

Diplomarbeit

**Splanchnikusperfusion
während der Hämodialyse**

eingereicht von

Philipp - Johannes Schreiner

Geb.Dat.: 16.11.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Nephrologie - LKH Graz

unter der Anleitung von

Dr. Werner Ribitsch (Universitätsklinik für Innere Medizin)

Ao. Univ.-Prof. Dr. Daniel Schneditz (Institut für Physiologie)

Graz, am 22.03.2013

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.03.2013

Danksagung

Während des Medizinstudiums und der Erarbeitung der vorliegenden Diplomarbeit haben mich viele Personen begleitet und unterstützt. Neben meiner *Familie* und meinen *Freunden*, möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Betreuern, *Dr. Werner Ribitsch* und *Ao. Univ.-Prof. Dr. Daniel Schneditz* für die herzliche und kompetente Betreuung bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Zusammenfassung	10
Abstract.....	11
1 Einleitung	12
1.1 Terminale Niereninsuffizienz in Österreich	12
1.2 Myocardial Stunning.....	13
1.3 Endotoxinämie	15
1.4 Intradialytische Hypotension (IDH)	16
1.5 Das Splanchnikusgebiet.....	18
1.5.1 Anatomie	18
1.5.2 Physiologie und Pathophysiologie	19
1.6 Studienziele, Hypothesen.....	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Indocyaningrün	22
2.1.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik.....	22
2.1.2 Anwendungsgebiete	23
2.1.2.1 Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik	23
2.1.2.1.1 Die Messung des Herzminutenvolumens	23
2.1.2.2 Sentinellymphknotendiagnostik	24
2.1.2.3 Fluoreszenzangiographie.....	25
2.1.2.4 Messung von Leberdurchblutung.....	26
2.1.2.5 Abschätzung der Leberfunktion	28
2.1.3 Messmethode	28

2.1.4	Nebenwirkungen und Sicherheit	29
2.1.5	Die Indikatorverdünnungsmethode	30
2.1.5.1	Grundprinzip	31
2.1.5.2	Fließgleichgewicht	32
2.1.5.3	Konstante Indikator-Infusion (Stewart-Prinzip).....	32
2.1.5.4	Bolus Injektion (Henriques-Hamilton-Bergner Prinzip)	34
2.1.5.5	Rezirkulation	35
2.1.5.6	Clearance und Extraktion	36
2.2	CritLine ®.....	37
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	41
2.4	Versuchsaufbau.....	43
2.4.1	Messablauf.....	44
2.4.2	Die Berechnung von ICG-Konzentration und ICG-Clearance.....	47
2.4.3	Fließwiderstand im Splanchnikusgebiet.....	52
2.4.4	Statistische Analyse	53
3	Ergebnisse	54
3.1	Patienten Charakteristika	54
3.1.1	Dialysedaten	55
3.1.2	Hämodynamik 1 – Mittlerer arterieller Druck & Herzfrequenz.....	56
3.1.3	Hämatokrit und ICG-Plasmaclearance	57
3.1.4	Hämodynamik 2 – Splanchnikusdurchblutung & Splanchnikuswiderstand	60
3.1.5	Der Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Messwerte	63
3.1.6	Intradialytischer Blutdruckabfall – ein Fallbeispiel	64
3.1.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	66
4	Diskussion	68
4.1	Conclusio	80
4.2	Limitierung der Studie	80
5	Literaturverzeichnis	83
	Anhang –Messprotokolle.....	92

Abkürzungen

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
DM	Diabetes
<i>et al.</i>	et alii
Gl.	Gleichung
HABR	hepatic arterial buffer response
HBF	Hepato-Splanchnikusblutfluss
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HMV	Herzminutenvolumen
I-BABP	ileal bile acid binding protein
ICG	Indocyaningrün
IDH	intradialytische Hypotension
I-FABP	intestinal fatty acid binding protein
MAD	mittlerer arterieller Druck
MPO	Myeloperoxidase
PRU	peripheral resistance unit
UFR	Ultrafiltrationsrate
UFV	Ultrafiltrationsvolumen
<i>vs.</i>	versus
ZVD	zentralvenöser Druck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Patientendaten	54
Tabelle 2: Einstellungen während der Dialysebehandlung	55
Tabelle 3: Zusammenfassung der Hämatokritwerte & der ICG-Plasmaclearance.....	59
Tabelle 4: Hämodynamik 2	63
Tabelle 5: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hämodialyse-induziertes myokardiales Stunng	13
Abb. 2: Abfall der Myocardperfusion während der Dialyse	14
Abb. 3: Mögliche Einflussfaktoren der Intradialytischen Hypotension	17
Abb. 4: hepato-splanchnischer Blutfluss (HBF)	18
Abb. 5: Molekülstruktur von Indocyaningrün (ICG)	22
Abb. 6: Absorptionsmaximum von ICG	29
Abb. 7: Konzentration bei konstanter Indikator-Infusion	33
Abb. 8: Konzentration der Indikatorsubstanz am Ausflusstrakt	35
Abb. 9.: Hämatokrit-Rohdaten	38
Abb. 10: Anzeige des CritLine Geräts	39
Abb. 11: Vorder- und Rückseite des CritLine III	41
Abb. 12: Plasmaverschwinderate von ICG und BSP	42
Abb. 13: Plasmaverschwinderate bei einem Patienten mit Leberzirrhose	42
Abb. 14: CritLine Messkammer mit Sensorclip	44
Abb. 15: Stechampulle der Fa. Pulsion	45
Abb. 16: schematischer Aufbau einer Patientenmessung	45
Abb. 17: Exemplarischer Ablauf einer Patienten-Messung	46
Abb. 18: detaillierte Darstellung einer einzelnen ICG-Injektion	47
Abb. 19: Korrelation der relativen Hct-Änderungen (Hct_{rel}) mit der ICG-Dosis	48
Abb. 20: Hct_{rel} -Änderung einer Messung	49
Abb. 21: dazugehörige Änderung der ICG-Konzentration	49
Abb. 22: halblogarithmische Darstellung der ICG-Konzentrationen	50
Abb. 23: Mittlerer arterieller Druck (MAD) im Dialyseverlauf	56
Abb. 24: Basishämatokrit (Hct_0) im Dialyseverlauf	57
Abb. 25: Zusammenfassung der Hct_0 –Werte von Woche 1 vs. Woche 2	58
Abb. 26: ICG-Plasmaclearance im Dialyseverlauf	58
Abb. 27: Auftragen aller ICG-Plasmaclearance-Werte der 1. gegen die der 2. Woche	59
Abb. 28: Hepato-Splanchnikusdurchblutung im Dialyseverlauf	60
Abb. 29: Splanchnikusblutflüsse von Woche 1 und 2	61
Abb. 30: Flusswiderstand durch Leber und Splanchnikus während der Dialyse	62
Abb. 31: 1. Messtag von Patient Nr. 2	64
Abb. 32: Verlauf von RR und HF von PatientIn Nr. 4	65

Abb. 33 Relative Änderungen 66

Zusammenfassung

Einleitung: Die Hämodialyse (HD) ist eine für die PatientInnen unter Umständen hämodynamisch belastende Nierenersatztherapie, die in verschiedenen Organsystemen zu Ischämien führen kann. In dieser Studie wurde untersucht, ob es im Rahmen der Ultrafiltration bei chronischen DialysepatientInnen zu ausgeprägten Perfusionsminderungen im Hepato-Splanchnikusgebiet kommt.

Methoden: Während routinemäßiger Hämodialysebehandlungen wurde die Hepato-Splanchnikusdurchblutung 4 mal in stündlichen Intervallen mittels nicht invasiver Indocyaningrün (ICG)-Dilutionsmethode gemessen. Die mittleren arteriellen Drücke (MAD) und die Herzfrequenz wurden aufgezeichnet und der Fließwiderstand im Hepato-Splanchnikusgebiet aus MAD und Hepato-Splanchnikusblutfluss (HBF) berechnet.

Ergebnisse: Fünf (4 Frauen) chronisch stabile Hämodialyse-PatientInnen wurden jeweils an zwei Messtagen gemessen, das mittlere Ultrafiltrationsvolumen betrug $1,7 \pm 0,8$ L. Die ICG-Plasmaclearance nahm im Dialyse-Verlauf von $0,60 \pm 0,27$ zu Dialysebeginn auf $0,52 \pm 0,27$ L/min am Dialyseende signifikant ab ($p=0,02$). Der Hepato-Splanchnikusblutfluss (HBF) nahm ebenfalls signifikant von $0,93 \pm 0,36$ auf $0,83 \pm 0,38$ L/min ab ($p=0,01$), was einer durchschnittlichen Perfusionsabnahme von 10% entsprach. MAD, Herzfrequenz und der Fließwiderstand im Splanchnikusgebiet unterlagen keinen signifikanten Änderungen.

Schlussfolgerungen: Während der HD kommt es im Splanchnikusgebiet zu einer durchschnittlichen Perfusionsabnahme von 10%, die nicht durch einen aktiven Kompensationsmechanismus mediiert zu sein scheint. Wir konnten die Dialyse als potenziellen Stressor für das hepato-splanchnische System identifizieren – die geringe intradialytische Perfusionsabnahme im Splanchnikusgebiet lässt es unwahrscheinlich erscheinen, dass moderate Ultrafiltrationsvolumina mit kritischen Ischämien im Gastrointestinaltrakt einhergehen. Es bedarf weiterer Studien, um die Mechanismen hinter der Durchblutungsregulation zu verstehen.

Abstract

Introduction: Conventional hemodialysis (HD) treatment itself is known to provoke systemic circulatory stress and can cause ischemia in several organs. The aim of the present study was to investigate the magnitude of ultrafiltration induced-changes of the hepato-splanchnic perfusion in a group of stable hemodialysis patients.

Methods: During a midweek dialysis session splanchnic blood flow was measured four times in hourly intervals using indocyanin-green (ICG) clearance, non invasively determined by the CritLine ® device. Mean arterial pressure (MAD) and heart rate were recorded, and splanchnic resistance was calculated from MAD and splanchnic blood flow.

Results: Five (4 female) stable hemodialysis patients were studied twice, the mean ultrafiltration volume was 1.7 ± 0.8 L. ICG-plasma clearance significantly decreased from 0.60 ± 0.27 L/min at dialysis start to 0.52 ± 0.27 L/min ($p = 0.02$) at the end of treatment. Splanchnic blood flow significantly dropped from 0.93 ± 0.36 /min to 0.83 ± 0.38 L/min ($p = 0.01$) corresponding to an average decrease of 10%. MAD, heart rate and the vascular resistance of the splanchnic region did not change significantly during the study period.

Conclusion: The main finding of our study was that a moderate ultrafiltration volume of 1.7 L led to a 10% fall in hepato-splanchnic perfusion during hemodialysis treatment. Given the unchanged vascular resistance, this decrease seems to be rather passive than active. This small reduction of splanchnic blood flow is unlikely to cause severe ischemia in the gastrointestinal tract leading to gut stunning. Further studies are needed to understand the complex mechanisms behind the blood flow regulation of the splanchnic area.

1 Einleitung

1.1 Terminale Niereninsuffizienz in Österreich

In Österreich lebten im Jahr 2011 4238 chronische DialysepatientInnen – 3879 dieser an einer terminalen Niereninsuffizienz leidenden Menschen wurden einer Hämodialyse zugeführt, während 359 PatientInnen regelmäßigen Peritonealdialysen unterzogen wurden. Im Jahr 2011 wurden österreichweit an 67 Zentren insgesamt 608.000 Hämodialysen durchgeführt (2). Neben der Hämodialyse und der Peritonealdialyse stellt die Organtransplantation eine weitere Behandlungsmöglichkeit der terminalen Niereninsuffizienz dar. Die Zahl der Nierenlebendspenden blieb zwar wie in den vorigen Jahren auch 2011 konstant, mit einem Anteil von nur 15% hinkt Österreich jedoch im internationalen Vergleich diesbezüglich hinterher (3). Neben einem enormen Gewinn an Lebensqualität seitens der PatientInnen, ermöglichen rechtzeitige Nierentransplantationen langfristig gesehen auch Einsparungen im Gesundheitswesen. Darüber hinaus verdichtet sich die Datenlage rund um die negativen Effekte der Dialysebehandlung. Das Nierenersatzverfahren ist nicht nur mit großen Einschränkungen in der Lebensqualität der PatientInnen sondern auch mit gesundheitlichen Risiken verbunden.

In der Literatur wird die Hämodialyse (HD) vielfach als potenter kardiovaskulärer Stressor beschrieben, der für PatientInnen aller Altersgruppen ungeachtet anderer Komorbiditäten, eine ernstzunehmende körperliche Belastung darstellt. Es ist bekannt, dass chronische DialysepatientInnen verglichen mit der Normalbevölkerung eine stark erhöhte kardiale Mortalität aufweisen. Im Jahresbericht 2011 der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) waren kardiale Komplikationen mit über 30% die häufigste Todesursache bei chronischen DialysepatientInnen (2). Bei dieser PatientInnenpopulation führte eine Reduktion der typischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Übergewicht und arterieller Hypertonie nicht zu einer Senkung der Mortalität. Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass bei DialysepatientInnen neben den üblichen Risikofaktoren noch weitere, bislang unbekannte Einflüsse existieren, die einen Beitrag zur hohen kardiovaskulären Komplikationsrate leisten (4). Einen Einflussfaktor dieser Art stellt das sogenannten myokardiale Stunning dar, das bei 20-30 % der PatientInnen während der Hämodialyse auftritt und in diversen Studien mit einer hohen Mortalität in direkten Zusammenhang gebracht werden konnte (5).

1.2 Myocardial Stunning

Dieser Begriff wurde von Braunwald et Kloner 1982 (6) geprägt: Darunter versteht man eine verzögerte Erholung der ventrikulären Kontraktilität nach einer vorübergehenden Minderperfusion eines Myokardareals (6). Die temporäre Ventrikeldysfunktion tritt trotz fehlender Zellnekrose und trotz vollständiger Wiederherstellung des Blutflusses auf und kann unterschiedlich lange persistieren (7). Die exakten pathophysiologischen Mechanismen des myokardialen Stunning sind weiterhin unklar. Abb. 1 gibt einen Überblick über Faktoren, die an der Entstehung des Phänomens beteiligt sind. Neben einer verminderten ATP-Produktion, der Beeinträchtigung der mikrovaskulären Perfusion und der Einschränkung des sympathischen Nervensystems, werden gegenwärtig Sauerstoffradikale und Störungen der Kalzium-Homöostase Schlüsselrollen bei der Auslösung des Myocardial Stunning zugeschrieben (7).

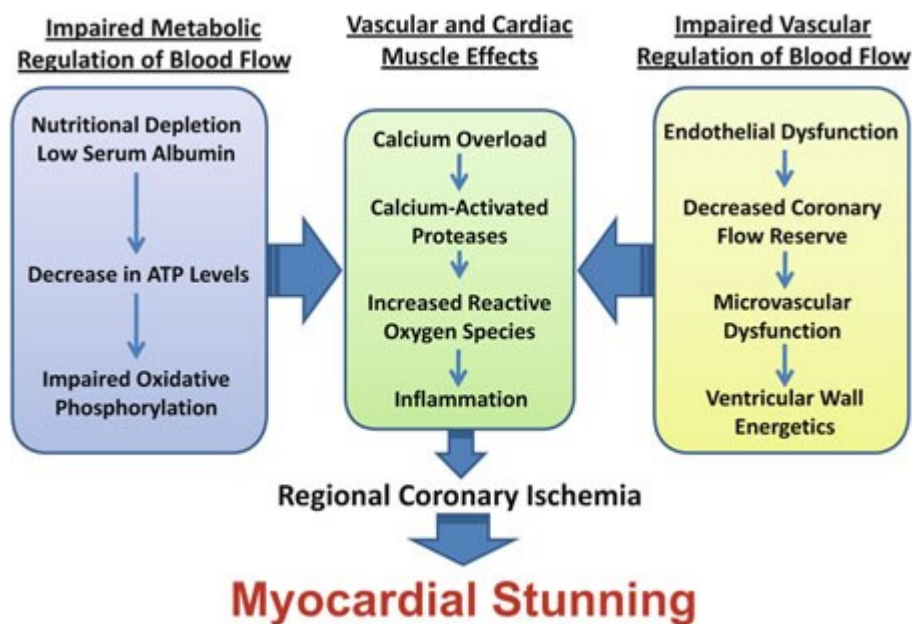


Abb. 1: Hämodialyse-induziertes myokardiales Stunning (8)

Wurde anfangs über eine Perfusionsabnahme des Myokards während der HD nur spekuliert, konnte in Studien mittlerweile eine mitunter ausgeprägte myokardiale Perfusionsminderung während der HD nachgewiesen werden (9).

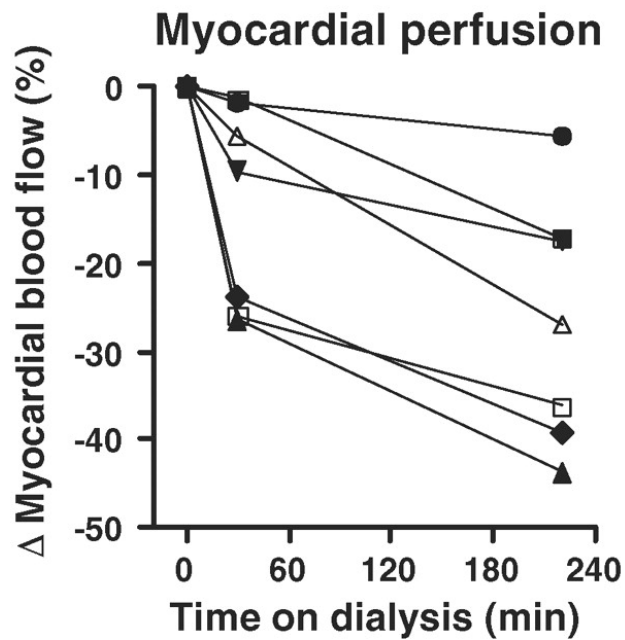


Abb. 2: Abfall der Myocardperfusion während der Dialyse (9)

Myokardiales Stunning stellt per se einen reversiblen Prozess dar, wiederholte transiente Myokardischämien können jedoch eine protrahierte, linksventrikuläre Dysfunktion nach sich ziehen und schließlich in einem Umbau des Myocards mit Narbenbildung resultieren. Dies ist mit einem irreversiblen Verlust von Myocardkontraktilität verbunden und somit ein ätiologischer Faktor in der Entstehung des Herzversagens (5).

Während die Peritonealdialyse nicht mit myocardialem Stunning assoziiert ist, tritt das Phänomen bei der konventionellen HD sogar bei pädiatrischen PatientInnen mit hoher Inzidenz auf (10, 11). Das Auftreten von myokardialem Stunning bei diesem Kollektiv, bei dem eine koronare Herzkrankheit (KHK) als klassischer Risikofaktor fehlt, sowie die Tatsache, dass es während der Peritonealdialyse nicht nachzuweisen ist, deuten auf einen spezifischen Pathomechanismus bei HD-PatientInnen hin. Neben dem Herz können im Rahmen der HD auch andere Organsysteme des Menschen beeinflusst werden.

Bei Gehirn-Magnetresonanzuntersuchungen von HD-PatientInnen zeigten sich mehrere pathologische Befunde. Neben stillen Gehirnfarkten und einer generalisierten Gehirnatrophie, konnte auch vielfach eine Leukoaraiose (= eine unspezifische Veränderung der weißen Hirnsubstanz), die durch Ischämien verursacht wird, nachgewiesen werden. Die Folgen der Leukoaraiose reichen von Gangstörungen bis hin zu Schlaganfällen und einem erhöhten Risiko an einer Demenz zu erkranken. Zu finden sind diese Zeichen der subcorticalen Schädigung in Grenzzonen des Gehirns, die auf Perfusionsminderungen während der Dialyse besonders empfindlich reagieren (1).

Neben dem Gehirn stellt der Gastrointestinaltrakt ein für Durchblutungsänderungen vulnerables Organsystem dar, das während der konventionellen HD besonders gefährdet ist. PatientInnen, die längerfristig dialysiert werden, weisen gegenüber KontrollpatientInnen verminderte pH-Werte der Magenmukosa auf, was einen Hinweis für lokale Schleimhautischämien darstellt (12). Ebenfalls für das Auftreten von Ischämien im Gastrointestinaltrakt sprechen stark erhöhte Endotoxinspiegel im Blut von chronischen HD-PatientInnen.

1.3 Endotoxinämie

Endotoxine sind Bestandteile gramnegativer Bakterien, die im Gastrointestinaltrakt ubiquitär zu finden sind. Als Endotoxin (=Lipid A) bezeichnet man jenen Teil des Lipopolysaccharids, der in der äußeren Bakterienmembran verankert ist. Freigesetzt werden Endotoxine dann, wenn die bakterielle Zellwand zerstört wird. Wird die Magenmukosa während der HD nicht ausreichend perfundiert, kann es zu Veränderungen der Schleimhautpermeabilität kommen - dies konnte auch bei PatientInnen mit Herzversagen beobachtet werden (13). Die Endotoxine gelangen über die nicht mehr intakte Schleimhautbarriere in den Blutkreislauf. Endotoxine führen als starker proinflammatorischer Stimulus zur Ausschüttung diverser Zytokine. Die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems ist mit einer Reihe von negativen Effekten behaftet: Zum einen kommt es zur lokalen und systemischen Inflammation, die mit oxidativen Stress einhergeht und in der Atherogenese eine bedeutende Rolle einnimmt. Zum anderen finden sich auch negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, wie beispielsweise eine periphere Vasodilatation und eine verminderte Myokardkontraktilität. An der Entwicklung des chronischen Herzversagens scheinen die ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine wesentlich beteiligt zu sein. Ein möglicher Zusammenhang von gastral Minderperfusion und chronischem Herzversagen muss erst in weiteren Studien bestätigt werden, bewiesen ist jedoch, dass die Endotoxinämie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (14).

Den potenziell negativen Einfluss der HD auf die hepato-splanchnische Durchblutung unterstreichen erhöhte Endotoxinspiegel im Blut von HD-PatientInnen. PatientInnen, die regelmäßig dialysiert werden, weisen verglichen mit chronischen, nicht dialysierten Nierenkranken bis zu 6-fach erhöhte Serumendotoxinspiegel auf. Ein besonders deutlicher Anstieg der Endotoxinspiegel findet sich nach Initiierung einer Dialysebehandlung bei

PatientInnen, die zuvor keiner Dialyse zugeführt wurden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Endotoxinspiegel umso höher sind, je instabiler die hämodynamische Situation des/der Patienten/Patientin während der HD ist (14). Die von der Dialysebehandlung ausgelöste hämodynamische Instabilität wird auch von intradialytischen hypotensiven Episoden reflektiert, die in ca. 30% der HD-Behandlungen auftreten.

1.4 Intradialytische Hypotension (IDH)

Die intradialytische Hypotension (IDH) ergibt sich als Folge eines Ungleichgewichts der durch die Ultrafiltration bedingten Hypovolämie und den dadurch aktivierten endogenen Kompensationsmechanismen. Der genaue Mechanismus hinter den schwer vorhersehbaren Blutdruckabfällen bleibt weiterhin unklar und trotz immer besser werdender Monitorisierung ist die Inzidenz der intradialytischen Hypotension nach wie vor hoch (15).

In der Literatur gibt es keine einheitliche Definition der intradialytischen Hypotension. Laut den aktuellen NKF KDOQI Guidelines wird die IDH als Abfall des systolischen Blutdrucks > 20 mmHg bzw. als Abfall des arteriellen Mitteldrucks (MAD) > 10 mmHg definiert, der mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein und Krämpfen einhergeht (16). Die IDH ereignet sich dann, wenn die Ultrafiltrationsrate die Plasma-Refilling-Rate übersteigt. Während der Dialyse kommt es durch Wasserentzug zur Konzentration der Serumproteine – jener Prozess, der bedingt durch die steigende Serumproteinkonzentration Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum in den Intravasalraum zieht, wird als Plasma-Refilling bezeichnet (17). Während gesunde Menschen Blutverluste von bis zu 20% tolerieren können, kommt es bei chronischen DialysepatientInnen zum Teil schon bei niedrigen Ultrafiltrationsvolumina zur Hypotension. Ab welcher Blutvolumensabnahme hypotensive Episoden auftreten, ist bei DialysepatientInnen sehr variabel. Gründe hierfür sind neben individuellen Schwankungen der Plasma-Refilling-Rate, die von dem jeweiligen Volumenstatus des/der Patienten/In abhängt, auch Einschränkungen der Funktionalität des autonomen Nervensystems (15). Abb. 3 veranschaulicht mögliche pathophysiologische Mechanismen der IDH, die sich prinzipiell in autonome und nichtautonome Ursachen einteilen lassen.

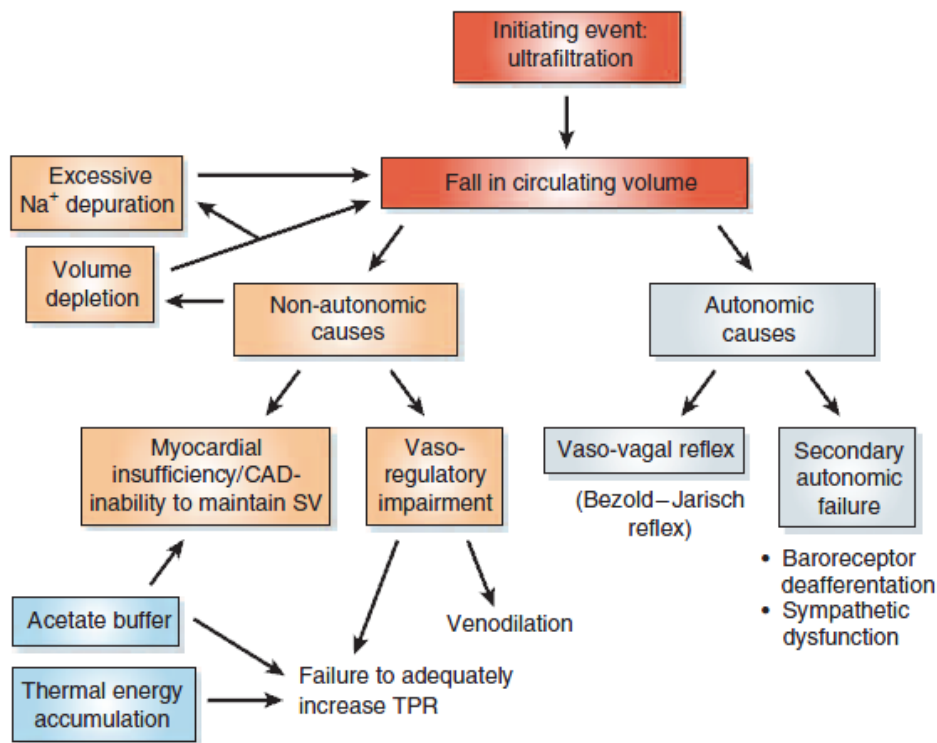


Abb. 3: Mögliche Einflussfaktoren der Intradialytischen Hypotension (18)

In einigen Fällen scheint eine inadäquate Reduktion des Sympathikotonus und folglich des arteriolen Widerstands zu einem Absinken des Blutdrucks zu führen. Ein Absinken des arteriolen Gefäßtonus bedeutet zugleich einen gesteigerten Bluteinstrom in die venösen Kapazitätsgefäße. Die Erhöhung des venösen Blutreservoirs führt zu einer verringerten Vorlast und einem Absinken des Herzminutenvolumens (HMV), was schließlich mit einer Blutdruckabnahme einhergeht (19). Einen weiteren Mechanismus, der zu spontanen Blutdruckabfällen führen kann, stellt der Bezold-Jarisch-Reflex dar. Werden inhibitorische Rezeptoren insbesondere des linken Ventrikels durch starke Kontraktion eines schlecht gefüllten Ventrikels oder durch andere Stimuli wie Medikamente und mangelnde Durchblutung gereizt, kommt es zur Inhibierung der Sympathikusaktivität, wodurch eine reflektorische Bradykardie und Hypotonie ausgelöst werden (20). Die Komplexität der beteiligten Mechanismen unterstreicht die Bedeutung einer genauen Kenntnis der Hämodynamik bei DialysepatientInnen, wobei insbesondere das Splanchnikusgebiet eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung des Blutdrucks einnimmt und an der Regulation des zirkulierenden Blutvolumens beteiligt ist (21).

1.5 Das Splanchnikusgebiet

1.5.1 Anatomie

Unter dem Begriff „Splanchnikusgebiet“ werden die Arterien und Venen von Leber, Pancreas, Milz, Magen, Dünndarm und Dickdarm funktionell zusammengefasst (22).

Die arterielle Blutversorgung dieser Region erfolgt über den Truncus Coeliacus, die Arteria mesenterica superior und die Arteria mesenterica inferior. Die aus dem Truncus Coeliacus entspringenden Aa. (A. hepatica communis, A. lienalis und A. gastrica sinistra) zeichnen für die Versorgung der Leber, des Duodenums, des Pancreas, der Milz, des Magens und des unteren Ösophagus verantwortlich. Das Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior beinhaltet den Dünndarm, das Caecum, das Colon ascendens, den Großteil des Colon transversum sowie Teile von Duodenum und Pancreas. Die A. mesenterica inferior versorgt neben Teilen des Colon transversum und des Rectums, das Colon descendens und das Sigmoid (21).

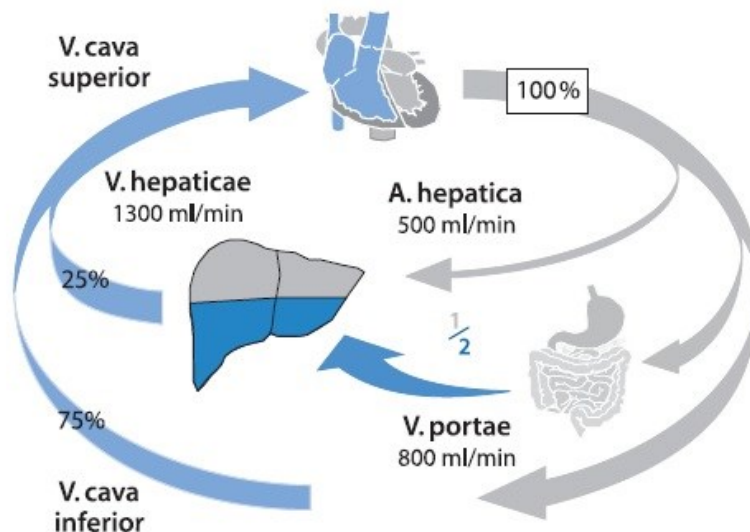


Abb. 4: hepato-splanchnischer Blutfluss (HBF) – in dunkelblau: Anteil der Sauerstoffversorgung (23)

Der gesamte hepato-splanchnische Blutfluss beträgt in Ruhe etwa 1300 ± 300 ml/min, was ca. 25-30 % des Herzminutenvolumens entspricht. Die Summe der Blutflüsse im Splanchnikusgebiet entsprechen dem gesamten Blutfluss durch die Leber, der sich wie in Abb. 4 ersichtlich folgendermaßen aufteilt: ca. $\frac{2}{3}$ des Blutes fließen über die V. portae während der Rest auf die A. hepatica entfällt. Trotz des niedrigeren Blutflusses, deckt die A. hepatica die Hälfte des Sauerstoffbedarfs der Leber (23).

1.5.2 Physiologie und Pathophysiologie

Der Blutfluss über die Pfortader wird nicht von der Leber kontrolliert, sondern ergibt sich passiv aus den Blutflüssen der extrahepatischen Splanchnikusorgane. Die Pfortaderdurchblutung repräsentiert die Summe aller arteriellen Blutflüsse des Splanchnikusgebiets, mit Ausnahme der A. hepatica (21). Die A. hepatica wird nicht passiv reguliert, sondern unterliegt einem Steuerungsmechanismus, HABR (=hepatic arterial buffer response) genannt, und reagiert auf Änderungen des Pfortaderblutflusses gegenläufig. Es wird angenommen, dass dieser Mechanismus durch Adenosin, einen starken Vasodilatator, gesteuert wird. Dieses wird kontinuierlich in den Mall-Raum, der unmittelbar an die Portalfelder grenzt, abgegeben und von den angrenzenden Gefäßen „ausgewaschen“. Nimmt der Pfortaderfluss ab, wird weniger Adenosin aus dem Mall-Raum entfernt und es kommt über eine erhöhte Adenosinkonzentration zur Dilatation der A. hepatica (24). Der Leberblutfluss unterliegt zusätzlich einer neuralen Steuerung durch den Sympathikus. Eine Steigerung des Sympathikotonus bewirkt neben einem Anstieg des Gefäßwiderstands von A. hepatica und V. portae auch eine Abnahme des hepatischen Blutreservoirs, welche wahrscheinlich über eine Vasokonstriktion der hepatischen Kapazitätsgefäße bewerkstelligt wird (24).

Im Fall einer Hypovolämie oder einer Blutung kann auf Kosten der Organe des Splanchnikusgebiets die Perfusion von Gehirn und Herz aufrechterhalten werden. In einer solchen „Stress-Situation“ kommt es vermittelt durch das sympathische Nervensystem zur Vasokonstriktion der präkapillären Arteriolen und dadurch zu einer reduzierten Durchblutung im hepatosplanchnischen Gebiet (13). Kommt es zur Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, bleibt diese über einen gewissen Zeitraum bestehen (21). Eine fortbestehende Reduktion der hepatosplanchnischen Durchblutung bei geringem Blutfluss kann zu Ischämien und Gewebsnekrosen führen. Eine Minderperfusion des Splanchnikusgebiets ist jedoch schwierig zu detektieren, da sie nicht mit klinischen Symptomen oder Veränderungen von Blutdruck und der Herzfrequenz einhergehen muss. Über Folgen von Ischämien im Splanchnikusgebiet kann nach derzeitigem Wissensstand meist nur spekuliert werden. Durch den Verlust der Integrität der Schleimhautbarriere im Gastrointestinaltrakt, kann es zur Translokation von Bakterien und deren Endotoxinen und dadurch zu inflammatorischen Reaktionen im Organismus kommen.

Während die Durchblutungsverhältnisse des Myokards während der HD gut untersucht sind, gibt es nur wenige Daten zur Versorgung der Splanchnikusorgane während der HD.

Eine Ursache hierfür liegt in der Schwierigkeit, die Hepato-Splanchnikusdurchblutung im klinischen Alltag zu messen. Yu *et al.* konnte erstmals zeigen, dass es während der Dialyse zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl im Splanchnikusgebiet kommt (25), was für eine Kontraktion dieses Gefäßbetts spricht. Die Kontraktion der Gefäße könnte für das Vorhandensein eines Kompensationsmechanismus sprechen, der als Antwort auf die Ultrafiltration ausgelöst wird, um die kardiale Vorlast zu erhöhen und den Kreislauf zu stabilisieren. In einer Studie von Jakob *et al.* konnte gezeigt werden, dass es bei IntensivpatientInnen mit akutem Nierenversagen während der Dialyse zu einer Abnahme des Splanchnikusblutflusses kommt (26). Diese Ergebnisse erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf Perfusionsänderungen des Hepato-Splanchnikus während der Ultrafiltration bei chronisch stabilen DialysepatientInnen und geben keine Auskunft über die Aktivierung von Kompensationsmechanismen der PatientInnen.

1.6 Studienziele, Hypothesen

Das Hauptziel der vorliegenden Studie war die Messung der Splanchnikusdurchblutung bei chronischen, stabilen HämodialysepatientInnen mittels Indocyaningrün-Clearance. Die Verwendung von CritLine®, einem in der HD verwendeten Gerät zur Überwachung der Ultrafiltrationsraten (UFR), ermöglicht die nicht-invasive und für den Patienten mit keinerlei Risiken behaftete Bestimmung der ICG-Clearance im Dialyseverlauf, von der auf die Hepato-Splanchnikusdurchblutung geschlossen werden kann. Die Darstellung der Durchblutungsverhältnisse soll bessere Einblicke in die Physiologie des komplexen Gefäß- und Organsystems geben und die Einschätzung erlauben, ob es im Rahmen der HD-Behandlung zu einer kritischen Minderperfusion der Organe des Hepato-Splanchnikus kommt, wie es in der Literatur vermutet wird. Folgende Fragestellungen sollten in der Studie beantwortet werden:

1. Wie ändert sich die Hepato-Splanchnikusdurchblutung während der Ultrafiltration im Rahmen der Hämodialysebehandlung?
2. Liefert die nicht-invasive Meßmethode zur Bestimmung der ICG-Clearance reproduzierbare und plausible Daten?
3. Kommt es im Dialyseverlauf zu einem Anstieg des Gefäßwiderstands (=Resistance), der auf einen Kompensationsmechanismus des Körpers schließen lässt?

4. Falls vorhanden, unterscheidet sich der Kompensationsmechanismus bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern?
5. Haben antihypertensive Medikamente Einfluss auf die Hepato-Splanchnikusdurchblutung oder den Gefäßwiderstand des Organsystems?
6. Welchen Einfluss hat die intradialytische Nahrungsaufnahme auf die Blutflüsse und die Gefäßwiderstände?

2 Material und Methoden

2.1 Indocyaningrün

Indocyaningrün, auch kurz ICG genannt, ist ein wasserlöslicher Trikarbonfarbstoff, der schon seit den 1960er Jahren in der medizinischen Forschung verwendet wird und auch unter den Namen „Fox Green“ beziehungsweise „Cardio Green“ bekannt ist. Der wasserlösliche fluoreszierende Farbstoff findet heutzutage in diversen diagnostischen Verfahren wie beispielsweise der Fluoreszenzangiographie Anwendung.

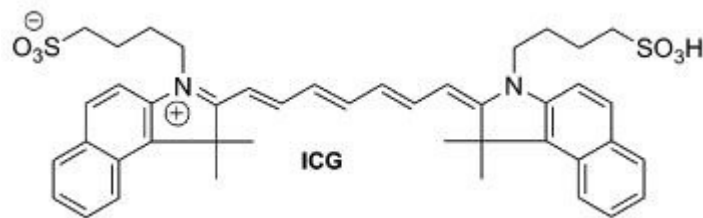


Abb. 5: Molekülstruktur von Indocyaningrün (27)

2.1.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Die Molekülformel lautet $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$, das Molekulargewicht liegt bei 774,96 Dalton (28). Nach intravenöser Applikation bindet ICG rasch an Plasmaproteine, wobei beta-Apolipoprotein B und Albumin die größte Rolle spielen (29). Post injectionem wird der Farbstoff ausschließlich von der Leber aufgenommen, über die Galle unkonjugiert ausgeschieden und unterliegt keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf.

Das Konzentrationsmaximum in der Galle wird dosisabhängig zirka nach einer halben bis einer Stunde erreicht. Die Elimination von Indocyaningrün aus dem Blut erfolgt biphasisch: Die initiale Eliminationshalbwertszeit beträgt drei bis vier Minuten, die zweite dosisabhängige Halbwertszeit in etwa 60-80 Minuten. Nach oraler oder rektaler Gabe wird ICG nicht im Magen-Darm-Trakt resorbiert (29).

Darüber hinaus konnte der Farbstoff bei gesunden ProbandInnen bislang nicht im Urin, der Liquorflüssigkeit oder der Muttermilch nachgewiesen werden und es vermag nach aktuellem Wissenstand die Plazentaschranke nicht zu überwinden. Dennoch ist bei der Anwendung während der Schwangerschaft Vorsicht geboten, da keine tierexperimentellen Studien bezüglich Teratogenität, Reproduktionstoxizität oder Kanzerogenität vorliegen;

deshalb gilt die Empfehlung während der Schwangerschaft an einem Tag keine wiederholten Dosen zu verabreichen (30).

2.1.2 Anwendungsgebiete

Eingesetzt wird der grüne Farbstoff heutzutage größtenteils in der Diagnostik sowie zu Forschungszwecken. Die Indikatorsubstanz findet Verwendung in der:

- Herz-, Kreislauf- sowie Mikrozirkulationsdiagnostik
- Leberfunktionsdiagnostik
- Sentinellymphknotendiagnostik
- ophthalmologischen Angiographie.

2.1.2.1 Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik

Indocyaningrün, welches rasch an Plasmaproteine bindet, gewinnt in der Intensivmedizin zusehends an Bedeutung. Nach Applikation einer definierten Menge des Farbstoffs in ein flüssiges Kompartiment, kann nach vollständiger Verteilung desselben durch Messung der vorliegenden Konzentration auf das Volumen des untersuchten Systems rückgeschlossen werden. ICG eignet sich somit für Messungen der zerebralen Durchblutung, des Herzzeitvolumens und der zirkulierenden Blutvolumina.

2.1.2.1.1 Die Messung des Herzminutenvolumens

Das Herzminutenvolumen ist jene Menge Blut, die vom linken Ventrikel pro Minute in die Aorta oder vom rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie gepumpt wird. Ein durchschnittliches Herzzeitvolumen beträgt in etwa 5 bis 6 L/min; dieser Wert ergibt sich wie folgt:

$$\begin{aligned} \text{HMV} &= \text{SV} \times \text{HF} \\ 6 \text{ [L/min]} &= 80 \text{ [ml]} \times 0,75 \text{ [min]} \end{aligned}$$

Gl. 1

HMV...Herzminutenvolumen
SV...Schlagvolumen
HF...Herzfrequenz

Möglichkeiten zur Ermittlung des Herzminutenvolumens sind neben der Abschätzung mittels Ultraschall, die Berechnung über die zentralvenöse und arterielle Sauerstoffsättigung nach dem Fickschen Prinzip, Thermodilutionsmethoden, Indikatorverdünnungsmethoden mit Farbstoffen und andere.

Mittels Indikatorverdünnung eignet sich auch der Farbstoff Indocyaningrün zur Bestimmung des HMV. Eine definierte Dosis wird als Bolus möglichst herznah in eine Vene injiziert, anschließend kann die ICG-Konzentration im Blut invasiv durch Blutabnahmen oder nicht-invasiv mittels CritLine™ über ein bestimmtes Messintervall registriert werden. Die gemessenen Indikatorkonzentrationen ergeben gegen die Zeit aufgetragen eine Kurve, das Integral dieser Konzentrationskurve wiederum entspricht dem Herzzeitvolumen (31).

$$HMV = \frac{d}{AUC}$$

Gl. 2 (32)¹

d...definierte Indikator dosis

AUC...Area under the curve = die Fläche unter der Konzentrationskurve

2.1.2.2 Sentinellymphknotendiagnostik

Die Sentinellymphknotenbiopsie ermöglicht bei manchen malignen Tumoren eine Aussage darüber, ob der erste drainierende Lymphknoten von Tumorzellen befallen ist oder nicht. Neben den bekannten Methoden zur präoperativen Wächterlymphknotenmarkierung wie beispielsweise der Verwendung von Methylenblau oder eines Radionuklids, befindet sich aktuell auch ICG in Erprobung für diese Indikation. Der nichttoxische Farbstoff reichert sich in malignem Tumorgewebe an, sodass eine Lokalisierung des fluoreszierenden Lymphknotens mittels nahinfraroter Laserstrahlung möglich ist. Potenzielle Einsatzgebiete dieser neuen Sentineldetektionsmethode sind gastrointestinale Tumore, Tumore in der Dermatookologie sowie das Mammakarzinom. Die Detektionsraten, obgleich diese zu einem gewissen Grad untersucherabhängig sind, sollen sehr sensitiv sein und werden beispielsweise beim Mammakarzinom mit bis zu 100 % angegeben (33).

¹ modifiziert

2.1.2.3 Fluoreszenzangiographie

Bereits 1961 eingeführt, ist die Fluoreszenzangiographie der Gefäße des menschlichen Augenhintergrundes aus der Routinediagnostik der Ophtalmologie nicht mehr wegzudenken. Dieses Untersuchungsverfahren eignet sich zur Darstellung der physiologischen oder pathologischen Kreislaufverhältnisse von Netzhaut, Aderhaut sowie Sehnerv. Bei der Fluoreszenzangiographie wird ein wasserlöslicher, fluoreszierender Farbstoff, meist Natriumfluorescein oder Indocyaningrün, intravenös verabreicht. Das Auftreten von Durch- und Abfluss am Augenhintergrund wird fotografiert oder per Bilddatei elektronisch dokumentiert. Die Angiographie mit ICG dient vor allem der Untersuchung der choroidalen Zirkulation und der ergänzenden Diagnostik bei Makulaerkrankungen. Einen Vorteil gegenüber Natriumfluorescein stellt die geringere Nebenwirkungsrate dar. Außerdem unterscheidet sich das vom ICG emittierte infrarote Licht und ermöglicht damit auch eine Beurteilung von tiefer gelegenen Strukturen. Nachdem Nativaufnahmen des Patienten angefertigt wurden, injiziert man diesem zuerst 1-2ml ICG gefolgt von 5ml 0,9%ige NaCl-Lösung, schließlich gelangt der Farbstoff über die A. ophtalmica in das Auge. Die Untersuchung ergibt ein dynamisches Summationsbild, das sich in verschiedene Phasen unterteilen lässt. Die Beurteilung der entstehenden Hyper- beziehungsweise Hypofluoreszenzen in den jeweiligen Phasen ermöglicht schließlich diagnostische Aussagen über unklare Gefäßprozesse, unklare Sehverschlechterungen et cetera (34).

2.1.2.4 Messung von Leberdurchblutung

Im Gegensatz zu anderen Organen wie der Niere, existieren für das zentrale Stoffwechselorgan des Menschen, keine einfach durchführbaren Untersuchungen oder Laborparameter, die präzise Auskünfte über die Leberfunktion und Leberperfusion liefern. Die Bestimmung der Leberdurchblutung stellt eine Herausforderung dar und ist nach wie vor zu aufwendig, um als Routineuntersuchung in den klinischen Alltag integriert zu werden. Eine Möglichkeit zur Abschätzung des hepatischosplanchnischen Blutflusses stellt der Einsatz der Indikatorsubstanz ICG dar. Da ICG ausschließlich von der Leber eliminiert wird, ermöglicht die Bestimmung der sogenannten ICG-Clearance, Rückschlüsse auf den gesamten Leberblutfluss, der sich aus den Blutflüssen von V. portae und A. hepatica zusammensetzt. Der gesamte Leberblutfluss wiederum repräsentiert die Summe aller Blutflüsse des Splanchnikusgebiets und ermöglicht somit einen Überblick über die Durchblutung dieses Organsystems (21).

Während die Leber den Pfortaderblutfluss, welcher die Summe der arteriellen Blutflüsse aller splanchnischen Organe (Magen, Milz, Pankreas, Darm und Omentum) abzüglich der A. hepatica entspricht (21), nicht steuert, unterliegt die A. hepatica einem komplexen Steuerungsmechanismus. Wenn sich der Pfortaderblutfluss ändert, ändert sich der Blutfluss der A. hepatica kompensatorisch in die entgegengesetzte Richtung, um den gesamten Leberblutfluss konstant zu halten. Das zentrale Element dieses Regulationsmechanismus, HABR (hepatic arterial buffer response) genannt, stellt der potente Vasodilatator Adenosin dar. Adenosin wird permanent in den sog. Mall-Raum² abgegeben – falls der Pfortaderfluss abnimmt, wird somit weniger Adenosin aus dem Mall-Raum ausgewaschen und es kommt zur Vasodilatation der A. hepatica (24). Durch simultanes Messen der ICG-Plasmaclearance und des Leberblutfluss in lebergesunden PatientInnen, konnte gezeigt werden, dass zwischen den relativen Änderungen des Leberblutflusses und der ICG-Clearance ein linearer Zusammenhang besteht ($r=0,94$) (35) und die Bestimmung der ICG-Clearance somit geeignet ist, um approximierte Schätzungen des gesamten Leberblutflusses und des Splanchnikusblutflusses zu tätigen.

Die Bezeichnungen Splanchnikusdurchblutung, Hepato-Splanchnikusdurchblutung bzw. Splanchnikusblutfluss (HBF) werden synonym mit dem Begriff Leberdurchblutung

² ein kleiner flüssigkeitsgefüllter Raum, durch den die portale Trias, bestehend aus den Endaufzweigungen der A. hepatica, der V. portae und der Gallengänge, zieht (24)

verwendet, da der Blutfluss über die Pfortader der Summe aller arteriellen Flüsse im Splanchnikusgebiet, mit Ausnahme der A. hepatica propria, entspricht (21).

Es ist möglich den Farbstoff als Dauerinfusion oder als Bolus zu applizieren. Die beiden unterschiedlichen Applikationsmodi unterscheiden sich in ihrer Aussagekraft nicht signifikant und weisen eine hohe Korrelation auf ($r=0,926$, $p < 0,001$) (36). Die einfachere Handhabung sowie die Notwendigkeit jeweils nur Boli injizieren zu müssen, steigern die Attraktivität der Bolus-Methode.

Die Messung der ICG-Clearance kann direkt und invasiv erfolgen – dies erfordert mehrmalige Blutabnahmen aus dem peripheren Venenblut. Die ICG-Extraktion aus dem Blut kann intra- sowie interindividuelle Schwankungen aufweisen³. Bei gewissen Fragestellungen kann daher durch Anlage eines Lebervenenkatheters die Genauigkeit der Bestimmung der Farbstoff-Clearance verbessert werden. Die Kenntnis der individuellen ICG-Extraktion führt somit zu exakter berechneten Werten des HBF. Die hepatische Durchblutung errechnet sich folgendermaßen:

$$Cl = F * E$$

$$F = \frac{Cl}{E}$$

Gl. 3 (37)

Cl...ICG-Clearance

F...Leberblutfluss

E...Extraktion – in der vorliegenden Arbeit wird eine Extraktion E=1 angenommen

Die ICG-Clearance kann jedoch auch auf indirektem Weg bestimmt werden: Hierbei wird nicht-invasiv mithilfe des CritLine® Geräts über einen optischen Sensorclip, welcher am extrakorporalen Kreislauf bei Dialysepatienten angebracht ist, anhand der relativen Hämatokritänderungen, auf die Farbstoffclearance rückgeschlossen. Grundsätzlich ist es nicht nötig, durch Anlage eines Lebervenenkatheters die ICG-Extraktion zu messen, da diese in der Regel keinen großen Schwankungen unterliegt und bei lebergesunden PatientInnen mit 100%, dies entspricht einer Extraktion E=1, angenommen werden kann.

³ beim Lebergesunden kann jedoch von einer konstanten ICG-Extraktion ausgegangen werden

2.1.2.5 Abschätzung der Leberfunktion

Die Suche nach einer prognostisch aussagekräftigeren Klassifikation der Cirrhosis Hepatis als der derzeit etablierte Child-Pugh-Score führte zur steigenden Anwendung zweier alternativer „Systeme“ zur Abschätzung des chronischen Leberversagens. Neben dem sogenannten MELD-Score⁴, einem Modell für Lebererkrankungen im Endstadium, hat sich die Beurteilung der ICG-Clearance, die mit dem MELD-Score gut korreliert, als wertvoller Indikator zur Leberfunktionsbeurteilung erwiesen (39).

Anhand der Farbstoffclearance kann die Masse an funktionsfähigen Hepatozyten, die am sinusoidalen Blutfluss teilnehmen, abgeschätzt werden. Speziell bei kritisch kranken Personen hat sich die Bestimmung der Indocyanin-Plasmaverschwinderate als zuverlässiger Parameter zur Früherkennung einer Leberfunktionseinschränkung erwiesen, außerdem korreliert dieser Parameter mit der Überlebensrate kritisch kranker PatientInnen an operativen Intensivstationen (40).

2.1.3 Messmethode

Die Messung der Konzentration von ICG erfolgt je nach Anwendungsgebiet entweder photometrisch oder mittels Fluoreszenztomographie (Augenheilkunde). Um die Elimination des Farbstoffs aus dem Blut feststellen zu können, sind Absorptionsmessungen nötig.

⁴ MELD-Score = Model for End-Stage liver disease; dieser stellt ein Punktesystem zur Abschätzung des Schweregrads des chron. Leberversagens dar und errechnet sich aus dem Serumbilirubin, Serumkreatinin und der INR (International normalized ratio for prothrombin time) (38)

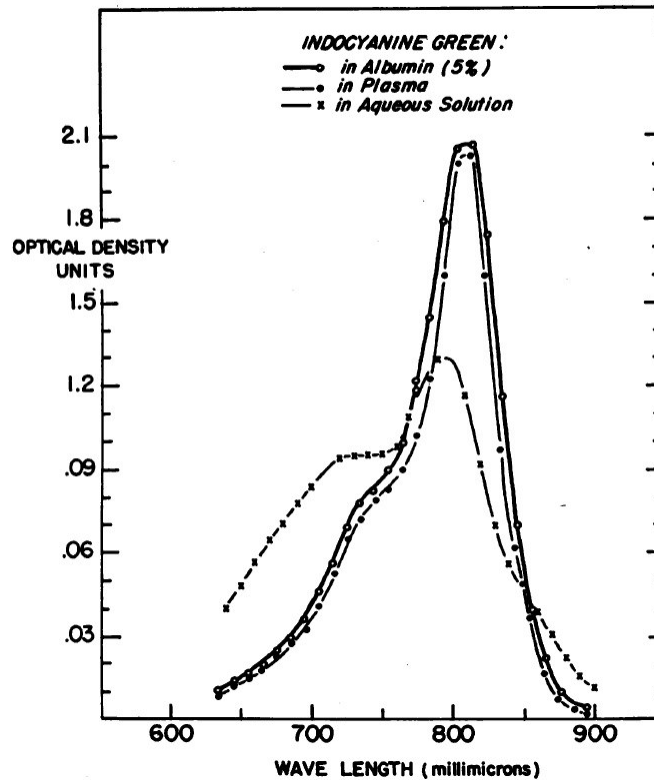


Abb. 6: Absorptionsmaximum von ICG (30)

Sowohl das Absorptions- als auch das Fluoreszenzspektrum des Farbstoffs befinden sich im sogenannten Nahinfrarotbereich⁵. Die Grenzen dieses Wellenlängenbereichs, dessen Licht für das menschliche Auge unsichtbar ist, sind mit 780nm und 1400 nm angegeben (41). Wie aus Abb. 6: Absorptionsmaximum von ICG (30)Abb. 6 erkennbar, weist ICG abhängig vom Lösungsmittel unterschiedliche Absorptionsmaxima auf. Im Blut und Blutplasma liegt die maximale Absorption bei 805nm. In diesem Wellenlängenbereich weisen oxygeniertes sowie desoxygeniertes Hämoglobin und ICG die selben optischen Dichtewerte auf. Dies ermöglicht Messungen von ICG in Blut, Plasma und Serum unabhängig von der Sauerstoffsättigung (42).

2.1.4 Nebenwirkungen und Sicherheit

Indocyaningrün wird ausschließlich über Leber und Galle unkonjugiert ausgeschieden und nicht von der Darmschleimhaut resorbiert. Unter Augenchirurgen herrscht Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß ICG toxische Effekte auf die Retina beziehungsweise andere Strukturen haben kann. Bis dato ist bekannt, dass unter Einwirkung von UV-Licht mehrere Nebenprodukte anfallen, deren Eigenschaften noch nicht geklärt werden konnten (43).

⁵ auch NIR = Near Infrared beziehungsweise IR-A genannt

Abgesehen von diesen noch nicht endgültig geklärten möglichen ophthalmologischen Effekten, gilt ICG als sehr sicher. Die empfohlene maximale Tagesgesamtdosis wird von der Herstellerfirma (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) mit 5mg/kg KG⁶ für Erwachsene angegeben. Präklinische Toxizitätsstudien ergaben bei Mäusen eine LD₅₀ von 60mg/kg KG – wurde der Farbstoff gelöst in Wasser appliziert, erhöhte sich die letale Dosis auf 650mg/kg KG (29).

Bei Schwangeren und stillenden Frauen sollte ICG mit großer Vorsicht verwendet werden, da keine tierexperimentellen Studien zur Teratogenität, Reproduktionstoxizität oder Kanzerogenität durchgeführt wurden und bis dato generell wenige Studien die Verträglichkeit des Farbstoffs genauer untersuchten.

Überdies ist bei Menschen mit Iod-Unverträglichkeit sowie Hyperthyreose Vorsicht geboten. Das Indocyaningrün-Molekül an sich enthält kein Iod, die Firma © Pulsion weist jedoch daraufhin, dass im Rahmen des Produktionsprozesses Natriumiodid verwendet wird. Somit sind in einer Durchstechflasche, die 25mg des Trockenpulvers enthält, laut Hersteller maximal 0,84 mg Iod vorhanden. Bei hyperthyreoten PatientInnen kann vor Verabreichung des Farbstoffs, als Vorsichtsmaßnahme 30 Minuten vor der geplanten Untersuchung Natriumperchlorat zugeführt werden (29).

Als Nebenwirkungen konnten laut Firma © Pulsion vereinzelt anaphylaktische und urticarielle Reaktionen beobachtet werden; des Weiteren kann es in sehr seltenen Fällen zu Übelkeit, Blutdruckabfall, Erbrechen, Unruhe, Bronchospasmus und ähnlichen Symptomen kommen – diese Nebenwirkungen traten jedoch allesamt sehr selten auf (<1/10 000) (44)! Insgesamt handelt es sich bei ICG um einen sowohl in der klinischen Routine als auch in der Forschung bewährten Farbstoff, der eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Die PatientInnen unseres Studienkollektivs zeigten keinerlei Unverträglichkeitsreaktion, es wurde nur von einem Patienten berichtet, dass sich dessen Stuhl grün verfärbte.

2.1.5 Die Indikatorverdünnungsmethode

Das Prinzip der Indikator-Verdünnung fand erstmals 1824 Anwendung, als der deutsche Professor Hering Messungen zur Geschwindigkeit der Blutzirkulation anstellte. Stewart erweiterte die Grundidee und schaffte 1897 mithilfe einer 15-sekündigen Natriumchlorid-Infusion Cardiac Output-Messungen. Ein weiterer Wegbereiter der

⁶ KG = Körpergewicht

Indikatorverdünnungsmethode war Hamilton, der sich extensiv mit Flussmessungen des Herzminutenvolumens beschäftigte und erstmals erkannte, dass sich die verwendete Methode auch zur Volumsberechnung eignete (45).

2.1.5.1 Grundprinzip

Die theoretische Grundlage ist in den Kapiteln 2.1.5.4 und den folgenden Kapiteln ausführlich beschrieben und wird an dieser Stelle kurz zusammengefasst. Prinzipiell wird, unabhängig vom verwendeten Verfahren, eine definierte Menge eines Indikators (d) in eine fließende Flüssigkeit (beispielsweise Blut), von der weder die Flussrate noch das Volumen bekannt sind, eingebracht. Anschließend erfolgt die Messung der Konzentration der Indikatorsubstanz an einem abfließenden Teil des untersuchten Systems durch Integration der Verdünnungskurve (AUC). Die Kenntnis der initial applizierten Dosis des Indikators sowie der gemessenen verdünnten Indikator-Konzentrationen am Messpunkt ermöglicht die Berechnung von Fluss und Volumen.

$$F = \frac{d}{AUC}$$

Gl. 4 (32)⁷

d ...definierte Indikatormenge
 F ...Fluss
AUC...Area under the curve

Heutzutage existiert eine Vielzahl an Indikatorsubstanzen, die sich hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften, Metabolisierung und Einsatzgebiete unterscheiden. Auf der einen Seite gibt es frei diffundierende Stoffe wie ¹³³Xenon, das vom Intravasalraum bis in den Intrazellulärraum gelangt. Das Einsatzgebiet von ¹³³Xenon umfasst unter anderem die Ventilationsszintigrafie als auch die Xenon-Narkose. Das Edelgas kann auch zur Ermittlung der Xe-Clearance in das Gefäßsystem injiziert werden. Diese Technik ermöglicht die Bestimmung des Blutflusses der A. carotis interna und kann direkt am Patientenbett, beispielsweise auf einer Intensivstation bei Schädelhirntraumata, durchgeführt werden (46).

Andere Moleküle wie Inulin sind so aufgebaut, dass sie bedingt durch ihre Größe die Kapillarwand passieren können, aber nicht in die Zelle gelangen – diese Stoffe werden extrazelluläre Indikatoren genannt. Inulin eignet sich zur Abschätzung der renalen Clearance, da es normal glomerulär filtriert wird und weder resorbiert noch tubulär

⁷ modifiziert

sezerniert wird. P-Aminohippursäure eignet sich aufgrund deren hoher Extraktionsrate aus dem Blut (90%) zur Abschätzung des renalen Plasmaflusses (47).

Wiederum andere Indikatoren verbleiben ausschließlich in den Blutgefäßen. Vertreter dieser Gruppe, intravaskuläre Indikatoren genannt, sind radioaktiv markierte Erythrozyten, Albumin und Indocyaningrün (48). Radioaktiv markierte Erythrozyten können zur Ermittlung des Erythrozytenvolumens eingesetzt werden. Radioaktives Albumin, auch RIHSA genannt, findet nach wie vor Verwendung zur Bestimmung des Plasmavolumens (49).

2.1.5.2 Fließgleichgewicht

Eine Grundvoraussetzung für das Indikatorprinzip ist die Annahme, dass sich das untersuchte System in einem Fließgleichgewicht (=Steady State) befindet. Dieses Steady State muss zu Beginn der Untersuchung vorliegen und bis zum Ende der Messungen bestehen. Steady State ist jedoch nicht gleichbedeutend mit unveränderten Blutfluss - betrachtet man den Blutfluss in arteriellen Gefäßen, findet man pulsatile Veränderungen des Blutstroms (32). Wichtig und maßgeblich für das Erreichen des Fließgleichgewichts ist, dass sich der durchschnittliche Fluss über den Beobachtungszeitraum nicht ändert. Gleiches gilt für das Volumen: dieses soll über den Messzeitraum insgesamt konstant bleiben, denn nur ein konstantes Volumen ermöglicht valide Aussagen zu Flussrate und Volumen des untersuchten Systems. Dem Masseerhaltungsprinzip entsprechend wird angenommen, dass alle Moleküle der Indikatorsubstanz das System, ohne Interaktion mit diesem (die Substanz soll inert sein), gleichermaßen passieren können (32).

2.1.5.3 Konstante Indikator-Infusion (Stewart-Prinzip)

Man betrachte ein System mit einem zuleitenden und einem ableitenden Gefäß, es herrscht ein unbekannter Blutfluss F [ml/min]. Über die Zuleitung wird eine Indikatorlösung kontinuierlich, genannt j_{in} [mg/min], infundiert – der Indikator fließt mit einer gewissen Konzentration c_{st} und einer langsamen Flussrate F_{st} (32).

$$j_{in} = c_{st} * F_{st}$$

Gl. 5 (32)

j_{in} ...kontinuierliche Indikatorinfusion
 c_{st} ...Konzentration des im System befindlichen Indikators
 F_{st} ...Flussrate

Nach einer gewissen Zeit hat sich die Indikatorsubstanz gleichmäßig verteilt und weist an allen Stellen die gleiche maximale Konzentration auf. Die Menge an Indikator, die nun aus dem System fließt, berechnet sich folgendermaßen:

$$j_{out} = (F + F_{st}) * c_{out}$$

Gl. 6 (32)

j_{out} ...Indikatormenge, die aus dem System fließt
 F ...gesamter Blutfluss
 F_{st} ...vernachlässigbar kleine Flussrate der Indikatorlösung
 c_{out} ...Indikatorkonzentration am Ausführungstrakt des Systems

Da F_{st} vernachlässigbar klein ist und unter idealen Bedingungen kein Indikator von Zellen aufgenommen wird (Einfluss=Ausfluss nach dem Masseerhaltungsgesetz), kann $j_{in} = j_{out}$ zusammengefasst werden als:

$$F_{st} * c_{st} = F * c_{out} ,$$

Gl. 7 (32)

und gelöst nach F ergibt sich

$$F = \frac{j_{in}}{c_{out}} ,$$

Gl. 8 (32)

Der Fluss berechnet sich also aus j_{in} , der Infusionsrate an Indikatorlösung im Fließgleichgewicht und der Konzentration am Ausflusstrakt – dieses Prinzip nach Stewart beschränkt sich auf die konstante Indikatorinfusion.

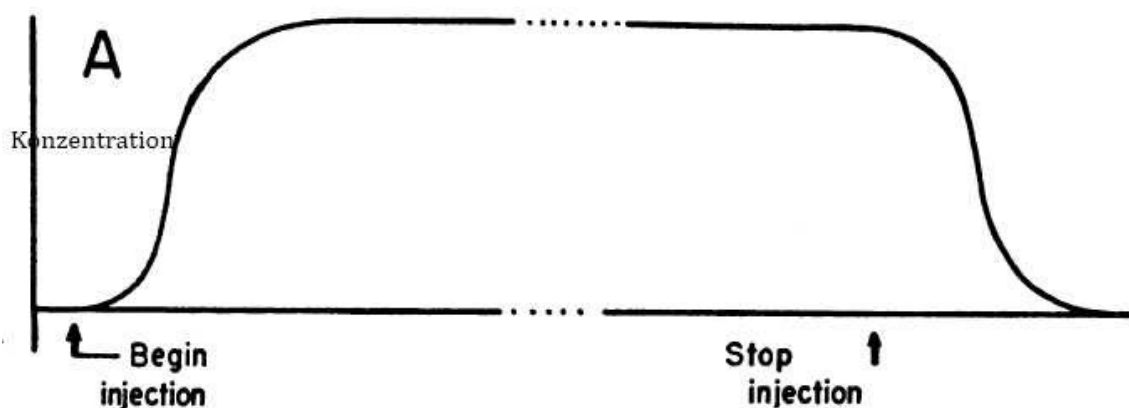


Abb. 7: Konzentration gegen die Zeit bei konstanter Indikator-Infusion (50)

2.1.5.4 Bolus Injektion (Henriques-Hamilton-Bergner Prinzip)

Es wird eine bekannte Dosis eines Indikators (d) in ein gut durchmischtes System einer Trägerflüssigkeit injiziert, von dem Blutproben an einer Entnahmestelle (Ausflusstrakt) gewonnen werden können⁸. Die Flussgeschwindigkeit (F) der Trägerflüssigkeit wird mit F , die Konzentration des Indikators am Messpunkt zur Zeit t mit $C_{(t)}$ bezeichnet. Für den Indikator gelten folgende Annahmen: dieser ist pharmakologisch inert, dessen Volumen ist vernachlässigbar klein und er verändert F nicht. Laut Masseerhaltungsgesetz gleicht die gesamte Indikator-Menge, die als Bolus injiziert wird, der Summe an Indikatorsubstanz, die nach und nach aus dem System gelangt.

$$d = F \int_0^{\infty} C_{out}(t) dt$$

Gl. 9 (32)

Das Integral der Ausflusskonzentrationen entspricht der zuvor genannten AUC , somit gilt

$$d = F * AUC$$

Gl. 10

sowie nach F gelöst

$$F = \frac{d}{AUC}$$

Gl. 11

Nach Umformung der Gleichung erhält man den Fluss als Quotient der bekannten Injektatdosis und dem Integral der Konzentration am Messort zum Zeitpunkt t , was der sogenannten Area under the Curve entspricht. Bei kurzen Messintervallen kann davon ausgegangen werden, dass $C_{out}(t)$ währenddessen konstant ist.

$$AUC = C_{out}(t) * T$$

Gl. 12⁹ (32)

Die AUC kann mit dem Produkt von \bar{C}_{out} , der durchschnittlichen Indikator-Konzentration und dem Messzeitraum T (=Samplingzeit), gleichgesetzt werden. Dies erlaubt die

⁸ in der vorliegenden Studie wurden die Konzentrationsmessungen am Ausflusstrakt nicht-invasiv bewerkstelligt

⁹ modifiziert

Schlussfolgerung, dass das kumulativ aus dem System fließende Volumen ($F \cdot T$) im Zeitintervall 0 bis zur Zeit T , um so viele Mal größer ist als das bekannte Injektatvolumen, wie der gemessene durchschnittliche Dilutions-Faktor, also die Indikator-dosis beim Injektionsort dividiert durch die gemessene Indikator-dosis am Ausflussteil des Systems (32).

$$\text{Dilutionsfaktor} = \frac{c_{st}}{\bar{c}_{out}}$$

Gl. 13 (32)

Diese Indikator-Dilutionsmethode fand erstmals von Henriques 1913 Anwendung. Bergner stütze sich bei seinen Versuchen auf das beschriebene Prinzip und erweiterte es um die wichtige „Equal-Area-Rule“. Diese besagt, dass in einem System mit einem gut durchmischten Einflusstrakt, im Verlauf des Systems an beliebigen Stellen Proben zur Indikator-konzentrationsbestimmung abgenommen werden können, ohne abweichende Ergebnisse für den Flow zu erhalten, da die Fläche unter den Konzentrationskurven stets dieselbe ist (32).

2.1.5.5 Rezirkulation

Zu Rezirkulation kommt es, wenn ein Teil der injizierten Indikatortsubstanzen den Kreislauf ein zweites Mal durchläuft, während andere Teile des Indikators den 1. Transit noch nicht abgeschlossen haben.

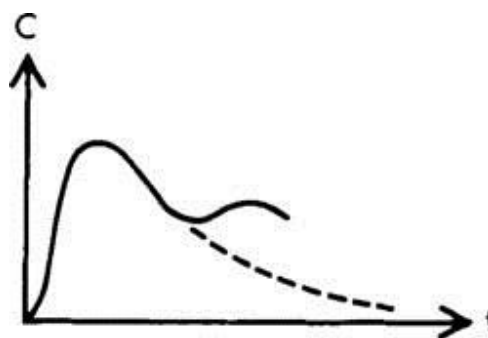


Abb. 8: Konzentration der Indikatortsubstanzen am Ausflussteil aufgetragen gegen die Zeit (32)

Ohne Rezirkulation würde sich die Konzentrationskurve stetig gegen Null fortsetzen, in Abb. 8 als strichlierte Linie abgebildet – die Rezirkulation von Indikatortsubstanzen führt jedoch zu einer Verzerrung der Konzentrationskurve, in Abb. 8 durch die zweite Welle dargestellt. Da diese Konzentrationskurve zur Berechnung des Fluss (F) dient, ist eine Korrektur der Rezirkulation unumgänglich, um valide Flussberechnungen durchführen zu

können. Eine Möglichkeit die verzerrte Kurve zu korrigieren, stellt die Extrapolation des steilsten Kurvenabschnitts unter Annahme eines exponentiellen Abfalls dar. Dies kann bewerkstelligt werden, indem die Werte der Konzentration halblogarithmisch gegen die Zeit aufgetragen werden – aus der entstehenden Gerade kann die exponentielle Konstante k ermittelt werden, die den Kurvenverlauf der Konzentration, ohne Verzerrung durch Rezirkulation, beschreibt.

Zusätzliche Möglichkeiten zur Minimierung des Rezirkulations-Phänomens sind die möglichst herznahe Injektion des Indikators sowie die Verwendung eines nicht beziehungsweise schwach rezirkulierenden Indikators (51). Als Beispiel sei hier Kälte angeführt, die als einziger Indikator kein Rezirkulationsphänomen verursacht. Anwendung findet dieser Indikator in Form von kalter Kochsalzlösung bei der Thermodilution zur Messung des HMV.

2.1.5.6 Clearance und Extraktion

Extraktion (E) ist definiert als jener Teil der verabreichten Indikatorlösung, welcher nach einmaliger Passage durch den Körper aus dem Blut entfernt wird und ergibt sich aus der Menge an aufgenommenem Indikator dividiert durch die Menge an zugeführtem Indikator (32). Eine Möglichkeit die Stoffelimination im Körper zu beschreiben stellt die Angabe der Clearance dar. Die Clearance beschreibt jenes Volumen einer Referenzflüssigkeit, welches pro Zeiteinheit von einer Substanz befreit (geklärt) wird. Sie ergibt sich aus dem Quotient von Indikatorfluss und der Konzentration der Referenzflüssigkeit (C_{ref}) (32).

$$Cl = F \frac{(C_{in} - C_{out})}{C_{ref}}$$

Gl. 14 (32)

außerdem gilt:

$$Cl = F * E$$

Gl. 15 (32)

sowie

$$F = \frac{Cl}{E}$$

Gl. 16 (32)

Die Einheit beträgt Volumen pro Zeiteinheit und wird zumeist mit ml/min oder L/min angegeben. Für Organe oder Gewebe, in denen der Indikator komplett extrahiert wird ($E=1$) entspricht die Organclearance der Organdurchblutung ($=Fluss$). Fällt die Extraktion geringer aus, verhält sich die Clearance proportional zur Organdurchblutung (52).

2.2 CritLine ®

Dieses von der Firma Fresenius Medical Care TM (Bad Homburg, Germany) hergestellte Medizingerät soll es ermöglichen den Ablauf der Dialyse sowohl für den Patienten als auch für den Arzt zu optimieren. Mittels CritLine ist es möglich den Hämatokrit, die Sauerstoffsättigung und die prozentuelle Blutvolumensänderung kontinuierlich und nicht-invasiv während der Hämodialyse zu messen.

Um diese nicht-invasiven Messungen bewerkstelligen zu können, wird in den extrakorporalen Kreislauf vom Dialysepatienten eine transparente Kammer in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs eingebaut – nach Beginn der HD kann der sogenannte CritLine Sensor Clip auf die Messkammer aufgebracht werden. In dem CritLine Clip befinden sich Lichtquellen und Sensoren, die die Lichtintensität messen. Beim Durchtritt des Lichts erfolgt in Abhängigkeit vom Hämatokrit eine Absorption und Streuung durch die Erythrozyten und das solcherart abgeschwächte Licht wird dann von einem Sensor detektiert.

Der Ermittlung des Hämatokrits liegt folgende Formel zu Grunde:

$$Hct_{in.v} = \frac{RBC * MCV}{TotalVolume}$$

Gl. 17 (53)

$Hct_{in.v}$ = Hämatokrit in vivo

RBC = red Blood Cell Count

MCV = mittleres durchschnittliches erythrozytäres Volumen

$TotalVolume$ = gesamtes Volumen, aus dem RBC und MCV bestimmt wurden

Ein Vorteil in der Verwendung von CritLine besteht in der kontinuierlichen, unblutigen Aufzeichnung des Hämatokrits. Durch die optische Messung wird der Blutfluss nicht beeinflusst und es entfallen hier mögliche Fehlerquellen – dies ermöglicht eine Messgenauigkeit von ± 1 Hkt (%) (54). Bei herkömmlichen Hämatokrit-Messungen ist die Abnahme einer Blutprobe nötig und somit ergeben sich potenzielle Fehlerquellen, die zu

ungenauen Werten führen können. Messungenauigkeiten können beispielsweise dadurch entstehen, dass die entnommene Blutprobe vor der Messung im Labor nicht ausreichend geschwenkt wird und folglich ein nicht gültiger Hämatokrit-Wert ermittelt wird.

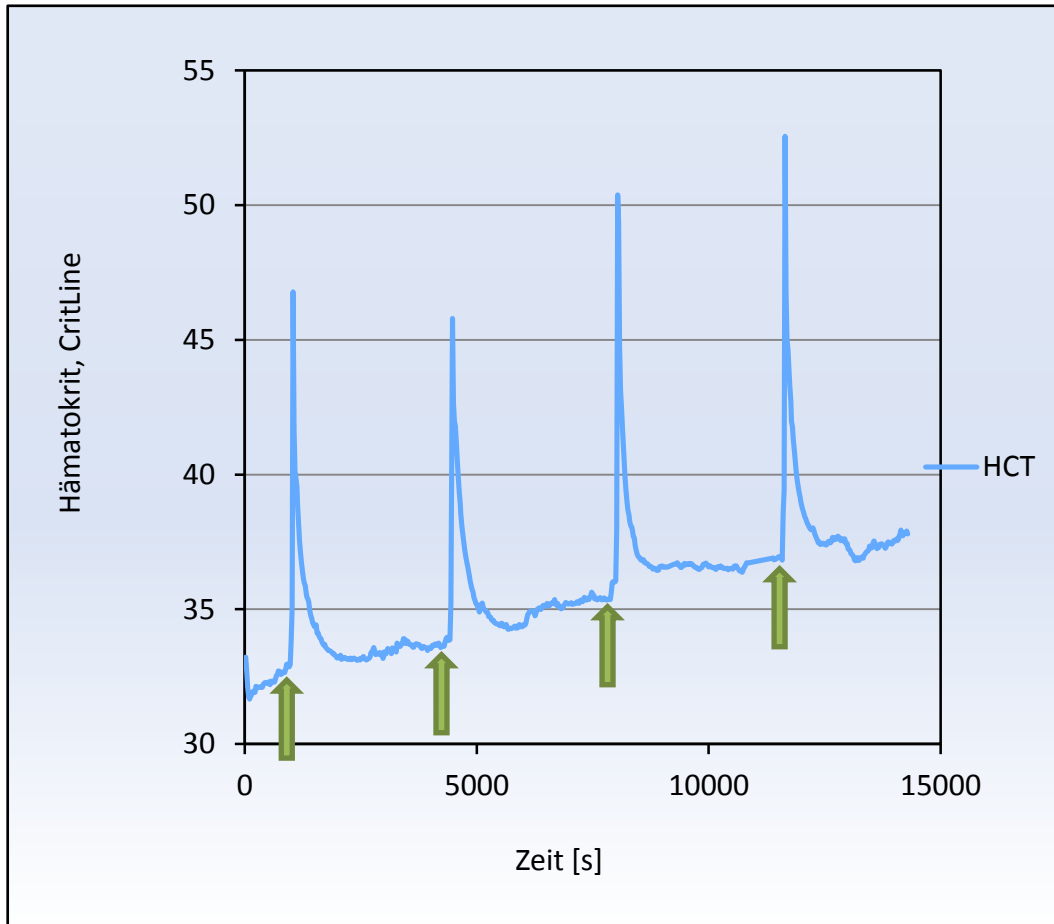


Abb. 9.: Hämatokrit-Rohdaten - Darstellung der mittels CritLine gemessenen Hämatokrit-Werte (Hct) im Laufe einer Dialysebehandlung; die grünen Pfeile symbolisieren die ICG-Injektionen. Im Dialyseverlauf ergibt sich ein kontinuierlichen Hct-Anstieg

Unter der Annahme, dass die Menge an Erythrozyten des jeweiligen Patienten während der Dialysebehandlung konstant bleibt - das wäre nicht der Fall wenn eine Blutung stattfände oder eine Bluttransfusion verabreicht würde – und die Erythrozyten im Körper gleichmäßig verteilt sind, verändert sich der Hämatokrit nur als Folge einer Blutvolumensänderung. Im Falle eines Anstiegs des Blutvolumens erwartet man einen Abfall des Hämatokrits und umgekehrt, wenn sich das Blutvolumen vermindert, wie man es bei der Dialyse erwartet, kommt es zur Erhöhung des Hämatokrit.

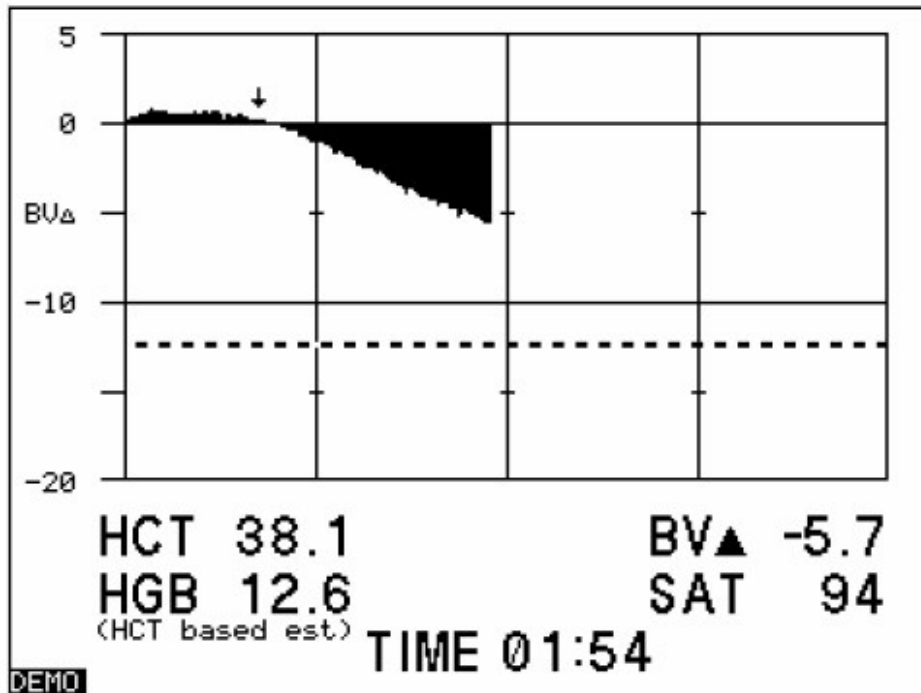


Abb. 10: Anzeige des CritLine Geräts mit graphischer Darstellung der Blutvolumensänderung(BVΔ) im Verlauf einer Dialysebehandlung (55)

Nicht immer gestaltet sich die Ermittlung eines geeigneten Ultrafiltrationsvolumens einfach. Eines der Hauptprobleme ist die Bestimmung des korrekten Trockengewichts der PatientInnen. Unter dem Trockengewicht versteht man das Gewicht (=Sollgewicht) des Dialysepatienten nach der Dialysebehandlung, bei dem sich der Patient subjektiv wohlfühlt und keine Anzeichen einer Volumsüberladung bzw. eines Volumenmangels aufweist (56). Es existiert derzeit nach wie vor keine Messmethode, die eine objektive Bestimmung des Trockengewichts der PatientInnen ermöglicht. Die Ermittlung des Trockengewichts erfolgt durch den behandelnden Nephrologen, dessen Entscheidung auf folgenden Punkten basiert: der klinischen Symptomatik des Patienten, der Blutdrücke, dem Vorhandensein von Ödemen und notwendigerweise weitere Untersuchungen wie der Echokardiographie oder Druckmessungen der V. jugularis.

Geht man von einem zu hohen Trockengewicht aus, führt dies zu chronischer Überwässerung und konsekutiv zu Hypertonie. Ein zu niedrig angenommenes Trockengewicht ist für die Patienten nicht minder ungünstig: Zu hohe Ultrafiltrationsvolumina vermindern die Verträglichkeit der Dialysebehandlung und führen in einem beträchtlichen Anteil der Behandlungen zur intradialytischen Hypotension, einem mit Symptomen wie Übelkeit, Krämpfen und Unwohlsein einhergehenden Blutdruckabfall (56).

Idealerweise besteht während der Dialyse ein Gleichgewicht zwischen Ultrafiltration und der Plasma-Refilling-Rate (=Nachströmen von Flüssigkeit aus dem Interstitium in den Intravasalraum), sodass es zu keinen Blutdruckabfällen kommt. CritLine zeichnet die Blutvolumensänderung (=BVΔ) während der Dialysebehandlung online auf und ermöglicht damit ein hämodynamisches Monitoring. Wenn im Verlauf der Dialysebehandlung die BVΔ pro Stunde 8-10% übersteigt (53), ist dies ein Hinweis dafür, dass das Ultrafiltrationsvolumen möglicherweise zu hoch ist und die Refilling-Rate übersteigt. Der Patient wäre dann gefährdet, aufgrund der Hypovolämie einen intradialytischen Blutdruckabfall, der mit unangenehmen Symptomen verbunden sein kann, zu erleiden.

$$\%BVD = \left(\frac{Hct_{start}}{Hct_{current}} - 1 \right) * 100$$

Gl. 18 (54)

%BVD = Percent Blood Volume Change
Hct_{start} = Anfangshämatokrit
Hct_{current} = aktuell gemessener Hämatokrit

Gl. 18 (54) zeigt, wie die Berechnung der Blutvolumensänderung erfolgt. CritLine verfügt zusätzlich über die Funktion Hämoglobin-Werte, die nach folgender Formel geschätzt werden, anzeigen zu lassen:

$$Hgb = 0,3112 * Hct + 0,71$$

Gl. 19 (57)

Laut Hersteller erfolgt die Messung der Sauerstoffsättigung mit einer Genauigkeit von ± 2% Sättigung. Dies ist besonders bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder begleitendem Diabetes Mellitus von Vorteil, da mittels Pulsoxymetrie bei diesen Komorbiditäten häufig keine präzisen Aussagen zur O₂-Sättigung möglich sind (58).

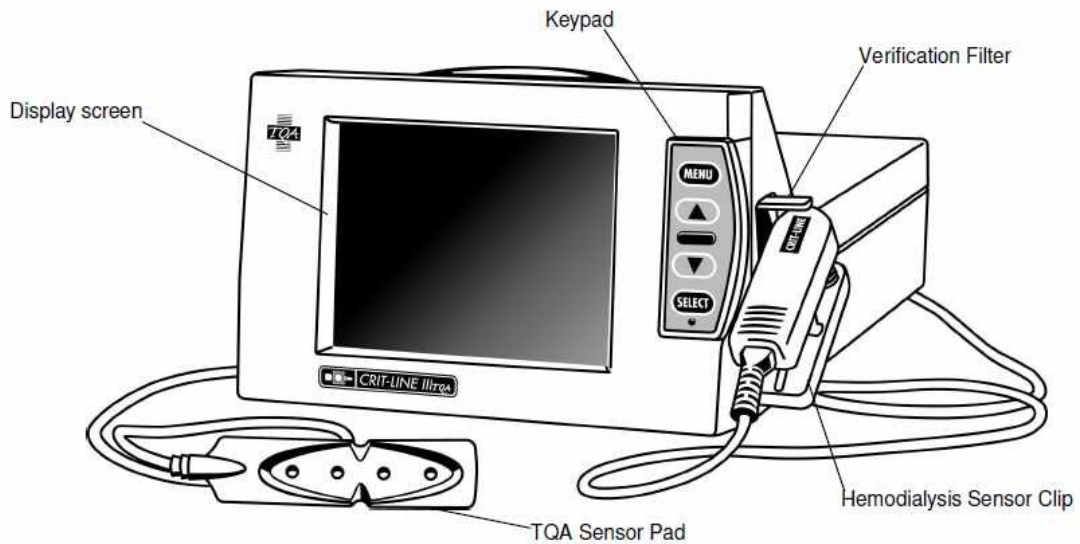


Fig. 1 The CLM III TQA monitor

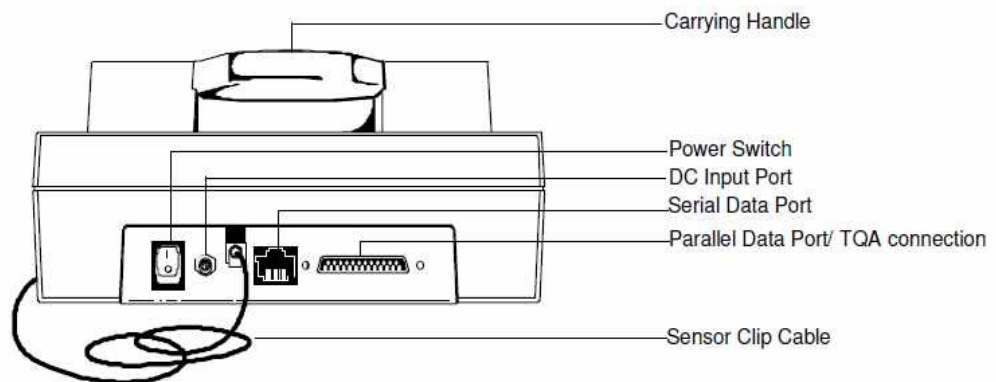


Abb. 11: Vorder- und Rückseite des CritLine III (59)

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien: PatientInnen mit bekannter Leberpathologie wie Hepatitis C oder Leberzirrhose sowie PatientInnen, die im Labor erhöhte Leberfunktionsparameter¹⁰ aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen, weil ICG ausschließlich hepatobiliär eliminiert wird und Leberpathologien mit einer verminderten ICG-Clearance verbunden sind.

Wie Abb. 12: Plasmaverschwinderate von ICG und BSP bei einem Lebergesunden (42) und Abb. 13 zeigen, verzögert sich die ICG-Clearance bei Leberzirrhotikern beträchtlich gegenüber Lebergesunden.

¹⁰ ALT (Alanin-Aminotransferase) und/oder AST (Aspartat-Aminotransferase)

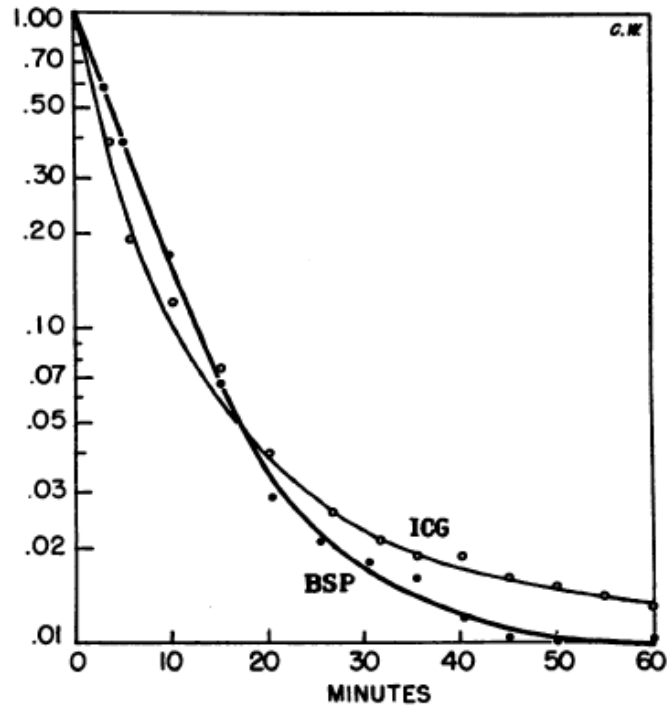


Abb. 12: Plasmaverschwinderate von ICG und BSP bei einem Lebergesunden (42)

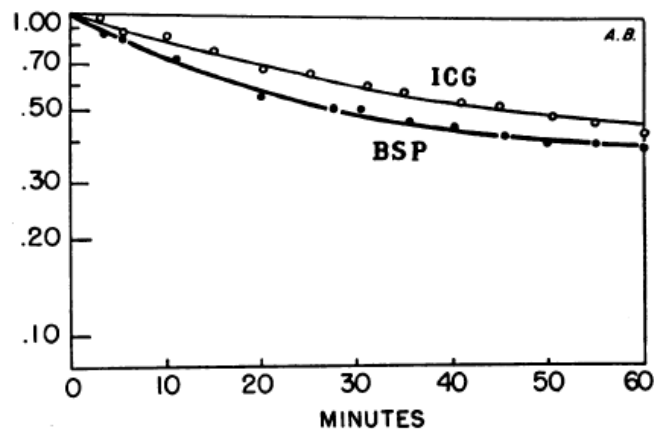


Abb. 13: Plasmaverschwinderate bei einem Patienten mit Leberzirrhose (42)

Von großer Bedeutung war die PatientInnen-Compliance während den Messungen. Um valide Messungen zu erhalten und vor allem Bewegungsartefakte in den Hämatokritbestimmungen zu vermeiden, mussten die Studienteilnehmer während der Behandlung möglichst ruhig liegen. Da Nahrungsaufnahme die Hepato-Splanchnikusdurchblutung stark beeinflusst, durften die PatientInnen während der Behandlung keine Nahrung zu sich nehmen. Mangelnde Compliance der PatientInnen, die intradialytische Verweilposition oder Nahrungsaufnahme betreffend, führten zum Studienausschluss.

Als mögliche Dialyseverfahren kamen die Hämodialyse und die Hämodiafiltration mit Postdilution in Frage. Die Messkammer, an die der Sensorclip angebracht wurde, befand sich vor dem Dialysator. Würde bei der Prädilution die Substitutionslösung schon vor dem Filter und somit auch vor der Messstelle beigemischt werden, würden die ermittelten Hämatokritwerte nicht den tatsächlichen in-vivo vorhandenen Werten entsprechen.

Einschlusskriterien: Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus chronisch stabilen DialysepatientInnen im Alter von 32-69 Jahren. Abgesehen von Leberpathologien wurden PatientInnen unabhängig von deren Komorbiditäten und deren Medikation in das Studienkollektiv aufgenommen.

Die Patienten wurden auf der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz rekrutiert. Alle PatientInnen gaben ihr Einverständnis zur Studienteilnahme in Form eines informed consent. Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt. Insgesamt wurden 6 Patienten an jeweils 2 Messtagen vermessen, darunter befanden sich 4 Frauen und 2 Männer.

2.4 Versuchsaufbau

Die teilnehmenden Patienten nahmen unmittelbar vor der Dialysebehandlung keine Mahlzeit zu sich. Für den Fall, dass eine Nahrungskarenz während der HD nicht umsetzbar war, konnte nach 2 Stunden gegessen werden. Diese Zeit wurde gewählt, weil nach diesem Intervall das ICG der ersten 2 Farbstoffinjektionen aus dem Plasma nahezu vollständig verschwunden war. Überdies ermöglichten diese zwei initialen Injektionen die Berechnung der Basis-Clearance am Anfang der Behandlung und konnten mit späteren, nach der Nahrungsaufnahme erfolgten Messungen verglichen werden.

Um standardisierte Messbedingungen zu gewährleisten, wurde bei allen StudienpatientInnen eine Dialysattemperatur von 37,0°C gewählt, das Dialysatnatrium wurde entsprechend dem Serumnatrium isonatriäm eingestellt und der Blutfluss (Q_b) war bei allen PatientInnen konstant. Weiters wurde darauf geachtet, dass die ICG-Mengen so präzise als möglich in eine Spritze aufgenommen, die Farbstoff-Boli rasch appliziert und die Zeitintervalle zwischen den Messungen exakt eingehalten wurden.

2.4.1 Messablauf

Vor Dialysestart wurde die CritLine-Kammer, an der der Sensorclip zur Ermittlung der Hämatokritwerte angebracht wurde, in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs eingebaut. Über einen Laptop, welcher als Speichermedium der Messdaten fungierte, wurde eine Verbindung mit CritLine III ® über das Kommunikationsprogramm Hyperterminal© von Microsoft hergestellt und die Messdaten wurden online aufgezeichnet.



Abb. 14: CritLine Messkammer mit Sensorclip

Die während der Behandlung aufgezeichneten Messwerte wurden in folgender Weise in der Ausgabedatei gespeichert:

	<i>Time(sec.)</i>	<i>Hct</i>	<i>%BV</i>	<i>O₂Sat</i>
beispielsweise:	000124	30.262	-2.935	95.084

Unmittelbar nach Dialysestart wurden Ausgangslabor (Na^+ , K^+ , Glucose, Laktat, pH, Sauerstoffsättigung, pO_2 , pCO_2 , Bikarbonat, Hämoglobin, Hämatokrit) Blutdrücke, Herzfrequenz sowie die Dialyседaten erhoben.

Für die Injektionen wurde jeweils eine Ampulle ICG (25mg in Pulverform) der Fa. Pulsion ® Medical Systems (Feldkirchen, Germany) mit 5ml Aqua dest.¹¹ vermengt, anschließend 4ml der ICG-Lösung (20mg ICG entsprechend) entnommen und den PatientInnen 15 Minuten nach Dialysebeginn rasch als Bolus in den venösen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert. Unmittelbar vor den ICG-Injektionen wurden bei allen

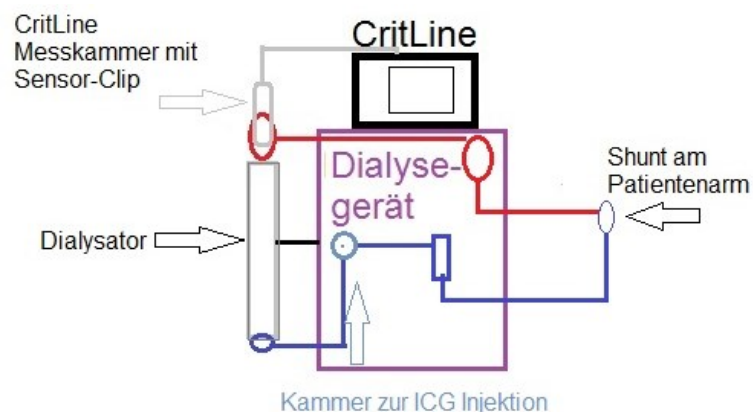
¹¹ Anmerkung: NaCl durfte nicht verwendet werden, da dies zu einer Präzipitation der Lösung führt

PatientInnen Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Aus den Blutdrücken wurde auch der arterielle Mitteldruck berechnet: $MAD = RR_{dias} + \frac{1}{3}(RR_{sys} - RR_{dias})$.



Abb. 15: Stechampulle der Fa. Pulsion

In stündlichen Intervallen und nachdem das ICG der vorigen Injektion aus dem Patienten vollständig entfernt wurde, erfolgten bei jedem Patienten 3 weitere ICG-Injektionen, jeweils 20mg des Farbstoffs enthaltend und mit Kontrolle der bisher genannten Parameter einhergehend, bis jeder Patient schließlich 4 Boli erhalten hatte und das ICG der letzten Injektion nahezu vollständig aus dem Plasma des/der Probanden/In entfernt worden war. Die ICG-Injektionen hatten auf den Ablauf der Dialysebehandlung keinen Einfluss.



blau...venöser Schenkel des Dialysekreislaufs
rot...arterieller Schenkel
hellblauer Kreis...ICG-Injektionsstelle
blaues Viereck...venöse Tropfkammer

Abb. 16: schematischer Aufbau einer Patientenmessung

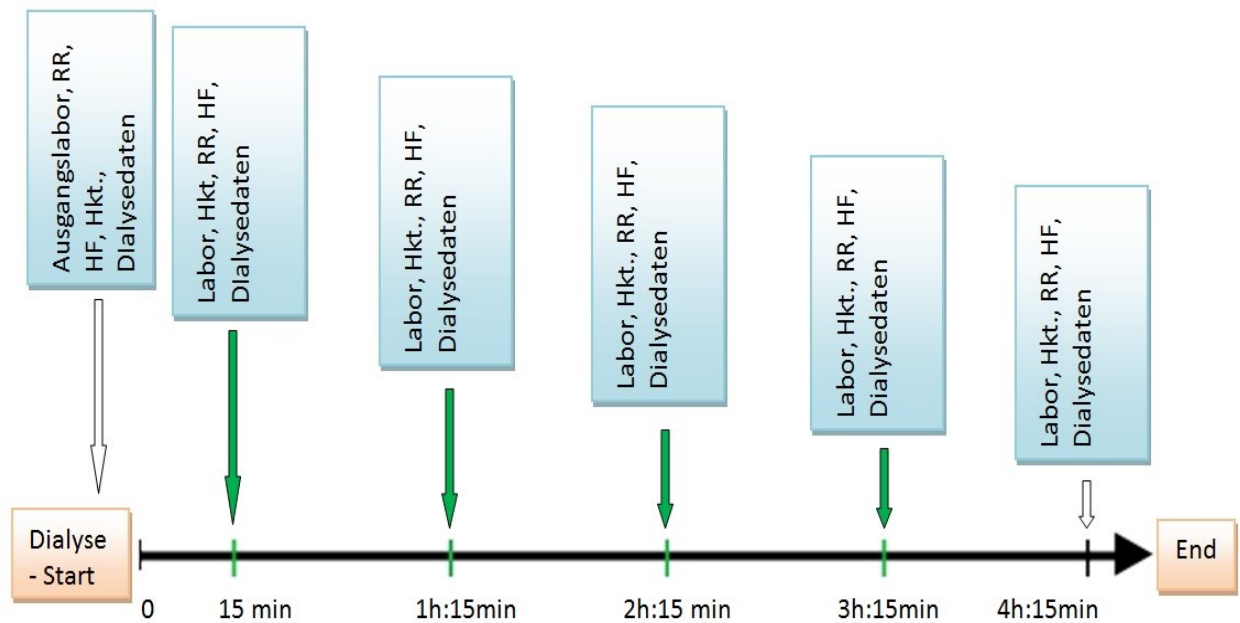


Abb. 17: Exemplarischer Ablauf einer PatientInnen-Messung

Abb. 17 veranschaulicht den zeitlichen Ablauf einer PatientInnen-Messung. In den Feldern sind die Parameter zu entnehmen, die zum jeweiligen Messzeitpunkt gemessen wurden. Die grünen Pfeile symbolisieren die ICG-Injektionen (jeweils 20 mg).

Abb. 18 zeigt, wie sich die ICG-Injektionen in den Hämatokritänderungen widerspiegeln: Etwa 80 Sekunden post injectionem registriert CritLine® einen steilen Hämatokrit-Anstieg bis zu einem Peak (Maximalwert) – anschließend fällt der Hämatokrit wieder steil ab. Unmittelbar nach einer Injektion fließt das Injektat vom Shunt des Patienten Richtung Herz und strömt dann durch die Lunge wieder Richtung Shunt (1. Transient). Anschließend gelangt ein Teil des Farbstoffs, der den Körper schon durchflossen hat, erneut zum Shunt und somit auch zu der Messkammer mit Sensorclip, wo die Hämatokritmessungen stattfinden. Diese Rezirkulation bewirkt nun einen flacheren Abfall der Hämatokritkurve (2. Transient).

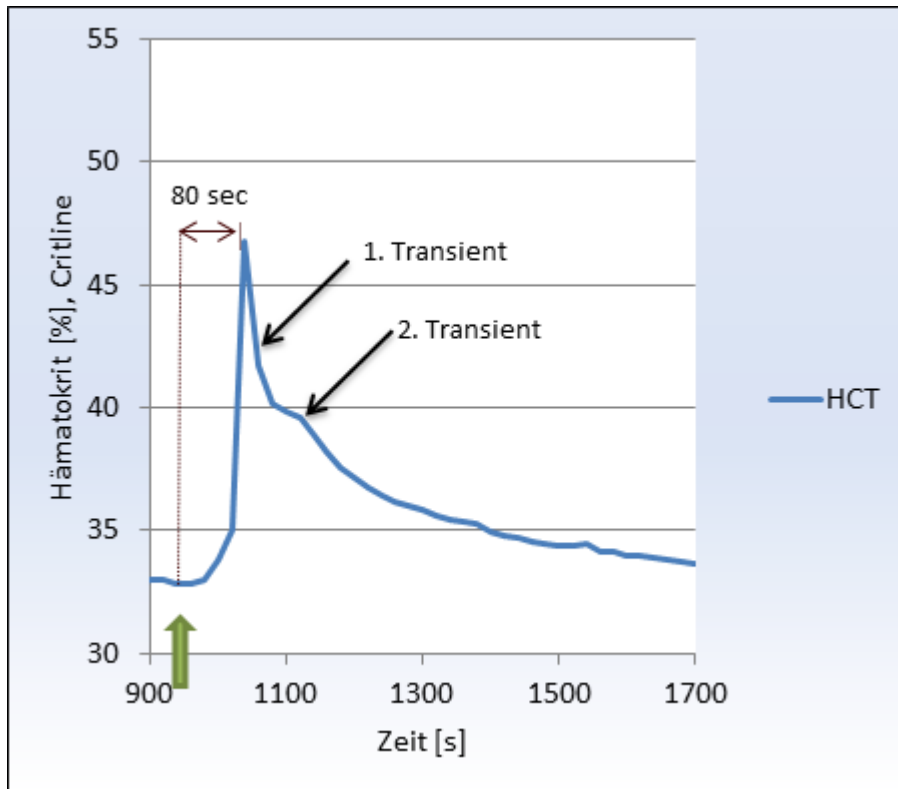


Abb. 18: Hämatokrit-Rohdaten, detaillierte Darstellung einer einzelnen ICG-Injektion

2.4.2 Die Berechnung von ICG-Konzentration und ICG-Clearance

Die Grundlage aller durchgeführten Berechnungen stellen der mittels CritLine™ gemessene Hämatokrit beziehungsweise die relativen Hämatokritänderungen, dar. Um Aussagen über die Blut- bzw. Plasmaclearance tätigen zu können, wurden die Hämatokritänderungen nach ICG-Bolus Gabe analysiert. Aufgrund des Absorptionsmaximums von ICG bei 805 nm (42), kann mittels Medizin-Geräten¹² zur kontinuierlichen Hämatokrit-Messung, auch auf die ICG-Konzentration im Blut rückgeschlossen werden.

Nach Applikation von ICG kommt es zunächst zu einem starken Anstieg des Basis-Hämatokrits (Hct_0)¹³. Die relativen Hämatokrit-Änderungen ($Hct_{rel} = Hct/Hct_0 - 1$) stehen in einem starken linearen Zusammenhang ($Hct_{rel} = k \cdot c$)¹⁴ mit der ICG-Konzentration in Blut (c_b) und Plasma (c_p) (60). Der Zusammenhang der ICG-Konzentrationen in Blut und Plasma ist über den Hämatokrit gegeben:

$$c_p = \frac{c_b}{(1 - Hct)/100}$$

¹² in dieser Studie CritLine III (HemaMetrics, Kaysville, UT, USA)

¹³ der Hämatokrit vor dem Anstieg wird als Basishämatokrit (Hct_0) bezeichnet

¹⁴ k = Geradensteigung, c = ICG-Konzentration

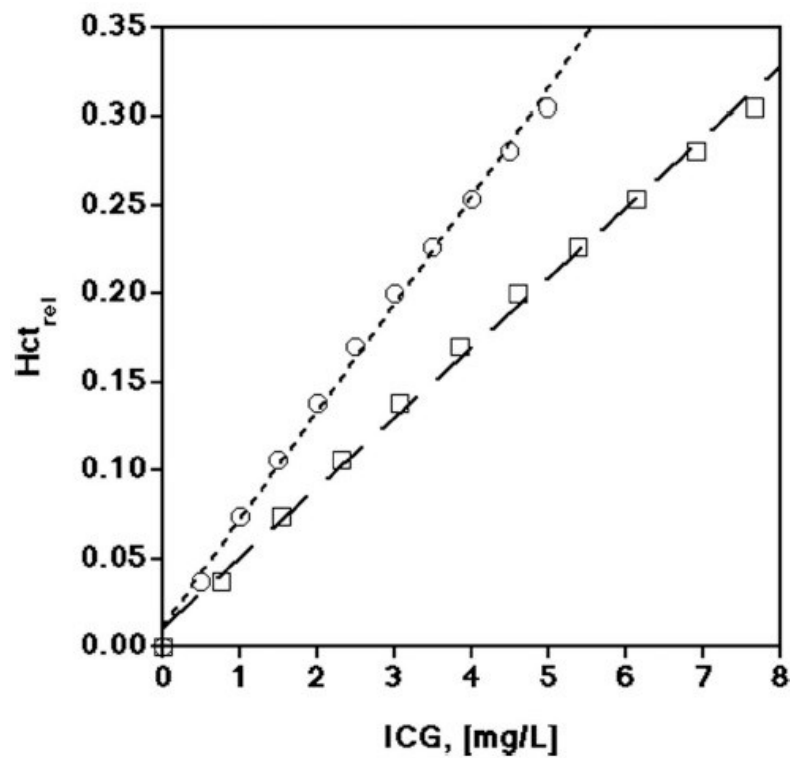


Abb. 19: Korrelation der relativen Hct-Änderungen (Hct_{rel}) mit der ICG-Dosis. Der relative Hct-Anstieg steigt linear mit der ICG-Dosis. Die Kreise repräsentieren c_b , die Vierecke c_p . (60)

Die Berechnung der ICG-Konzentration zum Zeitpunkt t erfolgt anhand der folgenden Formel:

$$C_t = \frac{Hct_{rel} - d}{k}$$

Gl. 21 (60)¹⁵

Die Größen k und d wurden anhand von in-vitro Versuchen ermittelt, $d = 0,004$,
 $k = 0.1307 - 0.0016H_0$

¹⁵ C_t = ICG-Konzentration zum Zeitpunkt t
 Hct_{rel} = relative Hämatokritänderung
 H_0 = CritLine-Hämatokrit zum Zeitpunkt der Injektion ($t=0$)
 H_t = CritLine-Hämatokrit zum Zeitpunkt t
 k & d = durch in vitro Experimente am bovinen Blut entwickelte Konstanten

Zusammengefasst ergibt sich aus Gl. 21:

$$C_t = \frac{\left(\frac{H_t}{H_0} - 1\right) - 0.004}{0.1307 - 0.0016H_0}$$

Gl. 22

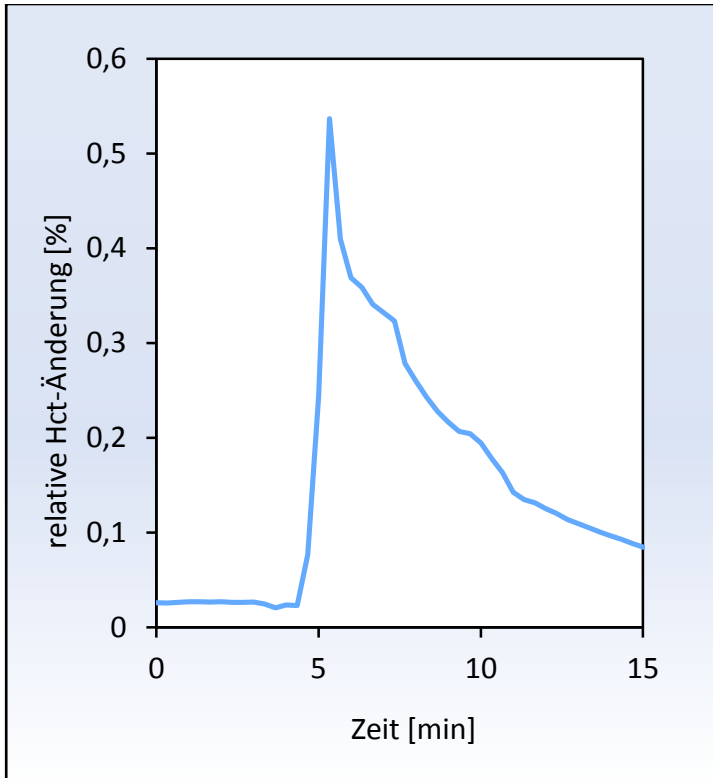


Abb. 20: Hct_{rel} -Änderung einer Messung

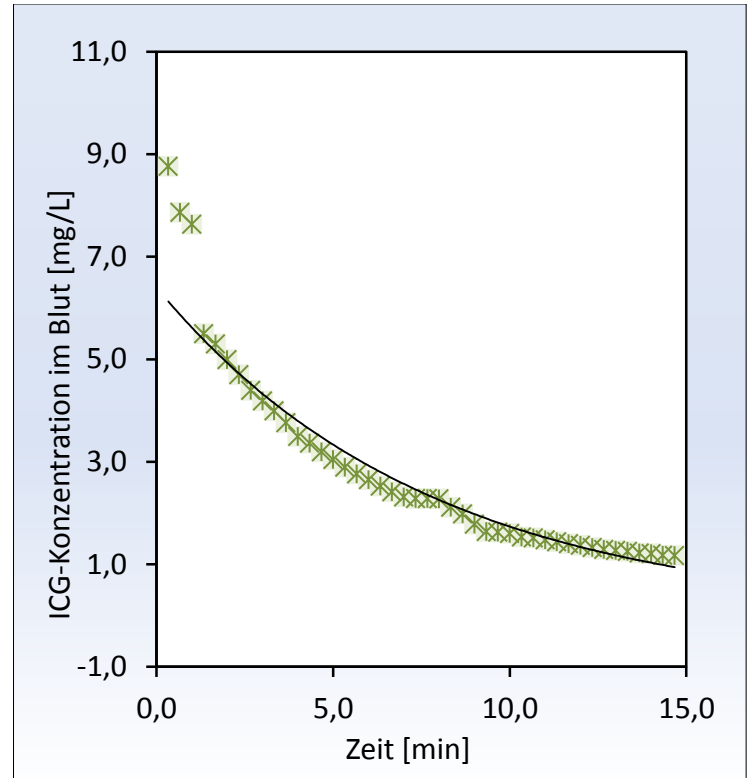


Abb. 21: dazugehörige Änderung der ICG-Konzentration

Die ICG-Kurve im Blut lässt sich als exponentielle Funktion charakterisieren. Für die Berechnung der ICG-Clearance, wird die ICG-Konzentration zum Zeitpunkt der ICG-Injektion benötigt (c_0) – nur die Kenntnis von c_0 ermöglicht die exakte Bestimmung des Verteilungsvolumens (=Blutvolumen), das für die Bestimmung der Blutclearance benötigt wird¹⁶. Die Bestimmung von c_0 erfolgte durch Rückextrapolation der logarithmierten ICG-Konzentrationen. Zur Erstellung der Regressionsgerade wurden die logarithmierten ICG-Konzentrationen von der 2.-6. Minute nach ICG-Injektion herangezogen, da die Kinetik von ICG in den ersten Minuten post injectionem ein monoexponentielles Verhalten

¹⁶ Anmerkung: Aufgrund der ausschließlich hepatobiliären ICG-Ausscheidung wird angenommen, dass die ICG-Blutclearance dem hepatosplanchnischen Blutfluss entspricht

aufweist (61). Auch andere Arbeiten (Rehm *et al.* 2000) (62) belegen für dieses Zeitfenster ein besonders stabiles, monoexponentielles Verhalten von ICG, das sich somit für die Berechnung von c_0 und der Geradensteigung k (auch slope genannt) eignet.

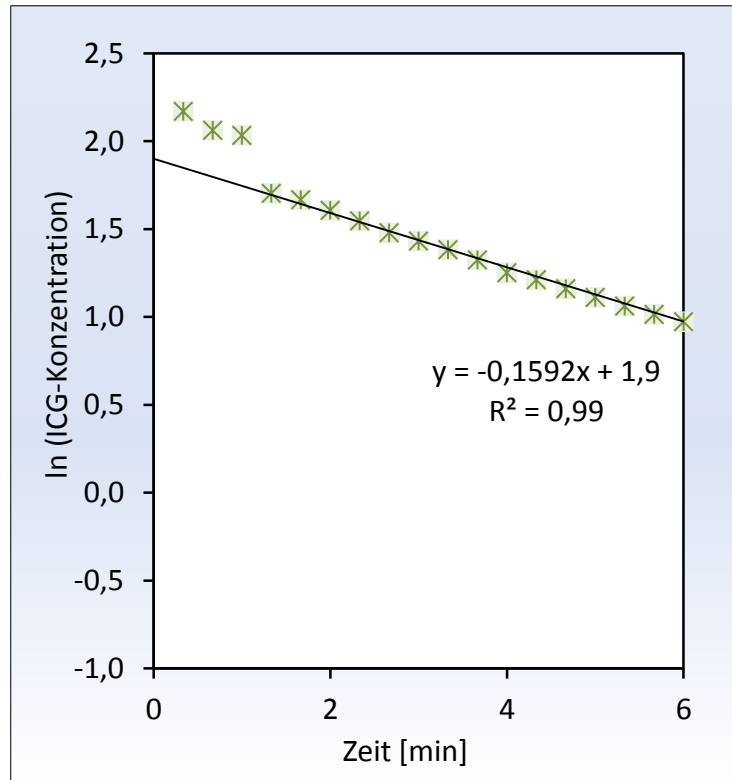


Abb. 22: halblogarithmische Darstellung der ICG-Konzentrationen

In Abb. 22 ist die Rückextrapolation der logarithmierten ICG-Konzentrationen zu finden – die Regressionsgerade, für deren Bestimmung das erwähnte Zeitfenster gewählt wurde und die mit $R^2 = 0,99$ in Abb. 22 eine sehr hohe Güte der Regression erreicht, lieferte die für die weiteren Berechnungen benötigten Größen c_0 ¹⁷ und die Geradensteigung k ¹⁸.

Die Kenntnis der Ausgangskonzentration c_0 ermöglichte die Berechnung des Blutvolumens, das sich aus dem Quotienten von bekannter Injektionsdosis ($d=20$ mg) und c_0 ergibt.

$$V_b = \frac{d}{c_0} \text{ [L]}$$

Gl. 23

¹⁷ dem Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Ordinate entsprechend; in diesem Beispiel beträgt $\ln(c_0) = 1,9$, somit ist $c_0 = 6,75$ mg/L

¹⁸ $k = -0,1592$ in Abb. 22 ; k entspricht der ICG-Abbaurrate

Die Kenntnis des Basis-Hämatokrits (Hct_0 ; den zellulären Blutbestandteilen entsprechend) ermöglicht zugleich die Berechnung des Plasmavolumens (V_p):

$$V_p = V_b * \left(\frac{1 - Hct_0}{100} \right) \text{ [L]}$$

Gl. 24

Die ICG-Blutclearance (K_b) ergibt sich aus dem Produkt der Geradensteigung der logarithmierten ICG-Konzentrationen k und dem Blutvolumen:

$$K_b = k * V_b \left[\frac{\text{L}}{\text{min}} \right]$$

Gl. 25

In Analogie zu Gl. 24 kann auch die Angabe der Plasmaclearance erfolgen:

$$K_p = K_b * \left(\frac{1 - Hct_0}{100} \right) \left[\frac{\text{L}}{\text{min}} \right]$$

Im Anschluss findet sich die exemplarische Berechnung der Volumina und der ICG-Clearance bei einer Studienpatientin.

Patientin Nr. 3, 1.Messtag/1.ICG-Injektion:

$c_0 = 4,41 \text{ mg/L}$ $d = 20\text{mg}$ $Hct_0 = 31,1\%$
 $k = -0,3492$

$$V_b = \frac{20}{4,41} = 4,54 \text{ [L]}$$

Gl. 26

$$V_p = 4,54 * \left(\frac{100 - 31,1}{100} \right) = 3,13 \text{ [L]}$$

Gl. 27

$$K_b = -0,3492 * 4,54 = -1,59 \left[\frac{\text{L}}{\text{min}} \right]$$

Gl. 28

$$K_p = -1,59 * \left(\frac{100 - 31,1}{100} \right) = -1,1 \left[\frac{\text{L}}{\text{min}} \right]$$

Bei Patientin 3 ergab sich somit aus den angegebenen Messwerten ein Hepato-Splanchnikusblutfluss (=ICG-Blutclearance) zum Zeitpunkt der 1. ICG-Injektion von 1,59 L/min bei einer ICG-Plasmaclearance von 1,1 L/min.

2.4.3 Fließwiderstand im Splanchnikusgebiet

Um die Ursache einer möglichen Änderung der Hepato-Splanchnikusdurchblutung besser zuordnen zu können, wurde der Fließwiderstand¹⁹ (=Resistance) im Splanchnikusgebiet berechnet. Der Fließwiderstand kann nicht direkt gemessen werden, sondern muss aus Blutfluss und Druckgradienten berechnet werden. Beträgt die Druckdifferenz zwischen 2 Punkten 1 mmHg und der Blutfluss 1 ml/sec, dann ergibt sich daraus eine Fließwiderstand von 1 mmHg*s/ml $\hat{=}$ 1 PRU (peripheral resistance units) (47). Alternativ zur Angabe der PRU existisiert noch die Einheit dyn*s/cm⁵.

$$R = \frac{\Delta P}{F} = \frac{\text{mmHg}}{\text{mL/s}} = [\text{PRU}]$$

Gl. 29 (47)²⁰

R = Widerstand
 ΔP = Druckdifferenz zwischen Eingang und Ausgang
 F = Blutfluss

Zur Berechnung des Fließwiderstands im Splanchnikusgebiet ergibt sich die Druckdifferenz aus dem mittleren arteriellen Druck („Eingang“) und dem zentralen Venendruck („Ausgang“). Anders als bei der Berechnung des systemischen Gefäßwiderstands, wird hierfür nicht das Herzminutenvolumen sondern der hepato-splanchnische Blutfluss als Divisor eingesetzt.

Aufgrund des mit dem MAD vergleichsweise niedrigen zentralvenösen Drucks (ZVD) und dem Mehraufwand der ZVD-Messung, wurde folgende Vereinfachung vorgenommen:

¹⁹ auch vaskulärer Widerstand genannt
²⁰ modifiziert

$$R_{spl} = \frac{MAD - ZVD}{F} \quad \approx \quad R_{spl} = \frac{MAD}{F}$$

Gl. 30

R_{spl} = Splanchnikuswiderstand
 MAD = mittlerer arterieller Druck
 ZVD = zentralvenöser Druck
 F = Hepato-Splanchnikusblutfluss

Eine Zunahme des Fließwiderstands im Sinne einer Vasokonstriktion würde auf einen aktiven Kompensationsmechanismus des Organismus als Antwort auf die ultrafiltrationsbedingte Hypovolämie hinweisen. In diesem Fall würde der gesteigerte arterioläre Gefäßtonus im Splanchnikusgebiet nicht nur zu einer Nachlasterhöhung, sondern über eine Mobilisation von Erythrozyten aus dem venösen Gefäßpool auch zu einem gesteigerten venösen Rückstrom und damit zu einer Vorlasterhöhung führen (= De Jäger-Krogh Phänomen) (63). Beide Mechanismen dienen letztlich der hämodynamischen Stabilisierung im Rahmen einer Hypovolämie.

2.4.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm IBM SPSS™ Version 19 verwendet. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt, falls nicht explizit darauf hingewiesen wird, als Mittelwerte ± Standardabweichung. Zusätzlich werden fallweise die Minima und Maxima in eckigen Klammern angegeben. Alle erhobenen Daten wurden mittels Histogramm sowie Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung überprüft. Die Analyse der diversen Messparameter, welche wiederholt im Dialyseverlauf registriert wurden, erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA) – für die Anpassung des Konfidenzintervalls wurde die Bonferroni-Korrektur gewählt. Die Daten wurden mittels Mauchly-Test auf Sphärizität überprüft. Für den Fall, dass dieser Test signifikant und somit die Annahme der Sphärizität verletzt war, fanden die Greenhouse-Geisser-Korrektur oder die multivariate Analyse Anwendung. Ergebnisse mit p-Werten < 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Korrelationsanalyse wurde ebenfalls mit IBM SPSS 19™ durchgeführt – Beträge des Korrelationskoeffizienten von 0,2 – 0,4 wurden als schwache, von 0,4 – 0,6 als mittlere, von 0,6 – 0,8 als starke und von 0,8 – 1,0 als sehr starke Korrelation gewertet, unter der Voraussetzung $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten Charakteristika

Insgesamt wurden 5 PatientInnen (4 Frauen) in die Studie eingeschlossen. Ein Patient (Patient Nr. 2) wurde aus der Studie ausgeschlossen, da dieser Patient im Laufe der Dialysebehandlung mehrmals Nahrung zu sich genommen hat. Für die Auswertung der ICG-Kurven wurden jedoch stabile Bedingungen benötigt. Im Fall von Patient Nr. 2 waren diese nicht gegeben, was sich in einem nicht exponentiellen Abfall der ICG-Konzentration im Blut widerspiegelte – der Vollständigkeit halber wird Patient Nr. 2 in den Datentabellen angeführt, wurde jedoch von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Die Analyse der ICG-Kurven wurde an 5 PatientInnen mit je 4 Messungen pro Messtag durchgeführt. Mindestens 1 Woche nach dem ersten Messtag wurde jede/r ProbandIn erneut vermessen (pro Patient nochmals 4 Messungen), um Aussagen über die Reproduzierbarkeit und Validität der Ergebnisse tätigen zu können. Während einer durchschnittlichen Dialysedauer von $4,1 \pm 0,2$ Stunden wurden den PatientInnen im Durchschnitt 1,7 L (0,5-3,1 L) Ultrafiltrationsvolumen entzogen. Die Basisparameter der Hämodynamik sind in Tabelle 4, die Daten zu den Dialyseeinstellungen in Tabelle 2 angeführt, Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Studienkollektiv.

Tabelle 1: allgemeine Patientendaten

Patienten	Alter	Geschlecht	KG ²¹ [kg]	Renale Grunderkrankung	Art. Hyp. ²²	Diabetes	Raucher
Pat. Nr. 1	54	w	49	Atherosklerose	ja	DM Typ 2	nein
Pat. Nr. 2	60	m	120	Art. Hypertonus	nein	DM Typ 2	nein
Pat. Nr. 3	32	w	61	schwangerschaftsinduziertes Nierenversagen	ja	nein	Ex-Raucher
Pat. Nr. 4	69	w	62	Diabetes	ja	DM Typ 2	Ex-Raucher
Pat. Nr. 5	47	w	71	Diabetes mit vaskulären & ophthalmologischen Komplikationen	ja	DM nicht näher bez.	Ex-Raucher
Pat. Nr. 6	59	m	94	unbekannt	nein	Nein	Ex-Raucher
$\bar{X} \pm SD$ ²³	52,2 ± 13,8		67,4 ± 16,8				

²¹ KG = Körpergewicht

²² Art. Hyp. = arterieller Hypertonus

²³ Mittelwerte und Standardabweichungen der 5 in die Studie eingeschlossenen PatientInnen; diese Angabe erfolgt am Ende jeder Tabelle für die relevanten Parameter

Alle PatientInnen waren anurisch, von den vier Hypertonikern, wurden drei mit Antihypertensiva behandelt (Concor® - in den Dosierungen 5 mg bis 10 mg; zusätzlich erhielt ein Patient Lasix® 500 mg).

3.1.1 Dialyседaten

Zusätzlich zu den in Tabelle 2 angeführten Werten, wurden die Zusammensetzung des Dialysats (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Glucose), das Dialysat-Bicarbonat, die Dialysemembran (High Flux oder Low Flux) sowie das subjektive Befinden der ProbandInnen, dieses war zu Dialysebeginn bei allen gut, erhoben – zur Wahrung der Übersicht sind diese Parameter nicht in der Tabelle eingetragen. Bei Patient Nr. 4 gab es am 1. Messtag Probleme mit den Leitungsdrücken, sodass mehrmals die Blutflusseinstellungen geändert werden mussten. Abgesehen davon waren die Blutflüsse im Dialyseverlauf durchwegs konstant.

Tabelle 2: Einstellungen während der Dialysebehandlung²⁴

Patienten	Messtag	Verfahren	Dauer	Zugang	Qb	UFV	UFR	Dial. Temp.
			[h]		[L/min]	L	[L/h]	[°C]
Pat. Nr. 1	1	HDF	4	li. av.	0,285	0,50	0,15	37,0
	2	HDF	4	li. av.	0,285	1,90	0,50	37,0
Pat. Nr. 2	1	HD	5,5	li. av.	0,240	5,70	1,04	36,0
	2	HD	5,5	li. av.	0,220	5,50	1,04	36,0
Pat. Nr. 3	1	HD	4	li. av.	0,285	2,70	0,69	37,0
	2	HD	4	li. av.	0,285	3,10	0,80	37,0
Pat. Nr. 4	1	HD	4	z.v.	0,285*	1,90	0,75	37,0
	2	HD	4	z.v.	0,225	1,10	0,28	37,0
Pat. Nr. 5	1	HDF	4	li. av.	0,240	1,80	0,50	37,7
	2	HDF	4	li. av.	0,285	3,10	0,82	37,0
Pat. Nr. 6	1	HDF	4,5	re.av.	0,310	1,70	0,42	36,5
	2	HDF	4,5	re.av.	0,280	2,20	0,53	36,5
$\bar{X} \pm SD$			4,1 ± 0,2		0,28 ± 0,25	2,0 ± 0,83	0,54 ± 0,22	

²⁴ * = Blutfluss wurde während d. Behandlung verändert
 HD = Hämodialyse
 HDF = Hämodiafiltration
 li. Av. = links arteriovenös
 re. av. = rechts arteriovenös
 z.v. = zentralvenös
 Qb = Blutfluss
 UFV = Ultrafiltrationsvolumen
 UFR = Ultrafiltrationsrate
 Dial. Temp.= Dialysattemperatur

3.1.2 Hämodynamik 1 – Mittlerer arterieller Druck & Herzfrequenz

Da der mittlere arterielle Druck (MAD) in puncto Organperfusion mehr Aussagekraft besitzt als die isolierte Betrachtung der systolischen oder diastolischen Werte, wurde dieser für die weiteren statistischen Auswertungen herangezogen. Die Analyse der Herzfrequenz ergab zwischen Behandlungsbeginn und Dialyseende keinen signifikanten Unterschied ($p=0,17$). Bei Betrachtung des MAD zeigt sich ein Abwärtstrend im Dialyseverlauf. Den Werten $95,0 \pm 16,3$ mmHg zu Dialysebeginn standen $81,4 \pm 11,6$ mmHg bei Behandlungsende gegenüber – diese Abnahme erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,25$). Die mittleren arteriellen Drücke von Messtag 1 und 2 zeigten eine große Streubreite und korrelierten daher nur schwach. ($R^2=0,02$)

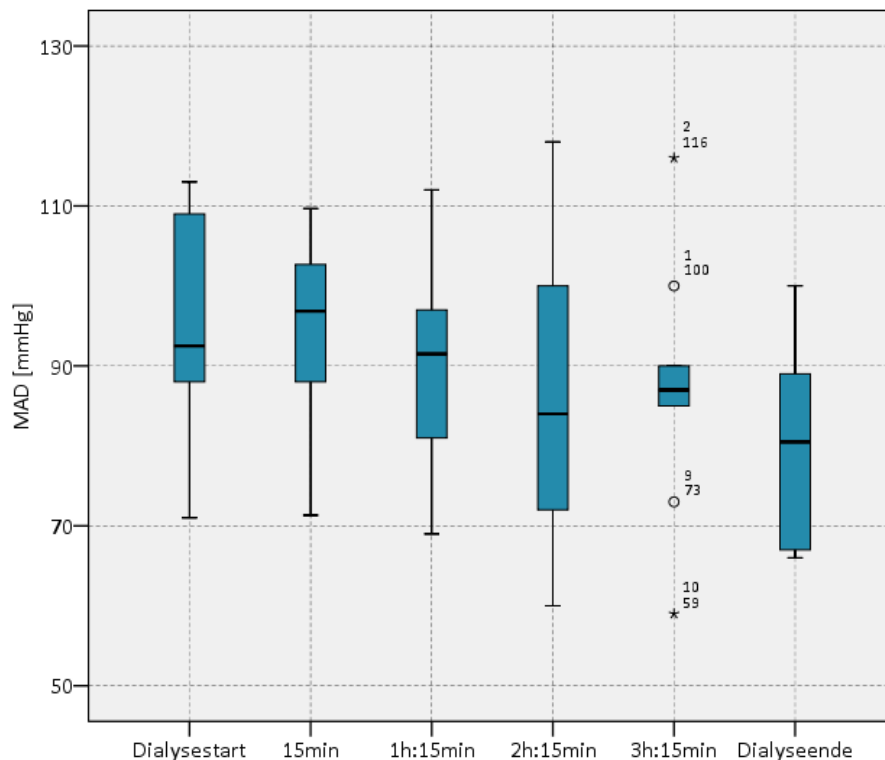


Abb. 23: Mittlerer arterieller Druck (MAD) im Dialyseverlauf

In Abb. 23 ist trotz großer Schwankungen ein Abwärtstrend der arteriellen Mitteldrücke mit Fortschreiten der Dialyse zu erkennen.

3.1.3 Hämatokrit und ICG-Plasmaclearance

Der ultrafiltrationsbedingte Flüssigkeitsentzug führte bei den Studienteilnehmern erwartungsgemäß zu einer Zunahme des Basis-Hämatokrits Hct_0 ²⁵. Abgesehen von intraindividuellen Schwankungen kam es beim Studienkollektiv zu einer signifikanten Hämokonzentration. Die Mittelwerte des Hämatokrits stiegen von $36,2 \pm 4,3$ % zu Dialysebeginn auf $38,2 \pm 4,3$ % signifikant an ($p=0,002$). Abb. 24: Hct_0 im Dialyseverlauf - ° und * bezeichnen Ausreißer zeigt den stetigen Anstieg der Basishämatokritwerte im Dialyseverlauf.

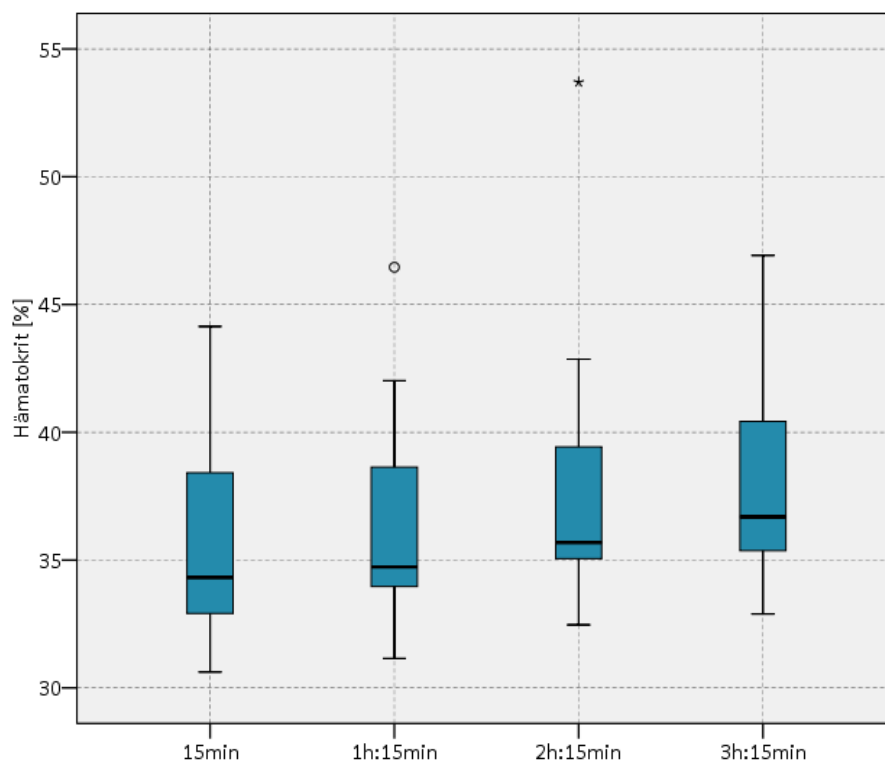


Abb. 24: Hct_0 im Dialyseverlauf - ° und * bezeichnen Ausreißer

Die Gegenüberstellung der Basishämatokritwerte der PatientInnen des 1. Messtags mit jenen des 2. Messtags, siehe Abb. 25, zeigt eine hohe Korrelation und gute Reproduzierbarkeit der Messwerte– $R^2 = 0,80$ und $p < 0,001$.

²⁵ mit CritLine gemessener Hämatokrit, der über einen gewissen Zeitraum stabil war (und das ICG der vorigen Injektion aus dem Blut komplett verschwunden war)

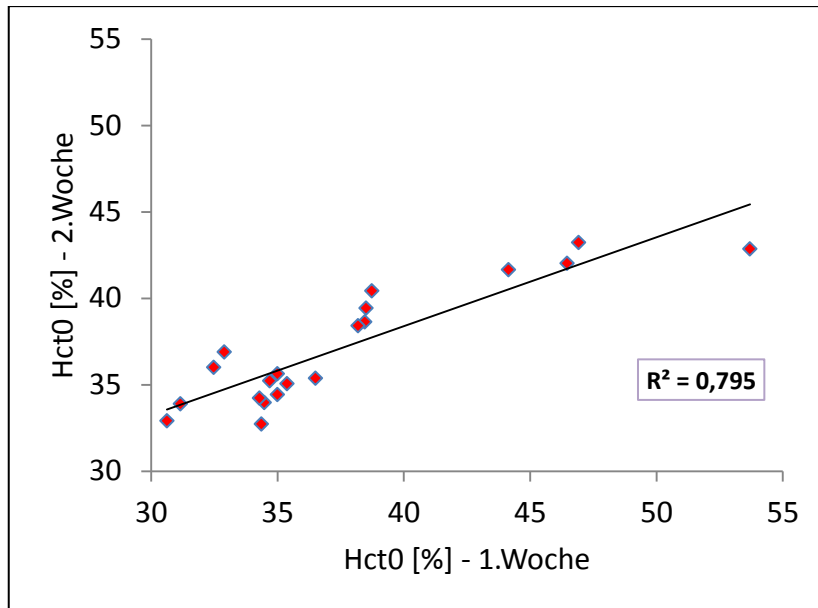


Abb. 25: Zusammenfassung der Hct₀-Werte von Woche 1 vs. Woche 2; R² = 0,80, p < 0,0001)

Bei Analyse der ICG-Plasmaclearance ist eine Abnahme mit Fortschreiten der Dialyse zu verzeichnen, siehe Abb. 26. Die anfänglichen ICG-Plasmaclearance-Raten von $0,60 \pm 0,27$ L/min verringerten sich gegen Dialyseende auf $0,52 \pm 0,27$ L/min – der Median der ICG-Clearance-Abnahme beträgt 13,8%. Die Abnahme der Indocyaningrün-Plasmaclearance im Dialyseverlauf war statistisch signifikant (p=0,02).

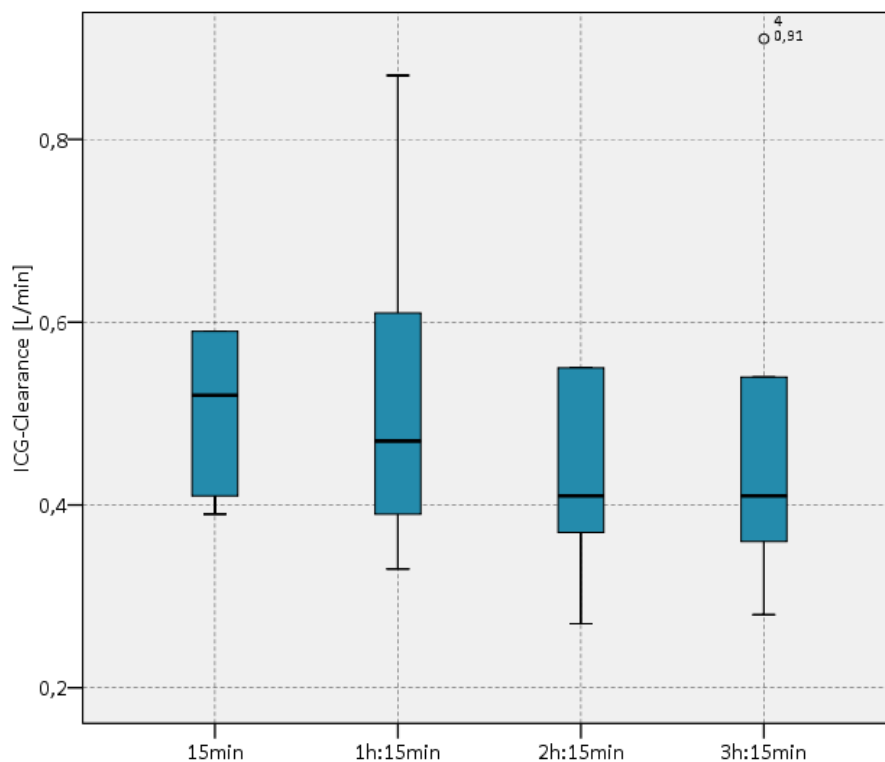


Abb. 26 ICG-Plasmaclearance im Dialyseverlauf (p=0,02)

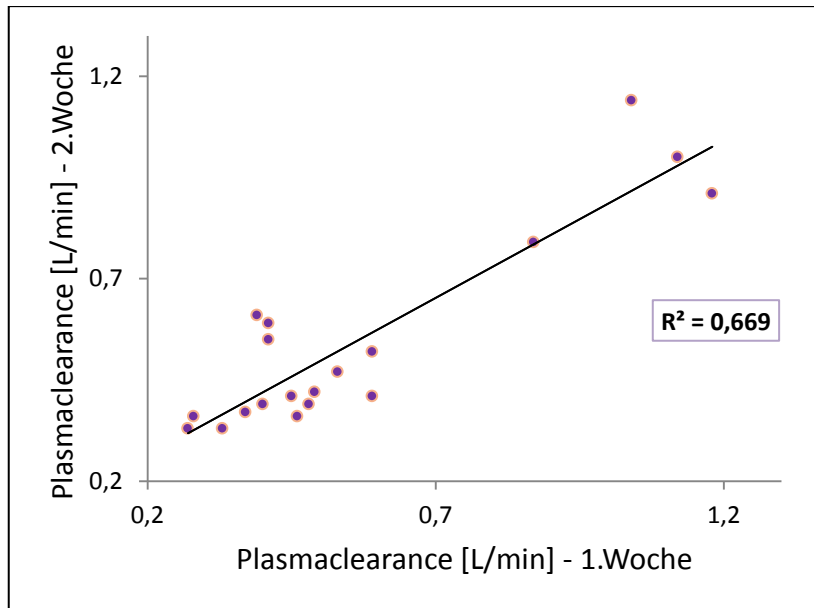


Abb. 27: Auftragen aller ICG-Plasmaclearance-Werte der 1. gegen die der 2.Woche; $R^2=0,67$, $p < 0,001$

Die ICG-Plasmaclearance-Raten korrelieren ähnlich stark miteinander wie die Hct_0 -Daten. Eine Patientin wies verglichen mit dem restlichen Studienkollektiv bei allen Messungen deutlich höhere ICG-Plasmaclearance-Raten auf.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Hämatokritwerte & der ICG-Plasmaclearance(Cl_{plasma})²⁶

Patienten	Messtag	Hct ₀ 1	Hct ₀ 4	Cl _{plasma} (Beginn)	Cl _{plasma} (Ende)	ΔCl _{plasma} absolut	ΔCl _{plasma} relativ
		%	%	[L/min]	[L/min]	[L/min]	[in %]
Pat. Nr. 1	1	38,08	43,52	0,40	0,28	-0,12	-30,0
	2	42,86	41,60	0,39	0,33	-0,06	-15,4
Pat. Nr. 2	1	38,76	42,98	0,93	0,92	-0,01	-1,1
	2	39,66	42,11	0,84			
Pat. Nr. 3	1	31,62	33,74	1,12	1,04	-0,08	-7,1
	2	31,22	36,77	1,00	0,91	-0,09	-9,0
Pat. Nr. 4	1	43,45	47,33	0,59	0,48	-0,11	-18,6
	2	42,13	43,11	0,41	0,36	-0,05	-12,2
Pat. Nr. 5	1	35,94	36,98	0,41	0,41	0,00	0,0
	2	34,72	39,35	0,52	0,37	-0,15	-28,8
Pat. Nr. 6	1	36,56	36,58	0,59	0,45	-0,14	-23,7
	2	35,69	36,12	0,59	0,54	-0,05	-8,5
$\bar{X} \pm SD$		36,15 ± 4,30	38,16 ± 4,27	0,60 ± 0,26	0,52 ± 0,25	-0,079 ± 0,050	-14,0 ± 10,3

²⁶ Hct₀ 1 = vor der 1. ICG-Injektion gemessen
Hct₀ 4 = Endhämatokrit, am Behandlungsende gemessen

3.1.4 Hämodynamik 2 – Splanchnikusdurchblutung & Splanchnikuswiderstand

Beim Studienkollektiv fand sich eine Abnahme der Hepato-Splanchnikusdurchblutung von $0,93 \pm 0,36$ [0,68 – 1,20] L/min zu Dialysebeginn auf $0,83 \pm 0,38$ [0,56 – 1,10] L/min zu Dialyseende. Diese Blutflussminderung entspricht einer medianen Abnahme von 9,9%. Die Blutflussabnahme im Splanchnikusgebiet erreichte über den gesamten Dialyseverlauf betrachtet mit $p=0,01$ statistische Signifikanz. Die Verminderung der Splanchnikusperfusion dürfte hierbei langsam erfolgt sein, da sich bei Betrachtung der nacheinander erfolgten Messungen, meist nur marginale Änderungen der Durchblutung ohne statistische Signifikanz ergaben.

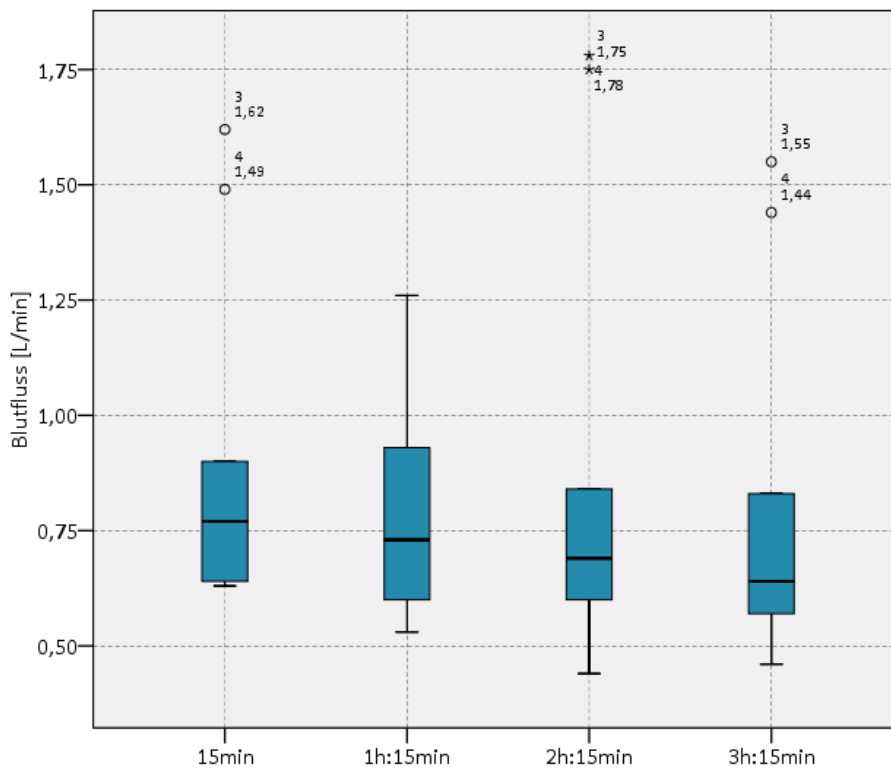


Abb. 28: Hepato-Splanchnikusdurchblutung im Dialyseverlauf

Abb. 28 illustriert den stetigen, aber nicht sehr stark ausgeprägten Abfall des Hepato-Splanchnikusblutflusses.

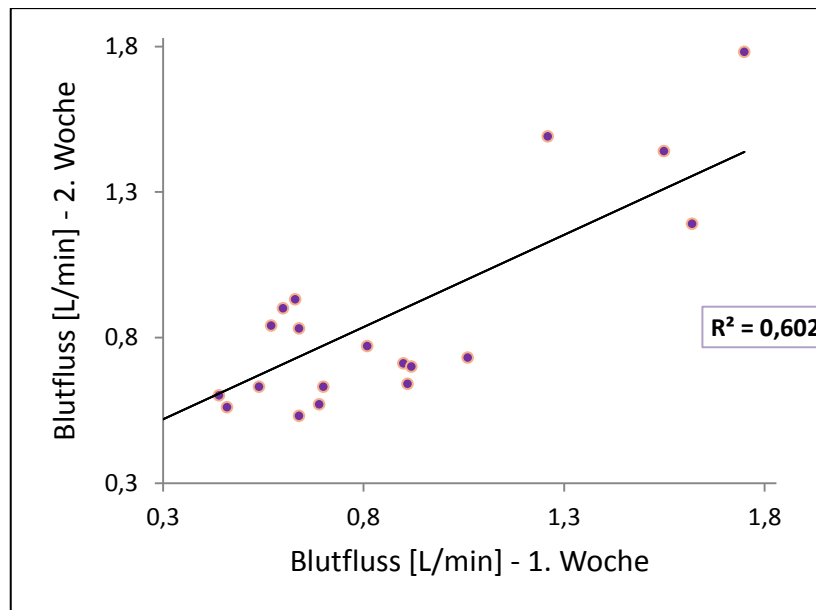


Abb. 29: Splanchnikusblutflüsse von Woche 1 und 2 ($R^2=0,62 - p < 0,001$)

Die ermittelten Splanchnikusblutflüsse des 1. und 2. Messtags zeigten ebenfalls eine starke Korrelation, siehe Abb. 29.

Der errechnete Flusswiderstand durch Splanchnikus und Leber betrug zu Dialysebeginn $6,7 \pm 2,4$ [5,0 – 8,4] PRU und zu Dialyseende $7,4 \pm 3,4$ [5,4 – 9,9] PRU. Es konnte für das Studienkollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied im Dialyseverlauf festgestellt werden ($p=0,4$), was sich auch in Abb. 30 zeigt. Betrachtet man hingegen einzelne PatientInnen, sind sehr wohl Änderungen des Gefäßwiderstands zu verzeichnen. Bei Patient Nr. 1 wurde an beiden Messtagen ein Anstieg des Flusswiderstands von über 20% registriert, was in einer Abnahme der Hepato-Splanchnikusdurchblutung resultierte.

Da der Diabetes-Status und die Einnahme von antihypertensiv wirksamen Medikamenten einen potenziellen Einfluss auf den vaskulären Widerstand haben, wurde zum einen ein Vergleich von DiabetikerInnen mit NichtdiabetikerInnen sowie zum anderen eine Gegenüberstellung von PatientInnen mit Antihypertensiva und denen, die keine vasoaktiven Medikamente erhielten, angestellt. Es konnte kein Zusammenhang von Diabetes oder der Einnahme von Antihypertensiva mit der Splanchnikusresistance gefunden werden. Darüber hinaus wurde untersucht, inwiefern Nahrungsaufnahme den Gefäßwiderstand im Splanchnikusgebiet beeinflussen kann. Hierzu wurden die Widerstands-Werte von PatientInnen ($n=2$), die während der Dialyse Nahrung aufgenommen haben, mit dem restlichen Kollektiv, das nicht gegessen hat ($n=8$), verglichen. Für die Gruppe ohne Nahrungsaufnahme ergab sich hinsichtlich einer

intradialytischen Widerstandsänderung ein $p=0,66$ – für die mit Nahrungsaufnahme $p=0,25$.

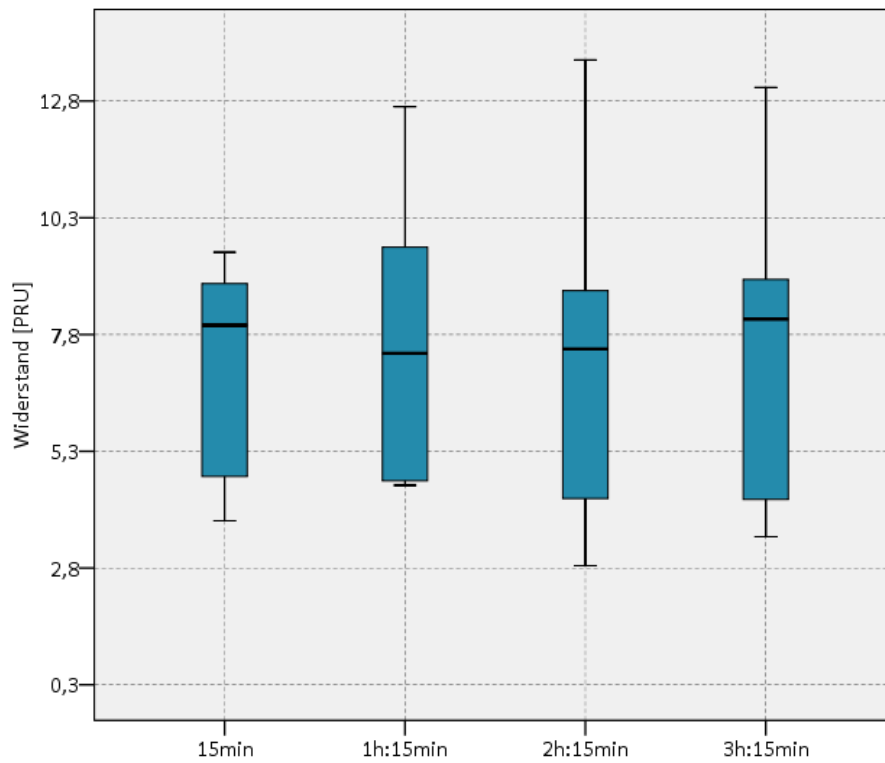


Abb. 30: Flusswiderstand durch Leber und Splanchnikus während der Dialyse

Zusammenfassend konnte demnach keine Änderung des Gefäßwiderstands im Splanchnikusgebiet während der Dialyse bzw. kein Zusammenhang von Widerstand mit Geschlecht, Diabetes, Antihypertensiva sowie intradialytischer Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Hämodynamik 2 ²⁷

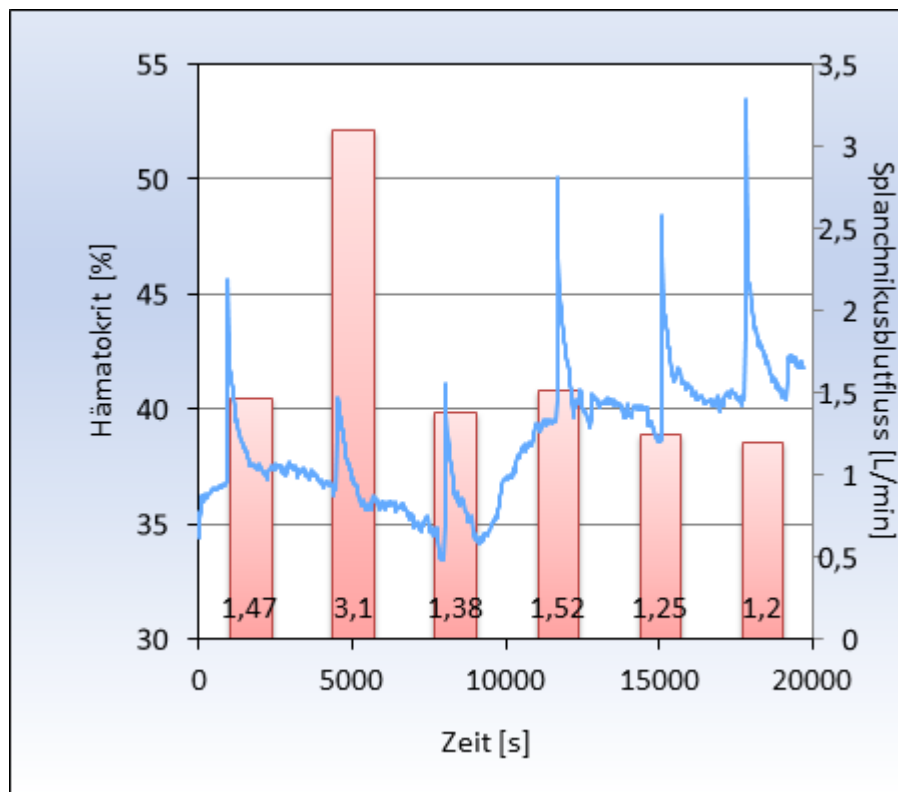
Patienten	Day	Food	MAD Start	MAD End	Ω -Spl. Start	Ω -Spl. End	HBF Start	HBF End	HF Start	HF End
		y/n	mmHg	mmHg	[PRU]	[PRU]	[L/min]	[L/min]	bpm	bpm
Pat. Nr. 1	1	n	92	100	8,6	13,1	0,64	0,46	52	50
	2	n	113	118	9,6	12,4	0,63	0,56	56	52
Pat. Nr. 2	1	y	96	78	3,6	3,4	1,47	1,52	80	116
	2	y	90	68	2,4		1,37		81	84
Pat. Nr. 3	1	n	105	90	4,1	3,5	1,62	1,55	79	80
	2	y	88	77	3,8	3,5	1,49	1,44	50	64
Pat. Nr. 4	1	y	93	84	5,0	5,7	1,06	0,91	58	52
	2	n	91	89	8,9	8,1	0,70	0,64	54	54
Pat. Nr. 5	1	n	109	72	9,4	8,3	0,63	0,64	86	82
	2	n	113	88	8,0	9,0	0,77	0,57	86	80
Pat. Nr. 6	1	n	72	67	4,8	6,3	0,90	0,69	81	76
	2	n	71	66	4,8	4,3	0,90	0,83	84	88
$\bar{X} \pm SD$			94,7 \pm 15,4	81,4 \pm 11,6	6,7 \pm 2,4	7,4 \pm 3,4	0,93 \pm 0,36	0,83 \pm 0,38	68 \pm 16	68 \pm 15

3.1.5 Der Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Messwerte

Wenngleich der Effekt von Nahrungszufuhr während der Dialyse keine statistische Signifikanz erreichte, soll eine kurze Betrachtung von Patient Nr. 2 veranschaulichen, dass sich dadurch sehr wohl Änderungen in der Hämodynamik und der Abbaurate des verwendeten Farbstoffs Indocyaningrün ergaben. Anders als bei dem restlichen Studienkollektiv erfolgten bei Pat. Nr. 2 aufgrund der höheren Ultrafiltrationsvolumina und der dadurch bedingten, längeren Dialysedauer statt 4, 6 ICG-Bolusinjektionen. Abb. 31 gibt einen Überblick über den 1. Messtag dieses Patienten. Nach der 1. ICG-Injektion nahm der Patient die erste Mahlzeit, bestehend aus zwei belegten Broten, zu sich, was in einer Verdoppelung des gemessenen Hepato-Splanchnikusblutflusses resultierte. Auch die kontinuierliche Hämatokrit-Registrierung verdeutlicht, dass die Messbedingungen über den

²⁷ Start & End = zu Beginn bzw. am Ende der Dialysebehandlung
MAD = mittlerer arterieller Druck
HF = Herzfrequenz
 Ω -Spl. = Flusswiderstand von Leber und Splanchnikus
HBF = Hepato-Splanchnischer Blutfluss
bpm = Schläge/min
PRU = peripheral resistance unit \triangleq mmHg*s/ml
Food = Nahrungsaufnahme während d. Dialysebehandlung

gesamten Dialyseverlauf instabil waren, was schlussendlich zum Studienausschluss dieses Patienten führte.



blau...Hämatokrit; die Peaks repräsentieren die ICG-Injektionen
rote Balken...Hepato-Splanchnikusblutfluss am jeweiligen Messzeitpunkt

Abb. 31: 1. Messtag von Patient Nr. 2

Dennoch zeichnete sich trotz der großen Schwankungen, sowohl den Hämatokrit als auch den Splanchnikusblutfluss betreffend, auch bei Patient Nr. 2 ein gewisser Trend, welcher auch bei den meisten anderen Studienteilnehmern zu verzeichnen war, ab: Gegen Dialyseende kam es zur Hämokonzentration, also einem Hämatokrit-Anstieg und zu einem Abfall der Splanchnikusdurchblutung.

3.1.6 Intradialytischer Blutdruckabfall – ein Fallbeispiel

Als intradialytische Hypotension wurde in Anlehnung an die von NKF KDOQI im Jahr 2005 veröffentlichten Guidelines ein Abfall des systolischen Blutdrucks ≥ 20 mmHg oder eine Erniedrigung des MAD ≥ 10 mmHg, welche mit Symptomen wie Übelkeit, Unwohlsein, Krämpfen, Unruhe etc. einhergeht, bezeichnet.

Als Risikofaktoren zur Entwicklung eines Blutdruckabfalls während der Dialyse gelten höheres Lebensalter (>65 Jahre), kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, die Einnahme

von Antihypertensiva, hohe Ultrafiltrationsraten sowie die Nahrungsaufnahme während der Dialysebehandlung (16).

PatientIn Nr. 4 vereinte mehrere dieser Risikofaktoren: sie war 69 Jahre alt, litt an Diabetes Mellitus Typ 2 sowie an einer KHK und erhielt 2 den Blutdruck beeinflussende Arzneimittel (Concor® 5mg ½ – ein Betablocker; zusätzlich Dancor® 2x1 – ein Nitrat). Die Einnahme eines Beta-Blockers kann negative chronotrope und inotrope Effekte auf den Herzmuskel nach sich ziehen. Nachdem diese Patientin am 1. Messtag eine Mahlzeit zu sich genommen hatte, klagte sie über Unwohlsein. Die Messung des systolischen Blutdrucks ergab, verglichen mit den Werten zu Dialysebeginn, einen Abfall um 50 mmHg. Auch die Abnahme des MAD entsprach mit > 20 mmHg laut NKF KDOQI einem intradialytischen Blutdruckabfall. Dieser Blutdruckabfall hatte auch Auswirkungen auf den hepato-splanchnischen Blutfluss, welcher bei unverändertem Flusswiderstand um 14% abfiel. (Daten siehe Tabelle 3, Seite 59 und Tabelle 4, Seite 63)

Die Patientin war nicht in der Lage die ultrafiltrationsbedingte Hypovolämie mit einer adäquaten sympathikotonen Reaktion zu beantworten. Die Folge, ein intradialytischer Blutdruckabfall, war also das Resultat mehrerer ungünstiger Faktoren, zu denen möglicherweise auch eine durch den Diabetes aufgetretene autonome Neuropathie gehörte.

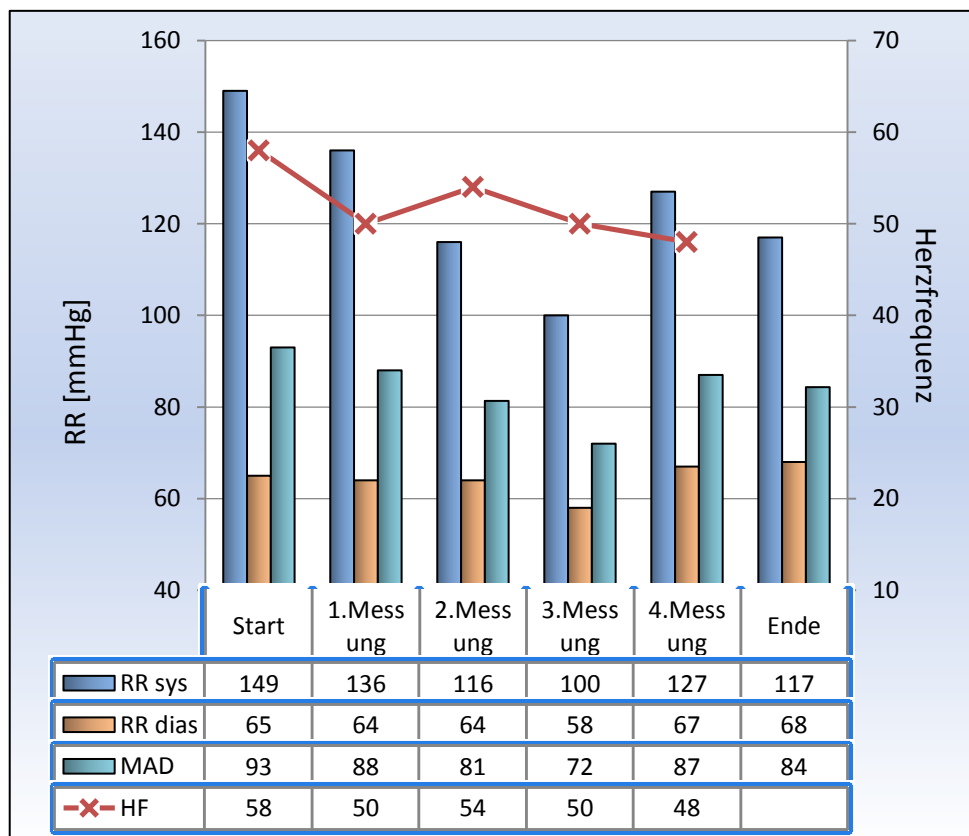


Abb. 32: Verlauf von Blutdrücken (RR) und Herzfrequenzen (HF) von PatientIn Nr. 4 (Tag 1)

Wie in Abb. 32 ersichtlich bleibt eine kompensatorische Herzfrequenzsteigerung aus – schließlich kam es zum symptomatischen Blutdruckabfall.

3.1.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

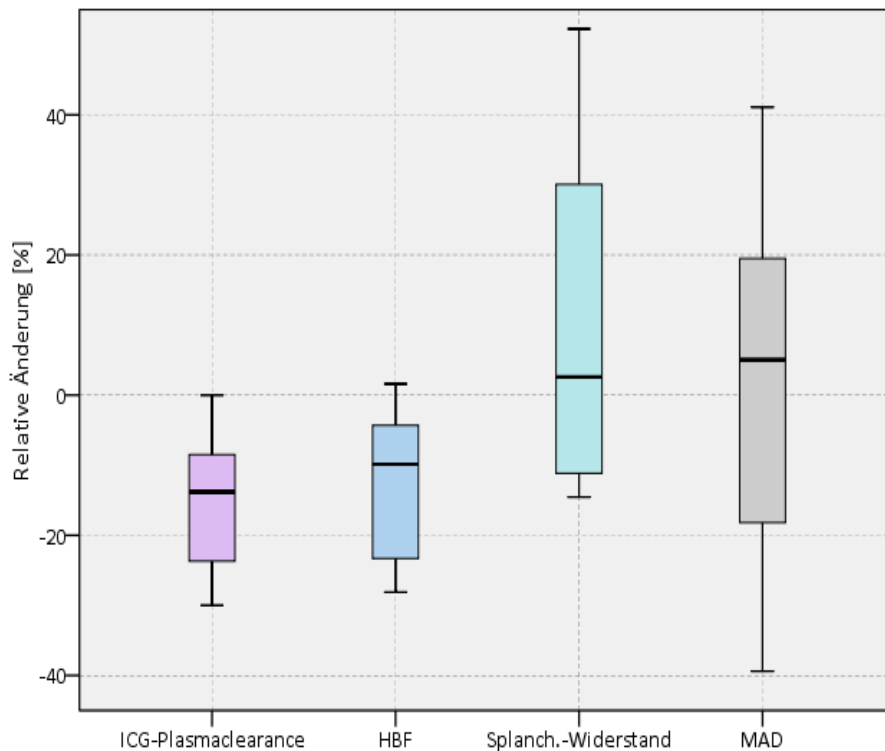


Abb. 33 Relative Änderungen

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Abb. 33: Diese zeigt die jeweiligen Parameter am Dialyseende relativ zum Dialysestart (der relativen Änderung entsprechend; Angabe in %). Der MAD erreichte durch die große Streubreite der Messungen keine signifikante Veränderung während der Dialyse. Der Splanchnikusblutfluss (Median $-9,9\%$) fiel ebenso wie die ICG-Plasmaclearance (Median $-13,8\%$) im Lauf der Dialyse statistisch signifikant ab. Der vaskuläre Widerstand im Hepato-Splanchnikusgebiet stieg jedoch im Laufe der Dialysebehandlung nicht an. Dies bedeutet, dass die Abnahme der Hepato-Splanchnikusdurchblutung nicht aktiver Natur war, wie dies bei einer Vasokonstriktion der Fall wäre, sondern passiv ohne Einfluss des regionalen Widerstands verursacht wurde.

Tabelle 5: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

N	5 (jeweils zwei Messreihen)		p-Werte
	weiblich		
Alter [Jahre]	54 (32 – 69)		
Gewicht [kg]	67,4 ± 16,8		
Ursache der Niereninsuffizienz	Hypertonus	60%	
	Diabetes	20%	
	andere	20%	
Dauer der Dialyse [h]	4,1 ± 0,2		
Ultrafiltrationsvolumen [L]	1,7 ± 0,8		
	Dialyse Start	Dialyse Ende	
Mittlerer art. Druck [mmHg]	95,0 ± 16,3	81,4 ± 11,6	p=0,25
Basishämatokrit [%]	36,2 ± 4,3	38,2 ± 4,2	P=0,002
Hepato-Splanchnischer Blutfluss [L/min]	0,93 ± 0,36	0,83 ± 0,38	p=0,01
ICG-Plasmaclearance [L/min]	0,60 ± 0,27	0,52 ± 0,27	p=0,02
Widerstand [PRU]	6,7 ± 2,4	7,4 ± 3,4	p=0,4

4 Diskussion

Obwohl die konventionelle Hämodialyse durch Ersatz der Nierenfunktion zweifellos als medizinische Errungenschaft gilt, hat sie wie viele andere Therapieformen auch Nebenwirkungen und unerwünschte Effekte. In der Literatur wird die Dialysebehandlung selbst als potenter kardiovaskulärer Stressor beschrieben, der für verschiedene Organsysteme eine Belastung darstellt. Chronische DialysepatientInnen leiden verglichen mit der Normalbevölkerung unter einer deutlich erhöhten Mortalität mit kardiovaskulären Ereignissen als führende Todesursache (64). Die inadäquate Durchblutung des Splanchnikusgebiets ist ebenfalls mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (65). Aufgrund der unzureichenden Studienlage ist es unklar, ob die Durchblutung der Organe im Splanchnikusgebiet in analoger Weise zu jener des Herzens („myocardiales Stunning“) intradialytisch abnimmt. Diese Studie wurde durchgeführt, um mehr Einblick in die Durchblutungsänderungen des Splanchnikusgebiets bei stabilen, chronischen DialysepatientInnen während der Dialyse zu erhalten und mögliche Kompensationsmechanismen des Körpers zu identifizieren. Zu den wesentlichen Ergebnissen der vorliegenden Studie gehört die Abnahme der Splanchnikusdurchblutung im Dialyseverlauf. Diese Perfusionsminderung konnte bei allen PatientInnen verzeichnet werden und betrug im Schnitt 9,9%. Es konnte gezeigt werden, dass diese Abnahme nicht durch eine aktive Vasokonstriktion verursacht wurde, da sich der Flusswiderstand im Hepato-Splanchnikusgebiet im Dialyseverlauf nicht änderte. Die arteriellen Mitteldrücke und Herzfrequenzen der StudienpatientInnen zeigten intradialytisch keine signifikanten Veränderungen.

Es ist bekannt, dass die Hämodialyse in verschiedenen Organen Minderperfusionen induzieren kann. Für das Ausmaß der Blutflussminderung sind zwei Faktoren von großer Bedeutung: die relative Hypotonie während der Dialyse und die Ultrafiltrationsrate bzw. das Ultrafiltrationsvolumen (1). Diverse Untersuchungen haben gezeigt, dass das Herz besonders anfällig für Dialyse-induzierte regionale Blutflussminderungen ist–dies spiegelt sich in einer deutlich erhöhten kardialen Mortalität bei DialysepatientInnen wider (9). Das Dialysekollektiv ist aus mehreren Gründen besonders anfällig für kardiale Ereignisse: es weist eine hohe Prävalenz von koronarer Herzkrankheit, linksventrikulärer Hypertrophie, hämodynamischer Instabilität und verminderter Coronarreserve auf (66). Hinzu kommen Schäden an den Gefäßen (vor allem der peripheren Arterien), die zu einem

Elastizitätsverlust führen und einen negativen Einfluss auf die Versorgung des Myocards haben (5).

Sogar bei PatientInnen, die ein niedriges kardiales Risikoprofil aufweisen und nicht an Diabetes leiden, konnten während und nach regulär verlaufender Dialysebehandlungen starke Abfälle des myocardialen Blutflusses nachgewiesen werden (9). Ein vorübergehender Abfall der myocardialen Perfusion kann eine linksventrikuläre Dysfunktion zur Folge haben, die auch nach Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion bestehen bleiben kann (myocardiales Stunning = potenziell reversibel). Bei diesem Phänomen handelt es sich keinesfalls um eine Seltenheit – Burton *et al.*(2009) konnten diese subklinischen Schäden des Herzens bei 64% der untersuchten DialysepatientInnen nachweisen (5). Es konnte auch gezeigt werden, dass jene DialysepatientInnen mit nachgewiesenem Stunning niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktionen und eine schlechtere Prognose mit niedrigerer Lebenserwartung aufweisen (66). Wiederholte Episoden von myocardialem Stunning können schließlich zu einem Remodelling des Myocards führen, das mit einem Verlust an Kontraktilität verbunden ist. Neben dem Leistungsverlust des linken Ventrikels stellen gehäuft auftretende ventrikuläre Arrhythmien ein weiteres Problem dar. Obwohl die genauen pathophysiologischen Mechanismen unklar sind, könnte das myocardiale Stunning ein entscheidender Faktor im Zusammenhang mit der hohen kardialen Mortalität sein. Die ultrafiltrationsbedingte Hypovolämie alleine kann diese temporären Perfusionsminderungen nicht ausreichend erklären. Die Ergebnisse von Burton *et al.*, die schon zu Beginn der Dialysebehandlung Abfälle des myocardialen Blutflusses registrierten, deuten daraufhin, dass neben der Hypovolämie noch andere, mit der Dialyse-assoziierte Faktoren für die Perfusionsminderungen verantwortlich sind (9).

Ein weiteres Organsystem, das durch temporäre Ischämien während der Dialyse in Mitleidenschaft gezogen wird und möglicherweise einen Beitrag zur Entwicklung von Herzversagen liefert, ist der Gastrointestinaltrakt. In der Literatur existieren Hinweise, dass es auch im Magen bzw. dem Magenepithel zu Hypoperfusionen kommen kann, die in einer gestörten Funktion und Struktur der gastral Mucosa resultieren. Eine Folge der gestörten Epithelintegrität ist die erhöhte Permeabilität der Schleimhaut. Über bakterielle Translokation können über diese Schleimhaut Endotoxine in den Körperkreislauf gelangen. Die Endotoxine wiederum stellen einen starken proinflammatorischen Stimulus dar und

haben negative Einflüsse auf das kardiovaskuläre System der Betroffenen. Mc Intyre *et al.* fanden die höchsten Endotoxinspiegel im Blut jener DialysepatientInnen, die hämodynamisch am instabilsten waren und häufig myocardiales Stunning entwickelten(14).

Der Magen, dessen Blutversorgung über den Truncus coeliacus erfolgt und der somit zum hämodynamischen System des „Splanchnikus“ gehört, ist besonders empfindlich für ultrafiltrationsbedingte Ischämien, was sich in erniedrigten Mukosa pH-Werten und erhöhten Endotoxinwerten widerspiegelt. Einen besonders starken Anstieg der Endotoxintiter fand man bei nierenkranken PatientInnen, die erstmalig dialysiert werden (bis zu sechsfacher Endotoxinanstieg) (14). Wie häufig und wie stark diese Episoden von Minderperfusion auftreten, kann bislang nur vermutet werden. Ein Indiz für Durchblutungs-minderungen im Splanchnikusgebiet während der Dialyse lieferten Yu *et al.* (1997), als sie mittels radioaktiv markierter Erythrozyten eine Abnahme des Splanchnikusblutvolumens während der Dialyse nachweisen konnten (25).

Die verminderte Anzahl an Erythrozyten deutet auf eine Abnahme der Splanchnikus-durchblutung hin. Auch wir erwarteten uns bei unserem Studienkollektiv eine signifikante intradialytische Abnahme der Splanchnikusperfusion. Wir nahmen an, dass die verminderte Hepato-Splanchnikusdurchblutung nur zum Teil durch die ultrafiltrationsbedingte Hypovolämie bedingt ist und sich hinter der Hypoperfusion des Splanchnikusgebiets eine aktive Vasonkonstriktion des Körpers verbirgt. Der von uns ermittelte durchschnittliche hepato-splanchnische Blutfluss (HBF) lag zu Dialysebeginn bei $0,93 \pm 0,36$ L/min, fiel mit Dauer der Dialyse allmählich ab und betrug zu Behandlungsende $0,83 \pm 0,38$ L/min. Diese Werte scheinen sowohl in Anbetracht der Physiologie, als auch im Vergleich mit Werten, die von anderen Gruppen publiziert wurden, plausibel - Madsen *et al.* ermittelten eine durchschnittliche Splanchnikusperfusion von 1,05 (0,66-1,33) L/min (67). Die an unseren PatientInnen gemessene mediane Durchblutungs-minderung des HBF betrug etwa 10% – dieser Wert lag unter unseren Erwartungen. Während die Splanchnikusdurchblutung gut reproduzierbar war und ähnliche Werte an den unterschiedlichen Messtagen ergab, unterlagen die Perfusionsminderungen großen intraindividuellen Schwankungen. Die HBF-Abnahme betrug bei Patient Nr. 6 beispielsweise am 1. Messtag 23%, während sie am 2. Messtag nur knappe 8% ausmachte. Die mediane HBF-Abnahme von 10% bedeutet nicht unbedingt, dass die Blutflussänderungen generell sehr gering ausfielen – schließlich registrierten wir bei 3/10

Messungen Rückgänge der Splanchnikusdurchblutung von über 20% (stärkste Δ HBF= -28%).

Eine von Jakob *et al.* durchgeführte Studie, die ebenfalls die Veränderungen der Splanchnikusdurchblutung während der Dialyse untersuchte, lieferte mit unseren Ergebnissen im Einklang stehende Resultate. Bei dieser Studie, die wie unsere Studie prospektiv angelegt war, wurde zur Abschätzung der Hepato-Splanchnikusdurchblutung auch ICG verwendet und ein ähnlich kleines Studienkollektiv (n=9), das sich jedoch nicht aus chronischen DialysepatientInnen sondern aus IntensivpatientInnen mit akutem Nierenversagen zusammensetzte, untersucht. Im Gegensatz zu unserer Studie erfolgte die Applikation in Form einer Dauerinfusion. Entsprechend unseren Ergebnissen konnten auch Jakob *et al.* keine statistisch signifikanten Änderungen von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Druck feststellen. Es konnte aber eine mit unseren Resultaten vergleichbare Abnahme der Splanchnikusperfusion von $0,9 \pm 0,3$ L/m²/min auf $0,7 \pm 0,2$ L/m²/min (p=0,02) nachgewiesen werden (26).

Wie bereits erwähnt, nahm der HBF bei unserem Kollektiv nicht so stark ab wie initial angenommen. Eine mögliche Erklärung hierfür stellen die verhältnismäßig niedrigen Ultrafiltrationsvolumina ($1,7 \pm 0,8$ L) des untersuchten PatientInnenkollektivs dar. Eine zufriedenstellende Erklärung liefern die niedrigen Ultrafiltrationsvolumina alleine jedoch nicht. Schließlich hypothetisierten wir als Hauptursache des erniedrigten Blutflusses eine zur hämodynamischen Stabilisierung des Körpers initiierte Vasokonstriktion der mesenteriellen Arteriolen. Die Betrachtung von Patientin Nr. 1, welcher am 1. Messtag nur 0,5 L Flüssigkeit entzogen wurden, deren HBF aber um 28% abnahm, unterstreicht die Hypothese, dass die Perfusionsabnahme nicht ausschließlich durch einen Volumsmangel entsteht.

Die von Yu *et al.* (25) beschriebene Abnahme des Splanchnikusvolumens während der Dialyse legt die Vermutung nahe, dass es intradialytisch zur Kontraktion des hepato-splanchnischen Gefäßsystems kommt. Parallel zur Steigerung des arteriolen Tonus bewirkt solch ein Anstieg des regionären Gefäßwiderstands eine verminderte Dehnung der venösen Gefäße und somit eine Abnahme der venösen Speicherkapazität. Über diesen Mechanismus kann die kardiale Vorlast erhöht werden und ein adäquates HMV aufrechterhalten werden (De-Jäger Krogh Phänomen) (68).

Entgegen unseren Erwartungen konnte beim Studienkollektiv keine Steigerung des vaskulären Widerstandes im Dialyseverlauf festgestellt werden. Die isolierte Betrachtung

von Patientin Nr.1 zeigt jedoch an beiden Messtagen deutliche Flusswiderstands-Anstiege von bis zu 34%. Als Folge des erhöhten Gefäßwiderstands konnte bei dieser Patientin die größte hepatische Perfusionsminderung gemessen werden. Die Gefäßwiderstände der anderen ProbandInnen unterlagen großen Schwankungen. Mehrere Einflussfaktoren sind an der Regulation des regionären Gefäßwiderstands beteiligt. Dem Sympathikus wird eine große Rolle bei der Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Drucks zuteil. Über Vasokonstriktion der afferenten mesenterischen Arteriolen kann er den systemischen vaskulären Widerstand aufrechterhalten oder steigern. Neben dem Sympathikus sind auch noch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Vasopressin an der Regulation des Gefäßtonus beteiligt. Das Zusammenspiel dreier komplexer Systeme, die allesamt Einfluss auf den Hepato-Splanchnikuswiderstand haben, bietet eine mögliche Erklärung dafür, dass die berechneten Widerstände sehr variabel ausfielen.

Für den fehlenden Anstieg des Flusswiderstands könnte auch eine eingeschränkte Funktion des sympathischen Nervensystems verantwortlich sein. Unser Studienkollektiv repräsentiert chronische, zum Teil multimorbide DialysepatientInnen. Auffallend hoch waren neben der großen Zahl an weiblichen ProbandInnen (80%) die hohen Anteile an Diabetikern (60%), Hypertonikern (80%), an Rauchern (80%) – überdies wurden 60% der PatientInnen mit einem Beta-Blocker therapiert. Diese Faktoren können sich auf die Integrität und Funktion des sympathischen Nervensystems negativ auswirken. Der Sympathikus wird normalerweise schon zu Beginn der Dialyse durch die ultrafiltrationsbedingte Abnahme von Vorlast und Schlagvolumen aktiviert. Das Hauptziel der Sympathikus-Aktivierung stellt die Stabilisierung des Kreislaufs dar, die durch Steigerung der Herzfrequenz, der Blutdrücke und des vaskulären Widerstands im Splanchnikusgebiet bewerkstelligt wird (15).

Dass die Dialyse einen potenten Stimulator des sympathischen Nervensystems darstellt, konnten Untersuchungen der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität bestätigen. Barnas *et al.* fanden schon zu Dialysebeginn eine Zunahme der Blutdruckvariabilität als Zeichen der Sympathikusaktivierung (69). PatientInnen, die nicht zu Blutdruckabfällen während der Dialyse neigten, konnten diesen Sympathikotonus problemlos aufrechterhalten. Jene, die als hämodynamisch instabil einzustufen waren, konnten die Herzfrequenz nicht über die Dialysebehandlung konstant halten oder gar steigern. Häufig fiel diese vor dem beobachteten Blutdruckabfall ab, was darauf hinweisen könnte, dass die Funktion des Barorezeptor-Reflexes bei diesen PatientInnen (69) fehlerhaft war.

In Anbetracht der Basis-Kreislaufparameter, die im Dialyseverlauf an unseren PatientInnen gemessen wurden, ist es durchaus vorstellbar, dass zumindest ein Teil unseres Studienkollektivs eine eingeschränkte Funktion des autonomen Nervensystems aufwies. Die arteriellen Mitteldrücke unserer PatientInnen änderten sich bedingt durch die große Streubreite der Messwerte nicht signifikant. Mitverantwortlich für die Messschwankungen war womöglich eine ausgeprägte Arteriosklerose bei einigen Studienteilnehmern, die mit einem vaskulären Elastizitätsverlust verbunden war und die Aussagekraft der halbautomatischen oszillometrischen Blutdruckmessungen aufgrund der fehlenden Gefäßkomprimierbarkeit einschränkte. Es zeichnete sich dennoch ein Abwärtstrend ab: Der MAD fiel von $95,0 \pm 16,3$ mmHg zu Dialysebeginn auf $81,4 \pm 11,6$ mmHg zu Behandlungsende ab. Die Herzfrequenzen blieben unverändert – der fehlende Herzfrequenzanstieg, den man als Reaktion auf die Ultrafiltration erwarten würden, sowie die Unfähigkeit, den MAD konstant zu halten, deuten auf eine unzureichende Sympathikusaktivierung hin. Bei einer Patientin war dieser Effekt noch ausgeprägter und führte zu einem intradialytischen Blutdruckabfall. Die intradialytische Hypotension (IDH)²⁸ ergibt sich in Folge eines Ungleichgewichts von entzogenem Ultrafiltrationsvolumen und adäquater sympathischer Reaktion – entweder ist das Ultrafiltrationsvolumen zu hoch oder die Sympathikusantwort unzureichend. Der genaue Mechanismus hinter den schwer vorhersehbaren Blutdruckabfällen bleibt weiterhin unklar – trotz immer besser werdender Monitorisierung liegt die Inzidenz der IDH nach wie vor bei 20-30% (15). Eine zentrale Rolle in der Entwicklung der IDH spielt möglicherweise Adenosin. Kommt es während der Dialyse zu einer Ischämie im Splanchnikusgebiet, dann kommt es in den stoffwechselaktiven Geweben zur Inhibierung der ATP-Synthese. Dies führt zur Freisetzung von Adenosin, einem sehr potenten Vasodilatator. Abseits der Vasorelaxation, inhibiert Adenosin die Noradrenalinfreisetzung an den Nervenendigungen des sympathischen Nervensystems, was zu einer Reduktion der kardialen Kontraktilität, der Herzfrequenz und des Gefäßwiderstands führt (70).

Der Abfall oder auch in mildereren Fällen das Ausbleiben einer Steigerung des vaskulären Widerstands führt zu einer Zunahme der venösen Wanddehnung und folglich zu einem Anstieg des venösen Blutreservoirs. Dies bewirkt einen verminderten Blutrückstrom über die V. cava zum rechten Atrium, der zu einem Absinken des HMV führt. So erhalten die ohnehin minderperfundierte Organe noch weniger Blut (63).

²⁸ IDH = intradialytischer Blutdruckabfall = intradialytic Hypotension

Die hypothetisierte Perfusionsminderung des Splanchnikusgebiets könnte somit über lokale Ischämien und die dadurch verursachte Adenosin-Freisetzung in direktem Zusammenhang mit intradialytischen Blutdruckabfällen stehen. Die durch Adenosin induzierte Vasodilatation und Hemmung des Sympathikus würde auch den großteils ausbleibenden Anstieg des Flusswiderstands erklären.

Der starke Blutdruckabfall während der IDH führt nicht nur zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Unwohlsein und Krämpfen, sondern kann auch schwerwiegende Komplikationen wie einen Myocardinfarkt oder cerebrale Minderperfusionsen nach sich ziehen. Da chronische DialysepatientInnen ohnehin ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und als hämodynamisch instabil einzustufen sind, gilt es die gefürchtete und weiterhin zu häufig auftretende IDH zu verhindern. Eine große Rolle spielt die möglichst präzise Bestimmung des Trockengewichts bei gefährdeten DialysepatientInnen – die Inzidenz der IDH kann durch die adäquate Wahl des Ultrafiltrationsvolumens gesenkt werden (68). Obwohl die Verwendung eines höheren Natrium-Dialysats ($>144\text{mmol/L}$) die Häufigkeit von IDH senken kann, sollte dieses nicht regelmäßig zur Anwendung kommen, da ein erhöhtes Risiko von Hypertonie, Gewichtszunahme sowie Durstgefühl der/des Patientin/Patienten besteht (71). Weiters hat sich herausgestellt, dass die Verwendung von Bikarbonat als Puffer gegenüber Acetat, einen günstigen Einfluss auf die hämodynamische Stabilität der PatientInnen hat. Auch die Dialysattemperatur beeinflusst den Blutdruck – je höher diese gewählt wird, desto ausgeprägter zeigt sich ein vasodilatatorischer Effekt. Somit kann bei IDH-gefährdeten PatientInnen eine niedrigere Dialysattemperatur ($<37^{\circ}\text{C}$), sofern dies seitens des Patienten toleriert wird, gewählt werden (15). Sollte es dennoch zum intradialytischen Blutdruckabfall kommen, reicht oftmals die Reduktion bzw. der Stopp der Ultrafiltration aus, um den Kreislauf zu stabilisieren. Ist dies nicht der Fall, kann durch Trendelenburg-Lagerung, durch Gabe von hypertoner NaCl-Lösung oder Glucoselösungen beziehungsweise bei fehlendem Therapieansprechen mittels Vasopressoren ein Blutdruckanstieg erreicht werden (72).

Ein Indiz, wie sensibel das hepatosplanchnische System auf äußere Einflüsse reagiert, liefert eine Studie von Van Wijck *et al.*, die bei gesunden ProbandInnen, die 60 Minuten auf einem Ergometer moderat trainierten, eine Minderdurchblutung des Splanchnikus zeigte. Diese Hypoperfusion setzte bereits nach 10 Minuten ein und resultierte in einer Schädigung der Dünndarmschleimhaut. Diese Minderdurchblutung konnte durch

Bestimmung von MPO, I-FABP und I-BABP²⁹ – Myeloperoxidase als Parameter einer Inflammation; I-FABP und I-BABP als sensitive Marker einer Enterozytenschädigung des Dünndarms (73) – nachgewiesen werden. Führt man sich vor Augen, dass bereits ein harmlos erscheinender „Stressor“, nämlich die körperliche Betätigung auf einem Ergometer, bei Gesunden zu einer Inflammation sowie Enterozytenschädigung führen kann, erscheint es umso wahrscheinlicher, dass es bei chronisch kranken DialysepatientInnen, die zum Teil unter Episoden intradialytischer Hypotension leiden, zu dialysebedingten Schäden im Splanchnikusgebiet kommt.

In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage, wie lange eine dialysebedingte Hypoperfusion des Splanchnikusgebiets nach der Dialyse andauert. Diese Fragestellung, konnten wir anhand unseres Studiensettings nicht beantworten. Jacob *et al.*, stellten bei dem Follow-Up der untersuchten IntensivpatientInnen mit Nierenversagen fest, dass sich die Splanchnikusdurchblutung nach 2 Stunden vollständig zurückgebildet hat (26). Edouard *et al.*, fanden bei der Simulation einer Hypovolämie eine protrahierte Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiets, die zumindest 60 Minuten andauerte (danach gab es keine Kontrollen mehr) (74). Es zeigt sich, dass das Splanchnikusgebiet zunächst zwar sehr rasch auf Stressoren zu reagieren vermag, eine vorhandene Vasokonstriktion jedoch länger (zumindest >60 min) zu persistieren scheint. Ob diese Vasokonstriktion ausreicht, um Gewebsschäden auszulösen, ist neben der Dauer und dem Schweregrad der Minderperfusion auch von dem betroffenen Gewebe abhängig. Jacob *et al.* demonstrierten, dass die Organe des Splanchnikusgebiets unterschiedlich vulnerabel für Durchblutungsminderungen sind (65). Die Leber etwa, scheint aufgrund der sog. hepatic arterial buffer response (=HABR) gegen Hypoperfusionen relativ gut geschützt zu sein. Hier kommt es bei einem Abfall des mesenteriellen und folglich des portalen Blutflusses zu einer Adenosin-mediierten kompensatorischen Vasodilatation der A. hepatica propria, die portalvenöse Abfälle von 20-30% ausgleichen kann (65). Interessanterweise konnten trotz vorhandenem Schutzmechanismus der Leber (HABR) bei van Wijck *et al.*, nach der splanchnischen Hypoperfusion bei moderatem Sport am Ergometer, erhöhte Leberenzyme (ALT, AST³⁰), als Anzeichen einer Hepatozytenschädigung registriert werden (73). Offenbar reicht die HABR nicht immer aus, um eine adäquate Leberperfusion zu gewähren. Es besteht Grund zur Annahme, dass die HABR bei einer Endotoxinämie nicht

²⁹ MPO...Myeloperoxidase
I-FABP... intestinal fatty acid binding protein
I-BABP... ileal bile acid binding protein (73)
³⁰ ALT... Alanin-Aminotransferase
AST... Aspartat-Aminotransferase (73)

wirksam ist (75). Weiters kommt es bei der HABR im Falle wiederholter Hypoperfusionen zur Ermüdung des Kompensationsmechanismus bzw. konnten bei starken Abfällen des portalen Blutflusses fehlende Vasodilatation der A. hep. propria beschrieben werden (65). Im Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte der Steuerungsmechanismus (HABR) dazu geführt haben, dass Abnahmen der Hepato-Splanchnikusdurchblutung unterschätzt wurden. Eine intradialytische Durchblutungsabnahme der Splanchnikusorgane resultiert in einer Abnahme des Pfortaderblutflusses, denn der Pfortaderblutfluss entspricht allen arteriellen Flüssen der Splanchnikusorgane, ausgenommen der A. hepatica (21). Die in der durchgeführten Studie zur Abschätzung der Hepato-Splanchnikusdurchblutung angewandte ICG-Dilutionsmethode, ermöglicht durch Bestimmung der ICG-Clearance Aussagen über Änderungen des gesamten Leberblutflusses. Mit dieser Methode ist es jedoch nicht möglich, die Blutflüsse von A. hepatica und V. portae isoliert zu betrachten. Es ist möglich, dass die beobachtete HBF-Abnahme so gering ausfiel, weil die A. hepatica über den HABR-Mechanismus mediiert, gegenläufig zum sinkenden Pfortaderfluss mit einer Zunahme des Durchblutung reagierte.

Abseits der Perfusionsänderungen des Splanchnikusgebiets während der Dialyse, interessierte der Einfluss von Nahrungsaufnahme auf diverse hämodynamische Parameter. Bei einem Patienten, der intradialytisch mehrere Mahlzeiten zu sich nahm, konnten ausgeprägte Hämatokritschwankungen sowie eine Zunahme des HBF um $\frac{2}{3}$ verzeichnet werden. Generell konnten jedoch beim Vergleich der nüchternen (n=8) mit den nicht fastenden PatientInnen (n=2) keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, was sich möglicherweise durch die unterschiedliche Gruppengröße erklären lässt. In der Literatur finden sich Arbeiten, die zu dem Ergebnis gelangen, dass eine Nahrungsaufnahme Auswirkungen auf die Kreislaufsituation während der Dialyse hat. Barakat *et al.* konnten nachweisen, dass der MAD während der Dialyse schneller abfiel, wenn Nahrung aufgenommen wurde (76). Der mit Nahrungsaufnahme assoziierter Abfall des totalen peripheren Widerstands (TPR), kann bei gesunden Menschen durch einen kompensatorischen Anstieg des HMV kompensiert und ein adäquater MAD aufrechterhalten werden.

Bei älteren PatientInnen jedoch, insbesondere bei solchen mit einer autonomen Neuropathie, scheint eine ausreichende Steigerung des Herzminutenvolumens, wie bei Patientin 4, die eine IDH entwickelte, nicht möglich (76). Der fehlende Herzfrequenzanstieg während der hypotensiven Episode spiegelt sich in den Ergebnissen

von Lipsitz *et al.* wider, die bei älteren, kreislaublabilen PatientInnen postprandial MAD-Abfälle und fehlende Herzfrequenzanstiege beobachteten (77). Auch Perko *et al.* registrierten Abfälle von mittlerem arteriellen Druck und des TPR nach der Ingestion einer Mahlzeit. Gleichzeitig fand man eine durchschnittliche HBF-Zunahme von 52%, für die vor allem die A. mesenterica superior verantwortlich zeichnete. In deren Studie wurde die Splanchnikusdurchblutung gleichzeitig mittels ICG-Clearance sowie Duplex-Ultraschall ermittelt. Die mit den unterschiedlichen Verfahren ermittelten Blutflüsse zeigten gute Korrelation, was für die Eignung von ICG zur Messung der Splanchnikusdurchblutung spricht (78).

ICG stellt derzeit den Farbstoff der Wahl für Bestimmungen der Leberfunktion und Leberdurchblutung dar. Im Gegensatz zu Bromosulphophtalein(BSP) wird ICG ausschließlich hepatisch abgebaut und liefert auch bei vielen PatientInnen mit Leberschädigung noch zuverlässige Werte (42). Aufgrund der Benutzerfreundlichkeit und der geringen Nebenwirkungsrate stellt ICG unter Berücksichtigung einiger Einschränkungen derzeit sicherlich den Gold-Standard für die erwähnten Fragestellungen dar. Der Farbstoff kann grundsätzlich über 2 Arten appliziert werden: zum einen als Dauerinfusion, üblicherweise mit Infusionsraten von etwa $0,75 \text{ ml min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ (79) und zum anderen als Bolus, wie in der vorliegenden Studie mit 20 mg per Injectionem. Bei ICG-Dauerinfusionen wurde über Probleme beim Erreichen des benötigten Steady-State von ICG (36,80), über Abfälle der hepatischen Extraktion bei längeren Infusionsdauern (80,81) sowie über eine erhöhte Nebenwirkungsrate berichtet. Aus den genannten Gründen und der Tatsache, dass beide Messmodalitäten sehr ähnliche Messwerte bei der Bestimmung der Leberdurchblutung liefern ($r = 0,926$; $p < 0,001$) (36), wurde in dieser Studie die Applikation von ICG als Bolus favorisiert.

Ein Punkt, der in der Literatur häufig diskutiert wird, ist die hepatische Extraktion von ICG. Der ICG-Bolus-Methode, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, liegen die Annahmen zugrunde, dass ICG pharmakologisch inert ist, die verabreichten ICG-Mengen im Bezug auf das Blutvolumen vernachlässigbar klein sind, der Blutfluss durch die Injektion nicht beeinflusst wird, ICG gleichmäßig im Kreislauf verteilt ist und sich die ICG-Extraktion ($E=1 \triangleq 100\%$) im Dialyseverlauf nicht ändert. Wäre Letztere nicht konstant, könnten Änderungen der ICG-Extraktion nicht vorhandene Blutflussänderungen vortäuschen. Prinzipiell kann beim Lebergesunden von einer konstanten ICG-Extraktion ausgegangen werden (82). Auch Grainger *et al.*, vertreten die Meinung, dass die Anwendung der ICG-Dilutionsmethode keine Anlage eines Lebervenenkatheters zur

Messung der ICG-Extraktion benötige (81). Demgegenüber existieren Studien wie jene von Skak, Keiding (1988), die von beträchtlichen inter- und intraindividuellen Schwankungen der ICG-Extraktion berichteten (83). Würde die ICG-Extraktion tatsächlich großen Schwankungen unterliegen und müsste diese daher mittels Lebervenenkatheter gemessen werden, würde sich der Farbstoff nicht zur routinemäßigen Bestimmung des HBF einsetzen lassen und wäre nur mehr für sehr ausgewählte Fragestellungen geeignet. Nach aktuellem Wissensstand und aufgrund von invasiven Messungen der hepatischen ICG-Extraktion, die auch bei Dauerinfusionen kein verändertes Farbstoff-Aufnahmeverhalten zeigten (84), stellt ICG einen geeigneten Farbstoff für die Abschätzung der Hepato-Splanchnikusdurchblutung dar.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es während der Dialyse zur Abnahme der Splanchnikusperfusion kam, während Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck konstant blieben. Das Ausmaß der Durchblutungsminderung fiel bei den PatientInnen sehr variabel aus und wurde unter anderem auch durch intradialytische hypotensive Episoden beeinflusst. Da bereits geringe Ultrafiltrationsvolumina großen hämodynamischen Einfluss auf die Durchblutung des Splanchnikusgebiets haben, scheint die ultrafiltrationsbedingte Hypovolämie nur teilweise an der HBF-Abnahme beteiligt zu sein. Die Durchblutungsminderung war entgegen den Erwartungen nicht durch eine aktive Vasokonstriktion zu erklären, was an einem fehlenden Anstieg des hepato-splanchnischen Gefäßwiderstands erkennbar war. Erklärungsansätze für die fehlende Steigerung des vaskulären Widerstands liefern die Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems bei multimorbiden, chronischen DialysepatientInnen bzw. eine Adenosin-medierte Vasodilatation, die als Folge einer dialyseinduzierten Ischämie auftritt. Über die Pathophysiologie möglicher die Hämodynamik des Splanchnikusgebiets beeinflussender Steuerungsmechanismen kann weiterhin nur spekuliert werden. Fest steht jedoch, dass das Hepato-Splanchnikusgebiet ein sehr sensibles System darstellt, das auf Stressoren wie die Hämodialyse rasch mit Minderperfusionen antworten kann. Die Durchblutung nimmt zwar initial schnell ab, benötigt dann jedoch längere Zeit, um sich zu normalisieren (85). Eine Perfusionsabnahme des Splanchnikusgebiets ist demnach mit einer längerfristigen Minderdurchblutung der Organe des Splanchnikusgebiets verbunden, stellt insbesondere für hämodynamisch instabile DialysepatientInnen eine ernstzunehmende Gefahr dar und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (1). Kommt es im Rahmen einer Dialysebehandlung zusätzlich zu einer intradialytischen Hypotension, können sich diese Ischämien entsprechend zuspitzen.

Ischämien im Splanchnikusgebiet sind nicht zuletzt aufgrund der fehlenden Medikamente, die selektiv die Splanchnikusdurchblutung steigern können, problematisch. Während der Dickdarm und die Leber weniger anfällig für Ischämien sein dürften, scheinen Magen und Dünndarm besonders vulnerabel zu sein. Wir konnten die Dialyse als potenziellen Stressor für das hepato-splanchnische System identifizieren - es bedarf jedoch weiterer Studien, um die Mechanismen hinter der Durchblutungssteuerung zu verstehen. Die Kenntnis um die exakte Pathophysiologie stellt die Voraussetzung für die Entwicklung von selektiven Pharmaka für das Splanchnikusgebiet dar und könnte es außerdem ermöglichen, die Dialysesitzungen so zu gestalten, dass die Hämodialyse an sich keinen bzw. möglichst geringen hämodynamischen Stress für den Körper erzeugt.

4.1 Conclusio

Dank einer Vielzahl an Vergleichsstudien steht fest, dass sich der Farbstoff ICG zur Bestimmung der Hepato-Splanchnikusdurchblutung eignet und sich durch sein nebenwirkungsarmes Profil auszeichnet. Die Applikation von ICG als Bolus ist gegenüber der Dauerinfusion nicht nur benutzerfreundlicher, es wird bei dieser Anwendungsart eine geringere Farbstoffmenge benötigt, was Kosten spart und mit weniger Nebenwirkungen behaftet ist.

Der ultrafiltrationsbedingte Flüssigkeitsentzug führte bei den ProbandInnen erwartungsgemäß zu einem Anstieg des mittels CritLine® gemessenen Hämatokrit. Die Herzfrequenzen und arteriellen Mitteldrücke, die eine Einschätzung der Sympathikusaktivierung ermöglichen, veränderten sich während der Dialyse nicht signifikant – dementsprechend konnte auch kein Anstieg der Gefäßwiderstände im Splanchnikusgebiet objektiviert werden. Dies zeigt, dass die HD bei den untersuchten PatientInnen nicht zu einer Zunahme des Sympathikotonus geführt hat und scheinbar kein sympathikusmediierter Kompensationsmechanismus aktiviert wurde.

Die Splanchnikusperfusion des Studienkollektivs nahm im Dialyseverlauf sehr langsam und mit nur 9,9% geringer als erwartet ab. Der Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Splanchnikusdurchblutung konnte durch diese Studie nur sehr bedingt angedeutet werden – hierfür war die Zahl der ProbandInnen zu klein. Es konnten auch keine Zusammenhänge von Diabetikern vs. Nichtdiabetikern beziehungsweise von PatientInnen mit und jenen ohne antihypertensiver Medikation gefunden werden. Den Ergebnissen der Studie zufolge kann davon ausgegangen werden, dass eine normal verlaufende Dialysebehandlung, abgesehen von intradialytischen hypotensiven Episoden, keine kritische Minderperfusion des Splanchnikusgebiets nach sich zieht.

4.2 Limitierung der Studie

Die Studienteilnehmerzahl war mit 5 ProbandInnen sehr gering. Diese geringe Teilnehmerzahl führte erwartungsgemäß zu einer großen Streubreite der ermittelten Daten. Besonders deutlich waren diese Schwankungen bei den arteriellen Mitteldrücken, was schlussendlich dazu geführt hat, dass in der statistischen Analyse des MAD, keine signifikanten Änderungen zu finden waren. Eine größere Fallzahl hätte dieses Problem womöglich gelöst und gezeigt, ob die arteriellen Mitteldrücke tatsächlich absinken, wie es

unsere Ergebnisse andeuten. Wie stark der Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Splanchnikusdurchblutung sowie den lokalen Gefäßwiderstand ist, konnte ebenso aufgrund der geringen Fallzahl nicht gezeigt werden.

Es ist weiters zu bedenken, dass unseren PatientInnen nur sehr geringe Ultrafiltrationsvolumina ($1,7 \pm 0,8$ L) entzogen wurden. Dies spiegelt sich zumindest teilweise in der geringen Abnahme des Splanchnikusblutflusses wider. Möglicherweise reichte dieser Volumsentzug nicht aus, um eine ausgeprägte Sympathikusantwort auszulösen. Außerdem ist es denkbar, dass die hepatic arterial buffer response (HABR) während den Messungen dazu führte, dass ein deutlicher Durchblutungsabfall der Splanchnikusorgane und der Pfortader, durch die gegenläufige Durchblutungssteigerung der A. hepatica kompensiert und mittels ICG-Indikatormethode nicht detektiert werden konnte.

Es konnte in der Studie kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden, dass es während der Dialyse zur Vasokonstriktion im Hepato-Splanchnikusgebiet kam. Es kann jedoch mit den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden, wie der Sympathikotonus bei höheren Ultrafiltrationsmengen ausfällt und ob sich möglicherweise dann ausgeprägtere Vasokonstriktionen im Splanchnikusgebiet finden lassen.

Einen schwer einschätzbaren Einflussfaktor stellten die von der Hälfte der PatientInnen eingenommenen Beta-Blocker dar. Möglicherweise führte die Beta-Blocker-Einnahme zur Beeinflussung der gemessenen Herzfrequenzen und arteriellen Mitteldrücke. Um den Einfluss dieser Medikamente besser abschätzen zu können, müsste man zwei ausreichend große Gruppen gegenüberstellen (Beta-Blocker-Einnahme vs. kein Beta-Blocker). Auch wenn das Studienkollektiv durchaus repräsentativ für chronische DialysepatientInnen war, weist es in einigen Aspekten Heterogenität auf. Zur besseren Vergleichbarkeit müsste somit eine größere Studiengruppe untersucht werden.

Dennoch reichte das Studienkollektiv aus, um eine signifikante Verminderung der Splanchnikusperfusion, wenngleich diese geringer und langsamer als erwartet auftrat, während der Dialyse nachzuweisen. Dank der empfindlichen ICG-Dilutionsmethode konnten die Änderungen des Hämatokrit im Dialyseverlauf sehr exakt verfolgt werden und in weiterer Folge auf die Splanchnikusperfusion, die im klinischen Alltag sehr schwierig zu messen ist, rückgeschlossen werden. Neben der Tatsache, dass die Messungen nicht invasiv erfolgten, stellen die hohe Reproduzierbarkeit (der Hämatokrit-Werte) und die gute

Verträglichkeit von ICG weitere Vorteile dieser Messmethode dar. Außerdem ermöglichte das Studiensetting die Messung der Parameter in der Routine und damit möglichst realitätsnahe Messergebnisse.

5 Literaturverzeichnis

1. McIntyre CW. Recurrent Circulatory Stress: The Dark Side of Dialysis. *Seminars in Dialysis*. September 2010;23(5):449–51.
2. OEDTR, Austrian Dialysis and Transplant Registry [Internet]. [zitiert 13. Dezember 2012]. Verfügbar unter: http://www.nephro.at/JB_all.htm
3. Gesundheit Österreich GmbH [Internet]. [zitiert 13. Dezember 2012]. Verfügbar unter: http://www.goeg.at/cxdata/media/download/tx_statistik_2002_2011.pdf
4. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Seminars in dialysis* [Internet]. 2007 [zitiert 25. Dezember 2012]. Seite 220–8. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-139X.2007.00281.x/full>
5. McIntyre CW. Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease—a new aspect of cardiovascular disease. *Blood purification*. 2010;29(2):105–10.
6. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. Dezember 1982;66(6):1146–9.
7. Duncker DJ, Schulz R, Ferrari R, Garcia-Dorado D, Guarnieri C, Heusch G, u. a. “Myocardial stunning” remaining questions. *Cardiovascular research*. 1998;38(3):549–58.
8. Zuidema MY, Dellsperger KC. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardiorenal Patient. *Cardiorenal Medicine*. 2012;2(2):125–33.
9. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruijm J, Tio RA, McIntyre CW, u. a. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(2):604–10.
10. Selby NM, McIntyre CW. Peritoneal dialysis is not associated with myocardial stunning. *Peritoneal Dialysis International*. 2011;31(1):27–33.

11. Hothi DK, Rees L, Marek J, Burton J, McIntyre CW. Pediatric myocardial stunning underscores the cardiac toxicity of conventional hemodialysis treatments. *Clinical Journal of the American Society of nephrology*. 2009;4(4):790–7.
12. Diebel L, Kozol R, Wilson RF, Mahajan S, Abu-Hamdan D, Thomas D. Gastric intramucosal acidosis in patients with chronic kidney failure. *Surgery*. Mai 1993;113(5):520–6.
13. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *European heart journal*. 2005;26(22):2368–74.
14. McIntyre CW, Harrison LEA, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto C-C, John SG, u. a. Circulating Endotoxemia: A Novel Factor in Systemic Inflammation and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 28. September 2010;6(1):133–41.
15. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, u. a. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1. Mai 2007;22(Supplement 2):ii22–ii44.
16. NKF KDOQI Guidelines [Internet]. [zitiert 28. Oktober 2012]. Verfügbar unter: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_cvd/intradialytic.htm
17. Tabei K, Nagashima H, Imura O, Sakurai T, Asano Y. An index of plasma refilling in hemodialysis patients. *Nephron*. 1996;74(2):266–74.
18. McIntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney international*. 2009;76(4):371–5.
19. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am. J. Kidney Dis*. Oktober 2001;38(4 Suppl 4):S11–17.
20. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J. Am. Coll. Cardiol*. Januar 1983;1(1):90–102.
21. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth*. Juli 1996;77(1):50–8.

22. Luther BLP. **Intestinale Durchblutungsstörungen : Mesenterialinfarkt, Angina abdominalis ; Therapieoptionen, Prognosen ; mit 23 Tabellen.** Darmstadt: Steinkopff; 2001.
23. European Board of Cardiovascular Perfusion [Internet]. **Kardiotechnik.** 2013 [zitiert 4. Januar 2013]. Verfügbar unter: http://www.kardiotechnik.org/kap_06.pdf
24. Lauth WWW. **Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology.** San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.
25. Yu AW, Nawab ZM, Barnes WE, Lai KN, Ing TS, Daugirdas JT. **Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia.** *Kidney Int.* Juni 1997;51(6):1986–90.
26. Jakob SM, Ruokonen E, Vuolteenaho O, Lampainen E, Takala J. **Splanchnic perfusion during hemodialysis: evidence for marginal tissue perfusion.** *Critical care medicine.* 2001;29(7):1393–8.
27. Zhang Z, Kao J, D’Avignon A, Achilefu S. **Understanding dichromic fluorescence manifested in certain indocyanine green (ICG) analogs.** *Pure and Applied Chemistry.* 2010;82(1):307–11.
28. Pahl S. **Optical Absorption of Indocyanine Green (ICG)** [Internet]. [zitiert 13. März 2013]. Verfügbar unter: <http://omlc.ogi.edu/spectra/icg/index.html>
29. Fa. **Pulsion Medical Systems. ICG-Pulsion-Herstellerinformation** [Internet]. [zitiert 6. März 2013]. Verfügbar unter: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/49/1-25749.pdf>
30. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. **Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction.** *Journal of Clinical Investigation.* 1960;39(4):592.
31. Michael J. **Fundamentals of medical physiology based on the work of Sabayasachi Sircar.** New York, NY; Stuttgart: Thieme; 2010.

32. Lassen NA, Henriksen O, Sejrsen P. Indicator Methods for Measurement of Organ and Tissue Blood Flow. In: Terjung R, Herausgeber. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011 [zitiert 8. März 2013]. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp020302>
33. Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S. Sentinel lymph node biopsy for breast can... [World J Surg Oncol. 2011] - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 23. April 2012]. Verfügbar unter: <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132943>
34. Kroll P, Grunz C, Straub W. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2008.
35. Kanstrup IL, Winkler K. Indocyanine green plasma clearance as a measure... [Clin Physiol. 1987] - PubMed - NCBI. [zitiert 8. Oktober 2012]; Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3816112>
36. Villeneuve JP, Huot R, Marleau D, Huet PM. The estimation of hepatic blood flow with... [Am J Gastroenterol. 1982] - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 7. Oktober 2012]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7072694>
37. Niels A. Lassen, Ole Henriksen, Per Sejrsen. Indicator Methods for Measurement of Organ and Tissue Blood Flow - *Comprehensive Physiology* [Internet]. 2012 [zitiert 12. Oktober 2012]. Verfügbar unter: <http://www.comprehensivephysiology.com/WileyCDA/CompPhysArticle/refId-cp020302.html>
38. Strahl S, Maier KP. [Risk-classification in liver cirrhosis]. *Praxis (Bern)* 1994. 23. August 2006;95(34):1275–81.
39. Sheng QS, Lang R, He q, Yang YJ. Indocyanine green clearance t... [Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009] - PubMed - NCBI. [zitiert 7. Oktober 2012]; Verfügbar unter: <zotero://attachment/11/>
40. Aken HK van. *Intensivmedizin*. Stuttgart: G. Thieme; 2007.

41. **Infrarot :: infrared :: IR :: ITWissen.info [Internet]. [zitiert 23. April 2012]. Verfügbar unter: <http://www.itwissen.info/definition/lexikon/Infrarot-IR-infrared.html>**
42. **Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. Journal of Clinical Investigation. 1960;39(4):592.**
43. **Morales M-C, Freire V, Asumendi A, Araiz J, Herrera I, Castiella G, u. a. Comparative effects of six intraocular vital dyes on retinal pigment epithelial cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. November 2010;51(11):6018–29.**
44. **1-25749.pdf [Internet]. [zitiert 20. April 2012]. Verfügbar unter: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/49/1-25749.pdf>**
45. **Zierler K. Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir. Ann Biomed Eng. August 2000;28(8):836–48.**
46. **Soustiel JF, Glenn TC, Vespa P, Rinsky B, Hanuscin C, Martin NA. Assessment of cerebral blood flow by means of blood-flow-volume measurement in the internal carotid artery: comparative study with a ¹³³xenon clearance technique. Stroke. August 2003;34(8):1876–80.**
47. **Hall JE, Guyton AC. Guyton & Hall physiology review. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.**
12. **vgl. Berne RM, Sperelakis N, American Physiological Society (1887-). The Cardiovascular system. Volume 3. Bethesda, Md.; Baltimore, Md.: American Physiological Society ; distributed by Williams and Wilkins Co.; 1983.**
49. **Orth VH, Rehm M, Haller M, Thiel M, Finsterer U. Die Messung des Blutvolumens–aktueller Stand. Der Anaesthetist. 2001;50(8):562–8.**

50. Andres R, Zierler KL, Anderson HM, Stainsby WN, Cader G, Ghraryib AS, u. a. Measurement of blood flow and volume in the forearm of man; with notes on the theory of indicator-dilution and on production of turbulence, hemolysis, and vasodilatation by intra-vascular injection. *Journal of clinical investigation*. 1954;33(4):482.
51. Niels A. Lassen, Ole Henriksen, Per Sejrsen. Indicator Methods for Measurement of Organ and Tissue Blood Flow - *Comprehensive Physiology* [Internet]. [zitiert 12. Oktober 2012]. Verfügbar unter: <http://www.comprehensivephysiology.com/WileyCDA/CompPhysArticle/refId-cp020302.html>
52. Jens H. Henriksen, Stefan Fuglsang, Henrik W. B. Larsson. BASIC TRACER KINETICS. 2007 [zitiert 13. Oktober 2012]. Seite 23–39. Verfügbar unter: http://nru.dk/downloads/pet_kinetic_course/ManualofKinetics.pdf
53. Fa. HemaMetrics. CritLine User's Manual [Internet]. 2013 [zitiert 8. März 2013]. Verfügbar unter: <http://www.crit-line.com/Usersmanual/Section1.pdf>
54. Fa. HemaMetrics. CritLine User's Manual Chap. 7 [Internet]. 2013 [zitiert 8. März 2013]. Verfügbar unter: <http://www.crit-line.com/Usersmanual/Section7.pdf>
55. Library to fluid electrolyte management and fluid overload treatment [Internet]. [zitiert 12. August 2012]. Verfügbar unter: <http://www.hemametrics.com/main.jsp?page=techNotesContent.jsp&from=onlineLibrary>
56. Kuhlmann U, Alscher DM. *Nephrologie: Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2008.
57. TechNotes7.pdf [Internet]. [zitiert 11. September 2012]. Verfügbar unter: <http://www.crit-line.com/TechNotes/TechNotes7.pdf>
58. Crit-Line Technology to Blood Flow Monitors and Oxygen Monitoring [Internet]. [zitiert 10. Juli 2012]. Verfügbar unter: <http://www.hemametrics.com/main.jsp?page=technologyContent.jsp>

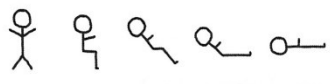

59. CritLine Bild [Internet]. [zitiert 10. September 2012]. Verfügbar unter:
<http://www.crit-line.com/Usersmanual/Section1.pdf>
60. Schneditz D, Mekaroonkamol P, Haditsch B, Stauber R. Measurement of Indocyanine Green Dye Concentration in the Extracorporeal Circulation. *ASAIO Journal*. Juli 2005;51(4):376–8.
61. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Krafft A, Becker BF, u. a. Impact of the time window on plasma volume measurement with indocyanine green. *Physiol Meas*. Juli 2008;29(7):761–70.
62. Rehm M, Orth V, Kreimeier U, Thiel M, Haller M, Brechtelsbauer H, u. a. Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology*. März 2000;92(3):657–64.
63. Maeda K, Shinzato T, Nakai S, Takai I, Kobayakawa H. Mechanism of dialysis-induced hypotension. *Nagoya J Med Sci*. März 1992;54(1-4):1–10.
64. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. März 1995;47(3):884–90.
65. Jakob SM. Clinical review: splanchnic ischaemia. *Crit Care*. August 2002;6(4):306–12.
66. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(5):914–20.
67. Madsen JL, Søndergaard SB, Møller S. Meal-induced changes in splanchnic blood flow and oxygen uptake in middle-aged healthy humans. *Scand. J. Gastroenterol*. Januar 2006;41(1):87–92.
68. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int*. Februar 1991;39(2):233–46.

69. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J. Am. Soc. Nephrol.* Dezember 1999;10(12):2577–84.
70. Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inoue I, u. a. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *Journal of the American Society of Nephrology.* 1994;4(12):1987–94.
71. Straver B. Hypotension during Hemodialysis: Noninvasive monitoring of hemodynamic Variables [Internet]. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam; 2006 [zitiert 13. März 2013]. Verfügbar unter: <http://dare2.uvu.vu.nl/handle/1871/9105>
72. Elisabeth Bonn. Blutdruckregulation während der Dialyse. *J nephrol Team.* Januar 2003;20–6.
73. Van Wijck K, Lenaerts K, Van Loon LJC, Peters WHM, Buurman WA, Dejong CHC. Exercise-Induced Splanchnic Hypoperfusion Results in Gut Dysfunction in Healthy Men. Algül H, Herausgeber. *PLoS ONE.* 21. Juli 2011;6(7):e22366.
74. Edouard AR, Degrémont AC, Duranteau J, Pussard E, Berdeaux A, Samii K. Heterogeneous regional vascular responses to simulated transient hypovolemia in man. *Intensive Care Med.* Juli 1994;20(6):414–20.
75. Ayuse T, Brienza N, Revelly JP, Boitnott JK, Robotham JL. Role of nitric oxide in porcine liver circulation under normal and endotoxemic conditions. *J. Appl. Physiol.* April 1995;78(4):1319–29.
76. Barakat MM, Nawab ZM, Yu AW, Lau AH, Ing TS, Daugirdas JT. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. *J. Am. Soc. Nephrol.* Mai 1993;3(11):1813–8.
77. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, Minaker KL, Rowe JW. Cardiovascular and norepinephrine responses after meal consumption in elderly (older than 75 years) persons with postprandial hypotension and syncope. *Am. J. Cardiol.* 1. Oktober 1986;58(9):810–5.

78. Perko MJ, Nielsen HB, Skak C, Clemmesen JO, Schroeder TV, Secher NH. Mesenteric, coeliac and splanchnic blood flow in humans during exercise. *The Journal of physiology*. 1998;513(3):907–13.
79. Schoemaker, Burggraaf, Cohen. Assessment of hepatic blood flow using continuous infusion of high clearance drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 4. Januar 2002;45(5):463–9.
80. Herz R, Rössle M, Bonzel T, Keller E, Gerok W. Effect of cimetidine on the hepatic extraction of indocyanine green, the portal pressure and the systemic circulation in patients with cirrhosis of the liver. *Klin. Wochenschr*. 16. August 1984;62(16):759–64.
81. Grainger SL, Keeling PW, Brown IM, Marigold JH, Thompson RP. Clearance and non-invasive determination of the hepatic extraction of indocyanine green in baboons and man. *Clin. Sci*. Februar 1983;64(2):207–12.
82. Soons PA, De Boer A, Cohen AF, Breimer DD. Assessment of hepatic blood flow in healthy subjects by continuous infusion of indocyanine green. *Br J Clin Pharmacol*. Dezember 1991;32(6):697–704.
83. Skak C, Keiding S. Methodological problems in the use of indocyanine green to estimate hepatic blood flow and ICG clearance in man. *Liver*. Juni 1987;7(3):155–62.
84. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM. Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *Journal of Clinical Investigation*. 1962;41(5):1169.
85. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth*. Juli 1996;77(1):50–8.

Anhang – Messprotokolle

Versuchsprotokoll

<p>Name/Patienten-Code _____ Datei-Name CritLine-Datei _____ Alter: _____ m/w Zugang: li re AV ZV Körpergröße _____ Sollgewicht: _____ Anfangsgewicht _____ Endgewicht: _____ Ausgangswerte: Hkt: _____ % Hb: _____ Plasmaglucoese: _____ Zentrifugen-Hkt: _____ [Plasma-Na⁺]: _____ [Plasma-HCO₃⁻]: _____</p> <p>Position beim Dialyse-Start:</p> <div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px; border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  </div> </div>	<p>Datum _____ Dialyse-Start: _____ Dialyse-Ende: _____</p> <p>Gemessen von: _____</p> <p>Wie dialysepflichtig geworden? <i>[freitext]</i></p> <p><input type="checkbox"/> DM I <input type="checkbox"/> DM II HbA1c: _____ mg/dL <input type="checkbox"/> Raucher <input type="checkbox"/> Hypertonie <input type="checkbox"/> Antihypertensiva</p>				
<p>DM-Anamnese: [Typ I/II, Verlauf, Medikation, Verlauf der Medikation]</p> <p>Wohlbefinden: [zum Einkringeln. Smileys in der Endversion vorhanden: 1 – sehr gut, 2 – gut, 3 – mittelmäßig, 4 – schlecht]</p> <p>Pathologien: Leber: _____ Erythrozytopathien: _____ Gefäße: _____ Herz: _____</p> <p>Raucher-Anamnese: Raucher? Seit: _____ Ex-Raucher seit: _____ Pack-Years: _____ Letzte Mahlzeit: Wann? _____ Was? _____ Üppig? _____ Nahrungsaufnahme während d. Dialyse [bitte erst nach der 2. ICG-Inj. essen!]: _____</p>					
<p>Medikamentenliste:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Präparat</th> <th style="width: 30%;">Dosierung f/m/a/n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 100px;"> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Präparat	Dosierung f/m/a/n			<p>Dialysator: high-flux low-flux K0A Kuf</p> <p>Dialysatglucose: _____</p> <p>Hämodialyse HD / Hämofiltration HDF</p> <p>Dialysattemperatur: _____, _____ °C</p> <p>Zusammensetzung des Dialysates: [Na⁺]: _____ [HCO₃⁻]: _____</p>
Präparat	Dosierung f/m/a/n				

Name/Patienten-Code: _____ Datei-Name CritLine-Datei: _____

1. ICG-Messung:

Zeit: _____ CritLine-Zeit: _____
RR: _____ HF: _____
Blutfluss (Qb): _____ art. Leitungsdruck: _____ ven. Leitungsdruck: _____
UFR: _____ Inrusionsrate: _____ kumuliertes Ultrafiltrationsvolumen: _____
Zentrifugen-HKT: _____
Labor-HKT: _____ (Messart: _____) [Labor-Glucose]: _____ (Messart: _____)
Injizierte ICG-Menge: _____ Injektionszeit: _____ / _____ (Uhrzeit / CritLine-Zeit)
Injektionsort: _____ Markierung am CritLine: _____ Hkt(CritLine): _____
Symptome: _____

2. ICG-Messung:

Zeit: _____ CritLine-Zeit: _____
RR: _____ HF: _____
Blutfluss (Qb): _____ art. Leitungsdruck: _____ ven. Leitungsdruck: _____
UFR: _____ Inrusionsrate: _____ kumuliertes Ultrafiltrationsvolumen: _____
Zentrifugen-HKT: _____
Labor-HKT: _____ (Messart: _____) [Labor-Glucose]: _____ (Messart: _____)
Injizierte ICG-Menge: _____ Injektionszeit: _____ / _____ (Uhrzeit / CritLine-Zeit)
Injektionsort: _____ Markierung am CritLine: _____ Hkt(CritLine): _____
Symptome: _____

3. ICG-Messung:

Zeit: _____ CritLine-Zeit: _____
RR: _____ HF: _____
Blutfluss (Qb): _____ art. Leitungsdruck: _____ ven. Leitungsdruck: _____
UFR: _____ Inrusionsrate: _____ kumuliertes Ultrafiltrationsvolumen: _____
Zentrifugen-HKT: _____
Labor-HKT: _____ (Messart: _____) [Labor-Glucose]: _____ (Messart: _____)
Injizierte ICG-Menge: _____ Injektionszeit: _____ / _____ (Uhrzeit / CritLine-Zeit)
Injektionsort: _____ Markierung am CritLine: _____ Hkt(CritLine): _____
Symptome: _____

4. ICG-Messung:

Zeit: _____ CritLine-Zeit: _____
RR: _____ HF: _____
Blutfluss (Qb): _____ art. Leitungsdruck: _____ ven. Leitungsdruck: _____
UFR: _____ Inrusionsrate: _____ kumuliertes Ultrafiltrationsvolumen: _____
Zentrifugen-HKT: _____
Labor-HKT: _____ (Messart: _____) [Labor-Glucose]: _____ (Messart: _____)
Injizierte ICG-Menge: _____ Injektionszeit: _____ / _____ (Uhrzeit / CritLine-Zeit)
Injektionsort: _____ Markierung am CritLine: _____ Hkt(CritLine): _____
Symptome: _____

Anheften: Labor, Astrup, evtl ausgedruckte Dialysedaten