biophysikalische Verfahren eingesetzt, mit deren Hilfe die Zusammensetzung und das Verhältnis der verschiedenen Körperkompartimente zueinander ermittelt werden können. Hierzu zählen die Neutronen-Aktivierungsanalyse, die Isotopen-Dilution, die Densitometrie, die Bestimmung des Ganzkörper-Kaliumgehalts, die Bioelektrische Impedanzanalyse sowie das DEXA-Verfahren (167)

Die **Neutronenaktivierungsanalyse** mißt den Stickstoffgehalt des Körpers. Unter Annahme des mittleren Stickstoffgehaltes im Körpereweiß von 16% kann dieser in Körperprotein umgerechnet werden. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, über den differenten Kohlenstoffgehalt von Fett und Protein aus dem Ganzkörper-N die Fettmasse zu bestimmen.

Mit Hilfe der gezielten Neutronenbestrahlung des Körpers können neben Fett und Protein weitere chemische Kompartimente wie z.B. Kalzium, Phosphor, Magnesium und Kohlenstoff in vivo bestimmt werden, da jedes Element spezifische γ -Strahlen nach Anregung emittieren, die wiederum mit geeigneten Detektoren erfasst und ausgewertet werden können. Die Messung erfolgt dabei in mehreren Körperabschnitten definierter Länge, die Strahlendosis beträgt dabei zwischen 40 und 60 mrem oder 0,4 – 0,6 mSv.

Die in-vivo-Neutronenaktivierung ist im Vergleich zu anderen Ansätzen die kostenintensivste Methode jedoch auch mit Abstand die Genaueste. Aufgrund des hohen apparativen Aufwands und den damit verbundenen hohen Kosten, der fehlenden Mobilität, der Notwendigkeit besonders geschulten Personals sowie der Strahlenbelastung für den Patienten ist ein Einsatz für Routineuntersuchungen nicht geeignet. Der wissenschaftliche Informationsgewinn dieser Untersuchung ist jedoch sehr groß, der Fehler mit 1% außerordentlich gering ist.

Mit dem **Isotopen-Dilutionsverfahren** (88) ist eine Berechnung, jedoch keine direkte Messung des Körperwassers möglich. Die Bestimmung des Gesamtkörperwassers beruht auf dem Prinzip der Isotopenverdünnung. Die Messung erfolgt dabei mit Hilfe radioaktiver oder stabiler Isotope wie z.B. $^3\text{H}_2\text{O}$, D_2O oder H_2^{18}O im nüchternen Zustand : Nach Probennahme von Blut, Speichel, Urin oder Atemluft zur Bestimmung der Hintergrundanreicherung wird das Isotop, der sogenannte „Tracer“ oral oder i.v. verabreicht. Nach 4 Stunden ist schließlich eine vollständige Verteilung des Isotops erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird eine erneute Probe entnommen. Die anschließende Analyse erfolgt im β -Zähler ($^3\text{H}_2\text{O}$) bzw. im Isotopenverhältnis-Massenspektrometer (D_2O oder H_2^{18}O). Deuterium kann mittels Infrarotabsorption gemessen werden; aufgrund der geringeren Empfindlichkeit im Vergleich zum Massenspektrometer ist jedoch eine höhere Tracerdosierung erforderlich. Aus den gemessenen Werten lassen sich dann direkt die fettfreie Masse und indirekt die Fettmasse errechnen. Eine Unterscheidung zwischen Intra- und Extrazellulärflüssigkeit ist ohne einen zusätzlichen Tracereinsatz nicht möglich.

Die **Densitometrie** beruht auf der Bestimmung des spezifischen Gewichts (der Masse) des gesamten Körpers unter Berücksichtigung der gasgefüllten Körperkompartimente (vor allem der Lunge). Die Messung des spezifischen Gewichts erfolgt dabei über den Auftrieb des Körpers im Wasser. Hierbei wird der Körper unter Wasser gewogen und das Lungenvolumen gesondert bestimmt. Das Gasvolumen wird mit gemittelten Volumina bestimmt und bewegt sich, je nach Testperson, zwischen 50 ml und 300 ml. Die Dichte wird aus dem Quotienten Gewicht/Volumen berechnet. Das Volumen ergibt sich aus der Differenz von Gewicht – Unterwassergewicht.. Mittels mathematischer Gleichungen kann aus den gemessenen Werten auch die Fettmasse berechnet werden.

Das Verfahren ist sehr aufwendig und für schwerkranke Patienten nicht geeignet, ebenso wenig für kleine Kinder. Wichtige Einflußgrößen sind auch bevölkerungsspezifische und altersabhängige Schwankungen der Dichte der fettfreien Masse sowie unterschiedliche Knochendichten. Durch diese Einschränkungen, aufwendigen Meßschritte und erforderlichen Korrekturschritte bei der Berechnung der Zielparameter ist auch dieses Verfahren für einen Routineeinsatz nicht geeignet. Der Fehler dieser Methode wird mit 5% angegeben.

Die **Gesamtkörper-Kalium-Messung** macht sich die Tatsache zu nutze (29;38), daß die Fettmasse nahezu kaliumfrei ist und der Gehalt der fettfreien Masse an Kalium für beide Geschlechter bekannt. Er beträgt für Männer 68,1 mol/kg KG und für Frauen 64, 1 mol/kg KG. Während früher häufig mit Hilfe der multiplen Isotopendilution radioaktiver Tracer (^3H , ^{22}Na) das Ganzkörperkalium bestimmt wurde (28), wird heute in der Regel die Ganzkörperzählung des stabilen, natürlichen Isotops ^{40}K in einer Ganzkörperkamera bevorzugt. Die Berechnung der fettfreien Masse ist entsprechend dem oben genannten Gehalt an Kalium in der Zelle bei Männern und Frauen unterschiedlich. Bei sehr dicken Menschen ist das Meßsignal geschwächt und muß daher durch zusätzliche Messungen (z.B. Hautfaltendicke) korrigiert werden. Der apparative Aufwand macht dieses Verfahren trotz seiner guten Reproduzierbarkeit ungeeignet für einen Routineeinsatz.

Mit Hilfe der **DEXA-Methode** (Dual Energy X-ray Absorptiometry) läßt sich der menschliche Körper in drei Kompartimente (30), die Fettmasse, die Knochenmasse und die fettfreie Masse unterteilen. Die Untersuchung der Körperzusammensetzung wird mit einem Röntgengerät mit geringer Strahlendosis durchgeführt. Die Röntgenröhre emittiert Photonenstrahlen zweier verschiedener Energien (40 keV und 80 keV). Diese Strahlung wird bei Durchdringung des Körpers je nach Gewebeart unterschiedlich stark absorbiert. Die Reststrahlung wird vom einem Detektorsystem erfaßt. Eine Ganzkörper-

rmessung dauert hierbei lediglich 20 Minuten und ist mit einer geringen Strahlenbelastung von etwa 5 bis 7 μSv behaftet. Die erfaßten Meßdaten müssen schließlich aufwendig verarbeitet und rechnergestützt ausgewertet werden, erlauben jedoch die getrennte Bewertung unterschiedlicher Körperkompartimente wie Mineralien, Fett, Muskelmasse sowie mineral- und fettfreiem Gewebe.

Die Erfassung der Körperzusammensetzung steht in Abhängigkeit zum Körpergewicht, das heißt, daß das Körpergewicht bei einer Ganzkörpermessung durch Addition der einzelnen Organgewichte berechnet werden kann. Die Präzision der Meßwerte wird für die einzelnen Zielgrößen unterschiedlich angegeben und liegt z.B. für die Fettmasse und die fettfreie Masse bei einer SD < 1 kg. Aufgrund verschiedener Probleme bei der Auswertung (z.B. großen Gewebetiefen oder Gewebeüberlagerungen) kann jedoch die DEXA-Methode trotz guter Genauigkeit der ermittelten Zielgrößen nicht als „Gold-Standard“ bezeichnet werden. Zusätzlich macht der hohe apparative Aufwand der Messung und der Auswertung und die damit verbundenen hohen Kosten der Messung dieses Verfahren nur bedingt tauglich für den Routineeinsatz.

Berechnung des Harnstoffverteilungsraums

Es existieren nur wenige Untersuchungen über eine direkte Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums.

Kloppenburg (87) hat bei 7 Dialysepatienten den Harnstoffverteilungsraum mit ^{13}C -markiertem Harnstoff als Indikatorverdünnungsmethode bestimmt. Hierbei war der 13 -markierte Harnstoffverteilungsraum mit 40,3 l deutlich geringer als der mit Hilfe der Watson-Formeln bestimmte Verteilungsraum 43,0 l (146).

Auch mit Hilfe der Harnstoffkinetik kann das Harnstoffverteilungsvolumen bestimmt werden (Daugirdas), wenn die Harnstoffclearance und die Dialysezeit bekannt sind. In diesen Untersuchungen bei Dauerdialysepatienten ist das Harnstoffverteilungsvolumen kleiner als das mit anthropometrischen Formeln gemessene Körperwasser. In einer anderen Untersuchung haben Himmelfarb et

al. bei Patienten mit akutem Nierenversagen jedoch ein größeres Harnstoffverteilungsvolumen gefunden als mit den anthropometrischen Formeln. Gegenüber den anthropometrischen Formeln hat Dumler (44) bei Dauerdi-lysepatienten die beste Näherung zum Harnstoffverteilungsraum bei Messungen mit einer Bioimpedanzmethode gesehen.

2.7.3.3.4 Berechnung von Kt/V mit Nahrungsformeln

Die am einfachsten zu bestimmende Größe, in die indirekt sowohl das Produkt aus Clearance und Behandlungsdauer als auch das Verteilungsvolumen eingeht, ist die relative Harnstoffreduktion (urea reduction ratio, **URR**). (128)

$$URR = \frac{C_0 - C_t}{C_0} = \left(1 - \frac{C_t}{C_0}\right) \times 100 \quad \text{Glei. (23)}$$

Sie kann ohne weitere Messungen aus den Harnstoffwerten zu Beginn und am Ende einer Dialysebehandlung ermittelt werden.

Die Berechnung des **Kt/V**-Wertes zur Qualitätskontrolle der Dialysetherapie erfolgt meist über Nahrungsformeln, die auf einer Bestimmung der **URR** beruhen und die von verschiedenen Autoren an Untersuchungen bei verschiedenen Patientenstichproben ermittelt worden sind. Die am häufigsten verwendeten Formeln sind die von Daugirdas.

$$Kt/V = -\ln\left(\frac{C_t}{C_0} - 0,008 \times t - \frac{UF}{W}\right) \quad \text{Glei. (24)}$$

Daugirdas I non equilibrated

Hierbei ist

- C_0 Harnstoffkonzentration zu Beginn der Dialyse (mg/dl)
- C_t Harnstoffkonzentration am Ende der Dialyse (mg/dl)
- t Behandlungsdauer (Std.)

UF die Größe der Ultrafiltration l/Behandlung (L)

W Körpergewicht (kg)

Diese Formel wird von Daugirdas (Daugirdas I) als first generation, non-equilibrated, single pool **Kt/V** bezeichnet (31;34;36), da die Harnstoffprobe unmittelbar nach Ende der Behandlung entnommen wird, bevor es zu einer Rückverteilung des Harnstoffs aus einem zweiten Kompartiment gekommen ist. Da diese Formel **Kt/V** bei Werten über 1,3 überschätzte, wurde von Daugirdas eine zweite Näherungsformel (Daugirdas II) als sogenannte second generation, single pool, variable volume **Kt/V** entwickelt (37). Diese Formel gilt für einen Bereich von **Kt/V** 0,7 - 2,1 und ist mit einem geringeren Fehler behaftet als die Formel der ersten Generation. Diese Formel wird heute in den meisten Fällen für klinische Zwecke verwendet.

$$Kt/V = -\ln\left(\frac{C_t}{C_0} - 0,008 \cdot t\right) + \left(4 - 3,5 \cdot \frac{C_t}{C_0}\right) \cdot \frac{UF}{W} \quad \text{Glei. (25)}$$

Daugirdas II, non equilibrated

Eine weitere approximierte Formel wird vorgeschlagen, mit der mit Hilfe der Formel Daugirdas II (**_{sp}Kt/V**) auch ohne eine Bestimmung des äquilibrierten Harnstoffwertes ein **Kt/V**-Wert, der einem 2-Kompartimentmodell entsprechen soll, berechnet werden kann. Diese Formel wird von Daugirdas als double pool, equilibrated **Kt/V** bezeichnet (33;35).

$$_{dp}Kt/V = _{sp}Kt/V - 0,6 \cdot \left(_{sp}Kt/V\right)/t + 0,03 \quad \text{Glei. (26)}$$

Daugirdas equilibrated

Weitere Näherungsformeln sind von verschiedenen Autoren entwickelt worden (Tab. 3). Außer bei der Formel von Gotch fußen alle diese Formeln auf der Bestimmung der urea reduction ratio **URR**. Diese Formeln geben die Beziehung von **Kt/V** zu **URR** bei den verschiedenen untersuchten Patientenstichproben wider (5). Alle Formeln sind nur dann repräsentativ für die Qualität der Dialyse,

wenn drei Dialysebehandlungen pro Woche durchgeführt und wenn die Harnstoffwerte in der Wochenmitte abgenommen werden. Keine dieser Formeln berücksichtigt die Restfunktion der Nieren des Patienten. Nur in den Formeln von Daugirdas findet das Körpergewicht der Patienten Berücksichtigung. Nur in der Formel von Gotch findet die Harnstoffgeneration (**PCR**) Berücksichtigung.

Barth	(13)	$Kt/V = 0.031((Co-Ct)/Co \times 100) - 0.66$
Basile	(24)	$Kt/V = 0.023((Co-Ct)/Co \times 100) - 0.284$
Calzavara	(19)	$Kt/V = (Co-Ct)/((Co+Ct)/2)$
Gotch,Sargent	(59)	$Kt/V = -\ln[1/1-((1.84 \times t \times PCR_n - 10^{-4})/Co)]$
Ijely	(72)	$Kt/V = 0.018((Co-Ct)/Co) \times 100$
Jindal	(75)	$Kt/V = 0.04((Co-Ct)/Co \times 100) - 1.2$
Kerr	(80)	$Kt/V = 0.024((Co-Ct)/Co \times 100) - 1.48$
Keshaviah	(82)	$Kt/V = 1.162 \ln (Co/Ct)$
Lowrie	(106)	$Kt/V = \ln(Co/Ct)$

Tabelle 3: Näherungsformeln verschiedener Autoren für die Berechnung von Kt/V, Eine vergleichende Untersuchung einer Patientenstichprobe mit einigen dieser

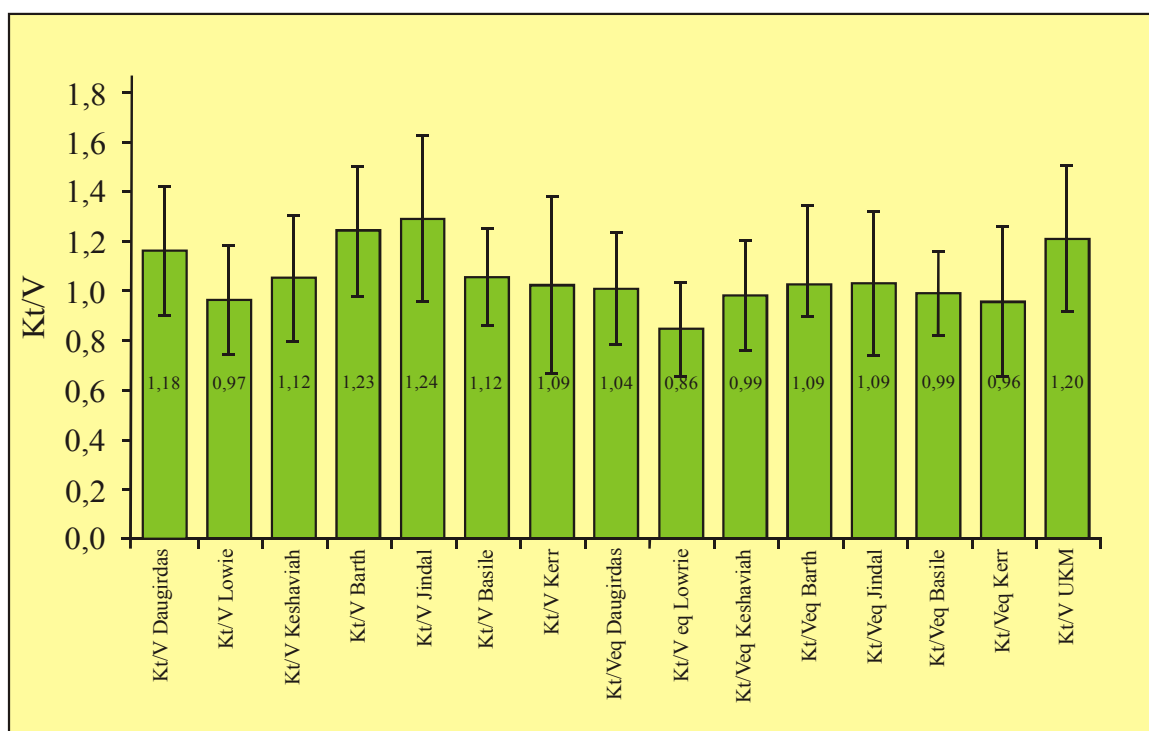


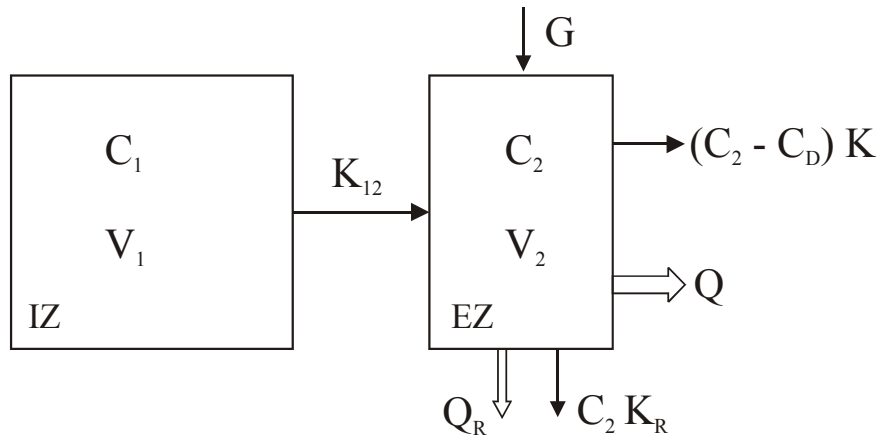
Abb. 12: Mittelwerte und Standardabweichung der Berechnungen von Kt/V mit Hilfe Verschiedener Näherungsformeln am gleichen Patientenkollektiv (Kovacic)

Formeln (Abb. 12) zeigt beträchtliche Unterschiede der **Kt/V**-Werte: **Kt/V** 0,86 - 1,24 bei einer Standardabweichung von +/- 0,15 - 0,3 (163)

2.7.3.3.5 Berechnung von Kt/V mit formaler Harnstoffkinetik

Unter Harnstoffkinetik versteht man die Beschreibung des Austausches des Harnstoffs bei der Dialyse mit einem mathematischen Modell (41;112;), das die Größe der Flüssigkeitskompartimente (Intrazellularraum, Extrazellularraum, Intravsal-raum), die Generation des Harnstoffs und die Transporteigenschaften an den zu überwindenden Membranen (Zellmembran, Kapillarmembran, Dialysator-membran berücksichtigt. Als “formale Harnstoffkinetik” wird die Lösung des Gleichungssystems, das einem solchen Harnstoff-Modell zugrunde liegt, für den Einzelfall bezeichnet (114;157).

Harnstoff verteilt sich im Körperwasser in einem Volumen, das etwas kleiner als das Gesamt-Körperwasser ist (32;74). Harnstoff ist elektrisch neutral und nicht an andere Substanzen gebunden und zwischen den Flüssig-keitskompartimenten gut austauschbar. Als Endprodukt des Amino-säurestoffwechsels entspricht seine ausgeschiedene Menge dem Proteinumsatz. Aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften (8;50;54;55;79;147) kann die Kinetik des Harnstoffs während der Hämodialyse und verwandter Verfahren mit einem 2-Kompartiment-Modell beschrieben werden, dessen beide Räume in etwa dem intra- und dem extrazellulären Volumen entsprechen (Abb. 13).



2poolK
S. Stiller

Abb. 13: Schema eines formalen Harnstoff-Kinetik-Modells.

An diesem Modell kann die Kinetik von Harnstoff mit folgendem Gleichungs-System beschrieben werden:

$$\frac{d(V_1 C_1)}{dt} = K_{12} (C_1 - C_2) \quad \text{Glei. (27)}$$

$$\frac{d(V_2 C_2)}{dt} = K_{12} C_1 - (K_{12} + K_g) C_2 + G \quad \text{Glei. (28)}$$

mit $V_2 = V_{2,0} - q t$

$$K_g = K + q \left(1 - \frac{K}{Q_{eff}}\right)$$

$$Q_{eff} = Q_b (0,94 - 0,028 Hk)$$

Die Bezeichnungen bedeuten:

V_1 und V_2 intra (IZ)- und extra(EZ)-zelluläres Volumen (genauer Harnstoffverteilungsraum) (l)

C_1 und C_2 intra- und extrazelluläre Harnstoffkonzentration

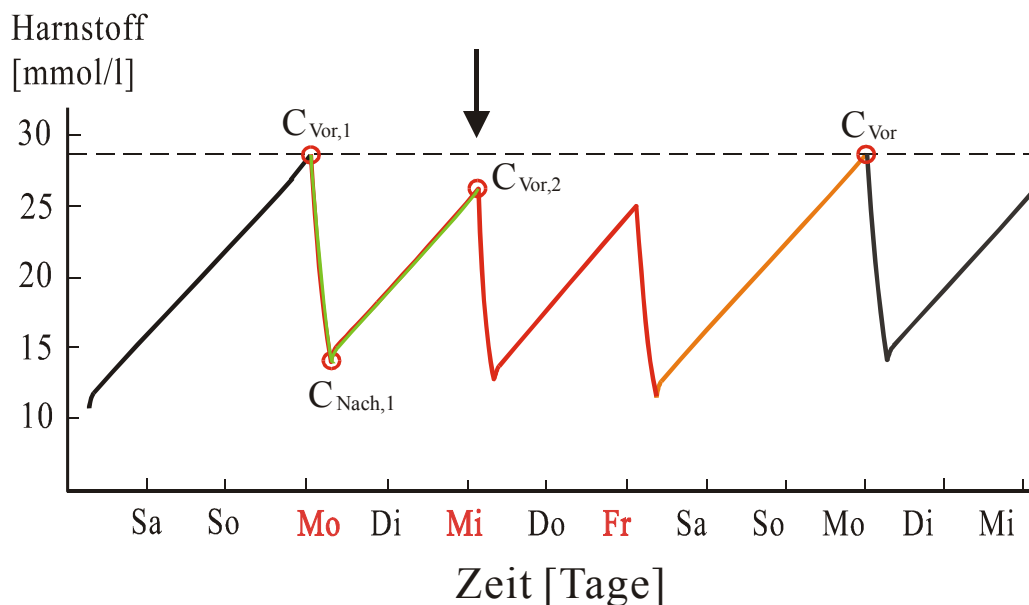
G Harnstoffgenerationsrate

K Clearance des Dialysators (ml/min)

K_{12} Massentransferkoeffizient des Harnstoffs zwischen V_1 und V_2

K_g	gesamt Clearance (ml/min)
q	Filtrationsrate (ml/min)
Q_{eff}	effektiver Blutfluß (ml/min)
Q_b	Blutfluss während der Hämodialyse (ml/min)
Q_R	Harnmenge der Nieren des Patienten (ml/Tag)
Hk	Hämatokrit (%)

In diesem Gleichungssystem werden die Parameter V_1 , V_2 , K , q , Q_b und Hk als bekannt angenommen. Formale Harnstoffkinetik heißt nun, dieses Gleichungssystem für gegebene Werte der genannten Parameter zu lösen, d. h. die Funktionen $C1(t)$, $C2(t)$ und die noch unbekannten Parameter K und G für einen Dialysezyklus oder den Wochenzyklus zu bestimmen (Abb. 14). Der Dialysezyklus ist bestimmt durch die Dialysezeit t_D und die Länge des dialysefreien Intervalls t_F . Für den Dialyse-Wochenzyklus wird angenommen, daß die Dauer aller Dialysen in einer Woche gleich ist. Da die Gleichungen nicht analytisch lösbar sind, verlangt deren Lösung ein numerisches Verfahren.



WbProfil.cdr
(unique light, 15)

Abb. 14: Dialysezyklus und Wochenzyklus: Der Dialysezyklus umfaßt eine Dialyse und die anschließende dialysefreie Zeit (von $C_{vor,1}$ bis $C_{vor,2}$), der Wochenzyklus dauert vom Beginn einer Dialyse (hier am Montag bis zum Anfang der Dialyse am folgenden Montag (von $C_{vor,1}$ bis C_{vor} , grün + rot).

Dialysezyklus bedeutet dabei der Zeitraum der Dialyse und des anschließenden dialysefreien Intervalls bis zur nächsten Dialyse. Der Wochenzyklus umfaßt beliebig viele Dialysebehandlungen innerhalb einer Woche. Die Lösung sowohl über den Dialysezyklus als auch über den Wochenzyklus bedingt, daß die Harnstoffkonzentration 3 mal bestimmt werden muß: zum Beginn und am Ende einer Dialyse und vor dem Beginn der folgenden Dialyse. Führt man aber zusätzlich noch die Annahme ein, daß der Wochenzyklus stationär ist, d.h. daß die Harnstoffkonzentration am Ende und am Anfang des Wochenzyklus gleich ist, kann auf die dritte Harnstoffmessung verzichtet werden. Das Gleichungssystem kann dann nur für die Harnstoffkonzentration vor und nach einer einzelnen Dialyse innerhalb des Wochenzyklus gelöst werden. Hierbei werden die unbekannten Parameter solange variiert bis sie die gemessenen Harnstoffkonzentrationen zu Beginn und Ende der Dialyse erfüllen.

Als Ergebnis kann mit einem solchen Modell sowohl **Kt/V** als auch die mittlere Harnstoffkonzentration (**TAC**) und die Harnstoffclearance (Ist-clearance) innerhalb des Wochenzyklus sowie die ausgeschiedene Harnstoffmenge unter Berücksichtigung der Nierenrestfunktion ermittelt werden.

2.7.3.3.6 Das Harnstoff-Kinetik-Programm nach Stiller&Mann

In diesem Programm ist die Lösung des oben beschriebenen Gleichungssystems sowohl für einen Dialysezyklus, als auch für den Wochenzyklus realisiert. Die einmal gerechneten Fälle werden in einer Datenbank gespeichert und die angesammelten Daten können statistisch ausgewertet werden (110;154;157).

Die Eigenschaften dieses Programms sind im folgenden näher beschrieben:

Das Programm bietet im einzelnen:

- Berechnung von **Kt/V** , **PCR** , **TAC**
- für 1 bis 7 Dialyse in der Woche

- Erkennung von Fehlern in den Eingabedaten und im Ergebnis
- Therapieplanung mit Vorgabe von ***Kt/V***, ***TAC*** oder ***Qb***
- Auswahl eines Dialysators
- Graphische Darstellungen
- Verfolgung zeitlicher Entwicklungen
- Einfache Statistik für eine Patientengruppe: Mittelwert, Standardabweichung, Korrelation, Regression
- Dokumentation: In einer Datenbank werden für jeden Patienten die Daten jeder Dialyse und die berechneten Ergebnisse gespeichert.

Eingabedaten

Die benötigten Daten sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt, sie unterteilen sich in 3 Datensätze:

Personaldaten	Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht Datum der ersten Dialyse
Physiologische Daten	Trockengewicht, Körpergröße, Anteil Körperfett, Hämatokrit, Gesamtprotein, residuelle Clearance der eigenen Nieren
Dialysedaten	Dialysedatum, Dialysemethode (HD, HF, HDF) Dialysetage (Mo Di Mi Do Fr Sa So) Dialysezeit Dialysator, Blut- und Dialysatfluss Harnstoffkonzentration im Serum vor und am Ende der Dialyse Körpergewicht vor und nach der Dialyse

Tabelle 4: Eingabedaten für das Harnstoff-Kinetik-Modell

Die Personaldaten brauchen nur einmal erfaßt werden und bleiben im Rechner gespeichert. Aus dem Trockengewicht (Sollgewicht), der Körpergröße, dem Alter und dem Geschlecht wird die Größe des Verteilungsvolumens, sofern

nicht mit anderen Methoden gewonnene Meßwerte eingegeben werden, entweder nach **Watson** geschätzt oder wenn der Fettanteil bekannt ist, nach folgender Beziehung berechnet: $V = 0.723 \text{ Gew} (1 - \text{Fettanteil})$.

Berechnung der Kenngrößen Kt/V , PCR , MHK

Als ein Ergebnis der Berechnung wird das Wochenprofil der Harnstoffkonzentration im Verlauf einer Woche mit den berechneten Werten von **Kt/V** , **PCR** und der mittleren Harnstoffkonzentration (**TAC**) angezeigt (Abb. 15). Die Konzentrationen C_{vor} und C_{nach} und das Dialysedatum sind dem richtigen Wochentag zugeordnet.

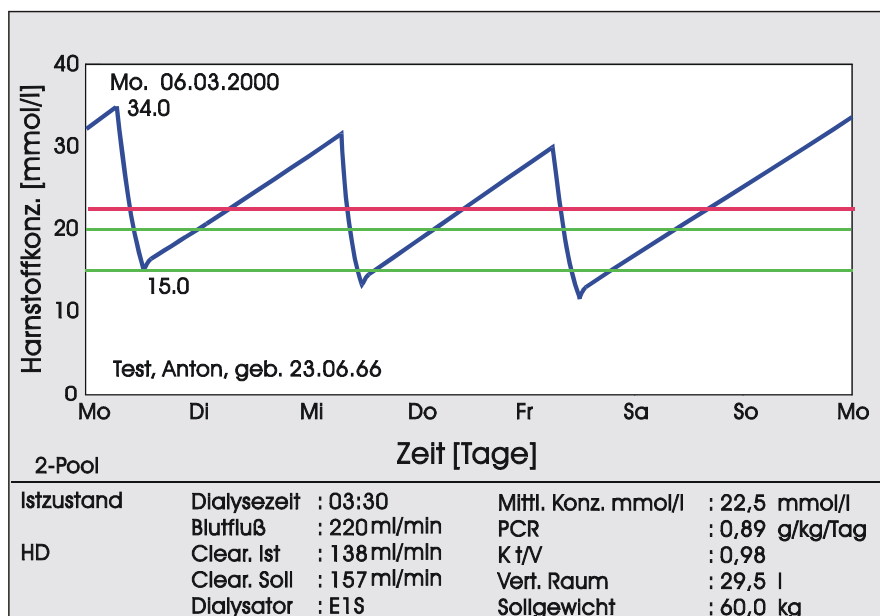


Abb. 15: Wochenprofil der Harnstoffkonzentration. Die rote Linie zeigt die mittlerekonzentration. Idealer Weise sollte sie zwischen den grünen Linien liegen. Links sind das Datum der Dialyse und die Konzentrationen C_{vor} und C_{nach} eingetragen.

Clear.Ist (links unter dem Profil) gibt den Wert der Clearance wieder, der aus den Harnstoffkonzentrationen vor und nach der Dialyse berechnet wurde, d.h. die Clearance, die der Patient tatsächlich erhalten hat. Clear.Soll ist die Clearance, die sich aus den Dialysedaten Blut- und Dialysatfluss, Hämatokrit, Dialysezeit für den eingesetzten Dialysator ergibt, d.h. die Clearance, die der Patient aufgrund dieser Daten eigentlich erhalten haben müsste. Wenn Clear.Ist grösser als Clear.Soll ist, kann das folgende Ursachen haben:

- Meßfehler in C_{vor} (zu hoch) oder C_{nach} (zu niedrig)
- Blutabnahme nach Dialyse bei falscher Abnahmetechnik
- Dialysezeit zu klein angegeben
- Blut- oder Dialysatfluß zu klein angegeben

Zeigt andererseits Clear-Ist einen wesentlich kleineren Wert als Clear-Soll (über 30%), so kann der Grund dafür sein:

- Messfehler in C_{vor} (zu niedrig) oder C_{nach} (zu hoch)
- Shuntrezirkulation
- Falsche Entnahme der Blutproben, so daß eine Verfälschung durch den Konzentrationsausgleich erfolgt ist,
- Dialysezeit zu lang angegeben
- Blut- oder Dialysatfluß zu klein angegeben

Im Gegensatz zu den Näherungsformeln zur alleinigen Bestimmung von Kt/V erlaubt das Stiller&Mann-Modell auch eine Therapieplanung. Hierbei werden auf dem Boden der Berechnung der Daten eines Patienten für einen gewünschten Wert von Kt/V die notwendigen Blutflüsse oder auch der notwendige Dialysator sowie die notwendige Dialysedauer ermittelt.

Für den aktuell eingesetzten Dialysator oder einen anderen (eine Liste der gängigen Dialysatoren ist in der Datenbank gespeichert) kann je ein neuer Wert für den Blutfluss oder die Dialysezeit gefunden werden, damit die vorgegebene Dialysedosis erreicht wird.

Das Diagramm (Abb. 16) zeigt die Kennlinie gleicher Kt/V -Werte (A) für den eingesetzten Dialysator ES1 und (B) für einen neu gewählten Dialysator F50. Auf jeder Kennlinie kann ein Punkt gleicher Kt/V -Werte verschoben werden, für den auf der Ordinate der Blutfluss und auf der Abszisse die Dialysezeit angezeigt wird. Z.B. würde für eine Dialyse von 4 Stunden und einen Blutfluss

von 277 ml/min der vorgegebene Wert $Kt/V = 1.3$ erreicht. Für den Fall, dass kein höherer Blutfluss möglich wäre, müsste die Zeit auf 4:35 Stunden verlängert werden, um das Kt/V -Ziel 1,3 zu erreichen.

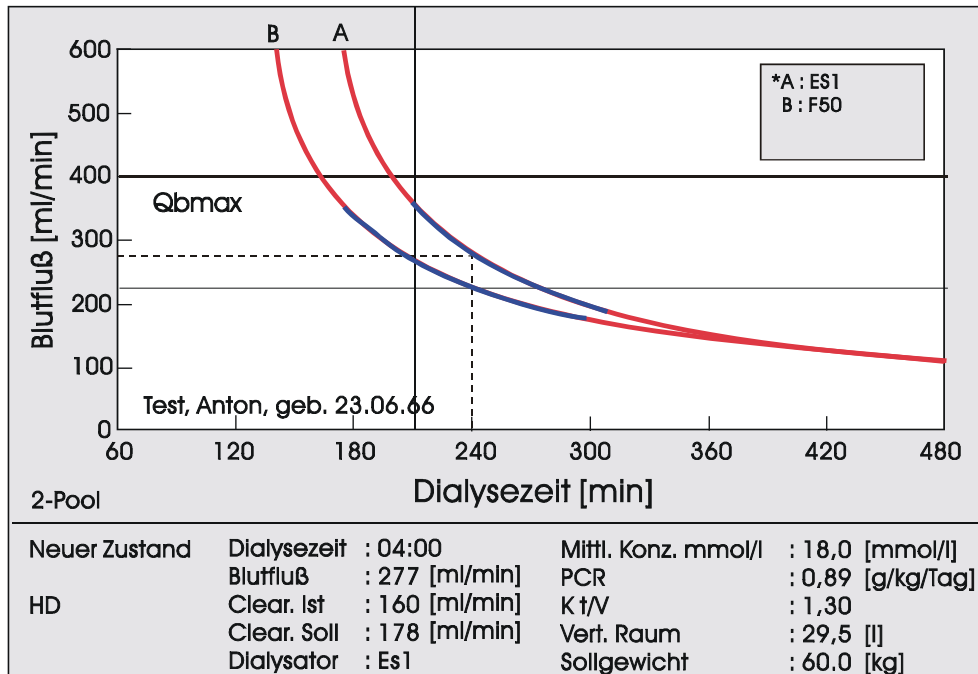


Abb. 16: Therapieplanung: Wahl von Blutfluss, Dialysezeit und Dialysator bei vorgegebener Dialysedosis, hier $Kt/V = 1.3$. Die Kennlinie des gewählten Dialysators zeigt für jede Dialysezeit den notwendigen Blutfluss an, mit dem die vorgegebene Dialysedosis erzielt wird. Der blaue Teil der Kennlinie markiert den sinnvollen Bereich an. Im roten Teil führt weder eine Steigerung des Blutflusses noch eine Verlängerung der Dialysezeit zu einem merklich besseren Ergebnis.

Ein anderes Diagramm ermöglicht es, bei vorgegebenem Blutfluss die Dialysezeit so zu wählen, dass eine erwünschte Dialysedosis erzielt wird.

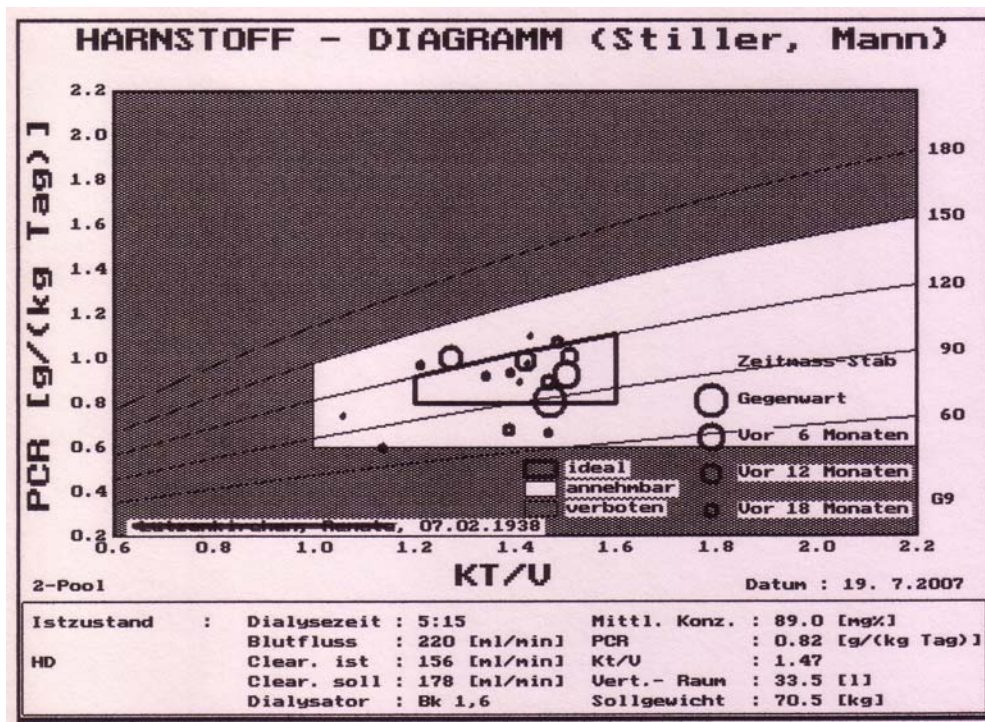


Abb. 17:Übersichtsdiagramm: Die schwarzen Punkte markieren jeweils ein Wertepaar Kt/V und PCR . Der größte Punkt zeigt die letzte Bestimmung, die früheren zeigen Kontrollen. Die Zeitskala rechts unten im Bild vermittelt den Eindruck des zeitlichen Abstandes.

Die 3 farbigen Bereiche (Abb. 17), begrenzt durch bestimmte Werte von Kt/V , PCR und MHK erleichtern die Bewertung. Ein Punkt sollte möglichst im rot umrandeten optimalen Bereich liegen, d. h.

$Kt/V > 1.2$, $PCR > 0.8$ und $MHK < 20$ mmol/l.

Der Grüne Bereich gilt noch als akzeptabel:

$Kt/V > 1.0$, $PCR > 0.6$ und $MHK < 25$.

Der rote Bereich zeigt eine inadäquate Dialyse an:

$Kt/V < 1.0$, $PCR < 0.6$ und $MHK > 25$.

Gegenüber den Näherungsformeln zur Abschätzung einzelner Größen der Harnstoffkinetik erlaubt ein komplexes formales Harnstoffkinetikmodell die Berechnung aller therapeutisch wichtigen Größen unter Einbeziehung der noch vorhandenen Restfunktion der Nieren des Patienten bei beliebig vielen Dialysebehandlungen pro Woche.

2.7.4 Verordnete und geleistete Dialysedosis

Aus verschiedenen Gründen kann die tatsächlich geleistete Dialysedosis (delivered dose, achieved dose) geringer sein als die ärztlich anhand des einzustellenden Dialysat- und Blutflusses und der herstellerseitig angegebenen Dialysatorclearance verordnete Dialysedosis (prescribed dose). Ebenso verhält sich die tatsächlich geleistete Clearance (Ist-Clearance) und die aufgrund der Eigenschaften des Dialysators und der eingestellten Flüsse verordnete Clearance (Soll-Clearance). Wichtigste Ursache einer Differenz von verordneter und geleisteter Dialysedosis bzw. Clearance ist die Shuntrezirkulation, bei der das Blut im Blutgefäß (Shunt), aus dem das Blut für die Dialysebehandlung entnommen und nach Passage durch den Dialysator wieder zurückgeleitet wird, rezirkuliert. Folge der Rezirkulation ist die Beimischung bereits gereinigten Blutes zum Blut, das erneut arteriell dem Dialysator zugeführt wird. Die Shuntrezirkulation ist die wichtigste Ursache einer ineffektiven Dialysebehandlung trotz geräteseitig optimal eingestellten Blutflusses. Eine geringe Rezirkulation findet sich immer bei extrakorporalem Blutkreislauf mit Single-needle-Systemen. Weitere Ursachen einer im Verhältnis zur verschriebenen Dialysedosis verminderten, tatsächlich geleisteten Dialysedosis sind eine kardio-pulmonale Rezirkulation (108), eine temporäre Drosselung des Blutflusses bei symptomatischer Hypotension, eine im Verlauf der Dialysebehandlung aufgetretene Verkleinerung der austauschenden Membranfläche durch Eindringen von Luft in die Kapillaren oder Blutgerinnung infolge suboptimaler oder fehlender Antikoagulation. In vielen Fällen wird die effektive Behandlungszeit meist auf Veranlassung des Patienten durch vorzeitigen Abbruch oder verspäteten Beginn der Behandlung verkürzt (66).

Eine berechnete geleistete Dosis der Dialyse, die größer ist als die geräteseitig eingestellte Dialysedosis, ergibt sich dann, wenn entweder die Geräteeinstellungen nicht während der gesamten Behandlung konstantgehalten

worden sind oder wenn den Berechnungen falsche Meßwerte (z.B. Harnstoff vor u. nach der Dialyse) zugrunde liegen (15;119).

2.7.5 Einflüsse der Quantifizierung auf das Überleben

Berechnungen der Mortalität bei Dialysepatienten, deren Behandlung mit verschiedenen Methoden quantifiziert werden, erfordern große Fallzahlen, da bei dieser Patientengruppe je nach Grunderkrankung (z.B. diabetische Nephropathie, familiäre Zystennieren) und Komorbidität (Hypertonie, koronare Herzkrankheit, renale Osteopathie, Malnutrition, chronische Entzündung), Dauer der Vorerkrankung und Alter zu Beginn der intermittierenden Nierenersatztherapie potente Einflußgrößen vorliegen, deren Einflüsse für statistische Berechnungen eliminiert werden müssen. Demzufolge liegen nur wenige Untersuchungen zum Überleben der Patienten vor, deren Ergebnisse widersprüchlich sind (171).

Die erste Studie, die den Einfluß der Dialysedosis auf Mortalität und Morbidität untersucht hat, ist die NCDS-Studie aus dem Jahre 1976 (104;122). Es sind 1160 Pat in 9 Zentren untersucht worden. Hierbei zeigen sich die mittlere wöchentliche Harnstoffkonzentration (**TAC**), eine geringe proteinkatabole Rate (**PCR**) und kurze Behandlungszeiten als wichtigste Determinanten für Morbidität und Mortalität. Aus den Daten dieser Studie wird 1985 von Gotch der Term **Kt/V** als patientenbezogene Dosis für eine adäquate Dialyse abgeleitet (58). Der **Kt/V**-Wert ist bei Vernachlässigung der Ultrafiltration und der Harnstoffgenerationsrate der Exponent einer e-Funktion, die den Abfall der Harnstoffkonzentration im Verlauf einer Dialysebehandlung beschreibt. Es wird ein **Kt/V**-Wert von 1,0 als Mindestwert empfohlen.

In einer Studie in 400 Zentren aus dem Jahr 1993 ist von Owen bei einer als **URR** gemessenen Dialysedosis eine geringere Mortalität bei höherer Dialysedosis beobachtet worden. Eine Berücksichtigung der Komorbidität ist hierbei nicht erfolgt.

In einer amerikanischen, multizentrischen Studie an 347 Zentren mit 2311 Patienten, die 1,5 bis 2,4 Jahre beobachtet wurden, wird eine Senkung der Mortalität um 7% beobachtet, wenn das gewährleistete Kt/V um 0,1 ansteigt (67). Bei einem $Kt/V > 1,3$ bzw. $URR > 70\%$ findet allerdings keine weitere Verbesserung statt. Eine Restfunktion der Nieren ist hierbei nicht berücksichtigt. In einer Studie an 45 967 amerikanischen Dialysepatienten, deren Daten nach 10 – 15-monatiger intermittierender Dialysetherapie untersucht worden sind, ergibt sich ein signifikant erhöhtes relatives Mortalitätsrisiko bei geringerem Körpergewicht und abnehmender Dialysedosis (URR 60% - 75%) (134;135). In diese Studie sind Komorbidität und demographische Unterschiede berücksichtigt.

In der Hemo-Studie (47) sind 1846 Patienten 2,8 Jahre lang beobachtet worden. Die Patienten sind in Gruppen mit hoher (Kt/V 1,65) oder niedriger (Kt/V 1,25) Dialysedosis nach Daugirdas I sowie High-Flux und Low-Flux-Dialysatoren eingeteilt. Endpunkte sind der Tod eines Patienten und die Rate an Hospitalisierung. Als Ergebnis finden sich keine Unterschiede des Mortalitätsrisikos weder bei hoher und niedriger Dialysedosis noch bei Verwendung von High-Flux und Low-Flux-Dialysatoren. Eine Auswertung dieser Daten mit Hilfe der zeitabhängigen Cox-Regression zeigt aber in beiden Patientengruppen eine höhere Mortalität bei niedrigeren Kt/V -Werten.

In der prospektiven dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) wird die Dialysequalität in den Ländern Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Spanien, Großbritannien und USA an insgesamt 24 392 Patienten miteinander verglichen (173). Die Auswertung der europäischen Länder (62;140) zeigt Unterschiede in der mittleren verordneten Dialysedosis der Länder von Kt/V 1,23 bis 1,68 und in der geleisteten Dosis nach Daugirdas I von Kt/V 1,30 – 1,51.

2.7.6 Empfohlene Dialysedosis

Die seitens der Kommissionen zur Qualitätssicherung empfohlene Dialysedosis hat sich im Laufe der Jahre verändert. Während nach der NCDS-Studie (1985) zunächst ein **Kt/V** -Zielwert von mindestens 0,8 angegeben wurde, werden heute (2005) seitens Dialysis Outcome Quality Initiative (DOQI) Zielwerte von 1,4 empfohlen. Ausgedrückt als urea reduction ratio (**URR**) ist die empfohlene Dialysedosis von 60% auf 75% angehoben worden. (42;43) Die Einführung des Parameters **Kt/V** hat zunächst dazu geführt, daß die Behandlungszeiten (**t**) bei einer Verdoppelung der verordneten Harnstoffclearance (**K**) (prescribed dose) nahezu halbiert worden sind, um den Patienten eine allzu lange Behandlungsdauer zu ersparen. Hierbei hat sich jedoch eine deutlich höhere Mortalität bei den Patienten gezeigt als in denjenigen Ländern, in denen lange Dialysezeiten (4 - 8 Stunden) üblich waren (73;17).

3. Fragestellung

Die Meßgröße **Kt/V** zur Beschreibung der Dosis der Hämodialysebehandlung kann auf verschiedene Weise berechnet werden und ist von der Art der Gewinnung der Meßwerte abhängig, die diesen Berechnungen zugrunde liegen. Im Laufe der letzten 20 Jahre sind aufgrund klinischer Erfahrungen die Zielwerte von **Kt/V** immer weiter angehoben worden. Aus diesem Grund ist es notwendig, diese Methoden und deren Ergebnisse zu vergleichen und gegebenenfalls zu optimieren, um vergleichbare Meßwerte zu erhalten. Es sollen daher in diese Untersuchung verschiedene Berechnungsmethoden von **Kt/V** einschließlich der ihnen zugrunde liegenden Meßwerte miteinander verglichen werden, um mögliche Fehlerquellen bei der Ermittlung dieser Größe zu finden. Aus den Ergebnissen sollen Empfehlungen für eine optimierte Bestimmung des Qualitätsparameters **Kt/V** als geleistete Dosis (delivered dose) der Dialysebehandlung abgeleitet werden.

4. Methode

Patienten:

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden in folgenden Einrichtungen behandelt:

Dialysezentrum des Kuratoriums für Dialyse KfH e.V.
Aachen, Leiter: Prof. Dr. H. Mann

Dept. of Nephrology, University St.Cyrill & Methodius
Skopje, Mazedonien
Leiter: Prof. Dr. Momir Polenakovic

Hyderabad, Indien
Leiter: Prof. K.V. Dakshinamurty

Dept. of Nephrology Renji Hospital
Schanghai, China
Leiter: Prof. Qian

Dept. of Nephrology University Hospital
Umea, Leiter: Prof. Bernd Stegmayr

Dept. of Nephrology and Hypertension, Al-Noor Hospital
Mekkah, Saudi Arabien
Leiter: Dr. Mohamed Amin Tashkandy

Division of Nephrology, Medical University of Varna
Varna, Bulgarien
Leiter: Prof. Dr. Valentin Ikonov

Patienten aus dem Dialysezentrum Aachen:

23 Frauen, 43 Männer im Alter von 63 ± 14 Jahren, Körpergewicht: $67,3 \pm 11$ kg, Größe von $1,70 \pm 0,09$ m, Dialysealter $9,1 \pm 7,4$ Jahre. Hämatokrit $36 \pm 4,6$, Dialysezeit $4,40 \pm 0,5$ Std./Behandlung, Frequenz 3 /Woche, mittlerer Blutfluß 217 ± 24 ml/min.

Dialysegeräte

Bei den Untersuchungen im Dialysezentrum Aachen Hierbei wurden folgende Dialysegeräte eingesetzt:

Gerät der Fa. Fresenius Medical Care Typ 4008 u. 5008H

Fortlaufende Clearancemessung mit OCM-Technik

Gerät der Firma B/Braun TypDialog +

Kt/V-Angabe über eingestellte Maschinendaten (Soll-Clearance) und Geräteseitige Bestimmung des Körperwassers nach der Formel

$$V = Gew \times 0,58 \quad \text{Glei. (29)}$$

In den auswärtigen Zentren wurden Geräte verschiedener Hersteller eingesetzt.

Blutabnahmetechnik nach Stiller&Mann (111;113).

Für die vergleichenden Untersuchungen im Dialysezentrum Aachen wurden die Blutproben nach der von Stiller&Mann vorgeschlagenen Technik entnommen (155).

Blutabnahme **vor Beginn** der Dialysebehandlung unmittelbar nach Punktion des arteriellen Gefäßes mit leerer Spritze vor Heparin-gabe und Anschluß des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf. Bei zentralen Venenkathetern Katheterblocklösung aspirieren und verwerfen.

Blutentnahme **nach Ende** der Dialysebehandlung 1 Minute nach Stopp des Blutflusses und Dekonektieren des arteriellen Blutschlauchsystems vor Reinfusion des Blutes aus dem extrakorporalen Kreislaufsystem. Entnahme aus dem arteriellen Schenkel nach mehrmaliger Entnahme und Re-Injektion von 10 ml Blut zur Gewinnung von Blut aus dem zentralen Kreislauf.

Danach erst Reinfusion des Blutes aus dem extrakorporalen Kreislauf zum Patienten. Gleiches Verfahren auch bei zentralen Venenkathetern.

Bei der Untersuchung des Rebounds wurde das Blut nach Abschluß der Behandlung aus dem arteriellen Schenkel nach 0,1,2,3,5,10,15,20,25 Minuten ebenfalls nach mehrfacher Entnahme und Re-Injektion entnommen.

Art und Weise der Blutprobenentnahme war den verschiedenen Zentren außerhalb Aachen selbst überlassen. Nominell wurden sie nach der Vorschrift KDOQI vorgenommen.

Blutabnahme Technik nach DOQI (42;43).

Blutentnahme **vor Beginn** der Behandlung aus der arteriellen Punktionsstelle ohne Zugabe von Heparin oder Kochsalzlösung.

Zum **Ende der Dialyse** nach der ``slow flow – Stopp pump Technik in folgenden Schritten:

1. Dialysatfluss ausstellen
2. Ultrafiltration auf den niedrigsten Wert reduzieren, bzw. möglichst ganz ausstellen
3. Blutfluss auf 50 – 100 ml/min reduzieren
4. ca. 30 Sekunden warten
5. Blutpumpe anhalten. Blutschlauch von der arteriellen Kanüle entfernen und zweite Blutprobe aus der art. Kanüle entnehmen

Danach erst Reinfusion des Blutes aus dem extrakorporalen Kreislauf zum Patienten.

Abnahmetechnik bei Vorhofkatheter und Single needle Technik

Blutentnahme **vor Beginn** der Behandlung

- Katheterblocklösung aspirieren und verwerfen
- Mit einer Spritze 10 ml Blut aspirieren
- Mit einer anderen Spritze Blut zur Harnstoffbestimmung entnehmen
- 10 ml des aspirierten Blutes zurückgeben

Blutentnahme **nach Ende** der Dialysebehandlung

- slow flow – Stopp pump Technik und Blutabnahme direkt aus dem Katheter
- Mit einer Spritze 10 ml Blut aspirieren
- Blut zur Harnstoffbestimmung entnehmen
- 10 ml aspiriertes Blut zurückgeben

Danach erst Reinfusion des Blutes aus dem extrakorporalen Kreislauf zum Patienten.

Bestimmungsmethoden des Körperwassers

Der Harnstoffverteilungsraum bzw. das Körperwasser wurde mit Hilfe der Watson-Formel (Stiller&Mann Modell), der körpergewichtsbezogenen Formel $V = 0.58 * W$ (Dialog+) und mit Hilfe zweier Bioimpedanzmethoden bestimmt:

BIA-Methode Bioimpedanzmessgerät,

Typ: B.I.A 2000-M

Hersteller: Data Input GmbH, Darmstadt Deutschland

Laut Hersteller: Hochspezifische Multifrequenzmessungen bei 5, 50 oder 100 kHz durch separate Generatoren. Bestimmung des extrazellulären Wassers ECW mit Frequenz 5 kHz. Kontinuierliche Überprüfung der Messgenauigkeit durch Mehrfachmessung. Stabilität und Abschirmung gegen Störfrequenzen durch Metallgehäuse. Messung von Resistanz **R**, Reactanz **Xc** und Phasenwinkel Phi. Überprüfung der Elektrodenqualität durch Prüfung von Hand- und Fußwiderstand. Zugelassen als Medizin-gerät nach CE Medical Device Class Iia.

Resistanz (**R**): Meßbereich: 0 – 1300 Ohm, Meßauflösung: 1 Ohm

Reactanz (**Xc**): Meßbereich: 0 – 1300 Ohm, Meßauflösung: 1 Ohm

Netzteil: Spannungsausgang des AC/DC Adapters: 9V Gleichstrom, 680mA und 6.1VA. Messtrom: 0.8mA bei 5, 50, oder 100 kHz (0 – 1300 Ohm) Messfrequenzen: 5, 50 oder 100 kHz Sinusfrequenz, Stromver-sorgung: eingebauter Akku 6V, Schutzgrad Type B, Gerät der Schutzklasse II, Stromart Ladegerät: Wechselstrom 30V, Nennstrom/Nennleistung: 200mA

Bodyscout Bioimpedanzmessgerät

Hersteller Fresenius Kabi AG, Bad Homburg Deutschland. Typ: MPG Gruppe Ila / CE 0123, Laut Hersteller analysiert BodyScout die Körperzusammensetzung und den Wasserhaushalt mittels der Bioimpedanzspektroskopie. Durch elektrische Widerstandsmessung bei Wechsel-

stromfrequenzen zwischen 5 kHz und 1 MHz in 50 diskreten Frequenzen mit 0,05 % Frequenzgenauigkeit.

BodyScout entspricht den Vorschriften der EN 60601-1 (IEC 601-1) und der EN 60601-1-2. Er gehört der Klasse II a (nach MDD 93/42/EWG, Anhang IX, Regel 10) an. Meßfunktion: Meßwerte: Resistanz, Reaktanz, Phasenwinkel. Aus Modellierung der Körperkompartimente abgeleitete Werte für ECW, ICW, TBW, BCM, FFM, Fat, LTM.

Meßstrom 50 - 800µA, stufenloser Messfrequenzbereich von 5 kHz – 1 MHz in 50 diskreten Frequenzen mit 0,05 Frequenzgenauigkeit.

Elektrische Auflösung: Impedanz 0,01Ohm

Eingangsspannung 24V DC, Stromaufnahme 1A- Akku: Lithium-Ionen Akku, Nennspannung 14.8V, Kapazität 2000mAH

Berechnungsmethoden von Kt/V

Für die Berechnung von Kt/V wurden in den vergleichenden Untersuchungen die Näherungsformeln nach Daugirdas II (Daug II) und Daugirdas equilibrated (Daug_{equ}) verwendet.

Die formale Harnstoffkinetik erfolgte nach dem Harnstoff-Kinetik-Programm nach Stiller&Mann (St&M) als 2-Kompartiment-Modell.

Statistische Methoden (14)

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software von MedCalc®Version 9.1.0.0 vorgenommen.

Mittelwert und Standardabweichung wurde unter Voraussetzung einer Normalverteilung berechnet.

Vergleiche verschiedener Stichproben wurde je nach Gegebenheit mit Hilfe des **T-Tests** für verbundene und nicht verbundene Stichproben vorgenommen.

(Vergleich der Mittelwerte zweier Normalverteilungen unter Verwendung der t-Verteilung, engl. paired sample t-Test).

Die **Korrelation** wurde mit dem Pearson Korrelationskoeffizient r mit der Irrtumswahrscheinlichkeit p und dem 95% Vertrauensbereich für r berechnet. Der **Korrelationskoeffizient** (r) ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen mindestens zwei Merkmalen. Er kann nur Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei einem Wert von +1 (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen.

$$r = \frac{\sum x_j y_j - \frac{1}{n} \sum x_j \sum y_j}{\sqrt{\left[\sum x_j^2 - \frac{1}{n} (\sum x_j)^2 \right] \left[\sum y_j^2 - \frac{1}{n} (\sum y_j)^2 \right]}} \quad \text{Glei. (30)}$$

Die **Regression** wurde unter Annahme einer Normalverteilung der abhängigen Variablen berechnet.

Die Regression untersucht die **Abhängigkeit** zweier beobachteter quantitativer Merkmale. Erst wenn bekannt ist, daß zwei oder mehrere Merkmale miteinander zusammenhängen, kann das eine Merkmal zur Vorhersage des anderen eingesetzt werden. Hier wird nur die lineare Regression betrachtet, bei der versucht wird, die Abhängigkeit durch eine Gerade, die **Regressionsgerade**, zu beschreiben (x).

$$\text{Regressiongrade (x)} = y - \bar{y} = b \left(x - \bar{x} \right) \quad \text{Glei. (31)}$$

In Gleichung (31) sind $\bar{x}$ und $\bar{y}$ die Mittelwerte der Variablen x und y . Der **Regressionskoeffizient** ist die Steigung dieser Geraden. Er lässt sich mit Hilfe einer Formel aus den Daten der Stichprobe berechnen.

$$\text{Regressionskoeffizient} = b = \frac{S_{xy}}{S_1^2} \quad \text{Glei. (32)}$$

In Gleichung (32) ist

S_{xy} die Kovarianz der Stichprobe

S_1^2 die Varianz der Variablen x .

Standardabweichung: die Standardabweichung ist in der Statistik ein Maß für die Streuung der Werte einer Zufallsvariablen um ihren Mittelwert. Sie ist für eine Zufallsvariable X definiert als die positive Quadratwurzel aus deren Varianz und wird als

$$\sigma_x = \sqrt{\text{Var}(X)} \quad \text{Glei.(33)}$$

notiert. Als Abkürzung findet man neben Φ in Anwendungen insbesondere für die empirische Standardabweichung oft s oder **SD** (für Standard deviation)

Mittelwert: Der Mittelwert einer Stichprobe $x_1, \dots, x_n$ ist definiert als das arithmetische Mittel der Stichprobenwerte und wird mit $\bar{x}$ bezeichnet.

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} \quad \text{oder} \quad \bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n X_j \quad \text{Glei. (34)}$$

Fehlerfortpflanzung: für zufällige Fehler gilt das Fehlerfortpflanzungsgesetz nach Gauß, das eine Schätzung des Gesamtfehlers eines Experiments als Folge verschiedener zufälliger Fehler in den gemessenen Eingangsgrößen erlaubt.

$$S_y = \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2} S_i^2 \quad \text{Glei. (35)}$$

hierbei ist S_y = Standardabweichung des normalverteilten Ergebnisses

S_i^2 = Varianzen der Eingangsgrößen x_i .

Die Gleichung besagt, daß sich die Fehler der Eingangsvariablen multipliziert mit den entsprechenden Sensitivitätskoeffizienten quadratisch (vektoriell) addieren.

Dazu wird angenommen, die Fehler seien normal verteilt und die einzelnen Parameter mit einem prozentualen Fehler $\Delta X\%$ behaftet. Für jede Variable X_i und jedes Ergebnis Y_j wird die partielle Ableitung $\partial Y_j / \partial X_i$ näherungsweise aus

$\Delta Y_j / \Delta X_i$ bestimmt. Dann wird für jede Eingangsgröße ein Standardfehler s_i % angenommen und daraus der Standardfehler s_j % der Ergebnisgröße abgeleitet. Dafür wird die Gaus'sche Beziehung (Fehlerfortpflanzungsgesetz) verwendet:

$$s_j = \sqrt{\left(\frac{\partial Y_j}{\partial X_1}\right)^2 s_1^2 + \left(\frac{\partial Y_j}{\partial X_2}\right)^2 s_2^2 + \dots + \left(\frac{\partial Y_j}{\partial X_n}\right)^2 s_n^2} \quad \text{Glei. (36)}$$

5. Ergebnisse

5.1 Vergleich der Kt/V-Werte an Patientenstichproben verschiedener Länder

Der Vergleich verschiedener Länder zeigt große Unterschiede hinsichtlich des Alters und des Körpergewichts als Ausdruck unterschiedlicher sozio-ökonomischer Bedingungen. Während in China bei dem geringsten Körpergewicht nur zwei Behandlungen pro Woche vorgenommen werden, findet in den anderen Ländern überwiegend eine dreimalige Behandlung pro Woche statt. Die Berechnung von **Kt/V** mit der Daugirdas-Formel stimmt in Aachen und Varna überein. In allen anderen Einrichtungen ergibt die Berechnung mit der Daugirdasformel höhere **Kt/V**-Werte als mit dem St&M. Dieser Unterschied ist besonders groß in Umea, das den größten Blutfluß hat, und in Schanghai, wo nur 2 mal/Woche behandelt wird. Aus diesen Zahlen kann geschlossen werden, daß insbesondere bei hohen Blutflüssen und bei weniger als 3 Behandlungen pro Woche die mit der Daugirdas-II-Formel berechneten **Kt/V**-Werte zu hoch ausfallen.

Auffallend sind auch die sehr unterschiedlichen Meßwerte der proteinkatabolen Rate. Diese ist am geringsten in Indien und am höchsten in Mazedonien.

Zentrum	n	Alter	Gew.	Freq.	Q _b	Zeit	Std/W.	Kt/V _(St&M)	Kt/V _(Daug.II)	PCR
Aachen	80	61,8	66,2	3	215	4,40	12,98	1,37	1,37	0,92
Umea	158	62,6	75,3	2,5	345	4,12	10,23	1,28	1,52	0,67
Varna	86	53,6	67,3	3	278	4,00	12,00	0,95	0,95	0,74
Shanghai	47	60,2	50,9	2	200	4,82	9,60	1,19	1,71	0,99
Mekka	122	50,8	58,7	2,9	252	3,77	10,90	1,17	1,20	0,96
Skopje	64	54,8	60,1	3	275	4,10	12,20	1,20	1,26	1,15
Hyderabad	28	42,5	54,3	3	250	4,00	12,00	1,07	1,11	0,53

Tabelle 5: Vergleich der nach Daugirdas II und St&M berechneten KtV-Werte in verschiedenen Ländern

In Umea und Shanghai wird bei Verwendung der Daugirdas II-Formel die Dialysefrequenz pro Woche nicht berücksichtigt. Dadurch ergeben sich deutlich höhere Werte für Kt/V als bei St&M. (Tab. 5)

5.2 Vergleich verschiedener Bestimmungsmethoden von Kt/V an der gleichen Patientenstichprobe

Die an der gleichen Stichprobe mit den gleichen Harnstoffmessungen aber verschiedenen Methoden berechneten mittleren Kt/V -Werte zeigt die folgende Tabelle (Tab. 6). In allen Fällen erfolgte die Blutprobenentnahme nach dem von Stiller&Mann vorgeschlagenen Vorgehen.

Methode	St&M (K_{Ist})	OCM (K_{OCM})	(K_{Soll})	Daug. II	Daug _{equ.}
MW	1,44	1,26	1,49	1,43	1,27
SD	0,27	0,25	0,32	0,26	0,24

Tabelle 6: Mittlere Werte für Kt/V der gleichen Stichprobe $n = 58$. Die Unterschiede sind abgesehen von OCM/Daugirdas II signifikant. $p < 0,0001$.

Werden auf der Basis gleicher Meßwerte des Harnstoffs nach dem St&M-Modell als 2-Kompartimentmodell und mit der Näherungsformel nach Daugirdas II berechnet, ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung, wenn der Einfluß der Restdiurese nicht berücksichtigt wird (Abb. 18).

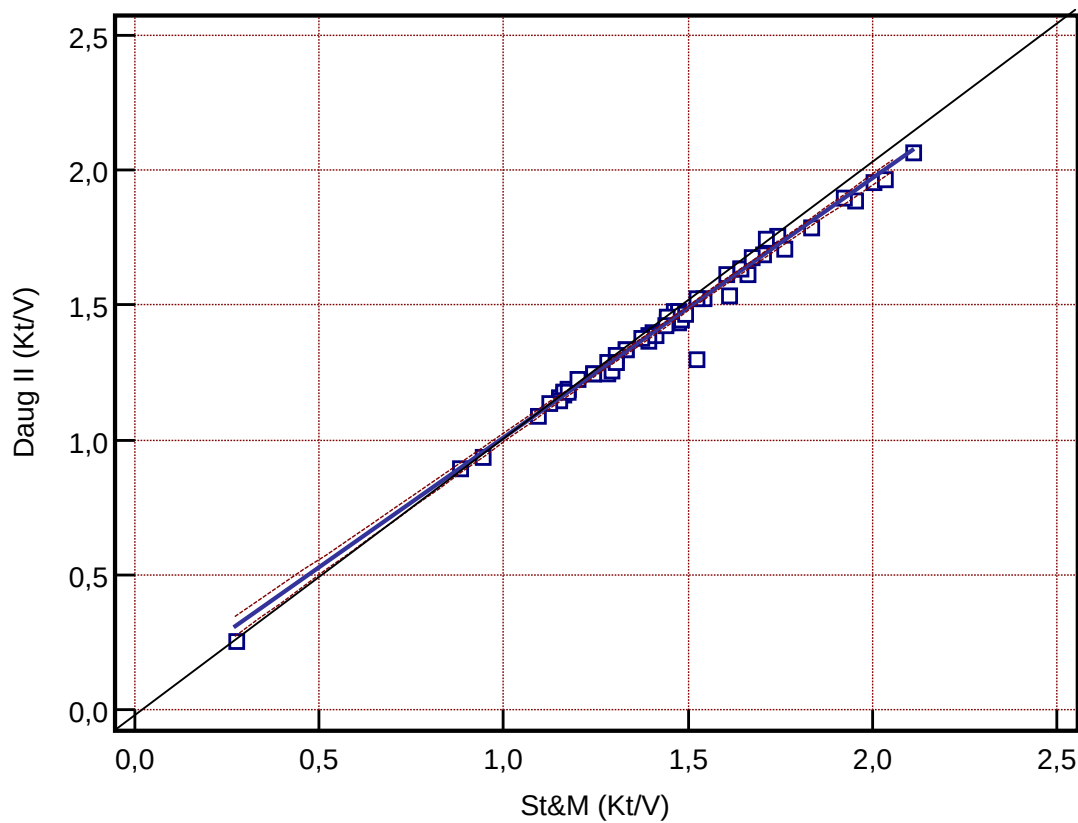


Abb. 18: Beziehung zwischen dem Kt/V-Wert von Daugirdas II zum St&M-2-Kompartiment-Modell $n = 57$, $r = 0,993$ $p < 0,0001$, Konfidenzintervall 95%

Die auf der Basis der gleichen Meßwerte des Harnstoffs mit Daug_{equ} berechneten **Kt/V**-Werte zeigen eine systematische Abweichung. Sie sind niedriger als beim St&M-2-Kompartiment-Modell (Abb. 19).

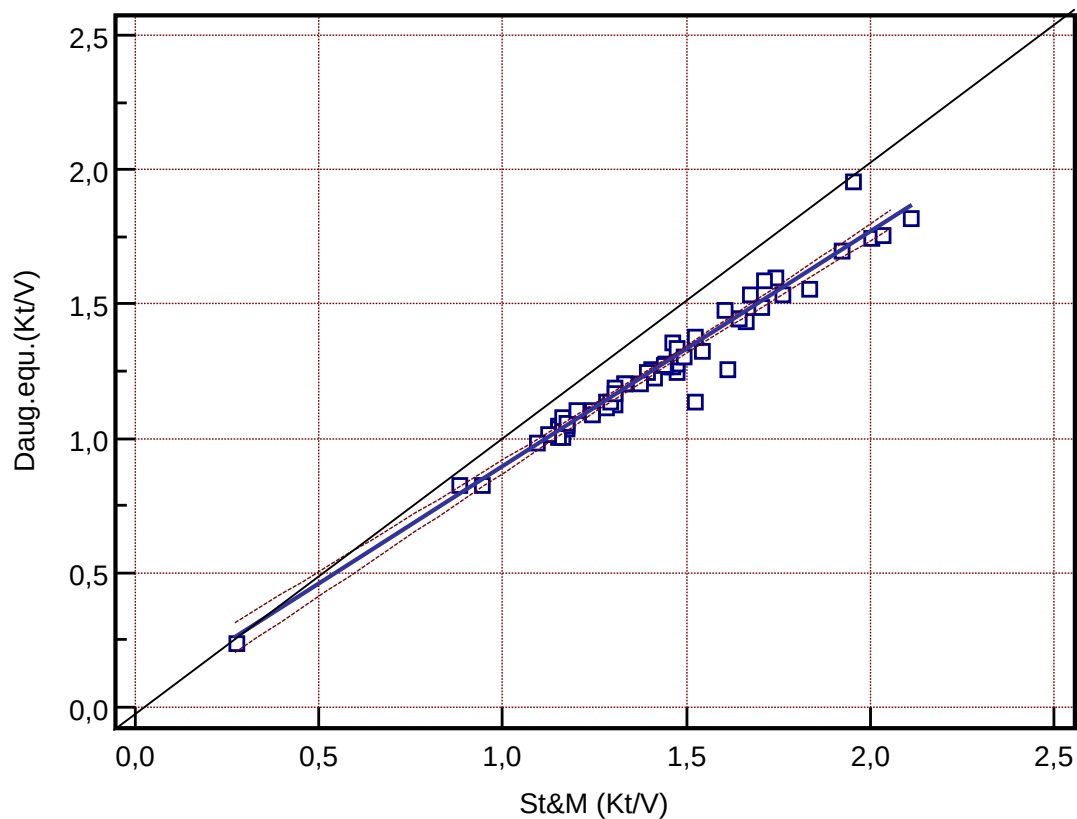


Abb. 19: Beziehung zwischen dem Kt/V -Wert von $Daugirdas_{equ}$ zum St&M-2-KompartimentModell $n = 57$, $r = 0,98$, $p < 0,0001$, Konfidenzintervall 95%

Die auf der Basis von Harnstoffmessungen am Beginn und Ende der Dialyse mit dem St&M-Modell berechneten Werte für Kt/V und die mit der OCM-Technik unter Verwendung der Watson-Formeln gemessenen Kt/V -Werte weichen voneinander ab. Auch fällt eine größere Streuung der Messwerte auf. Die Kt/V -Werte bei der OCM-Technik sind deutlich niedriger als bei St&M. $(Kt/V)_{OCM} < (Kt/V)_{St/M}$ (Abb. 20)

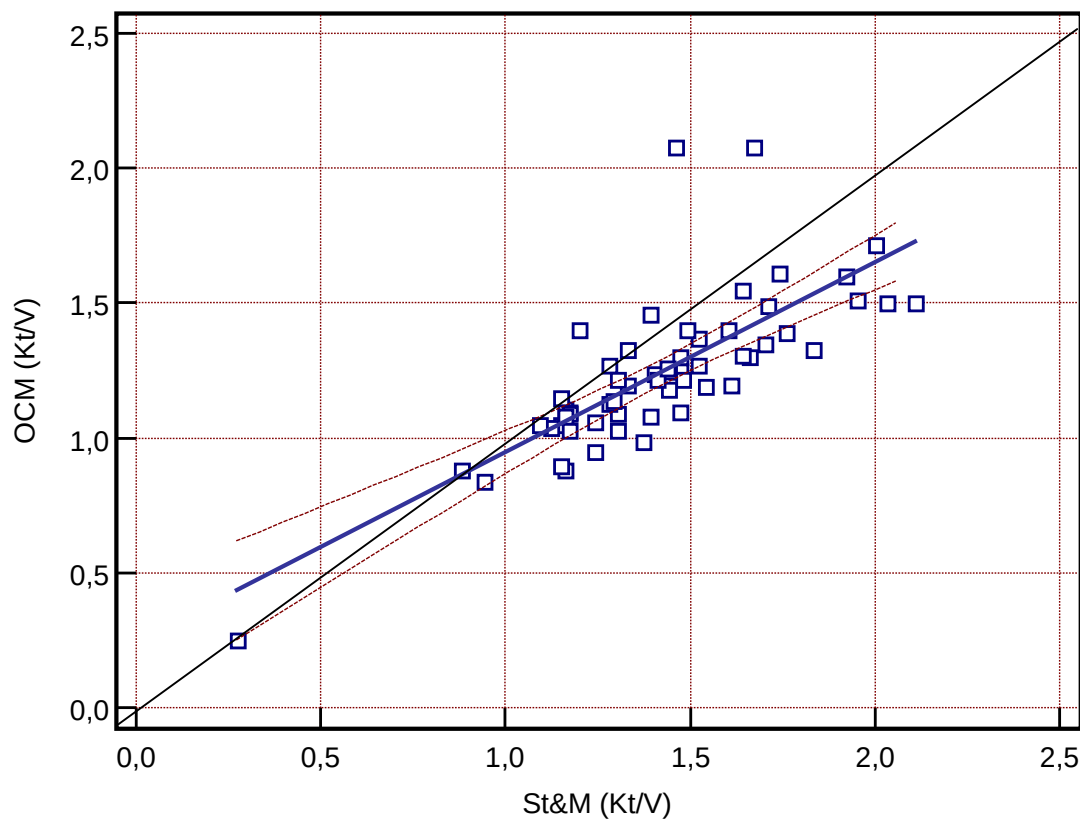


Abb. 20: Beziehung zwischen dem Kt/V-Wert, der mit der OCM-Technik gemessen wurde, und dem St&M-Modell. $n = 57$, $r = 0,77$, $p < 0,0001$, Konfidenzintervall 95%

Die auf der Basis der Leistungsdaten des Dialysators bei den gegebenen Flüssen (Soll-Clearance) und der Dialysedauer berechnete Wert für ***Kt/V*** zeigt die geringste Übereinstimmung mit dem St&M-Modell. Das Verteilungsvolumen wurde hier nach der Formel $V = \text{Gew} \times 0,58$, bei St&M mit den Watson-Formeln berechnet (Abb. 21).

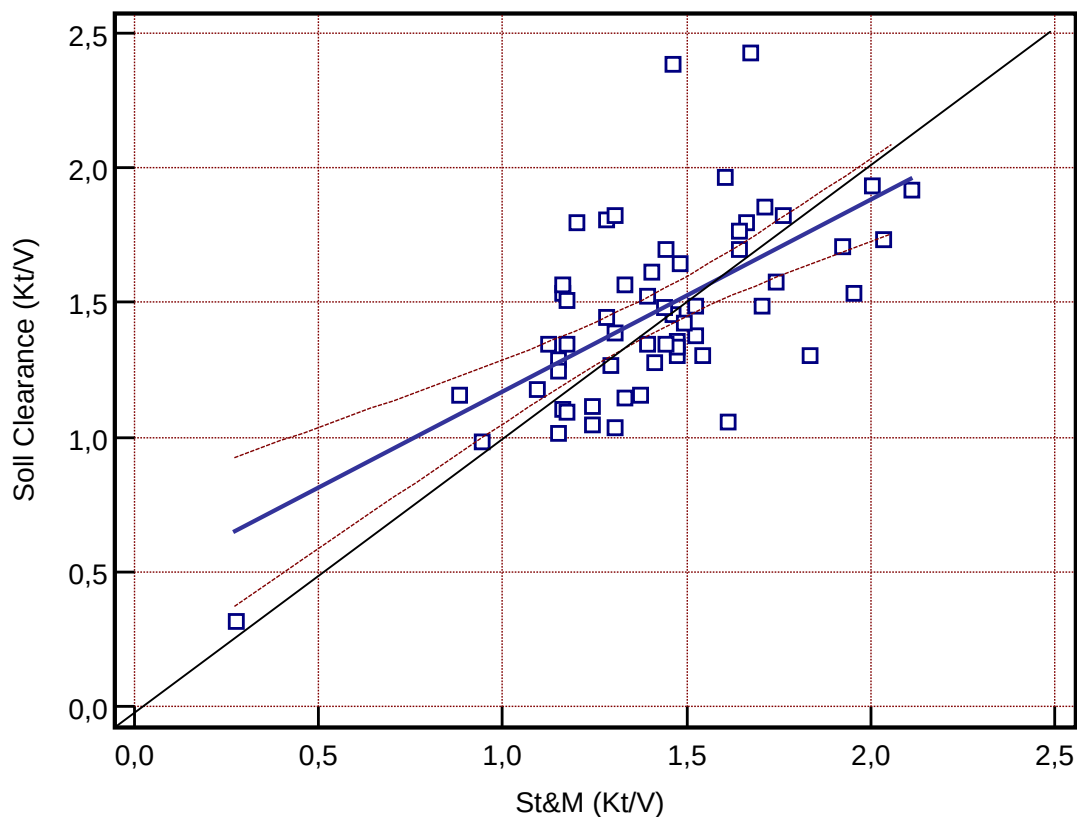


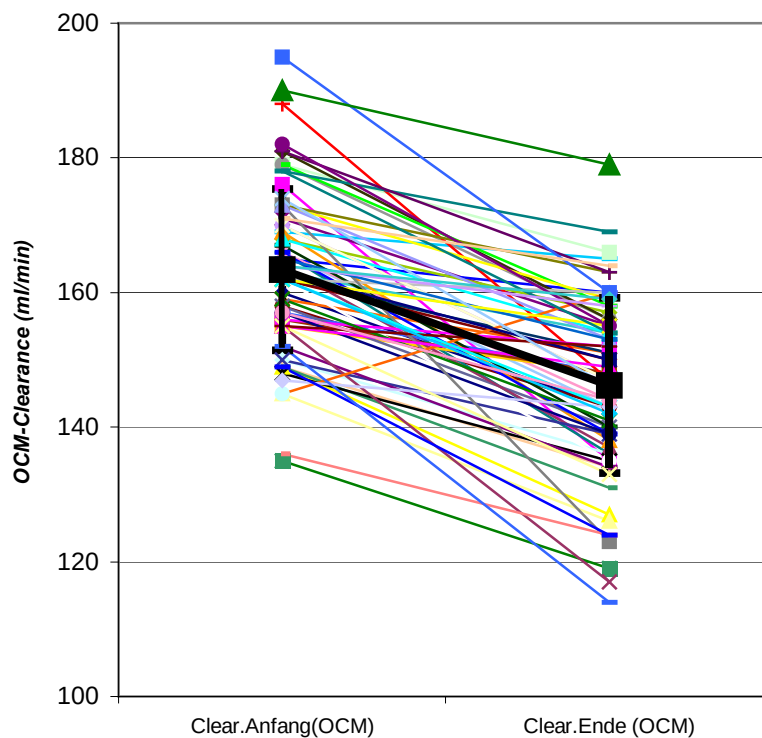
Abb. 21: Beziehung zwischen dem Kt/V -Wert, der mit Hilfe der Soll-Clearance basierend auf der Dialysatorclearance bei den jeweils eingestellten Flüssen gemessen wurde, und dem St&M-Modell. $n = 57$, $r = 0,63$, $p < 0,0001$ Konfidenzintervall 95%

Zusammenfassend unterscheiden sich die errechneten Werte für Kt/V je nach Berechnungsmethode erheblich, selbst wenn die für die Berechnungen notwendigen Blutproben auf gleiche Weise abgenommen worden sind. Diese Unterschiede können bis zu 0,23 Einheiten betragen.

5.3 Einflüsse der Clearance K auf die Berechnung von Kt/V

5.3.1 Einflüsse des Dialyseverlaufs

Den Verlauf der mit Hilfe der OCM-Technik gemessenen Harnstoffclearance während einer Dialysebehandlung zeigt (Abb. 22). Es ist zu erkennen, daß die Harnstoffclearance in jedem Fall im Verlauf einer Behandlung abfällt, im Mittel um 10,4%.



S. Stiller, 08.04.07, 00:51

Abb. 22: Harnstoffclearance zu Beginn und am Ende einer Dialyse. Messung mit der OCM Technik. Mittlere Dialysedauer 4 Std. Mittlerer Abfall der Harnstoffclearance von 165 auf 148 ml/min. (10,4%), n = 72

5.3.2 Einflüsse der Blutentnahme

Bei allen Methoden, bei denen Kt/V bzw. die Harnstoffclearance aus Blutproben zu Beginn und am Ende einer Dialysebehandlung ermittelt werden, hängt der berechnete Wert von der Art und dem Zeitpunkt der Probenentnahme ab. Die folgende Tabelle zeigt den Verlauf der Harnstoffkonzentration nach Ende einer Dialysebehandlung. Der Anstieg ist um so größer je größer die Konzentration zu Beginn der Dialyse ist (Tab. 7).

No.	Harnst. vor HD	Harnst. nach 0 min	Harnst. nach 1 min	Harnst. nach 2 min	Harnst. nach 3 min	Harnst. nach 5 min	Harnst. nach 10 min	Harnst. nach 15 min	Harnst. nach 20 min	Harnst. nach 25 min	Qb (ml/min)
1	159	41	44	43	43	46	46	49	48	52	230
2	185	43	45	46	43	44	45	44	45	44	250
3	136	45	47	49	48	51	53	54	53	53	240
4	100	32	28	33	35	34	36	36	37	39	240
5	178	59	59	61	63	65	66	67	67	66	240
6	125	43	42	45	45	46	47	48	48	48	250
7	83	29	29	29	30	31	31	32	33	33	152
MW	138	42	42	44	44	45	46	47	47	48	229

Tabelle 7: Anstieg der Harnstoffkonzentration nach Ende der Dialyse (Rebound)
Zeitraum 0 - 25 min

5.3.3 Einflüsse der Restdiurese

Bei den meisten Methoden zur Bestimmung von Kt/V wird die noch bestehende Restfunktion der Nieren des Patienten vernachlässigt. Die folgende Abbildung zeigt bei 103 Patienten den Einfluß der Restdiurese auf den mittleren Kt/V -Wert pro Woche. Es ergibt sich eine lineare Beziehung. Eine Nierenrestfunktion von 1 ml/min, entsprechend etwa 1,0 l Urin pro Tag, wie sie oft bei älteren Patienten vorkommt, hebt den Kt/V -Wert um 0,1 an (Abb. 23).

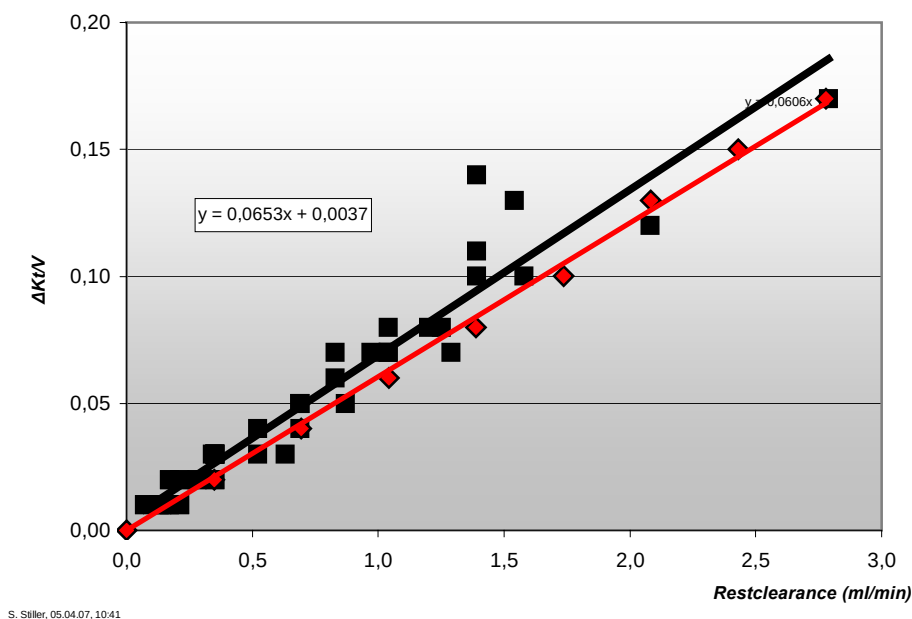


Abb. 23: Einfluß der residuellen Nierenfunktion auf Kt/V . Rot: Theoretische Änderung von Kt/V eines Patienten in Abhängigkeit von der Restdiurese. Schwarz: Beziehung von Restdiurese und $\Delta Kt/V$ bei 103 Dialysepatienten.

5.4 Einflüsse der Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums

Das Harnstoffverteilungsvolumen wurde mit 2 anthropometrischen Formeln, 2 Bioimpedanzmethoden und einer körpergewichtsbezogenen Formel (Gew * 0,58) bestimmt (Tab. 7). Der Unterschied zwischen dem größten und dem kleinsten Wert beträgt 6,8 l.

Methode	Watson	W * 0,58	Hume-Weyers	B.I.A Messung	BodyScout
MW	36,1 l	39,0 l	37,8 l	35,6 l	32,2 l
SD	5,7	6,2	8,2	6,7	6,2

Tabelle 7: Größe des Verteilungsraums bei verschiedenen Meßmethoden Signifikant, n = 66

5.4.1 Watson

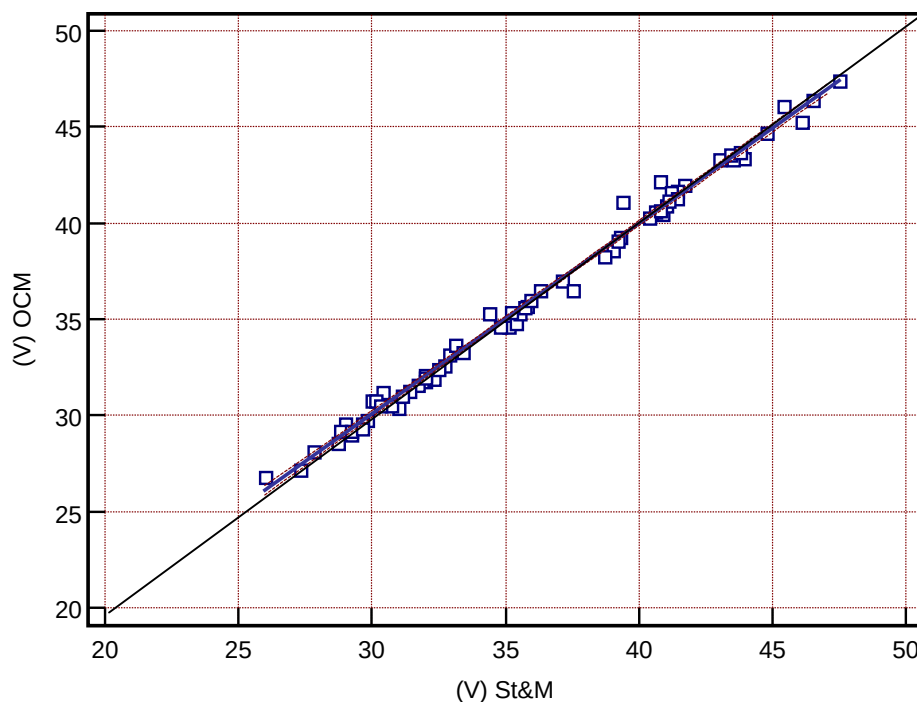


Abb. 24: V St&M gegen V OCM. Beide Verteilungsvolumina wurden mit Watson berechnet. n= 66, r = 0,98, p< 0,0001 Konfidenzintervall =95%

Diese Abbildung bestätigt, dass die Watson-Formeln in beiden Verfahren richtig berechnet werde (Abb. 24).

5.4.2 Bioimpedenz

Der Verteilungsraum wurde mit 2 verschiedenen Bioimpedanzmethoden gemessen.

5.4.2.1 B.I.A Methode

Die Beziehung zwischen der Größe des Verteilungsraums nach Watson und der BIA-Methode ist linear, hat aber eine mit der Größe zunehmende Streuung (Abb. 25).

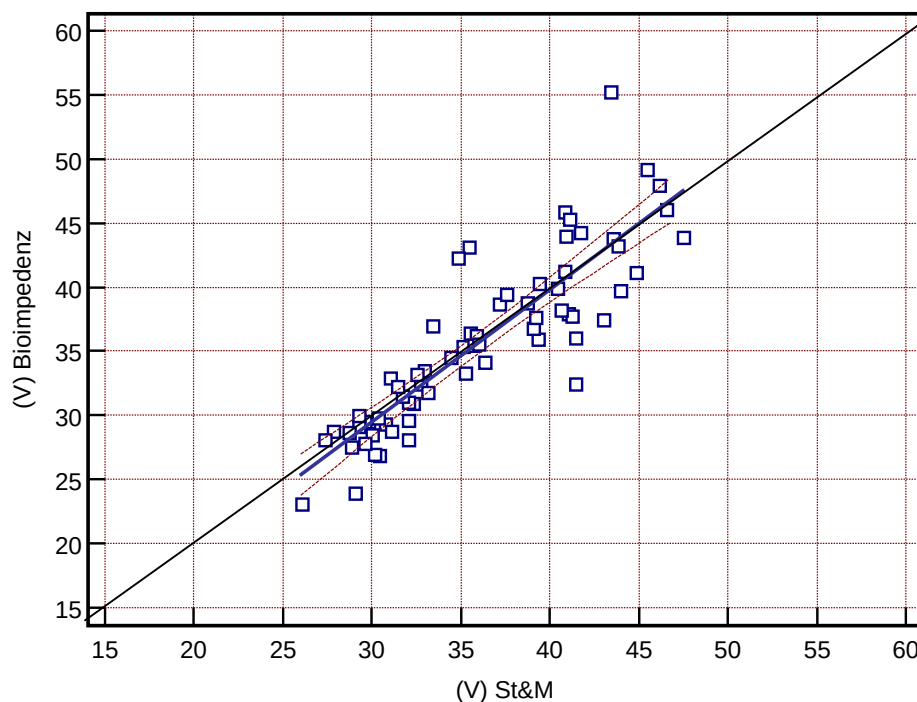


Abb. 25: Beziehung zwischen V bestimmt mit der Watson-Formel gegen Bioimpedanz (Bia-Methode) $n=66$, $r=0,87$, $p<0,0001$ Konfidenzintervall = 95%

5.4.2.2 BodyScout

Die Beziehung zwischen der Größe des Verteilungsraums nach Watson und der Bioimpedanzmethode Bodyscout ist linear bei durchgehend um ca. 4 l geringerem Wert bei der Bodyscout-Methode (Abb. 26).

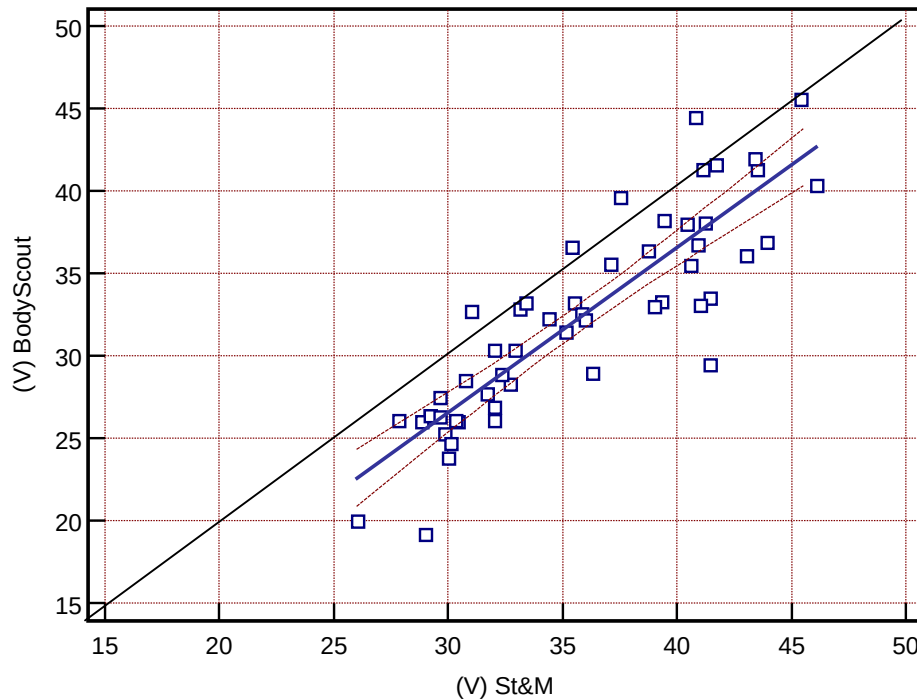


Abb. 26: Beziehung zwischen V bestimmt mit der Watson-Formel gegen Bioimpedanz (BodyScaout) $n=53$, $r=0,87$, $p<0,0001$ Konfidenz Interval =95%

Die Beziehung zwischen der Größe des Verteilungsraums nach Watson und der körpergewichtsbezogenen Formel ist linear bei durchgehend um ca. 3 l geringeren Werten bei der Berechnung nach Watson (Abb. 27).

5.4.3 Körpergewichtsbezogenes V (58%)

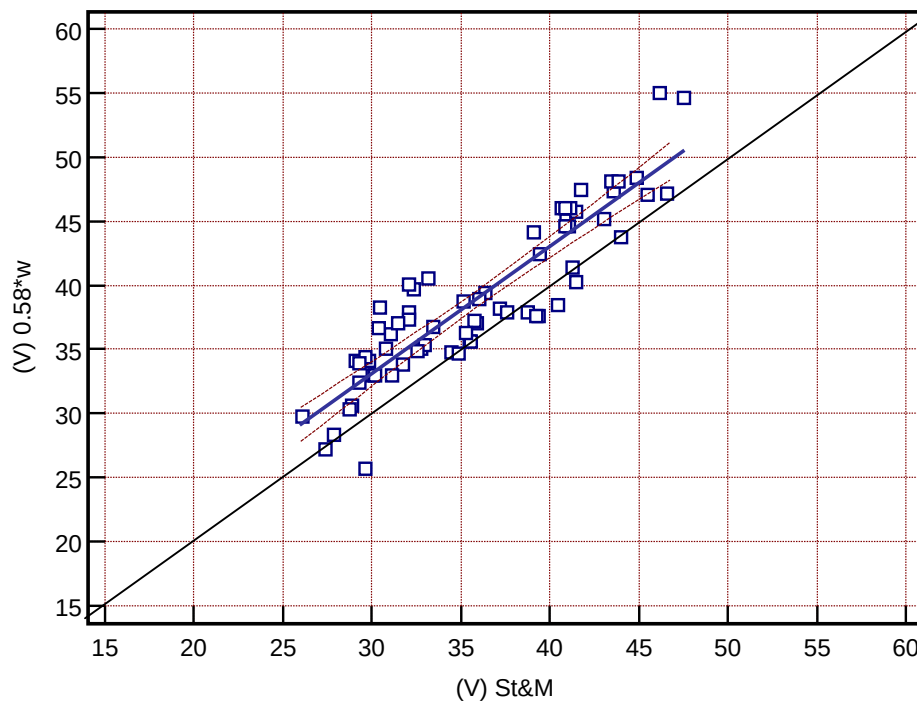


Abb. 27: Beziehung zwischen V bestimmt mit der Watson-Formel gegen $V = 0,58 \cdot W$. $n = 66$, $r = 0,90$, $p < 0,0001$ Konfidenzintervall = 95%

Insgesamt zeigt der Vergleich der Bestimmung des Körperwassers je nach Meßmethode systematische Abweichungen.

6. Diskussion

Die Hämodialysetherapie ist ein Verfahren zur Entfernung wasserlöslicher Urämietoxine aus dem Blut niereninsuffizienter Patienten, dessen Dosierung eines Kriteriums bedarf, das ihre Quantität beschreibt.

Aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften erscheint es sinnvoll, Harnstoff als Markermolekül zur Quantifizierung der Dialysetherapie heranzuziehen. Harnstoff ist gut wasserlöslich, chemisch inert, nicht eiweißgebunden und gleichmäßig im Körperwasser verteilt und analytisch gut meßbar. Als Endprodukt des Aminosäurestoffwechsels gibt die ausgeschiedene Harnstoffmenge zusätzlich einen Hinweis auf den Proteinumsatz des Patienten.

Wenn auch die Toxizität der Urämie durch andere Substanzen verursacht wird, die meist ein höheres Molekulargewicht und eine weitaus geringere Permeabilität an den biologischen und künstlichen Membranen haben, und viele andere Teilaspekte bei der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz berücksichtigt werden müssen, bietet sich der Harnstoff als Markermolekül für die generelle Eliminationsfähigkeit wasserlöslicher Retentionsprodukte an, da es sich um eine körpereigene Substanz handelt, die gleichmäßig im Körperwasser verteilt ist.

Eine Maßzahl als Qualitätskriterium für die Entgiftung des menschlichen Organismus durch ein künstliches Verfahren sollte weiterhin folgende Bedingungen erfüllen:

- sie sollte nach einem einheitlichen Verfahren erhoben werden
- sie sollte die tatsächlich geleistete Dialysedosis anzeigen
- sie sollte auf möglichst sicheren Meßwerten beruhen
- sie sollte die noch bestehende Restfunktion der Nieren berücksichtigen
- sie sollte sich auf den Wochenzyklus und nicht auf eine Einzelbehandlung beziehen
- sie sollte möglichst auf automatisch zu erhebenden Meßwerten beruhen

Seit den Untersuchungen von Gotch (58;59) gilt das Produkt aus Harnstoffclearance K und Dialysedauer t bezogen auf den Verteilungsraum des Harnstoffs V_H als ein solches Qualitätskriterium, das die Qualität einer Dialysebehandlung hinsichtlich der Ausscheidung kleinmolekularer Urämietoxine beschreibt. Wesentliches Kennzeichen dieses Kriteriums ist die Beschreibung der Leistung des Behandlungsverfahrens als Clearance, da die Höhe der Blutspiegel bestimmter harnpflichtiger Substanzen sich nicht als aussagekräftig zur Beurteilung der Funktion eines extrakorporalen Eliminationsverfahrens erwiesen hat.

Kt/V kann mit Hilfe direkter Messung ihrer Komponenten K , t und V , mit Näherungsformeln und mit formaler Harnstoffkinetik bestimmt werden.

In der vorliegenden Untersuchung sollten verschiedene Methoden und deren Anwendung auf deren Verlässlichkeit bei der Bestimmung von Kt/V untersucht werden. Hierbei hat sich gezeigt, daß die oben genannten Kriterien von keiner der untersuchten Methoden erfüllt werden. Die Fehlermöglichkeiten bei der Berechnung von Kt/V ergeben sich aus den Vereinfachungen, die jeder Bestimmungsmethode zugrund liegen, falscher Anwendung der Berechnungsmethoden und Fehlern in der Präzision der hierfür einzugebenden Meßwerte. Die Erfahrungen, die mit der Größe Kt/V im Verlauf der zurückliegenden 20 Jahre gemacht worden sind, weisen darauf hin, daß die Dialysedosis Kt/V sehr häufig zu niedrig bestimmt worden ist. Dies mag der Grund dafür sein, daß die Zielwerte in dieser Zeit nahezu verdoppelt worden sind.

6.1 Häufig verwendete Berechnungsweisen für Kt/V und deren Einschränkungen

Während in den ersten Jahren nach Beschreibung der Dialysedosis als Kt/V vorwiegend der Quotient Kt/V aus seinen Einzelkomponenten K , t und V direkt ermittelt wurde, haben seit 1989 (36) Näherungsformeln (bedside formulae), die

aus einer Anpassung an Ergebnisse einer formalen Harnstoffkinetik im Dialysezyklus bei einer bestimmten Patientenstichprobe abgeleitet wurden, weite Verbreitung gefunden. Hierbei ist die weltweit am häufigsten verwendete Formel die Daugirdas II Formel. Die formale Harnstoffkinetik als Wochenzyklus wird nur in wenigen Fällen in der klinischen Routine verwendet. Die am häufigsten verwendete formale Harnstoffkinetik wird mit dem Stiller/Mann Harnstoffkinetikprogramm berechnet.

6.1.1 Direkte Bestimmung

Die einfachste und während der ersten Jahre nach Beschreibung von Kt/V als Kriterium für eine adäquate Dialyse am häufigste verwendete Formel ist die Berechnung über die Soll-Clearance des verwendeten Dialysators, die Dialysedauer und den Verteilungsraum. Hierbei wird die Soll-Clearance aus dem Datenblatt des Dialysatorherstellers und den eingestellten Flüssen, t aus dem Dialyseprotokoll und V aus dem Körpergewicht in der Regel mit einem Faktor, der zwischen 0,55 und 0,60 liegen kann, ermittelt. Es ist aber auch die Ermittlung von V mit Hilfe der Watson-Formeln und anderer Methoden möglich. Die Größe der Ultrafiltration wird bei dieser Methode ebenso wenig berücksichtigt wie eine mögliche Rezirkulation, ein Abfall der Clearance im Verlauf einer Behandlung, temporäre Unterbrechungen einer Behandlung oder die Nierenrestfunktion. Eine Blutprobenabnahme ist nicht erforderlich. Die Berechnung gilt nur für eine Dialysebehandlung und ist nicht auf Dialysefrequenzen, die von 3 mal pro Woche abweichen, anwendbar.

6.1.2 Näherungsformeln

Es sind eine Reihe von Näherungsformeln entwickelt worden, die alle eine Blutprobenentnahme für die Bestimmung der Harnstoffkonzentration zu Beginn und am Ende einer Dialysebehandlung erfordern. Alle diese Formeln stellen eine Erweiterung der relativen Harnstoffreduktion **URR** dar. Unter diesen Formeln hat die von Daugirdas vorgeschlagene Formel (Daugirdas II) die

weiteste Verbreitung gefunden. Diese Formel wurde mehrfach modifiziert (36;37;33). Ultrafiltration und Verteilungsraum werden durch den Quotient **UF/Körpergewicht** berücksichtigt. Zur Berechnung sind Blutprobenabnahmen in Wochenmitte notwendig, um den Wochenzyklus zu berücksichtigen. Die Dialysedauer wird aus dem Dialyseprotokoll entnommen. Näherungsformeln gelten nur bei 3-maliger Dialysebehandlung pro Woche, wobei die Dialysedauer und die eingestellte Soll-Clearance für alle Dialysebehandlungen innerhalb einer Woche als konstant angenommen werden. Der Einfluß einer etwaigen Rezirkulation wird berücksichtigt. Die Nierenrestfunktion wird vernachlässigt. Allein die Vielfalt solcher logarithmischen und nicht-logarithmischen Näherungsformeln, deren Gültigkeit an jeweils verschiedenen Patiententischproben ermittelt worden sind, gibt einen Hinweis auf ihre eingeschränkte Allgemeingültigkeit (163).

6.1.3 Formale Harnstoffkinetik

Die formale Harnstoffkinetik beschreibt in einem System von Differentialgleichungen den Transport des Harnstoffs im Dialysezyklus oder Wochenzyklus. Die formale Harnstoffkinetik erlaubt zudem aus der Berechnung der ausgeschiedenen Harnstoffmenge die Ermittlung der proteinkatabolen Rate **PCR** als Hinweis auf den Proteinkatabolismus. Die formale Harnstoffkinetik benötigt Angaben über die ultrafiltrierte Flüssigkeitsmenge, über die Größe des Harnstoffverteilungsraums V und ebenso wie die Näherungsformeln Angaben über die Harnstoffkonzentration zu Beginn C_0 und am Ende C_t einer Dialysebehandlung sowie die Dialysezeit t . Wahlweise kann aber auch die mittlere Harnstoffclearance (z. B. gemessen mit der OCM-Technik) und die Nierenrestfunktion eingegeben werden. Weitere für die Modellrechnung notwendige Größen (K_{12} und V_2/V_1) entsprechen den physiologischen Verhältnissen.

Bei der formalen Harnstoffkinetik mit dem St&M-Modell ist das Ergebnis immer auf das Wochenmittel bezogen und unabhängig vom Wochentag der Blutabnahme und der Dialysefrequenz pro Woche. Hierbei werden auch die Nierenrestfunktion und eine etwaige Rezirkulation berücksichtigt. Der Einfluß der Restdiurese auf das Wochenmittel von Kt/V geht aus der folgenden Abbildung hervor (Abb. 28). Bei einer Nierenrestfunktion von 1500 ml/Tag macht das beim Kt/V 0,06 aus.

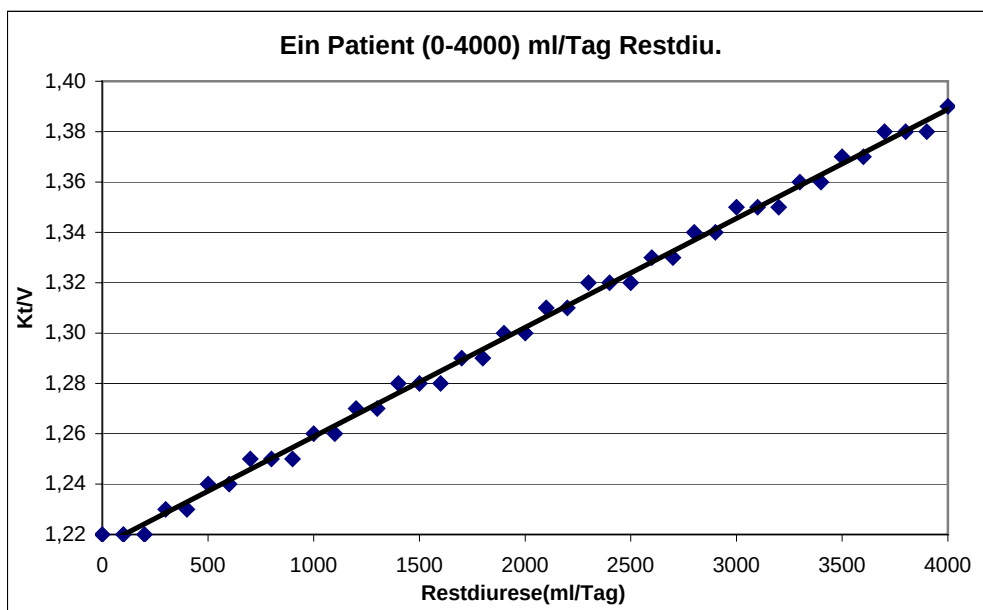


Abb. 28: Einfluß der Restdiurese auf Kt/V . Berechnung mit dem St&M-Modell
Berechnung für einen Patienten mit 65 kg Körpergewicht

Mit Hilfe des formalen Harnstoffkinetik-Modells nach Stiller&Mann kann auch eine Therapieplanung durch Veränderung einzelner Parameter (Zeit, Blutfluß, Dialysator) und sofortige Berechnung der Auswirkung solcher Veränderungen auf den Kt/V -Wert und die mittlere wöchentliche Harnstoffkonzentration **TAC** vorgenommen werden.

Bei beliebig vielen Dialysebehandlungen pro Woche werden jeweils gleiche Betriebsbedingungen vorausgesetzt. Durch zusätzliche Harnstoffbestimmungen im Verlauf der Woche kann ein genaueres Ergebnis erzielt werden.

6.2 Anwendungsfehler der Berechnungsmethoden für Kt/V

Eine fehlerhafte Anwendung dieser Berechnungsmethoden kann zusätzlich zu den diesen Methoden immanenten Vereinfachungen Ursache falscher Ergebnisse der Berechnungen von Kt/V sein. Die fehlerhafte Anwendung bezieht sich auf Anwendung außerhalb des Geltungsbereichs der Formeln und auf die Eingabe falsch erhobener Eingangsdaten.

6.2.1 Fehlerhafte Anwendung der direkten Bestimmung von Kt/V

Bei der direkten Bestimmung von Kt/V wirken sich falsche Angaben von Zeit, Clearance und Verteilungsraum direkt auf das Ergebnis aus. Da außer dem Körpergewicht keine aktuellen Messungen notwendig sind, stellt sich die Frage der aktuellen Gültigkeit der eingegebenen Zahlenwerte. Die Clearancewerte beruhen in der Regel auf Herstellerangaben. Die Zeit wird in der Regel als Soll-Zeit ohne Berücksichtigung der tatsächlichen Zeit des Stoffaustauschs an der Dialyse angegeben. Der Harnstoffverteilungsraum wird meist mit Hilfe des Körpergewichts und eines Faktors ohne Berücksichtigung des Geschlechts und des Körperfettanteils angegeben. Es ist nicht üblich, hierbei differenziertere Methoden zur Bestimmung von V anzuwenden. In dieser Untersuchung wurden mit der direkten Bestimmung von Kt/V signifikant höhere Werte bestimmt als mit Daugirdas II.

6.2.2 Fehlerhafte Anwendung der Näherungsformeln

Bei den Näherungsformeln ergeben sich Fehler aufgrund falscher Anwendung der Berechnungsmethoden und fehlerhafte Blutentnahmetechnik für die Harnstoffbestimmungen. Die weltweit am meisten verbreitete Näherungsformel (Daugirdas II) zur Berechnung von Kt/V gilt für eine Abnahme der Blutproben in der Wochenmitte bei 3maliger Dialysebehandlung pro Woche unter jeweils gleichen Bedingungen. In den meisten Fällen wird diese Formel jedoch bei Blutabnahmen zu Wochenbeginn berechnet. Wie von Soeding (151) gezeigt

werden konnte, fällt das Meßergebnis, wenn die gleiche Berechnung z. B. montags, mittwochs und freitags vorgenommen wird, im Verlauf der Woche signifikant ab. Ein weiterer häufiger Fehler ist die Berechnung bei nur 2maliger Dialysebehandlung pro Woche. Dies zeigen die in dieser Studie angegebenen Werte für Kt/V in anderen Ländern. Wie hier gezeigt werden konnte, ergeben sich bei 2- oder sogar 1-maliger Behandlung pro Woche scheinbar normale Werte, die zwar repräsentativ für eine Einzeldialyse sind, aber nicht das Wochenmittel berücksichtigen. In dieser Untersuchung zeigt sich der größte Unterschied der Kt/V -Werte in Schanghai, wo die dortige Bestimmung mit der Daugirdas II Formel ohne Berücksichtigung der Dialysefrequenz/Woche zum Wochenbeginn erfolgte (Abb. 29), während die Berechnung hier mit dem St&M-Modell mit den gleichen Eingabedaten aber deutlich geringere Werte (Kt/V 1,19 statt Kt/V 1,71) ergibt. Nur in der Patientengruppen aus Aachen und Varna war das Ergebnis der Berechnung nach Daugirdas und dem St&M-Modell gleich, wenn eine möglicherweise noch vorhandene Restdiurese nicht berücksichtigt wird. In allen übrigen Fällen fällt der nach Daugirdas II berechnete Kt/V -Wert größer aus als mit dem St&M-Modell.

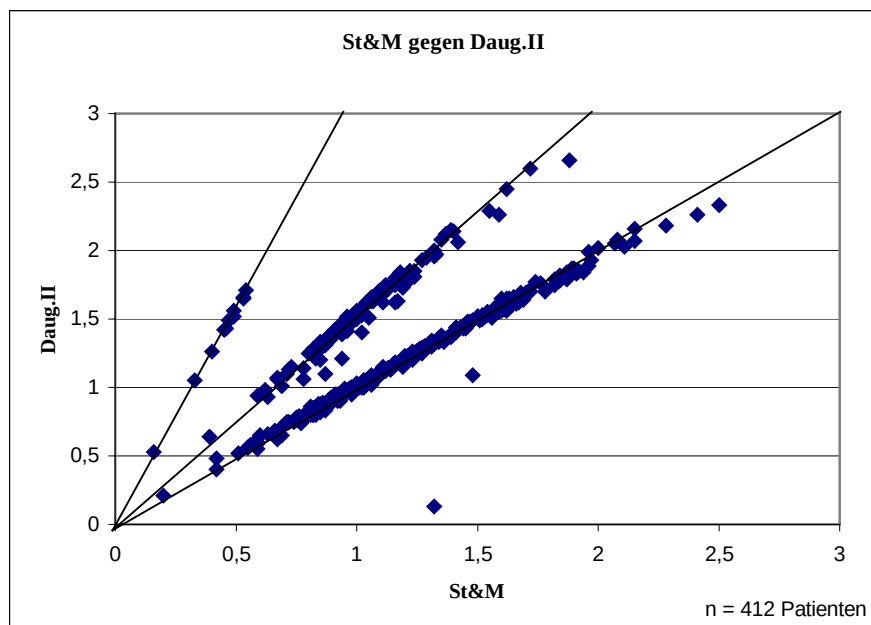


Abb. 29: Beziehung zwischen Kt/V nach Daugirdas II und St&M abhängig von der Dialysefrequenz. Rechte Kurve: 3 Dialysen/Woche, mittlere Kurve: 2 Dialysen/Woche. Linke Kurve: 1 Dialyse/Woche

Bemerkenswert ist, daß das Ergebnis durch das Verteilungsvolumen, das durch den Quotient $UF/Gew.$ berücksichtigt wird, nur geringfügig beeinflusst wird.

Von entscheidender Bedeutung bei der Bestimmung der Harnstoffkonzentration ist die strikte Einhaltung der Blutentnahmevorschrift besonders am Ende der Dialysebehandlung. Hier kommt es oft personalbedingt zu falschen Blutproben durch nicht repräsentative Blutentnahmen oder Verdünnung der Blutprobe durch Infusionsmedien oder Blut, das nicht aus dem zentralen Kreislauf entnommen wurde.

6.2.3 Fehlerhafte Anwendung der formalen Harnstoffkinetik

Ebenso wie bei den Näherungsformeln ist bei der formalen Harnstoffkinetik das Ergebnis der Berechnung abhängig von der Art und Weise der Blutproben-gewinnung besonders nach Abschluß der Dialysebehandlung. Hinzu kommt eine Abhängigkeit von der Größe des Harnstoffverteilungsraums, der in der Regel mit Hilfe der Watsonformeln, aber auch mit allen anderen Methoden zur Bestimmung des Körperwassers angegeben werden kann. Ein weiterer möglicher Fehler ist die fehlende Angabe der Restdiurese.

6.3 Fehler durch Ungenauigkeiten der Meßwerte

Die Ergebnisse der Näherungsformeln und der formalen Harnstoffkinetik sind in erheblichem Maße abhängig von der Genauigkeit der Messungen der Harnstoffkonzentrationen und des Harnstoffverteilungsraums.

6.3.1 Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung der Clearance (K)

Die Clearance kann entweder aus der Änderung der Harnstoffkonzentration im Verlauf einer Dialyse oder direkt quasikontinuierlich als mittlere Clearance im Verlauf der Dialyse gemessen werden (OCM). Für die Harnstoffbestimmung wird seitens der klinischen Laboratorien allgemein ein Fehler von 5% pro Analyse angegeben. Für die online-Clearancemessung wird ein Fehler von 5% pro mittlerer Clearance/Dialyse angenommen. Die Ermittlung der Clearance

über die Konzentrationsänderung ist bei formaler Harnstoffkinetik von der Größenbestimmung des Harnstoffverteilungsraums V abhängig. In dieser Untersuchung konnten nur im Zentrum Aachen die Blutabnahmebedingungen kontrolliert werden. Es muß offen bleiben, ob differente Berechnungen in anderen Zentren möglicherweise auch durch unsachgemäße Blutabnahmetechnik verursacht sein können.

6.3.2 Fehler bei der Angabe der Behandlungsdauer (t)

Bei der Angabe der Behandlungsdauer darf nur diejenige Zeit angegeben werden, bei der im Dialysator ein Stoffaustausch mit dem Blut stattfindet. Bei der Dialysezeit dürfte es sich zwar bei einem geschätzten Fehler von 2% um die am genauesten erfaßbare Größe handeln. Dennoch ergeben sich hierbei Fehlermöglichkeiten, die das Berechnungsergebnis als fragwürdig erscheinen lassen. So hat sich in vielen Fällen gezeigt, daß nicht die effektive Zeit angegeben wird, in der ein Stoffaustausch über die Dialysatormembran stattgefunden hat, sondern vielmehr die ärztlich verordnete Zeit, die in vielen Fällen auf Betreiben des Patienten durch verzögerten Beginn oder vorzeitige Beendigung der Behandlung unterschritten wird. So läßt sich bei gegebener relativer Harnstoffreduktion **URR** bei allen Berechnungsmethoden für Kt/V das Ergebnis durch Verkürzung oder Verlängerung der Dialysezeit beliebig manipulieren. In dieser Untersuchung kann nur für das Zentrum Aachen bestätigt werden, daß die effektive Dialysezeit für die Berechnung eingesetzt wurde. Es ist daher zu fordern, daß die Dialysezeit maschinenseitig auf dem Boden technischer Daten angegeben wird. Der Fehler der Zeitangabe wird hier mit 5% angenommen.

6.3.3 Fehler bei der Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums (V)

Allein die Vielzahl an Methoden zur Bestimmung des Körperwassers weist auf die Unsicherheit bei diesen Methoden hin. Auch die modernen Bioimpe-

danzmethoden beziehen sich jeweils auf eine Patientenstichprobe, an der sie ermittelt wurden und mit Referenzmethoden verglichen worden sind. Von den Herstellern wird meist ein Fehler von 2 - 3% angegeben, der sich auf wiederholte Messungen am selben Individuum bezieht. Unter Berücksichtigung der Referenzmethoden muß hier aber ein Fehler von mindestens 15% angenommen werden. Selbst bei der Erstbeschreibung dieser Formeln bestand nur ein Korrelationskoeffizient von 0,70 bis 0,73 zur Vergleichsgröße.

In dieser Untersuchung fand sich bei derselben Patientenstichprobe mit 39,0 l der höchste Wert bei der gewichtsbezogenen Formel und mit 32,2 l der niedrigste Wert bei der Bodyscout-Methode. Dieser Unterschied ist signifikant. Der Wert der Watson-Formel lag mit 36,1 l im Mittelfeld. Unter Berücksichtigung verschiedener Bestimmungsmethoden und des methodenspezifischen Fehlers muß daher von einem Gesamtfehler von mindestens 15% ausgegangen werden.

6.4 Auswirkungen der Meßfehler auf die Berechnung von Kt/V , Clearance und PCR

Die Auswirkungen der Fehler der Eingangsgrößen auf das berechnete Ergebnis lassen sich mit dem Gaus'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz untersuchen.

Bei der Anwendung dieser Methode ergeben sich folgende Fehler, wenn **Kt/V direkt aus den Einzelgrößen K , t und V berechnet wird:**

Die Fehler der Eingangsgrößen werden bei dieser Berechnung für **K** mit 15%, für **t** mit 2% und für **V** mit 15% angenommen (Tab. 8).

Variable	Fehler S%	S _x	Mittelwert	$\partial D / \partial X$	Wert	$S^2 * (\partial D / \partial X)^2$	S _i
K	15	0,00225	0,150 l/min	t / V	6,857	0,0238	0,154
t	2	4,8	240 min	K / V	0,0042857	0,000423	0,015
V	15	5,25	35 l	-Kt / V ²	0,0294	0,02357	0,154
				Gesamtfehler von D = Kt/V		0,2186	

Tabelle 8: Fehler von Kt/V , wenn es aus den Einzelgrößen K , t und V bestimmt wird. Der Gesamtfehler von Kt/V ergibt sich zu $s_D = 0,22$. Geht man von mittleren Kt/V von 1 aus, so entspricht das einer Genauigkeit von 18,3%

Demzufolge beträgt der Fehler der Berechnung von Kt/V aus den Einzelgrößen K , t und V allein aufgrund der Meßfehler der Eingangsgrößen **18,3%**. Aufgrund dieses Fehlers erscheint die direkte Berechnung von Kt/V aus den Nenngrößen für K , t , und V nicht geeignet.

Für die Berechnung von Kt/V nach Daugirdas II ergeben sich bei der Anwendung des Fehlerfortpflanzungsgesetzes folgende Fehler:

Die Fehler der Eingangsgrößen werden bei dieser Berechnung für C_o und C_t mit jeweils 5%, für t mit 5% und für die Ultrafiltration UF mit 10% und für das Körpergewicht Gew mit 2% angenommen (Tab. 9).

Variable	Fehler S%	Mittelwert	S _x	$\partial D / \partial X$	Wert	$S^2 * (\partial D / \partial X)^2$	S _i
Co	5	30 mmol/l	1,5	a)	0,03816	0,00328	0,057
Ct	5	10 mmol/l	0,5	b)	0,00389	$9,72 \cdot 10^{-4}$	0,031
t	5	4,0	0,2	c)	0,0268	$2,82 \cdot 10^{-5}$	0,006
UF	10	2 L	0,2	d)	0,04722	0,00189	0,0435
Gew	2	60 kg	1,2	e)	0,00163	0,00196	0,0443
				Gesamtfehler S_{Daug.}		0,090	

Tabelle 9: Fehler von Kt/V , wenn es nach Daugirdas II bestimmt wird. Der Gesamtfehler ergibt sich zu $s_{Dau} = 0,09$; geht man von mittleren Kt/V von 1,2 aus, so entspricht das einer Genauigkeit von 7,5% .

Demzufolge beträgt der Fehler der Berechnung von Kt/V nach Daugirdas II allein aufgrund der Meßfehler der der Eingangsgrößen **7,5%**.

Für die **formale Harnstoffkinetik als 2-Kompartimentmodell** ergeben sich bei der Anwendung des Fehlerfortpflanzungsgesetzes folgende Fehler:

Die Fehler der Eingangsgrößen werden bei dieser Berechnung für C_0 und C_t mit jeweils 5%, für t mit 5% und für die Ultrafiltration UF mit 5% angenommen.

Die Fehler von K_{12} und V_2/V_1 werden mit 10% angenommen (Tab. 10).

Variable X	Fehler S%	$\Delta(D)\%/\Delta X\%$	$\Delta PCR\%/\Delta X\%$ g/kg/Tag	$\Delta PCR\%/\Delta X\%$ 0,55g/L/Tag	$\Delta K\%/\Delta X\%$
t	5	0,1190	0,1110		0,8840
V	15	0,097	0,771	0,234	0,903
K_{12}	10	0,014	0,04		0,013
UF	5	0,051	0,047		0,051
V_2/V_1	10	0,0103	0,049		0,0097
C_0	5	1,140	1,410		1,180
C_t	5	1,150	0,510		1,150

Tabelle 10: Näherungswerte $\Delta Y_j/\Delta X_i$ für die partiellen Ableitungen $\partial Y_j/\partial X_i$, dabei ist ΔX_i und ∂Y_j in % angegeben.

Mit Hilfe dieser Näherungswerte werden folgende Fehler berechnet (Tab. 11):

Variable X	Fehler S%	$\Delta Kt/V\%$	ΔPCR g/kg/Tag	ΔPCR (0,55xg/L/Tag)	$\Delta K\%$
t	5	0,595	0,555		4,420
V	15	1,455	11,565	3,52	13,545
K_{12}	10	0,140	0,400		0,120
UF	5	0,07	0,2		0,06
V_2/V_1	10	0,103	0,490		0,097
C_{vor}	5	5,700	7,050		5,900
C_{nach}	5	8,249	2,550		5,750

Tabelle 11: Auswirkung der Fehler der Eingangsvariablen X auf das Ergebnis Kt/V , PCR und K . Wenn PCR auf das Gesamtkörperwasser V bezogen wird, wird der Fehler der PCR erheblich kleiner (Spalte 5).

Wie der 3. Zeile der Tabelle entnommen werden kann, hat das Verteilungsvolumen den stärksten Einfluß auf den Fehler von **K** und **PCR**. Dieser Einfluß ist klein für **Kt/V**.

Daraus ergeben sich dann folgende Standardfehler der berechneten Größen:

Dialysedosis	Kt/V: 8,2%;
Protein catabole Rate	PCR: 14,1%; (8,3%)
Ist-Clearance	K: 16,4%

Zusammengefaßt ergibt sich somit bei der formalen Harnstoffkinetik als 2-Kompartimentmodell für **Kt/V** ein Standardfehler in der Größenordnung des Fehlers der Daugirdas II Formel. Die Fehler für **PCR** und die **Ist-Clearance** sind größer. Wie aus Tabelle 11 oben hervorgeht ist der Fehler der kinetisch berechneten **Ist-Clearance** auf den Fehler der Eingangsgröße **V**, bestimmt mit den Watson-Formeln, zurückzuführen. Es stellt sich daher die Frage, ob die Bestimmung von **V** mit den Watson-Formeln adäquat ist und ob nicht für die Berechnung der Harnstoffkinetik eine genauere Bestimmung von **V** notwendig ist.

Die Bedeutung von **V** ergibt sich auch aus der Beziehung zwischen **Kt/V** mit der OCM-Methode und dem **Kt/V** der Harnstoffkinetik. Im Gegensatz zur Harnstoffkinetik, bei der die **Ist-Clearance** aus den Eingangsgrößen abgeleitet ist, handelt es sich bei der OCM-Methode um eine mit hoher Genauigkeit direkt gemessene, mittlere Clearance. In beiden Fällen wird hier das nach den Watson-Formeln bestimmte **V** eingesetzt. Das folgende Diagramm zeigt die Beziehung beider Größen.

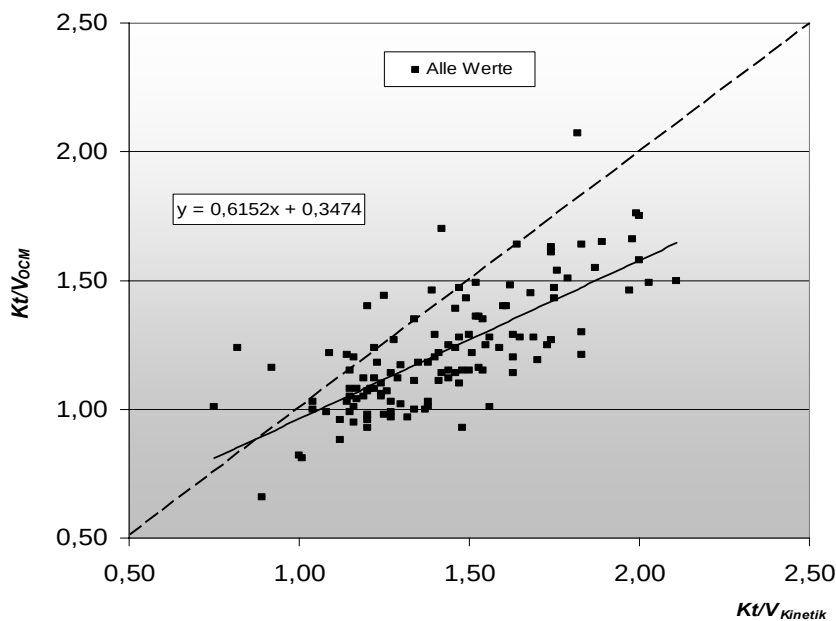


Abb. 30: Beziehung zwischen Kt/V_{kinetik} und Kt/V_{OCM} , $n = 122$, $r = 0,74$, $p < 0,001$

Bei der Bestimmung von Kt/V mit Hilfe der Online-Clearancemessung (OCM), einer besonders präzisen, maschinenseitigen und personenunabhängigen Messung der während der Behandlung stattgehabten Harnstoffclearance, fällt auf, daß die Kt/V -Werte immer kleiner sind als bei der formalen Harnstoffkinetik (Abb. 30).

Da jeder Dialyse aber nur eine eindeutige Dialysedosis – ausgedrückt durch Kt/V - zugeordnet werden kann, müssen verschiedene Methoden zur Bestimmung der Dialysedosis prinzipiell das gleiche Ergebnis liefern, d. h. die Dosis, berechnet unter Anwendung der Harnstoffkinetik Kt/V_{kinetik} und die Ableitung aus mittlerer Clearance, gemessen mit dem Online Clearance Monitor (OCM) Kt/V_{OCM} müssen gleich sein:

$$(Kt/V)_{\text{kinetik}} = (Kt/V)_{\text{OCM}} \quad \text{Glei. (37)}$$

Die OCM-Technik mißt die mittlere Clearance K_{OCM} . Durch Multiplikation mit der Dialysezeit und Division durch das Verteilungsvolumen V wird die Dosis berechnet:

$$(Kt/V)_{\text{OCM}} = K_{\text{OCM}} \times t / V \quad \text{Glei. (38)}$$

Wenn in dieser Gleichung das gleiche Verteilungsvolumen V (z.B. mit den Watson-Formeln bestimmt) eingesetzt wird, dann gilt in aller Regel folgende Ungleichung:

$$(Kt/V)_{\text{Kinetik}} > (Kt/V)_{\text{OCM}}$$

Die Tatsache, daß die Clearance bei der OCM-Methode mit großer Genauigkeit gemessen und nicht wie bei der Kinetik mit einem volumenbedingten Fehler abgeleitet wird, weist wiederum darauf hin, daß das Harnstoffverteilungsvolumen einer genaueren Bestimmung bedarf.

Die Beziehung zwischen der Clearance K_{Kinetik} (Ist-Clearance) und der mit dem OCM gemessenen mittleren Clearance K_{OCM} zeigt ein ähnliches Bild (Abb. 30).

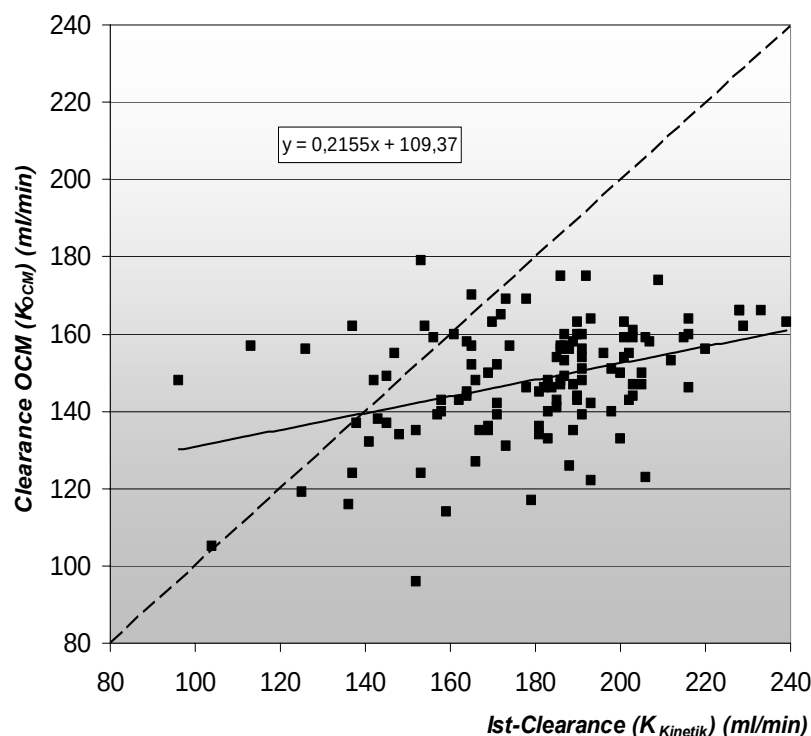


Abb. 31: Regression Ist-Clearance Kinetik und Clearance OCM: Korrelation $r = 0,3859$ ($P < 0,0001$); Regressionsgerade $y = 109,3679 + 0,2155 x$ ($P < 0,001$); $n = 122$.

Auch hier ist die mit der OCM-Technik gemessene Clearance kleiner als die mit Hilfe der formalen Kinetik berechnete Clearance.

Wenn davon ausgegangen werden kann, daß die mittlere Clearance einer Dialysebehandlung mit Hilfe der OCM-Technik mit einem geringen Fehler (5%)

gemessen werden kann, andererseits das mit der Daugirdas-Formel oder mit dem S&M-Modell berechnete Kt/V mit einem ebenfalls akzeptablen Fehler von 7 - 8% ermittelt werden kann, ergibt sich hieraus eine Möglichkeit, das Harnstoffverteilungsvolumen V_H nach folgender Formel zu berechnen:

$$V_H = V_W K_{OCM}/K_{Kinetik} \quad \text{Glei. (39)}$$

Hierbei ist V_W das mit der Watson-Formel ermittelte V . Die beiden mit einem Fehler von ca. 15% behafteten Größen V_W und $K_{Kinetik}$ heben sich gegenseitig auf. Der Fehler dieser Berechnung von V_H ist dann nur noch ca. 8%.

Eine andere Möglichkeit der Berechnung von V_H ergibt sich aus der Verwendung des mit der Daugirdas-Formel oder nach St&M berechneten Kt/V -Wertes:

$$V_H = K_{OCM} * t / (Kt/V)_{St\&M \text{ oder Daug.II}} \quad \text{Glei. (40)}$$

Um variable Einflüsse des Volumens und der Clearance zu eliminieren, kann der genaue Wert von V_H aber nur erzielt werden, wenn K_{OCM} und $Kt/V_{Kinetik}$ während einer Dialyse gleichzeitig bestimmt werden, d.h. wenn mit den gleichen Fehlern gerechnet wird.

Eine andere Möglichkeit der Adaptation des mit Hilfe der OCM-Technik ermittelten Kt/V -Wertes besteht in der Korrektur über die Regressionsgrade. (Abb. 30) zeigt dazu das Regressionsdiagramm. Mit der Regressionsgeraden können Kt/V_{OCM} -Werte so korrigiert werden, daß im statistischen Mittel $Kt/V_{Kinetik}$ und $K t/V_{OCM}$ übereinstimmen. Dazu ist einfach jeder Wert $K t/V_{OCM}$ entsprechend der Gleichung der Regressionsgerade zu transformieren.

Für die korrigierten Werte $Kt/V_{OCM, \text{korr}}$ ergibt sich dann folgende Beziehung:

$$(Kt/V)_{OCM, \text{korr}} = [Kt/V_{Kinetik} - 0,3474] / 0,6 \quad \text{Glei. (41)}$$

(Abb. 31) zeigt das Ergebnis dieser „Korrektur“ jedes einzelnen Wertes. Die korrigierten Punkte repräsentieren die Wertepaare $Kt/V_{OCM, \text{korr}}$; $Kt/V_{Kinetik}$ (rote Symbole). Sie zeigen eine ähnliche Streuung, wie die nicht korrigierten Werte (schwarze Symbole). Die neue Regressionsgerade $y = x$ bedeutet aber, daß die Werte im Mittel übereinstimmen. Die Streuung wird durch die

Ungenauigkeit verursacht, mit der beide Bestimmungen miteinander verbunden sind.

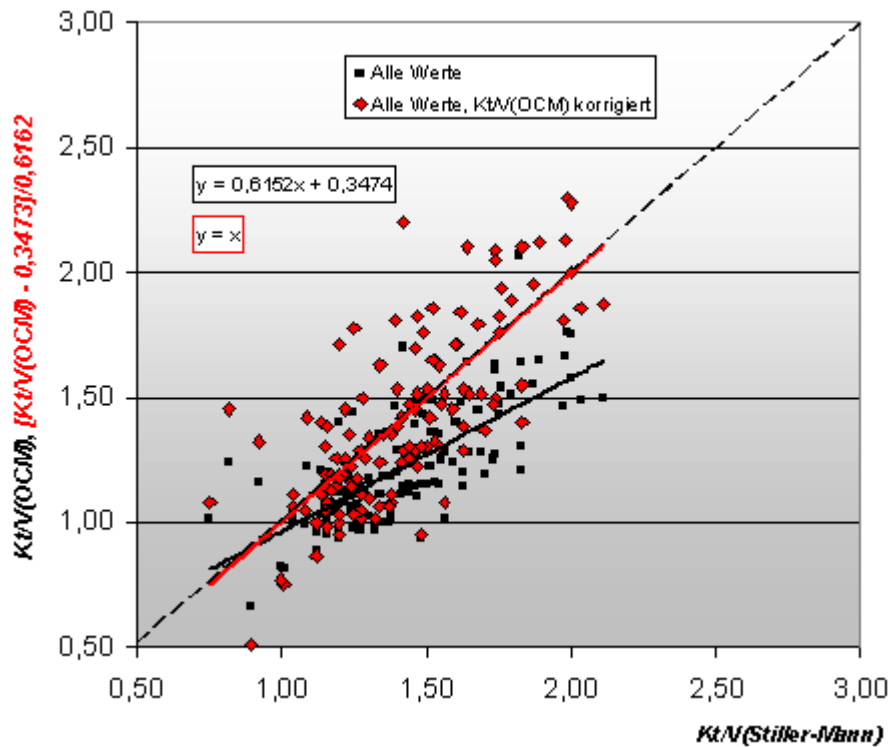


Abb. 32: Beziehung zwischen $(Kt/V)_{Kinetik}$ und $(Kt/V)_{OCM}$ vor (schwarz) und nach (rot) Korrektur. Wertepaare $(Kt/V)_{OCM,korr}$ und $(Kt/V)_{Kinetik}$ sind mit der Regressionsgeraden $y = x$ eingetragen..

Auf diese Weise lassen sich die mit dem OCM gemessenen Werte an die kinetisch ermittelten Werte statistisch angleichen.

Die Berechnung von Kt/V mit Einsatz der mit der OCM-Technik gemessenen mittleren Clearance bedarf also einer genaueren Bestimmung von V_H , um ein vergleichbares Kt/V zu erzielen wie mit der Daugirdas II Formel oder der formalen Harnstoffkinetik mit dem S&M-Modell.

6.4.1 Auswirkungen auf Kt/V

Wie die Fehlerrechnung gezeigt hat, ist die auch heute noch verwendete Bestimmung von Kt/V über die Soll-Clearance des verwendeten Dialysators die am wenigsten geeignete Methode zur Berechnung von Kt/V . Diese Methode

(z.B. Dialog Fa. Braun) gibt, wie diese Untersuchung gezeigt hat, zu hohe Werte für Kt/V an, da die Ultrafiltration, die Reduktion der Clearance im Verlauf der Behandlung sowie eine mögliche Rezirkulation unberücksichtigt bleibt. Der Fehler muß mit mindestens 20% veranschlagt werden.

Die Näherungsformel nach Daugirdas II und die formale Harnstoffkinetik berechnen Kt/V mit einem akzeptablen Fehler von ca. 7 - 8%. Diese Berechnungsmethoden werden nur geringfügig durch einen verhältnismäßig großen Fehler im Verteilungsvolumen V beeinflusst.

6.4.2 Auswirkungen auf die Ist-Clearance

Nur mit der formalen Harnstoffkinetik kann eine Ist-Clearance berechnet werden. Ihr Fehler ist aber mit ca. 16% zu hoch. Der Vergleich mit der Ist-Clearance mit dem OCM-Verfahren zeigt, daß dieser Fehler durch Fortpflanzung des Fehlers des Harnstoffverteilungsraums bedingt ist. Der Fehler des Harnstoffverteilungsraums überträgt sich unmittelbar auf das Ergebnis der Ist-Clearance. Nur eine genauere Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums ermöglicht einen geringeren Fehler bei der Ist-Clearance.

Mit der OCM-Technik kann die mittlere Clearance einer Dialysebehandlung mit hoher Genauigkeit gemessen werden. Um hierbei einen mit der Daugirdas II Formel vergleichbaren **Kt/V** -Wert zu erzielen, ist aber eine genauere Berechnung von V notwendig. Die Berechnung von V mit den Watson-Formeln liefert zu hohe Werte.

6.4.3 Auswirkungen auf die protein katabole Rate

Der Fehler der Bestimmung des Harnstoffverteilungsvolumens wirkt sich bei der formalen Harnstoffkinetik auch auf das Ergebnis der **PCR** aus. Auch hierfür erscheint eine genauere Bestimmung des Harnstoffverteilungsvolumens mit einem sensitiven Verfahren notwendig.

Eine Übersicht über die Auswirkung aller Fehler der Eingangsgrößen auf das Ergebnis der Ausgangsgrößen der verschiedenen Berechnungsweisen gibt (Abb. 33)

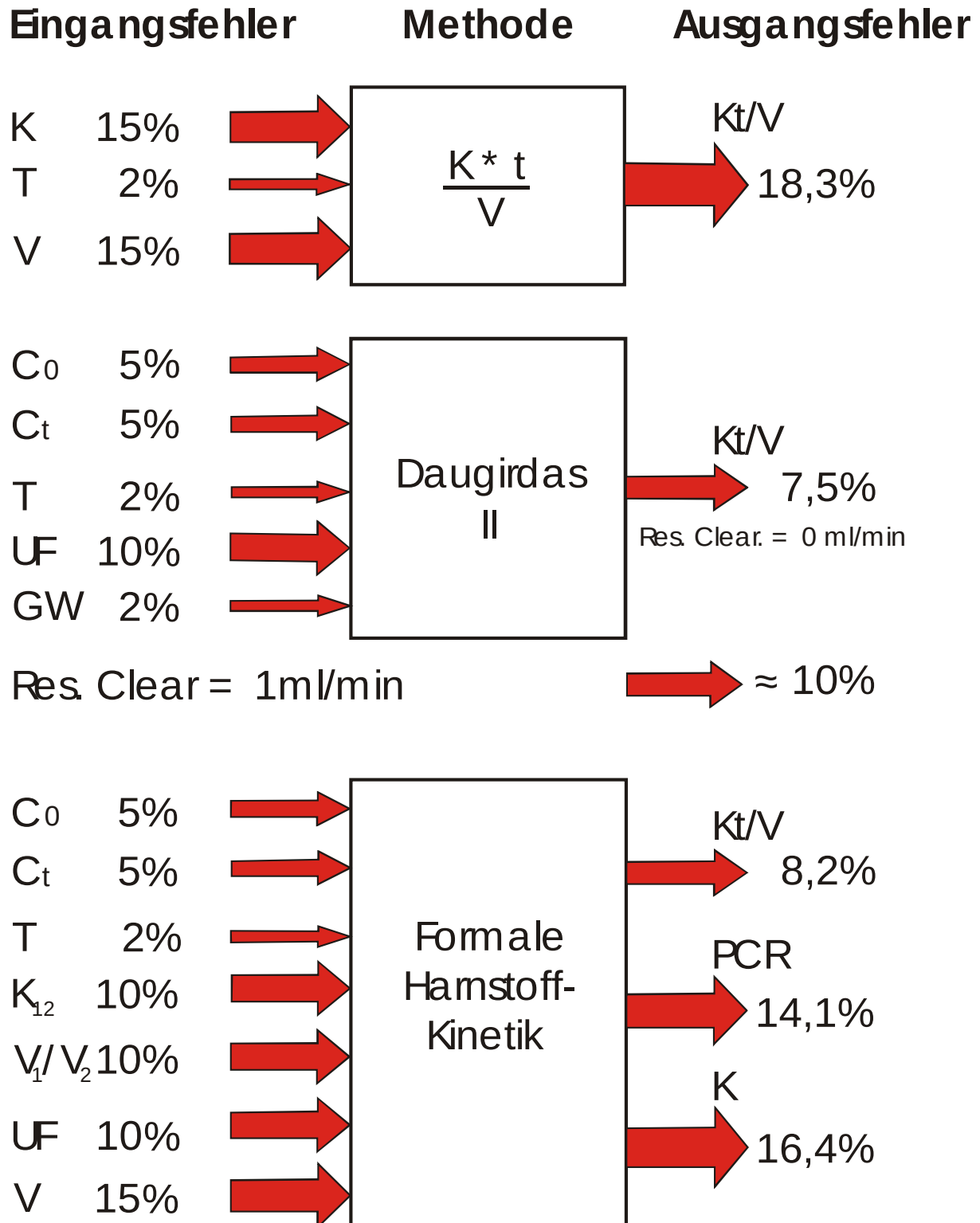


Abb. 33: Auswirkung der Eingangsfehler auf das Ergebnis der Berechnung bei verschiedenen Berechnungsmethoden.

6.5 Entwicklung einer optimalen Methode zur Bestimmung von Kt/V

Angesichts der Unsicherheiten und der Variabilität der Meßmethoden sowie der Unzulänglichkeiten der Berechnungsmethoden erscheint eine Ermittlung des Kt/V -Wertes zur Qualitätskontrolle und zum Vergleich verschiedener Behandlungsverfahren der extrakorporalen Nierenersatztherapie nur sinnvoll, wenn Kt/V mit einer einheitlichen Methode ermittelt wird.

Diese Methode sollte ein formales Harnstoffkinetikmodell als Zweikompartimentmodell sein, das auch die Ultrafiltration und die residuelle Nierenfunktion des Patienten berücksichtigt. Bei der zunehmend älteren Population der Dialysepatienten spielt die oft noch vorhandene Nierenrestfunktion eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Der im Vergleich zu den Näherungsformeln ungleich höhere Rechenaufwand wird von den maschinenseitigen Rechnern heute ohne Zeitverzögerung bewältigt. Insofern kann auf die Vereinfachungen von Näherungsformeln, die nur einen Teil der klinisch wichtigen Daten aus der Harnstoffkinetik liefern, verzichtet werden. Insbesondere die **PCR** ist eine klinisch wichtige Größe, die eine Malnutrition der Dialysepatienten frühzeitig zu erkennen erlaubt.

Die Harnstoffclearance sollte kontinuierlich mit einem on-line Verfahren beliebig oft maschinenseitig gemessen werden können. Hierbei sollten Clearancemessung und Dialysezeit personenunabhängig von dem Dialysegerät gemessen und angezeigt werden.

Die Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums zeigt derzeit noch die größten Unsicherheiten. Als derzeit optimale Methode wäre ein Bioimpedanzverfahren zu empfehlen, das auf den individuellen Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, ethnischer Varianten und Grad der Überwässerung geeicht ist. Hier sollte die Elektrodenposition auf reproduzierbare Weise definiert werden

7. Zusammenfassung

Das Produkt aus Harnstoffclearance K und Behandlungszeit t bezogen auf den Verteilungsraum des Harnstoffs V ist eine plausible Größe zur Beurteilung der Leistung eines Dialyseverfahrens. Sowohl die Entwicklung der angestrebten Zielwerte von Kt/V als auch die sehr unterschiedlichen Methoden zu deren Berechnung lassen es jedoch notwendig erscheinen, eine einheitliche Methode anzuwenden, mit der verschiedene Dialyseverfahren und verschiedene Patientenkollektive miteinander verglichen werden können.

In der vorliegenden Untersuchung wurden hierzu mit verschiedenen Methoden zur Bestimmung von Kt/V Messungen an verschiedenen Patientengruppen vorgenommen. Zusätzlich wurde eine Patientengruppe mit verschiedenen Bestimmungsmethoden untersucht.

Als Ergebnis zeigen sich erhebliche Unterschiede im Ergebnis der verschiedenen Methoden, die zum Teil auf falscher Anwendung, auf inadäquater, personenabhängiger Meßwerterfassung und auf ungenauer Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums beruhen. Die Bestimmung des Harnstoffverteilungsvolumens ist hierbei mit der größten Unsicherheit behaftet.

Die maschinenseitige, quasi-kontinuierliche, personalunabhängige und beliebig oft wiederholbare Messung der kumulierten Harnstoffclearance erlaubt es, eine zuverlässige Ist-Clearance zu bestimmen. Die Dialysezeit sollte ebenfalls maschinenseitig zusammen mit der Clearance personenunabhängig von dem Dialysemotor bestimmt werden. Als derzeit optimale Methode zur Bestimmung des Harnstoffverteilungsraums wäre ein Bioimpedanzverfahren zu empfehlen, das auf den individuellen Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, ethnischer Varianten und Grad der Überwässerung geeicht ist.

Maschinenseitig erstellte Daten für K und t und ein technisch ausgereiftes Bioimpedanzverfahren in Kombination mit formaler Harnstoffkinetik unter Einschluß noch bestehender Nierenrestfunktion erscheint heute als eine

geeignete Methode zur Bestimmung klinisch notwendiger Daten der Harnstoffkinetik.

8. Literaturverzeichnis

1. Abbas S, Ikononov V.B, Nenov K, Paskalev D, Polenakovic M, Stegmayr B, Tashkandy M, Xu X.Q, Stiller S. Mann H:
Dose of dialysis in different countries. What do we learn from using formal urea kinetic modelling (Abstr)
The Int J Artif Organs 29/5, 502 (2006)
2. Abbas S, Stiller S. Mann H:
Comparison of different methods for calculation of Kt/V as a parameter of dialysis dose (Abstr)
The Int J Artif Organs 28/9, 898 (2005)
3. Abel JJ, Rowntree LG, and Turner BB:
On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis
J Pharmacol Exp Ther 5, 275 (1914)
4. Abel JJ, Rowntree LG, and Turner BB:
On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis
Trans Ass Amer Physicians 28, 51 (1913)
5. Adamczyk Petre:
Untersuchungen zum Einfluss einer Intradialytischen Parenteralen Ernährung auf den Ernährungszustand malnutritierter Hämodialysepatienten
Inaugural Dissertation RWTH Aachen (2005)
6. Aebischer P, Schorderet D, Juillerat A, Wauters JP, Fellay G:
Comparison of urea kinetics and direct dialysis quantification in hemodialysis patients
Trans Am Soc Artif Intern Organs 31, 338-342 (1985)
7. Akzo Faser AG:
Hemophan, a DEAE modified cellulose for dialysis
US Patent No. 4,668,396, European Patent No. 172,497
8. Allen AC:
The Kidney
New York, Grune and Stratton (1951)
9. Alwall N:
On the artificial kidney 1 Apparatus for dialysis of blood in vivo
Acta med scand 128, 317 (1947)
10. Alwall N:
Therapeutic and Diagnostic Problems in Severe Renal Failure

Scandinavian University Books, Munksgaard, Copenhagen (1963)

11. Babb AL, Maurer CJ, Fry DL, Popovich RP, McKee RE:
The determination of membrane permeabilities and solute diffusivities
ties with applications to hemodialysis
Chim Eng Progr Symp Ser 84/64, 59-686 (1968)
12. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH:
The genesis of the square meter-hour hypothesis
Trans Am Soc Artif Intern Organs 17, 17-81 (1971)
13. Barth RH:
Direct Calculation of Kt/V. A simplified approach to monitoring of
haemodialysis
Nephron 50, 191-195 (1988)
14. Bland JM, Altman DG:
Statistical methods for assessing agreement between two methods of
clinical measurement
Lancet 1, 307-310 (1986)
15. Bower JD, Berman LB, Remmers R, Babb AL, Scribner BH, Gotch FA,
DePalma JR, Siegel L:
What is adequate dialysis?
Proc Clin Dial Transplant Forum 1, 16-72 (1971)
16. Brescia MJ, Cimino JE, Appel, K, Hurwich BJ:
Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created
arteriovenous fistula
N Engl J Med 275, 1089 (1966)
17. Brunner FP, Broyer M, Brynger H, et al.:
Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA Registry
Nephrol Dial Transplant 2, 109-122 (1988)
18. Bundschu D, Franz HE:
Dialyseassoziierte (beta 2-Mikroglobulin-) Amyloidose. In:
Blutreinigungsverfahren
(Hrsg. H.E. Franz u. W.H.Hörl) Stuttgart, Thieme 455-458 (1997)
19. Calzavara P, Vianello A, Da Porto A, et al.:
Comparison between three mathematical models of Kt/V
Int J Artif Organs 11, 107-110 (1988)
20. Cambi V, Savazzi G, Arisi L, Bignardi L, Buzio C, ovaleo-Pandolfo E,
Rossi E, Migone L:
Short-term hemodialysis (10.5-12 hours per week). Long term experience
(over two years)

Minerva Nefrol 21/4, 275-81 (1974)

21. Casino FG, Gaudiano V, Santarsia G, et al:
Reconciliation between urea kinetics and direct dialysate quantification
Nephrol Dial Transplant 7, 1007-1012 (1992)
22. Charra B, calemard E, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Ruffet M, Laurent G:
Dose of dialysis: what index ?
Blood Purif 10/1, 13-21 (1992)
23. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G:
Survival as an index of adequacy of dialysis
Kidney Int 41(5), 1286-1291 (1992)
24. Casino F, Basile C, Lopez T :
Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates
Kt/V in a simple and accurate way
Am J kidney Dis 15, 40-45 (1990)
25. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG:
Development of a population-specific regression equation to estimate
total body water in hemodialysis patients
Kidney Int 51, 1578-1582 (1997)
26. Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM, Reo NV, Baumgartner RN, Garry PJ,
Wang J, Pierson RN Jr, Heymsfield SB, Siervogel RM:
Total body water reference values and prediction equations for adults
Kidney Int 59/6, 2250-2258 (2001)
27. Collins AJ, Roberts TL, St Petre WL, Chen SC, Ebben J, Constantini E:
United States Renal Data System assessment of the National Kidney
Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative guidelines
Am J Kidney Dis 39/4, 784-795 (2002)
28. Cooper JAD, Radin NS, Borden C:
A new technique for simultaneous estimation of total body water and
total exchangeable body sodium using radioactive tracers
J Lab Clin Med 52, 129 (1958)
29. Corsa L, Olney JM, Steenburg RW, et al.:
The measurement of exchangeable potassium in man by isotope dilution
J Clin Invest 29, 1280 (1950)
30. Curtin F, Morabia A, Pichard C, Slosman DO:
Body mass index compared to dual-energy x-ray absorptiometry:
evidence for a spectrum bias

- J Clin Epidemiol 50/7, 837-843 (1997)
31. Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, Greene T, Keshaviah P, Levin NW, Schulman G:
Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study
Kidney Int 52, 1395-1405 (1997)
 32. Daugirdas JT, Greene T, Depner TA, Chumlea C, Rocco MJ, Chertow GM, Hemodialysis (HEMO) Study Group:
Anthropometrically estimated total body water volumes are larger than modelled urea volume in chronic hemodialysis patient: effects of age , race, and gender
Kidney Int 64/3, 1108-1119 (2003)
 33. Daugirdas JT, Schneditz D:
Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis
ASAIO J 41, 719-724 (1995)
 34. Daugirdas JT, Smye SW:
Effect of a two compartment distribution on apparent urea distribution volume
Kidney Int 51,1270-1273 (1997)
 35. Daugirdas JT:
Estimation of equilibrated Kt/V using the unequilibrated post dialysis BUN
Sem Dial 8, 283-284 (1995)
 36. Daugirdas JT:
The post: pre dialysis plasma urea nitrogen ratio to estimate KT/V and NPCR: Validation
Int J Artif Organs 12, 420-427 (1989)
 37. Daugirdas JT:
Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/V. An analysis of error
J Am Soc Nephrol 4, 1205-1213 (1993)
 38. Deane N, Smith HW:
The distribution of sodium and potassium in man
J Clin Invest 31, 197 (1952)
 39. Denti E, Walker JM, Van Wagenen R, Andrade JD:
Evaluation and selection of activated carbon for hemoperfusion.

- Kidney Int 1/7, 320-327 (1976)
40. Depner TA:
Quantifying hemodialysis
Am J Nephrol 16/1, 17-28 (1996)
 41. Depner TA:
Prescribing Hemodialysis, A Guide to Urea Modeling
Bosten, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers (1990)
 42. DOQI- Dialysis Outcome Quality Initiative linical practice guidelines
peritoneal adequacy
Am J Kidney is 30/2, 67-105 (1997)
 43. DOQI Dialysis Outcome Quality Initiative:
Clinical practice guidelines NKF DOQI clinical practice guidelines for
hemodialysis adequacy
Am J Kidney Dis 30/2, 15-64 (1997)
 44. Dumler F, Schmidt R, Kilates C, Frinak S:
Use of bioelectrical impedance for the nutritional assesment of chronic
hemodialysispatients
Miner Electrolyte Metabol 18, 284-287 (1992)
 45. Durnin J.V.G.A, Rahaman MM:
The Assessment of the Amount of Fat in the Human Body from
Measurement of Skinfold Thickness
Brit J Nutr 21, 681-689 (1967)
 46. Edwards KDG, Whyte HM:
The simple measurement of obesity
Clin Sci 22, 347 (1962)
 47. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW,
Allon M, Bailey J, Dellmez JA, Depner TA, et al., Hemodialysis
(HEMO) Study Group:
Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis
N Engl J Med 347/25, 2010-2019 (2002)
 48. Elia M:
The bioimpedance, craze
Europ J Clin Nutr 47, 825-827 (1993)
 49. Eschbach JW, Kelly JR, Haley NR, Abels, RI, Adamson JW:
Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant
human erythropoietin
New Engl J Med 321, 158 (1989)
 50. Evans BM, Hughes JNC, Milne MD, Yellowlees H:

- Ion exchange resins in treatment of anuria
Lancet, 791 (1953)
51. Farrell PC:
Kinetic Modeling, Applications in Renal and Related Diseases
Kidney Int 24, 487-495 (1983)
 52. Fischer H, Lembcke B:
Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung
der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes
Inn Med 18, 13-17 (1991)
 53. Floege J, Granolleras C, Deschodt G, Heck M, Baudin G, Branger B,
Tournier O, Reinhard B, Eisenbach GM, Smeby LC, Koch KM, Schaldon
S:
High-flux synthetic versus cellulosic membranes for beta 2-microglobulin
removal during hemodialysis hemodiafiltration and hemofiltration
Nephrol Dial Transplant 4/7, 653-7 (1989)
 54. Folin O:
Recent biochemical investigations on blood and urine, their bearing on
clinical and experimental medicine
Am J med Ass 69, 1209 (1917)
 55. Gamble JL:
Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid
Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press (1958)
 56. Garred LJ, Amour RNS, McCready WG, Canaud BC:
Urea kinetic modelling with a prototype urea sensor in the spent dialysate
stream
ASAIO J 39, 337 (1993)
 57. Garred LJ, Rittau M, McReady W, Canaud B:
Urea kinetic modelling by partial dialysate collection
Int J Artif Organs 12, 96 (1989)
 58. Gotch F, Sargent JA:
Clinical results of intermittent dialysis therapy (HDT) guided by ongoing
kinetic analysis of urea metabolism (Abstr)
ASAIO Trans 22, 175 (1976)
 59. Gotch FA, Sargent J A:
A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study
(NCDS)
Kidney Int 28, 526-534 (1985)
 60. Gotch FA, Sargent J A:

- Clinical results of intermittent dialysis therapy (HDT) guided by ongoing kinetic analysis of urea metabolism (Abstr)
ASAIO Trans 22, 175 (1976)
61. Gotch:
Hemodialysis: Technique and kinetic considerations. In The Kidney,
edited by Brenner BM, Rector FCJr
Philadelphia, WB Saunders Company, 1673 (1976)
 62. Group Studie (DOPPS):
Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five
European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice
Patterns Study (DOOPS)
Nephrol Dial Trans 19, 100-107 (2004)
 63. Guder WG, Weidemann G, Blutuntersuchungen. In: Sarre H:
Nierenkrankheiten
Stuttgart: Thieme, 74-80 (1988)
 64. Haas G:
Über Blutwaschung
Klin Wschr 7, 1356 (1928)
 65. Haas G:
Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse
klein Wschr 4, 13 (1925)
 66. Hecking E, Jennifer L, et al.:
Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five
European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice
Patterns Study (DOOPS)
Nephrol Dial Trans 19, 100-107 (2004)
 67. Held PJ, Port FK, Wolfe RA et al:
The dose of hemodialysis and patient mortality
Kidney Int 50, 550-556 (1996)
 68. Henderson LW, Besarab A, Michaels A, Bluemle LW:
Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration)
Trans Am Soc Artif Intern Organs 13, 216 (1967)
 69. Herold G:
Chronische Nierensuffizienz und In: Herold: Innere Medizin
Köln, Aufl 467-472 (1993)
 70. Hoenich NA, Stamp S:
Clinical investigation of the role of membrane structure on blood contact
and solute transport characteristics of a cellulose membrane

Biomaterials 21, 317-324 (2000)

71. Hume R, Weyers E:
Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects
J Clin Pathol 24, 234-238 (1971)
72. Ijely GK, Raja RM:
Simplified calculation of PCR and Kt/V
Abstr 24 Annual JASN Meeting, 329 (1991)
73. Innes A, Charra B, Burden RP, Morgan AG, Laurent G:
The effect of long, slow haemodialysis on patient survival
Nephrol Dial Trans 14/4, 919-922 (1999)
74. Jakic M, Mihaljevic D, Zibar L:
How much body water volume affects evaluation of urea clearance in patients treated with peritoneal dialysis?
Acta Med Croatica 58/1, 25-30 (2004)
75. Jindal KK, Manuel A, Goldstein MB:
Percent reduction of the blood urea concentration during haemodialysis (PRU), a simple and accurate method to estimate Kt/V urea
ASAIO Trans 33, 286-288 (1987)
76. Johan A, Sargent JA, Gotch F:
Principals and Biophysics of Dialysis
Replacement of renal function by dialysis 34-102 (1996)
77. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Bosaeus I, Haraldsson B:
Limitations in anthropometric calculations of total body water in patients on peritoneal dialysis
J Am Soc Nephrol 12, 568-573 (2001)
78. Jorpes JE:
Heparin in the treatment of thrombosis
Sec ed Oxford Medical Publ (1946)
79. Kerr DNS, Ashcroft :
Urea production in patients with chronic renal failure, studied with C^{14} -labelled urea
Abstr 3rd Int Cong Nephrol Washington, 262 (1966)
80. Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM:
Accuracy of Kt/V estimations in high-flux haemodiafiltration of urea rebound
Nephrol Dial Transplant 8, 149-153 (1993)
81. Keshaviah P:

- Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD
Kidney Int 43/40, 28-38 (1993)
82. Keshaviah PR, Hanson GI, Berseth RO, Collins AJ:
A simplified approach to monitoring in vivo therapy prescription.
ASAIO Trans 34/3, 620-622 (1988)
 83. Keshaviah PR, Ilstrup K, Hanson GL:
Hemodialysis Urea Kinetics is not Single Pool
Kidney Int 27, 165 (1985)
 84. Keshaviah PR, Nolph KD:
Protein catabolic rate calculations in CAPD patients.
ASAIO J 37, 400 (1991)
 85. Keshaviah PR:
Quantitative approaches to prescribing peritoneal dialysis, In: La Greca G, Ronco C, Feriani M, Chairamonte S, Conz P, eds. Peritoneal Dialysis: Proceeding of the Fourth International Course on Peritoneal Dialysis
Wichtig Editore, Milano 53-60 (1991)
 86. Kill F:
Development of a Parallel flow artificial kidney in plastic
Acta chir scand 253, 143 (1960)
 87. Kloppenburg WD, Stegemann CA, De Jong PE, Huismann RM:
Anthropometry based equations overestimate the urea distribution volume in hemodialysis patients
Kidney Int 59, 1165-1174 (2001)
 88. Kloppenburg WD, Wolthers BG, Stellaard F, et al.:
Determination of urea kinetics by isotope dilution with (13-C) urea and gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry (GC-IRMS) analysis
Clin Sci (Lond) 93, 73-80 (1997)
 89. Kolff WJ:
First clinical experience with the artificial kidney
Ann intern Med 62, 608 (1965)
 90. Kopp KF, Gutch CF, Kolff WJ:
Single needle dialysis
Trans Amer Soc Artif Int Organs 18, 75 (1972)
 91. Kopp KF, Gutch CF, Kolff WJ:
The liter-Kilogram-concept in prescription and evaluation of hemodialysis

- Proc Clin Dial Transplant Forum 1, 31-5 (1971)
92. Kramer P, Schrader J, Bohnsack W, Grieben G, Grone HJ, Scheler F:
Continuous arteriovenous haemofiltration. A new kidney replacement
therapy
Proc Eur Dial Transplant Assoc 18, 743-749 (1981)
 93. Kramer P, Stokke T, Schrader J, Grone HJ, Burchardi H:
Continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)
Anaesthesist 31/10, 597-583 (1982)
 94. Kramer P, Wigger W, Matthaei D, Langescheid C, Rieger J, Fuchs C,
Rumpf KW, Scheler F:
Clinical experience with continuously monitored fluid balance in
automatic hemofiltration
Artif Organs 2, 147 (1978)
 95. Kuhlmann U, Goldau R, Samadi N, Graf T, Orlandini G, Lange H:
Accuracy and safety of online clearance monitoring based on
conductivity variation
EDTA, Abstr 249 (1999)
 96. Kwan JTC, Carr EC, Neal AD, Burdon J, Raftery MJ, Marsh FP, Barron
JL, Bending MR:
Carbamylated Haemoglobin, Urea Kinetic Modeling and Adequacy of
Dialysis in Haemodialysis Patients
Nephrol Dial Transplant 6, 38-43 (1991)
 97. Lablanc M, Charbonneau R, Lalimiere G, Cartier P, Deziel C:
Postdialysis urea rebound: determinants and influence on dialysis
delivery in chronic hemodialysis patients
Am J Kidney Dis 27/2, 253-261 (1996)
 98. Lankhorst BJ, Ellis P, Nosse C, Malchesky P, Magnusson MO:
A practical Guide to Kinetic Modeling using the Technique of Direct
Dialysis Quantification
Dial Transplant 12, 694-706 (1983)
 99. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rewer P, Schutterle G:
Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional
hemodialysis
Artif Organs 2/2, 150-3 (1978)
 100. Leber HW, Wizemann V, Goubeoud G, Rawer P, Schütterle G:
Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective alternative to
hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic
patients

- Clin Nephro 19, 115 (1978)
101. Ledebø L:
Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration
Artif Organs 22/1, 20-5 (1998)
 102. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lee KJ, Kim M.J:
Assessment of total body water from anthropometry-based equations
using bioelectrical impedance as reference in Korean adult control and
haemodialysis subjects
Nephron Dial Transplant 16, 91-97 (2001)
 103. Loepky JA, Myhre LG, Venters MD, Luft UC:
Total body water and lean body mass estimated by ethanol dilution
J Appl Physiol 42, 803 (1977)
 104. Lowrie E, Laird N, Parker T:
Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: report
from the National Cooperative Dialysis Study
N Engl J Med 305, 1176-1181 (1981)
 105. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF:
The urea [clearance x dialysis time] product (Kt) as an outcome-based
measure of hemodialysis dose
Kidney Int 56/2, 729-737 (1999)
 106. Lowrie EG, Teehan BP:
Principle of prescribing dialysis therapy implementing recommendation
from the National Cooperative Dialysis Study
Kidney Int 23/13, 113-12 (1983)
 107. Lysaght M:
Evolution of hemodialysis membranes. In: Dialysis Membranes:
Structure and Predictions
Contrib Nephrol 113, 1-10 (1997)
 108. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P, Maggiore U, Cerrai T
Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and
haemodiafiltration
Nephrol Dial Transplant 15/1, 68-73 (2000)
 109. Malchesky PS, Ellis P, Nosse C, Magnusson M, Lankhorst B, Nakamoto S:
Direct quantification of dialysis
Dial Transplant 11, 42-44 (1982)
 110. Mann H, Dakshinamurthy K V, Gladziwa U, Stiller S:
Berechnung der Harnstoffkinetik bei der Hämodialyse

- Nieren und Hochdruckkrankheiten 20/11, 661-666 (1991)
111. Mann H, Dakshinamurty KV, Gladziwa U, Stiller S:
Quantifizierung der Dialysetherapie mit Hilfe der Harnstoffkinetik.
Nephrologisches Jahresgespräch (1991)
 112. Mann H, Dakshinamurty KV, Stiller S:
Berechnung der Harnstoffkinetik bei der Hämodialyse
Nieren und Hochdruckkrankheiten 11, 661-666 (1991)
 113. Mann H, Stiller S:
Formen der Nierenersatztherapie
In Therapie der chronischen Niereninsuffizienz
(Hrsg: H. Mann) Uni-Med Verlag, p 55 (2002)
 114. Mann H, Stiller S:
Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren
Blutreinigungsverfahren, 5 Aufl 102-115 (1997)
 115. Mann H, Stiller S:
Pathobiochemie der urämischen Intoxikation
In Therapie der chronischen Niereninsuffizienz
(Hrsg: H. Mann) Uni-Med Verlag p 17 (2002)
 116. Mann H, Stiller S:
Qualitätssicherung der Dialysetherapie Quantifizierung mit Hilfe der
Harnstoffkinetik
Nieren und Hochdruckkrankheiten 12, 610-613 (1994)
 117. Manzoni C, Di Filippo S, Corti M, Locatelli F:
Ionic dialysance as a method for the on-line monitoring of delivered
dialysis without blood sampling
Nephrol Dial Transplant (in press) (1996)
 118. Milutinovic J, Babb AL, Eschbach JW, Follette WC, Graefe U, Strand
MJ, Scribner BH:
Mathematical formulation of the dialysis index for middle molecules,
D1(MM)
Artif Organs 2/1, 51-54 (1978)
 119. Milutinovic J, Cutler RE, Hoover P, Meijssen B, Scribner BH:
Measurement of Residual Glomerular Filtration Rate in the Patient
receiving repetitive Haemodialysis
Kidney Int 8, 185-190 (1975)
 129. Mulinari AS, Dillard DH, Scribner BH:
Periodic peritoneal dialysis in the management of chronic uremia

- Trans Amer Soc Artif intern Organs 8, 256 (1962)
121. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical:
Practice Guidelines for Chronic Kidney, Disease: Evaluation,
classification, and stratification.
Am J Kidney Dis 39/1, 1–246 (2002)
 122. NCDS:
The national cooperative dialysis study
Kidney Int 13, 1-90 (1983)
 123. NCDS:
The national cooperative dialysis study
Kidney Int 13, 1-120 (1983)
 124. Netter FH:
Mikroskopischer Bau der Niere
In Atlas der Anatomie des Menschen
(Hrsg: Frank H. Netter) Thieme Aufl 3, p 325-6 (2003)
 125. Nolph KD, Popovich RP, Moncrief JW:
Theoretical and practical implications of continuous ambulatory
peritoneal dialysis.
Nephron 21/3, 117-122 (1978)
 126. Oosterhuis WP, de Metz M, Wadham A, Daha MR, Go RH :
In vivo evaluation of four hemodialysis membranes: biocompatibility and
clearance
Dialysis and Transplantation 24/8, 450-458 (1995)
 127. Osborne ED, Southerland CG, Scholl AJ, und Rowntree LG:
Reontgenography of urinary tract during excretion of sodium jodid
J Amer med Ass 80, 368 (1923)
 128. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM:
The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors
of mortality in patients undergoing hemodialysis
New Engl J Med 329/14, 1001-1006 (1993)
 129. Pace N, Rathbun EN:
Studies of Body Composition 3. The Body Water and chemically
combined Nitrogen Content in Relation to fat Conten
J Biol Chem 158, 685 (1945)
 130. Pedrini LA, Zereik S, Rasmy S:
Causes, Kinetics and Clinical Implications of Post-Hemodialysis Urea
Rebound
Kidney Int 34, 817-824 (1988)

131. Pinilla JC, Webster B, Baetz M, Reeder B, Hattori S, Liu L:
Effect of body positions and splints in bioelectrical impedance analysis.
JPEN J Parenter Enteral Nutr 16/5, 408-412 (1992)
132. Popovich RP, Halavinka DJ, Bomar JB, Momcrief JW, Dechard JF:
The consequences of physiological resistances on metabolite removal
from the patient – artificial kidney system
Trans Am Soc Artif Intern Organs 21, 108 (1975)
133. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle
WK:
Continuous ambulatory peritoneal dialysis
Ann Int Med 88, 449 (1978)
134. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys E, Wolfe RA:
Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival
in hemodialysis patients
J Am Soc Nephrol 13, 1061-1066 (2002)
135. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, McCullough KP, Ashby VB,
Held PJ:
High dialysis dose is associated with lower mortality among women but
not among men
Am J Kidney Dis 43/6, 1014-1023 (2004)
136. Quinton WE, Dillard DH, Scribner BH:
Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis
Trans Amer Soc Artif Intern Organs 6, 104 (1960)
137. Rainer G, Kuhlmann U, Samadi N, Gross M, Graf TH, Orlandini G, et
al.:
Ionic Dialysance Measurement Is Urea Distribution Volume Dependent: A
New Approach to Better Results
Artif Organs 26/4, 321-332 (2002)
138. Rainer G, Kuhlmann U, Samadi N, Gross M, Graf Th, Orlandini G,
Marcelli D, Lange H:
Ionic Dialysance Measurement Is Urea Distribution Volume Dependent: A
New Approach to Better Results
Artificial Organs 26/4, 321-332 (2002)
139. Raja R, Kramer M, Goldstein S, Caruana R, Lerner A:
Short hemodialysis -10-year follow-up
ASAIO J 32/1, 374-376 (1986)
140. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E et al.:
Mortality and Hospitalization in haemodialysis patients in five European
countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

- (DOPPS)
Nephrol Dial Transplant 19/1, 108-120 (2004)
141. Sargent J A, Gotch FA:
Mathematic modeling of dialysis therapy
Kidney Int 18, 2 (1980)
 142. Sargent J A, Gotch FA:
The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies
Kidney Int 7/2, 35 (1975)
 143. Sargent JA, Gotch FA:
Principles and Biophysics of Dialysis In: Drukler W, Parsons FM, Maher JF: Replacement of Renal Funktion by Dialysis
Boston: Martinus Nijhoff Publ 53-93 (1983)
 144. Sargent JA, Lowrie EG:
Which mathematical Model to study Uremic Toxicity? The National Cooperative Dialysis Study
Clinical Nephrology 17/6, 303-314 (1982)
 145. Sarre H:
Nierenkrankheiten
Georg Thieme, 3 Aufl (1967)
 146. Scholz A:
Investigation on distribution and turnover-rate of ^{14}C -urea and tritiated water in renal failure
Proc Europ Dial Transpl Ass 4, 240 (1967)
 147. Schreiner GE, Maher JF:
Uremia: Biochemistry, Pathogenesis and treatment Springfield (III)
Thomas Ch.C (1961)
 148. Sieberth G:
Erkrankung der Niere, In: Gross R, Schölmerich P, Gerok W
Schattauer 5 Aufl p 926-930 (1987)
 149. Silbernagel S:
Die Funktion der Nieren: In Lehrbuch der Physiologie
(Hrsg: R. Klinke, S. Silbernagel) Georg Thieme Verlag, p 285 (1996)
 150. Smith HW:
The Kidney: Structure and Function in Health and Disease
New York, Oxford University (Press), p39 (1951)
 151. Soeding Stephan:

Quantifizierung der Hämodialysebehandlung
Inaugural Dissertation RWTH Aachen 2001

152. Steele JM, Berger EY, Dunning FM, Brodie BB:
Total body water in man
Am J Physiol 162, 313-317 (1950)
153. Stewart RD, Cerny JC, Mahon HI:
The capillary ``Kidney``
Med Bull (Ann Arbor) 30,116–118 (1964)
154. Stiller S, Mann H:
Individualization of dialysis therapy using a microcomputer
ISAO J 5, 830 (1981)
155. Stiller S, Mann H:
Mikrofilter zur Entnahme von Plasmaproben aus dem extrakorporalen
Kreislauf
Journal für das nephrologische Team 3, 17-20 (1989)
156. Stiller S, Mann H:
Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren
Blutreinigungsverfahren 5 Aufl p 102-115 (1997)
157. Stiller S:
Passiver Dialysatflußteiler DE Patent 3312909, 10/18/84
158. Tersteegen B, van Endert G (inventors), Tersteegen (assignee):
Haemodialysegeraet und Arbeitsverfahren zur Ultrafiltrationsteuerung
mit diesem Geraet
DE patent 3115665, 11/4/82
159. Urena P, Herbelin A, Zingraff J, Lair M, Man NK, et al.:
Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin
subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis
Nephrol Dial Transplant 7, 16-28 (1992)
160. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunt
P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B,
Henle T, Jorres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez
M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W, European
Uremic Toxin Work Group (EUTox) :
Review on uremic toxins: classification, concentration, and
interindividual variability
Kidney Int 63/5, 1934-43 (2003)
161. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N, European Uremic Toxin Work
Group:

- Uraemic toxins and cardiovascular disease
Nephrol Dial Transplant 18/3, 463-466 (2003)
162. Vanholder R, Ringoir S:
Adequacy of dialysis
Kidney Int 42, 540-558 (1992)
 163. Vedran Kovacic, Roguljic L, Jukic I:
Comparison of Methods for Hemodialysis Dose Calculation
Dial Trans 32, 170-178 (2003)
 164. Vienken J, Paul D:
Capillary membranes for medical application in Recent research
development in biomaterials
Edited by Ikada Y, Trivandrum p 179-220 (2002)
 165. Wagener G:
Chirurgische Bemerkungen über die peritoneale Hole, mit besondere
Berucksichtigung der Ovariectomie
Arch Klin Chir 20, 51 (1877)
 166. Watson PE, Watson ID, Batt RD:
Total body water volumes for adult males and females estimated from
simple anthropometric measurements
Am J Clin Nutr 33, 27-39 (1980)
 167. Wattanapenpaiboon N, Stroud DB :
Agreement of skinfold measurement and bioelectrical impedance analysis
(BIA) methods with dual X-ray absorptiometry (DEXA) in estimation
total body fat in Anglo-Celtic Australians
Int J Obes 22, 854-860 (2000)
 168. Wegener G:
Chirurgische Bemerkungen über die peritoneale Hoele, mit besondere
Berueksichtigung der Ovariectomie
Langenbecks Arch Klein Chir 20, 51 (1877)
 169. William Bowman (1816-1892).
Invest Urol 10/1, 107-8 (1972)
 170. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S:
On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis
A prospective randomized study
Nephrol Dial Transplant 15/1, 43-54 (2000)
 171. Wolfe, RA, Asbhy VB, Daugirdas JT, Agoada LYC, Jones CA, Port FK:
Body size, dose of hemodialysis and mortality
Am J Kidney disease 35, 60-88 (2000)

172. Xu XQ, Gruner N, AL-Bashir A, Trutt-Ibing CH, Melzer H, Fassbinder W, Stiller JS, Mann H:
Determination of extra renal clearance and generation rate of beta2-micro-globulin in hemodialysis patients using a kinetic model
ASAIO J 47/6, 623-7 (2001)
173. Young EW, Goodkin DA, Mapes, DL, Garcia J, Port FK, Gaylin DS:
The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): an international hemodialysis study
Am J Kidney Dis 15, 451-457 (1990)
174. Zillikens MC, Conway JM:
The estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis in balcks
Am J Hum Biol 3, 25-32 (1991)

9. Anhang

9.1 Begriffe

Clearance	Verhältnis einer pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Menge einer Substanz zur Plasmakonzentration
Dialysat	toxinhaltige Lösung, die den Dialysator Verlässt
Dialysezyklus	Zeitraum zwischen Beginn zweier Hämodialysebehandlungen
Dialysierflüssigkeit	toxinfreie Lösung, die in den Dialysator Eintritt
Glomeruläre Filtrationsrate	GFR, als Kreatininclearance gemessene Filtration der natürlichen Glomerula
Hämatokrit	volumenprozentiger Anteil der Blutzellen am Gesamtblut
Proteinkatabole Rate	als Harnstoff gemessene Rate des Proteinumsatzes
Rebound	rascher Wiederanstieg der Harnstoffkonzentration im Blut nach Abschluß einer Dialysebehandlung
Relative Harnstoffreduktion	URR, urea reduction ratio
Wochenzyklus	Zeitraum einer Woche, in der beliebig Viele Hämodialysebehandlungen stattfinden können.

9.2 Abkürzungen

A	Alter (Jahre)
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
C_0	Konzentration vor Beginn der Dialysebehandlung (mmol/l)
C_t	Konzentration nach Ende der Dialysebehandlung (mmol/l)
C_{bi}	Konzentration im Blut vor dem Dialysator
C_{bo}	Konzentration im Blut hinter dem Dialysator
C_d	Konzentration im Dialysat
C_w	Konzentration im Dialysat bei der Peritonealdialyse
G	Harnstoffgeneration (g/d)
Gew	Körpergewicht (kg), auch TBW
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H	Körpergröße (cm)
HD	Hämodialyse
HF	Hämofiltration
HDF	Hämodiafiltration
HKP	Harnstoffkinetik-Programm nach Stiller und Mann (St&M)
Hkt	Haematokrit
K	Clearance (ml/min) hier Harnstoffclearance K_U
K_d	Dialysatorclearance (ml/min)
kHz	Kilo Hertz
K_{MM}	Mittelmolekülclearance
K_r	Restclearance (ml/min), Clearance der Nieren des Patienten
LBM	lean body mass, fettfreie Körpermasse
ln	Logarithmus naturalis
MHK	mittlere Harnstoffkonzentration (auch TAC)
MM	Mittelmoleküle
Mw	Molekulargewicht
MW	arithmetisches Mittel
n	Anzahl der Ereignisse einer Stichprobe
NCDS	National Cooperative Dialysis Study
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	Phasenwinkel
PCR	Proteinkatabole Rate (g/kg/Tag)
Q_b	Blutfluß (ml/min)
Q_d	Dialysatfluß (ml/min)
Q_{eff}	effektiver Blutfluß (ml/min)
Q_f	Ultrafiltration (ml/min)
r	Korrelationskoeffizient
Rz	Resistanz (Wasserwiderstand in Ohm)
R	Rezirkulation (%)
S	Siebkoefizient

SD	Standardabweichung (standard deviation)
St&M	Stiller-Mann-Modell, auch HKP
t	Dialysezeit (min oder Std.)
TAC	time average concentration (auch MHK)
TBW	total body water / Körperwasser (l)
UF	Ultrafiltrat (l)
UKM	Urea Kinetic Model
URR	urea reduction ratio
V	Verteilungsvolumen, hier Körperwasser
V _U	Harnstoffverteilungsvolumen
V _w	Volumen des Dialysats bei der Peritonealdialyse
W	Körpergewicht (kg), auch Gew.
Xc	Reaktanz (Zellwiderstand in Ohm)

9.3

Tabellen

Bestimmung von V mit verschiedenen Methoden

Körperwasser (V) (Gew. %, Watson, St/Mann, Fres. 4008H, Biopim, BodySc.											
No.	Name	m/f	Alter	Größe	Gew.	(V)Gew.%	(V) Wats.	(V) St/M.	(V) Fres.4008H	(V) Bioim.	(V)BodySc.
1	A. B.	f	27	155	59,0	34,2	35,4	29,0	29,6	24,0	19,2
2	B. S.	m	72	178	77,8	45,1	40,5	40,9	40,5	44,0	36,8
3	B. W.	m	79	179	82,0	47,6	42,0	41,7	42,0	44,3	41,6
4	B. U.	m	83	166	60,5	35,1	33,0	32,7	32,6	32,5	28,3
5	B. F.	m	83	166	61,0	35,4	33,2	32,9	33,2	33,5	30,4
6	C. M.	f	60	168	70,0	40,6	33,1	33,1	33,7	31,8	32,9
7	C. N.	m	59	167	79,0	45,8	41,5	41,4	41,7	36,1	33,5
8	D. W.	m	80	165	67,0	38,9	35,4	35,1	34,6	35,4	31,5
9	D. K.	f	70	168	65,5	38,0	32,0	32,0	31,8	29,7	26,9
10	G. G.	f	69	162	59,0	34,2	29,8	29,8	29,8	29,6	25,3
11	H. E.	f	55	159	59,5	34,5	29,6	29,6	29,6	29,6	27,5
12	H. J.	m	48	182	65,0	37,7	39,5	39,3	39,3	36,0	33,3
13	H. M.	f	70	158	62,5	36,3	30,2	31,0	30,4	33,0	32,7
14	I. H.	m	58	165	61,5	35,7	35,5	35,4	34,8	43,2	36,6
15	J. C.	f	77	158	58,6	34,0	29,2	29,2	29,0	29,2	26,4
16	K. S.	m	29	175	75,5	43,8	44,0	43,9	43,4	39,8	36,9
17	K. A.	m	45	173	78,0	45,2	41,9	43,0	43,3	37,5	36,1
18	K. M.	f	77	167	60,5	35,1	30,7	30,7	30,5	29,4	28,5
19	K. F.	f	74	169	57,0	33,1	30,0	30,0	30,8	28,5	23,8
20	K. W.	m	67	174	61,5	35,7	35,7	35,5	35,3	36,5	33,2
21	K. C.	f	54	167	53,0	30,7	28,8	28,8	29,2	27,6	26,0
22	K. M.	f	80	164	68,5	39,7	32,3	32,3	31,9	31,0	28,9
23	L. R.	f	68	170	64,5	37,4	32,0	32,0	32,1	31,1	30,4
24	L.	m	62	173	77,0	44,7	41,2	41,0	40,9	38,0	33,1
25	M. E.	f	65	167	49,0	28,4	27,8	27,8	28,1	28,8	26,1
26	M. S.	m	83	163	58,5	33,9	32,0	31,7	31,6	31,5	27,7
27	M. K.	m	83	175	76,2	44,2	39,3	39,0	38,6	36,8	33,0
28	M. I.	m	72	190	81,7	47,4	43,7	43,5	43,3	43,8	41,3
29	N. M.	f	58	159	69,2	40,1	32,0	32,0	32,0	28,1	26,1
30	O. F.	f	64	155	66,2	38,4	30,8	30,4	31,2	26,9	26,0
31	O.	m	60	163	64,0	37,1	36,0	35,8	35,7	36,3	32,6
32	O. K.	f	62	164	56,0	32,5	29,2	29,2	29,2	30,0	26,4
33	P. J.	m	59	176	73,3	42,5	40,6	39,4	41,1	40,3	38,2
34	Q. B.	m	70	178	77,0	44,7	41,0	40,8	42,2	45,9	44,5
35	R. Hei	m	81	161	63,5	36,8	33,7	33,4	33,3	37,0	33,2
36	R. Hel	f	70	170	57,0	33,1	30,1	30,1	30,8	27,0	24,7
37	R. G.	m	44	184	81,2	47,1	45,5	45,4	46,1	49,2	45,6
38	R. M.	m	65	173	66,0	38,3	37,3	37,1	37,0	38,7	35,6
39	R.M.J.	f	72	144	51,5	29,9	26,0	26,0	26,8	23,1	20,0
40	S. O.	m	46	177	71,5	41,5	41,3	41,2	41,6	37,8	38,1
41	S. E.	m	70	168	79,5	46,1	40,8	40,6	40,6	38,3	35,5
42	S. B.	m	38	178	66,5	38,6	40,4	40,4	40,3	40,0	38,0
43	S. W.	m	44	171	65,5	38,0	38,8	38,7	38,3	38,8	36,4
44	S. C.	m	59	165	44,5	25,8	29,7	29,6	29,3	27,9	26,3
45	S. R.	m	70	171	60,1	34,9	34,6	34,4	35,3	34,6	32,3
46	S. E.	m	79	172	68,0	39,4	36,5	36,3	36,5	34,2	29,0
47	T. V.	m	64	178	65,5	38,0	37,7	37,5	36,5	39,5	39,6
48	T. F.	m	27	168	69,5	40,3	41,4	41,4	41,3	32,5	29,5
49	T. M.	m	75	175	95,0	55,1	46,3	46,1	45,3	48,0	40,4
50	V. H.	f	52	157	63,3	36,7	30,3	30,3	30,5	29,8	26,1
51	V. J.	m	67	181	83,0	48,1	43,7	43,4	43,6	55,3	42,0
52	V. R.	m	63	167	79,5	46,1	41,3	41,1	41,2	45,3	41,3
53	B. U.	m	83	166	60,2	34,9	32,4	32,5	32,4	33,2	
54	C. B.	f	44	166	64,0	37,1	31,3	31,4	31,3	32,3	
55	H. J.	m	48	182	65,0	37,7	39,1	39,2	39,1	37,7	
56	I. H.	m	58	165	60,0	34,8	34,6	34,8	34,6	42,3	
57	K. A.	m	45	173	83,5	48,4	44,7	44,8	44,7	41,2	
58	K. H.	m	64	180	94,4	54,8	47,4	47,5	47,4	43,9	
59	K. C.	f	54	167	52,5	30,5	28,6	28,7	28,6	28,7	
60	M. E.	f	65	167	47,0	27,3	27,2	27,3	27,2	28,1	
61	M. I.	m	72	190	83,0	48,1	43,7	43,8	43,7	43,3	
62	N. O.	m	44	194	81,5	47,3	46,4	46,5	46,4	46,1	
63	O.	m	60	163	64,3	37,3	35,6	35,7	35,6	35,5	
64	R. Hel	f	70	170	57,0	33,1	31,0	31,1	31,0	28,8	
65	S. R.	m	70	171	62,7	36,4	35,4	35,2	35,4	33,3	
66	V. R.	m	63	167	79,5	46,1	40,7	40,8	40,7	41,3	
	Mitt.					39,0	36,1	35,9	36,0	35,6	32,2

Kt/V mit verschiedenen Methoden					
No.	Kt/v S/M	Kt/v OCM	Kt/v Br.	Kt/v Daug.II	Kt/v Daug.I
1	1,15	1,05	1,29	1,05	1,16
2	1,83	1,33	1,31	1,56	1,79
3	1,95	1,51	1,54	1,69	1,89
4	1,16	0,88	1,11	1,01	1,17
5	1,61	1,20	1,06	1,26	1,54
6	1,70	1,35	1,49	1,49	1,69
7	1,47	1,10	1,36	1,25	1,44
8	1,24	0,95	1,05	1,11	1,25
9	1,30	1,09	1,39	1,13	1,29
10	1,15	0,90	1,02	1,04	1,16
11	1,54	1,19	1,31	1,33	1,53
12	2,00	1,72	1,94	1,75	1,96
13	1,16	1,11	1,54	1,04	1,18
14	1,40	1,24	1,62	1,26	1,40
15	1,33	1,33	1,57	1,21	1,34
16	1,46	1,25	1,46	1,27	1,46
17	1,17	1,10	1,35	1,04	1,19
18	1,17	1,09	1,51	1,05	1,19
19	1,64	1,55	1,70	1,45	1,64
20	1,16	1,08	1,57	1,08	1,18
21	1,28	1,27	1,81	1,14	1,29
22	1,39	1,46	1,53	1,24	1,37
23	1,15	1,15	1,25	1,01	1,15
24	1,66	1,30	1,80	1,44	1,62
25	1,46	2,08	2,39	1,36	1,48
26	1,47	1,25	1,31	1,28	1,47
27	1,74	1,61	1,58	1,60	1,76
28	1,33	1,20	1,15	1,21	1,34
29	2,03	1,50	1,74	1,76	1,97
30	1,92	1,60	1,71	1,70	1,90
31	1,28	1,13	1,45	1,12	1,25
32	1,29	1,14	1,27	1,14	1,26
33	1,71	1,49	1,86	1,59	1,75
34	0,88	0,88	1,16	0,83	0,90
35	1,48	1,22	1,65	1,31	1,45
36	1,12	1,04	1,35	1,02	1,14
37	1,47	1,30	1,34	1,34	1,48
38	1,64	1,31	1,77	1,45	1,64
39	1,17	1,03	1,10	1,06	1,18
40	1,52	1,27	1,38	1,14	1,30
41	1,44	1,18	1,35	1,28	1,44
42	1,60	1,40	1,97	1,48	1,62
43	1,20	1,40	1,80	1,11	1,23
44	2,11	1,50	1,92	1,82	2,07
45	1,44	1,25	1,70	1,27	1,46
46	1,30	1,22	1,83	1,19	1,32
47	1,41	1,22	1,28	1,23	1,39
48	1,24	1,06	1,12	1,09	1,25
49	1,30	1,03	1,04	1,17	1,29
50	1,52	1,37	1,49	1,38	1,53
51	1,39	1,08	1,35	1,25	1,39
52	1,37	0,99	1,16	1,21	1,38
53	1,09	1,05	1,18	0,99	1,09
54	0,94	0,84	0,99	0,83	0,94
55	1,49	1,40	1,43	1,31	1,47
56	1,67	2,08	2,43	1,54	1,68
57	1,76	1,39	1,83	1,54	1,71
MW	1,44	1,26	1,49	1,27	1,43

Einfluß der Restdiurese auf Kt/V Werte

No.	Restclearance ml/min	Kt/v ohne Restclea.	Kt/V mit Restclea.
1	0,21	1,07	1,08
2	0,21	0,66	0,67
3	0,69	0,55	0,60
4	0,83	1,35	1,42
5	1,25	1,33	1,41
6	0,52	1,62	1,66
7	0,28	1,16	1,18
8	0,17	1,71	1,72
9	0,14	1,27	1,28
10	0,28	1,30	1,32
11	1,04	1,13	1,20
12	0,07	0,82	0,83
13	0,34	0,86	0,89
14	0,14	1,93	1,94
15	0,35	1,12	1,14
16	1,29	1,25	1,32
17	1,39	1,24	1,34
18	1,58	1,21	1,31
19	0,69	1,15	1,19
20	0,35	1,97	2,00
21	0,83	1,25	1,31
22	1,39	1,66	1,80
23	0,35	1,54	1,57
24	0,17	1,20	1,21
25	0,69	1,14	1,19
26	0,07	1,32	1,33
27	0,35	1,57	1,60
28	0,21	0,94	0,96
29	0,21	1,64	1,66
30	2,08	0,83	0,95
31	1,20	1,45	1,53
32	0,87	0,93	0,98
33	0,52	1,15	1,18
34	0,13	1,19	1,20
35	0,35	1,22	1,24
36	2,79	1,32	1,49
37	0,97	0,81	0,88
38	0,17	1,60	1,62
39	1,39	1,42	1,53
40	0,35	1,41	1,44
41	0,17	1,31	1,33
42	0,63	1,45	1,48
43	1,54	1,08	1,21
44	0,13	1,03	1,04
45	1,04	0,70	0,77
46	1,04	1,05	1,13
47	0,69	1,40	1,45
MW		1,24	1,29

MEIN DANK GILT

Herrn Professor Dr. med. H. Mann danke ich für die Auswahl des Themas und seine stete Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dipl. Phys. S. Stiller gilt mein aufrichtiger Dank für die zahlreichen Anregungen und Diskussionen sowie die kritische Durchsicht dieser Dissertation.

Auch bin ich Herrn Prof. Dr. ing. Jörg Vienken für seine großzügige Unterstützung meiner Arbeit und viele Diskussionen verbunden.

Weiterer Dank gilt Herrn Dipl. Biol. H. Melzer und seinem Laborteam für viele Diskussionen über die Wertigkeit und Fehlerquellen von Laboruntersuchungen. Ebenso schulde ich Dank Herrn Dr. Al Bashir und Frau Dipl. oeco. troph. R. Bellmann für die Messungen der Körperzusammensetzung mit Hilfe von Bioimpedanzmethoden.

Mein weitere Dank gilt dem gesamten Team der Krankenschwestern und -pfleger des Aachener Dialysezentrums für die Mithilfe bei der Sammlung der Daten.

Ein letzter Dank gilt den Patienten des Dialysezentrums Aachen, die mich trotz ihrer schweren und langwierigen Krankheit bei der Datenerhebung stets unterstützt haben.

Lebenslauf

Name: ABBAS, Samer

Geburtsdatum: 24.01.1976
Geburtsort: Amman
Eltern: Mutter: Fatmeh
Vater: Rateb

Anschrift: Rheinweg 140
53129 Bonn

Telefon: 0178 / 3769284
E-mail: samer_1974@yahoo.com
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Jordanien

Schulbildung:

09/1982 - 07/1988 Grundschohle in Amman
09/1988 - 07/1991 Mittelschohle in Amman
09/1991 - 07/1994 Gymnasium in Amman, Abschluss: Abitur

Studium:

09/1994 - 06/1994 Sprachkurs der russischen Sprache.
09/1995 - 07/1999 Bachelor in biomedical engineering
(Anlagen und Systeme) an der internationalen
Universität für Zivile Luftfahrt in Kiew.
09/1999 - 07/2000 Magister in biomedical engineering (Anlagen und
Systeme) an der internationalen Universität für
Zivile Luftfahrt in Kiew,
Endnoten in beiden Abschlüssen: Exzellent.

Berufspraktika:

Einführung in die Gerätetechnik (3 Wochen)
Wartung elektrischer Anlagen und Geräte
(3 Wochen)
Technische Information und Erfahrung
(3 Wochen)
Krankenhaus Erfahrung Dialyse (6 Wochen)
Praktikum während der Magister Arbeit:
Dialyseabteilung in Kiew (7 Wochen)

Berufstätigkeit:

20.09.2000 - 08/2001	Tätigkeit als Ingenieur für Medizintechnik in einem Physiotherapie-Zentrum in Abdun (Jordanien),
01.07.2001 - 30.07.2001	Ebenso im Farah Krankenhaus in Amman
04.01.2001 - 09.04.2001	Ebenso im Islamischen Krankenhaus in Amman.
01.01.2001 - 30.01.2001	EDV -Trainer für Windows, MS-Office und Internet in Amman

Weiterbildung:

14.09.98 - 24.02.99	Kurs an der Kiew Radio Technical School über Radio- und Fernsehtechnik Reparatur und Instandhaltung
01.09.95 - 01.09.99	Übersetzer-Diplom für technische Sprachen englisch-russisch an der internationalen Universität für Zivile Luftfahrt in Kiew

Kurs der deutschen Sprache:

05.11.00 - 28.02.01	Goethe-Institut in Amman, Grundstufe 1-3
24.09.01 - 21.12.01	ifs-Institut in Bonn
15.04.02 - 01.11.03	Universität Bonn M1,M3 und Oberstufe.

Hobbys: Schachspiel, Fußball, Wartung von Elektrogeräten

Fremdsprachen:

Englisch:	gut in Wort und Schrift
Arabisch:	Muttersprache
Russisch:	sicher in Wort und Schrift
Ukrainisch:	gut in Wort
Deutsch:	gut in Wort und Schrift

Derzeitige Tätigkeit :

Seit 2004 Promotionsstudium zum Dr. rer. medic bei Prof. Dr. H. Mann. Medizinische Fakultät an der Rhein.Westf.Technischen Hochschule Aachen .
Thema: Vergleich verschiedener Qualitätssicherungsverfahren der Hämodialyse.

Berufsziel :

Tätigkeit im Bereich der Medizintechnik speziell extrakorporale Eliminationsverfahren (Hämodialyse, Hämofiltration, Plasmaseparation)