

**Diplomarbeit**

# **Herzminutenvolumen während der Hämodialyse**

eingereicht von

**Hubert Griessner**

Geb. Dat.: 31.07.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Physiologie und**

**der klinischen Abteilung für Nephrologie – LKH Graz**

unter der Anleitung von

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

**Dr. Werner Ribitsch (Universitätsklinik für Innere Medizin)**

Graz am 05.05.2014

### *Eidesstattliche 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 05.05.2014*

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die es ermöglicht haben dieses Studium zu absolvieren. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die unter anderem für die nötigen finanziellen Mittel sorgten, die im Laufe eines langen Studiums benötigt wurden.

An dieser Stelle möchte ich mich ebenfalls recht herzlich bei meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. Daniel Schneditz und Dr. Werner Ribitsch für die großartige Unterstützung und Betreuung während meiner Arbeit bedanken. Weiters möchte ich mich bei meinen Diplomarbeitkollegen Philipp Schreiner und Mathias Uhlmann für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung .....</b>	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>9</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>10</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration.....</b>	<b>11</b>
1.1.1 Hämodialyse.....	12
1.1.2 Hämofiltration.....	13
1.1.3 Hämodiafiltration .....	13
1.1.4 Gefäßzugang bei chronischer Hämodialyse .....	14
1.1.5 Intradialytische Hypotension .....	15
1.1.6 intradialytisches Monitoring und die Rolle des HMV bei der Hämodialyse.....	17
<b>1.2 Messverfahren für das HMV .....</b>	<b>18</b>
1.2.1 Fick'sches Prinzip .....	19
1.2.2 HMV-Bestimmung mittels Ultraschall .....	20
1.2.3 Bioimpedanz .....	21
1.2.4 Arterielle Pulskonturanalyse.....	22
1.2.5 Indikatorverdünnungsmethoden .....	23
<b>1.3 Indikatordilution bei extrakorporalen Blutbehandlungen .....</b>	<b>25</b>
<b>1.4 Indocyaningrün .....</b>	<b>26</b>
1.4.1 Anwendungsgebiete von ICG.....	27
<b>1.5 Ziele und Hypothesen.....</b>	<b>28</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 CritLine ® III by HemaMetrics.....</b>	<b>30</b>
2.1.1 Digitale Datenaufnahme .....	30
2.1.2 Optische Konzentrationsmessung von ICG.....	31
<b>2.2 In-vitro Versuche .....</b>	<b>33</b>
2.2.1 Versuchsaufbau der in-vitro Versuche.....	34

2.2.2	Messablauf .....	34
2.2.3	Statistische Datenanalyse.....	35
<b>2.3</b>	<b>In-vivo Versuche.....</b>	<b>36</b>
2.3.1	Patientenkollektiv .....	36
2.3.2	Versuchsbedingungen .....	37
2.3.3	Versuchsaufbau der in-vivo Versuche .....	38
2.3.4	Ablauf der Messung .....	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>Java-App zur Berechnung des H<sub>2</sub>MV .....</b>	<b>41</b>
3.1.1	Auslesen der Messdaten .....	41
3.1.2	Messung des H <sub>2</sub> MV.....	42
<b>3.2</b>	<b>In-vitro Versuche .....</b>	<b>46</b>
3.2.1	Extrapolation des absteigenden Schenkels .....	49
3.2.2	Flussgeschwindigkeiten.....	51
<b>3.3</b>	<b>in-vivo Versuche.....</b>	<b>53</b>
3.3.1	Patientendaten.....	53
3.3.2	Dialysebehandlung.....	53
3.3.3	Versuchsdaten.....	54
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>61</b>
<b>4.1</b>	<b>Java-Applikation.....</b>	<b>62</b>
<b>4.2</b>	<b>In-vitro Versuche .....</b>	<b>62</b>
<b>4.3</b>	<b>in-vivo Versuche .....</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	area under the curve
AV-Fistel	arteriovenöse Fistel
DD	Differentialdiagnose
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	at alii, et aliae, et alia
Gl.	Gleichung
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HMV	Herzminutenvolumen
ICG	Indocyaningrün
PiCCO	Puls Contour Cardiac Output, dt. Pulskontur-Herzzeitvolumen
Qb	Blutfluss
UF	Ultrafiltration

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Transportmechanismen im Dialysefilter .....	12
Abb. 2: Diffusion und Filtration an einer semipermeablen Membran (3) .....	14
Abb. 3: DeJager-Krogh Phänomen (9).....	17
Abb. 4: Messung des Blutflusses mittels Doppler-Effekt bzw. Messung des Durchmessers der Aorta mittels Ultraschall (23).....	21
Abb. 5: arterielle Druckkurve.....	22
Abb. 6: Indikator dilutionskurve nach Bolusinjektion.....	25
Abb. 7: Molekularstruktur von ICG (30) .....	26
Abb. 8: ophthalmologische Angiografie mittels ICG (32).....	28
Abb. 9: digitale Datenaufnahme.....	31
Abb. 10: Absorptionsspektrum von ICG (30).....	32
Abb. 11: Versuchsaufbau der in-vitro Messungen.....	34
Abb. 12: Versuchsaufbau in-vivo Messungen. ....	38
Abb. 13: Versuchsaufbau.....	40
Abb. 14: Java Applikation.....	41
Abb. 15: Übersicht Programmablauf .....	42
Abb. 16: Berechnung der ICG Konzentration aus den Hämatokritwerten .....	43
Abb. 17: grüne Linie: Bereich für die Interpolation der Exponentialfunktion, blaue Linie: Extrapolierte Werte durch die Exponentialfunktion .....	44
Abb. 18: Indikator dilutionskurve mit Extrapolation des absteigenden Schenkels.....	45
Abb. 19: Hämatokritdaten .....	46
Abb. 20: Vergleich des gemessenen Kurvenverlaufs (rote Linie) mit dem extrapoliertem Kurvenverlauf des absteigenden Schenkels (hellblaue Dreiecke) .....	47
Abb. 21: Berechnung der AUC und des Blutflusses .....	48
Abb. 22: Programmeinstellungen zur Auswertung der in-vivo Versuche .....	49
Abb. 23: Exemplarische Darstellung einer Dilutionskurve .....	49
Abb. 24: Streudiagramm für die berechneten Flussgeschwindigkeiten .....	50
Abb. 25: Bland-Altman-Plot für Quotient aus berechnetem Fluss. ....	50
Abb. 26: Fehler durch Extrapolation des absteigenden Schenkels .....	51
Abb. 27: Streudiagramm für die berechneten Flussgeschwindigkeiten .....	51
Abb. 28: Bland-Altman-Plot .....	52
Abb. 29: Messfehler der berechneten Blutflüsse aus den extrapolierten Messwerten.....	52

Abb. 30: Hämatokritverlauf bei einer Injektion von 20mg ICG, Versuch Nr. 12-1 .....	54
Abb. 31: Versuch Nr. 12-2, richtige Dilutionskurve (grün);.....	55
Abb. 32: Versuch Nr. 12-3, richtige Dilutionskurve (grün);.....	55
Abb. 33: Versuch Nr. 12-4, richtige Dilutionskurve (grün);.....	56
Abb. 34: Hämatokritmessung bei einer Injektion von 5mg ICG, Versuch 14-3.....	57
Abb. 35: Hämatokritmessung bei einer Injektion von 3mg ICG (Versuch 16-3).....	57
Abb. 36: ICG Konzentration (rote Linie) nach einer Injektion von 5mg ICG.....	58
Abb. 37: Versuch Nr. 13, Messung 4.....	59
Abb. 38: Cardiac Index während der Dialysebehandlung.....	60
Abb. 39: Rezirkulation des Indikators bei extrakorporalen Blutbehandlungen .....	65
Abb. 40: Indikator dilution bei extrakorporaler Blutbehandlung.....	66

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Faktoren für die Berechnung der Exponentialfunktion .....	33
Tab. 2: Ausgangswerte bzw. Einstellungen an der Dialysemaschine .....	35
Tab. 3: Patientenkollektiv .....	37
Tab. 4: Patientendaten.....	53
Tab. 5: Dialyседaten.....	53
Tab. 6: H <sub>MV</sub> während der Dialysebehandlung [L/min] .....	58
Tab. 7: Cardiac Index [L/min/m <sup>2</sup> ] während der Dialysebehandlung .....	59
Tab. 8: Programmeinstellungen .....	59
Tab. 9: Zeit von Injektion des Indikators bis zur Detektion [s] .....	60

## Zusammenfassung

Einleitung: Bei der Hämodialyse wird mittels Ultrafiltration (UF) überschüssiges Plasmavolumen aus dem Körper entfernt. Dies führt primär zu einer Reduktion des Plasmavolumens, was über eine Abnahme des venösen Rückstroms zu einer Verminderung des Herzminutenvolumens (HMV) führt. Dem Körper stehen verschiedene Kompensationsmechanismen zu Verfügung, um trotz dieser Belastung den Blutdruck konstant zu halten. Trotzdem kommt es in ca. 20% der Dialysebehandlungen zu einem symptomatischen Kreislaufkollaps. Das HMV, als Maß für die globale Perfusion des Organismus und der Pumpfunktion des Herzens, stellt einen wesentlichen Faktor zur Beurteilung der hämodynamischen Situation eines Patienten bzw. einer Patientin dar und ist daher bei der Hypovolämie-induzierten Hypotension von besonderem Interesse. Es wurde eine Methode untersucht, die eine Bestimmung des HMV direkt am Patientenbett während einer Hämodialysebehandlung ermöglicht.

Methoden: Die Bestimmung des HMV erfolgt nach den Prinzipien der klassischen Indikatordilution, da sowohl Applikation als auch Messung eines Indikators bei DialysepatientInnen mit einem extrakorporalen Blutkreislauf wesentlich erleichtert sind. Seit mehr als 50 Jahren bietet Indocyaningrün (ICG) als streng intravasaler Indikator ideale Eigenschaften für die Untersuchung der Kreislauffunktion. Die Konzentrationsmessung des Indikators erfolgt nicht-invasiv durch ein optisches Hämatokritmessgerät, welches unter anderem bei einer ICG-empfindlichen Wellenlänge misst. Die selbst erstellte Software zur Online-Datenauswertung und die verwendeten Geräte wurden in Laborversuchen überprüft und dann in klinischen Messungen während der Hämodialyse eingesetzt.

Ergebnisse: Bei den Laborversuchen ergaben sich geringe Fehler bei den Messungen des Blutflusses ( $1.3 \pm 5.2\%$  Standardabweichung). Die Messungen am Patienten bzw. an der Patientin lieferten reproduzierbare aber insgesamt zu niedrige Werte für das HMV. Vermutlich führt die periphere arterio-venöse Fistel bei HämodialysepatientInnen zu einer sehr schnellen Rezirkulation des Indikators und verhindert so die korrekte Isolierung der primären Dilutionskurve von der darauf folgenden Rezirkulation.

Schlussfolgerung: Die durch die arteriovenöse Fistel bedingte rasche Rezirkulation des ICG-Farbindikators führten zu einem Unterschätzen des tatsächlichen HMV von Dialysepatienten. Mathematische Modelle, die noch entwickelt werden müssen, sind notwendig, um den Einfluss der Rezirkulation auf die HMV-Bestimmung mittels

Indikatordilutionsmethode zu berücksichtigen. Bisher vorliegende in-vitro Versuche konnten zeigen, dass diese Methode prinzipiell sehr gute und reproduzierbare Ergebnisse liefert.

## **Abstract**

Introduction: During hemodialysis excess body water is removed from the body by ultrafiltration leading to a decrease in plasma volume. This decrease reduces the venous return, the cardiac output, and, without compensation, the arterial blood pressure. In spite of numerous compensatory mechanisms acting to prevent a sudden drop of blood pressure such as increasing heart rate intradialytic hypotension still occurs in about 20% of dialysis treatments. Adequate cardiac output is essential for global perfusion and therefore its magnitude is of special interest in patients with hypovolemia induced hypotension. We explored a new method to measure cardiac output during hemodialysis.

Methods: The extracorporeal system used during hemodialysis provides the possibility to assess cardiac output by non-invasive means using classic indicator dilution techniques. Indocyanin green is such a classic dye used for hemodynamic measurements. It is exclusively removed from the vascular system by the liver and stays within the vascular system due to its high level of protein binding. Because optical hematocrit measurements are sensitive to ICG, a commercial optical device primarily used to measure hemoconcentration during hemodialysis was used to measure ICG-concentration in extracorporeal blood. Software for on-line analysis was developed and evaluated in in-vitro studies. The method was then tested in patient studies.

Results: Laboratory experiments trying to measure the blood flow using indicator dilution technique showed very little bias between experimental and measured blood flows ( $1.3\% \pm 5.2\%$  standard deviation). The results from patient trials showed reproducible values within one series of tests. However, the calculated cardiac output was considerably lower than anthropometric estimates. A possible explanation for this discrepancy is the presence of the large peripheral arterio-venous shunt. The AV-Shunt provides fast recirculation of indicator thereby complicating the separation of the first indicator transit from subsequent recirculations. This leads to a systematic underestimation of calculated cardiac output.

Conclusion: The special vascular situation in hemodialysis patients using an arterio-venous fistula implicates a systematic difficulty to analyse arterial indicator dilution curves.

Further investigations need to be done to obtain valid results. The laboratory experiments showed that method provided exact and reproducible results.

## 1 Einleitung

### 1.1 Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration

Die Dialyse ist ein Blutreinigungsverfahren, welches bei Nierenversagen als Ersatzverfahren angewendet wird. Die Dialysetherapie ersetzt teilweise die physiologische Nierenfunktion und verhindert so den Tod durch Urämie, der bei komplettem Ausfall der Niere nach ein bis vier Wochen eintritt.

In Analogie zur Nierenfunktion erfüllen extrakorporale Blutreinigungsverfahren folgende Aufgaben:

- Elimination endogener bzw. exogener Giftstoffe
- Regulation des Elektrolyt- und Säure Basenhaushalt
- Regulation des Volumenhaushalts

Filtration, Diffusion bzw. Osmose (Abb. 1) sind im Dialysefilter die wichtigsten Transportmechanismen für diese Aufgaben. Bei der Hämo-Filtration werden gelöste bzw. ungelöste Stoffe durch eine semipermeable Membran entlang eines hydrostatischen Druckgradienten mit dem ultrafiltrierten Wasser entfernt (=Konvektion oder solvent drag). Bei der Diffusion gelangen gelöste Teilchen entlang eines Konzentrationsgradienten vom Ort höherer zum Ort niedriger Teilchen-Konzentration; physikalische Grundvoraussetzung dafür ist die brownsche Molekularbewegung. Bei der Dialyse erfolgt dieser Konzentrationsausgleich zwischen Blut und Dialysat. Von der Diffusion sind Moleküle ausgeschlossen, deren Größe die Porengröße der Membran überschreitet. Beim osmotischen Transport fließt Flüssigkeit über die Membran vom Ort der niedrigeren Konzentration zum Ort der höheren Konzentration einer osmotisch wirksamen Substanz wie z.B. Glukose. (1)

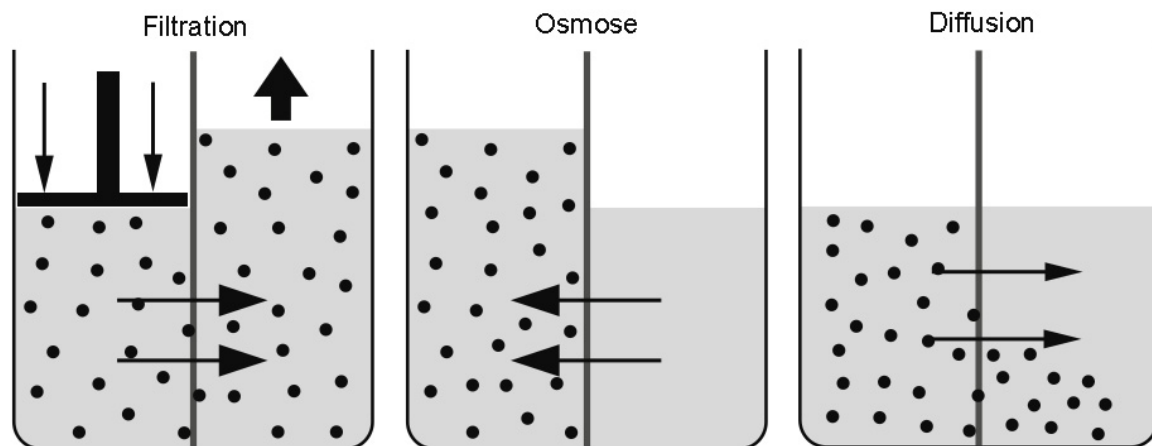


Abb. 1: Transportmechanismen im Dialysefilter

### 1.1.1 Hämodialyse

Bei diesem Verfahren findet ein Stoff- und Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Dialysat, welche durch eine semipermeable Membran getrennt sind, statt. Es kommt zu einem Konzentrationsausgleich von kleinmolekularen Substanzen (Diffusion, Abb. 2), d.h. Elektrolyte und harnpflichtige Substanzen wandern vom Ort der höheren Konzentration (Blut) zum Ort der niedrigeren Konzentration (Dialysat). Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt im Wesentlichen von der Membranoberfläche, dem Konzentrationsunterschied und der Summe der Stofftransportwiderstände im Blut ab.

Durch das Gegenstromprinzip entsteht ein Konzentrationskoeffizient für Urämietoxine über die gesamte Membranfläche. An der Permeation können lediglich Substanzen teilnehmen, deren Größe die Porengröße des Dialysefilters nicht überschreiten. Bei Dialyseverfahren werden semipermeable Membranen genutzt, welche für Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 25000 Dalton durchlässig sind. Die Verwendung von semipermeablen Membranen mit einer definierten Porengröße verhindert aber auch, dass proteingebundene Toxine aus dem Blut entfernt werden. Ein weiterer Nachteil ist, dass Verunreinigungen aus dem Dialysat (z.B. Pyrogene) auch in das Blut übertreten können. Die Harnstoffextraktion aus dem Blut liegt bei ausreichender Dialysatorgröße bei ca. 80%. Im Gegensatz dazu erfolgt die Diffusion von großen Molekülen nur sehr langsam.

Der osmotische Druck führt dazu, dass, je nach Konzentrationsdifferenz, Wasser von der Dialysatseite auf die Blutseite fließt und umgekehrt (Osmose).

Durch das Anlegen eines hydrostatischen Druckes an der Filtermembran (Filtration) wird im Zuge der intermittierenden Hämodialyse Plasmawasser durch Ultrafiltration (UF, Entfernung von Flüssigkeit entlang eines hydrostatischen Druckgradienten =

Transmembrandruck) aus dem Kreislauf entfernt. Im Filtrat von ca. 2–3 Liter sind auch Urämietoxine enthalten (durch Konvektion), die für die Gesamtentgiftung jedoch kaum eine Rolle spielen. Bei diesem Verfahren wird eine sehr gute Elimination von kleinmolekularen Stoffen erreicht. (2, 3)

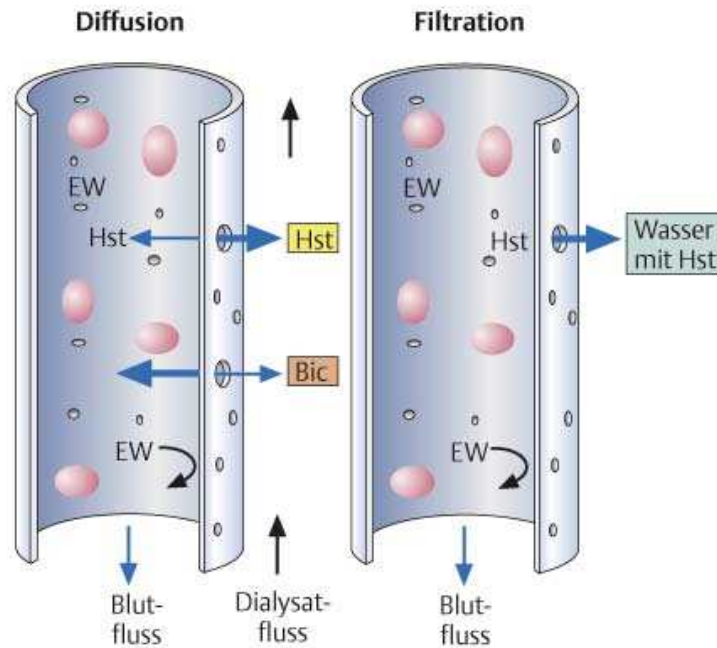
### **1.1.2 Hämofiltration**

Bei der Hämofiltration werden durch Filtration (Abb. 2) bzw. Konvektion Flüssigkeit und gelöste Stoffe aus dem Blut entfernt. Im Gegensatz zur Hämodialyse wird bei diesem Verfahren kein Dialysat verwendet. Durch Anlegen eines hydrostatischen Druckes auf der Blutseite wird Ultrafiltrat über einen Hämofilter ausgepresst und filtergängige Stoffe werden mitentfernt. Während einer Behandlung werden ca. 10-60 Liter Plasmavolumen filtriert. Bei diesen großen Mengen an Ultrafiltrat spielt auch die Konvektion bei der Entgiftung eine wichtige Rolle und steigert dadurch vor allem die Clearance großer und mittlerer Moleküle. Ob die erhöhte Clearance großer Moleküle langfristig einen Vorteil bringt, ist weiterhin unklar.

Zur Verhinderung einer Hypovolämie ist eine Volumensubstitution notwendig. Als Ersatz für die entfernte Flüssigkeit dient eine sterile Elektrolytlösung, welche vor (Prädilution) bzw. nach (Postdilution) dem Filter verabreicht wird. Im Vergleich zur Hämodialyse werden niedermolekulare Substanzen schlechter und mittelmolekulare Substanzen besser eliminiert. (1-3)

### **1.1.3 Hämodiafiltration**

Hierbei werden die beiden Verfahren Hämodialyse bzw. Hämofiltration kombiniert. Durch die Verwendung einer hochpermeablen Membran oder die Erhöhung des hydrostatischen Drucks wird eine hohe Ultrafiltrationsmenge erreicht. Die Hämodiafiltration eignet sich für die Elimination von niedermolekularer als auch mittelmolekularer Substanzen.



**Abb. 2: Diffusion und Filtration an einer semipermeablen Membran, Hst = Harnstoff, EW = Eweis, Bic = Bicarbonat (3)**

#### 1.1.4 Gefäßzugang bei chronischer Hämodialyse

Grundvoraussetzung für extrakorporale Blutreinigungsverfahren ist ein Gefäßzugang. Für eine effektive intermittierende Hämodialyse ist ein Blutfluss von 250 – 400 mL/min durch die Dialysemaschine notwendig.

Am häufigsten werden native Shuntmöglichkeiten als Gefäßzugang für extrakorporale Nierenersatzverfahren genutzt. Bei dieser Fistel wird chirurgisch eine Anastomose zwischen einer Arterie und einer Vene hergestellt. Meist wird eine große Unterarmvene mit einer Unterarmarterie verbunden. Der dadurch erhöhte Blutdruck bzw. Blutfluss in der Vene führt zur Erweiterung bzw. einer Zunahme der Wandstärke. Diese Veränderungen haben zur Folge, dass die arterialisierte Vene jahrelang mehrmals die Woche mit großlumigen Kanülen punktiert werden kann. Anfangs liegt der Blutfluss im Shunt bei ca. 200 bis 300 mL/min, steigt aber mit zunehmender venöser Dilatation auf Werte von ca. 800 mL/min an, in Einzelfällen können Blutflüsse bis zu 3 L/min erreicht werden. (1) Um diesen Shuntfluss zu kompensieren ist ein erhöhtes HMV notwendig. In nur wenigen Fällen ist eine Herzinsuffizienz durch diese erhöhte Volumenbelastung nachgewiesen. Bei bestehender Herzinsuffizienz und einem Shuntvolumen größer 20 % des HMV kann eine Shuntrosselung mittels chirurgisch platzierte Schlinge zur Reduktion des Shuntflusses eingebracht werden. (3)

Synthetische Gefäßprothesen kommen erst zum Einsatz, wenn das Anlegen einer nativen Fistel nicht möglich ist. Besonders bei Diabetikern bzw. Diabetikerinnen und PatientInnen mit arterieller Verschlusskrankheit mit primär schlechten Gefäßverhältnissen ist die Anlage einer synthetischen Gefäßprothese notwendig. Künstliche Shunts besitzen in der Regel eine kürzere Lebensdauer und eine höhere Infektions- und Thromboserate als native Shunts.

Bei PatientInnen, bei denen weder eine native noch eine synthetische Fistelanlage möglich ist oder die Zeit bis zur Punktionsfähigkeit des Shunts überbrückt werden muss, kann alternativ ein permanenter zentraler Venen-Verweilkatheter eingesetzt werden. Dieser Gefäßzugang ist sofort nach Anlage verwendbar und daher auch in Akutsituationen gut geeignet. Im Vergleich zu den anderen Zugängen sind die Blutflussraten relativ gering und liegen im Mittel bei ca. 240 mL/min. Infektionen und Okklusionen zählen zu häufigen Langzeitkomplikationen dieses Zugangs. (1-3)

### **1.1.5 Intradialytische Hypotension**

Mit 20 - 55% stellt die hämodynamische Instabilität eine der häufigsten Komplikationen während der Dialyse dar. An erster Stelle steht der Blutdruckabfall, wesentlich seltener kommt es zur intradialytischen Hypertonie. (4) Je nach Hydrierungszustand wird dem Patienten oder der Patientin eine Flüssigkeitsmenge von ca. 2-4 L während einer Behandlung entzogen. Es ist nicht verwunderlich, dass dieser unphysiologische Flüssigkeitsverlust vom Körper nicht sofort kompensiert werden kann. Das Auftreten einer Hypotension während der Dialyse hängt stark von der filtrierten Flüssigkeitsmenge und der Dialysedauer ab. Je schneller und je mehr Volumen entzogen wird, desto schwerer kann der Körper auf diese Veränderung reagieren. (5)

Kardiale Kompensationsmechanismen, Plasma refilling, passive Venenkonstriktion und eine aktive Erhöhung des arteriellen Tonus stellen die wichtigsten Gegenmaßnahmen des Körpers auf diesen Flüssigkeitsentzug dar.

#### **1.1.5.1 Kardiale Kompensationsmechanismen**

Durch eine Studie an Hunden konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der Herzfrequenz bei Hypovolämie, aufgrund von Blutverlusten, nur marginale Veränderungen des HMV verursacht (6). Die klinische Relevanz der gesteigerten Kontraktilität bei Hypovolämie ist nach wie vor nicht geklärt. Es scheint, dass bei Hypovolämie die Höhe des HMV hauptsächlich von der kardialen Füllung abhängig ist.

Das Herz kann nicht mehr auswerfen als zugeführt wird, eine Optimierung der Pumpfunktion führt in dieser Situation daher nur zu einer geringen Verbesserung.

Die meisten PatientInnen im Endstadium von Nierenerkrankungen leiden an einer diastolischen Funktionsstörung, die sich besonders bei vermindertem Füllungsdruck des Herzens auf das HMV auswirkt. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Kalziumkanalblockern bei diesen PatientInnen die diastolische Funktionsstörung verbessert und das Auftreten einer intradialytischen Hypotension verringert. (7)

#### *1.1.5.2 Plasma Refilling*

Wird während einer Dialysebehandlung keine Flüssigkeit entzogen, tritt eine intradialytische Hypotension kaum auf. Diese Tatsache verdeutlicht, dass letztendlich Hypotension hauptsächlich eine Folge der reduzierten Vorlast im Herzen ist. Initial wird das entfernte Plasmavolumen durch Flüssigkeit aus dem Interstitium ersetzt (refilling). Wird das gesamte intravasale Plasmawasser entfernt, ändert sich das Blutvolumen typischerweise nur um 5 bis 20%. (8, 9) Durch UF wird das intravasale und extravasale Volumen reduziert. Obwohl der Ausgleich durch Diffusion zwischen diesen beiden Kompartimenten sehr rasch erfolgt, benötigt der Prozess der Reabsorption etwas Zeit. Die treibende Kraft ist der steigende onkotische Druck, der durch UF von proteinfreiem Filtrat entsteht. Zu Beginn der Behandlung wird daher kaum ein Flüssigkeitsshift stattfinden, dafür wird dieser nach Beendigung der UF eine gewisse Zeit anhalten. Möchte man einen normovolämen Zustand des Patienten bzw. der Patientin erreichen, ist es daher notwendig den Patienten bzw. die Patientin kurzzeitig in einen hypovolämen Zustand zu bringen. Bei stark volumenexpandierten PatientInnen ist die Compliance des interstitiellen Raumes sehr groß, daher wirkt sich eine Verringerung des Volumens kaum auf den Blutdruck aus. Wird bei normalem Flüssigkeitszustand weiter ultrafiltriert, sinkt die Plasma-Refilling-Rate und die Gefahr eines Blutdruckabfalles nimmt zu. (5)

#### *1.1.5.3 Venöse Kapazität*

Ein Großteil des Blutvolumens ist im venösen System gespeichert. Dieser Anteil ist sehr variabel und kann im Falle einer Hypovolämie durch Zentralisation den venösen Rückstrom verbessern. Die venöse Füllung hängt wesentlich vom arteriellen Zufluss ab. Nimmt der arterielle Fluss zu, steigt sowohl der Fluss als auch der Druck im venösen System (Abb. 3 A). Bei Abnahme des arteriellen Flusses sinken Fluss und Druck in den Venen und es kommt zur passiven Retraktion der Venenwände, wodurch ein Teil des

venös gespeicherten Blutes Richtung Herzen weiterströmt (Abb. 3 B). Dieser Mechanismus wird als DeJager-Krogh Phänomen bezeichnet. (9)

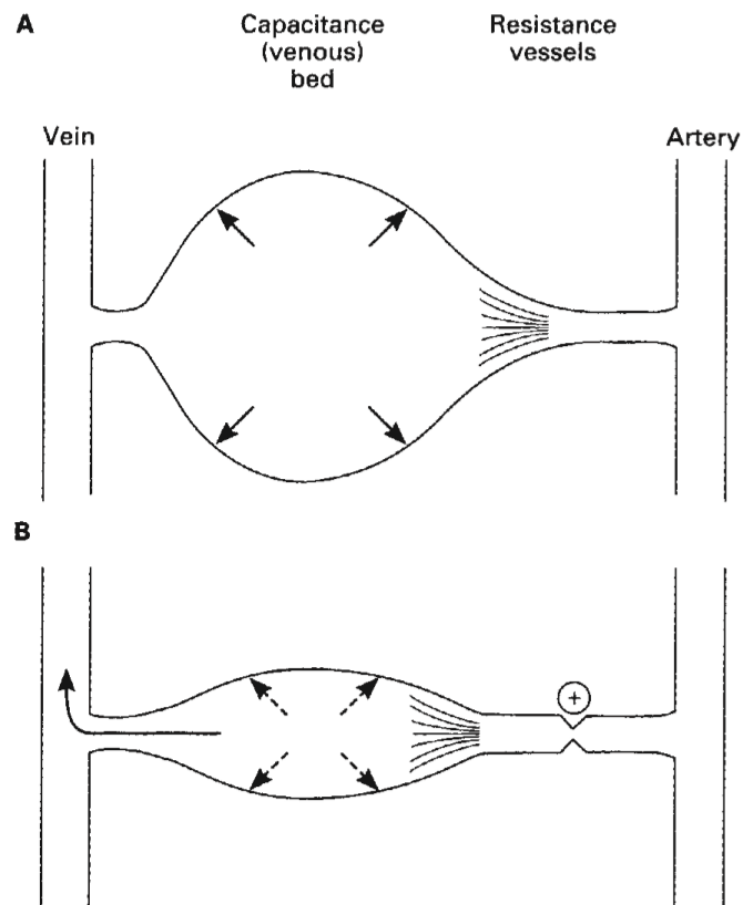


Abb. 3: DeJager-Krogh Phänomen (9)

Durch Erhöhung des Gefäßwiderstands im Splanchnikusgebiet bzw. der Haut steht dem Körper mehr Flüssigkeit für die Kompensation einer Hypovolämie zur Verfügung. Das Splanchnikusgebiet fasst das Zirkulationsgebiet von Leber, Milz und Eingeweide zusammen. Die Verringerung der Splanchnikusperfusion bei Hypovolämie wurde in einigen Studien bestätigt. (10)

### 1.1.6 intradialytisches Monitoring und die Rolle des HMV bei der Hämodialyse

Das häufige Auftreten von intradialytischer Hypovolämie und darauffolgender hypotensiver Krise sorgen für ein großes Interesse an Methoden zur quantitativen Bestimmung hämodynamischer Größen. Ein intradialytisches Monitoring mit dem Ziel diese Komplikationen zu verhindern, sollte folgende Faktoren bestimmen können: das zirkulierende Blutvolumen, das HMV und den peripheren Widerstand (11).

Wie sich das HMV während der Dialyse bzw. während dieser Krisen verhält, wird in der Routine nicht gemessen. In der Routine werden lediglich Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt. Das Blutvolumen-Monitoring, bei dem die relative Änderung des Blutvolumens durch eine intradialytische Hämatokritmessung berechnet wird, erzielte keine Verringerung der intradialytischen Hypotensionen. (12)

Der arterielle Blutdruck ( $P_{art}$ ) ist abhängig vom totalen peripheren Widerstand ( $TPR$ ) und dem Herzminutenvolumen ( $HMV$ ) bzw. von der Herzfrequenz ( $f$ ) und dem Schlagvolumen ( $V_s$ ).

$$P_{art} = TPR * HMV = TPR * f * V_s \quad \text{Gl. 1}$$

Intradialytische Hypotension scheint die Folge des reduzierten HMV aufgrund reduzierter kardialer Füllung zu sein. Bereits in einer Studie von M. Chaignon et al. 1981 (13) wurde eine Verringerung des enddiastolischen Volumens, des Schlagvolumens und des HMV um etwa 20% beschrieben. Die Ejektionsfraktion bleibt während der Hämodialyse unverändert. Die Reduktion des HMV ist nicht Folge einer verminderten Herztätigkeit, sondern hauptsächlich durch die Volumenreduktion während der Dialyse erklärbar. In dieser Studie wurde ebenfalls festgestellt, dass das enddiastolische Volumen im linken Ventrikel im Verhältnis zum Blutvolumen stärker abnimmt. Bei einer Reduktion des Blutvolumens um 10% sinkt das enddiastolische Blutvolumen im linken Ventrikel um ca. 20%. M. Chaignon et al. vermuten, dass, neben dem Flüssigkeitsverlust, die Blutumverteilung in Richtung Lungenkreislauf eine entscheidende Rolle in der Reduktion des HMV spielt, wobei eine Vielzahl anderer Faktoren, wie z.B. Verringerung des Gefäßtonus, ebenfalls eine Rolle spielen könnten. (13)

## 1.2 Messverfahren für das HMV

Das Herzminutenvolumen ( $HMV$ ) berechnet sich aus dem Schlagvolumen ( $SV$ ) und der Herzfrequenz ( $HF$ ).

$$HMV = SV * HF \quad \text{Gl. 2}$$

Es ist ein Maß für die Pumpleistung des Herzens und stellt damit eine zentrale hämodynamische Messgröße dar. Die Hauptaufgabe des Kreislaufsystems ist die ausreichende Versorgung der Organe mit Blut und damit Sauerstoff. Die dadurch entstehenden Drücke zu messen ist einfach und wird in der Routine häufig durchgeführt,

während die Flussmessung nach wie vor methodisch aufwändig ist und deshalb nur bei wenigen PatientInnen durchgeführt wird. (14)

In Ruhe beträgt das HMV in etwa 4,5 - 6,0 L/min, unter Belastung kann sich dieses beim Herzgesunden auf ca. 25 L/min steigern. Der Herzindex (Cardiac Index) bezieht das HMV auf die Körperoberfläche. Für die Berechnung der Körperoberfläche ( $A$ ) wird in einigen Leitlinien die Mosteller-Formel (15) (Gl. 3) auf Grund ihrer Genauigkeit empfohlen (16, 17). Diese Formel berechnet die Körperoberfläche aus der Körpergröße ( $h$ ) und dem Körpergewicht ( $m$ ). Die untere Normgrenze für den Cardiac Index liegt bei 2,5 L/min/m<sup>2</sup> (18, 19).

$$A = \frac{1}{60} \sqrt{\frac{h}{[cm]} + \frac{m}{[kg]}} * [m^2] \quad \text{Gl. 3}$$

Je nach Anforderungen werden in der klinischen Praxis verschiedene Methoden zur Bestimmung des HMV angewendet. Die Methoden weisen dabei große Unterschiede in Genauigkeit, Invasivität und Kontinuität auf.

### 1.2.1 Fick'sches Prinzip

Die Theorie dieses Verfahrens wurde bereits 1870 von Adolf Fick zum ersten Mal vorgestellt (Übersichtsarbeit (20) ). Es sollte jedoch weitere 30 Jahre bis zur ersten praktischen Durchführung dauern. Das Fick'sche Prinzip ist im Grunde ein Indikatordilutionsverfahren bei dem der über den Respirationstrakt aufgenommene Sauerstoff ( $\dot{V}_{O_2}$ ) als Indikator dient. Gemäß dem Prinzip der Massenerhaltung ist die aufgenommene Menge an Sauerstoff ins Blut gleich dem HMV mal der Differenz aus arterieller Sauerstoffkonzentration ( $c_{O_2art}$ ) und pulmonalarterieller Sauerstoffkonzentration ( $c_{O_2pa}$ ).

$$\dot{V}_{O_2} = HZV * (c_{O_2art} - c_{O_2pa}) \quad \text{Gl. 4}$$

Für das HMV ergibt sich daher folgender Zusammenhang:

$$HMV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(c_{O_2art} - c_{O_2pa})} \quad \text{Gl. 5}$$

Gl. 4 und Gl. 5 setzen einen Gleichgewichtszustand der Messgrößen (stationärer Zustand = steady state) voraus. Aufgrund der geringen Speicherkapazität von O<sub>2</sub> stabilisiert sich die

Sauerstoffkonzentration beim Übergang zu einem neuen Gleichgewichtszustand sehr schnell. Die Speicherkapazität von CO<sub>2</sub> ist wesentlich größer, somit dauert das Erreichen des steady states länger, weshalb beim Fickschen Prinzip O<sub>2</sub> und nicht CO<sub>2</sub> als Indikator dient. (21)

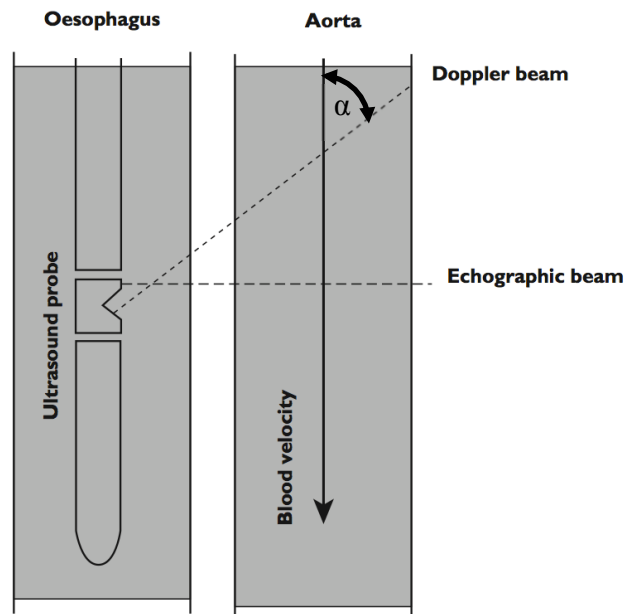
Der aufgenommene Sauerstoff wird spirometrisch bestimmt. Der arterielle bzw. pulmonalarterielle Sauerstoffgehalt wird mittels arterieller bzw. pulmonalarterieller Blutprobe gemessen.  $C_{O_2art}$  kann an irgendeiner Arterie des Systemkreislaufes gemessen werden, da sich die Sauerstoffkonzentration des Blutes auf dem Weg von der Lunge zu den Arterien praktisch nicht ändert. Aufgrund der unterschiedlichen Sauerstoffkonzentration von unterer und oberer Hohlvene kann jedoch bei mangelnder Durchmischung des Blutes die Sauerstoffkonzentration im rechten Vorhof stark variieren. Zur Minimierung der Fehlerquellen hat sich daher die Blutentnahme aus der Pulmonalarterie durchgesetzt. Auch bei optimalen Messungen wurden bei wiederholten Abnahmen Schwankungen der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz von über 40% beschrieben. (20-22)

### 1.2.2 HMV-Bestimmung mittels Ultraschall

Diese Verfahren basieren auf dem Doppler Effekt. Wird ein Ultraschallkopf auf ein Gefäß gerichtet, reflektieren die strömenden roten Blutkörperchen die Schallwellen abhängig von der Geschwindigkeit in einer anderen Frequenz. Diese Frequenzverschiebung ( $\Delta f$ ) wird genutzt um die Flussgeschwindigkeit ( $v$ ) zu berechnen.

$$v = f * C(2 * f * \cos(\alpha)) \quad \text{Gl. 6}$$

$C$  ist die Geschwindigkeit,  $f$  die Frequenz des Ultraschallsignals im Blut,  $\alpha$  entspricht dem Winkel zwischen Ultraschallkopf und Flussrichtung des Blutes (Abb. 4). Da in der Aorta kein konstanter Blutfluss vorliegt, ist es notwendig, das Integral der Flussgeschwindigkeit über die Zeit zu berechnen. Für die Berechnung des Schlagvolumens muss zusätzlich die Größe des Gefäßquerschnitts bekannt sein. Dieser kann entweder mittels Ultraschall gemessen oder aus Nomogrammen entnommen werden.



**Abb. 4: Messung des Blutflusses mittels Doppler-Effekt bzw. Messung des Durchmessers der Aorta mittels Ultraschall (23)**

Für die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta ergeben sich verschiedene Zugangsmöglichkeiten: transthorakal, transösophageal oder transtracheal. Der transösophageale Zugang wird intraoperativ und auf Intensivstationen am häufigsten angewendet. In der Regel wird der Blutfluss in der Aorta descendens distal des Aortenbogens gemessen. Vorteil dieses Zugangs ist die kurze Distanz zwischen Schallkopf und Zielgebiet der Messung. Über Korrekturfaktoren wird berücksichtigt, dass nicht das ganze Schlagvolumen die Aorta descendens passiert. Die ösophageale Doppler-Technik wurde inzwischen in zahlreichen Studien mit Referenzmethoden verglichen, diese ergaben jedoch sehr unterschiedliche Ergebnisse. (20, 24)

### 1.2.3 Bioimpedanz

Dieses Verfahren beruht auf der elektrischen Widerstandsänderung des Thorax bzw. den unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeiten der einzelnen Gewebe. Die elektrische Bioimpedanz erfasst den elektrischen Widerstand für hochfrequenten Wechselstrom des gesamten Thorax. Der elektrische Widerstand ist proportional zum Flüssigkeitsanteil im Thorax. Blut stellt den besten elektrischen Leiter im Thorax dar, daher sinkt mit zunehmendem Flüssigkeitsanteil der elektrische Widerstand. Bei jeder Systole nimmt der Flüssigkeitsgehalt um das Schlagvolumen ab, die Impedanz steigt entsprechend. Die Thoraximpedanz hängt jedoch auch von anderen Faktoren wie z.B. von atemabhängigen Schwankungen des intrathorakalen Blutflusses sowie von Veränderungen des

extravaskulären Lungenwassers ab. Bei Bewegungen des Patienten bzw. der Patientin entstehen sehr leicht Bewegungsartefakte. Der größte Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Messung nicht invasiv durchgeführt wird. In einigen Untersuchungen zeigten sich gute Übereinstimmungen mit der Thermodilutionsmessung in anderen wurden jedoch erhebliche Unterschiede festgestellt. (24)

#### 1.2.4 Arterielle Pulskonturanalyse

Die arterielle Pulskonturanalyse beruht auf der Windkesseltheorie des deutschen Physiologen Otto Frank (Übersichtsarbeit (24)). Bei dieser Theorie werden die Aorta und die proximalen Arterien als Windkessel angesehen, welche in der Systole gefüllt und in der Diastole wieder entleert werden. Auf Basis dieses Modells und in Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz ergibt sich für das Schlagvolumen ( $SV$ ) folgender Zusammenhang:

$$SV = \frac{AUC}{Z_{Ao}} \quad \text{Gl. 7}$$

$AUC$  entspricht der Fläche unter der Druckkurve (Abb. 5) während der Systole,  $Z_{Ao}$  der Impedanz der Aorta.

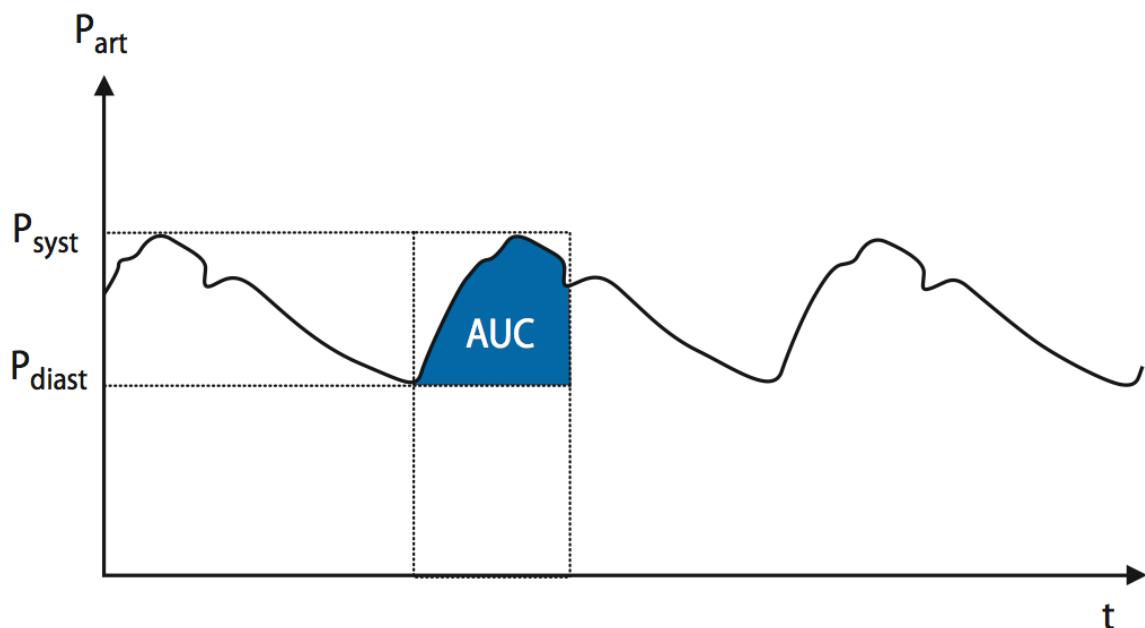


Abb. 5: arterielle Druckkurve,  $AUC =$  Fläche unter der Kurve,  $P_{syst} =$  systolischer Druck,  $P_{diast} =$  diastolischer Druck

Im Cz-Modell von Wesseling (Übersichtsarbeit (24)) wurden weitere Faktoren berücksichtigt um druckabhängige nicht lineare Veränderungen des Aortendurchmessers zu korrigieren bzw. Reflexionen aus der Peripherie auszugleichen. Durch die Integration

dieser Korrekturfaktoren ist es möglich anstelle des Druckverlaufes in der Aorta den Verlauf einer beliebigen Arterie zu verwenden. Für die Bestimmung des absoluten Schlagvolumens bzw. dem HMV ist immer eine initiale Kalibrierung mit einem Referenzverfahren notwendig. Diese Tatsache stellte in der Vergangenheit die entscheidende Limitation dieser Methode dar. (24)

### 1.2.5 Indikatorverdünnungsmethoden

1897 stellte John Neil Steward eine Methode zur Flussmessung durch kontinuierliche Indikatorinfusion vor, welche heute als „Steward Principle“ bezeichnet wird. 1913 adaptierte Henriques diese Methode und ersetzte die kontinuierliche Infusion durch eine Bolusinjektion. Vermutlich aufgrund des ungünstigen Zeitpunkts kurz vor Ausbrechen des 1. Weltkriegs und aufgrund der „langweiligen“ Darstellung seiner Ergebnisse in Tabellen, wurde dieser neuen Methode in den Folgejahren wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Erst als Hamilton in den späten 1920ern die eleganten Dilutionskurven seiner Versuche mit Farbindikatoren publizierte, stieg das Interesse an dieser Methode. Diese Technik wird heute noch als Steward-Hamilton-Indikator-Dilutionstechnik bezeichnet, obwohl diese fairerweise Steward-Henriques-Indikator-Dilutionstechnik heißen müsste. (20, 25)

Diese klassische Methode wird heute noch zur Messung von Verteilungsvolumen und Flüssen verwendet. Das Prinzip besteht darin, in einem Kreislaufsystem dem zufließenden Blut eine gewisse Indikatormenge zuzugeben und stromabwärts den Konzentrationsverlauf über die Zeit zu messen, um daraus Rückschlüsse auf den Blutfluss zu bekommen. Ein idealer Indikator sollte dabei folgende Eigenschaften erfüllen:

- homogene Durchmischung mit dem Blut
- Konzentration intravasal messbar
- rasche Elimination um wiederholte Messungen nicht zu beeinträchtigen
- ohne Gesundheitsrisiko

Verschiedenste Indikatoren können für dieses Verfahren verwendet werden: Wärme, Gase (siehe Fick'sches Prinzip), radioaktive Stoffe, Lithium sowie Farbstoffe (z.B. Indocyaningrün - ICG). Diese Indikatoren können entweder als Bolus oder kontinuierlich injiziert werden. Wird eine bestimmte Menge eines Indikators ( $m_0$ ) in ein konstantes Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) eingebracht, entspricht die Konzentration des Indikators ( $c_0$ ) gemäß dem Prinzip der Massenerhaltung:

$$c_0 = \frac{m_0}{V_d} \quad \text{Gl. 8}$$

Für die Berechnung des HMV wird ebenfalls dieses Prinzip angewendet. Die injizierte Indikatormenge ( $m_{ein}$  muss stromabwärts in ihrer Gesamtmenge wieder erscheinen ( $m_{aus}$ ). Somit gilt:

$$m_0 = m_{ein} = m_{aus} \quad \text{Gl. 9}$$

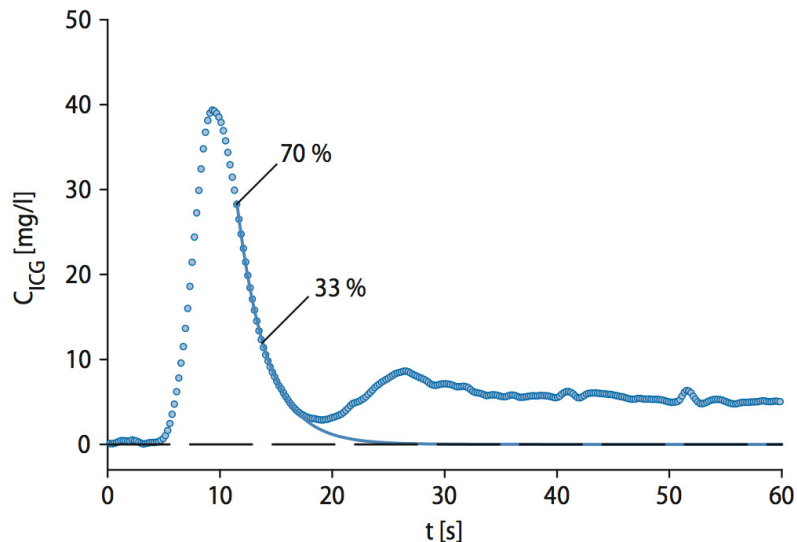
Für die Bolusinjektion ergibt sich somit folgende Formel:

$$m_{ein} = \int_0^{\infty} m_{aus}(t) dt = \int_0^{\infty} F(t) * c(t) dt \quad \text{Gl. 10}$$

Unter der Annahme, dass der Blutfluss ( $F(t)$ ) während einer Messung annähernd konstant ist, gilt für den Blutfluss:

$$F = \frac{m_0}{\int_0^{\infty} c(t) dt} \quad \text{Gl. 11}$$

Bei den Indikatordilutionsverfahren ist es nicht entscheidend an welcher Stelle die Injektion des Indikators erfolgt bzw. an welcher Stelle die Konzentration gemessen wird, solange der Indikator vollständig durchgemischt wird. Bei der Messung des HMV wird der Indikator in eine Vene eingebracht und im rechten Ventrikel mit dem restlichen Blut vermischt. Die Fläche unter der Dilutionskurve ist in allen arteriellen Gefäßen gleich groß. Bleibt zumindest ein Teil des Indikators im Kreislauf erhalten, tritt ein Rezirkulationsphänomen auf. Nach einer Bolusinjektion entsteht neben der primären Dilutionskurve oft ein zweiter oder auch dritter Gipfel der durch die Rezirkulation des Indikators entsteht (Abb. 6).



**Abb. 6: Indikatorerdilutionskurve nach Bolusinjektion. Der Bereich zwischen 70% und 33% wird für die Extrapolation des abfallenden Schenkels genutzt.**

Da für die Berechnung des HMV ausschließlich der erste Gipfel relevant ist, wird zur Elimination des Rezirkulationphänomens eine Extrapolation des abfallenden Schenkels des ersten Gipfels durchgeführt. Die Extrapolation des abfallenden Schenkels folgt unter der Annahme eines exponentiellen Abfalls. (14, 20)

### 1.3 Indikatorerdilution bei extrakorporalen Blutbehandlungen

Der periphere arteriovenöse Shunt von HämodialysepatientInnen bietet ideale Voraussetzungen um zentrale hämodynamische Parameter wie HMV und Blutvolumen über Indikatorerdilutionsmethoden zu bestimmen (26). Für die Messung dieser Parameter stehen verschiedenste Indikatoren zu Verfügung. Beim Einsatz von Indikatoren die ausschließlich von der Leber abgebaut werden, können zusätzliche Informationen über die Leberdurchblutung bzw. Leberfunktion gewonnen werden. Diese Parameter sind bei extrakorporalen Blutbehandlungen für die Beurteilung der Hämodynamik von besonderem Interesse.

Bei extrakorporalen Blutbehandlungen ist die Applikation als auch die Messung eines Indikators wesentlich erleichtert. So können Messungen für klinische relevante Informationen durch die Nutzung des extrakorporalen Kreislaufs nicht-invasiv durchgeführt werden.

Durch die Applikation des Indikators in den venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs fließt dieser in den Dialysehunt über die Venen in das Herz. Vom Herz fließt ein Teil über den Dialysehunt in den arteriellen Schenkel des extrakorporalen Systems. Je

nach Indikator kann über eine Messkammer im arteriellem Schenkel z.B. eine optische Konzentrationsmessung nichtinvasiv und kontinuierlich durchgeführt werden.

#### 1.4 Indocyaningrün

Indocyaningrün (ICG) ist ein klassischer Farbstoff (Abb. 7), der durch Bestimmung der Farbstoff-Clearance unter anderem für die Messung des HMV, des Plasmavolumens und der Leberfunktion eingesetzt wird. (27-29) Diese Messungen erfordern eine kontinuierliche Bestimmung der Indikatorkonzentration im arteriellen Blut. Durch neue optische Methoden, welche eine kontinuierliche und nicht invasive Messung der Farbstoffkonzentration ermöglichen, wurde die Verwendung von ICG zunehmend interessanter. Optische Messungen an der Fingerspitze bzw. am Ohrläppchen sind aufgrund der hohen Artefaktanfälligkeit jedoch nur eingeschränkt für diese Messungen geeignet.

ICG wird als Pulver geliefert und für Injektionszwecke in Wasser aufgelöst. ICG wird ausschließlich als Diagnostikum verwendet und findet seine Anwendung in den verschiedensten Fachgebieten der Medizin.

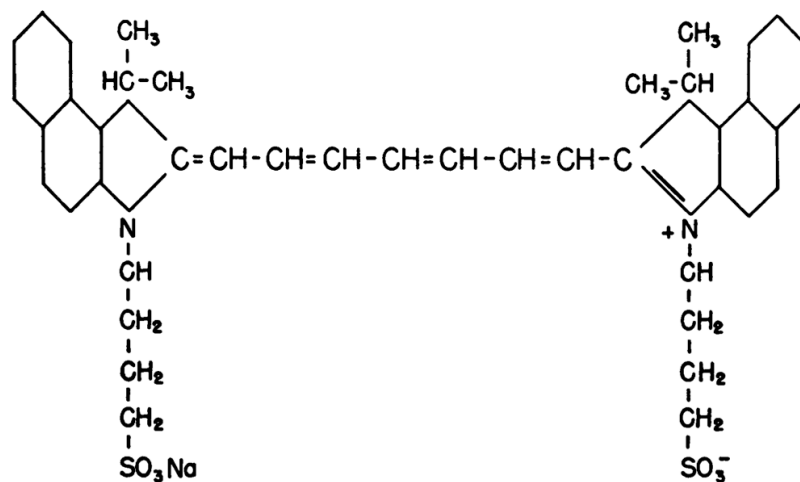


Abb. 7: Molekularstruktur von ICG (30)

Das Molekulargewicht von ICG beträgt 774,99 Dalton. ICG alleine ist klein genug um die Membran des Dialysators zu passieren. Durch die schnelle Bindung an Plasmaproteine (v.a. Albumin), wird ICG jedoch nicht durch den Dialysevorgang aus dem Blutkreislauf entfernt. Das Verteilungsvolumen entspricht dem Plasmavolumen. Bei gesunden ProbandInnen kann weder im Urin noch in der Cerebrospinalflüssigkeit der Farbstoff nachgewiesen werden.

Die Elimination des Farbstoffes erfolgt ausschließlich in der Leber. Es werden zwei Phasen beschrieben: eine initiale und eine zweite dosisabhängige Eliminationsphase. Die initiale Halbwertszeit beträgt ca. 3-4 Minuten, die zweite dosisabhängige Halbwertszeit liegt bei 60-80 Minuten. Der Farbstoff wird beinahe ausschließlich von den Leberparenchymzellen aufgenommen und anschließend unmetabolisiert und unkonjugiert über die Galle ausgeschieden. Bei oraler bzw. rektaler Zuführung kommt es zu keiner Resorption, daher findet auch bei der Ausscheidung des Farbstoffes keine Rückresorption statt. (31, 32)

#### **1.4.1 Anwendungsgebiete von ICG**

##### ***1.4.1.1 Herz-, Kreislaufdiagnostik***

Steward verwendete für seine Versuche zur Messung des Blutflusses als Indikator Thiocyanat. In der Folgezeit wurde eine Reihe verschiedener Indikatoren verwendet bis 1960 Winkler und Tygstrup (33) ICG als Indikator für die Messung des HMV und die Leberdurchblutung vorstellten.

Durch die schnelle Bindung von ICG an Plasmaproteine markiert dieser Marker den intravasalen Raum und eignet sich daher auch um das Plasmavolumen zu berechnen.

Durch Kombination von Konzentrationsmessung und Temperaturmessung als sogenannte Doppelindikatortechnik (ICG + kalte Flüssigkeit), erlaubt diese Methode zusätzlich die Bestimmung von intra- bzw. extravasalem Lungenwasser. (20, 25, 34)

##### ***1.4.1.2 ICG in der ophthalmologischen Angiographie***

Bei diesem Verfahren wird zur Beurteilung der Netzhaut bzw. der Aderhautgefäße ein fluoreszierender Farbstoff wie ICG eingesetzt. Der Farbstoff wird dabei mit einer Wellenlänge von 805nm angeregt und fluoresziert mit einer Wellenlänge von 835nm. Durch den Einsatz von Filtern wird das reflektierte Licht gezielt eliminiert und nur das emittierte Licht sichtbar (Abb. 8).

Wegen der starken Proteinbindung kann der Farbstoff normalerweise nicht aus den Aderhautgefäßen austreten und ermöglicht dadurch eine selektive Darstellung der Gefäße. Durch den gesteigerten Kontrast sind mehr Gefäße sichtbar, auch Kaliberschwankungen die z.B. durch einen Gefäßverschluss entstehen, sind besser zu erkennen.

Die Verwendung von ICG bleibt in der Augenheilkunde Spezialfällen vorbehalten, meist wird Fluoreszin als Farbstoff bevorzugt. (32)

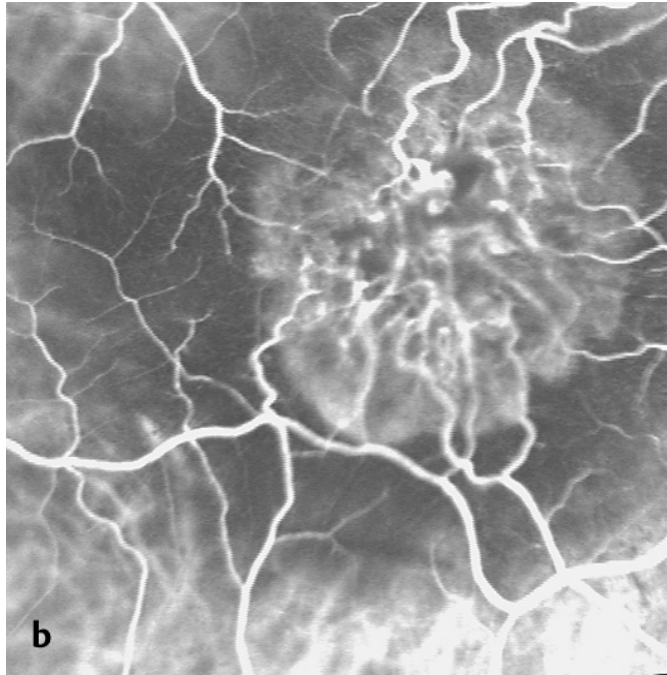


Abb. 8: ophthalmologische Angiografie mittels ICG (32)

#### 1.4.1.3 Leberfunktionsdiagnostik

Die Messung des Blutflusses in der Leber ist von grundlegender Bedeutung für das Verständnis diverser Vorgänge in diesem Organ. Der schwierige Zugang zum Pfortadersystem und die duale Blutversorgung der Leber machen genaue Messungen der Leberperfusion nach wie vor schwierig.

ICG wird ausschließlich von der Leber aus dem Blutkreislauf entfernt. Die Clearance wird dabei maßgebend von der Leberdurchblutung beeinflusst und dient daher als Parameter für die Bestimmung der Leberdurchblutung. (27) Für die Clearance ( $Cl$ ) des Farbstoffes gilt folgender Zusammenhang:

$$Cl = E * Q_l \quad \text{Gl. 12}$$

Bei einer gesunden Leber findet eine vollständige Extraktion ( $E$ ), d.h. gleich  $E$  gleich ein, statt, sodass die  $Cl$  der Leberdurchblutung ( $Q_l$ ) gleichzusetzen ist.

### 1.5 Ziele und Hypothesen

Während der Hämodialyse wird dem Dialysepatienten bzw. der Dialysepatientin mittels UF überschüssige Flüssigkeit aus dem Blut- bzw. Plasmavolumen entzogen. Die Abnahme des Blutvolumens reduziert den venösen Rückstrom und damit das HMV. Dadurch fällt zuerst der Blutdruck, und in weiterer Folge werden verschiedene Kompensationsmechanismen aktiviert, die der Stabilisierung des Blutdrucks dienen.

Übersteigt das Ultrafiltrationsvolumen die hämodynamischen Kompensationsmechanismen oder sind diese beeinträchtigt, wie dies z.B. bei diabetischer autonomer Neuropathie der Fall ist, führt dies zum symptomatischen Blutdruckabfall, einer häufigen Komplikation während der Dialysebehandlung .

Ziel dieser Arbeit ist es, das HMV von Dialysepatienten bzw. Dialysepatientinnen während der Behandlung direkt am Patientenbett zu bestimmen, um unmittelbar Information zur aktuellen hämodynamischen Belastung bzw. Kompensationsfähigkeit des Kreislaufsystems zu bekommen. Die Bestimmung erfolgt nach den Prinzipien der klassischen Indikatordilution, da sowohl Applikation als auch Messung eines Indikators mit einem extrakorporalen Blutkreislauf wesentlich erleichtert sind.

Als Indikator ist der Farbstoff ICG besonders geeignet, da mit diesem sowohl die UF-bedingte Hypovolämie als auch die hämodynamische Kompensation durch Widerstandserhöhung im Splanchnikusgebiet miterfasst werden kann. Diese Fragen werden parallel zu dieser Arbeit in zwei anderen Diplomarbeiten untersucht (Phillip Schreiner, 2013 (35); Matthias Uhlmann, noch in Ausarbeitung). ICG wird in der Klinik z.B. zur Abschätzung des möglichen Ausmaßes von Leberteilresektionen eingesetzt und ist für den Patienten bzw. die Patientin ungefährlich.

Im ersten Schritt soll mittels in-vitro Laborversuchen untersucht werden, ob die Messungen brauchbare Daten für die Auswertung der Dilutionskurven liefern. Anschließend wird mit Hilfe einer neu entwickelten Software aus diesen Daten der Blutfluss berechnet. Die entwickelte Software dient der Erkennung der Dilutionskurven und der anschließenden Berechnung der arteriellen ICG Konzentrationen aus den on-line gemessenen Hämatokritdaten. Der Zeitverlauf der berechneten ICG-Konzentrationen wird als Kurve graphisch dargestellt, das HMV wird aus der applizierten Indikatormenge und dem Integral (area under the curve, AUC) der ICG-Kurve berechnet.

Der Kern der Arbeit besteht in der on-line Analyse der optisch gemessenen Dilutionskurven nach der Theorie der Indikatordilution hinsichtlich des aktuellen HMV am Patientenbett. Es sollen dabei die besonderen Bedingungen bei der Hämodialyse (Injektion und Messung erfolgen im extrakorporalen System; die Messung erfolgt indirekt aus einer optischen Hämatokritbestimmung) berücksichtigt werden. Anschließend soll die Reproduzierbarkeit und die Plausibilität der Messergebnisse im klinischen Alltag untersucht werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 CritLine® III by HemaMetrics

Das CritLine III (Hemametrics, Kaysville, UT, USA) von Fresenius Hema Metrics LLC (36), ermöglicht eine kontinuierliche, nicht invasive Messung relativer Blutvolumenänderungen, des absoluten Hämatokrits und der Sauerstoffsättigung im Blut. Das Gerät soll durch Messung der relativen Blutvolumenänderung eine bessere Steuerung des Volumenentzugs ermöglichen und somit durch rechtzeitige Detektion eines kritischen Hämatokritanstiegs eine intradialytische Hypotension verhindern.

Für die Messungen ist eine durchsichtige Messkammer an der arteriellen Seite der Dialysemaschine notwendig. Auf diese Kammer wird der CritLine-Clip angebracht. In diesem Clip befindet sich eine Lichtquelle, die Licht unterschiedlicher Wellenlänge abstrahlt und ein Sensor, der die Intensität detektiert.

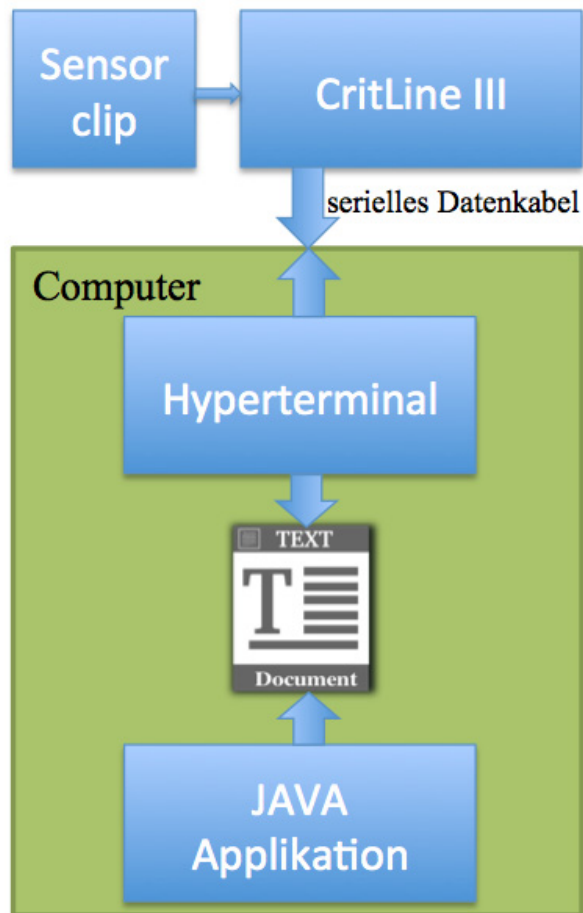
Aus der Abschwächung des Lichtstrahls, welche durch die Absorption bzw. Reflexion an den Erythrozyten entsteht, wird der Hämatokrit berechnet.

Unter der Annahme, dass die gesamte Anzahl der Erythrozyten im Blutvolumen während der Behandlung konstant bleibt, das heißt es werden weder Erythrozytenkonzentrate verabreicht noch kommt es zu einem Blutverlust durch Blutungen, ist die Änderung des Hämatokrits auf eine Änderung des Blutvolumens zurückzuführen. Eine Abnahme des Plasmavolumens führt dabei zu einem Anstieg des Hämatokrits. Ein kritischer Anstieg des Hämatokrits kann daher ein Hinweis für eine ultrafiltrationsbedingte Hypovolämie sein.

Die Messungen erfolgen nicht invasiv, kontinuierlich (Messintervall zwei Sekunden) und die Ergebnisse werden mit einer geringen Verzögerung auf einem Display dargestellt. (36, 37)

#### 2.1.1 Digitale Datenaufnahme

Das CritLine III wird über ein serielles Datenkabel mit einem Computer verbunden. Über ein Kommunikationsprogramm wie „Hyperterminal“ ist es möglich, die übertragenen Daten in ein Textdokument zu schreiben (Abb. 9).



**Abb. 9: digitale Datenaufnahme**

In dieses Textdokument werden während einer Messung ca. alle 2 Sekunden neue Messwerte hinzugefügt. Die Daten werden dabei in folgender Struktur in das Textfile geschrieben:

Zeit [s]	Hkt [%]	O <sub>2</sub> Sat	unbekannt	unbekannt	unbekannt
7488	34.6309	94.9754	3.3481	2.028087	12.04486
7490	34.6222	94.9563	3.3741	2.028106	12.04486
7492	34.6138	94.9386	3.3991	2.028123	12.04528

Für die Auswertung der Dilutionskurven sind nur die beiden ersten Spalten (Zeit und Hämatokrit) relevant. Die einzelnen Spalten sind durch Leerzeichen getrennt.

### 2.1.2 Optische Konzentrationsmessung von ICG

Indocyaningrün weist bei einer Wellenlänge von 805nm ein Absorptionsmaximum auf (Abb. 10). Oxygeniertes Hämoglobin weist bei dieser Wellenlänge die gleiche optische

Dichte auf wie reduziertes Hämoglobin, daher kann unabhängig von der Sauerstoffsättigung im Blut der Hämatokrit bzw. die ICG-Konzentration bei dieser Wellenlänge bestimmt werden. (30-32)

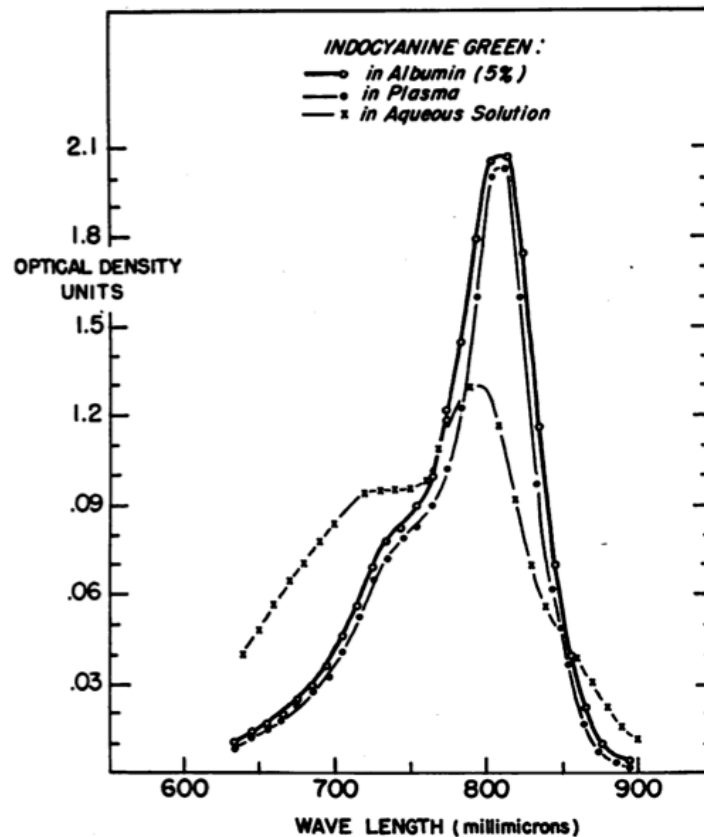


Abb. 10: Absorptionsspektrum von ICG (30)

In einer Studie von Schneditz et al. (38) wurde eine Methode zur kontinuierlichen und nichtinvasiven Messung der ICG Plasma-Konzentration ( $c$ ) in einem extrakorporalen Kreislauf mit dem CritLine III vorgestellt. Dieses Messgerät misst unter anderem die Absorption bei einer Wellenlänge von 805nm. Da ICG genau bei dieser Wellenlänge sein Absorptionsmaximum besitzt, führte eine Injektion von ICG in den Blutkreislauf zu einer starken Erhöhung des gemessenen Hämatokrits ( $Hct$ ). Abhängig vom Basishämatokritwert ( $Hct_b$ ) zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen ICG-Konzentration und gemessener Hämatokritänderung ( $Hct_{rel}$ )

$$Hct_{rel} = \frac{Hct}{Hct_b} - 1 \quad \text{Gl. 13}$$

$$Hct_{rel} = k * c \quad \text{Gl. 14}$$

Zwischen dem Faktor  $k$  und dem Basishämatokrit besteht ein exponentieller Zusammenhang, welcher durch nachstehende Formel beschrieben wird:

$$k = a * e^{b * Hct_b} \quad \text{Gl. 15}$$

Bei den in-vitro Versuchen wurde Rinderblut von verschiedenen Tieren mit Hämatokritwerten von 20-64% untersucht. Je nachdem, ob die ICG Menge auf das Plasmavolumen oder auf das Blutvolumen bezogen werden soll, ergeben sich für  $a$  und  $b$  bei Rinderblut folgende Werte:

k	a	b	r2
$k_p$	0.176	-0.0398	0.96
$k_b$	0.143	-0.0216	0.86

**Tab. 1: Faktoren für die Berechnung der Exponentialfunktion**

Eine Umrechnung zwischen den beiden Faktoren  $k_p$  (Faktor für die Berechnung der ICG-Konzentration im Plasma) und  $k_b$  (Faktor für die Berechnung der ICG-Konzentration im Blut) ist über den Basishämatokrit möglich.

$$k_p = k_b * \left(1 - \frac{Hct_b}{100}\right) \quad \text{Gl. 16}$$

Unter der Annahme, dass der Basishämatokrit während der kurzen ICG-Messung konstant bleibt, kann mit einem optischen Hämatokritmessgerät wie CritLine III die ICG Konzentration in einem extrakorporalen Kreislauf nichtinvasiv und kontinuierlich gemessen werden. Für die Berechnung der ICG-Konzentration ergibt sich somit folgende Formel:

$$c = \frac{hctrel}{k} = \frac{\frac{Hct(t)}{Hct_b} - 1}{a * e^{b * Hct_b}} \quad \text{Gl. 17}$$

(38)

## 2.2 In-vitro Versuche

Ziel der in-vitro Versuche war es zu zeigen, ob es mithilfe des CritLine III-Geräts möglich ist, die Farbstoffdilution nach Bolusinjektion ausreichend genau zu messen um daraus den Blutfluss zu errechnen (Gl. 11). Es galt zusätzlich zu prüfen, wie gut die Rekonstruktion

der primären Dilutionskurve funktioniert, da bei den in-vivo Versuchen eine Extrapolation des absteigenden Schenkels, unter Annahme eines exponentiellen Verlaufs, notwendig ist, um die Rezirkulation des Indikators auszublenden (1.2.5 Indikatorverdünnungsmethoden).

### 2.2.1 Versuchsaufbau der in-vitro Versuche

Für die Simulation eines Blutkreislaufes wurde eine Dialysemaschine verwendet. Eine eingebaute Schlauchpumpe pumpt dabei das Blut durch einen extrakorporalen Kreislauf. Bei diesem Versuch wurde mit EDTA versetztes Rinderblut verwendet. Zusätzlich wurde ein motorbetriebener Rührer für die bessere Vermischung des Blutes im Vorratsgefäß eingesetzt. Die Injektion des Indikators erfolgte in den arteriellen Teil des Kreislaufes (vor dem Dialysator). Der Dialysator fungierte bei diesem Versuch als Verzögerungseinheit, um ein größeres Dispersionsvolumen zu erreichen. Die Messung der ICG Konzentration erfolgte durch zwei CritLine III Monitore, einmal vor (Abb. 11 pre) und einmal nach (Abb. 11 post) dem Dialysator. Da mit zunehmendem Verteilungsvolumen die Dilutionskurven flacher werden, konnte so die Messmethode bzw. die Auswertung über das Java-Programm für verschiedene Kurvenformen validiert werden.

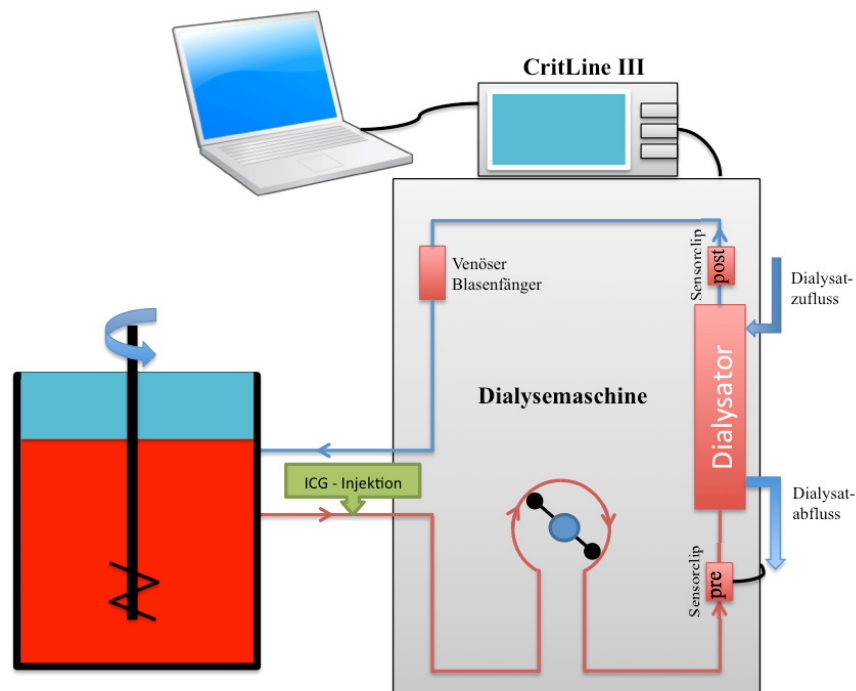


Abb. 11: Versuchsaufbau der in-vitro Messungen

### 2.2.2 Messablauf

Zu Beginn des Versuches wurde die Dialysemaschine (Fresenius 4800H, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) gestartet und anschließend das gesamte Schlauchsystem mit Blut gefüllt. Vor den Messungen erfolgte die Kalibrierung an einer

blutleeren Messstelle mit standardisiertem Filter, welche sich direkt am Crit-Line III befindet.

ICG wurde mit Wasser zu einer Konzentration von 1mg/mL gelöst und lichtgeschützt aufbewahrt. Die Injektion der ICG Lösung (0,25mg) erfolgte kurz vor der ersten Messkammer. Die gemessenen Hämatokrit-Werte wurden für eine anschließende Auswertung direkt auf einen Computer übertragen. Unmittelbar nach Detektion des Indikators im venösen Teil durch das zweite CritLine III Gerät wurde der venöse Schlauch vom Blutbehälter getrennt um eine Rezirkulation des Indikators zu verhindern.

Um möglichst genaue Vergleichswerte zu erhalten, wurde der tatsächliche Blutfluss eine Minute lang in einem Messzylinder gesammelt und abgewogen.

Die Messungen wurden bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten (zwischen 100 mL/min und 550 mL/min) mehrmals wiederholt.

Die Messungen wurden an zwei Versuchstagen durchgeführt. Die Ausgangswerte bzw. Einstellungen an der Dialysemaschine sind in Tab. 2 dargestellt.

Messung 1-19	Dialysator	PF210H	
	Injektionsmenge ICG	0,25	[mg]
	ICG Konzentration	1,00	[mg/mL]
	Hkt Ausgangswert	44.95	[%]
Messung 20-33	Dialysator	F7HPS	
	Injektionsmenge	0,25	[mg]
	ICG Konzentration	1,00	[mg/mL]
	Hkt. Ausgangswert	47,53	[%]

Tab. 2: Ausgangswerte bzw. Einstellungen an der Dialysemaschine

### 2.2.3 Statistische Datenanalyse

Die Beschreibung der Messgenauigkeit erfolgte über die Angabe des mittleren Messfehlers  $\pm$  Standardabweichung bezogen auf die Vergleichsmethode. Der Methodenvergleich erfolgte durch die Darstellung der Ergebnisse nach Bland-Altman und mittels Pearson Regressionsanalyse. Ein zweiseitiger p-Wert von  $< 0.05$  wurde als signifikant angesehen um die Nullhypothese zu verwerfen. Aufgrund der erhöhten Variabilität der Differenzen

mit steigender Größenordnung der Messwerte wurde an der Abszisse des Bland-Altman Diagramms der Quotient der Messwerte aufgetragen. Die Übereinstimmungsgrenzen wurden auf  $\pm 1.96 \times$  Standardabweichung (95%) festgelegt, das entspricht einem 95% Konfidenzintervall. Die Statistischen Analysen wurden mit SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) bzw. Microsoft Excel (Microsoft Corporation) durchgeführt. (39)

## **2.3 In-vivo Versuche**

Ziel der in-vivo Versuche war es, bei PatientInnen während der Dialysebehandlung, durch Injektion eines Farbstoffes das HMV zu messen um unmittelbar Information zur aktuellen hämodynamischen Belastung bzw. Kompensationsfähigkeit des Kreislaufsystems zu bekommen. Die Messungen wurden an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz während des Routinebetriebs durchgeführt.

### **2.3.1 Patientenkollektiv**

Die Studie wurde von der Ethikkommission geprüft und genehmigt. Alle PatientInnen haben eine Einverständniserklärung unterschrieben.

#### **2.3.1.1 Ausschlusskriterien**

PatientInnen mit bekannter Leberpathologie wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenfalls wurden keine PatientInnen mit erhöhten Werten von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) in die Studie aufgenommen. Da die Elimination von ICG ausschließlich in der Leber stattfindet, ist bei diesen PatientInnen eine verlängerte Halbwertszeit von ICG zu erwarten.

#### **2.3.1.2 Einschlusskriterien**

Alle PatientInnen waren anurisch. Das Patientenkollektiv bestand aus chronischen DialysepatientInnen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren. Die PatientInnen wurden unabhängig Ihrer Komorbiditäten (mit Ausnahme von Leberpathologien bzw. laborchemischen Hinweisen auf eine solche) und deren Medikation in die Studie aufgenommen. Insgesamt wurden Messungen bei drei PatientInnen für die Berechnung des HMV durchgeführt.

Patientin	Alter	Trockengewicht [kg]	Grunderkrankung	Arterieller Hypertonus	DM II	Raucher
006EA	59 ♂	92	Amyloid- Nephropathie	nein	nein	nein
007PM	45 ♂	96	Glomerulonephritis	ja	nein	Ja
008WB	52 ♀	66	fokal sklerosierende Glomerulonephritis	ja	nein	Ja

**Tab. 3: Patientenkollektiv**

### 2.3.2 Versuchsbedingungen

Im Rahmen der in-vivo Versuche wurden neben der Frage des HMV noch weitere Fragestellungen bearbeitet, welche jedoch nicht Inhalt der vorliegenden Diplomarbeit sind. Um alle notwendigen Messungen in guter Qualität zu ermöglichen, waren umfangreiche Versuchsbedingungen notwendig.

Zu Beginn dieser Studie wurden geeignete PatientInnen rekrutiert und über die Studie aufgeklärt. Die Messungen an den PatientInnen wurden an zwei verschiedenen Tagen mit mindestens einer Woche Abstand durchgeführt, um eine Aussage über die Reproduzierbarkeit der Messungen zu erhalten.

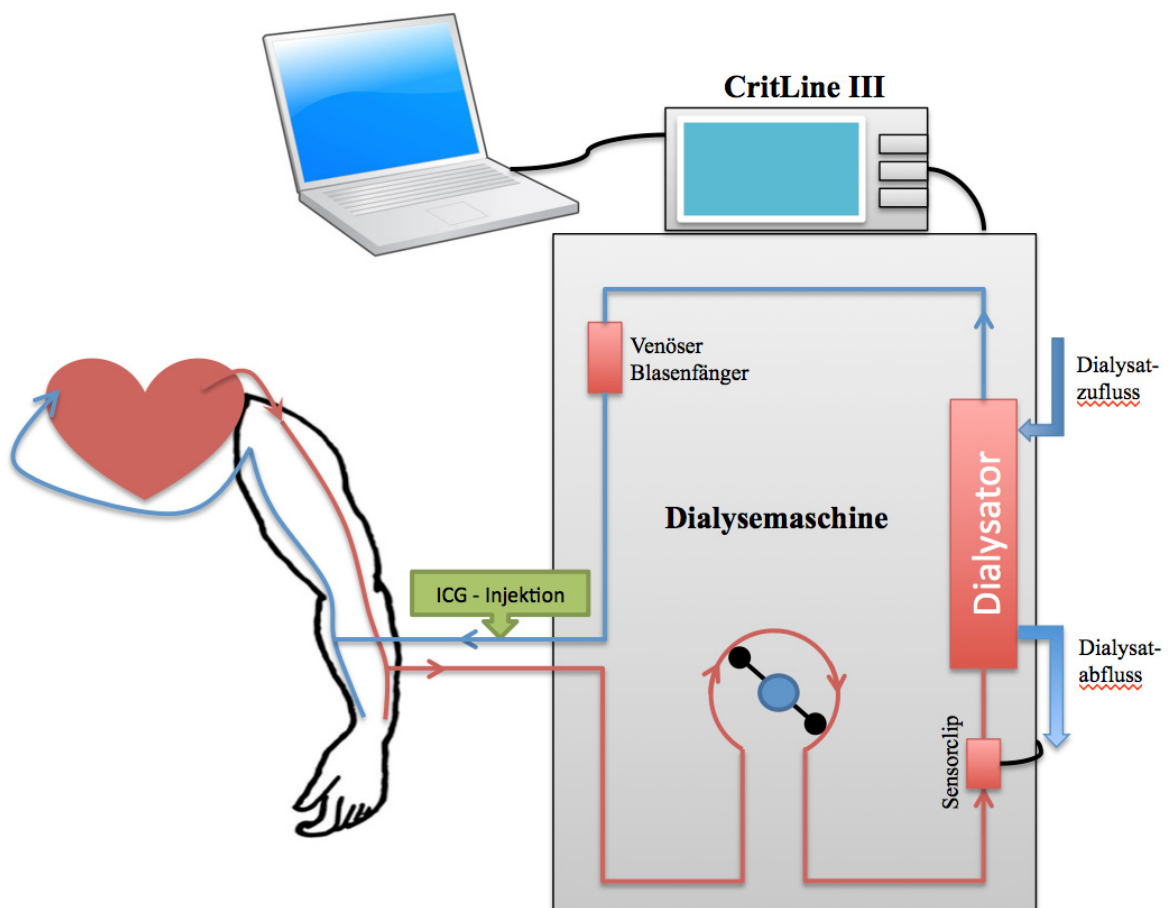
Die PatientInnen waren während der Dialysebehandlungen nüchtern um Einflüsse der Nahrungsaufnahme auf die Hämodynamik zu eliminieren.

Eine Dialysemaschine bietet eine Vielzahl an einstellbarer Variablen die möglicherweise einen Effekt auf Messergebnisse ausüben könnten. Aus diesem Grund wurden die Messungen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Für alle Behandlungen wurde eine Dialysatemperatur von 37°C gewählt und das Dialysatnatrium wurde entsprechend dem Serumnatrium isonaträm eingestellt, der extrakorporale Blutfluss ( $Q_b$ ) war während allen Messungen konstant. Als Behandlungsverfahren wurde die Hämodialyse bzw. die Hämodiafiltration im Postdilution-Modus angewendet. Da bei Prädilution unmittelbar vor der Messstelle Flüssigkeit zugeführt wird, wäre eine korrekte Konzentrationsmessung nicht möglich.

Um bewegungsabhängige Artefakte zu vermeiden, wurden die PatientInnen gebeten sich während der ICG-Messung möglichst wenig zu bewegen.

### 2.3.3 Versuchsaufbau der in-vivo Versuche

Die Verbindung der Dialysemaschine mit dem Patienten bzw. der Patientin über den Shunt wurde bei diesen Messungen dazu verwendet, venöse Applikationen des Indikators bzw. arterielle Konzentrationsmessungen durchzuführen. Über die Pumpe der Dialysemaschine wird gesteuert, wie viel Blut pro Minute aus dem Shunt entnommen wird. Kommt es zu keiner Rezirkulation im Dialysehunt wird ausschließlich arterielles Blut entnommen. Die Injektion des Indikators erfolgt in den venösen Schenkel der Dialysemaschine und dieser fließt dadurch wieder in die Fistel des Patienten bzw. der Patientin (Abb. 12) Durch die speziellen Druckverhältnisse im Dialysehunt fließt der Indikator direkt über das Venensystem zum Herzen. Vom Herzen fließt ein Teil des Indikators über das arterielle System in die Fistel und von dort zum Teil in den extrakorporalen Kreislauf. Im extrakorporalen Kreislauf findet die Konzentrationsmessung durch das CritLine III statt.



**Abb. 12: Versuchsaufbau in-vivo Messungen, vereinfachte Darstellung des Blutflusses. Die Injektion erfolgt in den venösen (blaue Linie), die Messung der Konzentration im arteriellen (rote Linie) Schenkel.**

### 2.3.4 Ablauf der Messung

Vor Dialysestart wurde die CritLine III Messkammer in den arteriellen Schenkel der Dialysemaschine integriert. Die Verbindung des CritLine III mit einem Laptop erfolgte über eine serielle Schnittstelle um die Messwerte direkt übertragen zu können.

15 Minuten nach Dialysestart erfolgte die erste Injektion von 20mg ICG (Abb. 13: Versuchsablauf) in den venösen Schenkel (Abb. 12) des extrakorporalen Kreislaufs. Die Injektion wurde zuvor durch Auflösen von ICG in Aqua hergestellt. Die Injektion erfolgte immer durch die gleiche Person, um so einen möglichst reproduzierbaren Injektionsvorgang zu gewährleisten. Da sich bereits nach den ersten Injektionen von 20mg ICG zeigte, dass bei dieser Menge eine korrekte Auswertung der primären Dilutionskurve nicht möglich war, erfolgte im Abstand von 15 Minuten eine weitere Injektion mit 5mg ICG. Die Injektionsmenge von 20mg wurde für die Bearbeitung anderer Fragestellungen benötigt. Dieser Zyklus wurde insgesamt viermal im Abstand von einer Stunde wiederholt. Der Abstand der Injektionen war so gewählt, dass zum Zeitpunkt der Injektion sämtlicher Farbstoff der vorhergehenden Injektionen verstoffwechselt war und keine Interferenz mit der erneuten Bolusgabe auftrat. Nach Dialysestart sowie zu sämtlichen Zeitpunkten der ICG-Injektionen wurden hämodynamische und dialyseassoziierte Größen bestimmt:

RR	Blutdruck (nach Riva Rocci)	[mmHg]
MAD	mittlerer arterieller Druck	[mmHg]
HF	Herzfrequenz	[bpm]
Qb	Blutfluss (mittels Ultraschall bestimmt)	[mL/min]
Art/Ven Leitungsdruck	Arterieller bzw. venöser Druck im Dialysekreislauf	[mmHg]
UFR	Ultrafiltrationsrate	[mL/min]
UFV	Ultrafiltrationsvolumen	[mL]



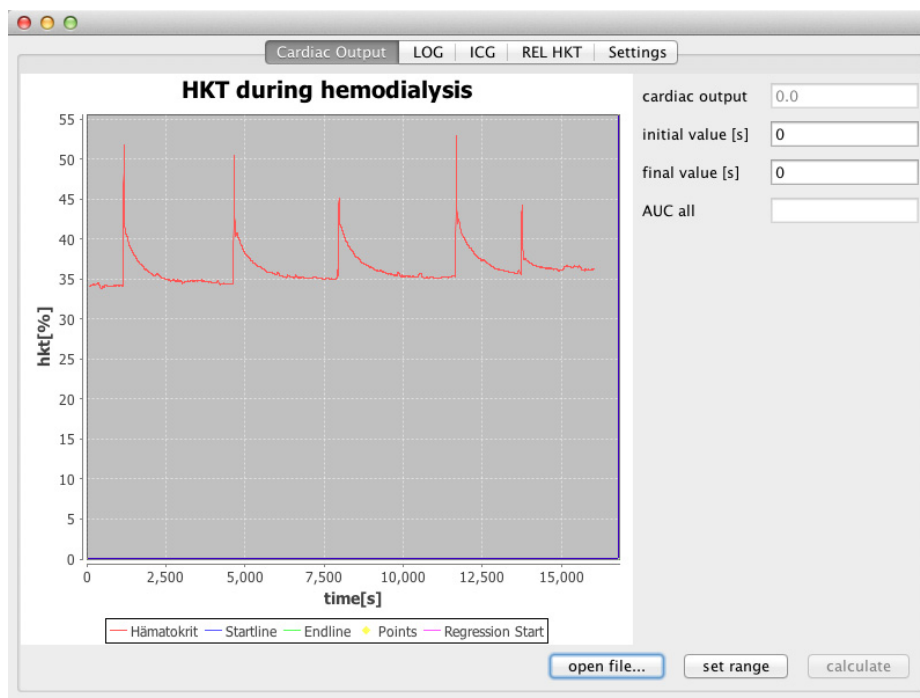
Abb. 13: Versuchsablauf

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Java-App zur Berechnung des HMV

#### 3.1.1 Auslesen der Messdaten

Mit der Java Applikation kann das Textfile mit den Messdaten (siehe 2.1.1 Digitale Datenaufnahme) über die Schaltfläche „open file...“ ausgewählt werden (Abb. 14: Java Applikation).



**Abb. 14: Java Applikation. Durch die Schaltflächen Cardiac Output, LOG, ICG, REL HKT und Setting kann zwischen verschiedenen Fenstern gewechselt werden. „open-file“ ermöglicht das Auswählen der Textdatei mit den Messdaten. „set range“ bestätigt die Eingabe von Start- (initial value) und Endwert (final value) für die Selektion eines bestimmten Peaks. Mit „calculate“ wird der Butfluss berechnet.**

Sobald neue Daten in dieses File geschrieben werden, wird dies von der Applikation erkannt und die Hämatokritwerte auf dem Bildschirm werden aktualisiert (Abb. 14). Dadurch können die Messdaten mit nur wenigen Sekunden Verzögerung auf dem Bildschirm analysiert werden. Eine integrierte Zoomfunktion ermöglicht eine detaillierte Inspektion der aufgezeichneten Werte.

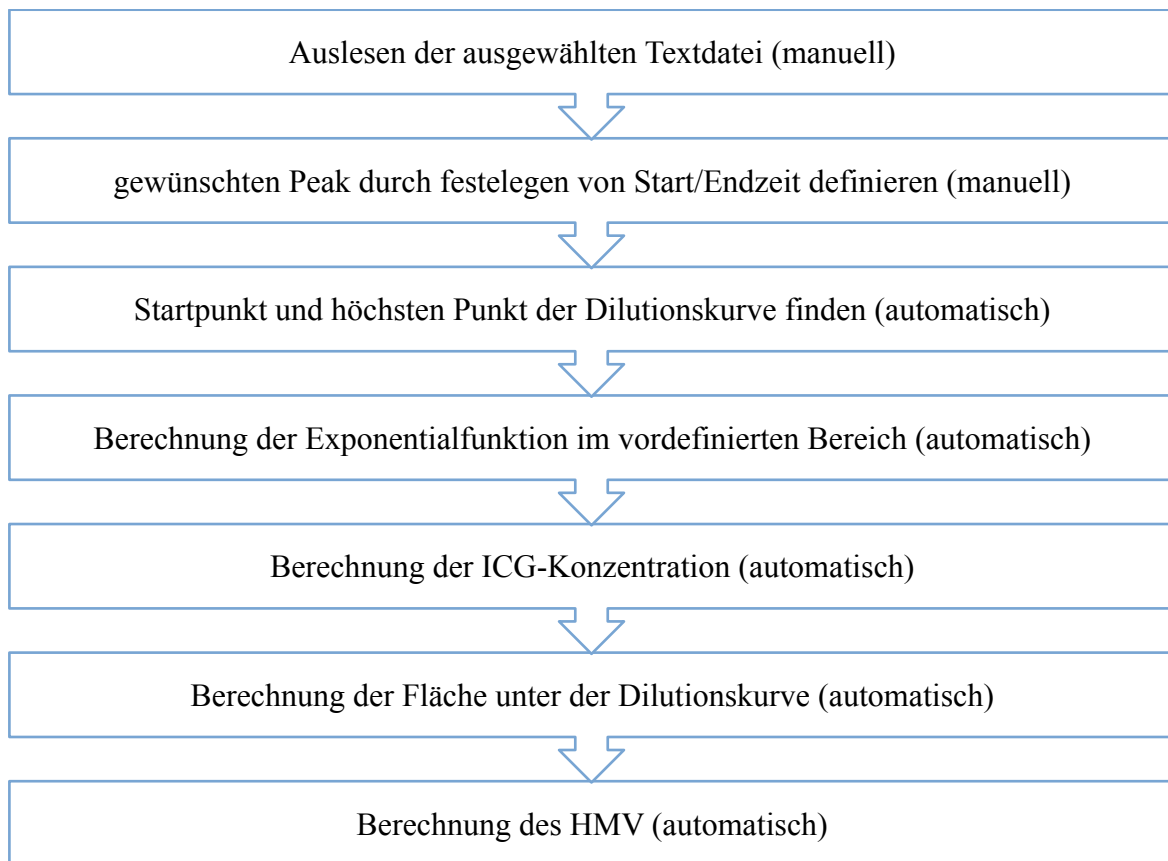


Abb. 15: Übersicht Programmablauf

### 3.1.2 Messung des HMV

Durch die Angabe einer Start- (initial value) bzw. Endzeit (final value) kann eine bestimmte Dilutionskurve für die Messung des HMV ausgewählt werden. Wichtig ist, dass der Peak vollständig im ausgewählten Zeitbereich liegt.

Während der Dialysebehandlung nimmt der Hämatokrit zu, das bedeutet, dass alle Werte um einen gewissen Winkel „gedreht“ werden (Abb. 16). Um den Trend zu eliminieren, werden die Werte vor dem Peak verwendet um eine Regressionsgerade  $H_0(t)$  zu berechnen. Die Regressionsgerade wird durch die Klasse SimpleRegression, aus „The Apache Commons Mathematics Library“ (40), ermittelt.

$$H_0(t) = k_{Re}t + d_{Re} \quad \text{Gl. 18}$$

Variieren die Werte vor dem gewählten Peak zu stark bzw. sind zu wenige Werte vorhanden, wird für die Steigung  $k_{Re} = 0$  und  $d_{Re}$  gleich dem CritLine Hämatokrit vor Erscheinen des Peaks angenommen. Die Berechnung der ICG Konzentration erfolgt laut Gl. 17.

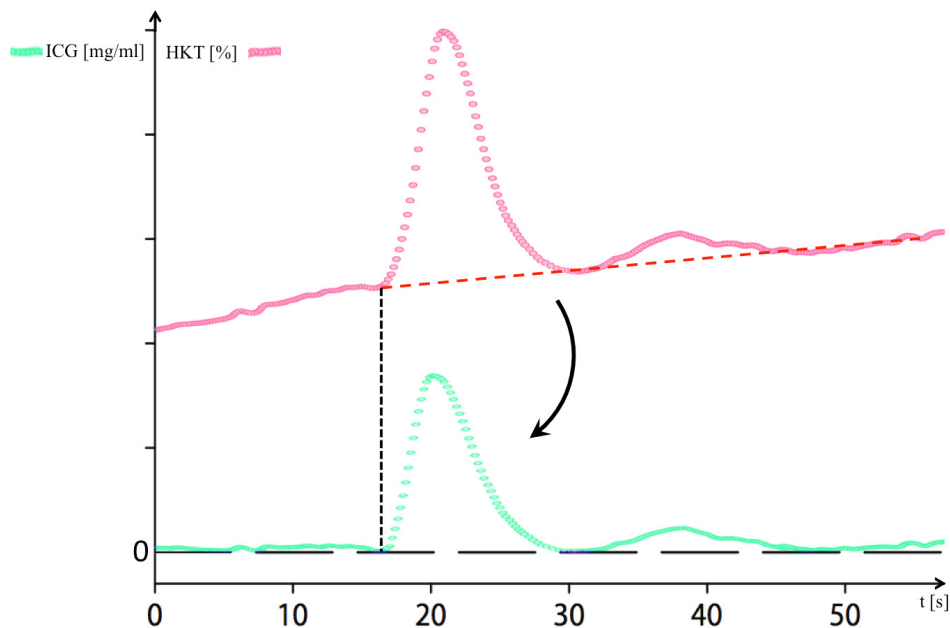
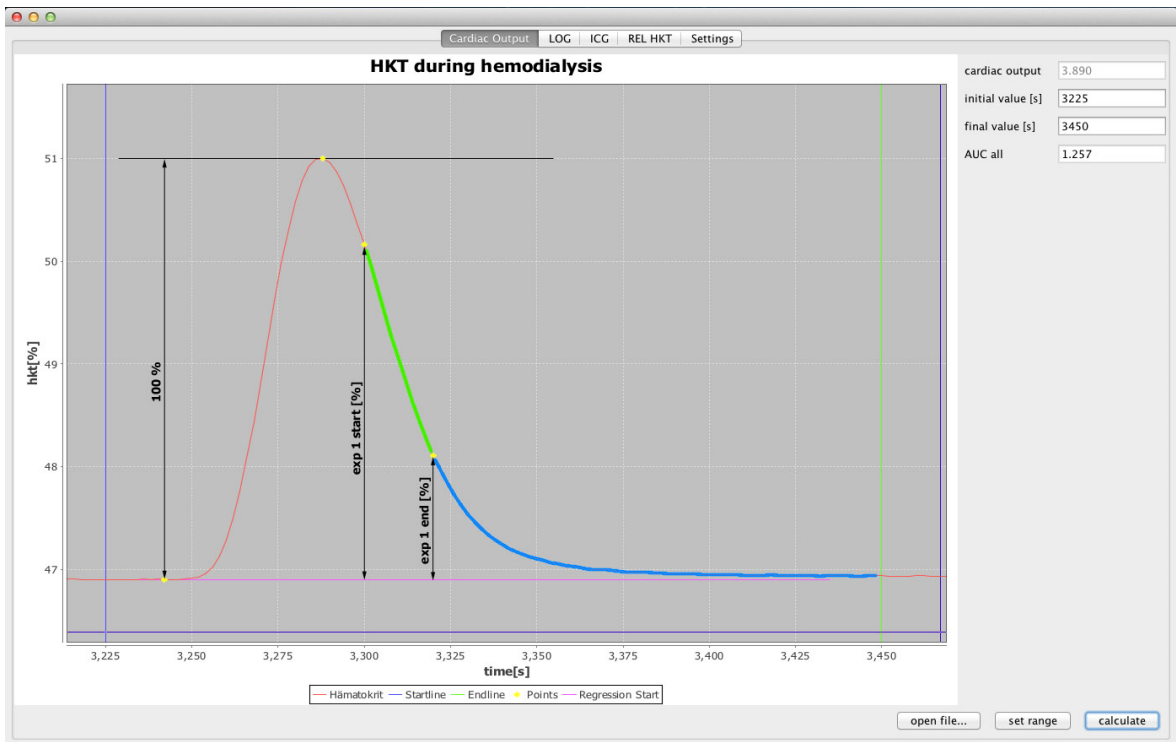


Abb. 16: Berechnung der ICG Konzentration aus den Hämatokritwerten

Für die anschließenden Berechnungen ist es notwendig, die Koordinaten weiterer Punkte an der Dilutionskurve zu bestimmen.

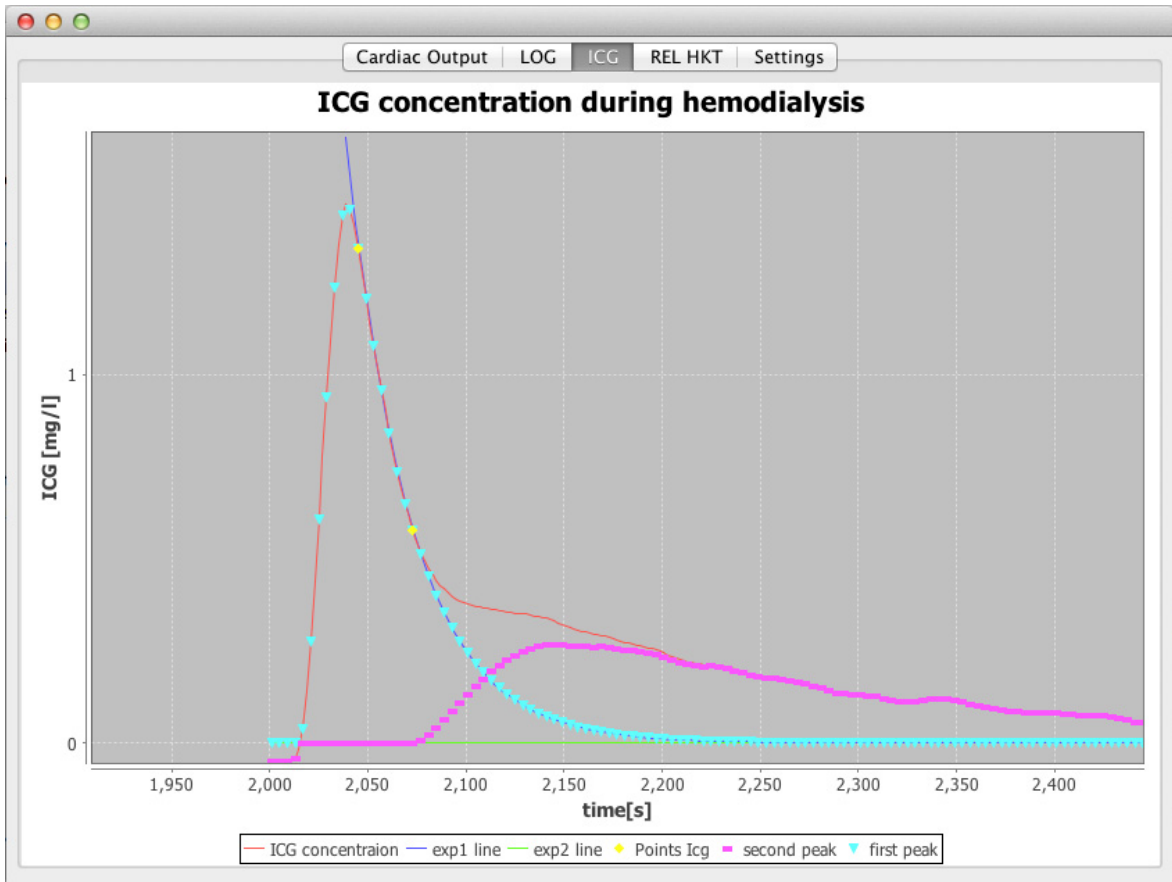
$ICG(t=0)$	ICG Konzentration unmittelbar vor Beginn der Verdünnungskurve
$ICG_{Plmax}$	maximale ICG Konzentration des ersten Peaks der Verdünnungskurve

Für die Blutflussmessung ist ausschließlich die primäre Dilutionskurve entscheidend, die weiteren Gipfel entstehen durch Rezirkulation des Indikators. Eine Möglichkeit zum Ausblenden dieses Effekts ist die Extrapolation des abfallenden Schenkels des ersten Gipfels unter Annahme eines exponentiellen Verlaufs. Für die Interpolation werden die ICG-Werte logarithmiert und anschließend ein lineares Regressionsverfahren angewendet - SimpleRegression (40). Welcher Bereich des absteigenden Schenkels für die Interpolation verwendet werden soll, kann in den Einstellungen durch die Werte von „*exp1 start*“ und „*exp1 end*“ festgelegt werden (Abb. 17).



**Abb. 17: grüne Linie: Bereich für die Interpolation der Exponentialfunktion, blaue Linie: Extrapolierte Werte durch die Exponentialfunktion**

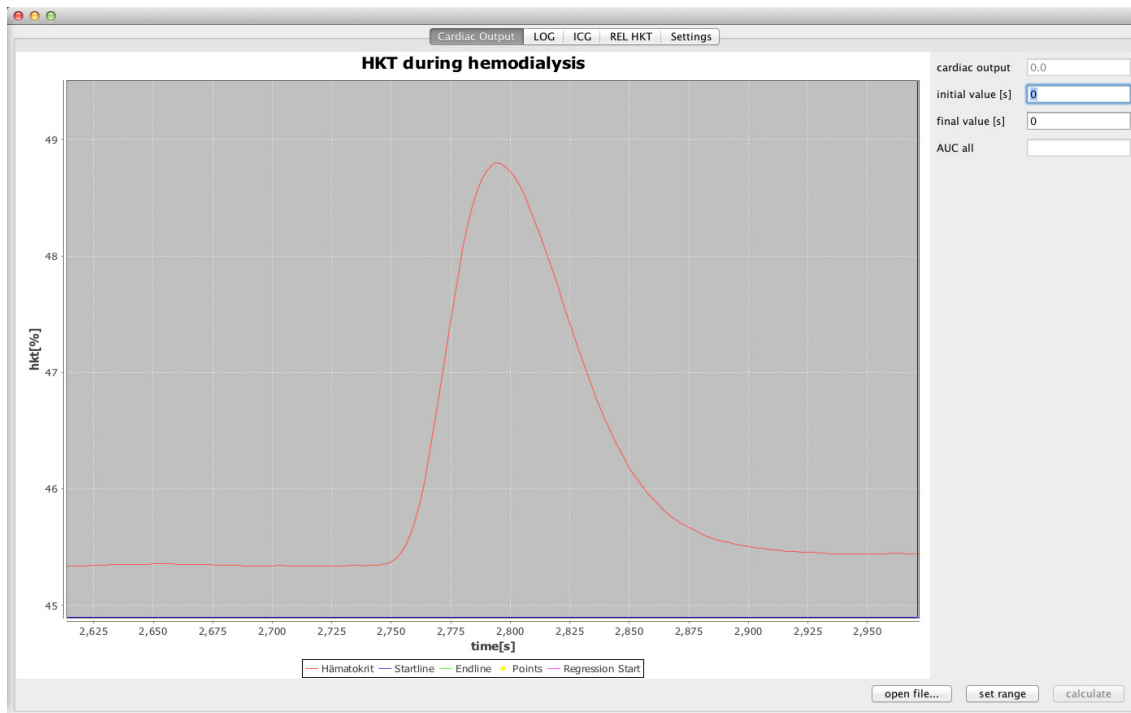
Aus der injizierten Indikatormenge  $m_0$  und dem Integral der ICG-Konzentration  $c(t)$  kann nun der Blutfluss berechnet werden. Für die Berechnung des Integrals werden bis zu dem Punkt „*exp 1 end*“ die gemessenen, danach die extrapolierten Werte verwendet. Die tatsächlich verwendeten Messwerte für die Berechnung des HMV sind als hellblaue Dreiecke im Diagramm dargestellt (Abb. 18)



**Abb. 18: Indikator-dilutionskurve mit Extrapolation des absteigenden Schenkels. Rote Linie: berechnete ICG-Konzentration aus der Hämatokritänderung; hellblaue Dreiecke: ICG-Konzentrationen die für die Berechnung des HMV herangezogen werden (primäre Dilutionskurve); pinke Rechtecke: berechnete ICG-Konzentration minus primärer Dilutionskurve**

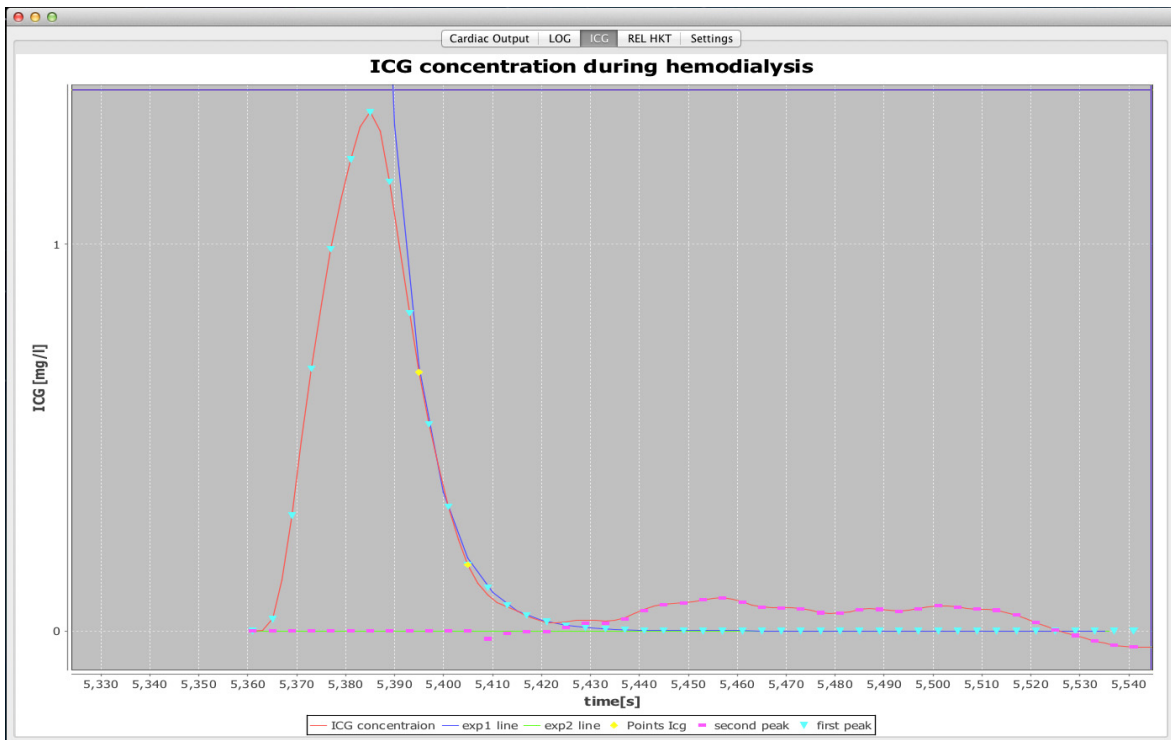
### 3.2 In-vitro Versuche

Der Blutfluss im extrakorporalen Kreislauf der Dialysemaschine wurde durch Abwiegen bzw. durch die Indikator-dilutionsmethode bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten bestimmt und anschließend verglichen. Die Indikator-konzentration wurde über die Hämatokritänderung bestimmt. Nachstehende Abbildung (Abb. 19) zeigt den Hämatokritverlauf nach Injektion des Indikators (ICG).



**Abb. 19: Hämatokritdaten; ICG-Menge: 0,25mg; eingestellter Blutfluss: 150 mL/min; Messort: vor dem Dialysator (pre)**

Die Ermittlung der Fläche unter der Kurve (AUC) erfolgte einmal mit den gemessenen Punkten und einmal wurden die gemessenen Punkte des absteigenden Schenkels durch die eingepasste Exponentialfunktion ersetzt (hellblaue Dreiecke Abb. 20). Zur Berechnung des HMV mittels eingepasster Exponentialfunktion ( $Qb_{exp}$ ) wurde die in Punkt 3.1 beschriebene Applikation verwendet.

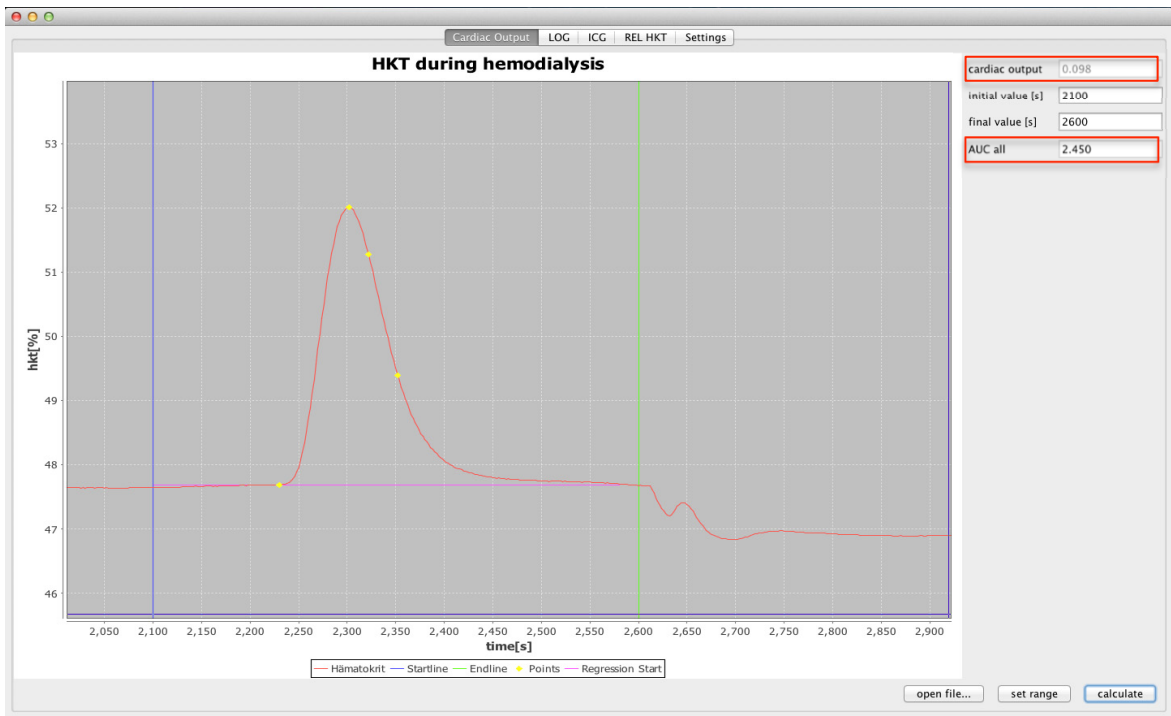


**Abb. 20: Vergleich des gemessenen Kurvenverlaufs (rote Linie) mit dem extrapoliertem Kurvenverlauf des absteigenden Schenkels (hellblaue Dreiecke)**

Abgesehen von der Flussgeschwindigkeit blieben Einstellungen an der Dialysemaschine während der gesamten Messungen konstant. Vor Messbeginn wurden die Ausgangswerte notiert.

### **Messung Nr. 21:**

Die Berechnung des Blutflusses als auch der AUC erfolgte mit der Java-Applikation. Zuerst wird der gewünschte Peak durch Eingabe von Start bzw. Endzeitpunkt definiert und anschließend die Berechnung mit „calculate“ gestartet.



**Abb. 21: Berechnung der AUC und des Blutflusses. Auf dem Display sind die gemessenen Hämatokritwerte zu sehen (rote Linie)**

Im Feld „cardiac output“ wird der Blutfluss in L/min ausgegeben. Diese Berechnung erfolgte mit den extrapolierten Werten der E-Funktion. „AUC all“ entspricht der Fläche unter der Verdünnungskurve in min\*mL/mg (Abb. 21). Der Fluss wird wie folgt berechnet:

$$Q_{b\_auc\_post} = \frac{m_{icg}}{AUC_{all}} = \frac{0.25}{2.450} = 102.04 \text{ mL/min}$$

$$Q_{b\_exp\_post} = 0.098 \text{ L/min} = 98 \text{ mL/min}$$

### Abkürzungen

$Q_{b\_set}$	eingestellter Blutfluss lt. Dialysemaschine	[mL/min]
$Q_{b\_meas}$	durch Abwiegen ermittelter Blutfluss	[mL/min]
$Q_{b\_auc\_post}$	berechneter Blutfluss aus den Messpunkten nach dem Dialysator	[mL/min]
$Q_{b\_exp\_post}$	berechneter Blutfluss aus dem extrapolierten Kurvenverlauf nach dem Dialysator	[mL/min]
$Q_{b\_auc\_pre}$	berechneter Blutfluss aus den Messpunkten vor dem Dialysator	[mL/min]
$Q_{b\_exp\_pre}$	berechneter Blutfluss aus dem extrapolierten Kurvenverlauf vor dem Dialysator	[mL/min]

exp1 start	85	[%]
exp1 end	40	[%]
icg dose	0.25	[mg]

Abb. 22: Programmeinstellungen zur Auswertung der in-vivo Versuche

Für die Berechnung der Fläche bzw. der Flussgeschwindigkeiten wurde die Java-Applikation verwendet. Die Einstellungen am Programm blieben für alle Messungen unverändert. Abb. 23 zeigt die Dilutionskurven bei Messungen vor bzw. nach dem Dialysator.

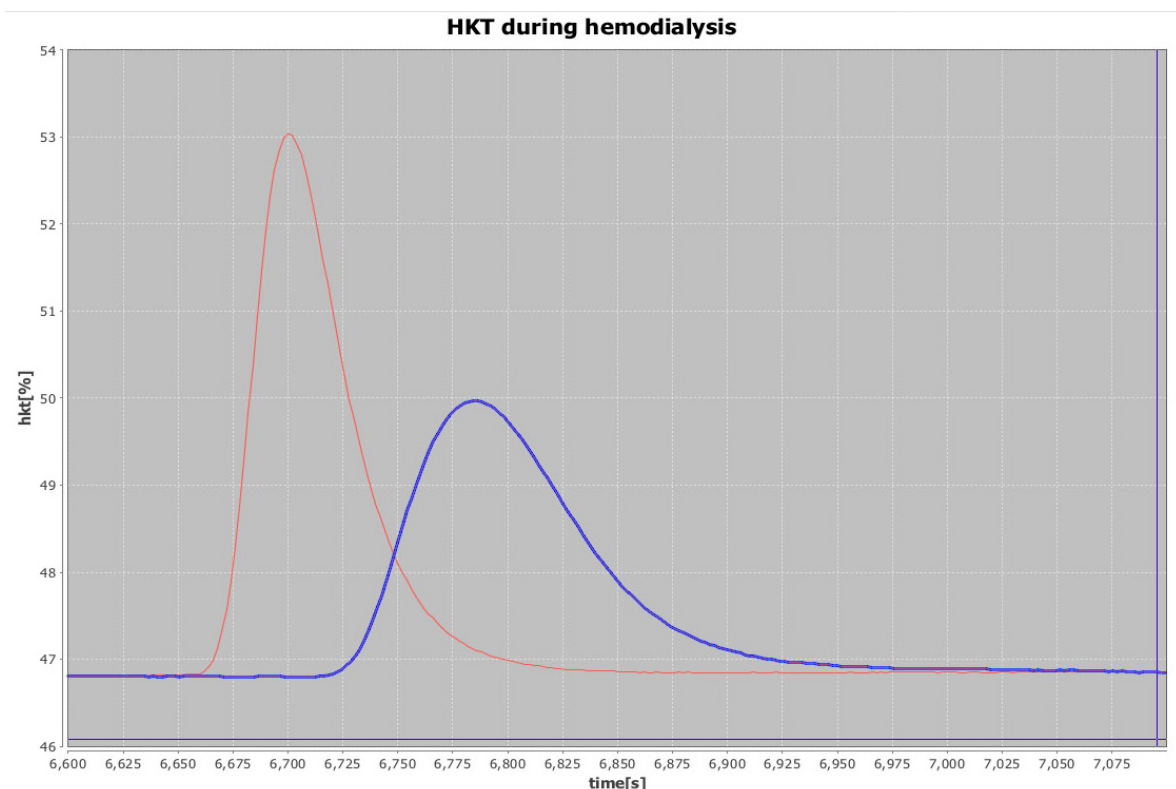
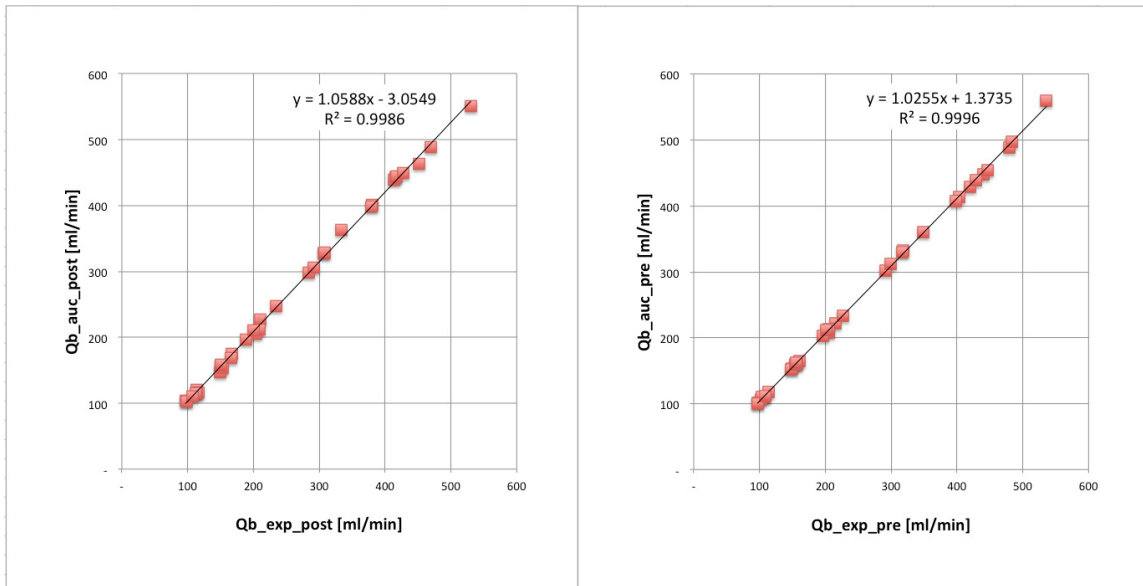


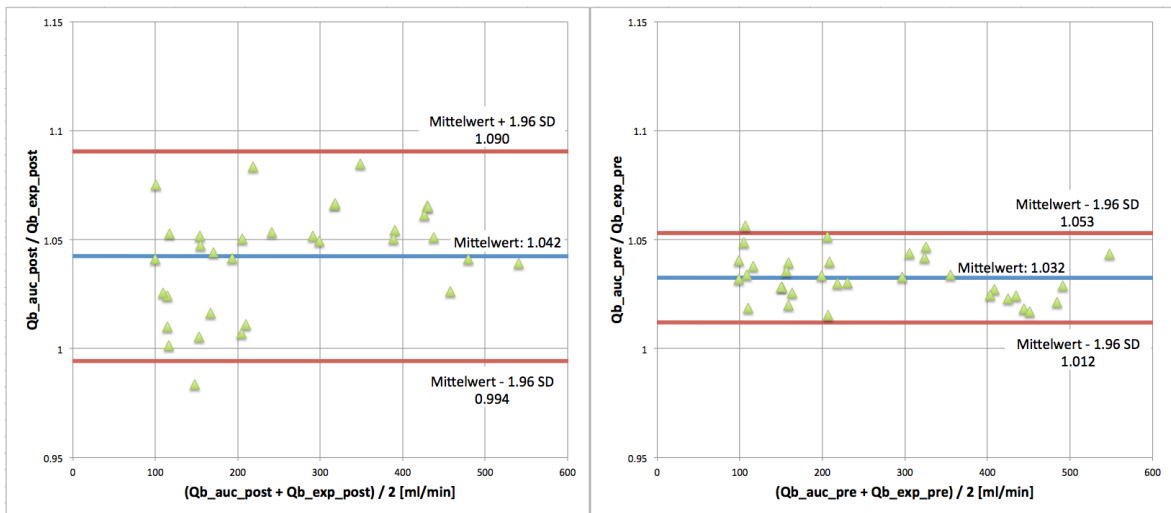
Abb. 23: Exemplarische Darstellung einer Dilutionskurve vor (rot) bzw. nach (blau) dem Dialysator, Messung Nr. 7

### 3.2.1 Extrapolation des absteigenden Schenkels

In den folgenden Abbildungen (Abb. 24 - Abb. 26) werden die berechneten Flüsse aus den extrapolierten bzw. den originalen Messpunkten miteinander verglichen. Durch die Messung vor bzw. nach dem Dialysator ist eine Validierung der geschätzten Werte für verschiedene Formen der Dilutionskurven möglich.



**Abb. 24: Streudiagramm für die berechneten Flussgeschwindigkeiten vor ( $r = 0.999$ ,  $R^2 = 0.99$ ,  $p < 0.01$ ) (rechts) bzw. nach ( $r = 0.999$ ,  $R^2 = 0.99$ ,  $p < 0.01$ ) (links) dem Dialysator. Vergleich der berechneten Flüsse unter Verwendung der originalen Messpunkte bzw. der extrapolierten Messpunkte.**



**Abb. 25: Bland-Altman-Plot für Quotient aus berechnetem Fluss unter Verwendung der originalen Messpunkte bzw. der extrapolierten Messpunkte vor (rechts) bzw. nach (links) dem Dialysator.**

Bei der Berechnung des Blutflusses mit den extrapolierten Werten entsteht bei den Messungen, verglichen mit den originalen Messpunkten, vor dem Dialysator ein Messfehler von -3.2% ( $\pm 1.0\%$  Standardabweichung) und bei den Messungen nach dem Dialysator ein Messfehler von -4.2% ( $\pm 2.5\%$  Standardabweichung).

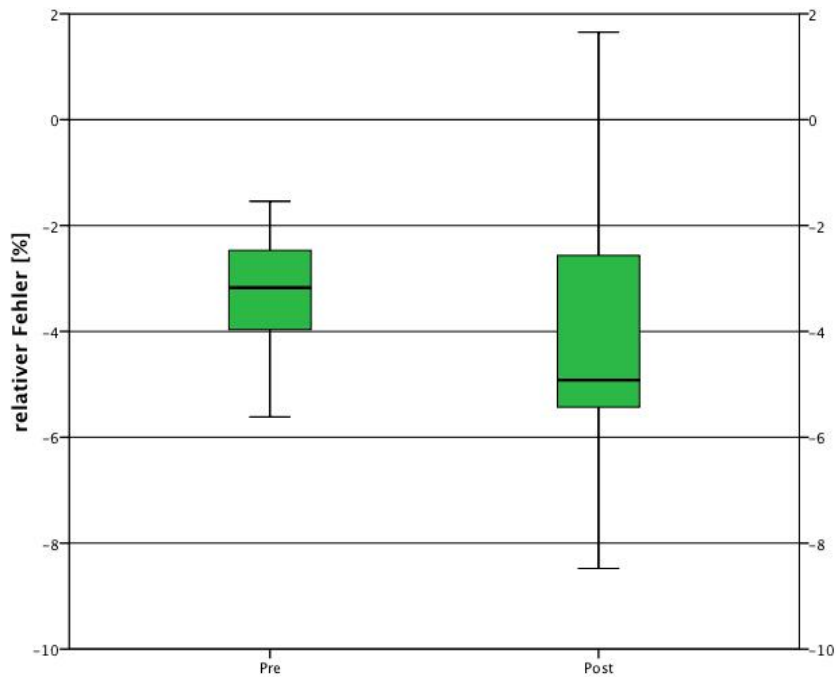


Abb. 26: Fehler durch Extrapolation des absteigenden Schenkels bei Messungen vor (Pre) bzw. nach (Post) dem Dialysator

### 3.2.2 Flussgeschwindigkeiten

In den folgenden Abbildungen (Abb. 27 - Abb. 29) werden die berechneten Flüsse (aus den extrapolierten Messpunkten) mit den gemessenen Flüssen (durch abwiegen) verglichen.

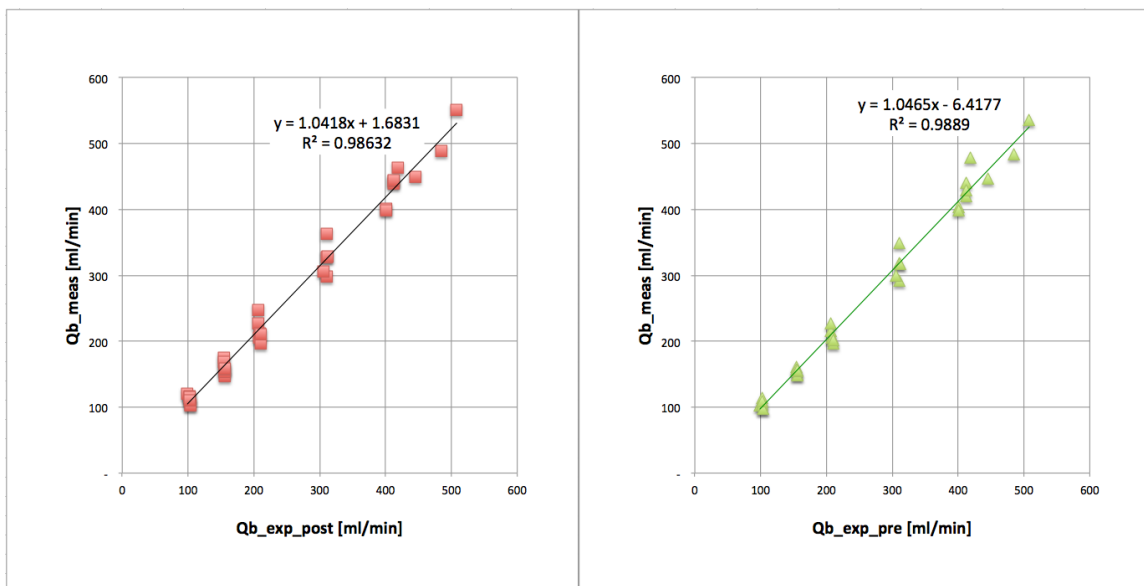
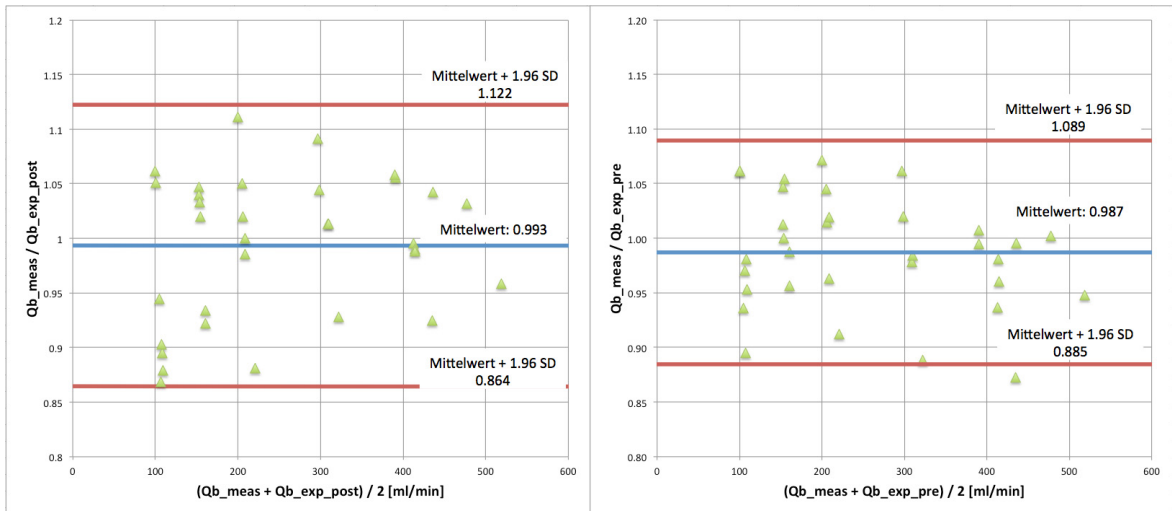
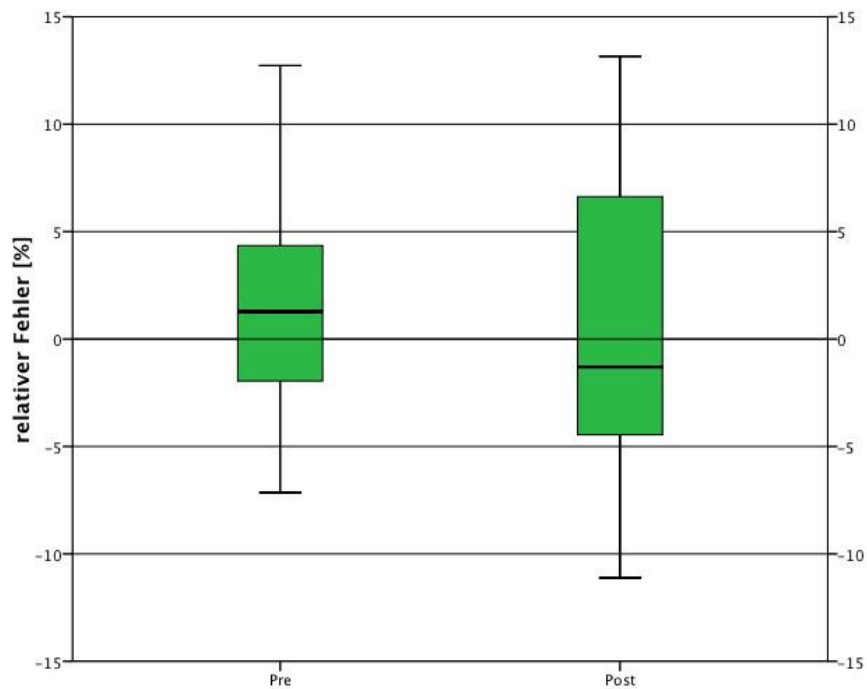


Abb. 27: Streudiagramm für die berechneten Flussgeschwindigkeiten vor (rechts) ( $r = 0.994$ ,  $R^2 = 0.99$ ,  $p < 0.01$ ) bzw. nach (links) dem Dialysator ( $r = 0.993$ ,  $R^2 = 0.99$ ,  $p < 0.01$ ). Vergleich der berechneten Flussgeschwindigkeiten mit den gemessenen Werten ( $Qb_{meas}$ )



**Abb. 28: Bland-Altman-Plot für Quotient der gemessenen und errechneten Blutflüsse vor (rechts) bzw. nach (links) dem Dialysator**

Für die berechneten Blutflüsse aus den extrapolierten Werten ergibt sich im Vergleich zu den ausgewogenen Werten ein Messfehler von 1.3% ( $\pm 5.2\%$  Standardabweichung) vor bzw.  $-0.7\%$  ( $\pm 6.6\%$  Standardabweichung) nach dem Dialysator.



**Abb. 29: Messfehler der berechneten Blutflüsse aus den extrapolierten Messwerten (bezogen auf die ausgewogenen Blutflüsse)**

### 3.3 in-vivo Versuche

#### 3.3.1 Patientendaten

In Tab. 4 sind die wichtigsten Patienteninformationen zusammengefasst. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte mittels Mosteller-Formel (Gl. 3).

#	Datum	PatientIn	Shunt- position	ICG [mg]	Trocken- gewicht [kg]	Körpergröße [cm]	Körper- oberfläche [m <sup>2</sup> ]
12	18.07.2012	006EA	UA rechts	20	92	173	2.10
13	15.11.2012	007PM	OA links	4	96	181	2.20
14	22.11.2012	007PM	OA links	5			
15	28.11.2012	008WB	UA links	5	66	170	1.77
16	05.12.2012	008WB	UA links	3			

Tab. 4: Patientendaten; ICG: injizierte Menge an Indikator; Berechnung der Körperoberfläche mittels Mosteller-Formel (15)

#### Abkürzungen

Zugänge: OA      Oberarm  
           UA      Unterarm

#### 3.3.2 Dialysebehandlung

Tab. 5 zeigt die Einstellungen an der Dialysemaschine während der Messungen.

Versuch	Patient	Behandlungs- dauer [h]	Qb [L/min]	UFR [L/h]	UFV [L]	Dialysat- temperatur [°C]
12	006EA	4.5	280	0.58	2.18	37°
13	007PM	4.5	240	0.59	2.12	37°
14	007PM	4.5	300	0.462	1.946	37°
15	008WB	4	280	0.56	1.95	37°
16	008WB	4	300	0.6	2.33	37°

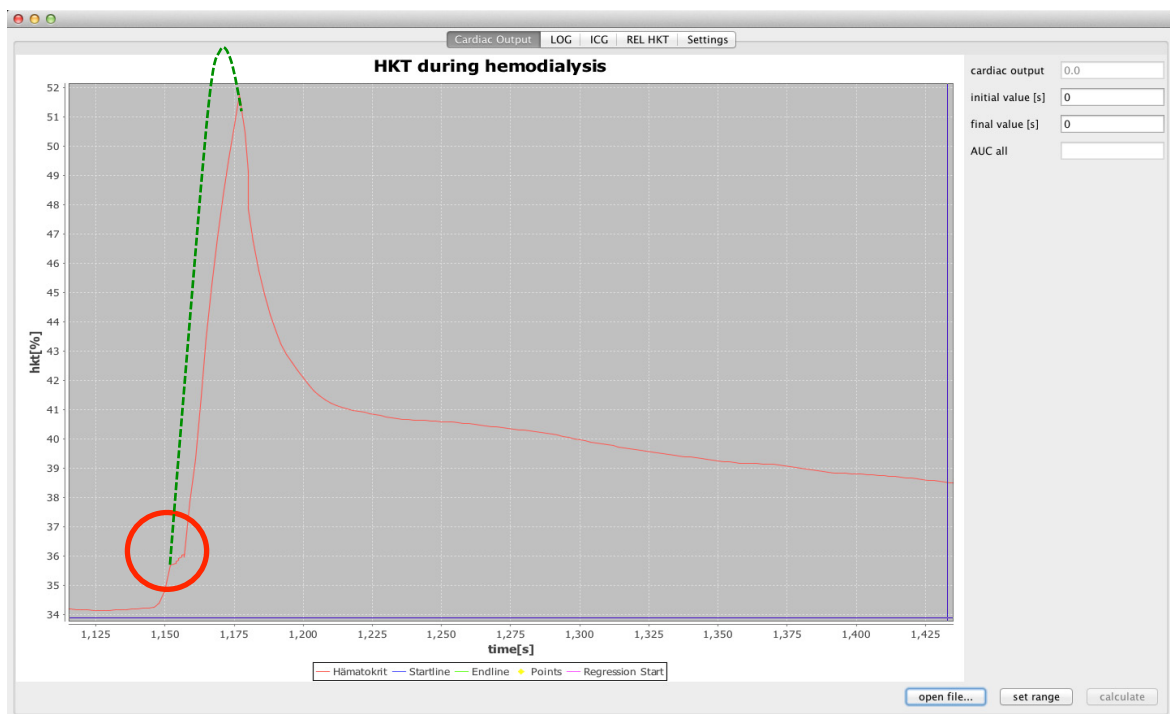
Tab. 5: Dialysedaten

## Abkürzungen

Qb	Blutfluss	[L/min]
UFV	Ultrafiltrationsvolumen	[L]
UFR	Ultrafiltrationsrate	[L/h]

### 3.3.3 Versuchsdaten

Bei Versuch EA12S2D wurden alle Injektionen mit 20mg ICG durchgeführt. Nachstehende Grafiken (Abb. 30 - Abb. 33) zeigen, dass das CritLine III bei einer Injektionsmenge von 20mg ICG den schnellen Hämatokritänderungen nicht folgen konnte.



**Abb. 30:** Hämatokritverlauf bei einer Injektion von 20mg ICG, Versuch Nr. 12-1; CritLine III kann der schnellen Hämatokritänderung nicht mehr folgen (roter Kreis); richtige Dilutionskurve (grün);

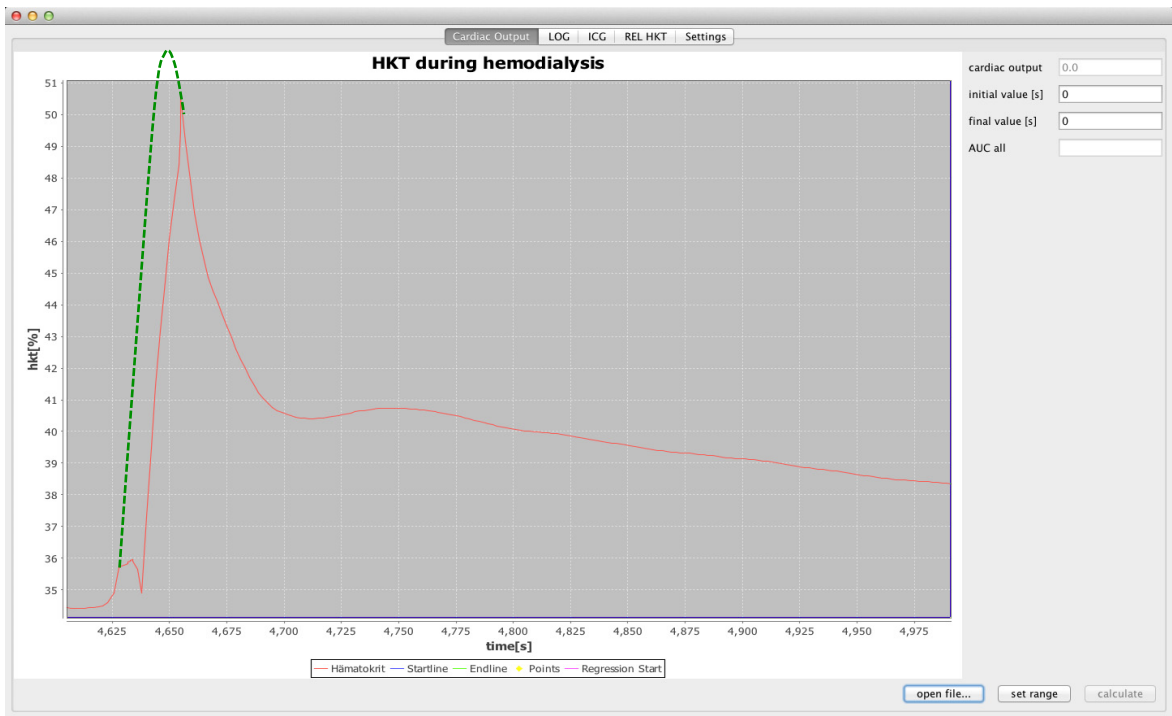


Abb. 31: Versuch Nr. 12-2, richtige Dilutionskurve (grün);

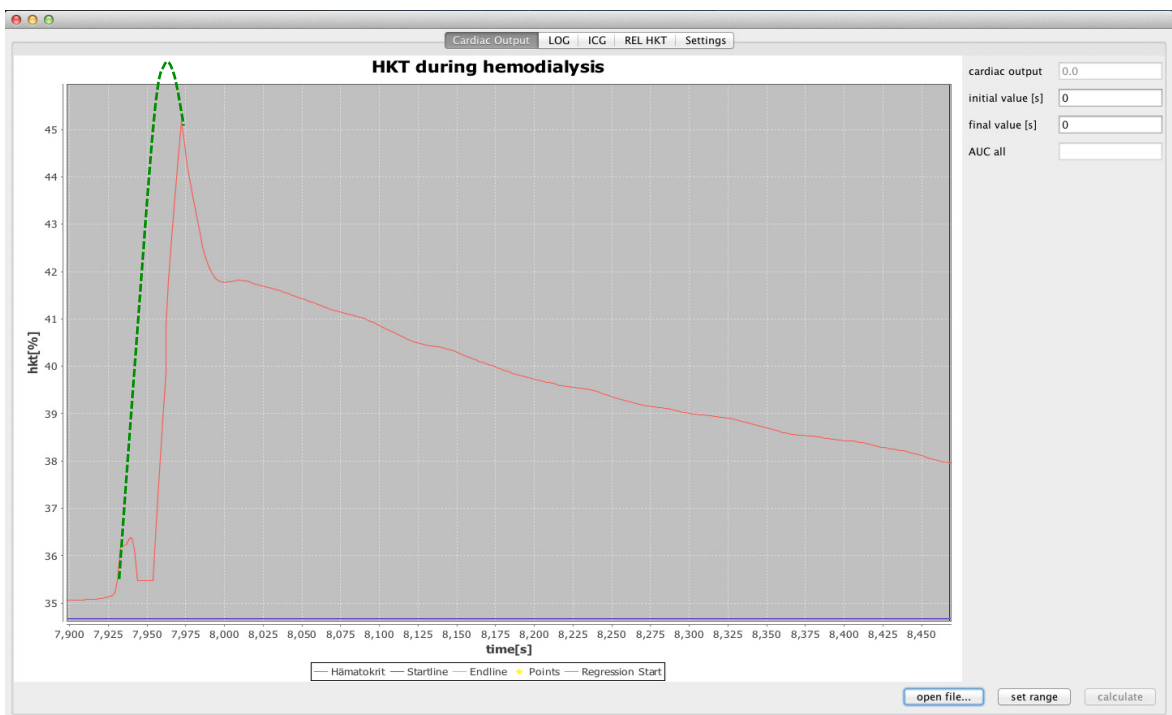
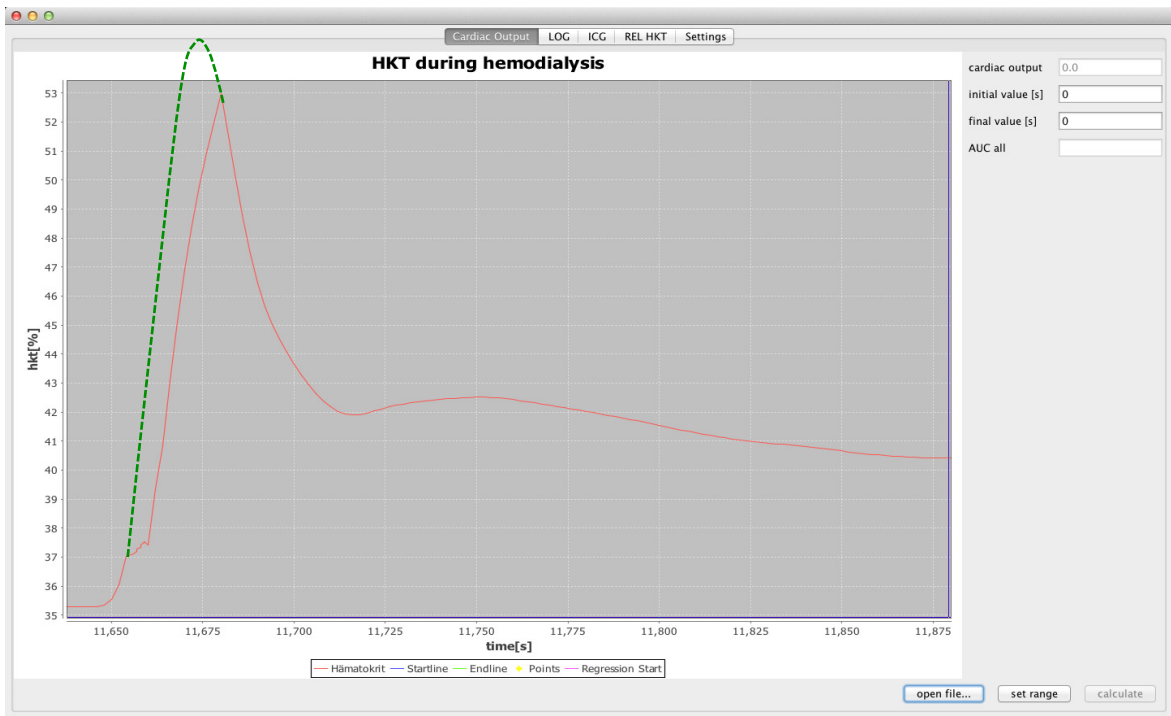


Abb. 32: Versuch Nr. 12-3, richtige Dilutionskurve (grün);



**Abb. 33: Versuch Nr. 12-4, richtige Dilutionskurve (grün);**

Mit Hilfe der Java-Applikation war es nicht möglich das HMV aus diesen Dilutionskurven zu berechnen, da die nötigen Punkte (Maximum, Startpunkt), aufgrund der „Stufenbildung“ zu Beginn der Dilutionskurve, nicht korrekt bestimmt werden konnten. Bei den Versuchen 13-16 wurden nur mehr Injektionen von maximal 5mg ICG für die Bestimmung des HMV verwendet. In Abb. 34 und Abb. 35 ist zu erkennen, dass die Messwerte im Gegensatz zu Abb. 31 einen stetigen Kurvenverlauf ergeben.

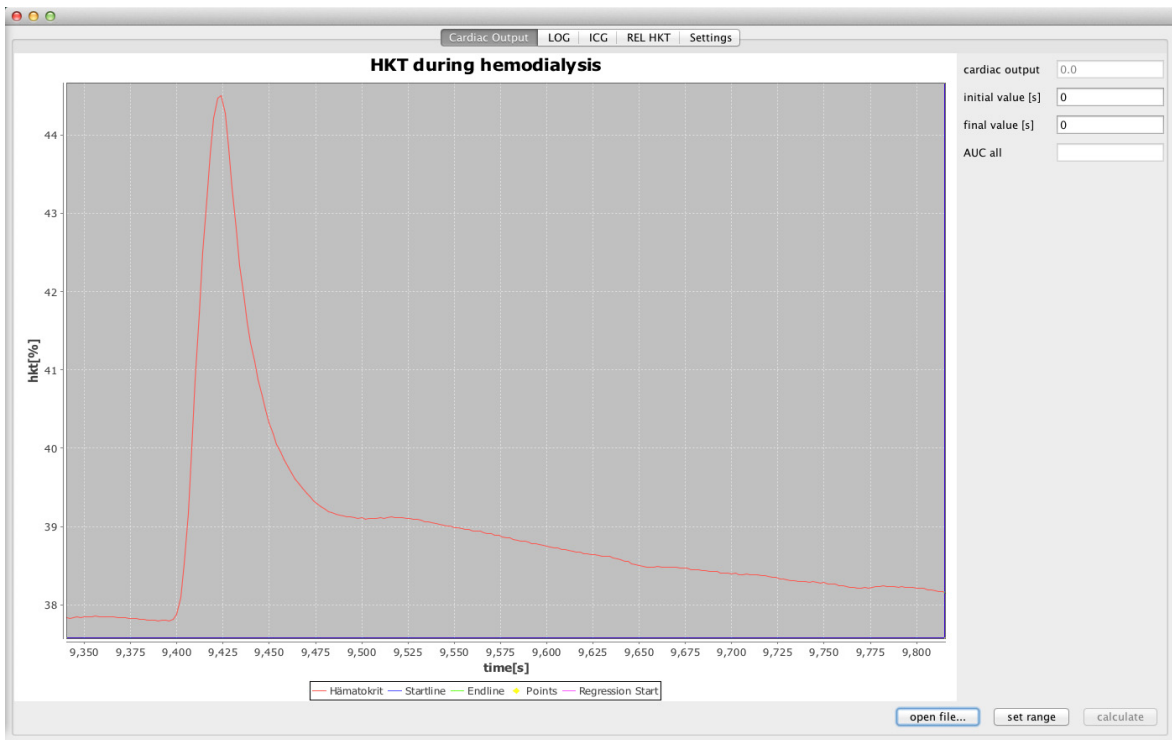


Abb. 34: Hämatokritmessung bei einer Injektion von 5mg ICG, Versuch 14-3

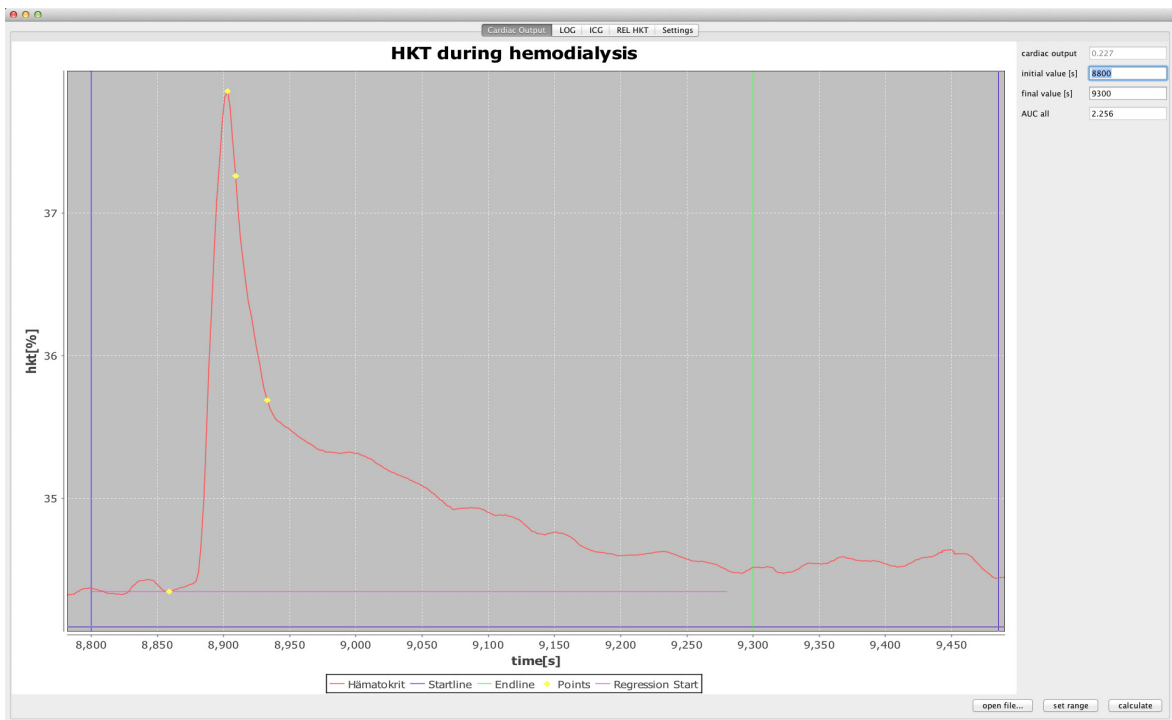
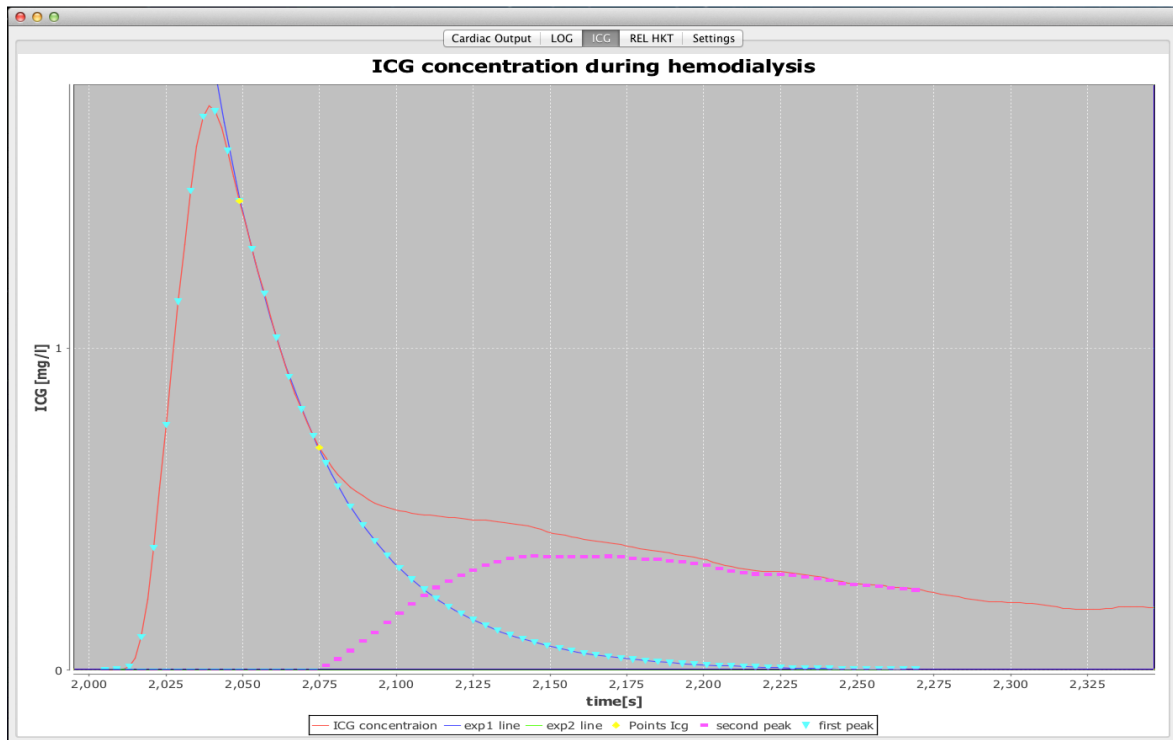


Abb. 35: Hämatokritmessung bei einer Injektion von 3mg ICG (Versuch 16-3)

Abb. 36 zeigt den Hämatokritverlauf nach Injektion von 5 mg ICG. Zusätzlich werden die extrapolierten Kurvenverläufe der primären Dilutionskurven dargestellt.



**Abb. 36: ICG Konzentration (rote Linie) nach einer Injektion von 5mg ICG inkl. extrapolierten absteigenden Schenkel (blaue Linie), primärer Dilutionskurve (hellblaue Dreiecke)**

Die berechneten HMV bzw. Cardiac Output bzw. deren Mittelwert sind in Tab. 6 bzw. Tab. 7 zusammengefasst. Bei Messung 12 konnte das HMV aufgrund der fehlerhaften Messung nicht berechnet werden.

	Versuchsnummer				
Messung	12	13	14	15	16
1	x	2.71	2.50	2.27	3.13
2	x	2.46	x	2.62	2.82
3	x	2.14 <sup>1</sup>	2.76	2.23	2.79
4	x	3.18	2.51	2.39	2.85
Mittelwert	-	2.62	2.59	2.38	2.90

**Tab. 6: HMV während der Dialysebehandlung [L/min], bei einigen Messungen war die Auswertung der Dilutionskurve nicht möglich, da das Critline III dem Hämatokritverlauf nicht folgen konnte (x), <sup>1</sup> die Messdaten wiesen bei dieser Messung große Schwankungen auf, siehe Abb. 37**

Messung	Versuchsnummer				
	12	13	14	15	16
1	x	1.23	1.14	1.29	1.77
2	x	1.12	x	1.48	1.60
3	x	0.97	1.26	1.26	1.58
4	x	1.45	1.14	1.35	1.61
Mittelwert	-	1.19	1.18	1.35	1.65

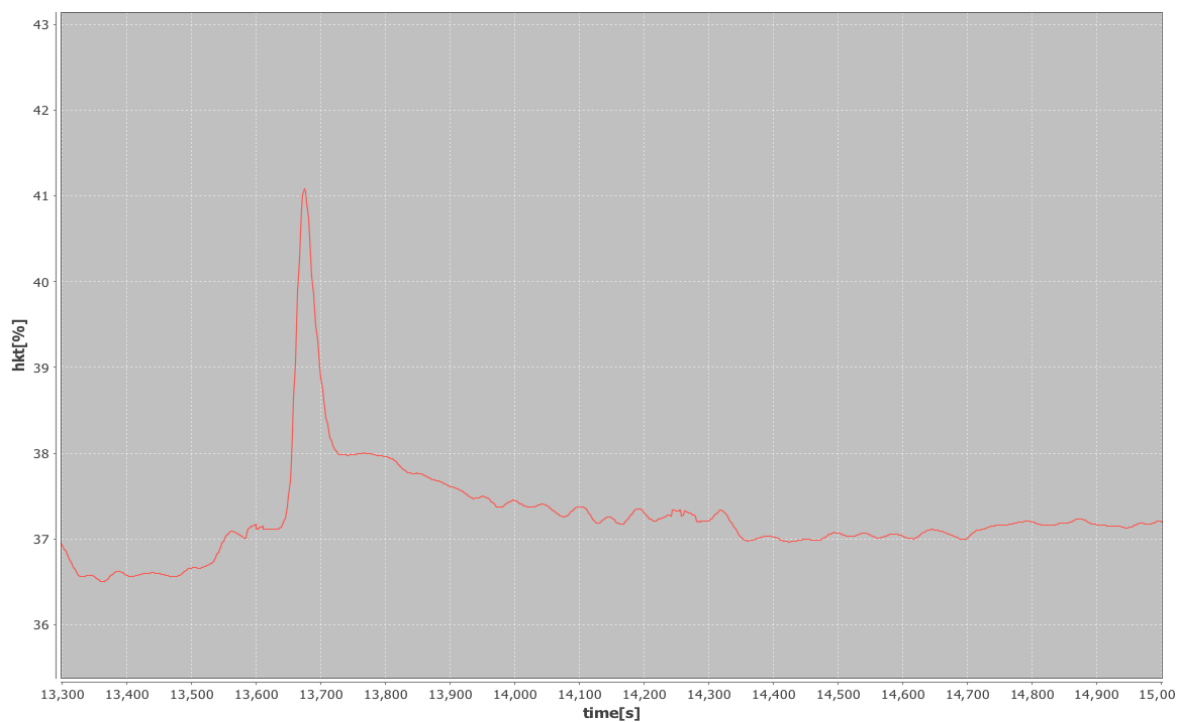
**Tab. 7: Cardiac Index [L/min/m<sup>2</sup>] während der Dialysebehandlung**

Die Einstellungen an der Java-Applikation wurden, wie in Tab. 8 aufgelistet, eingestellt.

expl start	85	[%]
expl end	40	[%]
icg dose	3-5	[mg]

**Tab. 8: Programmeinstellungen**

Abb. 37 zeigt aufgrund von Messschwankungen eine Messung mit sehr geringer Qualität. Die Java-Applikation bietet jedoch die Möglichkeit dies on-line am Display zu erkennen.



**Abb. 37: Versuch Nr. 13, Messung 4; Die Qualität der Dilutionskurve ist bei dieser Messung auf Grund der Hämatokritschwankungen sehr gering**

Abb. 38 zeigt den Verlauf des Cardiac Index während der Dialysebehandlung. Versuch 13 und 14 bzw. 15 und 16 wurden an der/dem gleichen PatientIn durchgeführt.

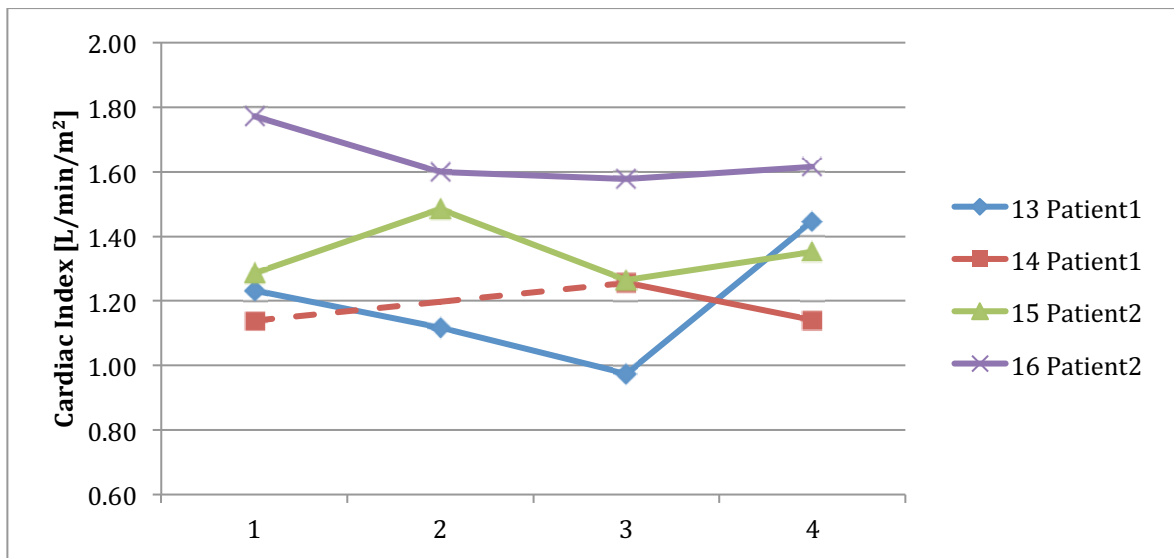


Abb. 38: Cardiac Index während der Dialysebehandlung (Messung Nr. 13-16). Bei Versuch 14 konnte der zweite Messpunkt nicht ausgewertet werden.

In Tab. 9 sind die Zeiten von Injektion bis zur Detektion des Indikators an der Messstelle aufgelistet.

Messung	Versuche			
	13	14	15	16
1	36	36	36	38
2	36	36	106	36
3	34	37	37	38
4	58	37	36	38
Mittelwert	41	36.25	53.75	37.5

Tab. 9: Zeit von Injektion des Indikators bis zur Detektion [s]

## 4 Diskussion

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei PatientInnen mit terminalem Nierenversagen. Trotz vieler Fortschritte ist die Langzeitprognose dieser PatientInnen nach wie vor sehr schlecht. (41) Neben einer Reihe anderer Risikofaktoren stellt die IDH einen unabhängigen Risikofaktor für Mortalität von HämodialysepatientInnen dar. (42) Informationen über die aktuelle hämodynamische Situation des Patienten bzw. der Patientin während der Dialysebehandlung können helfen, das Auftreten einer intradialytischen Hypotonie zu verhindern. Die Symptome einer IDH sind für den Patienten bzw. die Patientin nicht nur sehr unangenehm, sondern können auch kardiale und zerebrale Schäden verursachen. (5) Neben dem konventionellen klinischen Monitoring (Blutdruckmessung, Herzfrequenzmessung) zählt die Überwachung der relativen Blutvolumenänderung mittels CritLine zum Standardmonitoring während der Dialysebehandlung. In einer großen klinischen Studie konnte jedoch kein Vorteil gegenüber der alleinigen Überwachung mittels konventioneller Methoden gezeigt werden. (43)

Das HMV, als Maß für die globale Perfusion des Organismus und der Pumpfunktion des Herzens, stellt einen wesentlichen Faktor zur Beurteilung der hämodynamischen Situation eines Patienten bzw. einer Patientin dar und ist daher bei der Hypovolämie-induzierten Hypotension von besonderem Interesse.

Trotz einer Vielzahl an technischen Errungenschaften in der Medizin ist es im klinischen Alltag nach wie vor sehr schwierig, das HMV eines Patienten bzw. einer Patientin zu bestimmen, zudem kann eine kontinuierliche Messung bislang nur invasiv erfolgen. Dieser Parameter wird daher meist bei kritischen PatientInnen gemessen. Die Messung des HMV erfolgt bei diesen PatientInnen meist mittels Thermodilution und Pulmonalkatheter. Die Anwendung dieser Methode führt aufgrund der hohen Invasivität immer wieder zu Komplikationen wie Pneumothorax, Arrhythmien oder Bakteriämien, weshalb das Verhältnis von Nutzen und Risiko immer wieder in Frage gestellt wird. (44) Der extrakorporalen Kreislauf der Hämodialyseverfahren bietet ideale Voraussetzungen für die Anwendung der Indikator dilution. Dieser ermöglicht es, eine kontinuierliche, nichtinvasive Messung des Indikators durchzuführen und daraus das HMV zu berechnen. Die Indikator dilution stellt unter diesen Bedingungen eine sehr komplikationsarme Methode dar.

## 4.1 Java-Applikation

Die entwickelte Java-Applikation zeigt die gemessenen Hämatokritwerte mit nur wenigen Sekunden Verzögerung auf dem Bildschirm an. Durch die Zoomfunktion können die Messwerte unmittelbar nach der Injektion des Farbstoffes analysiert werden. Diese Funktion ermöglicht eine erste Abschätzung, ob eine sinnvolle Auswertung möglich sein wird. Bei der Anwendung für die Messung des H<sub>mv</sub> während der Hämodialyse führt eine Rezirkulation im Dialyseshunt zu fehlerhaften Messungen (26). Diese Rezirkulation kann bereits vorhanden sein oder durch die Injektion des Indikators auftreten. Durch die hochauflösenden Messdaten bzw. der Zoomfunktion der Applikation kann diese Fehlerquelle als vorzeitiger Peak erkannt werden.

Die einfachste Methode für die Extrapolation der primären Dilutionskurve stellt der „exponentielle Fit“ dar. In anderen Arbeiten wird häufig eine Gammaverteilung für die Berechnung der primären Dilutionskurve verwendet (45, 46).

Durch die in-vitro Versuche ohne Rezirkulation konnte gezeigt werden, dass diese Extrapolation mittels „exponentiellem Fit“ für die Bestimmung des Blutflusses ausreichend genau ist. Die geschätzten Flächen unter den Dilutionskurven zeigten je nach Messort einen Messfehler von -3.2% (vor dem Dialysator) bis -4.2% (nach dem Dialysator) (+/- 1.0% bis 2.5% Standardabweichung).

## 4.2 In-vitro Versuche

Es wurde bereits in einer Arbeit von Schneditz et al. gezeigt, dass sich optische Geräte, die eigentlich für die Messung des Hämatokrits konzipiert wurden, für die nichtinvasive Messung von ICG-Konzentrationen, ohne Blutproben zu entnehmen, eignen. (38) In den Laborversuchen konnte gezeigt werden, dass diese Geräte, in unserem Fall das CritLine III, auch für die Messung rascher Konzentrationsänderungen geeignet ist.

Bei den in-vitro Versuchen erfolgte die Messung der Indikatorkonzentration einmal vor und einmal nach dem Dialysator. Da der Dialysator ein Volumen von ca. 100 mL besitzt, ist die Dilutionskurve aufgrund des größeren Dispersionsvolumen nach dem Dialysator wesentlich flacher bzw. niedriger als vor dem Dialysator, die Fläche unter der Dilutionskurve ist jedoch gleich groß (47). Durch diese Versuchsanordnung war es möglich, die erstellte Java-Applikation bzw. die Messungen für verschiedene Dilutionskurven zu validieren. Die Versuche zeigten, dass sowohl die Extrapolation der primären Dilutionskurve als auch die Berechnung des Blutflusses sehr gut funktionierten. Die Schätzung der Fläche unter der Kurve war bei den Messungen vor dem Dialysator

genauer als bei den Messungen danach. Die Architektur des Dialysators führt dazu, dass der Indikator je nach Kapillare unterschiedlich lange benötigt, bis dieser den Dialysator wieder verlässt. Durch diesen Effekt wird die Dilutionskurve verzerrt, möglicherweise wird dieser Kurvenverlauf durch eine exponentielle Funktion weniger gut gefittet.

Ein flacher und breiter Kurvenverlauf bewirkt, dass sich Hämatokritschwankungen relativ betrachtet stärker auswirken, zusätzlich erhöht eine lange Messdauer die Wahrscheinlichkeit, dass zufällige Schwankungen auftreten. Diese Effekte dürften der Hauptgrund für die größeren Abweichungen bei den Messungen nach dem Dialysator sein. Die lineare Regression zeigte eine gute Übereinstimmung zwischen den berechneten und experimentell gemessenen Blutflüssen.

Insgesamt ist zu erkennen, dass die Berechnung des Blutflusses mit den extrapolierten Dilutionskurven weniger anfällig auf Störungen ist, als die Berechnung mit den originalen Messpunkten. In Abb. 20 ist ersichtlich, dass unerwünschte Hämatokritschwankungen durch die Extrapolation ausgeblendet werden. Verglichen mit den mittels Abwiegen ermittelten Blutflüssen ergab sich ein Messfehler von 1.3% ( $\pm 5.2\%$  Standardabweichung) vor bzw. -0.7% ( $\pm 6.6\%$  Standardabweichung) bei den Messungen nach dem Dialysator. Die Berechnung der Blutflüsse erfolgte mit den extrapolierten Werten der primären Dilutionskurve. Der Bereich für das Fitten der Exponentialfunktion wurde so gewählt, dass derselbe Bereich auch bei den Messungen mit Rezirkulation angewendet werden kann.

### 4.3 in-vivo Versuche

Die ersten Versuche an PatientInnen zeigten, dass es nicht möglich war, die Dilutionskurven nach einer Injektionsmenge von 20 mg ICG richtig zu messen. Bei dieser Menge war der initiale Anstieg der Dilutionskurve so schnell, dass das CritLine III diesen Änderungen nicht mehr folgen konnte und somit ein Teil der Dilutionskurve „abgeschnitten“ wurde. Erst nach Reduktion der Injektionsmenge auf maximal 5 mg ICG war es möglich, den Konzentrationsverlauf vollständig darzustellen. Durch die kleine Injektionsmenge wirken sich nicht ICG-bedingte Hämatokritschwankungen stärker auf die Berechnung des Blutflusses aus und die Messung wird insgesamt anfälliger für Fehler. Bei den in-vivo Messungen ergaben sich trotz der kleinen Injektionsmenge glatte Dilutionskurven. Die berechneten HMV waren während eines Versuchstages reproduzierbar, aber verglichen mit anderen Studien stets zu klein. (26, 48). Zu geringes HMV bedeutet, dass die Fläche unter der Dilutionskurve überschätzt wird.

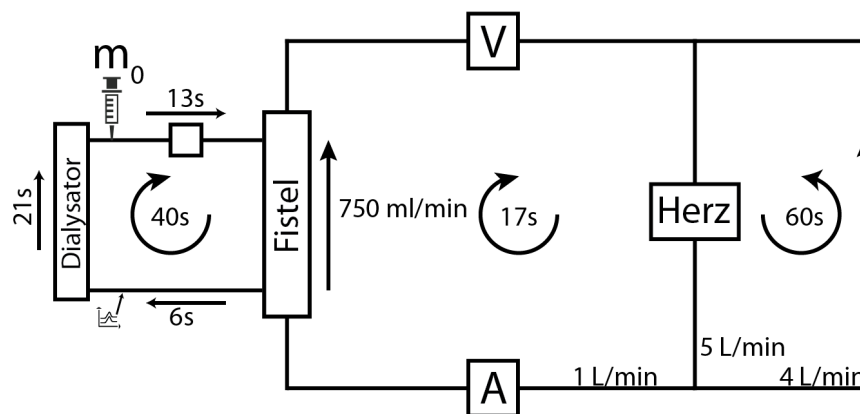
In einer Publikation von Krivitski et al. wurden mögliche Fehlerquellen bei der Anwendung von Indikator dilution bei extrakorporalen Blutbehandlungen beschrieben. Krivitski beschreibt drei Faktoren, die als mögliche Fehlerquelle bei diesem Messverfahren entstehen können (26) :

1. Fistel-Rezirkulation
2. Rezirkulation des Indikators über den Kreislauf
3. Indikatorverlust aus dem Kreislauf

Durch eine kontinuierliche Messung der Indikatorkonzentration im arteriellen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs würde eine Fistel-Rezirkulation am Sensor erkannt werden. Bei großen Blutflüssen durch die Dialysemaschine steigt die Wahrscheinlichkeit einer Rezirkulation. Der empfohlene Bereich von 250-300 ml/min wurde bei unseren Versuchen nicht überschritten. (26) Auch der dritte beschriebene Fehler kann ausgeschlossen werden, da ICG als streng intravasaler Indikator nur durch die Leber aus dem Kreislauf entfernt wird. Die berechneten Cardiac Indices unserer Versuche waren im Vergleich zu den Normwerten ( $> 2.5 \text{ L/min/m}^2$ ) (19) alle erniedrigt. Die zuvor beschriebenen Fehler würden beide zu einem Unterschätzen der AUC und daher zu erhöhten HMV führen.

Nach Injektion des Indikators in den Dialyseshunt fließt der Bolus in den Herz-Lungenkreislauf und ein Teil des Indikators fließt wieder zum Dialyseshunt, der andere Teil fließt in den Körperkreislauf (Abb. 39). Der Anteil des Indikators, der sich im restlichen Körper verteilt, fließt wieder über den Herz-Lungenkreislauf und anschließend zum Teil über den Dialyseshunt und wird im extrakorporalen Kreislauf detektiert. In einigen Arbeiten ist mit Rezirkulation des Indikators dieser Weg gemeint. (11) Bei der Anwendung der Indikator dilution während extrakorporalen Blutbehandlungen wird, wie bei unseren Versuchen, meist eine AV-Fistel zur Injektion bzw. Detektion des Indikators verwendet. In diesem Fall entsteht durch diese Verbindung eine weitere Möglichkeit der Rezirkulation des Indikators (Abb. 39). Der Teil des Indikators, der direkt in die AV-Fistel fließt, teilt sich wieder auf und ein Teil fließt, ohne den extrakorporalen Kreislauf zu passieren, über diesen „Kurzschluss“ zurück zum Herzen. Diese Rezirkulation über die AV-Fistel ist schneller als die Rezirkulation über den gesamten Körperkreislauf. Im Gegensatz zur Rezirkulation über den Körperkreislauf steht bei der schnellen Rezirkulation über den Dialyseshunt nur ein Kreislauf zur Verfügung, daher wird es nur zu einer geringen Verbreiterung dieser Dilutionskurve kommen. Die Verzögerung von Injektion bis zur Detektion des Indikators beträgt bei unseren Versuchen ca. 36 Sekunden (Tab. 9). Über die Flussgeschwindigkeit im extrakorporalen Kreislauf und durch Schätzung der Volumina

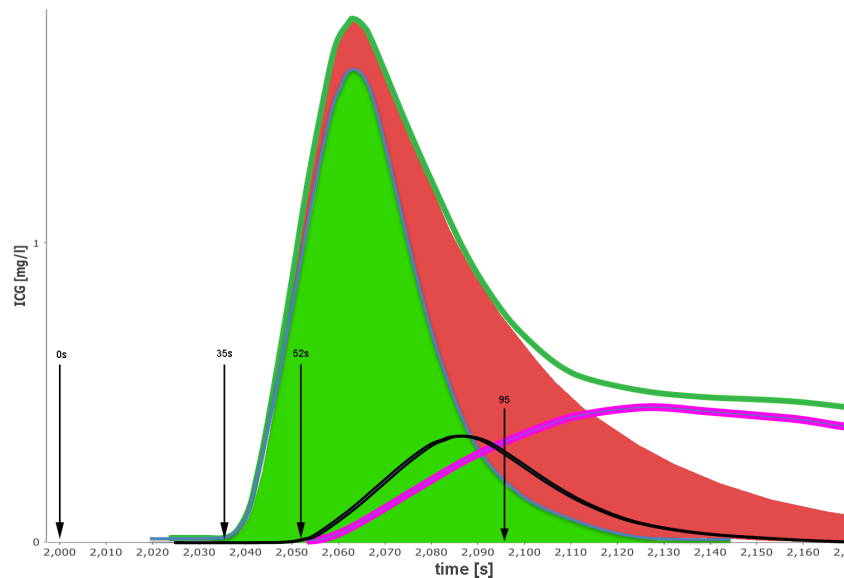
im Dialysator, bzw. in den zu- und abführenden Leitungen, ergeben sich die Abb. 39 dargestellten Zirkulationszeiten. Die mittlere Kreislaufzeit über den Körperkreislauf (49) beträgt ca. 60 Sekunden. (Annahme: HMV = 5 L/min, Blutvolumen = 5 L (21)). Der Indikator wird nach dem Herz über verschiedene Kreisläufe fließen und unterschiedlich lange benötigen, um wieder am Detektor zu erscheinen. In einer Studie von Henriksen 2004 wurden Messungen mittels Indikator dilution bei PatientInnen ohne Dialyseshunt durchgeführt. (45) Aus seinen Diagrammen ist zu entnehmen, dass Teile des Indikators bereits nach ca. 20 Sekunden rezirkulieren.



**Abb. 39: Rezirkulation des Indikators bei extrakorporalen Blutbehandlungen.  $m_0$  = injizierte Indikatormenge, Fistel: arteriovenöser Zugang für die Dialysebehandlung, A: Arterie, V: Vene**

Durch Summierung der einzelnen Verzögerungen ist es möglich, das Auftreten der einzelnen Dilutionskurven abzuschätzen. Der erste Peak, der für die Berechnung des HMV ausschlaggebend ist, erscheint nach 35 Sekunden. Mit einem Abstand von ca. 17 Sekunden erscheint durch die schnelle Rezirkulation über den Dialyseshunt ein weiterer Peak. Bedingt durch die Verbreiterung des ersten Peaks steigt der zweite Peak an, lange bevor der erste wieder den Ausgangswert erreicht hat. Die im Durchschnitt langsamere Rezirkulation über den Körperkreislauf beginnt mit einer Verzögerung von ca. 20 Sekunden nach Injektion des Indikators. Dieser Abstand reicht bei sehr schmalen Dilutionskurven aus, um mit der klassischen Methode den absteigenden Schenkel des ersten Peaks zu extrapolieren und dadurch die Rezirkulation über den Körperkreislauf zu eliminieren. (47) Bei Anwendung der Indikator dilutionstechnik bei DialysepatientInnen ergibt sich die Rezirkulation aus einer schmalen Dilutionskurve über den Dialyseshunt und einer breiten, flachen Dilutionskurve über den Körperkreislauf. Unter diesen Umständen wird durch einfache Extrapolation des absteigenden Schenkels die Fläche der primären Dilutionskurve wesentlich überschätzt (Abb. 40, rote Fläche) und somit das HMV unterschätzt. Wie groß der Effekt der schnellen Rezirkulation ist, dürfte vom Verhältnis

des Fistelflusses zu HMV abhängen. Bei einem großen Fistelfluss fließt ein großer Teil des Indikators über die Fistel am extrakorporalen Kreislauf vorbei und gelangt so direkt in den venösen Kreislauf. Je größer das Verhältnis von Fistelfluss zu HMV ist, desto größer wird die Fläche unter der schnellen Rezirkulationskurve. Dies führt nicht nur dazu, dass sich die Flächen addieren, sondern auch, dass die Exponentialfunktion für die Extrapolation der primären Dilutionskurve zu flach „angelegt“ wird.



**Abb. 40: Indikatordilution bei extrakorporaler Blutbehandlung. Die grüne Fläche entspricht der ersten Dilutionskurve. Rot ist die Fläche um die die AUC für die Berechnung des HMV überschätzt wird. Die schwarze Kurve entspricht der schnellen, die rosarote der langsamen Rezirkulation**

Es gibt verschiedene Methoden zur Berechnung der primären Dilutionskurve bzw. deren Fläche. Basierend auf einem Model mit in Serie geschalteten Mischkammern beschreibt Linton et. al (50) eine Methode zur Berücksichtigung von schnellen Rezirkulationen. Cordtz et. al (11) beschreibt eine ähnliche Methode, bei der die filtrierte Menge an Indikator über den Dialysator für die Berechnung des HMV bei HämodialysepatientInnen herangezogen wird. Obwohl die schnelle Rezirkulation über die AV-Fistel nicht beschrieben wird, muss diese auch bei seinen Messungen auftreten. Durch geeignete mathematische Verfahren gelingt es, bei seinen Versuchen die primäre Dilutionskurve zu isolieren und daraus plausible Werte für das HMV zu berechnen.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle stellt die Injektionslösung dar, welche durch Auflösen von ICG in destilliertem Wasser hergestellt wird. Zusatz von Volumen bewirkt eine Dilution, im Hämatokritverlauf würde eine negative Dilutionskurve entstehen. Wir

injizierten bei unseren Versuchen 1 mL der Injektionslösung. Nimmt man dieselben Werte an wie in Abb. 39 an, erreichen mit der primären Dilutionskurve lediglich 0.05 mL der Injektionslösung die Messstelle. Die primäre Dilutionskurve benötigt ca. 120 Sekunden (Abb. 36), in derselben Zeit fließen ca. 500 mL (Annahme:  $Q_b = 250 \text{ mL/min}$ , Tab. 5) Blut und 0.05 mL destilliertes Wasser durch den extrakorporalen Kreislauf. Wenn man bedenkt, dass die injizierte Menge an ICG eine scheinbare Zunahme des Hämatokrits im Prozentbereich verursacht (Abb. 35), kann die negative Änderung des Hämatokrits durch das Injektionsvolumen vernachlässigt werden.

Die Anzahl der Studien über mögliche Methoden zur Messung des HMV während der Hämodialyse sind zahlreich, trotzdem konnte keine der beschriebenen Technologien im klinischen Alltag Fuß fassen. Die Thermodilutionsmethode mit Hilfe eines Pulmonalkatheters nach Swan-Ganz wurde früher üblicherweise als Goldstandard im klinischen Alltag bezeichnet. (51) Weniger invasive Methoden, wie das PiCCO-System (Pulse Contour Cardiac Output, dt. Pulskontur-Herzzeitvolumen) mit vergleichbarer Genauigkeit, bieten vielversprechende Alternativen für Messungen des HMV. (52) Speziell bei kritischen kranken PatientInnen, die eine Nierenersatztherapie erhalten, kommt es immer wieder zu Schwankungen bei den Messergebnissen. So weist Pathil et al. (53) in einer Studie auf mögliche Fehler des PiCCO-Systems mit transpulmonaler Thermodilution bei Nierenersatzverfahren hin. Es erscheint daher sinnvoll, verschiedene Techniken zur Messung des HMV anzuwenden, um mögliche Fehlerquellen bzw. Messabweichungen der einzelnen Methoden besser zu verstehen und diese zu korrigieren.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode bietet die Möglichkeit, neben der Bestimmung des HMV weitere wichtige hämodynamische Parameter, wie das Blutvolumen bzw. die Splanchnikusperfusion, direkt am Patientenbett zu messen. (54, 55) Für die Anwendung dieser Methode bei HämodialysepatientInnen werden weitere Überlegungen notwendig sein, um die zuvor beschriebenen systematischen Fehler in den Griff zu bekommen.

## **5 Schlussfolgerung**

Das Vorhandensein eines extrakorporalen Kreislaufs und der große Blutfluss in der AV-Fistel ermöglichen grundsätzlich die Messung von HMV und anderer hämodynamischen Messgrößen während der Hämodialyse - ohne zentralvenöse Blutproben entnehmen zu

müssen. Die Anwendung von ICG eignet sich für diese Messungen besonders gut und weist außerdem eine sehr geringe Rate an Nebenwirkungen auf. (17) Die kurze Halbwertszeit von ICG ermöglicht mehrmalige Messungen innerhalb eines Dialysevorgangs, ohne, dass die Akkumulation des Indikators die folgenden Messungen beeinflusst.

Die anatomischen Verhältnisse bei DialysepatientInnen erschweren die Auswertung der Daten. Die Entwicklung geeigneter mathematischer Modelle ist daher erforderlich, um aus den Messdaten valide Ergebnisse zu erhalten. In den Laborversuchen konnte gezeigt werden, dass diese Methode prinzipiell sehr gute und reproduzierbare Ergebnisse liefert. Mit einer geeigneten Software ist es möglich, unmittelbar am Patientenbett wichtige hämodynamische Informationen über den Zustand des Patienten bzw. der Patientin zu erhalten und wenn nötig, in die Behandlung einzugreifen, um Nebenwirkungen der Hämodialysebehandlung vorzubeugen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Nowack R, Birck R, Weinreich T. Dialyse Und Nephrologie Für Fachpersonal. Springer; 2009. 391 Seiten.
2. Grabensee B. Checkliste XXL Nephrologie. Thieme; 2002. 406 Seiten.
3. Kuhlmann U. Nephrologie: Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren. 5 ed. Stuttgart ; New York: Thieme; 2008. 701 Seiten.
4. Steffen G, Rainer N. Praxis der Dialyse. Springer; 2011. 420 Seiten.
5. Mees ED. Cardiovascular aspects of dialysis treatment: the importance of volume control. Springer; 2000. 135 Seiten.
6. Ushioda E, Nuwayhid B, Kleinman G, Tabsh K, Brinkman CR, Assali NS. The contribution of the beta-adrenergic system to the cardiovascular response to hypovolemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(4):423-9.
7. Ritz E, Ruffmann K, Rambašek M, Mall G, Schmidli M. Dialysis Hypotension—Is It Related to Diastolic Left Ventricular Malfunction? *Nephrol Dial Transplant.* 1987;2(5):293-7.
8. Krepel HP, Nette RW, Akçahüseyin E, Weimar W, Zietse R. Variability of relative blood volume during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(5):673-9.
9. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):11-7.
10. Jakob SM, Ruokonen E, Vuolteenaho O, Lampainen E, Takala J. Splanchnic perfusion during hemodialysis: evidence for marginal tissue perfusion. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1393-8.
11. Cordtz J, Sternby J. An experimental, simplified method for intradialytic cardiac output measurement. *Artificial Organs.* 2012;36(3):71-7.
12. Dasselaar JJ, van der Sande FM, Franssen CF. Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis. *Blood Purif.* 2012;33(1-3):177-82.
13. Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension.* 1981;3(3):327-32.
14. Hoelt A, Metzler H, Pasch T. Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. Springer; 2008. 452 Seiten.
15. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
16. Bonate PL. Nonlinear mixed effects models: practical issues. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation.* 2006:267-307.
17. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17(4):231-3.
18. Kretz FJ, Teufel F. Anästhesie und Intensivmedizin. Springer; 2006
19. Herold G. Innere Medizin. Herold, Gerd; 2014
20. Reuter DA, Goetz AE. Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthesist.* 2005;54(11):1135-53.
21. Klinker R, Pape HC, Kurtz A. Physiologie. Thieme; 2009. 960 Seiten.
22. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries, Sixth Edition: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Taylor & Francis; 2011. 768 Seiten.
23. Geerts BF, Aarts LP, Jansen JR. Methods in pharmacology: measurement of cardiac output. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(3):316-30.
24. Burchardi H, Larsen R, Kühlen R, Jauch KW, Schölmerich J. Die Intensivmedizin. Springer; 2008. 1285 Seiten.

25. Henriksen JH, Jensen GB, Larsson HB. A century of indicator dilution technique. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;1-9.
26. Krivitski NM, Depner TA. Cardiac output and central blood volume during hemodialysis: methodology. *Adv Ren Replace Ther*. 1999;6(3):225-32.
27. 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*. 1991;32(6):697-704.
28. Sekimoto M, Fukui M, Fujita K. Plasma volume estimation using indocyanine green with biexponential regression analysis of the decay curves. *Anaesthesia*. 1997;52(12):1166-72.
29. Miller DE, Gleason WL, McIntosh HD. A comparison of the cardiac output determination by the direct Fick method and the dye-dilution method using indocyanine green dye and a cuvette densitometer. *J Lab Clin Med*. 1962;59:345-50.
30. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest*. 1960;39:592-600.
31. pharmazie.com. ICG-PULSION-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Internet]. [zitiert 04.02.2014]. Verfügbar unter: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/49/1-25749.pdf>
32. Wachtlin J, Kellner U. *Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. Thieme; 2008. 444 Seiten.
33. Winkler K, Tygstrup N. Determination of hepatic blood flow in man by cardio green. *Scand J Clin Lab Invest*. 1960;12(3):353-6.
34. von Spiegel T, Hoeft A. Transpulmonary indicator methods in intensive medicine. *Anaesthesist*. 1998;47(3):220-8.
35. Schreiner PJ. *Splanchnikusperfusion während der Hämodialyse [Diplomarbeit]*. Graz: Medizinische Universität Graz; 2013.
36. Fresenius Medical Care. Fresenius Medical Care erwirbt Blutmess-Technologie CRIT-LINE von Hema Metrics [Internet]. [zitiert 17.09.2013]. Verfügbar unter: [http://www.fresenius.de/3417\\_3453.htm](http://www.fresenius.de/3417_3453.htm)
37. Fresenius Medical Care. Crit-Line® Monitor III User's Manual [Internet]. [zitiert 17.09.2013]. Verfügbar unter: <http://fmcna.com/fmcna/OperatorsManuals/operators-manuals.html>
38. Schneditz D, Mekaroonkamol P, Haditsch B, Stauber R. Measurement of indocyanine green dye concentration in the extracorporeal circulation. *ASAIO J*. 2005;51(4):376-8.
39. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Vergleich von Messmethoden. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:69-73.
40. The Apache Software Foundation. Math - Project Information [Internet]. Apache Commons; [zitiert 19.02.2014]. Verfügbar unter: <http://commons.apache.org/proper/commons-math/project-info.html>
41. Pozzoni P, Del Vecchio L, Pontoriero G, Di Filippo S, Locatelli F. Long-term outcome in hemodialysis: morbidity and mortality. *Journal of nephrology*. 2003;17:87-95.
42. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney int*. 2004;66(3):1212-20.
43. Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V, Lowrie EG, Lindsay RM, Himmelfarb J, et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2162-9.

44. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*. 1996;276(11):889-97.
45. Henriksen JH, Møller S, Fuglsang S, Bendtsen F. Detection of early central circulatory transits in patients with cirrhosis by gamma variate fit of indicator dilution profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(4):677-84.
46. Schneditz D, Wimmer J. Modeling indicator dispersion in extracorporeal blood lines. *Int J Artif Organs*. 2005;28(6):638-47.
47. Page E, Fozzard HA, Solaro RJ, Society AP. *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts. The cardiovascular system. The heart.* American Physiological Society; 2002
48. Kitzler TM, Sergejeva O, Morris A, Skrabal F, Kotanko P, Levin NW. Noninvasive measurement of cardiac output in hemodialysis patients by task force monitor: a comparison with the Transonic System. *ASAIO J*. 2007;53(5):561-5.
49. Schneider KW, Hochrein H. Die Anwendung von Farbstoffverdünnungskurven zur Erfassung verschiedener hämodynamischer Größen. *Archiv für Kreislaufforschung*. 1962;39(1):21-62.
50. Linton RA, Linton NW, Band DM. A new method of analysing indicator dilution curves. *Cardiovasc Res*. 1995;30(6):930-8.
51. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*. 1970;283(9):447-51.
52. Della Rocca G, Costa M, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*. 2002;88(3):350-6.
53. Pathil A, Stremmel W, Schwenger V, Eisenbach C. The influence of haemodialysis on haemodynamic measurements using transpulmonary thermodilution in patients with septic shock: an observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(1):16-20.
54. Villeneuve JP, Huot R, Marleau D, Huet PM. The estimation of hepatic blood flow with indocyanine green: comparison between the continuous infusion and single injection methods. *Am J Gastroenterol*. 1982;77(4):233-7.
55. Mitra S, Chamney P, Greenwood R, Farrington K. Serial determinations of absolute plasma volume with indocyanine green during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9):2345-51.