

Diplomarbeit

Hämodynamik während der Peritonealdialyse

eingereicht von

Thomas Lehner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Physiologie

in Kooperation mit der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Daniel Schneditz

Priv.Doz. Dr.med.univ. Werner Ribitsch

Graz, am 01.08.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Thomas Alexander Lehner, 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 01.08.2019

Thomas Lehner eh

Danksagungen

Ich möchte meiner Familie danken für ihre Unterstützung bei meinem Medizinstudium. Mein Dank gilt ebenso meinen Freundinnen und Freunden, die den nötigen Ausgleich zur Universität in meinem Leben schaffen. Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, Patientinnen und Patienten, welche die Durchführung der Studie ermöglichten, die ich nun in meiner Diplomarbeit beschreiben konnte, möchte ich ebenfalls für ihre Beteiligung danken. Ganz besonders möchte ich mich bei Notburga Sauseng, Werner Ribitsch und Daniel Schneditz für die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Arbeit, die anregenden Gespräche während der Messungen und für die Möglichkeit unsere Studie auf internationalen Kongressen präsentieren zu dürfen bedanken!

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Abkürzungen im Fließtext	vi
Messgrößen und Merkmale	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung: Hämodynamik während der PD	x
Abstract: Hepatic and Systemic Perfusion during PD.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Nierenversagen und Nierenersatztherapie	1
1.3 Peritonealdialyse	4
1.3.1 Entwicklung, Indikation und Therapiekonzepte.....	4
1.3.2 Physiologie	5
1.3.3 Hämodynamische Effekte des Dialysats	7
1.4 Das Splanchnikusgebiet und die Leber.....	7
1.4.1 Autoregulation der Leberdurchblutung	8
1.5 Intraabdominaler Hochdruck	9
1.5.1 Kardiovaskuläre Effekte	10
1.5.2 Auswirkungen auf Bauchorgane und Nieren.....	11
1.6 Studienhypothesen	13
1.7 Studienziele.....	13
2 Methoden.....	14
2.1 Leberblutfluss und ICG-Verdünnungsmethode.....	14
2.1.1 Indocyaningrün.....	14
2.1.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik.....	14
2.1.3 Dosierung	15

2.1.4	Indikatordilutionsmethode.....	16
2.1.5	Henriques-Hamilton-Bergner Prinzip und Herzzeitvolumen.....	17
2.1.6	Blutvolumen.....	19
2.1.7	Hepatosplanchnischer Blutfluss.....	20
2.1.8	Das fotometrische Prinzip.....	21
2.1.9	Der DDG-Analyzer.....	22
2.2	Messung des intraabdominalen Druckes.....	25
2.3	Peritonealer Äquilibrationstest.....	26
2.4	Zentrale und periphere Hämodynamik.....	28
2.5	Studienpopulation.....	31
2.5.1	Auswahl der Patient*innen.....	31
2.5.2	Einschlusskriterien.....	32
2.5.3	Ausschlusskriterien.....	32
2.6	Versuchsaufbau und Studienroutine.....	32
2.7	Statistische Analyse.....	33
2.7.1	Statistische Hypothesenformulierung.....	35
3	Resultate.....	37
3.1	Patient*innencharakteristika.....	38
3.2	Intraabdominaler Druck und PET-Daten.....	39
3.3	Zentrale Hämodynamik.....	41
3.4	Abdominale Hämodynamik.....	42
3.5	Korrelationen.....	45
3.5.1	Biometrische Einflüsse.....	45
3.5.2	PET-Daten und zentrale Hämodynamik.....	46
3.5.3	Abdominale Hämodynamik.....	49
3.6	Auswertung für Diabetiker*innen und Nichtdiabetiker*innen.....	51
4	Diskussion.....	53
4.1	Interpretation der Resultate.....	53

4.1.1	Patient*innencharakteristika.....	53
4.1.2	Intraabdominaler Druck.....	54
4.1.3	Zentrale Hämodynamik	54
4.1.4	Abdominale Hämodynamik.....	57
4.2	Beantwortung der Forschungsfragen	60
4.3	Hypothesenkorrektur	61
4.4	Limitierungen.....	62
4.5	Schlüsse und Ausblick	63
Anhang	xii
Anhang A: Rohdaten	xii
Anhang B: Poster.....	xvii
Literaturverzeichnis	xix

Abkürzungen im Fließtext

=	ist gleich
⊥	kein statistisch signifikanter Zusammenhang
_0, _1, _2, _3	Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 1, 2, 3
/	pro
%	Prozent
ρ	statistisch signifikanter Zusammenhang
abs	Körperoberfläche
DDG	Dye-Densitogram
eh	eigenhändig
et al.	et alii
G _D	Dialysatglukosekonzentration
G _P	Plasmaglukosekonzentration
HLA	humanes Leukozyten Antigen
H _P	Plasmainsulinkonzentration
ICG	Indocyaningrün
I _{crea}	Plasma-zu-Dialysat-Kreatininquotient
kg	Kilogramm
L	Liter
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
Med	Median
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minuten
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
nm	Nanometer
p	p-Wert
PD	Peritonealdialyse
PET	peritonealer Äquilibrationstest
pH	pondus Hydrogenii
p _{IA}	intraabdominaler Druck
p _{MA}	mittlerer arterieller Blutdruck
Q _{CO}	Herzzeitvolumen
Q _{HS}	hepatosplanchnischer Blutfluss, Leberblutfluss
R _{TP}	totaler peripherer Widerstand
S.	Seite
SD	Standardabweichung
sec	Sekunden
T0, T1, T2, T3	Messzeitpunkt 0, 1, 2, 3
V _{UF}	Ultrafiltrationsvolumen

Messgrößen und Merkmale

Tabelle 1: Kardinal skalierte Messgrößen

Abkürzung Messgröße	Messgröße	Einheit	Abkürzung Einheit
A	Alter	Jahre	y
a _{BS}	Körperoberfläche	Quadratmeter	m ²
G _D	Dialysatglukosekonzentration	Millimol pro Liter	mmol/L
G _P	Plasmaglukosekonzentration	Millimol pro Liter	mmol/L
H _P	Plasmainsulinkonzentration	Milliunits pro Liter	mU/L
I _{BM}	Body Mass Index	Kilogramm pro Quadratmeter	kg/m ²
I _{crea}	Plasma-zu-Dialysat-Kreatininquotient	dimensionslose Größe	-
I _Q	Fraktionelle Leberdurchblutung	dimensionslose Größe	-
L	Körpergröße	Meter	m
m _B	Körpermasse	Kilogramm	kg
p _{AP}	Abdominaler Perfusionsdruck	Millimeter Quecksilbersäule	mmHg
p _{IA}	Intraabdominaler Druck	Millimeter Quecksilbersäule	mmHg
p _{MA}	Mittlerer arterieller Blutdruck	Millimeter Quecksilbersäule	mmHg
Q _{CO}	Herzzeitvolumen	Liter pro Minute	L/min
Q _{HS}	Leberblutfluss	Liter pro Minute	L/min
R _{AP}	Abdominaler Perfusionswiderstand	Peripheral Resistance Units	PRU
R _P	Totaler peripherer Widerstand	Peripheral Resistance Units	PRU
t _F	Fastenzeit	Stunden	h
t _{PD}	Zeit an der Peritonealdialyse	Monate	M
V _S	Kardiales Schlagvolumen	Milliliter	mL
V _{UF}	Ultrafiltrationsvolumen	Milliliter	mL

Mehrfach erhobenen Messgrößen wurde der Messzeitpunkte (T₀, T₁, T₂, T₃) beigefügt. Die Messzeitpunkte beziehen sich auf den peritonealen Äquilibrationstest. ₀ bedeutet Messung bei drainierter Bauchhöhle, ₁ Messung unmittelbar nach Füllung der Bauchhöhle mit Dialyseflüssigkeit, ₂ Messung nach zweistündiger Verweilzeit und ₃ Messung nach vierstündiger Verweilzeit der Dialyselösung. Für mehrfach erhobene Messgrößen wurden relative Änderungen berechnet. Die relativen Änderungen wurden benannt, indem zur Abkürzung der Messgröße das Kürzel rel und dahinter die beiden verglichenen Messzeitpunkte (T₀, T₁, T₂, T₃) hinzugefügt wurden.

Tabelle 2: Nominal und ordinal skalierte Merkmale

Abkürzung Merkmal	Merkmal	Anzahl Ausprägungen	Ausprägungen
D	Grunderkrankungsgruppe	6	*
d	Diabetesstatus	3	Kein DM, DM I, DM II
R _{PD}	Behandlungsregime	2	CAPD, APD
S	Geschlecht	2	weiblich, männlich
T _T	Peritonealer Transporttyp	4	niedrig, mittelniedrig, mittelhoch, hoch

*diabetische Nephropathie, hypertensive Nephropathie, hereditäre Fehlbildungen und Krankheiten, Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritiden und Pyelonephritiden, Andere; DM – Diabetes mellitus, CAPD – Continuous ambulatory peritoneal dialysis, APD – Automated peritoneal dialysis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nierenersatztherapie in Österreich 2016	2
Abbildung 2: Peritonealdialysezyklus	5
Abbildung 3: Schema zu Ultrafiltration und Diffusion	6
Abbildung 4: Schema zur hepatosplanchnischen Durchblutung.....	8
Abbildung 5: Zentrale Hämodynamik und intraabdominaler Druck.....	10
Abbildung 6: Auswirkungen eines erhöhten intraabdominalen Druckes (p _{IA}).....	11
Abbildung 7: Räumliche Distribution und Elimination von Indocyaningrün.....	14
Abbildung 8: Zeitliche Distribution und Elimination von Indocyaningrün	15
Abbildung 9: Indocyaningrünampulle (links) und Injektionsvorrichtung (rechts)....	16
Abbildung 10: Indocyaningrünverschwinderkurven	19
Abbildung 11: DDG-Analyzer	23
Abbildung 12: Transmission für Hämoglobin und Indocyaningrün (ICG).....	24
Abbildung 13: Messung des intraabdominalen Drucks.....	26
Abbildung 14: Finometer	30
Abbildung 15: Studienablaufplan	36
Abbildung 16: Verteilung renaler Grunderkrankungen	39
Abbildung 17: Intraabdominaler Druck (mmHg): Box-Whiskers-Plot.....	40
Abbildung 18: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg): Box-Whiskers-Plot.....	41
Abbildung 19: Leberblutfluss (L/min): Box-Whiskers-Plot.....	43
Abbildung 20: Leberblutfluss im Messverlauf	44
Abbildung 21: Streudiagramm: IBM und p _{IA}	45
Abbildung 22: Streudiagramm: A und Q _{HS}	46
Abbildung 23: Streudiagramm: HP und RTP	47
Abbildung 24: Streudiagramm: GP und Q _{CO}	48
Abbildung 25: Streudiagramm: p _{IA} und Q _{HS}	49
Abbildung 26: Streudiagramm: p _{AP} und Q _{HS}	50
Abbildung 27: Streudiagramm: Q _{HS}	51
Abbildung 28: Plasmaglukosekonzentration (mmol/L): Box-Whiskers-Plot	52

Verwendete Abbildungen sind Fotos, die vom Studienteam mit Zustimmung aller abgebildeten Personen angefertigt wurden oder wurden in PowerPoint (Microsoft PowerPoint 2013, Microsoft, Redmond US-WA) unter Verwendung ausschließlich gemeinfreier Abbildungen und Formen erstellt.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardinal skalierte Messgrößen	vii
Tabelle 2: Nominal und ordinal skalierte Merkmale	vii
Tabelle 3: Klinik bei chronischer Nierenerkrankung	3
Tabelle 4: PD-Therapieschemata	5
Tabelle 5: Klassifikation peritonealer Transporttypen	27
Tabelle 6: Shapiro-Wilks-Tests 1	37
Tabelle 7: Shapiro-Wilks-Tests 2	37
Tabelle 8: Biometrik	38
Tabelle 9: Intraabdominaler Druck	39
Tabelle 10: Verteilung peritonealer Transporttypen	40
Tabelle 11: Glukose und Insulin	41
Tabelle 12: Zentrale Hämodynamik	42
Tabelle 13: Leberblutfluss und dessen relative Änderung	43
Tabelle 14: Abdominale Hämodynamik	44
Tabelle 15: Korrelationen: Biometrische Einflüsse	46
Tabelle 16: Korrelationen: PET-Daten	47
Tabelle 17: Korrelationen: PET-Daten und Hämodynamik	48
Tabelle 18: Korrelationen: abdominale Hämodynamik	49
Tabelle 19: Vergleich Diabetiker*innen und Nichtdiabetiker*innen	52

Zusammenfassung: Hämodynamik während der PD

Hintergrund: Der intraabdominale Druck (p_{IA}) kann bei der Peritonealdialyse (PD) Werte erreichen, welche nachweislich zu venöser Stauung, vermindertem Herzzeitvolumen (Q_{CO}) und reduzierter Endorgandurchblutung führen, während andererseits Absorption von Glukose aus dem Dialysat zu Freisetzung von vasoaktivem Insulin führt. Studienziel war es zu untersuchen, ob es nach Instillation von Dialysat in die Abdominalhöhle zu einer Veränderung des hepato-splanchnischen Blutflusses (Q_{HS}) kommt.

Methoden: Nüchterne PD-Patient*innen wurden liegend während eines peritonealen Äquilibrationstests nach Instillation von 2 L einer 2,27%igen Glukoselösung (Physioneal 2,27%, Baxter Healthcare) untersucht. Daten wurden bei leerer Bauchhöhle (T0), direkt nach der Instillation der Dialyselösung (T1) und nach einer zweistündigen Verweilzeit, erhoben (T2). Der p_{IA} wurde direkt über den Dialysekatheter bestimmt. Der Q_{HS} wurde mittels Indikator-dilution bestimmt (DDG-2001, Nihon-Kohden, Japan). Q_{CO} wurde mittels Fingerplethysmografie (Finometer, Finapres, Niederlande) erhoben. Glukose (G_P) und Insulin (H_P) wurden aus Plasmaproben bestimmt. Variablen für T0, T1 und T2 wurden paarweise mit Wilcoxon-Tests verglichen und Spearman'sche Korrelationskoeffizienten wurden berechnet.

Ergebnisse: Untersucht wurden 20 Patient*innen ($56,6 \pm 14,3$ Jahre; $77,5 \pm 21,7$ kg Trockenmasse; $1,70 \pm 0,89$ m; 5 Frauen; 4 Diabetiker*innen). p_{IA} stieg nach der Instillation von T0 ($5,8 \pm 3,5$ mmHg) zu T1 ($9,4 \pm 2,8$) deutlich ($p < 0,001$) an und blieb zu T2 ($9,7 \pm 2,8$) erhöht. Q_{HS} fiel von T0 ($1,12 \pm 0,44$ L/min) zu T1 ($1,00 \pm 0,30$) geringfügig aber signifikant ($p = 0,025$) ab, stieg aber wieder zu T2 ($1,11 \pm 0,41$), etwa auf Ausgangswerte. Gleichzeitig erhöhten sich G_P und H_P von T0 ($6,0 \pm 1,5$ mmol/L und $10,3 \pm 12,6$ mU/L) zu T2 ($7,0 \pm 2,0$ und $12,2 \pm 13,6$). Q_{CO} blieb stabil ($6,14 \pm 1,48$ L/min; $6,11 \pm 1,82$; $6,08 \pm 2,01$). H_P korrelierte mit Q_{CO} ($p = 0,023$), Q_{HS} korrelierte negativ mit dem Patient*innenalter ($p = 0,003$).

Schlussfolgerungen: Während eines standardisierten PD-Zyklus kommt es in Ruhe zu einem Anstieg des p_{IA} , nicht jedoch zur Reduktion des Q_{CO} und nur zur vorübergehenden moderaten Verminderung des Q_{HS} . Parallel zum Wiederanstieg der Q_{HS} wird ein Anstieg von G_P und H_P beobachtet. Möglicherweise kompensiert der vasodilatatorische Effekt von H_P die hämodynamische Wirkung des erhöhten p_{IA} . Alter scheint einen Risikofaktor bezüglich hämodynamischer Instabilität während der PD darzustellen.

Abstract: Hepatic and Systemic Perfusion during PD

Background: During Peritoneal Dialysis (PD) intra-abdominal pressure (p_{IA}) may reach values known to cause local venous congestion, a reduction in cardiac output (Q_{CO}) and reduced peripheral organ perfusion. Otherwise vasoactive insulin is released as glucose is absorbed from the dialysis fluid. The aim of the present study was to investigate whether hepato-splanchnic blood flow (Q_{HS}) is altered during a standardized PD-cycle.

Methods: Measurements were carried out during a routine peritoneal equilibration test with a fill of 2 L of 2.27% glucose dialysate. PD-patients remained fasting and in a supine body position throughout the duration of the study. Data were obtained in the drained state at baseline (T0), immediately after instillation of dialysate (T1) and after a 2 hours dwell period (T2). Durand's approach was used to measure p_{IA} . Via pulse-dye-densitometry (DDG-2001, Nihon-Kohden, Japan) Q_{HS} was determined, using indocyanin-green as an indicator. Mean arterial pressure (p_{MA}) and Q_{CO} were derived from continuous arterial pulse analysis using fingerplethysmography (Finometer, Finapres, The Netherlands). Plasma glucose (G_P) and insulin (H_P) concentrations were obtained from blood samples. Variables at T0, T1, and T2 were compared pairwise by non-parametric Wilcoxon-Tests and Spearman's correlation coefficients were calculated.

Results: The study was conducted with 20 patients (56.6 ± 14.3 years; 77.5 ± 21.7 kg dry body mass; 1.70 ± 0.89 m; 5 females; 4 diabetics). After filling p_{IA} increased significantly ($p < 0.001$) from T0 (5.8 ± 3.5 mmHg) to T1 (9.4 ± 2.8) and remained elevated up to T2 (9.7 ± 2.8). Q_{HS} fell significantly ($p = 0.025$) from T0 (1.12 ± 0.44 L/min) to T1 (1.00 ± 0.30) but returned close to baseline values at T2 (1.11 ± 0.41). p_{MA} increased significantly ($p = 0.026$) from T0 (104.6 ± 16.2 mmHg) to T1 (107.5 ± 17.5) and remained elevated up to T2 (106.5 ± 16.7). G_P and H_P rose from T0 (6.0 ± 1.5 mmol/L and 10.3 ± 12.6 mU/L) to T2 (7.0 ± 2.0 and 12.2 ± 13.6). Q_{CO} remained stable (6.14 ± 1.48 L/min; 6.11 ± 1.82 ; 6.08 ± 2.01). H_P correlated with Q_{CO} ($p = 0.023$), Q_{HS} correlated negatively with age ($p = 0.003$).

Conclusions: A standardized PD-cycle at rest leads to a rise in p_{IA} , however, Q_{CO} remains unaffected and Q_{HS} is only transiently reduced. This rebound coincides with the absorption of glucose and is most likely due to the vasodilatory effects of insulin. Notice that older patients might be more susceptible to p_{IA} induced blood flow reduction in the abdominal region and potential splanchnic ischemia because of reduced Q_{HS} with increasing age.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Peritonealdialyse (PD) gilt als ein relativ kreislaufschonendes Nierenersatzverfahren. Der hydrostatische Druck in der Bauchhöhle erreicht bei der PD aber Werte an der Grenze zum intraabdominalen Hochdruck. Dieser führt nachweislich zu venöser Stauung, vermindertem Herzzeitvolumen und in der Folge verminderter Endorgandurchblutung, unter anderem auch von Nieren und Bauchorganen. Andererseits führt Glukose, die aus dem Dialysat absorbiert wird, zur Freisetzung von vasoaktivem Insulin. Eine gute Durchblutung der Bauchorgane, vor allem des Peritoneums, ist Voraussetzung für optimale PD-Behandlung, und die Durchblutung der Nieren ist essentiell zum Erhalt einer etwaigen Nierenrestfunktion. Studienziel war es zu untersuchen, wie sich der hepato-splanchnische Blutfluss im Verlauf eines PD-Zyklus verhält und ob es zu einem kritischen Anstieg des intraabdominalen Druckes kommt. Eine Datenbanksuche in Pubmed zu den Begriffen „peritoneal dialysis“ und „intestinal blood flow“ ergab am 10.03.2018 inklusive Einbezug von Synonymen und Abkürzungen der Suchbegriffe sieben Treffer. Keine der auf diese Weise gefundenen Arbeiten thematisierte eine Veränderung der hepato-splanchnischen Perfusion im Verlauf eines PD-Zyklus beim Menschen. Da uns zu Studienbeginn keine Vorarbeiten bekannt waren, wurde eine prospektive interventionelle Pilotstudie an PD-Patient*innen durchgeführt. Unsere Studie ist im Folgenden beschrieben und die Ergebnisse konnten bereits auf internationalen Kongressen präsentiert werden (Anhang B).

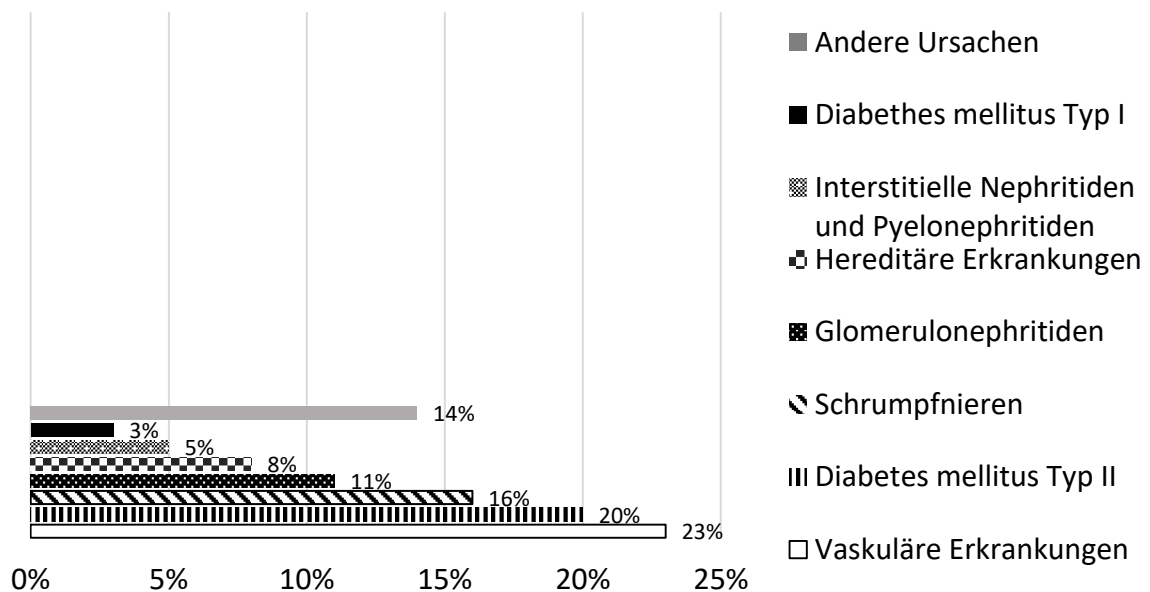
1.2 Nierenversagen und Nierenersatztherapie

In Österreich wurden im Jahr 2017 rund 4200 Patient*innen mit einer Form der Dialyse als Nierenersatztherapie behandelt, über 90% davon mit der Hämodialyse und rund 9% mit Peritonealdialyse. Ein Nierentransplantat haben 2017 in Österreich 428 Patient*innen erhalten und zum Jahresende befanden sich 528 Patient*innen auf der Warteliste (1). Die Inzidenz der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz lag während der letzten Dekade in Österreich bei etwa 14 pro 100.000 Einwohner*innen und Jahr (2).

Die chronische Nierenerkrankung entspricht einer Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate auf weniger als $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ und/oder Zeichen einer Nierenschädigung im Labor (Tabelle 3, S.3) und/oder der Bildgebung und/oder der Histologie für mehr als drei

Monate. Sie tritt bei verschiedenen fortgeschrittenen chronischen Erkrankungen mit Nierenbeteiligung auf und kann auch aus einer prinzipiell reversiblen akuten Nierenschädigung hervorgehen (3). Mit je rund 25% sind Diabetes mellitus und vaskuläre hypertensive Nephropathien in Österreich die am häufigsten zur chronischen Nierenerkrankung führenden Grunderkrankungen (Abbildung 1) (2).

Abbildung 1: Nierenersatztherapie in Österreich 2016



1054 neue Patient*innen: Verteilung der Primärdiagnosen laut Österreichischem Dialyseregister (2)

Aufgabe der Nieren ist die kontrollierte Ausscheidung von Wasser, Salz und Giftstoffen über den Harn, um Elektrolytkonzentrationen, Volumen, Osmolarität und pH-Wert im Extrazellularraum konstant zu halten und den Körper von toxischen Stoffen zu reinigen. Außerdem sind Zellen der Niere an der Produktion von Hormonen beteiligt, die in die Regulation von Blutbildung (Erythropoetin), Blutdruck (Renin), Elektrolythaushalt und Knochenstoffwechsel (1,25-Dihydroxycholecalciferol) eingreifen (4).

Folgen einer eingeschränkten renalen Funktion sind gestörter Elektrolyt-, Volumen-, Osmolaritäts- und Säure-Basen-Haushalt, beeinträchtigte Sekretion der renal gebildeten Hormone und vor allem verminderte Exkretion von Stoffwechselprodukten mit Akkumulation dieser im Blut (Tabelle 3, S.3). Insbesondere die Retention von stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten (Azotämie) bis hin zur Retention von Harnstoff (Urämie) kann zu lebensgefährlichen toxischen Organschäden führen (3, 5) und erhöht die kardiovaskuläre Mortalität durch vermehrte Induktion der Atherogenese (3). Behandelt

werden Nierenversagen in Abhängigkeit von Ätiologie und Schwere. Neben der Behandlung der Grunderkrankung ist die Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Bilanzierung, sowie gegebenenfalls Hormonsubstitution renal produzierter Hormone Therapiebestandteil (3). In schweren Fällen muss die Funktion der Nieren kurzfristig oder langfristig durch ein sogenanntes Nierenersatzverfahren unterstützt oder übernommen werden beziehungsweise eine Spenderniere transplantiert werden, da ein terminales Nierenversagen unbehandelt innerhalb von ein bis vier Wochen zum Tod führt (5).

Tabelle 3: Klinik bei chronischer Nierenerkrankung

Klinik bei Nierenerkrankungen hängt von Ätiologie und Stadium ab und kann beinhalten:		
Frühsymptome	Spätsymptome	Symptome im Endstadium
Polyurie	Müdigkeit	Erbrechen
heller Urin	Leistungsabfall	Gewichtsverlust
Hypertonie	renale Anämie	Luftnot
Ödeme	Blässe	Oligourie
Lidödem	Kopfschmerzen	Anurie
Dysurie	Sehstörungen	urämische Enzephalopathie
Fieber	Appetitlosigkeit	urämischer Fötör
schmerzhafte Nierenlager	Übelkeit	urämische Perikarditis
	Hautjucken	Lungenödem
	Muskelfibrillieren	Blutungsneigung
	Parästhesien	
	Cafe-au-lait-Kolorit	
	renale Osteopathie	

Labor: Kreatinin erhöht; Harnstoff erhöht; Kreatinin-Clearance vermindert; Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl vermindert; Hyperphosphatämie; Vitamin-D-Mangel; metabolische Azidose; Parathormon erhöht; eventuell Hyperkaliämie und/oder Hyponatriämie; eventuell Hypoproteinämie und/oder Hypalbuminämie; eventuell Protein und/oder Erythrozyten im Harn nach (3)

Die Hämodialyse wurde durch die Kolff'sche Trommelniere ab den späten 1940er Jahren für die klinische Routine verfügbar gemacht und die erste Nierentransplantation erfolgte 1954 (6). Die Nierentransplantation ist der Dialysebehandlung nicht nur bei Lebenserwartung und Lebensqualität überlegen (2) sondern auch kosteneffizienter. Es besteht jedoch ein Engpass an Spenderorganen. In Österreich beginnt die Wartezeit auf ein Spenderorgan mit der Dialysebehandlung und Patient*innen warteten im Zeitraum 2012 bis 2017 im Median rund drei Jahre (1). Die jährliche Mortalität unter Dialysebehandlung beträgt rund 18% und das mediane Überleben vier Jahre (2). Die Spenderorgane der hirntoten Spender*innen werden über Eurotransplant koordiniert und nach den Kriterien passende Blutgruppen- und HLA-Merkmale, Wartezeit, Organischämiezeit und Organbilanz im Eurotransplantraum vergeben. Die Wartezeit kann für die Empfänger*innen durch Lebendnierenspenden nahestehender Personen verkürzt werden (3).

1.3 Peritonealdialyse

1.3.1 Entwicklung, Indikation und Therapiekonzepte

Die Peritonealdialyse erlangte erst in den späten 1960er Jahren den Status einer klinischen Routinebehandlung. Sie wurde in ihren Grundzügen bereits in den 1930er Jahren entwickelt und seit den 1940er Jahren wiederholt in Einzelfällen zur Urämietherapie eingesetzt. Therapiekonzepte, wie sie heute verwendet werden, wurden ab 1975 entwickelt (6). Heute gilt die PD der Hämodialyse als gleichwertig (3). Dabei ist die PD pro Zyklus bei der Entfernung von Stoffwechselendprodukten aus dem Blut ein Achtel so effizient wie die Hämodialyse und bei der Entfernung von Flüssigkeit ein Viertel so effizient wie die Hämodialyse. Peritonealdialyse kann aber kontinuierlich rund um die Uhr angewendet werden, während die Hämodialyse ein intermittierendes Nierenersatzverfahren bleibt und häufig an drei Tagen pro Woche für je etwa vier Stunden durchgeführt wird (7).

Bei Beginn einer Nierenersatztherapie wird das zu verwendende Verfahren für alle Patient*innen individuell evaluiert. Die PD kann einfacher als die Hämodialyse zuhause durchgeführt werden und erfordert nur regelmäßige ärztliche Kontrollen. Die PD setzt eine größere Eigenverantwortlichkeit der Patient*innen und größere Adhärenz beziehungsweise Therapietreue voraus als die Hämodialyse und geht dafür mit besserem Erhalt der Lebensqualität einher. Welches PD-Therapieschema verwendet wird (Tabelle 4, S.5) und ob Patient*innen sich überhaupt für die PD eignen, hängt auch mit den variablen Membraneigenschaften des Peritoneums zusammen. Diese sind nicht nur patient*innenspezifisch, sondern können sich auch im Verlauf der Therapie verändern, weshalb sie in konstanten Abständen mittels eines Tests (2.3) evaluiert werden sollen (8). Patient*innengruppen, für welche die PD gegenüber der Hämodialyse präferiert wird, stellen die folgenden dar: Säuglinge und Kinder, Patient*innen mit schweren vaskulären Erkrankungen oder schwierigen vaskulären Zugängen, Patient*innen, welche sich größere Reisefreiheit erhalten möchten oder einer geregelten Tätigkeit nachgehen möchten (7).

Während bei der Hämodialyse der rasche Entzug großer Flüssigkeitsvolumina zu Hypotension und zahlreichen Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und pektanginösen Schmerzen führen kann, gilt die PD als kreislaufschonender (9, 10). Außerdem scheint längere Hämodialyse auch die Gefäße zu schädigen, da die Patient*innen überproportional häufig an vaskulären Erkrankungen

versterben (2). Für Patient*innen mit vaskulären Vorerkrankungen wird daher häufig die PD empfohlen (7). Die häufigsten schweren Komplikationen bei der PD stellen Infektionen des Zugangs zur Bauchhöhle, Peritonitiden und Hernien der Bauchwand dar (11, 12). In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Mortalität unter PD in den ersten Jahren der Nierenersatztherapie geringer ist als unter Hämodialyse. Dieses Verhältnis kehrt sich später um, weshalb das Therapiekonzept der „integrated care“ entwickelt wurde, welches primär PD und später Hämodialyse beinhaltet (3).

Tabelle 4: PD-Therapieschemata

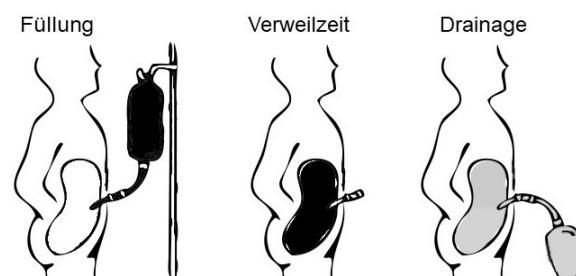
Beispiele für Therapieschemata bei PD	Tagestherapie	Nachttherapie
CAPD (continous ambulatory PD)	kontinuierlich in 4-8 h Intervallen	
CCPD (continous cycler-assisted PD)	ein 12-14 h Intervall	3-5x in 2 h Intervallen
NIPD (nocturnal intermitted PD)	drainiert	5-8x in 1 h Intervallen

PD – Peritonealdialyse, h – Stunden; continous cycler assisted PD und nocturnal intermitted PD werden als automated PD zusammengefasst, nach Zawada (7)

1.3.2 Physiologie

Funktionelle Grundlage der PD ist, ähnlich wie bei der Hämodialyse und der Niere selbst, der Stoffaustausch über eine semipermeable Membran. Dieser erfolgt entlang eines Konzentrationsgefälles zwischen zwei Flüssigkeitskompartimenten aufgrund von Diffusion und Ultrafiltration. Als Membran dient dabei das Bauchfell (Peritoneum), welches die Bauchhöhle auskleidet und die Bauchorgane bedeckt. Das Blut in den Gefäßen des gut vaskularisierten Peritoneums bildet dabei ein Flüssigkeitskompartiment. Das zweite Flüssigkeitskompartiment stellt die Bauchhöhle dar. Diese wird von den Patient*innen manuell (continous ambulatory PD) oder maschinenunterstützt (automated PD) über einen angelegten Zugang zyklisch mit frischer Dialyseflüssigkeit (Dialysat) gefüllt, welche dort für eine festgelegte Verweilzeit verbleibt und daraufhin drainiert wird (Abbildung 2) (13).

Abbildung 2: Peritonealdialysezyklus

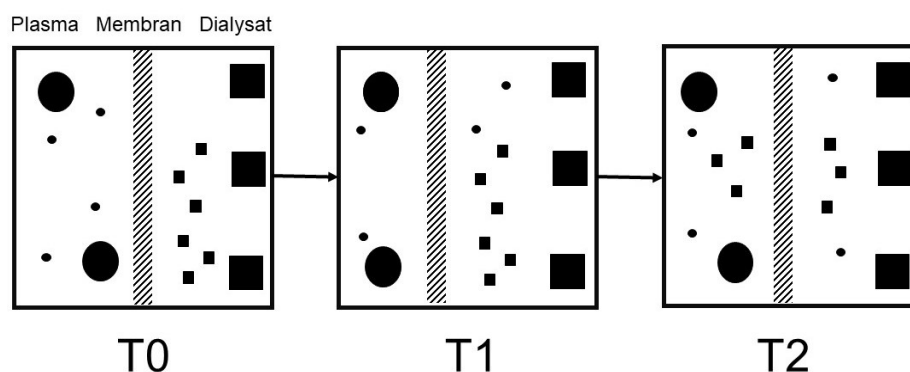


Diffusion ist das Resultat der zufälligen Molekularbewegung in Flüssigkeit gelöster Teilchen, wenn diese auf Membranporen geeigneter Größe treffen und diese durchqueren.

Da dies an der Membranseite mit der höheren Teilchenkonzentration häufiger geschieht, gleichen sich die Konzentrationen der Lösungen beidseits der Membran an. Ultrafiltration ist der osmotisch- (oder hydrostatisch-) druckgetriebene Durchtritt von Wassermolekülen durch eine Membran, der zum Ausgleich der Drucke beidseits der Membran führt. Das Bauchfell als semipermeable Membran stellt nach Sorkin und Diaz-Buxo eine heterogene Serie von Gewebsbarrieren – „a heterogenous series of tissue barriers“ (8) zwischen Blut und Dialysat dar, bestehend von Blut- zu Dialysatseite aus Kapillarendothel, dessen Basalmembran, Bindegewebe, Basalmembran des folgenden und peritonealem Mesothel (8). Im Dialysat fehlen die im Blut vorhandenen Stoffwechselendprodukte wie Kreatinin und Harnstoff, weshalb diese entlang des Konzentrationsgradienten ins Dialysat diffundieren und mit diesem drainiert werden können (Abbildung 3: T2).

Das Dialysat wird mit Glukose versetzt, sodass die Glukosekonzentration im Dialysat die Glukosekonzentration im Blut um ein Vielfaches übersteigt und somit ein osmotischer Druckgradient aufgebaut wird, sodass Flüssigkeit aus dem Blut ins Dialysat ultrafiltriert wird (Abbildung 3: T1). Den hypervolämien Dialysepatient*innen wird auf diesem Weg nicht nur Flüssigkeit entzogen, sondern auch mitgeschwemmte gelöste kleinmolekulare Stoffwechselendprodukte, welche etwa 20% der entfernten Gesamtmenge ausmachen (14). Dialysatglukose diffundiert aber auch ins Blut (Abbildung 3: T3). Zusätzlich besteht ein Lymphabfluss aus der Bauchhöhle (8). Die Dialysatkonzentration wichtiger Elektrolyte wird so abgestimmt, dass es nicht zu wesentlichen Verlusten kommt. Bei Bedarf können diese gezielt entzogen oder substituiert werden. Die bei chronischer Nierenerkrankung auftretende Azidämie wird durch aus dem Dialysat absorbiertes Bikarbonat, Acetate oder Laktat, welche im Körper zu Bikarbonatbildung führen, abgepuffert (8, 14).

Abbildung 3: Schema zu Ultrafiltration und Diffusion



Kleine Rechtecke stellen Glukosemoleküle, große Rechtecke höhermolekulare Kohlenhydrate dar. Punkte stellen groß- und kleinmolekulare Stoffwechselendprodukte und der weiße Hintergrund Flüssigkeit dar. T symbolisiert die fortschreitende Zeit. nach Sorkin und Diaz-Buxo(8)

1.3.3 Hämodynamische Effekte des Dialysats

Konventionelle PD-Lösungen enthalten Glukose zum Aufbau des osmotischen Druckgradienten, der größer ist, je mehr Glukose die Lösung enthält. Typische Glukosekonzentrationen sind 1,36%, 2,27%, 3,17% und 3,86%. Dialyseflüssigkeit mit höherer Glukosekonzentration führt zu größeren Ultrafiltrationsvolumina. Die Glukose aus der Dialyseflüssigkeit wird teilweise über das Peritoneum ins Blut resorbiert (8). Das Insulin, welches bei hohen Blutglukosewerten ausgeschüttet wird, wirkt systemisch unter anderem als Vasodilatator (15) und hebt das Herzzeitvolumen (16). Die hämodynamischen Effekte einer transienten Hyperinsulinämie wurden bei PD-Patient*innen (17), Gesunden und Diabetiker*innen (16) beschrieben. Auch für die Dialysatbestandteile Glukose (18) und Laktat (19), sind vasodilatorische Effekte beschrieben. Selby et al. und andere konnten wiederholt zeigen, dass PD mit 3,86%iger, aber nicht mit 1,36%iger Glukoselösung zu Anstieg des Herzzeitvolumens (20, 21) und des Blutdrucks (20-22) führt. Das Herzzeitvolumen steigt an, weil Schlagvolumen und Herzfrequenz ansteigen, wobei der Anstieg des Schlagvolumens deutlicher ist (20, 21). Im Tierexperiment konnte auch eine vermehrte Perfusion des Peritoneums während der PD festgestellt werden (23).

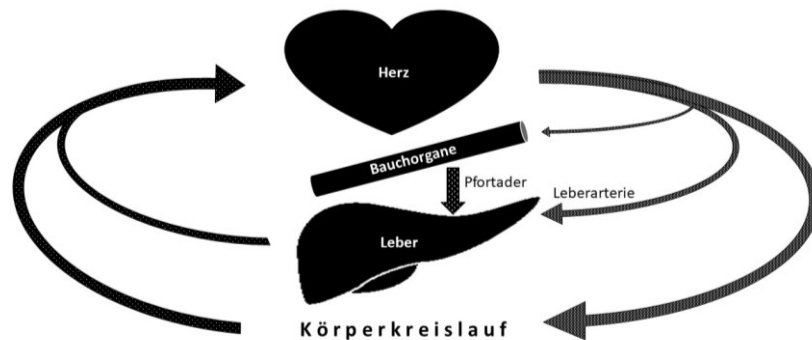
Die Glukoseaufnahme über das Bauchfell ist problematisch, da die Inkretinstimulation im Gastrointestinaltrakt umgangen wird und die Insulinausschüttung geringer ausfällt als bei oraler Glukoseaufnahme und der Blutglukosespiegel somit nicht adäquat gesenkt wird. Außerdem machen Diabetiker*innen einen großen Teil der PD-Patient*innen aus und diese haben oftmals einen ohnehin bereits erhöhten Blutglukosespiegel aufgrund verminderter Insulinwirkung oder Ausschüttung. Anstatt glukosehaltiger Lösungen befinden sich deshalb auch glukosefreie Lösungen in Erprobung, welche zum Aufbau des osmotischen Druckgradienten stattdessen hochmolekulare Kohlenhydrate oder Aminosäuren enthalten (8) und nicht zu den beschriebenen hämodynamischen Effekten führen (20, 21).

1.4 Das Splanchnikusgebiet und die Leber

Der Begriff Splanchnikusgebiet (von griechisch splanchnikos für Eingeweide) bezeichnet das Versorgungsgebiet des Truncus coeliacus, der Arteria mesenterica superior und Arteria mesenterica inferior: unterer Ösophagus, Magen, Duodenum, Dünndarm, Pankreas, Milz, Zäkum, Kolon, Rektum und Leber (24). Die Venen, welche das Blut aus dem Splanchnikusgebiet drainieren, münden in die Pfortader und diese führt zur Leber. Einzig

die Arteria hepatica versorgt die Leber direkt. Innerhalb dieser komplexen Doppelversorgung (Abbildung 4) liefert die Vena portae venöses, teilweise deoxygeniertes und mit Nährstoffen aus dem Darm angereichertes Blut, welches 75-80% des Leberblutflusses darstellt und die Arteria hepatica die übrigen 20-25% des Leberblutflusses in Form von oxigeniertem arteriellen Blut. Der gesamte Leberblutfluss beträgt zwischen 800-1200 mL/min, was in etwa 20-25% des Herzzeitvolumens entspricht.

Abbildung 4: Schema zur hepato-splanchnischen Durchblutung



Da alles Blut, welches das Splanchnikusgebiet durchströmt, auch die Leber passiert, spricht man auch zusammenfassend vom hepato-splanchnischen Blutfluss (Q_{HS}) und dieser Leberblutfluss kann als Surrogat für die Splanchnikusperfusion herangezogen werden. Innerhalb der komplexen hepatischen Mikrozirkulation mischt sich das Blut aus Leberarterie und Pfortader und wird nach deren Passage über die Lebervene in die untere Hohlvene drainiert (25).

1.4.1 Autoregulation der Leberdurchblutung

Neben der intrinsischen Autoregulation der Leberarterie findet sich in der Leber noch ein weiterer Regulationsmechanismus der Durchblutung (25). Dieser wird als „hepatic arterial buffer response“ bezeichnet und koordiniert die arterielle Leberperfusion mit der Blutmenge, welche aus der Pfortader erhalten wird. Durch Vasomotion der Leberarterie wird die variable arterielle Leberperfusion an die aktiv nicht beeinflussbare Blutmenge aus der Pfortader angepasst. So erhält die Leber pro Zeiteinheit in etwa konstante Blutmengen. Es kann ein Rückgang des Pfortaderblutflusses von bis zu 60% kompensiert werden. Die Funktion wird mittels vasodilatorischem Adenosin mediiert. Der Adenosin-Auswasch-Hypothese nach wird vasodilatorisches Adenosin kontinuierlich in den Mall-Raum (Spatium periportale) zwischen den Gefäßtriaden der Leber und den Hepatozyten in den Leberläppchen abgegeben und in Abhängigkeit vom Leberblutfluss wieder fortgewaschen, wodurch verminderter Leberblutfluss zu Vasodilatation der Leberarterie führt (25).

1.5 Intraabdominaler Hochdruck

Der mittlere Druck in der Bauchhöhle (Cavitas abdominalis) liegt bei Gesunden nahe 0 mmHg und beträgt bei Intensivpatient*innen durchschnittlich 6,5 mmHg (26). Dieser intraabdominale Druck (p_{IA}) oder intraperitoneale Druck (27) besitzt eine hydrostatische Komponente und ist daher abhängig von der Körperposition und in den tiefer gelegenen Teilen der Bauchhöhle höher (26). An der Grenze zur Brusthöhle überträgt sich der leicht negative Pleuradruck, sodass sich die Bauchhöhle in die Brusthöhle vorwölbt.

Der p_{IA} steigt zum Beispiel beim Tiefertreten des Zwerchfells, bei der Inspiration oder bei Anspannen der Bauchmuskulatur an und nimmt bei Expiration ab (28). Beim Husten, Erbrechen, schwerem Heben oder beim Stuhlgang werden durch Aktivierung der Bauchpresse kurzfristig Spitzenwerte bis zu 100 mmHg erreicht. Längerfristige Drucksteigerungen können etwa durch Einblutungen bei Bauchtraumata oder bei Aszites durch Flüssigkeitsakkumulation entstehen und werden daher häufig auf Intensivstationen beobachtet. In einer multizentrischen Studie hatten von 265 Intensivpatient*innen 32% einen über 12 mmHg erhöhten p_{IA} und bei 4% lagen Drucke über 20 mmHg gepaart mit Organversagen vor (29). Akkumulation von übermäßigem viszeralem Fettgewebe, Einbringen von Luft zur laproskopischen Chirurgie (26) und auch Einbringen von Dialyseflüssigkeit während der PD erhöhen den p_{IA} jedoch in geringerem Ausmaß (8). Eine Hämodialysebehandlung dagegen senkt den intraabdominalen Druck (30).

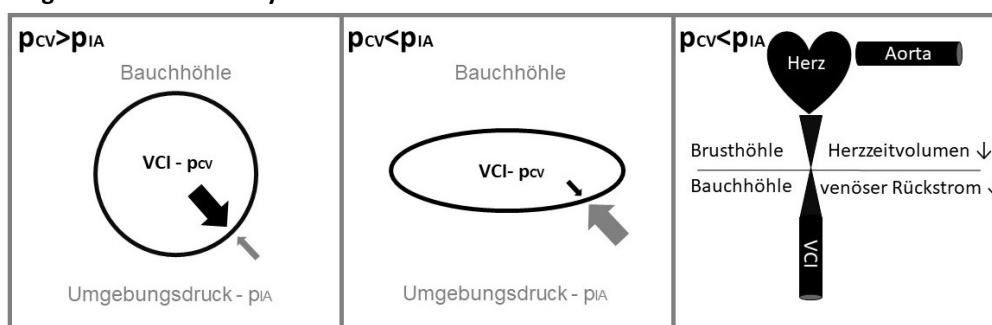
Übliche PD-Behandlungsvolumina von rund 2 L führen im Mittel zu p_{IA} um 10 mmHg (31). Erhöhter p_{IA} kann die Organe und Gefäße der Bauch- und Beckenhöhle komprimieren und sich über deren Wände auch auf das Retroperitoneum und die Brusthöhle übertragen. Längeres Bestehen von p_{IA} über 10 mmHg kann zu systemischen Komplikationen führen (26). Als obere Grenzwerte für die PD gelten Drucke um 13 mmHg. Bei vielen Patient*innen kommt es aber bereits bei niedrigeren Drucken zu Begleiterscheinungen, womit nicht bei allen derart hohe Drucke erreicht werden (31, 32). Bei zu niedrigen Füllvolumina wird potentiell rekrutierbare peritoneale Membranoberfläche nicht ausreichend benetzt und die Behandlungskapazität wird damit nicht voll ausgeschöpft. Deshalb sind wiederholte Druckmessungen im Behandlungsverlauf der PD wichtig (2.2).

Erhöhter Druck in der Bauchhöhle wurde verschieden charakterisiert. Nach Malbrain et al. ist intraabdominaler Hochdruck definiert als zumindest zweimal in 6-12 stündigem Intervall erhobener p_{IA} von über 12 mmHg. Bei Drucken über 20 mmHg, welche mit mindestens einem neu aufgetretenen Organversagen einhergehen, spricht man von einem Abdominalen Compartmentsyndrom (26). Von einem Compartmentsyndrom im Allgemeinen spricht man, wenn der Druck innerhalb eines anatomischen Raumes so hoch wird, dass er dessen Blutversorgung durch Kompression der Gefäße gefährdet (33).

1.5.1 Kardiovaskuläre Effekte

Intraabdominaler Hochdruck hat vielfältige Konsequenzen auf den menschlichen Körper (Abbildung 6, S.11). Viele davon lassen sich auf die Kompression von venösen Blutgefäßen zurückführen. Diese können im Modell als kollabierbare Röhren beschrieben werden. Der Druck im Gewebe um ein Gefäß komprimiert dieses und wirkt dem Blutdruck im Gefäß entgegen. Der resultierende Druck wird als Transmuraldruck bezeichnet. Hohe Umgebungsdrücke mindern den Perfusionsdruck im Endstromgebiet des Gefäßes. Übersteigt der Umgebungsdruck den Druck im Gefäß, kollabiert dieses. Dies geschieht aufgrund des im Gefäßverlauf abnehmenden Blutdrucks an dessen Ausfluss und hält solange an, bis sich im Gefäß durch nachströmendes Blut wieder ein Blutdruck aufgebaut hat, welcher den Umgebungsdruck übersteigt (34). Der zentralvenöse Druck liegt im Mittel etwa bei 5 mmHg und damit im Bereich des normalen p_{IA} . Erhöhter p_{IA} komprimiert die untere Hohlvene und vermindert den Blutrückstrom durch diese (Abbildung 5). Intermittierend kann die Vena cava inferior am Ende der Passage durch die Bauchhöhle (Ausfluss) sogar kollabieren. Das Lumen der unteren Hohlvene verschließt und öffnet sich dann zyklisch. Die somit erniedrigte kardiale Vorlast senkt über den Frank-Starling Mechanismus das Herzzeitvolumen und in der Konsequenz fallen mittlerer arterieller Blutdruck und damit die Endorgandurchblutung auch außerhalb der Bauchhöhle (35).

Abbildung 5: Zentrale Hämodynamik und intraabdominaler Druck



Zentralvenöser Druck (p_{cv}) in der Vena cava inferior (VCI) und intraabdominaler Druck (p_{IA})

Bei mit Dialyseflüssigkeit gefüllter Bauchhöhle wurde wiederholt ein erniedrigtes Herzzeitvolumen festgestellt (36-39). Kong et al. beschrieben, dass ein Füllvolumen von 2 L im Stehen zu einem Abfall des Herzzeitvolumens sowie zu einer Zunahme des totalen peripheren Widerstandes führt (37). Ivarsen et al. konnten dies bestätigen und fanden, dass bei einem Füllvolumen von 3 L die Hämodynamik auch im Liegen entsprechend beeinträchtigt ist (36). Die Effekte verschwinden beim Ablassen des Dialysats. Der erhöhte p_{IA} überträgt sich über das Zwerchfell auch auf die Brusthöhle und führt durch Kompression der Lungen zu verminderter Atemleistung (28, 40). Das verminderte Herzzeitvolumen und der erhöhte Druck in der Brusthöhle führen auch zu einem Rückstau in die obere Hohlvene. Diese Mechanismen scheinen durch einen Blutrückstau in die Venen, welche das intrakranielle Endstromgebiet drainieren, auch zu einem erhöhten intrakraniellen Druck und in Kombination mit dem erniedrigten mittleren arteriellen Blutdruck zu verminderter intrakranieller Perfusion zu führen, sowohl am Tiermodell (41) als auch bei PD-Patient*innen (42, 43).

Abbildung 6: Auswirkungen eines erhöhten intraabdominalen Druckes (p_{IA})



1.5.2 Auswirkungen auf Bauchorgane und Nieren

Im Splanchnikusgebiet wirken sich der verminderte Perfusionsdruck durch den erniedrigten mittleren arteriellen Blutdruck, der verminderte venöse Abstrom und die direkte Kompression der Gefäße aus (44). Der (abdominale) arterielle Perfusionsdruck (p_{AP}) ergibt sich aus der Differenz des mittleren arteriellen Blutdrucks (p_{MA}) zum intraabdominalen Druck (p_{IA}) (Formel 1) (34).

$$p_{AP} = p_{MA} - p_{IA}$$

Formel 1

p_{AP} abdominaler arterieller Perfusionsdruck (mmHg)
 p_{MA} mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)
 p_{IA} intraabdominaler Druck (mmHg)

Minderperfusion im Splanchnikusgebiet führt zu Ischämie in der Mucosa, wodurch sich deren pH-Wert reduziert und diese ihre Barrierefunktion gegenüber enteralen Bakterien verliert, welche ins Blut übertreten können (44). Diebel et al. fanden in Tierexperimenten

bei intraabdominalem Hochdruck verminderte Durchblutung der Arteria mesenterica superior, der Darmmucosa und der Leber sowie Azidose der Darmmucosa und erhöhten Bakteriengehalt der mesenterialen Lymphknoten (45-47). Während laproskopischer Operationen wurde ebenfalls ein Rückgang der Durchblutung der Bauchorgane festgestellt (48). Auch bei PD-Patient*innen ist erhöhte Translokation enteraler Bakterien ins Blut beschrieben worden (49). Bei der PD ist der Transport von Toxinen aus dem Blut in die Bauchhöhle durch die Durchblutung des Bauchfells bestimmt (50), wobei das parietale Peritoneum für den Stoffaustausch noch wichtiger zu sein scheint als das viszerale (51). Ebenso ist die Ultrafiltration in die Bauchhöhle bei der PD durch die Summe osmotischer und hydrostatischer Druckgradienten bestimmt. Ein erhöhter p_{IA} wirkt negativ auf die peritonealen Transporteigenschaften und reduziert die Ultrafiltrationsvolumina (8).

Besonders vulnerabel gegenüber erhöhtem p_{IA} ist die Niere. Der glomeruläre Filtrationsgradient an der Niere (G_F) ergibt sich aus glomerulärem Filtrationsdruck (p_F), vermindert um den proximal tubulären Druck (p_T) (Formel 2) (52). Besteht intraabdominaler Hochdruck überträgt sich dieser auf das Retroperitoneum und das Nierenparenchym, sodass der p_{IA} dem proximal tubulären Druck entspricht. Der glomeruläre Filtrationsdruck entspricht dann dem p_{MA} vermindert um den p_{IA} .

$$G_F = p_F - p_T$$

Formel 2

$$G_F = p_{MA} - 2 p_{IA}$$

Formel 3

G_F glomerulärer Filtrationsgradient (mmHg)
 p_F glomerulärer Filtrationsdruck (mmHg)
 p_T proximal tubulär Druck (mmHg)

Der p_{IA} wirkt also direkt auf die Nierenfunktion und beeinflusst diese auch indirekt über Reduktion des mittleren arteriellen Blutdruck negativ (Formel 3) (34, 52). Daher kommt es bei intraabdominalem Hochdruck und abdominalem Compartmentsyndrom häufig zu Funktionsbeeinträchtigung der Niere. Biancafiore et al. fanden etwa bei 32% von 108 Patient*innen nach Lebertransplantation p_{IA} größer 25 mmHg und bei 16% ein akutes Nierenversagen (53). Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass bereits bei p_{IA} ab 10 mmHg, wie er bei der PD auftreten kann, der renale Blutfluss beeinträchtigt ist (54). Diese Ergebnisse sind besonders relevant da PD häufig bei Patient*innen mit noch relevanter Nierenrestfunktion angewandt wird.

1.6 Studienhypothesen

Die Instillation von Dialyseflüssigkeit in die Bauchhöhle im PD-Zyklus führt über Erhöhung des intraabdominalen Druckes zu reduziertem Herzzeitvolumen und einer Minderperfusion von Endorganen und damit auch zu reduziertem hepatosplanchnischen Blutfluss (Q_{HS}). Die Effekte entwickeln sich vom Leerzustand der Bauchhöhle (T0) zur Füllung mit Dialysat hin (T1) und nehmen während der Verweilzeit der Dialyselösung in der Bauchhöhle mit der fortlaufenden Ultrafiltration und dem damit verbundenem zusätzlichem Volumen und Druck in der Bauchhöhle weiter zu (T2). Das beobachtete Ausmaß der Effekte wird auch durch andere durchblutungsmediierende Effekte beeinflusst. Die Aufnahme von Glukose aus dem Dialysat und die dadurch verursachte Ausschüttung von Insulin (H_p) führen über eine Reduktion des totalen peripheren Widerstands zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumen und wirken den hämodynamischen Effekten des intraabdominalen Drucks entgegen.

1.7 Studienziele

Folgende Fragestellungen sollten durch die Studie beantwortet werden:

- i. Welchen Veränderungen unterliegt der hepatosplanchnische Blutfluss während eines Peritonealdialyse-Zyklus?
- ii. Hängt der hepatosplanchnische Blutfluss vom intraabdominalen Druck ab?
- iii. Hängt der hepatosplanchnische Blutfluss von den Plasmakonzentrationen von Glukose und Insulin ab?
- iv. Zu welchen systemischen hämodynamischen Veränderungen kommt es während der PD?
- v. Wie verhalten sich die systemischen hämodynamischen Veränderungen bei PD zu den lokalen hämodynamischen Veränderungen im Splanchnikusgebiet?
- vi. Hängen die systemischen hämodynamischen Veränderungen bei PD vom intraabdominalen Druck oder den Plasmakonzentrationen von Glukose oder Insulin ab?
- vii. Gibt es Kompensationsmechanismen zur Korrektur möglicher hämodynamischer Veränderungen im Splanchnikusgebiet?
- viii. Unterscheiden sich möglicherweise beobachtete Effekte bei Diabetiker*innen und Nichtdiabetiker*innen?

2 Methoden

2.1 Leberblutfluss und ICG-Verdünnungsmethode

Ermittelt werden soll der Leberblutfluss (Q_{HS}) in Liter pro Minute (L/min).

2.1.1 Indocyaningrün

Indocyaningrün (ICG) ist eine farbige fluoreszierende Trikarbonverbindung, die qualitativ und quantitativ sowohl photometrisch als auch fluoreszenztomografisch gut vermessen werden kann und daher seit den 1960er Jahren vielfältig in der medizinischen Routine verwendet wird (55). Indocyaningrün wird zur Darstellung von Herzkranzgefäßen oder der Gefäße des Augenhintergrundes (Fluoreszenzangiografie), aber auch in der Sentinel-Lymphknotendiagnostik angewandt (56, 57). Neben diesen Anwendungsmöglichkeiten fand und findet Indocyaningrün intravenös verabreicht auch Anwendung in der Beurteilung der globalen Hämodynamik und der Leberfunktion, unter anderem auch intraoperativ bei Leberteilresektionen und Lebertransplantationen (58, 59).

Indocyaningrün gilt als risikoarm und der Umgang mit dem Arzneimittel ist dem Studienteam aus vorhergehenden Studien bekannt (60). Einzig bislang beschriebene unerwünschte Wirkung am Menschen ist eine seltene Unverträglichkeitsreaktion in Zusammenhang mit dem produktionsbedingt enthaltenen Natriumjodid. Bekannte Jodallergie beziehungsweise Hyperthyreose stellen Kontraindikationen zur ICG-Verabreichung dar. Da es keine Studien zu einer möglichen Teratogenität gibt, wird ICG nicht an Schwangere verabreicht (55).

2.1.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Der Farbstoff wird nach der Injektion im Blut an Plasmaproteine gebunden, größtenteils an Apolipoprotein B sowie an Albumin und über Leber und Galle ausgeschieden.

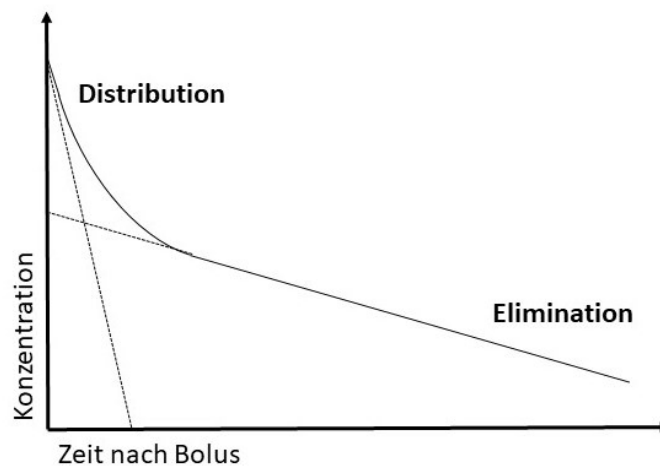
Abbildung 7: Räumliche Distribution und Elimination von Indocyaningrün



Er unterliegt an Gesunden keinen relevanten extrahepatischen oder enterohepatischen Kreisläufen. Der Farbstoff wird im Organismus nicht metabolisiert, sondern von den Hepatozyten aufgenommen und unkonjugiert über die Gallenwege eliminiert (61). Dabei beträgt die hepatische Extraktion bei Lebergesunden annähernd 100%. Dies bedeutet, dass ICG bei der ersten Leberpassage fast vollständig eliminiert wird (55).

Die Plasmaeliminationskurve für ICG ist biphasisch mit einer ersten Halbwertszeit, die ungefähr 3-4 Minuten beträgt und einer zweiten dosisabhängigen Halbwertszeit. Dem pharmakokinetischen Zwei-Kompartimente-Modell nach erfolgt zuerst rasch die Distributionsphase. Während dieser wird ICG aus dem Plasma in den Lebersinusoiden in die Leberzellen aufgenommen, wobei kleinere ICG-Mengen auch wieder rückdiffundieren können. Es folgt die langsamere Eliminationsphase, während der ICG von den Leberzellen in die Gallengänge ausgeschieden wird (Abbildung 7, S.14 und Abbildung 8). Zur Beurteilung der Hämodynamik und Leberfunktion wird die steile erste Verteilungskurve aus der Distributionsphase verwendet, obgleich diese in der Praxis und im weiteren Text als Plasmaeliminationskurve bezeichnet wird (55, 62).

Abbildung 8: Zeitliche Distribution und Elimination von Indocyaningrün



2.1.3 Dosierung

Für eine Messung der Leberclearance wird eine ICG Dosis (ICG-VERDYE, Diagnostic Green, Aschheim-Dornach, Deutschland) von 0,25 bis 0,5 mg pro kg Körpergewicht empfohlen. Dies entspricht 2 bis 10% der empfohlenen Tageshöchstdosis von 5 mg/kg Körpergewicht (55). Für die Studie werden 25 mg ICG aus der Stechampulle mit 5 mL Aqua bidestillata versetzt. Von dieser Lösung werden 4 mL in eine Spritze aufgezogen und den

Patient*innen über eine zuvor gesetzte periphere Venenverweilkanüle injiziert (Abbildung 9). Im Anschluss wird mit 10 mL Natriumchloridlösung nachgespült (55).

Abbildung 9: Indocyaningrünampulle (links) und Injektionsvorrichtung (rechts)



2.1.4 Indikatordilutionsmethode

Die Indikatorverdünnungs- oder Indikatordilutionsmethode wurde 1824 erstmals von Hering beschrieben zur Messung der mittleren Zirkulationszeit im Blutkreislauf und 1890 von Stewart erstmals für die Messung des zirkulierenden Blutvolumens und des Blutflusses eingesetzt (63). Hamilton beschrieb in den 1930er Jahren die Bolusinjektionsmethode, erkannte das Problem der Rezirkulation und trug zu dessen Lösung bei (64).

Mit der Indikatordilutionsmethode können Volumen und Flussrate eines Fließsystems bestimmt werden. Dazu wird ein Stoff (Indikator) in bekannter Dosis in ein Fließsystem eingebracht, der sich gut mit den Komponenten des Systems mischt, aber nicht mit diesen interagiert, sodass die gesamte eingebrachte Dosis das System am Ausfluss wieder verlässt. Gelingt es den Indikator am Ausfluss nachzuweisen, dessen Konzentration zu bestimmen und eine Verdünnungskurve aufzuzeichnen, kann durch Integration dieser Kurve die Indikatormenge, welche das System verlässt, bestimmt werden. Sind die initial applizierte Indikatordosis und die Verdünnungskurve bekannt, können Fluss, Plasmaverschwinderate, Systemvolumen und daraus abgeleitete Größen berechnet werden (63, 64). Der verwendete Indikator muss also inert sein und darf im System weder aufgenommen noch abgegeben oder verstoffwechselt werden und muss außerdem detektierbar sein (64). Als Indikator für das System menschlicher Blutkreislauf eignen sich daher radioaktive Isotope wie Xenon 133, Technetium- und Indiumisotope oder radioaktiv markiertes Albumin oder fluoreszierende Farbstoffe wie ICG oder Evans Blue Dye (65).

Alle Bestimmungen, die mittels Indikator dilution durchgeführt werden, gelten primär nur für das jeweilige Kompartiment, in dem sich der Indikator verteilt. Man unterscheidet intravaskuläre von extrazellulären und intrazellulären Indikatoren. Bei ICG handelt es um einen intravaskulären Indikator, der nicht aus dem Blutstrom diffundiert, weil sich dieser im Blut an Plasmaproteine bindet. Somit sind mit ICG durchgeführte Messungen primär für das Kompartiment Blutplasma gültig (64).

Außerdem setzt die Theorie voraus, dass sich das System in einem stabilen Zustand, einem Fließgleichgewicht, befindet. Dabei ist der Indikatorein- und -ausstrom die einzige variable Komponente und darf den systemischen Gleichgewichtszustand nur geringfügig verändern. Es wird angenommen, dass das Indikatorvolumen, bezogen auf das Volumen des Fließsystems, vernachlässigbar klein ist. Flussrate, Sauerstoff- und Glukoseaufnahme sowie Stoffwechsel sollen konstant sein. Dabei wird die mittlere Flussrate anstatt des pulsatilen Blutflusses zur Betrachtung des Systems herangezogen (64, 66). Kein Indikator oder Fließsystem erfüllt die geforderten Voraussetzungen vollständig, wodurch die Messergebnisse nur guten Näherungen entsprechen.

Es werden Messtechniken unterschieden, bei denen der Indikator mit definierter Rate kontinuierlich ins zu untersuchende Flusssystem eingebracht wird (Stewart Prinzip, Fick Prinzip für Sauerstoff als Indikator (64)) von solchen, bei denen der Indikator im Bolus ins System gelangt (Henriques-Hamilton-Bergner Prinzip (63)). In der beschriebenen Studie wird letztgenanntes Verfahren angewandt, weshalb nur dieses beschrieben wird (64).

2.1.5 Henriques-Hamilton-Bergner Prinzip und Herzzeitvolumen

Nach dem Henrike-Hamilton-Bergner Prinzip wird eine bekannte Indikator dosis im Bolus in das zu untersuchende Fließsystem eingebracht. Die Indikator konzentration am Ausfluss ist eine Funktion der Zeit, da der Indikator im System zuerst anflutet und dann über den Ausfluss ausgetragen wird. Solange es im System zumindest einen Punkt gibt, an dem sich die Flüsse in den unterschiedlichen Systemteilen mischen, ist die Messung unabhängig davon, an welchem von mehreren Ausflüssen sie erfolgt. Die zu bestimmende Messgröße ist die Flussrate am Ausflusstrakt, welche der systemischen Flussrate entspricht. Die Menge an Indikator, die pro Zeiteinheit am Ausflusstrakt erfasst wird, entspricht der systemischen Flussrate multipliziert mit der Indikator konzentration im System (Formel 4, S.18) (64).

$$\frac{dD(t)}{dt} = Q_F c_{out}(t)$$

Formel 4

D(t)	Indikatordosis am Ausflusstrakt als Funktion der Zeit (mg)
t	Zeit (min)
Q _F	Flussrate der Trägerflüssigkeit am Ausstrom entspricht der systemischen Flussrate (mL/min)
c _{out}	Indikatorkonzentration am Ausstrom entspricht der systemischen Indikatorkonzentration (mg/mL)

Dem Masseerhaltungsgesetz nach muss die gesamte eingebrachte Indikator-dosis das System wieder verlassen. Daher kann bei genügend langem Messzeitraum für die kumulierte Indikator-menge am Ausflusstrakt die (bekannte) initial eingebrachte Indikator-menge angenommen werden. Diese Indikator-menge entspricht dann dem Integral der am Ausfluss gemessenen Indikatorkonzentration multipliziert mit dem systemischen Fluss, der durch Umstellen berechnet werden kann (Formel 5 und Formel 6) (64).

$$D_0 = Q_F \int_0^{\infty} c_{out}(t) dt$$

Formel 5

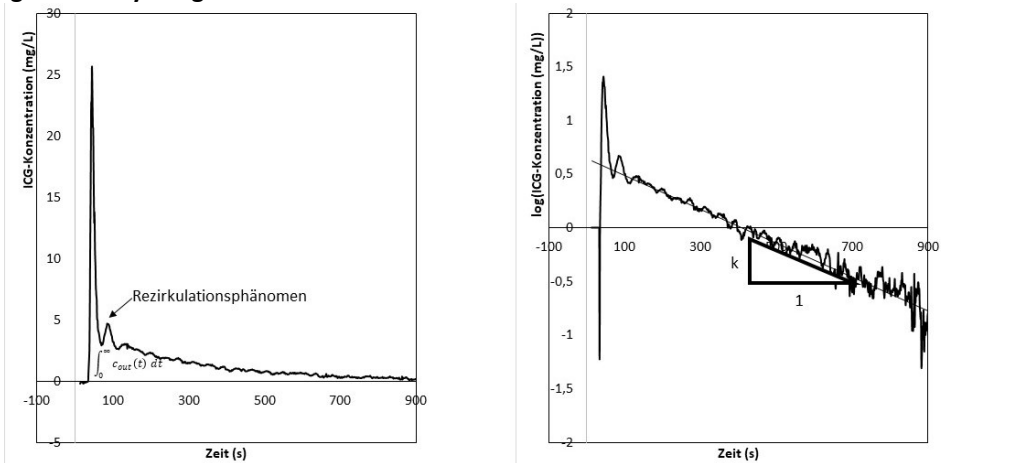
$$Q_F = \frac{D_0}{\int_0^{\infty} c_{out}(t) dt}$$

Formel 6

D ₀	gesamte eingebrachte Indikator-dosis (mg)
----------------	-------------------------------------------

Da die Elimination des Indikators aber unvollständig ablaufen kann und Kollateralkreisläufe auftreten, entstehen Rezirkulationsphänomene. Dabei durchläuft ein Teil der Indikatorsubstanz den Kreislauf erneut, bevor der andere Teil den ersten Kreislauf zur Gänze absolviert hat und an der Messstelle am Ausflusstrakt beobachtet man einen Aufwärtsknick der aufgezeichneten zeitlichen Konzentrationskurve (Abbildung 10, S.19). Die beobachtete Plasmaeliminationskurve entspricht dadurch nur näherungsweise der beschriebenen Idealkurve. Rezirkulationsphänomenen kann durch Verwenden eines schwach rezirkulierenden Indikators, dessen Elimination nahezu 100% entspricht, wie etwa bei Wärme, vorgebeugt werden. Aufgezeichnete Rezirkulationsphänomene können bei der Datenanalyse korrigiert werden. Durch Extrapolation des steilsten Kurvenabschnitts, der am Ausflusstrakt gemessenen Konzentrationskurve in einer halblogarithmischen Darstellung, kann die Rezirkulation aus der Darstellung entfernt werden und eine rezirkulationslose Kurve kann mit guter Näherung berechnet werden (Abbildung 10, S.19) (64). Das Herzzeitvolumen ist das Blutvolumen, das von einem Ventrikel pro Zeiteinheit ausgeworfen wird.

Abbildung 10: Indocyaningrünverschwinderkurven



links: zeitliche (s – Sekunden) Darstellung der Indocyaningrün(ICG)-Konzentration in Milligramm pro Liter (mg/L) mit Rezirkulationsphänomen, wobei die Fläche unter der Kurve ($\int_0^{\infty} c_{out}(t) dt$) der applizierten ICG-Dosis entspricht, sowie rechts: logarithmische Darstellung (log) derselben inklusive Extrapolation des steilsten Abschnitts und Vermerk der Steigung (k)

Es stellt somit einen Fluss dar. Neben der Abschätzung mittels Ultraschall, Pulskonturanalyse oder der Berechnung aus der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz kann das Herzzeitvolumen auch nach dem Henriques-Hamilton-Bergner Prinzip bestimmt werden (66). Für die Messung des Herzzeitvolumens mit der Indikatorverdünnungsmethode muss die Indikatorkonzentration möglichst zentral im Kreislauf erfasst werden. Da für die beschriebene Studie das Herzzeitvolumen ohnehin im Rahmen der Messung weiterer hämodynamischer Parameter mit der Pulskonturanalyse erfasst wurde (2.4), wurde auf eine zusätzliche Messung mittels Indikatorverdünnungsmethode verzichtet, um die Belastung der Patient*innen zu minimieren (67).

2.1.6 Blutvolumen

Das Blutvolumen kann mit der Indikatorverdünnungsmethode bestimmt werden. Wird ein bekanntes Volumen Indikatorlösung mit bekannter Indikatorkonzentration in ein Fließsystem mit unbekanntem Volumen eingebracht und nach guter Durchmischung die Indikatorkonzentration im Fließsystem gemessen, so entspricht die Indikatorkonzentration in der Indikatorlösung multipliziert mit dem Volumen der Indikatorlösung einerseits der Indikatorkonzentration im Fließsystem multipliziert mit dem Volumen des Fließsystems und andererseits der Gesamtdosis an Indikator (Formel 7 und Formel 8, S.20) (66).

$$D_0 = c_{sol} V_{sol} = c_{sys} V_{sys}$$

Formel 7

$$\frac{D_0}{c_{sys}} = V_{sys} = \frac{c_{sol} V_{sol}}{c_{sys}}$$

Formel 8

D_0	gesamte eingebrachte Indikatordosis (mg)
c_{sol}	Indikatorkonzentration in der Indikatorlösung (mg/mL)
V_{sol}	Volumen der Indikatorlösung (mL)
c_{sys}	Indikatorkonzentration im Fließsystem (mg/mL)
V_{sys}	Volumen des Fließsystems (mL)

Das Blut besteht aus zellulären und humoralen Bestandteilen. Zur Messung des Blutvolumens kann daher entweder ein Indikator mit Affinität zu den zellulären Blutbestandteilen, im Wesentlichen den Erythrozyten oder ein Indikator mit Affinität zu den Plasmabestandteilen, wie sie ICG zu Albumin aufweist, verwendet werden. Bei Kenntnis des Anteils zellulärer Bestandteile am Blut, dem Hämatokrit, kann vom Plasmavolumen auf das Blutvolumen geschlossen werden (Formel 9) (66).

$$V_B = \frac{V_P}{1 - 0,9 X}$$

Formel 9

V_B	Blutvolumen (mL)
V_P	Plasmavolumen (mL)
X	Hämatokrit (-) (Der peripher gemessene Hämatokrit wird mit dem Faktor 0,9 korrigiert, um auf den Hämatokrit für den gesamten Blutkreislauf zu schließen)

2.1.7 Hepatosplanchnischer Blutfluss

Die Clearance ist ein Maß für die Entgiftungsleistung eines Organs und kann für Niere oder Leber für einen bestimmten Stoff berechnet werden. Sie entspricht dem rechnerischen Blutvolumen, das vom Extraktionsorgan pro Zeiteinheit von einem Stoff gereinigt wird (68). Bei der Indikatordilutionsmethode wird die ICG-Konzentration im Blutkreislauf erfasst, die zeitlich abnimmt, da ICG von der Leber eliminiert wird. Die zeitliche Abnahme der ICG-Konzentration im Blutplasmastrom bezeichnet man als Indikatorverschwinderate (k , in min^{-1} oder % pro min). Die Indikatorverschwinderate entspricht der negativen Steigung der zeitlichen Konzentrationskurve für ICG in einer halblogarithmischen Darstellung (Abbildung 10, S.19). Sie gibt an, welcher Prozentsatz der applizierten ICG Dosis pro Zeiteinheit aus dem Blutstrom verschwindet beziehungsweise welcher Prozentsatz des Blutvolumens pro Zeiteinheit von ICG befreit wird. Daraus folgt bei bekanntem Blutvolumen die Clearance (Formel 10, S.21) (69).

$$Cl_{HS} = k V_B$$

Formel 10

Cl_{HS}	hepatische Clearance (mL/min)
k	Indikatorverschwinderate (min^{-1})
V_B	Blutvolumen (mL)

Die Clearance entspricht ebenfalls dem Produkt aus Blutstrom durch das Extraktionsorgan und der Extraktion für den jeweiligen Stoff, also dem Anteil des Stoffes, der bei einmaliger Organpassage aus dem Blutstrom entfernt wird (Formel 11) (68).

$$Cl_{HS} = Q_{HS} E_{HS}$$

Formel 11

Q_{HS}	Leberblutfluss (mL/min)
E_{HS}	hepatische Extraktion (-)

Der hepato-splanchnische Blutfluss kann bei bekannter Extraktion, bekanntem Blutvolumen und bekannter Indikatorverschwinderate bestimmt werden (Formel 13) (69). Mit der Indikator-dilutionsmethode wird das Blutvolumen (V_B) bestimmt (2.1.6) und die Indikatorverschwinderate (k) wird bestimmt, wie hier beschrieben. Die hepatische Extraktion (E_{HS}) für ICG entspricht bei Lebergesunden annähernd 100% (Formel 12) (69).

$$E_{HS} \approx 1$$

Formel 12

$$Q_{HS} = k V_B$$

Formel 13

Lebererkrankungen können die hepatische Extraktion für ICG herabsetzen, weshalb die ICG-Dilutionsmethode auch zu deren Erkennung und zum Leberfunktionstest dient. Eine verminderte Leberfunktion äußert sich dann in einer abgeflachten Steigung der zeitlichen Konzentrationskurve für ICG. Nur bei Lebergesunden entspricht der Leberblutfluss der Leberclearance für ICG. Lebererkrankungen sind ein Ausschlusskriterium der Studie (70).

2.1.8 Das fotometrische Prinzip

Mit der in vivo Pulsspektralfotometrie, auch Pulsfarbdensiometrie, lässt sich der Farbstoff, der bei der ICG-Dilutionsmethode in den Körperkreislauf eingebracht wird, nichtinvasiv detektieren und seine Konzentration im Blut kann kontinuierlich gemessen werden. Herkömmliche in vitro Messverfahren sind dagegen auf Blutproben angewiesen und lassen keine kontinuierliche Messung zu. Indocyaningrün wurde in den 1990er Jahren von Aoyagi et al. in Japan erstmals mit diesem Prinzip verwendet und das Gerät Dye-Densitogram-Analyzer (DDG-Analyzer/ DDG-2001A/K, Nihon Kohden Tokyo, Japan) wurde ab Beginn

der 2000er Jahre vermarktet (66, 71). Ein DDG-Analyzer kam auch für die beschriebene Studie zum Einsatz. Die Messung ist gut evaluiert und etabliert (71).

Das Prinzip der Pulsspektralphotometrie beruht darauf, dass in Licht enthaltene Wellenlängen verschiedene Stoffe unterschiedlich stark durchdringen (transmittieren), unterschiedlich stark reflektiert werden und zu unterschiedlichen Anteilen absorbiert werden. Die Intensität des Lichtes nimmt also bei Durchtritt durch einen Stoff ab. Als Transmission bezeichnet man das Verhältnis zwischen den Lichtintensitäten nach und vor Durchtritt durch den zu vermessenden Stoff und als Absorption dessen Kehrwert (Formel 14) (72). Als Extinktion (Auslöschung) bezeichnet man den negativ dekadischen Logarithmus der Transmission (Formel 15) (72). Transmission, Extinktion und Absorption sind charakteristische Eigenschaften für jeden Stoff. Sie stehen über den spektralen Absorptionskoeffizienten, eine wellenlängenabhängige und materialspezifische Konstante und die Dicke der vermessenen Schicht mit der Konzentration des Stoffes in der vermessenen Schicht in Zusammenhang. Dieser Zusammenhang ist durch das Lambert-Beer-Gesetz beschrieben (Formel 16) (71, 72).

$$T = \frac{I_1}{I_0} = \frac{1}{A}$$

Formel 14

$$E = -\log_{(10)}(T)$$

Formel 15

T	Transmission (-)
I_1	Lichtintensität des transmittierten Lichts (W/sr)
I_0	Lichtintensität des einfallenden Lichts (W/sr)
A	Absorption (-)
E	Extinktion (-)

$$E = c d \varepsilon$$

Formel 16

c	Stoffkonzentration (mol/L)
d	Schichtdicke (m)
ε	spektraler Absorptionskoeffizient (m ² /mol)

2.1.9 Der DDG-Analyzer

Der DDG-Analyzer besteht aus einem optischen Sensor, vergleichbar einem Sensor für die Pulsoximetrie, der entweder an Finger, Zehe, Ohrläppchen oder Nasenflügel der Patient*innen angebracht wird und einem damit verbundenen Computer (Abbildung 11).

Vor Messbeginn werden die Patient*innendaten (Größe, Masse und Hämoglobinkonzentration) am DDG-Analyzer eingegeben. Mit diesen Werten und den Messwerten für die ICG-Konzentration kann der DDG-Analyzer die Parameter Blutvolumen, Herzzeitvolumen und die ICG-Plasmaverschwinderate berechnen (67).

Abbildung 11: DDG-Analyzer



links innerhalb des Kreises: Messsensor und rechts: Computer mit halblogarithmischer Darstellung der ICG-Konzentration

Die Messsensoren des DDG-Analyzers bestehen aus zwei Leuchtdioden, welche Licht der Wellenlängen 805 nm und 940 nm durch das Kapillarbett am Finger emittieren und einem Detektor, welcher das transmittierte Licht auf der Gegenseite detektiert. Die Wellenlängen sind dabei unter anderem so gewählt, weil die Absorption für Hämoglobin bei diesen Wellenlängen weitgehend unabhängig vom Oxygenierungszustand ist. Bei den gewählten Wellenlängen besitzen von allen Substanzen im Blutstrom nur ICG und Hämoglobin eine relevante Absorption. Die aufgezeichneten Absorptionsprofile sind also Summationen der Absorptionsprofile der beiden Stoffe. Indocyaningrün hat sein Absorptionsmaximum etwa bei 805 nm, während die Absorption bei 940 nm vernachlässigbar gering ist. Hämoglobin dagegen absorbiert bei beiden Wellenlängen etwa gleichstark (Abbildung 12, S.24). Wird je ein Absorptionsprofil für beide Wellenlängen bestimmt und werden diese aufeinander bezogen, kann errechnet werden, welcher Anteil der Absorption auf ICG zurückzuführen ist (Formel 17-Formel 20, S.24) (71).

$$E_{805} = (c_{ICG} \varepsilon_{ICG 805} + c_{Hb} \varepsilon_{Hb 805}) d$$

Formel 17

$$E_{940} = (c_{ICG} \varepsilon_{ICG 940} + c_{Hb} \varepsilon_{Hb 940}) d$$

Formel 18

$$\frac{E_{805}}{E_{940}} = \frac{(c_{ICG} \epsilon_{ICG 805} + c_{Hb} \epsilon_{Hb 805})}{(c_{ICG} \epsilon_{ICG 940} + c_{Hb} \epsilon_{Hb 940})}$$

Formel 19

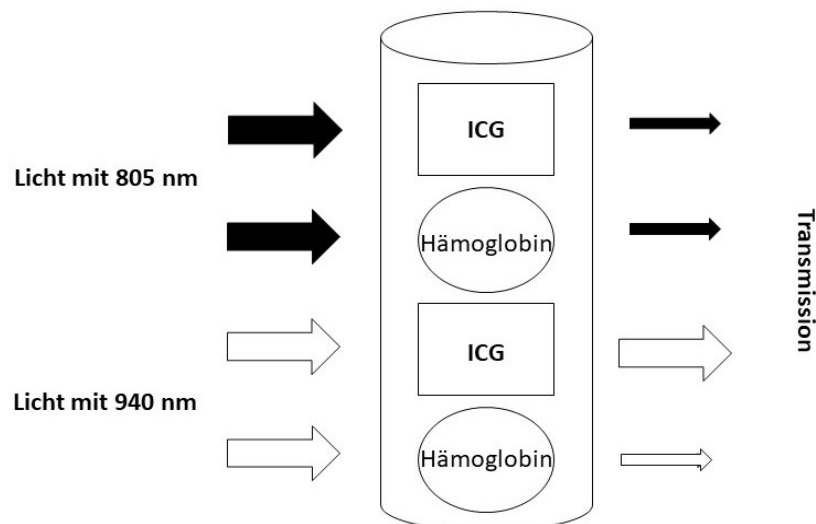
$$\frac{c_{ICG}}{c_{Hb}} = \frac{(\epsilon_{Hb 805} - \frac{E_{805}}{E_{940}} \epsilon_{Hb 940})}{(\frac{E_{805}}{E_{940}} \epsilon_{ICG 940} - \epsilon_{ICG 805})}$$

Formel 20

$E_{805/890}$	Extinktion bei 805 Nanometer (nm) beziehungsweise bei 940 nm Lichtwellenlänge
$c_{ICG/Hb}$	Konzentration von ICG beziehungsweise von Hämoglobin (Hb) (mol/L)
$\epsilon_{ICG/Hb/805/890}$	spektraler Absorptionskoeffizient von ICG beziehungsweise von Hämoglobin bei 805 nm beziehungsweise. bei 940 nm Lichtwellenlänge (m ² /mol)
d	Schichtdicke (m)

Bei der Betrachtung eines Konzentrationsverhältnisses besteht außerdem der Vorteil, dass sich die Effekte des pulsatilen Blutstromes im mathematischen Modell aufheben (66, 71), diese führen zu einer Änderung der Dicke der Messschicht und einer zeitlich variablen Blutzusammensetzung. Das Verhältnis der Konzentrationen von ICG zu Hämoglobin wird aus dem Lambert-Beer-Gesetz isoliert und bei bekannter, weil zuvor aus dem Blut bestimmter Hämoglobinkonzentration kann die ICG-Konzentration berechnet werden. Der DDG-Analyzer führt vor Berechnung der Konzentrationen aus den Extinktionswerten außerdem noch komplexe Berechnungen zur Korrektur der auftretenden Lichtstreuung durch (71).

Abbildung 12: Transmission für Hämoglobin und Indocyaningrün (ICG)



Transmission bei Licht mit 940 Nanometer (nm) und Licht mit 805 nm Wellenlänge

2.2 Messung des intraabdominalen Druckes

Gemessen werden soll der intraabdominale Druck (p_{IA}) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg).

Gegenüber anderen Patient*innen ergibt sich bei PD-Behandlung ein Vorteil bei der intraabdominalen Druckmessung. Diese kann über den Zugang zur Bauchhöhle, über den das Dialysat gewechselt wird, direkt erfolgen. Bei Patient*innen, welche nicht über einen solchen PD-Zugang verfügen, hat sich als Goldstandard die Messung des Blasendrucks über einen Katheter etabliert (73). Die Hohlorgane der Bauchhöhle werden entsprechend dem in ihrer Umgebung bestehenden Druck komprimiert, wodurch sich der intraabdominale Druck auf sie überträgt. Der Druck in der Blase stimmt am besten mit dem tatsächlichen Druck in der Bauchhöhle überein und ist mittels Katheter relativ einfach zu messen. Es können aber auch der Druck im Rektum, dem Magen, dem Uterus oder der unteren Hohlvene gemessen werden. Historisch ist die Kanülierung der Bauchhöhle, gefolgt von einer direkten Messung, ähnlich der bei PD-Patient*innen durchgeführten, zu erwähnen. Ungenau hingegen sind die Abschätzung des intraabdominalen Druckes über die Zunahme des Bauchumfangs und der Spannung der Bauchdecke (73).

Für die Studie wird im Zuge der Evaluierung der Behandlungsqualität der PD-Behandlung durch den peritonealen Äquilibrationstest (PET) der p_{IA} nach der Methode von Durand et al. bestimmt, welche gut etabliert ist (74, 75). Dabei wird an den liegenden Patient*innen eine definierte Menge Flüssigkeit, im Falle des PET die genau gewogene Dialysatflüssigkeit (2 L), in die Bauchhöhle eingebracht. Gemessen wird die Höhe der in einem zum PD-Zugang konnektierten Katheter aufsteigende Flüssigkeitssäule (Abbildung 13, S.26). Diese kann in mmHg umgerechnet werden, wobei 1 mmHg etwa 13,3 Zentimeter Wassersäule entspricht. Die Dialyseflüssigkeit unterscheidet sich in ihrer Dichte nur sehr geringfügig von Wasser. Als Nullniveau wird die mittlere Axillarlinie an den waagrecht liegenden Patient*innen angenommen.

Die Messung erfolgt je einmal in normaler Endinspirationsstellung und normaler Endexpirationsstellung. Der Messwert entspricht dem Mittel der beiden Einzelwerte. Handelt es sich bei dem PD-System um ein geschlossenes System und soll die Flüssigkeitssäule direkt im Dialysekatheter gemessen werden, muss das System zuerst

punktiert werden, damit ein Druckausgleich stattfinden kann und keine Gegendrücke im System vorliegen. Dazu wird der Dialysebeutel mit einem Trokar punktiert. Dies entfällt bei den häufig verwendeten offenen Systemen, die in Kontakt mit der Umgebung stehen, was den Aufbau von Gegendrücken verhindert.

Abbildung 13: Messung des intraabdominalen Drucks



Der Pfeil zeigt den Flüssigkeitsspiegel.

Der intraabdominale Druck ist stark lage- und aktivitätsabhängig und kann bei bestimmten Aktivitäten bis auf das Siebenfache steigen. Daher ist die Einhaltung des Messprotokolls wichtig für die Erzielung valider Ergebnisse (32, 74). Für die Studie wird bei allen Patient*innen zweimal wie beschrieben der p_{IA} nach Durand et al. erhoben. Zusätzlich wird eine Messung bei weitgehend entleerter Bauchhöhle durchgeführt, in der nur etwas Restdialysat zur Ausbildung der Flüssigkeitssäule verbleibt.

2.3 Peritonealer Äquilibrationstest

Ermittelt werden sollen Plasmaglukosekonzentration (G_P) in Millimol pro Liter (mmol/L), Plasmainsulinkonzentration (H_P) in Milliunits pro Liter (mU/L), Plasma-zu-Dialysat-Kreatininquotient (I_{crea}) als dimensionslose Größe (-), Dialysatglukosekonzentration (G_D) in Millimol pro Liter (mmol/L) und Ultrafiltrationsvolumen (V_{UF}) in Milliliter (mL).

Der peritoneale Äquilibrationstest (PET) ist ein standardisiertes Beurteilungsverfahren für die Behandlungsqualität der PD. Dabei wird ein standardisierter PD-Zyklus durchlaufen, in dessen Verlauf die Transporteigenschaften des Bauchfells für Glukose, Kreatinin und Flüssigkeitsvolumen bestimmt werden. Diese Transporteigenschaften unterscheiden sich individuell, können sich mit andauernder PD-Behandlung verändern und bestimmen das gewählte Behandlungsregime maßgeblich mit. Der PET wird in Graz bei allen PD-Patient*innen zu Behandlungsbeginn und anschließend in einjährigen Abständen

durchgeführt. Für den PET kommen die Patient*innen vormittags an die Dialysestation und das Dialysat der vorhergehenden Nacht wird innerhalb von 10 Minuten im Sitzen über den PD-Zugang drainiert. Im Liegen werden anschließend über 10 Minuten 2 L einer 2,27%igen Glukoselösung in die Bauchhöhle der Patient*innen eingebracht, während sich diese je nach 400 mL Volumeneinlauf von Seite zu Seite drehen. Es folgt eine vierstündige Verweilzeit der Dialyselösung in den Patient*innen, bevor erneut wie beschrieben drainiert wird. Blut- und Dialysatproben werden zu Beginn der Verweilzeit sowie nach zwei und vier Stunden gewonnen (Abbildung 15, S.36) (76).

Das Nettoultrafiltrationsvolumen (V_{UF}) charakterisiert die Membranpermeabilität für Flüssigkeit und wird bestimmt, indem der Dialysebeutel vor Einlass und nach Drainage gewogen wird. Die Messwerte werden in Volumen umgerechnet und die Differenz der beiden Volumina ist das V_{UF} und liegt im Mittel bei 320 mL. Die Membranpermeabilität für Kreatinin wird bestimmt, indem am Ende der Verweilzeit Kreatininwerte aus Blutplasma- und Dialysatproben bestimmt werden und ein Dialysat-zu-Plasma-Kreatininquotient (I_{crea}) berechnet wird. Dieser liegt im Mittel bei 0,65. Anhand dieses Quotienten kann auch eine Klassierung in Transporttypen (T-Typ) von „hoch“ bis „niedrig“ vorgenommen werden (Tabelle 5).

Die Membranpermeabilität für Glukose wird bestimmt, indem die Glukosekonzentration im Dialysat nach Ende der Verweilzeit von jener am Beginn der Verweilzeit subtrahiert wird. Diese Differenz liegt im Mittel bei 40 mmol/L. Die Plasmawerte miteinzubeziehen wäre für die Evaluierung der Membranpermeabilität für Glukose nicht sinnvoll, da Glukose insulinmediert rasch aus dem Blut in die Körperzellen aufgenommen wird (76-78). Blutplasmawerte für Glukose und Insulin werden aber ebenfalls aus peripher venösem Blut bestimmt, da erstmals auch der Anstieg von Glukose und Insulin im Plasma durch die PD und dessen Wirkung auf die Hämodynamik beurteilt werden soll.

Tabelle 5: Klassifikation peritonealer Transporttypen

Transportklassifikation	I_{crea} (-)	G_D (mmol/L)	V_{UF} (mL)
Hoch	0,82-1,03	13-28	-470-35
Mittelhoch	0,65-0,81	14-40	35-320
Mittelniedrig	0,50-0,64	41-52	320-600
Niedrig	0,34-0,49	53-67	600-1276

I_{crea} – Dialysat-zu-Plasma-Kreatininquotient, G_D – Dialysatglukosekonzentration in Millimol pro Liter (mmol/L), V_{UF} – Ultrafiltrationsvolumen in Milliliter (mL); modifiziert nach Wu und Oreopuoulus (70): Der mittlere Transporttyp ($I_{crea}=0,65$) wird hier dem mittelhohen Transporttyp zugeordnet.

Ein hoher I_{crea} sowie eine niedrige Glukosekonzentration im Dialysat am Ende der Verweilzeit sprechen für einen raschen Transport über die Peritonealmembran und gehen meist mit niedriger Nettoultrafiltration einher, da die Glukose, welche das osmotische Druckgefälle erzeugt, rasch von der Bauchhöhle ins Gefäßsystem übertritt. Da der Stofftransport mit dem abnehmenden Konzentrationsunterschied abnimmt, werden diese Patient*innen mit höheren PD-Frequenzen am besten behandelt. Umgekehrt gehen niedriger I_{crea} und hohe Glukosekonzentration im Dialysat am Ende der Verweilzeit mit größerer Nettoultrafiltration einher. Sind alle Parameter erniedrigt oder erhöht, sollte nach einer Ursache gesucht werden. In Frage kommen etwa Entzündungen des Peritoneums, die in akuter Phase die Membran durchlässiger machen und chronifiziert die Permeabilität senken. Bei der Durchführung des PET ist es wichtig, dass die Patient*innen annähernd euvoläm sind und Diabetiker*innen einen gut eingestellten Blutzuckerspiegel haben, um die Werte für V_{UF} und Blutglukose nicht zu verfälschen (76). Aufgrund des standardisierten Testablaufs und der gewonnenen Messwerte zur peritonealen Membranpermeabilität eignet sich der PET gut als Rahmen für die Messungen der Studie. Zusätzlich wird die Belastung der Patient*innen gering gehalten, da sich diese ohnehin an der Klinik aufhalten und somit nur geringen zeitlichen Mehraufwand haben

2.4 Zentrale und periphere Hämodynamik

Erfasst werden sollen der mittlere arterielle Blutdruck (p_{MA}) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), das Herzzeitvolumen (Q_{CO}) in Liter pro Minute (L/min), das kardiale Schlagvolumen (V_{S}) in Liter (mL), der totale periphere Widerstand (R_{TP}) in Peripheral Resistance Units (PRU, entsprechend mmHg sec/mL), die fraktionelle Leberdurchblutung (I_{Q}) als dimensionslose Größe (-), der abdominale Perfusionsdruck (p_{AP}) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), der abdominale Perfusionswiderstand (R_{AP}) in Peripheral Resistance Units (PRU) und die Körperoberfläche (a_{BS}) in Quadratmeter (m^2).

Um beurteilen zu können, in welchem Ausmaß lokale Durchblutungsänderungen von der globalen Durchblutungssituation abhängen, muss letztere erfasst werden. Das Herzzeitvolumen (Q_{CO}) ist jenes Volumen, welches pro Zeiteinheit vom linken Ventrikel in die Aorta und vom rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie ausgeworfen wird und entspricht der Herzfrequenz multipliziert mit dem kardialen Schlagvolumen (Formel 21, S.29) (79). Beim gesunden erwachsenen Menschen beträgt es in Ruhe etwa 5-7 L/min und kann im

Bedarfsfall, etwa bei physischer Anstrengung, auf bis zu 25 L/min gesteigert werden. Es ist abhängig von kardialer Vorlast und Nachlast sowie der Kontraktilität der Ventrikel.

$$Q_{CO} = f_H V_S$$

Formel 21

Q_{CO} Herzeitvolumen (L/min)
 f_H Herzfrequenz (min⁻¹)
 V_S Schlagvolumen (L)

Unter dem totalen peripheren Widerstand (R_{TP}) versteht man den Gesamtwiderstand, den die Gefäße des Körperkreislaufs dem Blutstrom entgegenbringen. Der R_{TP} ist die Summe der einzelnen in Serie und parallelgeschalteten Gefäßwiderstände und ergibt sich nach dem Ohm'schem Gesetz aus der Druckdifferenz (Potentialdifferenz) zwischen Venen und Arterien, geteilt durch das Herzeitvolumen (Blutstrom) (Formel 22) (79).

$$R_{TP} = \frac{(p_{MA} - p_{CV})}{Q_{CO}}$$

Formel 22

R_{TP} Totaler peripherer Widerstand (PRU)
 p_{MA} Mittlerer arterieller Druck (mmHg)
 p_{CV} Zentralvenöser Druck (mmHg)
 Q_{CO} Herzeitvolumen (mL/sec)

Herzeitvolumen, mittlerer arterieller Blutdruck und totaler peripherer Widerstand charakterisieren die zentrale Hämodynamik gut und werden für die Studie nichtinvasiv nach der Peñáz-Methode (80) mit einem Finometer (Finapres, Arnhem, Niederlande) gemessen. Die Methode ist validiert und etabliert (81, 82). Dabei wird über einen Messclip am Finger ein Lichtplethysmogramm aufgezeichnet, das die blutdruckabhängigen Volumenschwankungen in den Fingerarterien als Signalschwankungen registriert. Das verwendete Prinzip der Pulsspektralphotometrie kommt auch in der im klinischen Alltag präsenten Pulsoximetrie zur Anwendung und ist unter 2.1.8 skizziert worden. Für die Messung der Herzfrequenz werden die pulsatilen Signalschwankungen, die durch den diskontinuierlichen arteriellen Blutstrom entstehen, zeitlich aufgezeichnet. Der Kehrwert der Periodendauer zwischen zwei Signalspitzen entspricht der Herzfrequenz. Das Finometer arbeitet außerdem mit einer pneumatischen Manschette am Finger der Patient*innen. Diese wird vom Gerät pulssynchron mit Druckluft gefüllt, so dass die durch den pulsatilen Blutstrom erzeugten Volumenschwankungen in den Fingerarterien und damit die Ausschläge der Volumenkurve des Plethysmogramms möglichst gering bleiben. Der Druck in der Manschette ist dann proportional zum aktuellen Blutdruck in den Fingerarterien und wird aufgezeichnet. Der Blutdruck in den Arterien der Finger ist proportional zum Blutdruck

in den großen arteriellen Gefäßen des Körperkreislaufs. Das Gerät wird mit einer Blutdruckmessung am Oberarm kalibriert und liefert dann kontinuierlich Blutdruckwerte (Abbildung 14) (80, 82).

Mithilfe der anthropometrischen Daten: Alter, Größe und Körpermasse und der Herzfrequenz der Patient*innen kann über ein Windkesselmodell abgeschätzt werden, wie groß das Schlagvolumen ist, welches zu den beobachteten Blutdruckwerten führt (80). Das Herzzeitvolumen wird aus Herzfrequenz und Schlagvolumen berechnet und fließt mit dem mittleren arteriellen Blutdruck in die Berechnung des totalen peripheren Widerstands ein, wobei der geringe zentralvenöse Druck vernachlässigt wird (80).

Abbildung 14: Finometer



links: Fingerblutdruckmanschette und Oberarmmanschette zur Kalibrierung und rechts: Gerät

Aus den Messwerten für die zentrale Hämodynamik, dem splanchnischen Blutfluss und dem intraabdominalen Druck kann die lokale Hämodynamik im Splanchnikusgebiet beurteilt werden. Der abdominale Perfusionsdruck (p_{AP}) entspricht dem mittleren arteriellen Druck, vermindert um den intraabdominalen Druck (Formel 1, S.11) (34). Die fraktionelle splanchnische Perfusion (I_Q) stellt den Anteil des Leberblutflusses am Herzzeitvolumen dar (Formel 23).

$$I_Q = \frac{Q_{HS}}{Q_{CO}}$$

Formel 23

I_Q fraktionelle splanchnische Perfusion (-)
 Q_{HS} Leberblutfluss (L/min)

Der abdominale Perfusionswiderstand (R_{AP}) ist der Quotient aus abdominalem Perfusionsdruck und Leberblutfluss (Formel 24, S.31).

$$R_{AP} = \frac{p_{AP}}{Q_{HS}}$$

Formel 24

R_{AP} abdominaler Perfusionswiderstand (PRU)
 Q_{HS} hepatosplanchnischer Blutfluss (mL/sec)

Da hämodynamische Größen mit der Körperoberfläche (a_{BS}) skalieren, wurde diese nach der Formel von Du Bois und Du Bois aus Körpergröße und Körpermasse berechnet (Formel 25), wobei die Körpermasse über die Gewebdichte umgerechnet als Volumen in die Formel eingeht (83). Die hämodynamischen Größen können dann zur Auswertung auf die Körperoberfläche bezogen werden.

$$a_{BS} = 0,0072L^{0,725}m_B^{0,425}$$

Formel 25

a_{BS} Körperoberfläche (m²)
 L Körpergröße (cm)
 m_B Körpermasse (kg)

2.5 Studienpopulation

2.5.1 Auswahl der Patient*innen

Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz wurde am 08.02.2018 erlangt (EK- Votum-Nummer: 30-060 ex 17/18). Patient*innen wurden an der PD-Ambulanz der klinischen Abteilung für Nephrologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz rekrutiert. Es wurden männliche und weibliche volljährige Patient*innen, welche mit einer Form der PD seit mindestens drei Monaten behandelt wurden und einen PET zur Evaluierung ihrer Behandlungsqualität durchlaufen sollten, eingeschlossen. Die Patient*innen wurden vorab bei einem Kontrolltermin in einem umfassenden Informationsgespräch über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie wurde bei allen Patient*innen vor Beginn ihrer Studienteilnahme eingeholt. Es wurde sichergestellt, dass alle teilnehmenden Patient*innen den Zweck und Ablauf der Studie verstanden hatten und sich bewusst waren, dass weder eine Ablehnung der Teilnahme noch ein gewolltes und jederzeit mögliches vorzeitiges Ausscheiden nachteilige Folgen für ihre weitere medizinische Betreuung gehabt hätte. Die Patient*innen waren zu Beginn und während der Studienvisite nüchtern. Dies wurde anhand des Blutzuckers überprüft. Ein Getränk vor Messbeginn (ungezuckerter Tee oder Kaffee) war akzeptabel. Außerdem war es wichtig, dass die Patient*innen während der Messungen für die Studie ruhig lagen.

2.5.2 Einschlusskriterien

- i. an der Peritonealdialyse seit mindestens drei Monaten
- ii. vollendetes 18. Lebensjahr
- iii. Nüchternheit, anhand des Nüchternblutzuckers verifizierbar
- iv. geführtes Aufklärungsgespräch und unterschriebene Einverständniserklärung

2.5.3 Ausschlusskriterien

- i. Lebererkrankungen und erhöhte Leberwerte
- ii. Schwangerschaft
- iii. bekannte Jod- oder Kontrastmittelallergie
- iv. Erkrankungen der Schilddrüse
- v. körperliche oder psychische Erkrankungen, die wahrscheinlich mit der normalen Studiendurchführung interferieren
- vi. Schwierigkeiten bei der Compliance

2.6 Versuchsaufbau und Studienroutine

Es wurde eine prospektive, nicht randomisierte, interventionelle Pilotstudie geplant und durchgeführt. Die Kontrolle erfolgte für die Studie durch wiederholtes Messen unter Ruhebedingungen (drainierte Bauchhöhe) und Interventionsbedingungen (gefüllte Bauchhöhle). Die Patient*innen kamen vormittags ab 7 Uhr zur Durchführung eines PET an die PD-Ambulanz. PET und Studie wurden in einem eigenen Raum durchgeführt. Die Studienroutine war in den Ablauf des PET eingebettet. Patient*innen, welche in die Studie eingeschlossen werden konnten, gaben nach Aufklärung und Einverständniserklärung folgende Daten für das Messprotokoll und die Kalibrierung der Messgeräte an: Alter (A) in Jahren (y), biologisches Geschlecht (s) als männlich oder weiblich, Zeit seit der letzten Mahlzeit (t_F) in Stunden (h) und Körpergröße (L) in Metern (m). Die Körpermasse (m_B) in Kilogramm (kg) wurde durch Abwiegen der Patient*innen nach der Drainage bestimmt und der Body Mass Index (I_{BM}) in Kilogramm pro Quadratmeter (kg/m^2) wurde durch Division der Masse durch die quadrierte Größe bestimmt. Renale Grunderkrankung (D), Vorliegen eines Diabetes mellitus (d) als Nein, Typ I Diabetes oder Typ II Diabetes, PD-Schema (R) als continuous ambulatory PD oder automated PD und Zeit an der PD (t_{PD}) in Monaten (M) wurden aus den medizinischen Patient*innenakten erhoben.

Eine sechsstellige Proband*innennummer, wurde den Patient*innen zugeordnet, um die Anonymisierung der Datensätze zu gewährleisten. Die Patient*innen erhielten eine periphere Venenverweilkanüle, die sowohl für die Abnahme von Blutproben als auch für die Injektion von Indocyaningrün genutzt wurde. Der intraabdominale Druck, die Leberdurchblutung und die Hämodynamik wurden zu drei Zeitpunkten (T0, T1 und T2) im Laufe des PET erfasst. Blutplasmaproben wurden zu zwei Zeitpunkten (T0 und T2) gewonnen. Der PET beinhaltet die dreimalige Beurteilung von Dialysatproben. Die erste dieser Probenabnahmen fiel mit T1, die zweite mit T2 zusammen. Die dritte erfolgte zum Ende des PET nach vierstündiger Dialysatverweilzeit (T3).

Die ersten Messungen (T0) erfolgten nach Drainage des Dialysats der vorhergehenden Nacht bei von Dialyselösung freier Bauchhöhle. Die folgenden Messungen erfolgten bei gefüllter Bauchhöhle, unmittelbar nach Füllung (T1) und nach 100 Minuten Verweilzeit der Dialyselösung (T2). Danach galt die etwa dreistündige Teilnahme an der Studie als beendet. Der PET wurde nach Protokoll zu Ende geführt, was weitere zwei Stunden in Anspruch nahm (Abbildung 15, S.36).

2.7 Statistische Analyse

Die erhobenen Messgrößen (Tabelle 1, S.vii) und Merkmale (Tabelle 2, S.vii) wurden anonymisiert in einer Excel-Mappe (Microsoft Excel 2013, Microsoft, Redmond US-WA) gespeichert und für die Datenanalyse in SPSS (IBM SPSS Statistics 25, IBM, Armonk US-NY) transferiert. Die Rohdaten sind im Anhang beigefügt. Für die erhobenen Messgrößen wurden Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), Mediane (Med), Minima (Min) und Maxima (Max) errechnet.

Aufgrund der Stichprobengröße von 20 Patient*innen wurden alle Messgrößen mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet, um zu entscheiden, ob parametrische oder nicht parametrische Tests zur Hypothesenüberprüfung herangezogen werden sollten. Da viele Messgrößen nicht durchgängig normalverteilt waren wurden in Absprache mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der medizinischen Universität Graz alle Auswertung mittels nichtparametrischen Verfahren vorgenommen. Da sich für die Darstellung mit den nichtparametrischen Testverfahren als Lage und Streuungsmaß Median und Spannweite besser eignen, Mittelwert und Standardabweichung jedoch geläufiger sind und auch mit Vorarbeiten und Folgearbeiten besser vergleichbar sind,

wurden in den tabellarischen Auswertungen jeweils beide Kombinationen verwendet, während im Fließtext situationsspezifisch nur eine Kombination verwendet wurde.

Die Messgrößen für die unterschiedlichen Messzeitpunkte (T0, T1, T2, T3) wurden paarweise mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest verglichen. Die Messwerte wurden auch für Diabetiker*innen und Nichtdiabetiker*innen mit Man-Whitney-U-Tests verglichen. Auf Bonferroni-Korrektur bei multiplem Testen wurde nach Rücksprache mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz auch auf Grund der Situation einer Pilotstudie zunächst verzichtet. Zur nachträglichen Korrektur sind die p-Werte der Wilcoxon-Tests im Text in Klammern mitangegeben. Diese sind mit drei zu multiplizieren um für die multiplen Tests zu korrigieren. Die Korrelationsanalyse erfolgte mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten. Außerdem wurden die relativen Veränderungen der wiederholt erhobenen Messgrößen bestimmt (Formel 26) und für diese wurden ebenfalls die Spearman'schen Korrelationskoeffizienten bestimmt.

$$X_{relab} = \frac{Xb - Xa}{Xb}$$

Formel 26

Xrelab relative Änderung einer Messgröße
X Bezeichnung der Messgröße
a, b Bezeichnung der verglichenen Messzeitpunkte

Sterne (*) wurden zur Kennzeichnung signifikanter Korrelationskoeffizienten sowie signifikanter Änderungen in Bezug auf den Basiswert verwendet, Kreuze (+), um signifikante Änderungen in Bezug auf den zweiten Messwert zu kennzeichnen. Ergebnisse wurden in Signifikanzstufen gegliedert bezeichnet: für $p < 0,001$ mit *** oder +++, für $p < 0,01$ mit ** oder ++ und für $p < 0,05$ mit * oder +. Nicht Signifikante Ergebnisse mit $p > 0,05$ wurden mit n.s. bezeichnet und bei Werten mit $p < 0,1$ wird von einem Trend gesprochen.

Zur Visualisierung der Daten wurden Box-Whiskers-Plots und Streudiagramme verwendet. In den Box-Whiskers-Plots sind Mediane, 1. und 3. Quartil der Daten verzeichnet. Die Enden der Whiskers entsprechen dem letzten Messwert, der innerhalb eines 1,5-fachen Interquartilabstands vom Median entfernt liegt. Messwerte, die weiter weg vom Median liegen, sind als Ausreißer, mit der Proband*innennummer versehen, abgesetzt dargestellt.

2.7.1 Statistische Hypothesenformulierung

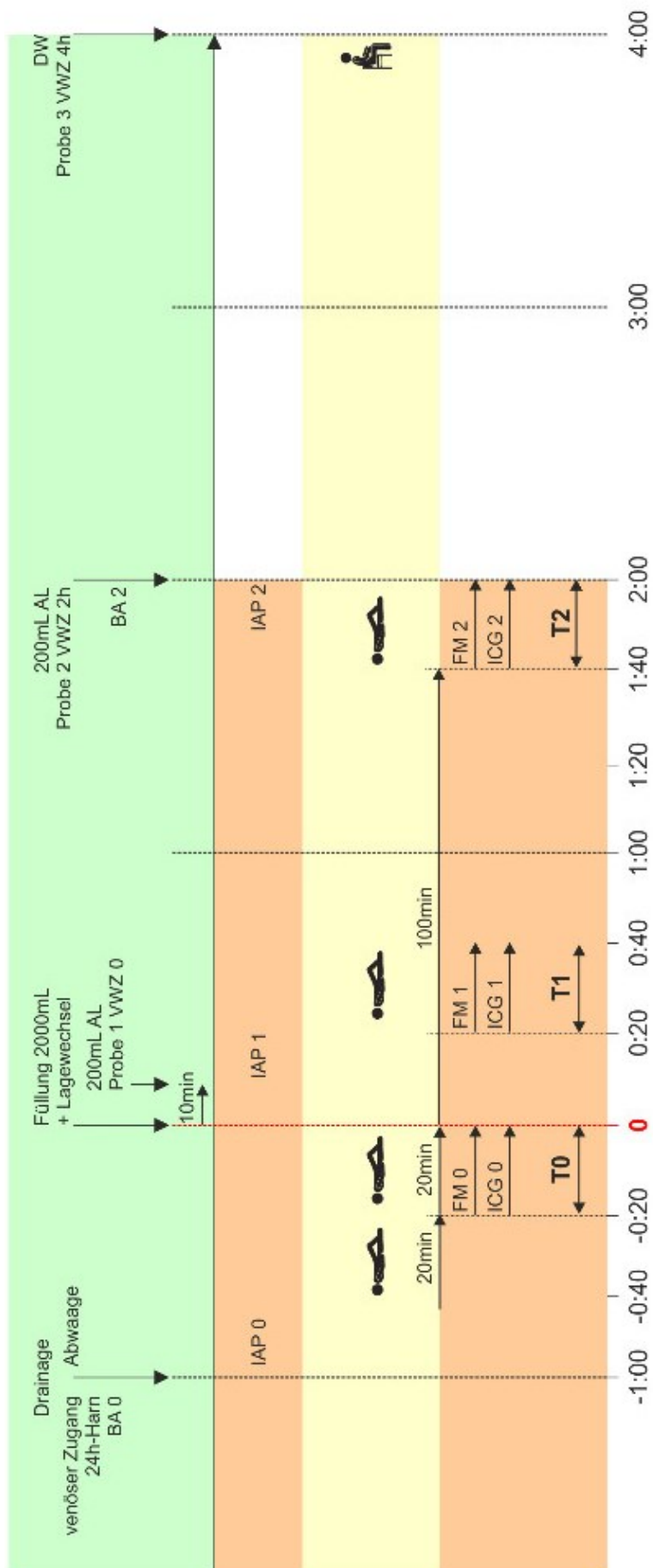
- i. Nullhypothese 1: Der splanchnische Blutfluss bleibt während eines PD-Zyklus konstant: $H_{01}: Q_{HS_0} = Q_{HS_1} = Q_{HS_2}$
Alternativhypothese 1: Der splanchnische Blutfluss verändert sich während eines PD-Zyklus: $H_{11}: Q_{HS_0} \neq Q_{HS_1} \neq Q_{HS_2}$

- ii. Nullhypothese 2: Es besteht kein Zusammenhang zwischen intraabdominalem Druck und splanchnischem Blutfluss: $H_{02}: \perp(p_{IA}, Q_{HS})$
Alternativhypothese 2: Es besteht ein Zusammenhang zwischen intraabdominalem Druck und splanchnischem Blutfluss: $H_{11}: \rho(p_{IA}, Q_{HS})$

- iii. Nullhypothese 3: Es besteht kein Zusammenhang zwischen Plasmainsulinspiegel und splanchnischem Blutfluss: $H_{03}: \perp(H_P, Q_{HS})$
Alternativhypothese 3: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Plasmainsulinspiegel und splanchnischem Blutfluss: $H_{13}: \rho(H_P, Q_{HS})$

**Abbildung 15:
Studienablaufplan**

- AL Dialysatauslauf
- BA Blutabnahme
- DW Dialysatwechsel
- FM Finometermessung
- h Stunden
- IAP Intraabdominaldruckmessung
- ICG ICG-Messung
- min Minuten
- T0,1,2 Messzeitpunkte 0, 1, 2



3 Resultate

Die Daten wurden im Zeitraum März bis August 2018 jeweils vormittags an der PD-Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz erhoben. Es konnten 20 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Zwei Patienten befolgten das Studienprotokoll nicht. Ein Patient kam nicht nüchtern zur Studie. Er hatte drei Stunden vor Studienbeginn Obst und Gebäck zu sich genommen. Da der Plasmaglukosewert dieses Patienten jedoch gegenüber den anderen Patient*innen nicht auffällig erhöht war, wurde er in alle Auswertungen der Pilotstudie miteinbezogen. Ein Patient kam mit drainierter statt mit gefüllter Bauchhöhle zur Studie. Daher konnten I_{crea} und der peritoneale Transporttyp nur bei 19 Patient*innen erhoben und ausgewertet werden, alle anderen Messgrößen bei allen 20 Patient*innen. Die fehlenden Werte wurden in den Auswertungen durch paarweisen Fallausschluss berücksichtigt. Alle Tabellen beziehen sich immer auf die Fallzahl 20, wenn nicht anders angeführt. Die statistische Auswertung erfolgte wie unter 2.7 beschrieben.

Tabelle 6: Shapiro-Wilks-Tests 1

Abkürzung	Messgröße	n	Teststatistik	p-Wert
A	Alter	20	0,921	0,105
a _{BS}	Körperoberfläche	20	0,973	0,821
L	Körpergröße	20	0,955	0,453
I _{BM}	Body Mass Index	20	0,897	0,036
I _{crea}	Plasma-zu-Dialysat-Kreatininquotient	19	0,922	0,125
m _B	Körpermasse	20	0,946	0,314
t _F	Zeit seit der letzten Mahlzeit	20	0,871	0,012
t _{PD}	Zeit an der Peritonealdialyse	20	0,798	0,001
V _{UF}	Ultrafiltrationsvolumen	20	0,965	0,646

p-Werte größer als 0,2 sprechen für Normalverteilung. Auswertung einfach erhobener Größen, n - Fallzahl

Tabelle 7: Shapiro-Wilks-Tests 2

Kürzel	Messgröße	n	TS		p		TS		p	
			zu T1	zu T2	zu T1	zu T2	zu T3	zu T2		
G _D	Dialysatglukosekonzentration	20	0,932	0,168	0,976	0,868	0,966	0,665		
G _P	Plasmaglukosekonzentration	20	0,837	0,003	-	-	0,855	0,007		
H _P	Plasmainsulinkonzentration	20	0,540	0,000	-	-	0,536	0,000		
I _Q	Fraktioneller Leberblutfluss	20	0,905	0,052	0,968	0,703	0,843	0,004		
p _{AP}	Abdominaler Perfusionsdruck	20	0,976	0,879	0,947	0,329	0,973	0,809		
p _{IA}	Intraabdominaler Druck	20	0,928	0,143	0,916	0,083	0,963	0,596		
p _{MA}	Mittlerer arterieller Blutdruck	20	0,950	0,372	0,910	0,063	0,950	0,371		
Q _{CO}	Herzzeitvolumen	20	0,946	0,313	0,932	0,170	0,947	0,324		
Q _{HS}	Leberblutfluss	20	0,771	0,000	0,957	0,477	0,947	0,320		
R _A	Abdominaler Perfusionswiderstand	20	0,924	0,117	0,956	0,463	0,957	0,492		
R _P	Totaler peripherer Widerstand	20	0,958	0,500	0,942	0,262	0,839	0,004		
S _V	Kardiales Schlagvolumen	20	0,961	0,554	0,952	0,400	0,942	0,260		

TS – Teststatistik, p – p-Wert, T0, T1, T2, T3 – Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3, n - Fallzahl

p-Werte größer als 0,2 sprechen für Normalverteilung. Auswertung mehrfach erhobener Größen

Da die Shapiro-Wilks-Testergebnisse (Tabelle 6 und Tabelle 7, S.37) für die untersuchten Messgrößen nicht für eine durchgängige Normalverteilung sprachen, erfolgten die weiteren Auswertungen mittels nichtparametrischer Testverfahren. Zur Anwendung kamen Wilcoxon-Tests, Man-Whitney-U-Tests und Spearman'sche Korrelationskoeffizienten.

3.1 Patient*innencharakteristika

Von 20 eingeschlossenen Patient*innen waren 15 männlich (75%) und 5 weiblich (25%). Die biometrischen Daten der Patient*innen sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Biometrik

Messgröße (Einheit)	Mittelwert±Standardabweichung	Median (Minimum-Maximum)
A (y)	56,6±14,3	59,5 (24-79)
I _{BM} (kg/m ²)	26,8±6,5	24,8 (19-41)
a _{BS} (m ²)	1,88±0,27	1,88 (1,42-2,55)
m _B (kg)	77,5±21,7	70,7 (46-132)
L (m)	1,70±0,89	1,72 (1,53-1,88)
t _F (h)	13,3±3,4	14 (3-20)

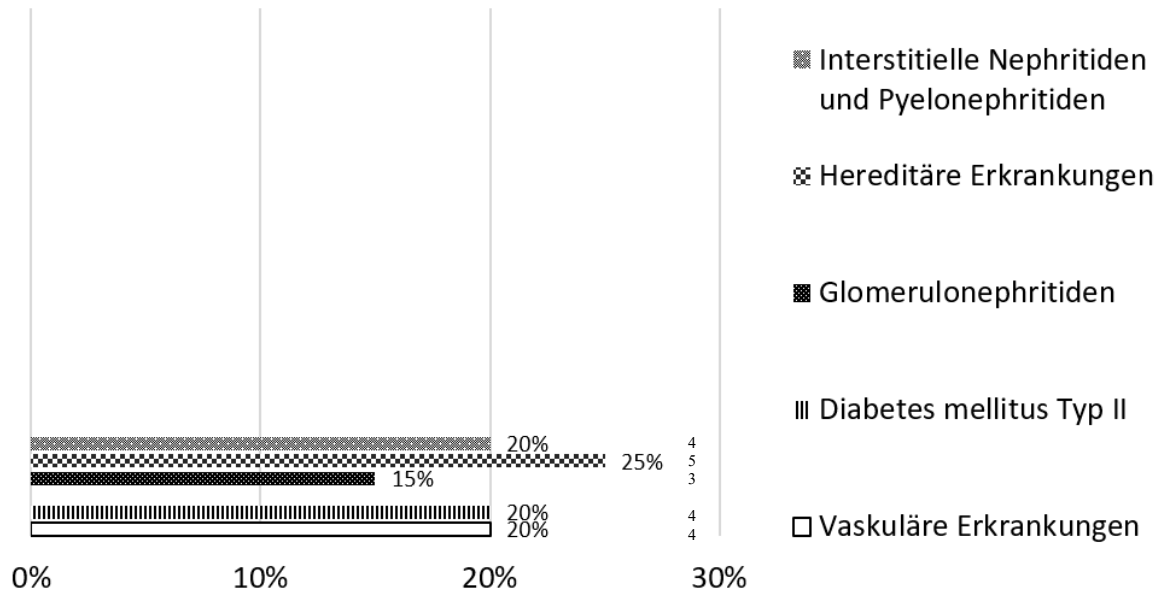
A – Alter, I_{BM} – Body Mass Index, a_{BS} – Körperoberfläche, m_B – Körpermasse, L – Körpergröße, t_F – Zeit seit der letzten Mahlzeit; n=20

Unter den Patient*innen waren 16 Nichtdiabetiker*innen (80%) und 4 Diabetiker*innen (20%). Alle eingeschlossenen Diabetiker*innen waren Typ II Diabetiker*innen. Die zur Dialysepflichtigkeit führenden renalen Grunderkrankungen der untersuchten Patient*innen verteilen sich, bei Berücksichtigung jener Einteilung, die im Österreichischen Dialyse- und Transplantationsbericht getroffen wird (1.2), auf vaskulär hypertensive Nephropathien, diabetische Nephropathien, Pyelonephritiden und interstitielle Nephritiden, Glomerulonephritiden und variable hereditäre Fehlbildungen und Erkrankungen, wie Abbildung 16 (S.39) zu entnehmen ist. Die Erkrankungsgruppe der „Schrumpfnieren“, die im Bericht ebenfalls aufscheint, wird nicht berücksichtigt, da sie eher eine gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Grunderkrankungen darstellt als eine eigene Entität. Für jene drei Patient*innen, welche bereits eine Transplantation und Transplantatabstoßung erlitten hatten, wurde die ursprünglich zur Dialysepflichtigkeit führende Erkrankung berücksichtigt. Für jene Patient*innen, für welche keine sichere Zuordnung einer zur Dialysepflichtigkeit führenden Grunderkrankung getroffen wurde, wurde die in der Patient*innenakte vermerkte Verdachtsdiagnose übernommen.

Die mediane Zeit an der PD bei Studienteilnahme betrug 19 Monate, mit Minimum 3 Monate und Maximum 116 Monate. Bei zwischenzeitlicher Hämodialyse oder Nierentransplantation wurde die Zeit seit der letztmaligen Initiation der PD berücksichtigt. Von den untersuchten

Patient*innen wurden zum Zeitpunkt der Studienteilnahme 4 mittels continuous ambulatory PD (CAPD, 20%) und 16 mittels einer Form der automated PD (APD, 80%) therapiert (1.3.1).

Abbildung 16: Verteilung renaler Grunderkrankungen



3.2 Intraabdominaler Druck und PET-Daten

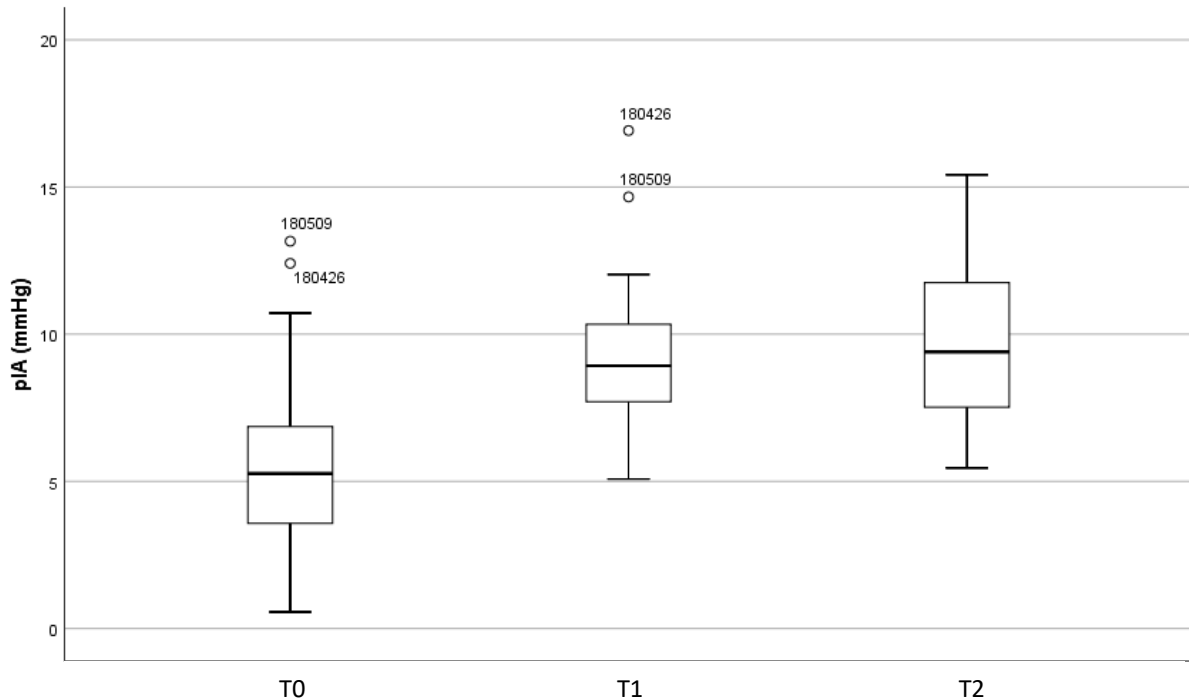
Der intraabdominale Druck (p_{IA}) betrug im Mittel zu Messzeitpunkt 0 (T0) bei dialysatfreier Bauchhöhle $5,84 \pm 3,49$ mmHg und stieg zu T1 nach der Instillation von 2 L Dialysat auf $9,42 \pm 2,79$ mmHg. Es kam zu einem signifikanten (Wilcoxon: $p < 0,001$) Druckanstieg. Zu T2 nach zweistündiger Verweilzeit betrug der mittlere p_{IA} $9,65 \pm 2,76$ mmHg (Tabelle 9 und Abbildung 17, S.40). Der p_{IA} stieg bei allen untersuchten Patient*innen zu T1 hin an. Der relative Anstieg betrug dabei im Mittel $166 \pm 310\%$. Über die Verweilzeit von 100 Minuten zu T2 stieg der p_{IA} bei 11 der Patient*innen weiter an und fiel bei den übrigen 9 Patient*innen wieder ab, blieb aber bei allen 20 Patient*innen höher als der zu T0 gemessene Wert. Die mittlere relative Änderung des p_{IA} zwischen T1 und T2 lag bei $0 \pm 10\%$ und zwischen T0 und T2 bei $177 \pm 323\%$. Bei dialysatfreier Bauchhöhle (T0) hatten 2 Patient*innen einen p_{IA} größer als 12 mmHg, nach Füllung (T1) waren es 3 Patient*innen und nach zweistündiger Verweilzeit (T2) waren es 4 Patient*innen.

Tabelle 9: Intraabdominaler Druck

p_{IA} (mmHg)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	5,26 (0,56-13,16)	8,93 (5,08-16,92)***	9,40 (5,45-15,41)***
MW \pm SD	5,84 \pm 3,49	9,42 \pm 2,79	9,65 \pm 2,76

Wilcoxon: *** $p < 0,001$ bezogen auf T0; p_{IA} – intraabdominaler Druck, Med – Median, Min – Minimum, Max – Maximum, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, T0, T1, T2 – Messzeitpunkte 0, 1, 2

Abbildung 17: Intraabdominaler Druck (mmHg): Box-Whiskers-Plot



p_{IA} – Intraabdominaler Druck, T0, T1, T2 – Messzeitpunkte 0, 1, 2
 Ausreißer abgesetzt dargestellt und mit Proband*innennummern versehen

Das Ultrafiltrationsvolumen (V_{UF}) lag im Mittel bei 202 ± 338 mL (Median: 190 mL; Minimum: -580 mL; Maximum: 700 mL) und der Dialysat-zu-Plasma-Kreatinin-Quotient (I_{crea}) bei $0,66 \pm 0,13$ (Median: 0,64; Minimum: 0,48; Maximum: 0,93). Die aus den Werten für I_{crea} errechneten Transporttypen und deren Verteilung sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Verteilung peritonealer Transporttypen

Transporttyp	absolut (relativ)
Niedrig	0 (0%)
Mittelniedrig	11 (58%)
Mittelhoch	6 (32%)
Hoch	2 (11%)

n=19

Die Dialysatglukosekonzentration lag zu T1 im Mittel bei $107,5 \pm 6,1$ mmol/L und zu T2 bei $59,5 \pm 7,8$ mmol/L. Sie nahm im Messverlauf durch Aufnahme der Dialysatglukose über die Peritonealmembran ins Blut signifikant (Wilcoxon: $p < 0,001$) ab. Plasmaglukose und Plasmainsulin stiegen von T0 zu T2 hin signifikant (Wilcoxon: $p < 0,001$ und $p = 0,020$) an. Die Plasmaglukosekonzentration stieg von mittleren $6,0 \pm 1,5$ mmol/L zu T0 auf $7,0 \pm 2,0$ mmol/L zu T2, die Plasmainsulinkonzentration von mittleren $10,3 \pm 12,6$ mU/L zu T0 auf $12,2 \pm 13,6$ mU/L zu T2 (Tabelle 11, S.41).

Tabelle 11: Glukose und Insulin

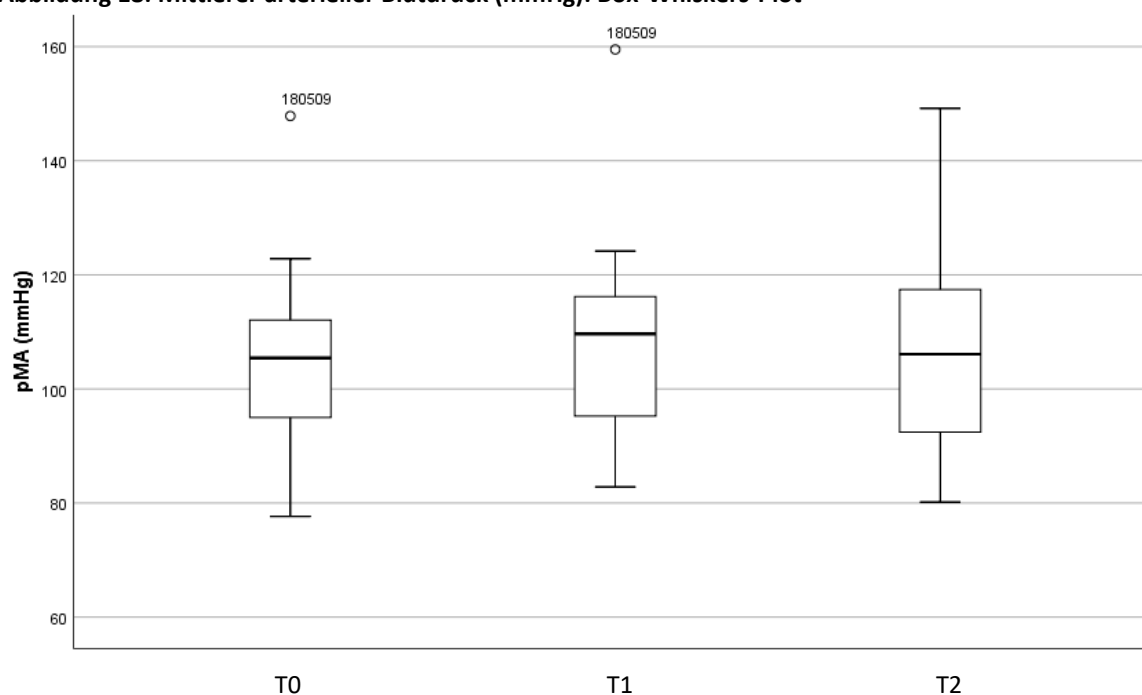
G_D (mmol/L)	T0	T1	T2	T3
Med (Min-Max)		108,1 (98,1-117,2)	60,0 (42,6-72,7)***	40,7 (23,5-57,8)***+++
MW±SD		107,5±6,1	59,5±7,8	41,6±9,0
G_P (mmol/L)	T0	T2		
Med (Min-Max)	5,4 (4,2-9,3)	6,5 (5,1-11,7)***		
MW±SD	6,0±1,5	7,0±2,0		
H_P (mU/L)	T0	T2		
Med (Min-Max)	6,6 (2,8-60,3)	9,2 (2,7-66,7)*		
MW±SD	10,3±12,6	12,2±13,6		

Wilcoxon: ***p<0,001 bezogen auf den Basiswert, +++p<0,001 bezogen auf T2, *p<0,05 bezogen auf T0; G_D – Dialysatglukosekonzentration, G_P – Plasmaglukosekonzentration, H_P – Plasmainsulinkonzentration, Med – Median, Min – Minimum, Max – Maximum, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, T0, T1, T2, T3 – Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3

3.3 Zentrale Hämodynamik

Das mittlere Herzzeitvolumen (Q_{CO}) lag zu T0 bei 6,14±1,48 L/min, das mittlere kardiale Schlagvolumen (V_S) bei 96±30 mL und der mittlere totale periphere Widerstand (R_{TP}) bei 1,10±0,32 PRU (Tabelle 12, S.42). Diese drei Messgrößen blieben über den Messzeitraum relativ konstant und erfuhren keine signifikanten Veränderungen.

Abbildung 18: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg): Box-Whiskers-Plot



p_{MA} – mittlerer arterieller Blutdruck, T0, T1, T2 – Messzeitpunkt 0, 1, 2
Ausreißer abgesetzt dargestellt und mit Proband*innennummern versehen

Tabelle 12: Zentrale Hämodynamik

Q_{CO} (L/min)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	6,21 (3,96-8,76)	5,99 (3,81-10,71)n.s.	5,80 (2,92-11,60)n.s.
MW±SD	6,14±1,48	6,11±1,82	6,08±2,01
V_S (mL)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	91 (44-176)	94 (49-158)n.s.	91 (43-161)n.s.
MW±SD	96±30	96±30	96±32
R_{TP} (PRU)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	1,05 (0,59-1,74)	1,09 (0,65-1,95)n.s.	1,10 (0,63-2,54)n.s.
MW±SD	1,10±0,32	1,16±0,37	1,17±0,42
p_{MA} (mmHg)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	105,4 (77,7-147,8)	109,7 (82,8-159,5)*	106,1 (80,2-149,2)n.s.
MW±SD	104,6±16,2	107,5±17,5	106,5±16,7

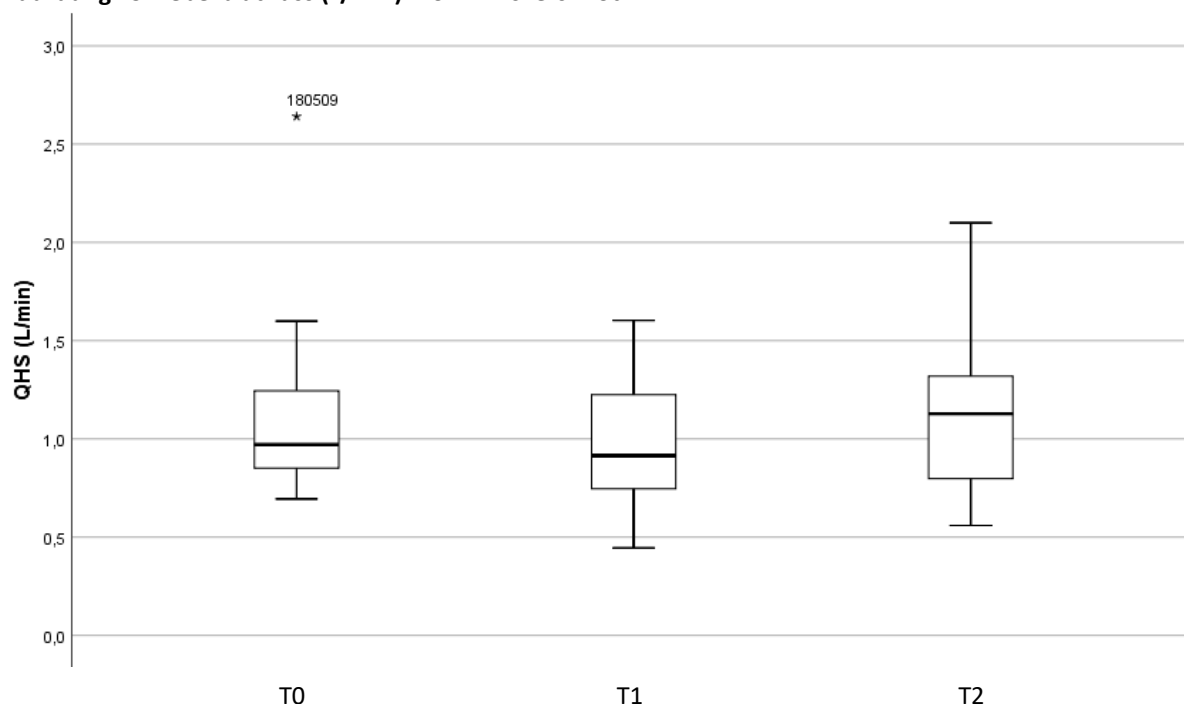
Wilcoxon:*p<0,05 bezogen auf T0, n.s. – nicht signifikant; Q_{CO} – Herzzeitvolumen, V_S – Schlagvolumen, R_{TP} – totaler peripherer Widerstand, p_{MA} – mittlerer arterieller Blutdruck, Med – Median, Min – Minimum, Max – Maximum, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, T0, T1, T2 – Messzeitpunkte 0, 1, 2

Auch wenn man die Änderung des Herzzeitvolumens über den gesamten Messzeitraum (T0 zu T2) nur für jene fünf Patient*innen betrachtet, deren Ultrafiltrationsvolumen mindestens 500 mL groß war, wird keine signifikante (Wilcoxon: p=0,893) Änderung beobachtet. Der mittlere arterielle Blutdruck (p_{MA}) stieg nach der Instillation der Dialyseflüssigkeit von mittleren 104,6±16,2 mmHg zu T0 auf 107,5±17,5 mmHg an. Es kam zu einem signifikanten (Wilcoxon: p=0,026) Blutdruckanstieg bei der Füllung. Zu T2 lag der p_{MA} bei 106,5±16,7 mmHg, was einem nicht signifikanten Anstieg bezogen auf T1 entspricht (Abbildung 18, S.41).

3.4 Abdominale Hämodynamik

Der Leberblutfluss (Q_{HS}) betrug zu T0 im Mittel 1,12±0,44 L/min und fiel zu T1 auf 1,00±0,30 L/min. Er erfuhr eine signifikante (Wilcoxon: p=0,025) Reduktion. Der Q_{HS} erreichte zu T2 wieder annähernd Ausgangswerte mit 1,11±0,41 L/min. Er erfuhr einen nicht signifikanten (Wilcoxon: p=0,062) Aufwärtstrend (Abbildung 19, S.43). Von T0 zu T1 zeigte sich eine Reduktion des Q_{HS} bei 14 Patient*innen und ein Anstieg bei den übrigen 6 Patient*innen. Von T1 zu T2 stieg der Q_{HS} bei 13 Patient*innen wieder an. Der häufigste Verlauf war ein zuerst fallender und dann erneut steigender Leberblutfluss, dieser zeigte sich bei 11 Patient*innen. Dagegen zeigte sich bei 4 Patient*innen ein zuerst steigender und dann fallender Verlauf, bei 3 Patient*innen ein fallender und bei 2 Patient*innen ein steigender Verlauf (Abbildung 20, S.44).

Abbildung 19: Leberblutfluss (L/min): Box-Whiskers-Plot



Q_{HS} – Leberblutfluss, T0, T1, T2 – Messzeitpunkte 0, 1, 2
 Ausreißer abgesetzt dargestellt und mit Proband*innennummern versehen

Die Änderungen des Leberblutflusses waren im Mittel gering. Dennoch kam es bei einzelnen Patient*innen zwischenzeitlich zu Reduktionen von bis zu 50%. Die mittlerer relative Änderung im Leberblutfluss zwischen T0 und T2 lag bei $-0,2 \pm 18,9\%$ (Tabelle 13). Zu T2 zeigten noch 3 Patient*innen einen um mehr als 15% reduzierten Leberblutfluss gegenüber T0 und keine Patient*innen mehr einen um mehr als 20% reduzierten Leberblutfluss gegenüber T0.

Tabelle 13: Leberblutfluss und dessen relative Änderung

Q _{HS} (L/min)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	0,97 (0,69-2,64)	0,92 (0,45-1,60)*	1,13 (0,56-2,10)n.s.
MW±SD	1,12±0,44	1,00±0,30	1,11±0,41
Q _{HSrel} (%)	T1 zu T0	T2 zu T1	T2 zu T0
Med (Min-Max)	-8,0 (-49,0-38,5)	+7,5 (-26,7-82,4)	3,2 (-20,5 bis 48,8)
MW±SD	-8,0±19,0	+12,5±27,0	-0,2±18,9

Wilcoxon: *p<0,05 bezogen auf T0, n.s. – nicht signifikant; Q_{HS} – Leberblutfluss, rel – relative Änderung, Med – Median, Min – Minimum, Max – Maximum, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, T0, T1, T2 – Messzeitpunkte 0, 1, 2

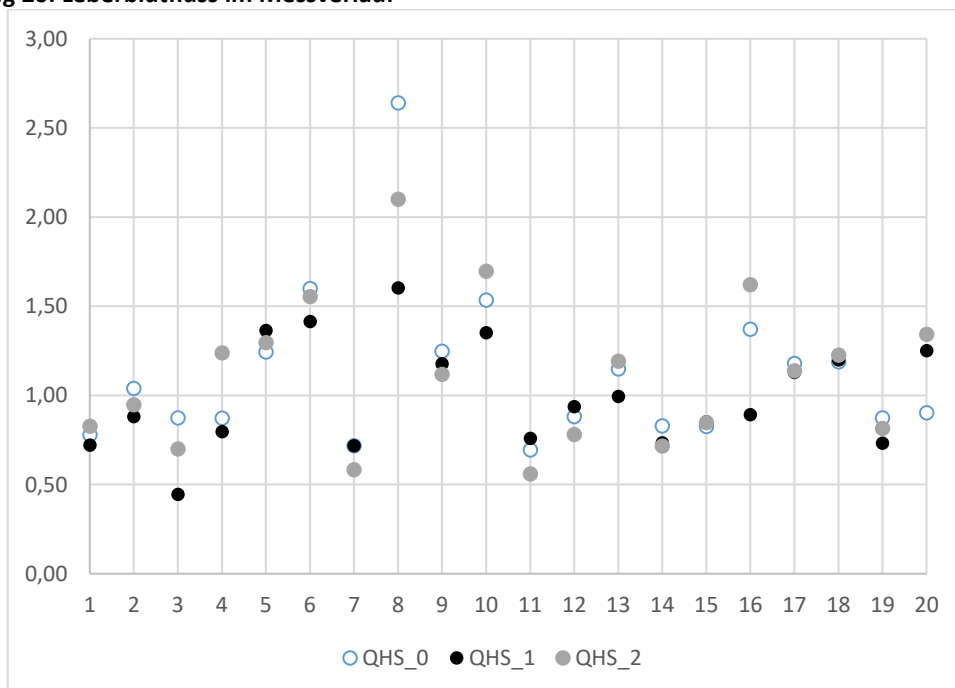
Der abdominale Perfusionsdruck (p_{AP}), der die Differenz zwischen p_{MA} und p_{IA} darstellt, lag zu T0 bei $98,7 \pm 15,4$ mmHg und zeigte im Messverlauf keine signifikante Veränderung, da p_{MA} und p_{IA} jeweils stiegen (Tabelle 12, S.42 und Tabelle 14). Der abdominale Perfusionswiderstand (R_{AP}) lag zu T0 bei $5,78 \pm 1,74$ PRU und zeigte ebenso keine signifikanten Veränderungen im Messverlauf, jedoch eine leichte zur Zunahme von T0 zu T1 und eine erneute Abnahme von T1 zu T2 hin. Die fraktionelle Leberdurchblutung (I_Q), der Anteil des Leberblutflusses am Herzzeitvolumen, zeigte gemäß des geänderten Widerstandsverhältnisses einen Trend hin zur Abnahme von T0 zu T1 und eine erneute Zunahme von T1 zu T2 (Tabelle 14).

Tabelle 14: Abdominale Hämodynamik

p_{AP} (mmHg)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	99,0 (71,1-134,7)	98,2 (70,8-144,8)n.s.	95,3 (68,3-134,5)n.s.
MW±SD	98,7±15,4	98,1±17,0	96,9±16,0
R_{AP} (PRU)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	5,39 (3,06-8,41)	5,95 (3,77-10,44)n.s.	8,95 (2,95-5,63)n.s.
MW±SD	5,78±1,74	6,34±1,86	5,77±1,82
I_Q (-)	T0	T1	T2
Med (Min-Max)	0,17 (0,08-0,40)	0,16 (0,08-0,32)n.s.	0,18 (0,08-0,46)n.s.
MW±SD	0,19±0,07	0,17±0,06	0,20±0,09

Wilcoxon: n.s. – nicht signifikant; p_{AP} – abdominaler Perfusionsdruck, R_{AP} – abdominaler Perfusionswiderstand, I_Q – fraktioneller Leberblutfluss, Med – Median, Min – Minimum, Max – Maximum, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, T0, T1, T2 – Messzeitpunkte 0, 1, 2

Abbildung 20: Leberblutfluss im Messverlauf



Leberblutfluss (QHS) in L/min für 20 Studienpatient*innen zu drei Messzeitpunkten (T0, T1, T2); Die Zahlen 1-20 wurden den Proband*innennummern in aufsteigender Reihenfolge zugeordnet.

3.5 Korrelationen

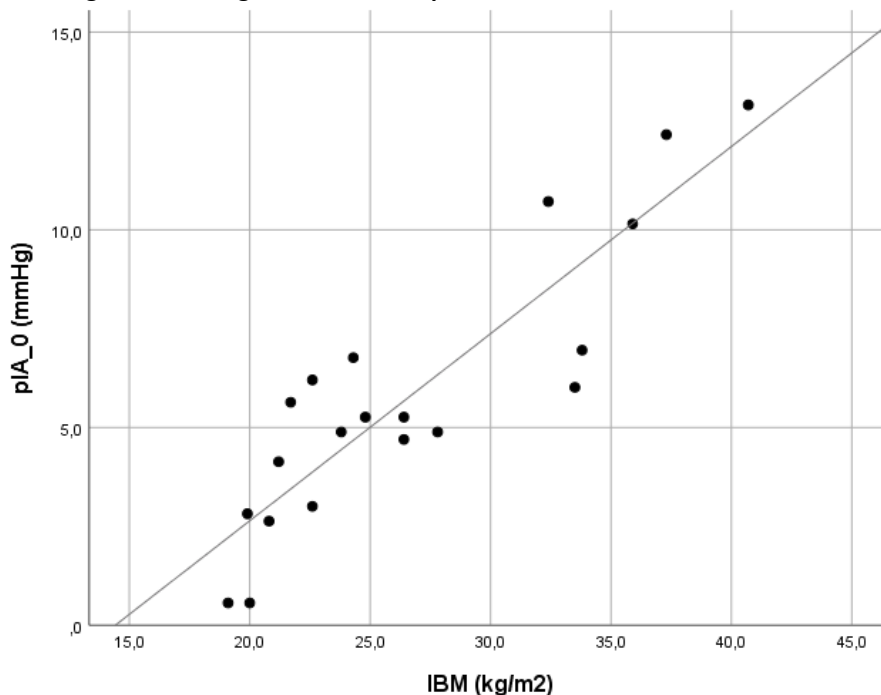
Zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten wurden hämodynamische Flussgrößen und Widerstände auf die Körperoberfläche bezogen.

3.5.1 Biometrische Einflüsse

Eine positive Korrelation des intraabdominalen Drucks mit der Körpermasse und dem Body Mass Index konnte sowohl bei leerer als auch bei mit Dialysat gefüllter Bauchhöhle mit hoher Signifikanz bestätigt werden (Abbildung 21). Für Patient*innen mit niedrigem Body Mass Index war der relative Anstieg des intraabdominalen Drucks bei Füllung signifikant größer.

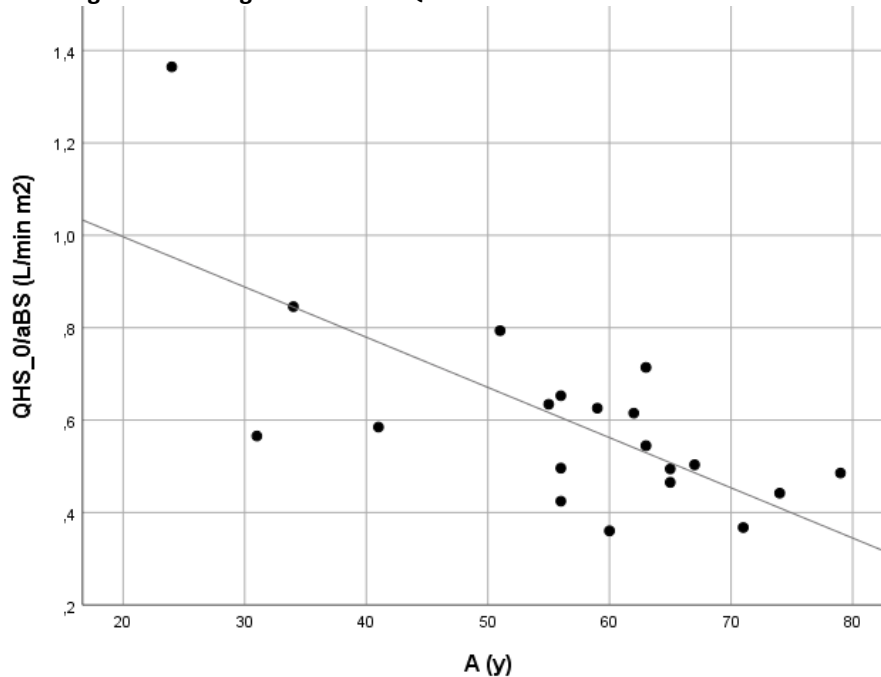
Höheres Alter ging mit signifikant reduziertem Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche einher, bei leerer sowie bei gefüllter Bauchhöhle (Abbildung 22, S.46). Höheres Alter korrelierte ebenfalls signifikant mit der Diabetes-Prävalenz (3.6) und mit höheren Plasmakonzentrationen für Insulin und Glukose vor PD-Beginn sowie während der Dialysatverweilzeit (Tabelle 15, S.46).

Abbildung 21: Streudiagramm: IBM und pIA



Korrelation: Body Mass Index (IBM) und intraabdominaler Druck bei dialysatfreier Bauchhöhle (pIA_0)

Abbildung 22: Streudiagramm: A und QHS



Korrelation: Alter (A) und Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche bei dialysatfreier Bauchhöhle (QHS_0/aBS)

Tabelle 15: Korrelationen: Biometrische Einflüsse

Messgröße	Messgröße	Korrelationskoeffizient	p-Wert
m _B	p _{IA_0}	0,732	<0,001 ***
m _B	p _{IA_1}	0,568	0,009 **
l _{BM}	p _{IA_0}	0,847	<0,001 ***
l _{BM}	p _{IA_1}	0,721	<0,001 ***
l _{BM}	p _{IArel_0_1}	-0,819	<0,001 ***
A	Q _{HS_0/aBS}	-0,632	0,003 **
A	Q _{HS_2/aBS}	-0,599	0,005 **
A	G _{P_0}	0,467	0,038 *
A	G _{P_2}	0,529	0,017 *
A	H _{P_0}	0,465	0,039 *
A	H _{P_2}	0,554	0,011 *

Spearman: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05; m_B – Masse, p_{IA} – intraabdominaler Druck, l_{BM} – Body Mass Index, rel – relative Änderung, A – Alter, Q_{HS} – Leberblutfluss, a_{BS} – Körperoberfläche, G_P – Plasmaglukosekonzentration, H_P – Plasmainsulinkonzentration, _0, _1, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 1, 2

3.5.2 PET-Daten und zentrale Hämodynamik

Eine größere absolute beziehungsweise schnellere Aufnahme der Dialysatglukose über die Peritonealmembran und folglich geringere Werte für die Dialysatglukosekonzentration (G_D) zu T2 (und T3) ging mit signifikant höherer Plasmaglukosekonzentration nach der Verweilzeit (G_{P_2}) und signifikant reduziertem V_{UF} einher. Die Plasmaglukosekonzentration korrelierte mit der Plasmainsulinkonzentration.

Die Membranpermeabilität gegenüber Glukose korrelierte signifikant mit der Membranpermeabilität gegenüber Kreatinin. So gingen hohe Werte für I_{crea} mit niedrigen Werten für G_{D_3} (und G_{D_2}) einher (Tabelle 16).

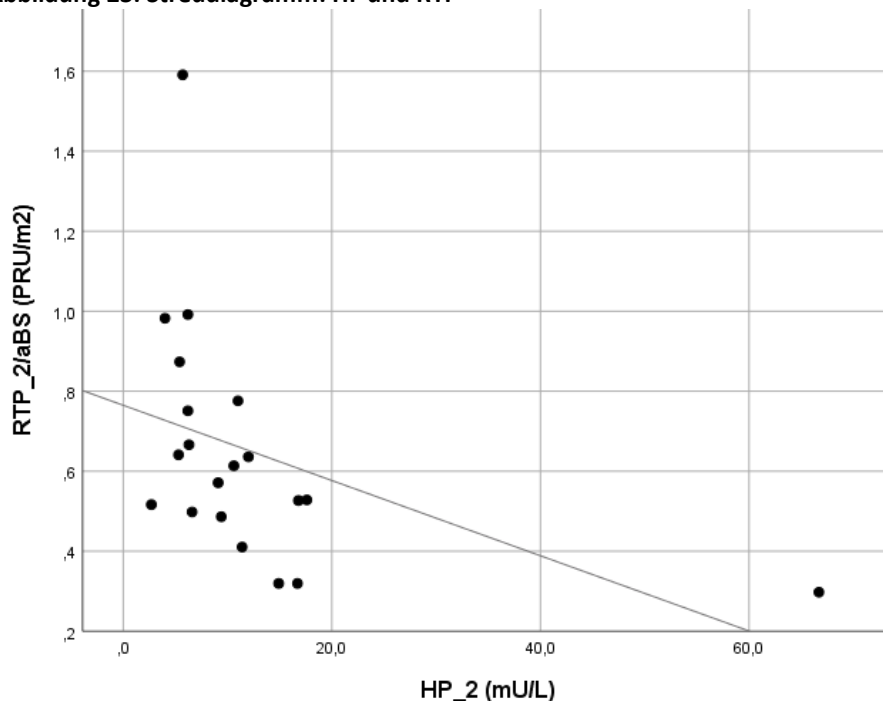
Tabelle 16: Korrelationen: PET-Daten

Messgröße	Messgröße	Korrelationskoeffizient	p-Wert
G_{D_2}	G_{P_2}	-0,609	0,004 **
G_{D_3}	V_{UF}	0,458	0,042 *
G_{P_2}	H_{P_2}	0,543	0,013 *
I_{crea}	G_{D_3}	-0,933	<0,001 ***

Spearman: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$; G_D – Dialysatglukosekonzentration, G_P – Plasmaglukosekonzentration, V_{UF} – Ultrafiltrationsvolumen, H_P – Plasmainsulinkonzentration, I_{crea} – Dialysat-zu-Plasma-Kreatininquotient, $_2, _3$ – Messgröße zu Messzeitpunkt 2, 3

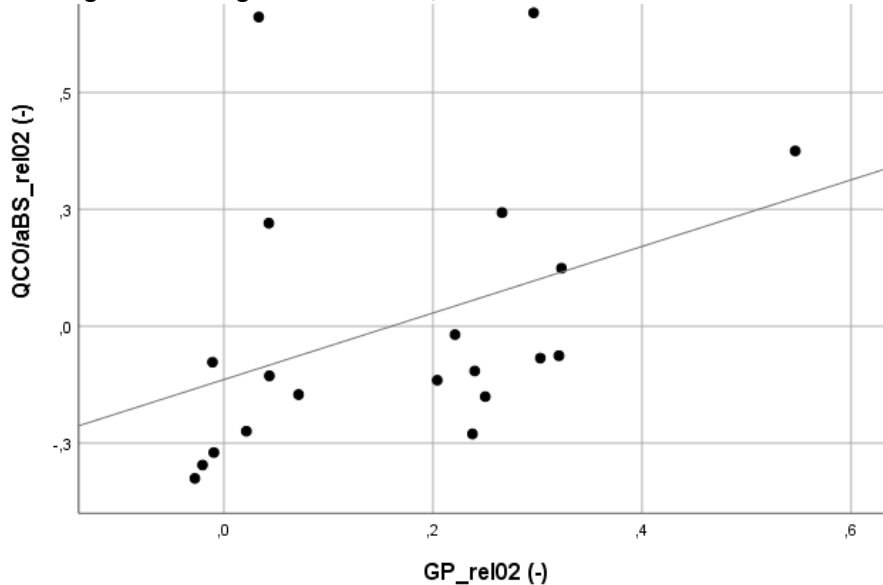
Plasmainsulin- und Plasmaglukosekonzentration korrelierten signifikant negativ mit dem totalen peripheren Widerstand pro Quadratmeter Körperoberfläche und die Plasmaglukosekonzentration korrelierte auch positiv mit dem Herzzeitvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche (Abbildung 23). Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen relativer Änderung der Plasmaglukosekonzentration und relativer Änderung des Herzzeitvolumens pro Quadratmeter Körperoberfläche (Abbildung 24, S.48). Zur genaueren Betrachtung des Effekts wurde das Herzzeitvolumen für dessen Komponenten Herzfrequenz und kardiales Schlagvolumen getrennt analysiert (2.4).

Abbildung 23: Streudiagramm: HP und RTP



Korrelation: Plasmainsulinkonzentration nach Dialysatverweilzeit (HP_2) und totaler peripherer Widerstand pro Quadratmeter Körperoberfläche nach Dialysatverweilzeit (RTP_2/aBS)

Abbildung 24: Streudiagramm: GP und QCO



Korrelation: relative Änderungen der Plasmaglukosekonzentration (GP_rel02) und des Herzzeitvolumens pro Quadratmeter Körperoberfläche (QCO/aBS_rel02) über den Messzeitraum

Tabelle 17: Korrelationen: PET-Daten und Hämodynamik

Messgröße	Messgröße	Korrelationskoeffizient	p-Wert	
HP_0	R _{TP_0} /a _{BS}	-0,523	0,018	*
HP_2	R _{TP_2} /a _{BS}	-0,630	0,003	**
GP_0	R _{TP_0} /a _{BS}	-0,562	0,010	**
GP_2	R _{TP_2} /a _{BS}	-0,496	0,026	*
GP_0	Q _{CO_0} /a _{BS}	0,569	0,009	**
GP_2	Q _{CO_2} /a _{BS}	0,417	0,067	n.s.
GP_rel02	Q _{CO} /a _{BS} _rel02	0,579	0,007	**
HP_0	V _{S_0}	0,347	0,133	n.s.
HP_2	V _{S_2}	0,469	0,037	*
HP_0	f _{H_0}	-0,179	0,450	n.s.
HP_2	f _{H_2}	0,024	0,920	n.s.
GP_0	V _{S_0}	0,568	0,009	**
GP_2	V _{S_2}	0,494	0,027	*
GP_0	f _{H_0}	-0,170	0,473	n.s.
GP_2	f _{H_2}	-0,166	0,483	n.s.
HP_2	p _{MA_2}	0,001	0,997	n.s.
GP_2	p _{MA_2}	-0,038	0,875	n.s.
GP_2	Q _{HS_2} /a _{BS}	-0,272	0,244	n.s.
HP_2	Q _{HS_2} /a _{BS}	-0,320	0,168	n.s.
V _{UF}	Q _{CO_0} /a _{BS}	-0,119	0,681	n.s.

Spearman: **p<0,01, *p<0,05, n.s. – nicht signifikant; H_P – Plasmainsulinkonzentration, R_{TP} – totaler peripherer Widerstand, a_{BS} – Körperoberfläche, Q_{CO} – Herzzeitvolumen, G_P – Plasmaglukosekonzentration, rel – relative Änderung, V_S – Schlagvolumen, f_H – Herzfrequenz, p_{MA} – mittlerer arterieller Blutdruck, _0, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0,2

Dabei korrelierte nur das Schlagvolumen positiv signifikant mit den Plasmakonzentrationen für Glukose und Insulin (Tabelle 17). Der mittlere arterielle Blutdruck korrelierte weder mit dem Blutglukose- noch mit dem Blutinsulinspiegel. Die Leberdurchblutung wies keine signifikanten Korrelationen mit den Konzentrationen von Glukose oder Insulin im Plasma auf. Das Ultrafiltrationsvolumen korrelierte nicht mit dem Herzzeitvolumen.

3.5.3 Abdominale Hämodynamik

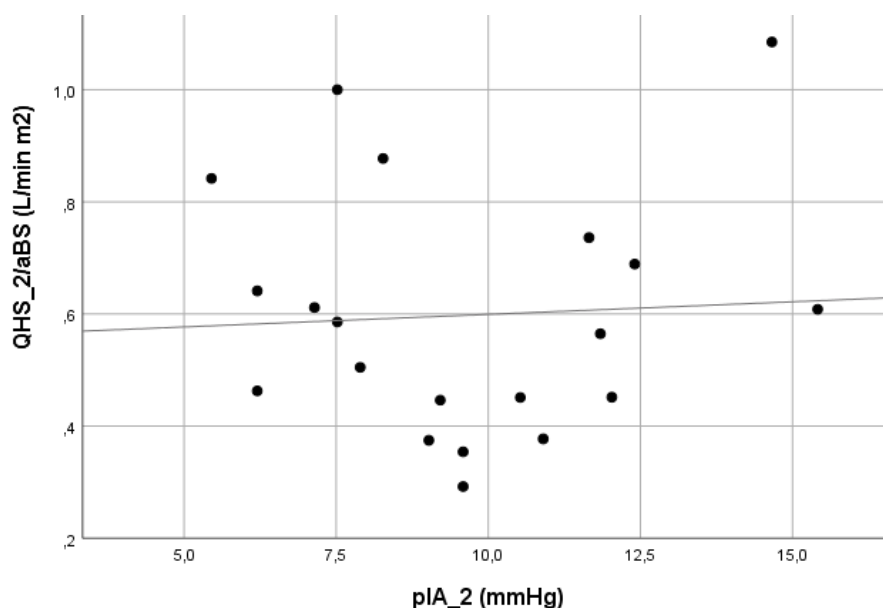
Es gilt zu bemerken, dass keine signifikanten Korrelationen zwischen dem intraabdominalen Druck und dem Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche (Q_{HS}/a_{BS}), weder vor noch nach Instillation der Dialyseflüssigkeit, gefunden werden konnten (Abbildung 25).

Tabelle 18: Korrelationen: abdominale Hämodynamik

Messgröße	Messgröße	Korrelationskoeffizient	p-Wert	
p _{IA_0}	Q _{HS_0} /a _{BS}	-0,178	0,454	n.s.
p _{IA_2}	Q _{HS_2} /a _{BS}	-0,082	0,731	n.s.
p _{IA_rel01}	Q _{HS_rel01}	0,058	0,808	n.s.
V _{UF}	p _{IA_2}	0,102	0,669	n.s.
V _{UF}	p _{IA_rel02}	-0,147	0,535	n.s.
V _{UF}	Q _{HS_0} /a _{BS}	0,516	0,020	*
V _{UF}	Q _{HS_1} /a _{BS}	0,571	0,009	**
V _{UF}	Q _{HS_2} /a _{BS}	0,451	0,046	*
V _{UF}	Q _{HS} /a _{BS_rel01}	-0,050	0,835	n.s.
I _{crea}	p _{IA_2}	0,262	0,279	n.s.
I _{crea}	p _{IA_rel02}	-0,083	0,736	n.s.
I _{crea}	Q _{HS_2} /a _{BS}	-0,011	0,963	n.s.
p _{AP_0}	Q _{HS_0} /a _{BS}	0,071	0,767	n.s.
p _{AP_2}	Q _{HS_2} /a _{BS}	0,417	0,068	n.s.
H _{P_2}	R _{AP_2} /a _{BS}	-0,215	0,362	n.s.
G _{P_2}	Q _{HS_2} /a _{BS}	-0,273	0,244	n.s.
Q _{HS_rel01}	Q _{HS_rel12}	-0,765	<0,001	***

Spearman: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05, n.s. – nicht signifikant; p_{IA} – intraabdominaler Druck, Q_{HS} – Leberblutfluss, a_{BS} – Körperoberfläche, rel – relative Änderung, V_{UF} – Ultrafiltrationsvolumen, I_{crea} – Plasma-zu-Dialysat-Kreatininquotient, p_{AP} – abdominaler Perfusionsdruck, H_P – Plasmainsulinkonzentration, R_{AP} – abdominaler Perfusionswiderstand, G_P – Plasmaglukosekonzentration, _0, _1, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 1, 2

Abbildung 25: Streudiagramm: p_{IA} und Q_{HS}

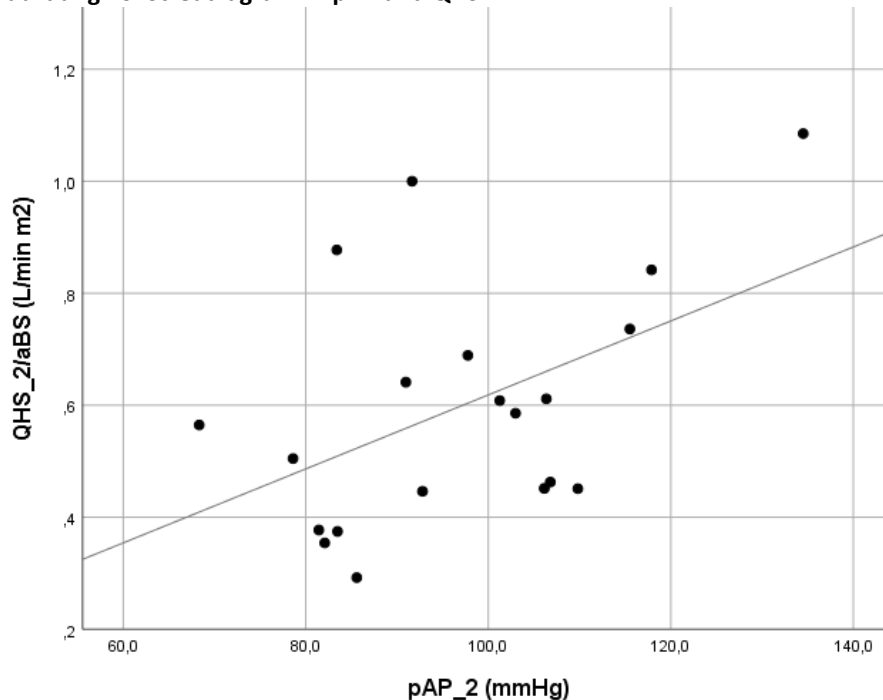


Fehlender Zusammenhang zwischen intraabdominalem Druck nach Dialysatverweilzeit (p_{IA_2}) und Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche nach Dialysatverweilzeit (Q_{HS_2}/a_{BS})

Zwischen den relativen Änderungen von p_{IA} und Q_{HS} wurden ebenfalls keine signifikanten Korrelationen gefunden. Weder das Ultrafiltrationsvolumen noch der peritoneale Transporttyp korrelierten signifikant mit p_{IA} oder der relativen Änderung des p_{IA} beim Füllen. Das Ultrafiltrationsvolumen korrelierte signifikant positiv mit dem Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche für aller drei Messzeitpunkte, nicht jedoch mit dessen relativer Änderung (Tabelle 18, S.49).

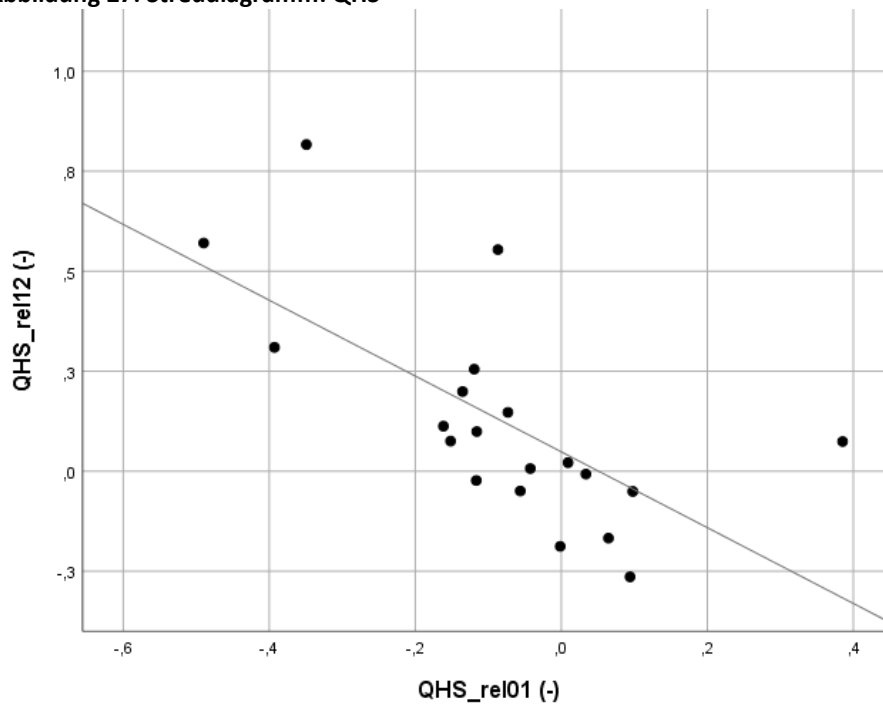
Der Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche korrelierte nicht signifikant mit dem abdominalen Perfusionsdruck. Jedoch ist mit der Füllung der Bauchhöhle mit Dialysat ein Trend hin zur Entwicklung eines positiven Zusammenhangs zwischen Q_{HS}/aBS und abdominalem Perfusionsdruck erkennbar (Abbildung 26). Anders als für die vergleichbaren Messgrößen der zentralen Hämodynamik fanden sich für den Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche und den abdominalen Perfusionswiderstand pro Quadratmeter Körperoberfläche keine Zusammenhänge mit den Plasmakonzentrationen von Glukose und Insulin (Tabelle 18, S.49). Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen der relativen Änderung des Leberblutflusses zwischen T0 und T1 und jener zwischen T1 und T2 (Abbildung 27, S.51).

Abbildung 26: Streudiagramm: pAP und QHS



Trend: peritonealer Perfusionsdruck nach Dialysatverweilzeit (pAP_2) und Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche nach Dialysatverweilzeit (QHS_2/aBS)

Abbildung 27: Streudiagramm: QHS



Korrelation: relative Änderung des Leberblutflusses von Messzeitpunkt 0 zu Messzeitpunkt 1 (QHS_rel01) und relative Änderung des Leberblutflusses von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 (QHS_rel12)

3.6 Auswertung für Diabetiker*innen und Nichtdiabetiker*innen

Plasmaglukosekonzentration und Plasmainsulinkonzentration waren für Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ II (DM) höher als für Nichtdiabetiker*innen (ND) (Abbildung 28, S.52). Diabetiker*innen waren auch signifikant häufiger männlich, sowie signifikant älter und schwerer. Unter Berücksichtigung der Korrelationen zwischen den Plasamkonzentrationen von Glukose und Insulin und der zentralen Hämodynamik (3.5.2) war es naheliegend zu überprüfen, ob auch deren hämodynamische Wirkungen in der Gruppe der Diabetiker*innen größer waren. Der totale periphere Widerstand pro Quadratmeter Körperoberfläche war bei den Diabetiker*innen signifikant reduziert, das Herzzeitvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche war zwischen beiden Gruppen jedoch nicht verschieden. Der Leberblutfluss pro Quadratmeter Körperoberfläche war in der Gruppe der Diabetiker*innen über den gesamten Messzeitraum reduziert im Vergleich mit den Nichtdiabetiker*innen. Die Größe des Zusammenhangs lag knapp unter der Signifikanzgrenze. Beim abdominalen Perfusionswiderstand zeigten sich dagegen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 19, S.52). Die Ergebnisse dieser

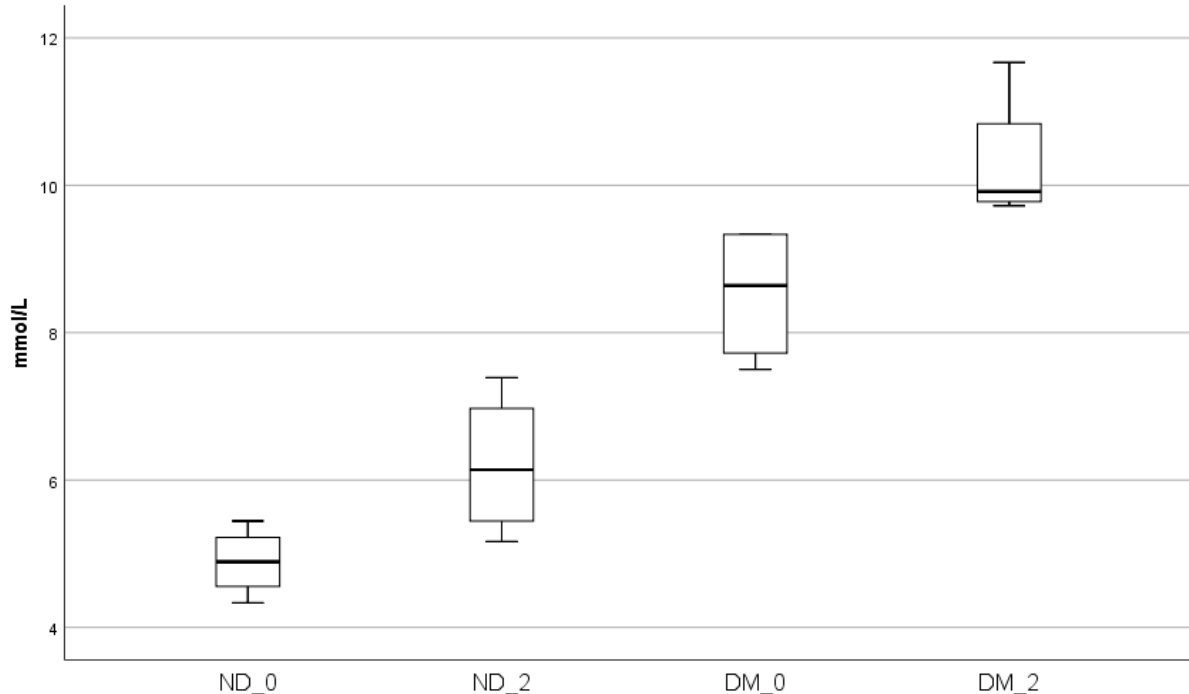
Gruppenauswertungen müssen jedoch vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass nur 4 Diabetiker*innen (20%) unter den Studienpatient*innen waren.

Tabelle 19: Vergleich Diabetiker*innen und Nichtdiabetiker*innen

Messgröße	Einheit	DM: Med (Min-Max)	ND: Med (Min-Max)	p-Wert	
G _P _0	mmol/L	8,6 (7,5-9,3)	5,3 (4,2-6,4)	0,002	**
G _P _2	mmol/L	9,9 (9,7-11,7)	6,0 (5,1-7,7)	0,002	**
H _P _0	mU/L	12,0 (8,9-60,3)	5,9 (2,8-20,1)	0,030	*
H _P _2	mU/L	16,8 (11,4-66,7)	6,5 (2,7-17,6)	0,011	*
A	y	68 (63-74)	56 (24-79)	0,023	*
m _B	kg	98 (83-110)	70 (46-132)	0,018	*
R _{TP} _0/a _{BS}	PRU/m ²	0,39 (0,28-0,47)	0,58 (0,34-1,07)	0,006	**
R _{TP} _2/a _{BS}	PRU/m ²	0,37 (0,30-0,53)	0,64 (0,32-1,59)	0,014	*
Q _{CO} _0/a _{BS}	L/min m ²	3,43 (3,19-4,15)	3,14 (2,03-4,57)	0,395	n.s.
Q _{CO} _2/a _{BS}	L/min m ²	3,14 (2,71-5,52)	2,98 (1,83-4,49)	0,345	n.s.
Q _{HS} _0/a _{BS}	L/min m ²	0,47 (0,37-0,54)	0,60 (0,36-1,36)	0,073	n.s.
Q _{HS} _2/a _{BS}	L/min m ²	0,41 (0,35-0,56)	0,61 (0,29-1,09)	0,059	n.s.
R _{AP} _0/a _{BS}	PRU/m ²	2,74 (1,76-3,47)	3,24 (1,37-5,17)	0,345	n.s.
R _{AP} _2/a _{BS}	PRU/m ²	2,94 (1,36-3,56)	3,16 (1,53-6,00)	0,571	n.s.

Man-Whitney-U: **p<0,01, *p<0,05, n.s. – nicht signifikant; DM – Diabetiker*innen, ND – Nichtdiabetiker*innen, Med – Median, Min – Minimum, Max – Maximum, G_P – Plasmaglukosekonzentration, H_P – Plasmainsulinkonzentration, A – Alter, m_B – Körpermasse, R_{TP} – totaler peripherer Widerstand, a_{BS} – Körperoberfläche, Q_{CO} – Herzzeitvolumen, Q_{HS} – Leberblutfluss, R_{AP} – abdominaler Perfusionswiderstand, _0, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 2

Abbildung 28: Plasmaglukosekonzentration (mmol/L): Box-Whiskers-Plot



ND – Nichtdiabetiker*innen, DM – Diabetiker*innen, _0, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 2

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Resultate

Wir konnten mit unserer Studie zeigen, dass die hepato-splanchnische Perfusion während eines Peritonealdialysezyklus mit üblichen Füllvolumina von 2 L einer Dialyselösung mit 2,27% Glukosegehalt in Ruhe bei den meisten Patient*innen nicht wesentlich beeinträchtigt ist. Die Hämodynamik unterliegt einigen Veränderungen, welche zum Teil gegenläufig wirken und sich im Mittel annähernd aufheben. Bei einzelnen Patient*innen beobachteten wir stärkere hämodynamische Alterationen, die auch über den PD-Zyklus bestehen blieben. Folgearbeiten könnten hier mögliche Risikofaktoren identifizieren, um die Auswahl des Dialyseregimes für diese Patient*innen zu optimieren.

4.1.1 Patient*innencharakteristika

Die Altersverteilung der Studienpatient*innen repräsentiert die Altersverteilung bei erwachsenen westlichen PD-Patient*innen gut, jedoch ist die Patient*innengruppe ab 75 Jahren unterrepräsentiert (2, 84). Patientinnen sind unter den Studienteilnehmer*innen unterrepräsentiert. Unter den zur Dialysepflichtigkeit führenden Grunderkrankungen waren bei den Studienpatient*innen interstitielle Nephritiden und Pyelonephritiden und hereditäre Nierenerkrankungen besonders häufig. Die Diabetes Prävalenz ist unter den Studienpatient*innen vergleichsweise niedrig (2, 84). Die Fallzahl von 20 Patient*innen liegt im Vergleich mit den zitierten Vorarbeiten zu hämodynamischen Effekten während der PD im oberen Bereich (20, 36, 39).

Erneut konnten wir bestätigen, dass Akkumulation von viszeralem Fettgewebe zu höheren intraabdominalen Drucken führt und der intraabdominale Druck von der Körpermasse beziehungsweise noch stärker vom Body Mass Index abhängt (Abbildung 21, S.45). Stärkere relative Anstiege des intraabdominalen Druckes beim Füllen beobachteten wir hingegen bei Patient*innen mit niedrigem Body Mass Index, bei denen die Bauchhöhle kleiner ist, womit das eingebrachte Volumen das intraabdominale Gesamtvolumen stärker beeinflusst und bei denen außerdem die Bauchwand weniger stark vorgedehnt ist. Für Patient*innen mit niedrigerem Body Mass Index werde auch in der Praxis meist niedrigere Füllvolumina verschrieben.

Außerdem zeigte sich, dass höheres Alter mit einer höheren Diabetesprävalenz assoziiert war und dass auch die gemessene Leberdurchblutung bei älteren Patient*innen geringer war (3.5.1). Die Leberdurchblutung war stärker durch das Alter beeinflusst als durch den intraabdominalen Druckanstieg bei der Füllung während des PD-Zyklus. Sie stellt auch einen Indikator für die Leberfunktion dar. Die Reduktion der gemessenen Leberdurchblutung kann dabei auf eine tatsächliche Abnahme der Leberperfusion zurückgeführt werden, da der zur Messung verwendete Indikator Indocyaningrün keiner Biotransformation unterliegt (61). Somit kann bei der von uns verwendeten Messmethode eine Abnahme der metabolischen Funktion der Leber im Alter keine Perfusionsabnahme vortäuschen. Die reduzierte Leberdurchblutung sollte neben der reduzierten kardiovaskulären Funktion bei der Verschreibung der Füllvolumina älterer PD-Patient*innen besonders bedacht werden, um diese nicht hämodynamisch zu überlasten.

4.1.2 Intraabdominaler Druck

Der von uns gemessene intraabdominale Druck bei 2 L Füllvolumen liegt mit $9,4 \pm 2,8$ mmHg im Mittelfeld der bei PD-Patient*innen beobachteten Werte (3.2). In einer von Durand veröffentlichten Übersichtsarbeit (31), in die fünf Messserien von intraabdominalen Drucken bei PD-Patienten mit 2 L Füllvolumen eingingen, lagen die gemessenen mittleren Drucke der einzelnen Studien zwischen $8,4 \pm 1,7$ mmHg und $10,2 \pm 2,1$ mmHg. Dabei wurden in zwei der fünf Studien mittlere Drucke kleiner als der von uns gemessene und in drei der fünf Studien höhere als der von uns gemessene ermittelt. Die intraabdominalen Drucke bei PD-Patient*innen mit 2 L Füllvolumen sind damit ähnlich hoch wie jene bei Intensivpatient*innen (26, 29). Anzumerken ist, dass PD-Patient*innen, anders als Intensivpatient*innen, an die erhöhten intraabdominalen Drucke gewohnt werden und sie damit Zeit für physiologische Adaptationsprozesse haben. Dies könnte, neben der noch geringen Sensibilisierung für die Thematik, auch ein Grund sein, weshalb bei PD-Patient*innen seltener Komplikationen durch den hohen intraabdominalen Druck beschrieben werden als bei Intensivpatient*innen.

4.1.3 Zentrale Hämodynamik

4.1.3.1 Druckeffekte

Der erhöhte intraabdominale Druck (p_{IA}) bei der PD kann hämodynamisch wirksam werden (1.5.1) und Herzzeitvolumen und Organperfusion reduzieren, wie mehrfach bestätigt werden

konnte (36, 38-40, 43). Der p_{IA} ist im Liegen geringer als im Sitzen, Stehen oder bei Aktivität (1.5). Auch die hämodynamischen Auswirkungen durch den erhöhten p_{IA} bei PD sind im Liegen geringer (36). Außerdem steigt der p_{IA} mit dem Füllvolumen und mit diesem steigen auch die hämodynamischen Beeinträchtigungen (36). Bei zwei Liter Füllvolumen erreicht der p_{IA} zwar bereits im Liegen die Grenze zum intraabdominalen Hochdruck (31), wie auch wir bestätigen konnten (3.2), aber im Liegen fehlen globale hämodynamische Effekte, wie bereits Ivarsen et al. berichteten (36), und wie wir ebenfalls bestätigen konnten (3.2).

Die Annahme, dass sich der p_{IA} durch zunehmende Ultrafiltration weiter erhöht und sich hämodynamische Effekte somit verstärken oder erst messbar werden, konnten wir nicht bestätigen, da wir keine Korrelationen zwischen dem Ultrafiltrationsvolumen und dem p_{IA} oder den untersuchten hämodynamischen Parametern fanden (Tabelle 18, S.49). Möglicherweise waren sowohl die Füllvolumina von 2 L als auch die Ultrafiltrationsvolumina - das mittlere Ultrafiltrationsvolumen lag bei 202 ± 338 mL - zu gering, um im Liegen bereits messbare Effekte zu verursachen.

Auch bei jenen fünf Patient*innen, welche Ultrafiltrationsvolumina ab 500 mL aufwiesen, beobachteten wir keine signifikante Veränderung des Herzzeitvolumens (3.3). Diese Patient*innen hatten zum Ende des PET hin Dialysatvolumina von 2,5 L und mehr in der Bauchhöhle, von denen ein Großteil bereits innerhalb der ersten beiden Stunden des PET ultrafiltriert worden sein musste. Ivarsen et al. hatten hingegen bei Füllvolumina von 3 L bereits eine signifikante Reduktion des Herzzeitvolumens im Liegen beobachtet (36). Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten darin liegen, dass bei jenen Patient*innen, welche in unserer Studie derart hohe intraabdominale Volumina erreichten, diese durch Ultrafiltration realisiert wurden und diese möglicherweise bei jenen Patient*innen größer war, die hämodynamisch weniger sensibel auf große intraabdominale Volumina reagieren. In der Vergleichsstudie dagegen wurden die Füllvolumina von außen direkt zugeführt und waren damit unabhängig von anthropometrischen Parametern und vom patient*innespezifischen Metabolismus. Da in unserer Studie außerdem nur wenige Patient*innen intraabdominale Volumina im Bereich von 2,5 L erreichten, ist die Aussagekraft dieser Gruppenauswertung eingeschränkt.

4.1.3.2 Effekte der Vasodilation

Auch die Aufnahme von Glukose aus dem Dialysat ins Blut und die resultierende Ausschüttung von Insulin während der PD zeigt hämodynamische Auswirkungen (1.3.3), senkt den totalen peripheren Widerstand über Vasodilation und hebt Herzzeitvolumen, Schlagvolumen, Herzfrequenz und Blutdruck an, wie mehrmals gezeigt werden konnte (20-22). Diese Auswirkungen sind abhängig von der Glukosekonzentration der verwendeten Dialyselösung und sie wurden in Vorarbeiten (20) bei einer Glukosekonzentration von 3,86% beobachtet, nicht jedoch bei einer Glukosekonzentration von 1,36% oder bei glukosefreien Dialyselösungen. Außerdem haben wir in unserer Studie Plasmaglukose- und Plasmainsulinkonzentration gemeinsam mit der zentralen Hämodynamik während eines PD-Zyklus bei Patient*innen erfasst. Wir konnten in unserer Studie mit einer Dialyselösung mit 2,27% Glukose beobachten, dass zwar totaler peripherer Widerstand, Herzzeitvolumen und Schlagvolumen mit der Insulin- und Glukosekonzentration im Plasma korrelieren (Tabelle 17, S.48), sich jedoch im Mittel während des PD-Zyklus nicht wesentlich verändern (3.3 und 3.5.2). Für die Herzfrequenz fanden wir keine Korrelation mit den Blutwerten für Glukose oder Insulin. Die beobachteten Effekte auf die Herzfrequenz waren jedoch auch in den Vorarbeiten geringer als die anderen ausgeprägt (20, 21) und werden möglicherweise erst bei höheren Dialysatglukosekonzentrationen fassbar.

Die Glukose- und Insulinkonzentrationen im Plasma waren wiederum bei Patient*innen besonders hoch, welche rasch und viel Glukose über die Peritonealmembran aufnahmen und daher niedrige Werte für die Dialysatglukose nach der Verweilzeit zeigten und dem hohen oder mittelhohen peritonealen Transporttyp zugewiesen wurden (Tabelle 16, S.47). Diabetiker*innen wiesen höhere Blutwerte für Glukose und Insulin auf und diese übertrugen sich auch in einen leicht niedrigeren totalen peripheren Widerstand. Dagegen war das Herzzeitvolumen in der Gruppe der Diabetiker*innen nicht signifikant größer. Die hämodynamischen Effekte der transienten Hyperinsulinämie waren in Summe bei den Diabetiker*innen nicht wesentlich stärker ausgeprägt (3.6). Diese Daten stehen im Einklang damit, dass Patient*innen, die an Typ-II-Diabetes erkrankt sind, eine Insulinresistenz aufweisen (15) und die erhöhten Insulinplasmaspiegel somit nicht hämodynamisch wirksam werden können.

Weder für Glukose noch für Insulin konnten wir dagegen einen Zusammenhang mit dem Blutdruck finden (3.6). Möglicherweise ist der Anstieg des Blutdrucks eher eine Antwort auf den Stress, dem der Körper durch den Dialysateinlauf ausgesetzt ist und auf die kompressionsbedingt erhöhte Nachlast, als auf die steigenden Blutspiegel für Glukose und Insulin (17). Dafür spricht auch, dass der Blutdruck direkt nach der Instillation der Dialyseflüssigkeit anstieg, noch bevor Glukoseaufnahme über die Peritonealmembran in relevantem Ausmaß erfolgt sein konnte, und im Anschluss wieder sank.

4.1.3.3 Gesamteffekt

Aus den beschriebenen Vorarbeiten und unserem Beitrag lässt sich schließen, dass die Effekte der PD auf die zentrale Hämodynamik vom eingebrachten Dialysatvolumen und der Glukosekonzentration im Dialysat abhängen. Größere Dialysevolumina erhöhen den intraabdominalen Druck und reduzieren das Herzzeitvolumen, höhere Dialysatglukosekonzentrationen führen zu höheren Blutglukose- und Blutinsulinspiegeln, erhöhen das Herzzeitvolumen und senken den totalen peripheren Widerstand.

Bei Dialyse mit 2 L einer 2,27% Glukoselösung bleibt die zentrale Hämodynamik in Ruhe stabil. Die Ergebnisse sind nicht auf PD im Sitzen, Stehen oder bei Aktivität übertragbar, da hier der p_{IA} noch weiter steigen kann und außerdem Orthostaseeffekte auf den hydrostatischen Anteil des p_{IA} berücksichtigt werden müssen. Die Effekte von Glukose und Insulin auf die Hämodynamik dagegen sollten lageunabhängig sein. Unsere Ergebnisse haben praktische Relevanz, da in einigen PD-Schemata nur eine nächtliche Füllung der Bauchhöhle im Liegen vorgesehen ist, während tagsüber die Bauchhöhle drainiert bleibt (1.3.1). Zumindest für diese PD-Schemata scheint die zentrale Hämodynamik durch die PD nicht negativ beeinflusst zu werden. Da die Popularität glukosefreier und somit nicht diabetogener Dialyselösungen zunimmt, sollten Folgestudien aufklären, wie sich der hämodynamische Gesamteffekt während PD mit glukosefreien Dialyselösungen präsentiert und ob hier möglicherweise die Erhöhung der intraabdominalen Druckes stärkere Effekte erzielt.

4.1.4 Abdominale Hämodynamik

Unserer Kenntnis nach untersuchten wir erstmals Veränderungen der abdominalen Hämodynamik während eines PET. Der abdominale Perfusionsdruck blieb relativ stabil, da der erhöhte p_{IA} von einer Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks (p_{MA}) kompensiert

wurde (3.4). Ob es sich dabei um einen kausalen Kompensationsmechanismus handelt, lässt sich mit den limitierten Studiendaten nicht beurteilen. Die fehlenden Korrelationen zwischen p_{IA} und p_{MA} sprechen eher für Koinzidenz als für Kausalität.

Die Leberdurchblutung zeigte eine nur geringe aber signifikante Reduktion unmittelbar nach Füllung, im Verlauf jedoch eine erneute Zunahme. Die beobachteten Effekte sind im Mittel gering aber bei einzelnen Patient*innen groß genug, um klinisch relevant werden zu können (3.4). Eine positive Korrelation zwischen Ultrafiltrationsvolumen und Leberblutfluss ist über alle drei Messzeitpunkte nachweisbar. Stärkere Durchblutung der Bauchorgane und des Peritoneums scheint somit zu größeren Ultrafiltrationsvolumina zu führen und gleichzeitig die Effekte des dadurch steigenden intraabdominalen Druckes zu kompensieren. Keiner der von uns untersuchten Messgrößen korrelierte jedoch mit dem Ausmaß der Veränderung des Leberblutflusses. Es wird an Folgestudien liegen, mögliche Risikofaktoren oder protektive Faktoren zu identifizieren, die Patient*innen anfällig oder resistent bezüglich der Entwicklung hämodynamischer Instabilitäten während der PD machen. Der negative Zusammenhang zwischen Alter und Leberblutfluss war wesentlich stärker als der zwischen p_{IA} und Leberblutfluss (3.5). Auch war der Leberblutfluss bei Diabetiker*innen signifikant reduziert (3.6). Beide Faktoren scheinen also bereits die hämodynamische Ausgangslage zu verschlechtern. Da in unserer Studie die untersuchten Diabetiker*innen auch signifikant älter waren als die Nichtdiabetiker*innen, wirkt das Alter hier möglicherweise auch als Confounder.

Vorarbeiten zeigten eine erhöhte Endotoxinkonzentration im Blut bei PD-Patient*innen gegenüber nichtdialysierten Patient*innen mit Nierenversagen (49). Dies ist ein Hinweis darauf, dass es außerhalb der standardisierten Versuchsumgebung doch häufiger zu Minderperfusion im Splanchnikusgebiet und der Translokation enteraler Bakterien kommen kann. Denkbar wäre etwa, dass der p_{IA} vor allem bei Aktivität hoch genug steigt, um die Splanchnikusperfusion vorübergehend auch stärker zu vermindern als von uns beobachtet. Dazu wären Folgestudien mit ähnlichem Studiendesign wie in unserer Studie interessant, die jedoch leichte körperliche Belastungsperioden beinhalten.

4.1.4.1 Theorien zur Stabilität der abdominalen Hämodynamik

Anders als die zentrale Hämodynamik war die splanchnische Hämodynamik in unserer Studie unabhängig von den Blutkonzentrationen für Glukose und Insulin (Tabelle 18; S. 49).

Diese Ergebnisse sind konkordant mit Daten aus Tierexperimenten, in denen gezeigt werden konnte, dass für den Stoffaustausch bei der PD das parietale Peritoneum von größerer Bedeutung ist als das viszerale Peritoneum (51). Somit würde mehr aufgenommene Glukose in die Vena cava gelangen als in die Vena portae und die zentrale Hämodynamik würde dadurch stärker beeinflusst werden als die abdominale.

Der hepatosplanchnische Blutfluss bleibt während eines PD-Zyklus in Ruhe relativ stabil. Einerseits wird der erhöhte intraabdominale Druck durch eine Steigung des mittleren arteriellen Blutdrucks kompensiert. Andererseits ließe sich die Stabilität des hepatosplanchnischen Blutflusses auch zumindest teilweise mit dem Anlaufen des hepatic arterial buffer response erklären. Demnach würde eine Gefäßobstruktion durch erhöhten p_{IA} aufgrund des geringeren Perfusionsdruckes die Vena portae vor der Arteria hepatica treffen und könnte zumindest zeitweise durch den hepatic arterial buffer response kompensiert werden (1.4.1). Da in unserer Studie nur der Gesamtleberblutfluss untersucht werden konnte, ist uns eine Differenzierung zwischen den Blutströmen der beiden lebersversorgenden Gefäße nicht möglich. Das Anlaufen des hepatic arterial buffer response könnte auch eine Erklärung für den nur schwach ausgeprägten Zusammenhang zwischen abdominalem Perfusionsdruck und Splanchnikusperfusion darstellen (3.5.3). Dass stärkere Abnahme des Leberblutflusses beim Füllen der Bauchhöhle in Folge mit Anstieg des Leberblutflusses einhergeht (Abbildung 27) könnte aber auch durch die Streuung der Messwerte und folglich durch die Regression zur Mitte bedingt sein. Folgestudien könnten diese hier vermuteten Zusammenhänge klären.

Die relative Stabilität der Endorgandurchblutung in der Bauchhöhle bei den meisten unserer Studienpatient*innen spricht dafür, dass sie ein adäquates Behandlungsregime erhalten. Dennoch sollten die hohen intraabdominalen Drucke, die wir und andere bei PD-Patient*innen gemessen haben, und die bei intraabdominalen Hochdruck beschriebenen Komplikationen Anlass dazu geben, den intraabdominalen Druck in der Praxis bei PD-Patient*innen häufig zu messen. Die Messung des intraabdominalen Druckes ist bei PD-Patient*innen aufgrund des Zugangs zur Bauchhöhle gut, schnell und valide möglich (2.2). Komplikationen eines erhöhten intraabdominalen Druckes, die für PD-Patient*innen besonders relevant sind, wie Nierenversagen bei erhaltener Restnierenfunktion und splanchnische Minderperfusion und somit auch peritoneale Minderperfusion könnten so

verhindert werden. Außerdem können dabei Daten für Folgestudien auf diesem noch wenig beforschten Gebiet akquiriert werden.

4.2 Beantwortung der Forschungsfragen

Die unter 1.7 angeführten Fragestellung sollten durch der Studie beantwortet werden:

Ad i.: Unmittelbar nach der Füllung der Bauchhöhle mit Dialyseflüssigkeit zeigt sich im Mittel nur eine geringe aber signifikante Abnahme des hepato-splanchnischen Blutflusses. Über die Verweilzeit der Dialyseflüssigkeit in der Bauchhöhle nimmt der hepato-splanchnische Blutfluss wieder zu und erreicht im Mittel wieder Ausgangswerte.

Ad ii.: Für Peritonealdialyse im Liegen mit 2 L einer 2,27% glukosehaltigen Dialyselösung zeigt sich keine Korrelation zwischen intraabdominalem Druck und hepato-splanchnischer Perfusion.

Ad iii.: Für den hepato-splanchnischen Blutfluss zeigt sich keine Korrelationen mit den Plasmakonzentrationen von Glukose oder Insulin.

Ad iv.: Bei Peritonealdialyse im Liegen mit 2 L einer 2,27% glukosehaltigen Dialyselösung bleiben Herzzeitvolumen und totaler peripherer Widerstand über einen Dialysezyklus relativ konstant, während der mittlere arterielle Blutdruck nach der Füllung der Bauchhöhle ansteigt, aber mit andauernder Dialysatverweilzeit wieder absinkt.

Ad v.: Der abdominale Perfusionsdruck bleibt während der Peritonealdialyse relativ stabil, da der erhöhte intraabdominale Druck durch den ebenfalls erhöhten mittleren arterielle Blutdruck kompensiert wird und nimmt über die Verweilzeit mit erneut sinkendem mittleren arteriellen Blutdruck nur leicht ab. Die fraktionelle Leberdurchblutung, der Anteil des Leberblutflusses am Herzzeitvolumen, liegt konstant bei etwa 20% und reduziert sich nur kurzzeitig nach Füllung leicht, um daraufhin erneut zuzunehmen.

Ad vi.: Die zentrale Hämodynamik unterliegt, mit Ausnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks, keinen signifikanten Veränderungen. Für die Plasmakonzentrationen von Glukose und Insulin können dennoch positive Zusammenhänge nach Spearman mit dem

Herzzeitvolumen sowie dem kardialen Schlagvolumen, sowie negative Zusammenhänge mit dem totalen peripheren Widerstand gefunden werden.

Ad vii.: Der Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks gleicht die Effekte des steigenden intraabdominalen Druckes auf den abdominalen Perfusionsdruck aus. Außerdem gehen höhere Ultrafiltrationsvolumina mit verstärktem Leberblutfluss einher. Ob es sich dabei um kausale Kompensationsmechanismen handelt, lässt sich mit den limitierten Studiendaten nicht beurteilen.

Ad viii. Weder beim Herzzeitvolumen noch bei der Leberdurchblutung oder deren Veränderungen im Verlauf eines PD-Zyklus bestehen Unterschiede hoher Signifikanz zwischen Diabetiker*innen und Nichtdiabetiker*innen. Der totale periphere Widerstand ist bei Diabetiker*innen allenfalls leicht erhöht. Da unter den untersuchten Patient*innen nur vier Diabetiker*innen waren, ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt.

4.3 Hypothesenkorrektur

Die unter 2.7.1 angeführten Nullhypothesen sollten durch die Studie falsifiziert werden.

Ad i.: Der splanchnische Blutfluss bleibt während eines PD-Zyklus nicht konstant. Die Nullhypothese kann verworfen werden, die Studiendaten sprechen für die Alternativhypothese.

Ad ii.: Es konnte kein Zusammenhang zwischen intraabdominalem Druck und splanchnischem Blutfluss gefunden werden. Die Nullhypothese sollte erneut geprüft werden, da die vorübergehende Reduktion des splanchnischen Blutflusses beim Füllen auf einen Zusammenhang hinweist.

Ad iii.: Es konnte kein Zusammenhang zwischen Plasmainsulinspiegel und splanchnischem Blutfluss gefunden werden. Dies spricht für die Gültigkeit der Nullhypothese. Die Erkenntnis, dass der Stoffaustausch bei PD bevorzugt über das parietale Peritoneum stattfindet, stützt diese Sichtweise.

4.4 Limitierungen

Ältere Patient*innen, Patientinnen und Diabetiker*innen sind unter den Studienpatient*innen unterrepräsentiert. Durch Ein- und Ausschlusskriterien, die sich im Wesentlichen durch die verwendeten Messverfahren ergeben haben, sind multimorbide Patient*innen in der Studie ebenfalls unterrepräsentiert. Die Spannweite von Alter und Body Mass Index ist unter den Studienpatient*innen groß und die biometrischen Größen müssen als mögliche Einflussfaktoren auf die Ergebnisse betrachtet werden. Durch Standardisierung der hämodynamischen Messgrößen auf die Körperoberfläche wurde versucht, diesem Einfluss entgegenzuwirken.

Aufgrund der Situation einer Pilotstudie, die erstmals die Auswirkungen auf die splanchnische Hämodynamik während eines PD-Zyklus untersuchte, sowie erstmals zuvor beschriebene hämodynamische Effekte bei der PD in Bezug zu intraabdominalem Druck und Plasmainsulinkonzentration zu setzen suchte, kam es zu einigen Einschränkungen. Da nur auf wenige Vorarbeiten zur zentralen Hämodynamik bei PD zurückgegriffen werden konnte, wurde eine Pilotstudie mit niedrigerer Fallzahl (20 Patient*innen) durchgeführt. Für einige Messgrößen ergab die Testung auf Normalverteilung (Shapiro Wilk Test) Werte im Grenzbereich, ab dem die Normalverteilung gewöhnlich approximiert wird. Für einige der mehrfach erhobenen Messvariablen erbrachten die Tests auf Normalverteilung für unterschiedliche Zeitpunkte auch nichtkonkordante Ergebnisse. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Größe der Stichprobe zurückzuführen. Die statistische Auswertung erfolgte daher mittels nichtparametrischen Tests.

Viele der beobachteten Effekte waren gering. Da sowohl die Fallzahl als auch die Effektgrößen gering waren, wurde statistische Signifikanz in vielen Auswertungen nur knapp oder gerade nicht erreicht oder verschwindet bei statistischer Korrektur. Insbesondere Subgruppenauswertungen, wie etwa für Diabetiker*innen oder in Bezug auf das Ultrafiltrationsvolumens, sind aufgrund der geringen Patient*innenzahl in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Es wurde versucht, die zusätzliche Belastung für die Patient*innen zu minimieren und der PET wurde als Rahmen für die Studie genutzt. Dadurch ergab sich zwar eine standardisierter Testumgebung, da alle Patient*innen das gleiche Füllvolumen und das gleiche Dialysat mit

2,27% Glukose über die gleiche Verweilzeit erhielten, jedoch wurde nicht berücksichtigt, dass die Patient*innen ansonsten auf sie spezifisch abgestimmte Dialyseregimen erhalten. Auch individuelle Aktivitätsmuster während der Dialyse konnten nicht berücksichtigt werden, da alle Patient*innen für die Dauer der Studie ruhig lagen. So wurden allgemein verwertbare Daten zur Hämodynamik bei PD generiert. Damit ist aber die Aussagekraft der Studie für den Alltag der meisten PD-Patient*innen gering, obwohl auch PD-Schemata existieren, bei denen Patient*innen während des PD-Zyklus vorwiegend liegen.

4.5 Schlüsse und Ausblick

Unmittelbar nach der Instillation der Dialyseflüssigkeit bei PD fällt vorübergehend der Leberblutfluss ab und der Blutdruck steigt an. Diese Veränderungen sind im Mittel gering und von kurzer Dauer. Füllvolumina von 2 L werden in Ruhe von den meisten Patient*innen gut toleriert. Für einige Patient*innen konnten wir dennoch eine stärkere oder länger anhaltende Reduktion des Leberblutflusses beobachten. Da wir keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Reduktion des Leberblutflusses und den von uns untersuchten Messparametern fanden, sind Folgearbeiten interessant, um Messparameter zu finden, anhand derer Patient*innen mit erhöhtem Risiko einer splanchnischen Minderperfusion während der PD identifiziert werden können.

Da wir Zusammenhänge zwischen den Plasmaglukosewerten und dem Herzzeitvolumen bei PD-Patient*innen bestätigen konnten und diese bislang wenig untersucht sind, sollten Folgestudien mit unterschiedlichen PD-Füllvolumina und Dialysatglukosekonzentrationen im Vergleich miteinander durchgeführt werden, um die Effektgrößen durch Füllvolumen und Dialysatglukosekonzentration auf die Hämodynamik quantitativ zu erfassen. Vor allem auch da glukosefreie Dialyselösungen aufgrund ihrer Vorteile besonders für Diabetiker*innen und Diabetes gefährdete PD-Patient*innen in Zukunft häufiger eingesetzt werden können. Diese zeigen aber keine hämodynamisch anregenden Effekte und wirken, anders als konventionelle glukosehaltige Dialyselösungen, den negativen Effekten eines erhöhten intraabdominalen Druckes auf Herzzeitvolumen und Organperfusion nicht entgegen. Wenn die jeweiligen Effektgrößen fassbar sind, kann dieses Wissen die Wahl eines adäquaten PD-Regime positiv mitbeeinflussen.

Generell gilt, dass PD-Patient*innen keine zu hohen Füllvolumina erhalten sollten um den intraabdominalen Druck gering zu halten und dass diese während der Dialysatverweilzeit

soweit möglich Aktivitäten vermeiden sollten, welche den intraabdominalen Druck zusätzlich steigern. Außerdem sollte der intraabdominal Druck bei bestehenden Kontrollterminen immer gemessen werden, um potentielle Risikopatient*innen zu identifizieren und gegebenenfalls das Behandlungsregime anzupassen. Als Risikopatient*innen könnten außerdem ältere Patient*innen und Diabetiker*innen gelten, für die wir bereits in Ruhe einen reduzierten Leberblutfluss beobachteten.

Während eines PD-Zyklus im Liegen kommt es mit üblichen Füllvolumina von 2 L einer 2.27%igen Glukoselösung nicht zu wesentlichen Veränderungen der zentralen oder abdominalen Hämodynamik. Die Peritonealdialyse gilt, wenn sie richtig eingesetzt wird, zurecht als ein relativ kreislaufschonendes Nierenersatzverfahren.

Anhang

Anhang A: Rohdaten

N	s	D	A	tF	L	mB	IBM	aBS
Einheit	(*)	(+)	y	h	m	kg	kg/m ²	m ²
180323	0	0	56	15	1,72	70,3	23,8	1,83
180328	0	1	65	14	1,71	98,0	33,5	2,10
180405	0	1	74	15	1,73	83,1	27,8	1,98
180411	0	0	79	15	1,68	70,0	24,8	1,80
180417	0	0	62	14	1,78	83,5	26,4	2,02
180426	0	0	59	3	1,88	132,0	37,3	2,55
180503	1	0	60	20	1,65	92,0	33,8	1,99
180509	1	0	24	14	1,54	96,5	40,7	1,94
180516	0	0	56	17	1,81	71,0	21,7	1,91
180523	0	0	51	12	1,73	79,0	26,4	1,93
180529	1	0	65	15	1,53	53,0	22,6	1,49
180604	0	0	67	12	1,66	67,0	24,3	1,75
180620	0	1	63	14	1,73	97,0	32,4	2,11
180627	1	0	41	14	1,55	46,0	19,1	1,42
180704	0	1	71	13	1,75	110,0	35,9	2,24
180712	0	0	34	13	1,65	56,6	20,8	1,62
180719	0	0	55	9	1,76	70,0	22,6	1,86
180810	0	0	63	15	1,67	59,0	21,2	1,66
180829	0	0	56	11	1,76	61,5	19,9	1,76
180830	1	0	31	11	1,65	54,5	20,0	1,60
MW	0,25	0,20	56,60	13,30	1,70	77,50	26,75	1,88
SD	0,44	0,41	14,32	3,36	0,09	21,69	6,54	0,27
Min	0,00	0,00	24,00	3,00	1,53	46,00	19,10	1,42
1. Quartil	0,00	0,00	54,00	12,00	1,65	60,88	21,58	1,73
Med	0,00	0,00	59,50	14,00	1,71	70,65	24,55	1,88
3. Quartil	0,25	0,00	65,00	15,00	1,75	93,13	32,68	2,00
Max	1,00	1,00	79,00	20,00	1,88	132,00	40,70	2,55
Modus	0,00	0,00	56,00	15,00	1,73	70,00	26,40	-
% Modus	0,75	0,80	0,15	0,75	0,15	0,10	0,10	-

*s: 0=männlich, 1=weiblich, +d: 0=Nichtdiabetiker*innen, 1=Diabetiker*innen, N – Proband*innennummer, s – Geschlecht, d – Diabetesstatus, A – Alter, tF – Zeit seit der letzten Mahlzeit, L – Größe, mB – Körpermasse, IBM – Body Mass Index, aBS – Körperoberfläche, y – Jahre, h – Stunden, m – Meter, kg – Kilogramm, m² – Quadratmeter, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Med – Median, Max – Maximum, % - Prozent

N	pIA_0	pIA_1	pIA_2	QHS_0	QHS_1	QHS_2	k_0	k_1	k_2
Einheit	mmHg			L/min			(-)		
180323	4,89	9,77	12,03	0,78	0,72	0,83	0,297	0,292	0,247
180328	6,02	9,02	10,53	1,04	0,88	0,95	0,254	0,216	0,234
180405	4,89	8,65	9,59	0,87	0,45	0,70	0,142	0,075	0,138
180411	5,26	10,53	12,41	0,87	0,80	1,24	0,272	0,238	0,21
180417	4,70	7,71	6,20	1,24	1,36	1,30	0,296	0,282	0,265
180426	12,41	16,92	15,41	1,60	1,41	1,55	0,263	0,223	0,279
180503	6,95	9,40	9,59	0,72	0,72	0,58	0,171	0,216	0,139
180509	13,16	14,66	14,66	2,64	1,60	2,10	0,347	0,347	0,391
180516	5,64	7,71	7,52	1,25	1,18	1,12	0,256	0,318	0,239
180523	5,26	7,89	8,27	1,53	1,35	1,70	0,244	0,256	0,271
180529	6,20	8,83	9,02	0,69	0,76	0,56	0,242	0,236	0,316
180604	6,77	10,15	9,21	0,88	0,94	0,78	0,182	0,238	0,182
180620	10,71	12,03	11,84	1,15	0,99	1,19	0,216	0,169	0,196
180627	0,56	7,71	7,89	0,83	0,73	0,72	0,312	0,363	0,379
180704	10,15	11,65	10,90	0,83	0,85	0,85	0,220	0,225	0,227
180712	2,63	7,89	7,52	1,37	0,89	1,62	0,553	0,551	0,429
180719	3,01	6,77	7,14	1,18	1,13	1,14	0,371	0,281	0,351
180810	4,14	9,77	11,65	1,19	1,20	1,23	0,357	0,337	0,32
180829	2,82	6,20	6,20	0,87	0,73	0,81	0,263	0,208	0,186
180830	0,56	5,08	5,45	0,90	1,25	1,34	0,307	0,414	0,368
MW	5,84	9,42	9,65	1,12	1,00	1,11	0,28	0,27	0,27
SD	3,49	2,79	2,76	0,44	0,30	0,41	0,09	0,10	0,08
Min	0,56	5,08	5,45	0,69	0,45	0,56	0,14	0,08	0,14
1. Quartil	3,85	7,71	7,52	0,86	0,75	0,81	0,24	0,22	0,21
Med	5,26	8,93	9,40	0,97	0,92	1,13	0,26	0,25	0,26
3. Quartil	6,81	10,24	11,70	1,24	1,21	1,31	0,31	0,32	0,33
Max	13,16	16,92	15,41	2,64	1,60	2,10	0,55	0,55	0,43
Modus	-	-	-	-	-	-	-	-	-
% Modus	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N – Proband*innennummer, pIA – intraabdominaler Druck, QHS – Leberblutfluss, k – Indocyaningrünplasmaverschwinderate, _0, _1, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 1, 2, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, L - Liter, min – Minuten, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Med – Median, Max – Maximum, % - Prozent

N	pMA_0	pMA_1	pMA_2	QCO_0	QCO_1	QCO_2	VS_0	VS_1	VS_2
Einheit	mmHg			L/min			L		
180323	114,00	123,50	118,17	3,96	5,94	5,45	0,04	0,07	0,07
180328	110,17	115,50	120,33	6,95	10,71	11,60	0,10	0,15	0,16
180405	80,33	86,17	91,67	6,30	5,90	5,35	0,10	0,10	0,09
180411	108,50	118,67	110,17	6,85	6,46	6,06	0,09	0,08	0,08
180417	94,50	93,50	97,17	5,84	6,03	5,47	0,10	0,10	0,10
180426	105,50	112,67	116,67	5,19	8,98	8,62	0,09	0,16	0,15
180503	92,83	102,83	95,17	8,47	6,04	5,95	0,13	0,09	0,09
180509	147,83	159,50	149,17	6,65	6,99	8,12	0,08	0,10	0,10
180516	106,00	109,83	110,50	4,12	4,59	4,64	0,07	0,08	0,08
180523	102,67	97,00	91,67	5,79	5,04	4,49	0,08	0,07	0,06
180529	95,50	99,17	92,50	4,21	3,93	3,81	0,09	0,08	0,08
180604	122,83	116,83	102,00	6,32	4,33	5,65	0,09	0,07	0,09
180620	81,83	82,83	80,17	8,76	5,91	7,48	0,18	0,12	0,16
180627	77,67	85,67	86,50	4,03	3,81	3,72	0,05	0,05	0,05
180704	117,17	91,50	92,33	7,96	7,66	6,13	0,14	0,14	0,11
180712	100,33	100,00	99,17	7,42	6,32	7,28	0,11	0,10	0,12
180719	105,33	109,50	113,50	6,11	7,47	7,60	0,08	0,10	0,11
180810	99,50	110,50	127,17	7,41	7,91	6,90	0,12	0,13	0,11
180829	106,83	111,00	113,00	6,06	4,24	4,42	0,11	0,08	0,09
180830	122,00	124,17	123,33	4,32	3,87	2,92	0,06	0,05	0,04
MW	104,57	107,52	106,52	6,14	6,11	6,08	0,10	0,10	0,10
SD	16,24	17,50	16,71	1,48	1,82	2,01	0,03	0,03	0,03
Min	77,67	82,83	80,17	3,96	3,81	2,92	0,04	0,05	0,04
1. Quartil	95,25	96,13	92,46	4,97	4,53	4,60	0,08	0,07	0,08
Med	105,42	109,67	106,08	6,21	5,99	5,80	0,09	0,09	0,09
3. Quartil	111,13	115,83	117,04	7,06	7,11	7,33	0,11	0,11	0,11
Max	147,83	159,50	149,17	8,76	10,71	11,60	0,18	0,16	0,16
Modus	-	-	-	-	-	-	-	-	-
% Modus	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N – Proband*innennummer, pMA – mittlerer arterieller Blutdruck, QCO – Herzzeitvolumen, VS – kardiales Schlagvolumen, _0, _1, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 1, 2, mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, L - Liter, min – Minuten, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Med – Median, Max – Maximum, % - Prozent

N	IQ_0	IQ_1	IQ_2	RTP_0	RTP_1	RTP_2	pAP_0	pAP_1	pAP_2
Einheit	(-)			PRU			mmHg		
180323	0,20	0,12	0,15	1,74	1,26	1,42	109,11	113,73	106,14
180328	0,15	0,08	0,08	0,98	0,65	0,63	104,15	106,48	109,81
180405	0,14	0,08	0,13	0,77	0,89	1,04	75,45	77,52	82,08
180411	0,13	0,12	0,20	0,99	1,12	1,10	103,24	108,14	97,76
180417	0,21	0,23	0,24	0,98	0,93	1,07	89,80	85,79	90,96
180426	0,31	0,16	0,18	1,23	0,76	0,82	93,09	95,75	101,25
180503	0,08	0,12	0,10	0,68	1,06	0,99	85,88	93,43	85,58
180509	0,40	0,23	0,26	1,34	1,37	1,11	134,68	144,84	134,51
180516	0,30	0,26	0,24	1,55	1,45	1,43	100,36	102,13	102,98
180523	0,27	0,27	0,38	1,07	1,17	1,24	97,40	89,11	83,40
180529	0,16	0,19	0,15	1,36	1,53	1,47	89,30	90,33	83,48
180604	0,14	0,22	0,14	1,19	1,79	1,11	116,07	106,68	92,79
180620	0,13	0,17	0,16	0,59	0,86	0,67	71,12	70,80	68,32
180627	0,21	0,19	0,19	1,16	1,36	1,41	77,10	77,96	78,61
180704	0,10	0,11	0,14	0,89	0,74	0,92	107,02	79,85	81,43
180712	0,18	0,14	0,22	0,82	0,96	0,84	97,70	92,11	91,65
180719	0,19	0,15	0,15	1,04	0,88	0,90	102,33	102,73	106,36
180810	0,16	0,15	0,18	0,81	0,84	1,11	95,36	100,73	115,51
180829	0,14	0,17	0,18	1,06	1,58	1,54	104,01	104,80	106,80
180830	0,21	0,32	0,46	1,70	1,95	2,54	121,44	119,09	117,88
MW	0,19	0,17	0,20	1,10	1,16	1,17	98,73	98,10	96,86
SD	0,08	0,06	0,09	0,32	0,37	0,42	15,44	16,96	16,02
Min	0,08	0,08	0,08	0,59	0,65	0,63	71,12	70,80	68,32
1. Quartil	0,14	0,12	0,14	0,87	0,88	0,92	89,67	88,28	83,46
Med	0,17	0,16	0,18	1,05	1,09	1,10	99,03	98,24	95,28
3. Quartil	0,21	0,22	0,23	1,26	1,39	1,41	104,87	106,53	106,47
Max	0,40	0,32	0,46	1,74	1,95	2,54	134,68	144,84	134,51
Modus	-	-	-	-	-	-	-	-	-
% Modus	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N – Proband*innenummer, IQ – fraktionelle Leberdurchblutung, RTP – totaler peripherer Widerstand, pAP – abdominaler Perfusionsdruck, _0, _1, _2 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 1, 2, PRU – Peripheral Resistance Unit (1 PRU = 1 mmHg.s/mL), mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, s – Sekunden, mL – Milliliter, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Med – Median, Max – Maximum, % - Prozent

N	RAP_0	RAP_1	RAP_2	GP_0	GP_2	HP_0	HP_2	GD_1	GD_2	GD_3
Einheit	PRU			mmol/L		mU/L		mmol/L		
180323	8,41	9,46	7,70	4,78	7,39	5,00	11,0	116,3	66,82	23,53
180328	6,02	7,25	6,95	7,50	9,72	60,3	66,7	108,0	57,78	40,63
180405	5,18	10,44	7,04	9,33	11,6	10,5	16,8	98,07	52,89	38,68
180411	7,09	8,14	4,73	5,44	6,56	11,9	10,6	107,2	53,67	37,07
180417	4,33	3,77	4,21	4,33	5,72	12,0	17,6	99,57	50,51	35,24
180426	3,49	4,06	3,91	5,00	5,17	20,1	14,9	103,9	63,88	46,51
180503	7,17	7,82	8,82	5,44	5,33	7,80	6,60	108,2	57,05	43,12
180509	3,06	5,42	3,84	5,17	5,39	5,30	9,10	108,0	59,83	39,63
180516	4,83	5,21	5,52	5,33	7,06	2,90	6,20	100,6	50,95	31,41
180523	3,81	3,96	2,95	5,17	5,28	3,00	5,30	109,8	65,10	52,23
180529	7,71	7,13	8,95	4,17	5,17	3,70	4,00	101,3	72,71	57,78
180604	7,91	6,83	7,13	6,39	6,67	10,6	12,0	114,7	60,94	44,07
180620	3,71	4,28	3,44	9,33	10,0	13,5	16,7	101,1	60,11	44,34
180627	5,57	6,38	6,58	5,11	5,06	6,50	6,20	115,9	69,15	49,95
180704	7,78	5,62	5,77	7,94	9,83	8,90	11,4	101,3	42,57	23,64
180712	4,27	6,19	3,39	5,28	6,44	3,80	2,70	117,2	60,33	36,08
180719	5,20	5,46	5,61	6,06	7,67	4,30	9,40	108,2	58,16	40,85
180810	4,81	5,04	5,65	5,78	7,53	2,80	6,30	104,8	50,06	38,91
180829	7,15	8,59	7,87	6,33	6,27	6,60	5,40	110,1	68,71	51,56
180830	8,07	5,72	5,27	5,22	5,08	6,70	5,70	115,1	68,10	51,84
MW	5,78	6,34	5,77	5,96	6,95	10,3	12,2	107,5	59,47	41,35
SD	1,74	1,86	1,82	1,48	1,95	12,5	13,5	6,08	7,79	9,04
Min	3,06	3,77	2,95	4,17	5,06	2,80	2,70	98,07	42,57	23,53
1.	4,32	5,17	4,14	5,15	5,32	4,18	6,08	101,3	53,47	36,82
Med	5,39	5,95	5,63	5,39	6,50	6,65	9,25	108,0	59,97	40,74
3.	7,31	7,39	7,06	6,35	7,56	10,9	12,7	111,2	65,53	47,37
Max	8,41	10,44	8,95	9,33	11,6	60,3	66,7	117,2	72,71	57,78
Modus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N – Proband*Innnennummer, RAP – abdominaler Perfusionswiderstand, GP – Plasmaglukosekonzentration, HP – Plasmainsulinkonzentration, GD – Dialysatglukosekonzentration, _0, _1, _2, _3 – Messgröße zu Messzeitpunkt 0, 1, 2, 3, PRU – Peripheral Resistance Unit (1 PRU = 1 mmHg.s/mL), mmol – Millimol, L – Liter, mU – Milliunits, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Med – Median, Max – Maximum, % - Prozent

N	Icrea	VUF	tPD	D	R
Einheit	(-)	mL	M	*	+
180323	0,92	-120	14	0	1
180328	0,64	260	24	1	1
180405	-	-580	6	1	1
180411	0,74	120	30	0	1
180417	0,72	100	28	3	0
180426	0,60	660	22	4	1
180503	0,65	40	16	4	1
180509	0,60	500	16	3	1
180516	0,73	400	38	3	0
180523	0,52	560	38	3	0
180529	0,48	140	116	4	0
180604	0,62	100	3	0	1
180620	0,64	430	5	1	1
180627	0,54	60	77	3	1
180704	0,93	-240	43	1	1
180712	0,75	-280	15	2	1
180719	0,64	240	5	4	1
180810	0,72	700	9	0	1
180829	0,50	600	7	2	1
180830	0,52	340	57	2	1
MW	0,66	202	28,45	2,05	0,80
SD	0,19	338	28,18	1,47	0,41
Min	0,48	-580	3,00	0,00	0,00
1. Quartil	0,57	55	8,50	1,00	1,00
Med	0,64	190	19,00	2,00	1,00
3. Quartil	0,73	448	38,00	3,00	1,00
Max	0,93	700	116,00	4,00	1,00
Modus	0,64	-	16,00	3,00	1,00
% Modus	0,15	-	0,10	0,20	0,80

*Grunderkrankungsklasse: 0=hypertensive Nephropathien, 1=Diabetes mellitus Typ II, 2=Glomerulläre Nephritiden, 3=hereditäre Nephropathien, 4=tubulointerstitielle Nephritiden, +Peritonealdialyseregimen: 0=continuous ambulatory peritoneal dialysis, 1=automated peritoneal dialysis, N – Proband*innennummer, Icrea – Plasma-zu-Dialysat-Kreatininquotient, VUF – Ultrafiltrationsvolumen, tPD – Zeit an der Peritonealdialyse, D – renale Grunderkrankung, R – Dialyseregimen, mL – Liter, M – Monate, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung, Min – Minimum, Med – Median, Max – Maximum, % - Prozent

Anhang B: Poster as presented at the 56th ERA-EDTA Congress in Budapest 2019 and available from <https://www.enp-era-edta.org/presentation/34662> with podcast (85).

HEPATIC AND SYSTEMIC PERFUSION DURING PERITONEAL DIALYSIS



Medical University of Graz

Thomas Lehner¹, Werner Ribitsch², Notburga Sauseng¹, Alexander R. Rosenkranz² and Daniel Schneditz¹

¹Division of Physiology, Otto Loewi Research Center, and

²Division of Nephrology and Hemodialysis, Dept. of Internal Medicine, Medical University Graz, Austria

Introduction and Aims: During peritoneal dialysis (PD) intra-abdominal pressure (IAP) may reach values known to cause local venous congestion and to reduce systemic and regional perfusion (Fig. 1). The aim of this study was to measure the magnitude of hepatosplanchnic blood flow (Qh) in a group of stable PD patients and to examine whether Qh is reduced by increased IAP during PD.

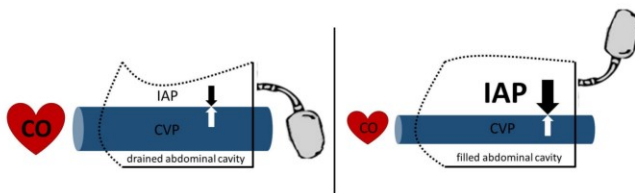


Fig. 1 High intraabdominal pressure (IAP) compresses the inferior vena cava (CVP) and leads to reduced venous return and reduced cardiac output (CO).



Fig. 2 IAP-Measurement

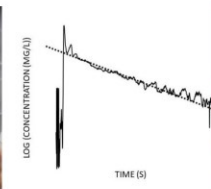


Fig. 3 logarithmic ICG-blood-concentration, as ICG is metabolised by the liver.



Fig. 4 Application of ICG

Methods: Measurements were carried out during a peritoneal equilibration test (PET) using 2 L of 2.27% glucose dialysate. PD patients remained fasting and in supine body position throughout the duration of the study. Data were obtained in the drained state at baseline (T0), immediately after instillation of dialysate (T1), and after a 2 h dwell period (T2). Durand's approach was used to measure IAP (Fig. 2). Qh was determined by measuring indocyanine-green (ICG) clearance using pulse-dye-densitometry (DDG-2001, Nihon-Kohden, Japan) (Fig. 3 and 4). Mean arterial pressure (MAP) and cardiac output (CO) derived from continuous arterial pulse analysis using finger plethysmography (Finometer, Finapres Medical Systems, The Netherlands) were used to determine total peripheral resistance (TPR=MAP/CO) and fractional hepato-splanchnic perfusion (fQh=Qh/CO). Insulin concentration was measured in plasma samples (Fig. 5). Variables at T0, T1, and T2 were compared by nonparametric Wilcoxon-Test.

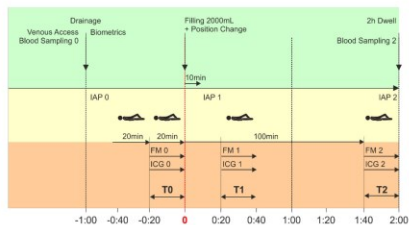
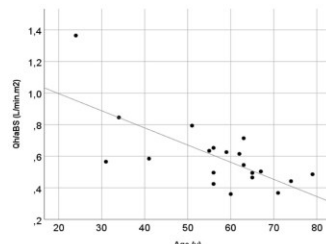


Fig. 5 Measuring protocol (IAP... Intraabdominal pressure measurement, FM...Finometer measurement, ICG...Indocyanine green densitometry)

Fig. 6 Association between patient age and liver perfusion per body surface area (Qh/aBS)



Results: Twenty patients (56.6±14.3 years; 77.5±21.7 kg dry body mass; 169.7±8.9 cm; 5 female; 4 diabetics) were studied. Median PD treatment time were 19 months. Baseline Qh standardized for body surface area and fQh decreased with age (p<0.01). IAP increased with filling and remained elevated. Qh transiently fell from T0 to T1 but returned close to baseline at T2. MAP increased from T0 to T1 and remained elevated until T2, while CO and TPR remained unaffected. Plasma insulin increased from T0 to T2 as Glucose was absorbed from the dialysis fluid (Tab. 1). I was found to be correlated with TPR (p=0.003).

Tab. 1

	IAP (mmHg)	Qh (L/min)	MAP (mmHg)	fQh (-)	TPR (PRU+)	I (mU/L)
T0	5.8±3.5	1.12±0.44	104.6±16.2	0.19±0.07	1.10±0.32	10.3±12.6
T1	9.4±2.8**	1.00±0.30*	107.5±17.5*	0.17±0.06	1.16±0.37	-
T2	9.7±2.8**	1.11±0.41	106.5±16.7	0.20±0.09	1.17±0.42	12.2±13.6*

*p<0.05, **p<0.001, +Peripheral Resistance Units (mmHg.s/mL)
p-values for comparisons relative to T0

Discussion: The standardized PD-cycle caused a significant increase in IAP, albeit with little effect on CO, Qh, and fQh. The pressure effect on splanchnic perfusion, however, could be masked by autoregulation of hepatic arterial blood flow (hepatic arterial buffer response) compensating for an IAP-induced decrease in portal blood flow or by the release of vasoactive Insulin as glucose is absorbed from the dialysis fluid (Fig. 7). Also notice that older subjects might be more susceptible to IAP induced blood flow effects in the abdominal region and potential splanchnic ischemia because of reduced Qh with increasing age (Fig. 6).

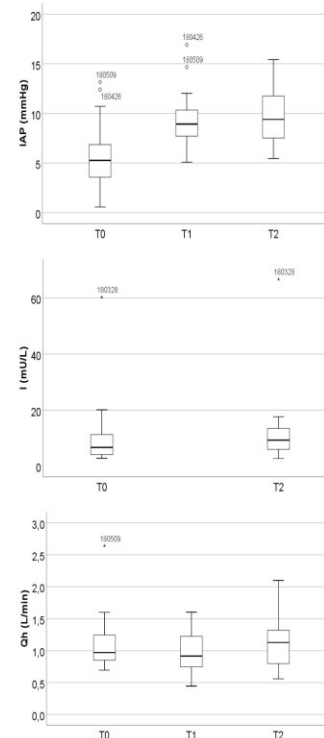


Fig. 7 Intraabdominal pressure (IAP), plasma insulin concentration (I) and liver perfusion (Qh) during the PET

Conclusion: The results of this study confirm the generally held belief of PD as a hemodynamically gentle treatment mode with only mild effects on hepato-splanchnic perfusion. Further research could identify patient groups more vulnerable to hemodynamic alterations found to be induced by PD.

Literaturverzeichnis

1. Priebe B, Seethaler J, Fischer U, Kozyga K, Ivansits S, Schleicher B, et al. Transplant-Jahresbericht 2017. Wien: Gesundheit Österreich GmbH; 2018.
2. Kramar R. Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister Nierenersatztherapie in Österreich 2016. Wien: Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister; 2017.
3. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Gerd Herold; 2018.
4. Kurtz A, Wagner C. Niere und Salz-/Wasserhaushalt. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, editors. Duale Reihe Physiologie. 2. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 280-333.
5. Jörres A. Akutes Nierenversagen und nephrologische Intensivmedizin. In: Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Kunzendorf U, Alscher MD, editors. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. 6. Stuttgart: Thieme; 2015. p. 473-509.
6. Wetzels E, Colombi A, Dittrich P, Gurland HJ, Kessel M, Klinkmann H. Hämodialyse, Peritonealdialyse, Membranplasmapherese und verwandte Verfahren. Berlin: Springer; 1968.
7. Zawada ETJ. Indications for dialysis. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 2nd ed. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 3-9.
8. Sorkin MI, Diaz-Buxo JA. Physiology of peritoneal dialysis. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 2nd ed. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 245-61.
9. Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 2nd ed. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 149-68.
10. Leehey DJ, Daugirdas JT. Complications other than peritonitis. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 2nd ed. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 363-6.
11. Bargman JM. Hernias, leaks, and encapsulating peritoneal sclerosis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015. p. 513-20.
12. Szeto CC, Li PK, Leehey DJ. Peritonitis and exit-site infection. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 490-512.
13. Blake PG, Daugirdas JT. Adequacy of peritoneal dialysis and chronic peritoneal dialysis prescription. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015. p. 464-82.
14. Van Stone JC, Daugirdas JT. Physiologic principles. In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. Handbook of dialysis. 2nd ed. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 13-29.
15. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):463-91.
16. Muscelli E, Emdin M, Natali A, Pratali L, Camastra S, Gastaldelli A, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2084-90.
17. McIntyre CW. Hemodynamic effects of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2011;31 Suppl 2:S73-6.
18. van Veen S, Frolich M, Chang PC. Acute hyperglycaemia in the forearm induces vasodilation that is not modified by hyperinsulinaemia. *Journal of human hypertension*. 1999;13(4):263-8.
19. McKinnon W, Aaronson PI, Knock G, Graves J, Poston L. Mechanism of lactate-induced relaxation of isolated rat mesenteric resistance arteries. *J Physiol*. 1996;490 (Pt 3):783-92.
20. Selby NM, Fialova J, Burton JO, McIntyre CW. The haemodynamic and metabolic effects of hypertonic-glucose and amino-acid-based peritoneal dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):870-9.
21. Selby NM, Fonseca S, Hulme L, Fluck RJ, Taal MW, McIntyre CW. Hypertonic glucose-based peritoneal dialysate is associated with higher blood pressure and adverse haemodynamics as compared with icodextrin. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1848-53.
22. Boon D, Bos WJ, van Montfrans GA, Krediet RT. Acute effects of peritoneal dialysis on hemodynamics. *Perit Dial Int*. 2001;21(2):166-71.
23. Granger DN, Ulrich M, Perry MA, Kvietys PR. Peritoneal dialysis solutions and feline splanchnic blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1984;11(5):473-81.
24. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. In: Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Berlin: De Gruyter; 2012. p. 427-696.
25. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol*. 2010;16(48):6046-57.
26. Muckart DJJ, Ivatury RR, Leppäniemi A, Smith RS. Definitions. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. Abdominal compartment syndrome. Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 8-18.

27. Al-Hwiesh A, Al-Mueilo S, Saeed I, Al-Muhanna FA. Intra-abdominal pressure and intra-abdominal pressure: are they the same? *Perit Dial Int.* 2011;31(3):315-9.
28. Mertens zur Borg IRAM, Verbrugge SJC, Olvera CI. Intra-abdominal hypertension and the respiratory system. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome.* Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 105-18.
29. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med.* 2005;33(2):315-22.
30. Fernandes Bonfim R, Grigório Goulart A, Fu C, Torquato J. Effect of hemodialysis on intra-abdominal pressure. *Clinics (São Paulo, Brazil).* 2007;62(2):145-50.
31. Durand PY. Measurement of intra-abdominal pressure in pd patients. *Perit Dial Int.* 2005;25(4):333-7.
32. Fischbach M, Terzic J, Laugel V, Escande B, Dangelser C, Helmstetter A. Measurement of hydrostatic intra-abdominal pressure: a useful tool for the improvement of dialysis dose prescription. *Pediatric Nephrology.* 2003;18(10):976-80.
33. Zetkin M, Schaldach H. Zetkin/Schaldach Lexikon der Medizin. Köln: Fackelträger GmbH; o. J.
34. Cheatham ML, Malbrain MLNG. Abdominal perfusion pressure. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome.* Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 69-81.
35. Cheatham ML, Malbrain MLNG. Intra-abdominal hypertension and the cardiovascular system. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome.* Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 89-104.
36. Ivarsen P, Povlsen JV, Jensen JD. Increasing fill volume reduces cardiac performance in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):2999-3004.
37. Kong CH, Raval U, Thompson FD. Effect of 2 liters of intra-abdominal dialysate on the cardiovascular system. *Clin Nephrol.* 1986;26(3):134-9.
38. Selby NM, Fonseca S, Hulme L, Fluck RJ, Taal MW, McIntyre CW. Automated peritoneal dialysis has significant effects on systemic hemodynamics. *Perit Dial Int.* 2006;26(3):328-35.
39. Verbeke F, Van Biesen W, Pletinck A, Van Bortel LM, Vanholder R. Acute central hemodynamic effects of a volume exchange in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008;28(2):142-8.
40. Wanic-Kossowska M. Effect of peritoneal dialysis and hemodialysis on respiratory function in patients with chronic renal failure. *Pol Arch Med Wewn.* 1991;85(5):303-11.
41. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit Care Med.* 1997;25(3):496-503.
42. Citerio G, Berra L. Intra-abdominal hypertension and the central nervous system. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome.* Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 144-56.
43. Isshiki R, Kobayashi S, Iwagami M, Tsutumi D, Mochida Y, Ishioka K, et al. Cerebral blood flow in patients with peritoneal dialysis by an easy z-score imaging system for brain perfusion single-photon emission tomography. *Ther Apher Dial.* 2014;18(3):291-6.
44. Ivatury RR, Diebel LN. Intra-abdominal hypertension and the splanchnic bed. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome.* Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 129-37.
45. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma.* 1997;43(5):852-5.
46. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma.* 1992;33(1):45-9.
47. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma.* 1992;33(2):279-83.
48. Schilling MK, Redaelli C, Krahenbuhl L, Signer C, Buchler MW. Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 1997;184(4):378-82.
49. Grant C, Harrison L, Hoad C, Marciani L, Cox E, Buchanan C, et al. Endotoxemia in peritoneal dialysis patients: a pilot study to examine the role of intestinal perfusion and congestion. *Perit Dial Int.* 2017;37(1):111-5.
50. Grzegorzewska A, Sliwowski A. Peritoneal blood flow, peritoneal transfer and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pol Merkuri Lekarski.* 1997;3(15):122-5.

51. Fox SD, Leyboldt JK, Henderson LW. Visceral peritoneum is not essential for solute transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1991;40(4):612-20.
52. Sugrue M, Hallal A, D'Amours S. Intra-abdominal hypertension and the kidney. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 119-28.
53. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Bisa M, Boldrini A, Consani G, et al. Postoperative intra-abdominal pressure and renal function after liver transplantation. *Arch Surg.* 2003;138(7):703-6.
54. Onitsuka T, Koga Y, Shibata K, Maeda T, Ishii K, Matsuzaki Y, et al. The effects of intra-abdominal pressure on regional renal blood flow during peritoneal dialysis. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1985;86(12):1632-9.
55. DG-GmbH. Fachinformation: VERDYE 5 mg/ml Injektionszubereitung 25 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [Online] 2016 [Available from: <https://www.pharmazie.com/graphic/A/49/1-25749.pdf>].
56. Morales MC, Freire V, Asumendi A, Araiz J, Herrera I, Castiella G, et al. Comparative effects of six intraocular vital dyes on retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):6018-29.
57. Sugie T. Sentinel lymph node biopsy using ICG fluorescence navigation method. *Nihon Rinsho.* 2012;70 Suppl 7:369-72.
58. Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplantation Proceedings.* 2006;38(3):801-2.
59. Kawai C, Yamashita K, Takatsu T. Measurement of cardiac output using indocyanine green and its clinical application. *Saishin Igaku.* 1968;23(9):1955-65.
60. Ribitsch W, Schreiner PJ, Uhlmann M, Schilcher G, Stadlbauer V, Horina JH, et al. Splanchnic ischemia is unlikely to occur with moderate ultrafiltration during hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013;28(suppl_1):i249-i57.
61. Kuntz DH, Femfert U, May B. Leber und Alter: Einfluß des Lebensalters auf Leberfunktion und Arzneimittelmetabolismus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DEUT MED WOCHENSCHR.* 1987;112(19):757-9.
62. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *Journal of hepatobiliary-pancreatic surgery.* 2005;12(1):16-22.
63. Zierler K. Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir. *Annals of Biomedical Engineering.* 2000;28(8):836-48.
64. Lassen NA, Henriksen O, Sejrsen P. Indicator methods for measurement of organ and tissue blood flow. In: Shepherd JT, Abboud FM, Geiger SR, editors. *Handbook of physiology: section 2: the cardiovascular system*. Bethesda, MD: American Physiology Society; 1983. p. 21-64.
65. Orth VH, Rehm M, Haller M, Thiel M, Finsterer U. Die Messung des Blutvolumens - aktueller Stand. *Anaesthesist.* 2001;50(8):562-8.
66. Goy RWL, Chiu JW, Med M, Loo CC. Pulse dye densitometry: a novel bedside monitor of circulating blood volume. *Ann Acad Med Singapore.* 2001;30:192-8.
67. Nihon-Kohden. Dey densitogram analyzer operator's manual. In: Nihon-Kohden, editor. Tokyo. 2001.
68. Buclin T, Nicod M, Kellenberger S. Pharmacokinetics - an online resource for students [Online] Lusanne. 2009 [Available from: <https://sepia.unil.ch/pharmacology/index.php?id=100>].
69. Rowell LB, Blackmon JR, Bruce RA. Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man. *J Clin Invest.* 1964;43:1677-90.
70. Sakka SG, van Hout N. Relation between indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients. *Intensive care medicine.* 2006;32(5):766-9.
71. Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, Masuda J, Fuse M, Kobayashi N, et al. Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye densitometry. *Journal of clinical monitoring.* 1997;13(2):81-9.
72. Nic M, Jirat J, Kosata B, Jenkins A. Beer-Lambert law. In: McNaught AD, Wilkinson A, editors. *IUPAC Compendium of chemical terminology*. 2nd. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2006.
73. Malbrain MLNG, Jones F. Intra-abdominal pressure measurement techniques. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain MLNG, Sugrue M, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 19-68.
74. Durand PY, Chanliau J, Gamberoni J, Hestin D, Kessler M. Routine measurement of hydrostatic intraperitoneal pressure. *Adv Perit Dial.* 1992;8:108-12.

75. Durand PY, Chanliau J, Gamberoni J, Hestin D, Kessler M. Measurement of hydrostatic intraperitoneal pressure: a necessary routine test in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1996;16 Suppl 1:S84-7.
76. Wu GG, Oreopoulos DG. Assessing peritoneal ultrafiltration and solute transport In: Daugirdas JT, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 2nd ed. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 328-37.
77. Twardowski ZJ. The fast peritoneal equilibration test. *Seminars in Dialysis.* 1990;3(3):141-2.
78. Twardowski ZJ, Nolph KD, Prowant B, Ryan L, Moore H, Nielsen M. Durchführung des Äquilibrationstests für die Peritonealdialyse (PET). *Dialysis Clinic Inc.* 1990.
79. Hoth M, Wischmeyer E. Herz. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissner S, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie. 2.* Stuttgart: Thieme; 2012.
80. Penaz J, Voigt A, Teichmann W. Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Z Gesamte Inn Med.* 1976;31(24):1030-3.
81. Brittain JM, Busk TM, Moller S. Validation of non-invasive haemodynamic methods in patients with liver disease: the Finometer and the Task Force Monitor. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017.
82. Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ, van Vollenhoven E, Weeda HW, de Wit B, et al. Evaluation of the Penaz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic Res Cardiol.* 1984;79(5):598-609.
83. Burton RF. Estimating body surface area from mass and height: theory and the formula of Du Bois and Du Bois. *Ann Hum Biol.* 2008;35(2):170-84.
84. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018.
85. Lehner T, Ribitsch W, Sauseng N, Rosenkranz AR, Schneditz D. Hepatic and systemic perfusion during peritoneal dialysis: ERA-EDTA; 2019 [Available from: <https://www.enp-era-edta.org/presentation/34662>].