
Diplomarbeit

**Reaktion des Glucose- und Insulinsystems
bei oraler Glucosezufuhr während der
Hämodialyse**

eingereicht von

Gerson HARTER

Mat.Nr.: 0433414

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Physiologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Daniel Schneditz

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am:

Unterschrift

Vorwort

Diese Diplomarbeit entstand in einem mehr als ein Jahr andauernden Arbeitsprozess, der sich von April 2009 bis Dezember 2010 erstreckte. Konzipiert wurde diese Arbeit als eine klinische Studie, die während der Routinearbeit auf der Dialysestation des Landeskrankenhauses in Graz durchgeführt wurde. Als Ansprechpersonen standen sowohl der Hauptbetreuer, Professor Daniel Schneditz als auch der Vorstand der Dialyseeinheit, Professor Sabine Horn und deren Team zur Verfügung.

Die Studiendaten wurden zweimal wöchentlich um 5 Uhr 30 beginnend bis 11 Uhr und abends von 17 Uhr 30 bis 23 Uhr erhoben. Die Protokollierung und Verarbeitung der erhobenen Daten und Materialien wurden direkt vor Ort in einem eigens installierten Raum durchgeführt, wenn nötig wurden diese dem Datenschutz entsprechend archiviert.

Im Anschluss an die 9-wöchige Studie wurden erste Zwischenergebnisse ausgewertet.

Als ein weiterer Teil wurden die Ergebnisse, die im Rahmen der Diplomarbeit zustande kamen, am österreichischen Nephrologenkongress Anfang 2010 in Salzburg präsentiert.

Anschließend wurden die vorliegenden Ergebnisse bis Dezember 2010 zu Papier gebracht und somit die Diplomarbeit beendet.

Danksagung

Die vorliegende Diplomarbeit wäre in dieser Form niemals ohne die Unterstützung einiger Personen entstanden. In diesem Sinne möchte ich mich recht herzlich bei folgenden Personen bedanken.

Als ersten würde ich gerne Herrn Professor Daniel Schneditz danken, der mir im wahrsten Sinne des Wortes zu jeder Zeit der Diplomarbeit, sei es während der Studie oder eben in der Zeit in der die Daten zu Papier gebracht werden mussten, mit Rat und Tat zur Seite stand.

Durch die fabelhafte Betreuung über die gesamte Zeit, die die Diplomarbeit beansprucht hat, durften wir die Luft des wissenschaftlichen Arbeitens schnuppern und konnten einen Einblick in für uns völlig neue Themen erlangen.

Alleine die Tatsache, in so einem renommierten Team mitarbeiten zu dürfen, war schon eine nicht unwesentliche Erfahrung und gerade aus diesem Grund fiel es auch durchwegs leicht, die teilweise doch harte Doppelbelastung durch die Studie und den universitären Alltag, die oft gleichzeitig abliefen, zu schultern.

Lobenswert sei noch die Art und Weise erwähnt, mit der Professor Schneditz seine Diplomanden betreut. Gerade die regelmäßigen Treffen, bei denen Schwierigkeiten und Probleme besprochen werden konnten, waren als Grundstein für das Verständnis der Thematik wesentlich. Auch die Herangehensweise an Problemstellungen jeglicher Art bleibt mir als eine unvergessliche Erinnerung zurück.

Großer Dank gilt natürlich auch dem hervorragenden Team rund um Professor Schneditz, von dem wir beinahe täglich während der Studie unterstützt wurden und darüber hinaus auch Hilfestellungen erhielten. Ohne deren Hilfe hätten wir sicher erhebliche Startschwierigkeiten gehabt, aber wir hatten das Glück, von allen mit sehr viel Geduld in die Laborarbeit und den organisatorischen Ablauf einer Studie eingewiesen zu werden. Auf diesem Wege möchte ich mich auch noch recht herzlich bei Frau Ing. Edda Zierler und Frau Ing. Isolde Bachler und dem restlichen Laborpersonal bedanken.

Dankend müssen auch noch die uns an der Klinik betreuenden Personen - allen voran Professor Dr. Herwig Holzer und Professorin Dr. Sabine Horn, die uns die Arbeit am Patienten auf deren Station ermöglichten - erwähnt werden. Weiters bleibt mir noch den Assistenten der Nephrologie zu danken, die uns während der Routinearbeit auch jederzeit zur Verfügung standen.

Meinen Eltern möchte ich natürlich auch meinen Dank für die Unterstützung aussprechen. Sie haben mich während des gesamten Studiums tatkräftig unterstützt und es mir dadurch erst ermöglicht, unter derartigen Voraussetzungen zu studieren.

Zusammenfassung

Hintergrund/Ziele: Beinahe die Hälfte der Dialysepatienten leidet an Diabetes mellitus oder wird im Lauf der Zeit an der Dialyse an Diabetes mellitus erkranken, was für zukünftige Transplantationspatienten ein riesiges Problem darstellt. Einerseits verringert die Erkrankung die Lebensdauer des Spenderorgans, andererseits kann eine frühzeitige Diagnose die Überlebenszeit des Patienten verlängern. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung einer charakteristischen und reproduzierbaren Antwort des Glucose- und Insulinsystems bei Hämodialysepatienten durch eine orale Glucosegabe während der herkömmlichen Dialysebehandlung trotz der kontinuierlichen Glucoseelimination bei laufender Dialyse.

Methoden: Es wurden während der regulären Dialysebehandlung 75 g (417.16 mmol) Glucose an stabile, nicht-diabetische, erwachsene, chronische Dialysepatienten, verabreicht, wobei die Dialysatglucose konstant 1 g/L betrug. Die Glucose wurde 30 Minuten nach Beginn der Dialyse zugeführt, daraufhin wurden im 15-Minutentakt Proben aus dem arteriellen Teil und dem Dialysatausgang, des extrakorporalen Schlauchsystems entnommen, um für das zweistündige Messintervall Glucose- und Insulinwerte im Plasma und die Glucose im Dialysatausfluß zu erfassen. Zur Messung der Glucose- und Insulinkonzentrationen wurden Standardtechniken verwendet. Sämtliche Tests wurden zur Wochenmitte durchgeführt und in der darauffolgenden Woche wiederholt. Die durch die Dialyse entfernte Glucosemenge wurde mittels Massenbilanz über den Dialysator errechnet. Die Insulinantwort wurde durch den insulinogenen Index quantifiziert, der als Anstieg des Insulins bei einer bestimmten Glucosekonzentration definiert wird.

Resultate: Insgesamt wurden sieben Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei auf Grund der Messwiederholungen 14 Datensätze der endgültigen Datenauswertung zur Verfügung standen. Der effektive Blut- bzw Dialysatfluss betrug 308.21 ± 31.54 bzw. 538.67 ± 76.12 mL/min. Die Ein- bzw. Zweistundenglucosekonzentration betrug 10.30 ± 1.37 bzw. 8.73 ± 1.92 mmol/L. Diese Werte gelten als normal, verglichen zu den Standardwerten eines oralen Glucosetoleranztests. Die während des zweistündigen Beobachtungszeitraums durch die Dialyse entfernte Glucosemenge betrug $108.70 \pm 35.6D$ mmol. Demzu-

folge betrug der dialysierte Glucoseanteil 26.06 ± 8.90 % der oral zugeführten Glucosemenge. Der insulinogene Index betrug im Mittel 9.57 ± 2.49 U/mol mit einer Schwankungsbreite von 6.19 bis 14.16 U/mol, wobei die Resultate innerhalb eines Patienten reproduzierbar waren.

Schlussfolgerung: Eine standardisierte Glucosegabe während der Hämodialyse führt zu einer reproduzierbaren Insulin-Glucose-Beziehung (insulinogener Index) trotz der kontinuierlichen Entfernung von Glucose während der laufenden Dialyse. Der Test ähnelt dem herkömmlichen oralen Glucosetoleranztest und könnte daher von besonderem Interesse sein, um Dialysepatienten mit gestörter Glucosetoleranz während der Dialysebehandlung zu diagnostizieren.

Abstract

Background/Aims: Almost half of the dialysis population is diabetic or becomes diabetic on hemodialysis which causes major problems in case of future renal transplantation. On the one hand diabetes decreases the survival of kidney grafts, on the other hand a timely diagnosis of diabetic complications has the potential to improve overall patient outcome. The aim of this study was to examine whether a glucose load given orally during the regular hemodialysis treatment would be feasible to obtain a characteristic and reproducible response of the glucose insulin system in hemodialysis patients in spite of elimination of glucose by ongoing hemodialysis.

Methods: A load of 75 g (417.16 mmol) glucose was administered in non-diabetic, stable, and adult maintenance hemodialysis patients during their regular hemodialysis treatment using a constant dialysate glucose of 1 g/L. Glucose was ingested 30 min into dialysis and samples of blood were drawn from the arterial line and from the dialysate effluent in 15 min intervals for a duration of 2 h for the measurement of glucose and insulin levels in plasma and for the measurement of glucose in the dialysate outflow. Glucose and insulin concentrations were measured using standard techniques. Test were done during a midweek dialysis and repeated in the subsequent week. The mass of glucose removed by dialysis was computed from glucose mass balance measured across the dialyzer. The insulin response was quantified by the insulinogenic index measured as the slope between corresponding insulin and glucose concentrations.

Results: Seven patients were studied and each study was repeated once so that 14 data sets entered final analysis. Effective extracorporeal blood and dialysate flows were 308.21 ± 31.54 and 538.67 ± 76.12 mL/min, respectively. The 1 and 2 h plasma glucose concentrations were 10.30 ± 1.37 and 8.73 ± 1.92 mmol/L, respectively. These values are considered as normal when compared to the standard oral glucose tolerance test. The mass of glucose removed by dialysis during the 2 h observation phase was 108.70 ± 35.61 mmol. Thus, the fraction dialyzed was 26.06 ± 8.90 % of the amount delivered orally. The insulinogenic index was 9.57 ± 2.49 U/mol (range: 6.19 to 14.16) and reproducible within subjects.

Conclusion: The administration of a standardized amount of glucose during hemodialysis leads to a reproducible insulin to glucose relationship (insulinogenic index) in spite of continuous glucose removal by ongoing hemodialysis. The test resembles the oral glucose tolerance test done without hemodialysis and could be of interest to screen for patients with impaired glucose tolerance while they are treated by hemodialysis.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	III
Danksagung	IV
Zusammenfassung	VI
Abstract	VIII
Inhaltsverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XII
Glossar	XIII
Abbildungsverzeichnis	XIV
Tabellenverzeichnis	XV
1 Einleitung	1
1.1 Die Änderung der Gesellschaftsstruktur und ihre Auswirkungen auf die moderne Medizin.....	1
1.2 Geschichte der Nierenersatztherapieverfahren.....	2
1.3 Derzeitige Möglichkeiten der Nierenersatztherapie	8
1.3.1 Indial-Schulung	8
1.4 Hämodialyse	9
1.5 Peritonealdialyse.....	10
2 Probanden, Material und Methoden	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Probanden.....	14
2.2.1 Einschlusskriterien	14
2.2.2 Ausschlusskriterien	14
2.3 Versuchsablauf.....	15
2.3.1 Dialysemaschinen und Dialysatoren	15
2.3.2 Verwendete Dialysekonzentrate und Verbrauchsmaterialien.....	15
2.3.3 Testbedingungen	16
2.3.4 Testverfahren.....	16
2.3.4.1 Oraler Glucosetoleranztest.....	16
2.3.5 Behandlung der Blutproben	16
2.3.6 Zusätzliche Erhebungen und Untersuchungen	17
2.4 Bestimmungsmethoden.....	18
2.4.1 Glucose, Elektrolyte	18
2.4.2 Hämatokrit	18
2.4.3 Insulin	18
2.5 Berechnungen.....	18
2.5.1 Glucose-Clearance	18
2.5.2 Body Mass Index	20
2.5.3 Plasmafluss	20
2.5.4 Insulinogener Index.....	20
2.6 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse – Resultate	22
3.1 Versuchsbedingungen.....	22
3.2 Glucose- und Insulinkonzentrationen im Verlauf	23
3.3 Verlauf des Insulins	24
3.4 Reproduzierbarkeit.....	25

3.5	2-Stundenwert der Glucose vs. insulinogener Index	26
3.6	Diagramme im Detail	28
	3.6.1 Fußpunkte	28
	3.6.2 Steilheit der Geraden	28
4	Diskussion	30
4.1	Der herkömmliche orale Glucosetoleranztest.....	31
4.2	Der in der Studie verwendete orale Glucosetoleranztest	31
4.3	Inwiefern ist der in der Studie angewandte Test mit dem herkömmlichen oGTT vergleichbar?.....	32
4.4	Insulinogener Index - Stärken und Schwächen	32
4.5	Unerwartete Resultate.....	33
4.6	Limitierungen der Studie	34
4.7	Die Rolle der Splanchnikusdurchblutung für die gastrointestinale Glucoseaufnahme	34
4.8	Welche Rolle spielt der Inkretineffekt in der Glucoseaufnahme?	35
4.9	Vorteile der neuen Methode?	35
4.10	Was gehört verbessert?	36
4.11	Brauchbarkeit des Tests?.....	36
4.12	Zukunft der Dialysepatienten - Prävention und Innovation?	37
5	Conclusio	38
6	Literaturverzeichnis	39
7	Lebenslauf	44

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under the curve
BMI	Body-mass-index
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
erforderl.	erforderlich
et al.	und andere
etc.	et cetera
kg	Kilogramm
LKH	Landeskrankenhaus
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
od.	oder
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
op.	operativ
r	Umdrehungen
u.	und
vgl.	vergleiche
Vol.	Volumen
z.B.	zum Beispiel
z.t.	zum Teil
zugängl.	zugänglich
zw.	zwischen

Glossar¹

Body-mass-index: international gebräuchlicher anthropometrischer Index zur Beurteilung des Ernährungsstatus u. des Körpergewichts aus dem Quotienten von Körpermasse in kg u. dem Quadrat der Körpergröße in m (kg/m^2)

Bolus: Große Arzneistoffmenge, die (schnell) appliziert wird

Cimino-Shunt: Op. als subkutane arteriovenöse Fistel angelegte Kurzschlussverbindung zwischen einer gut zugängl. Extremitätenarterie u. -vene, die eine ausreichende Blutentnahme für den zur Durchführung einer Hämodialyse erforderl. extrakorporalen Blutkreislauf ermöglicht

Diffusion: Bewegung eines Stoffs zum Ort seiner niedrigeren Konzentration

Extracorporaler Kreislauf: Mit dem Blutkreislauf verbundenes, blutführendes künstl. System außerhalb des Körpers

Hämatokrit: prozentualer Anteil zellulärer Bestandteile am gesamten Blutvolumen (Einheit: $\text{Vol.}\% \times 0,01$ od. l/l)

Hämodialyse: Extrakorporales Blutreinigungsverfahren zur Dialyse-Behandlung

Hyperinsulinämie: Relativ erhöhte Insulinkonzentration; pathogenet. Teilkomplex des metabolischen Syndroms als Folge mangelnder Insulinwirkung (Insulinresistenz);

Osmose: setzt man zw. einer Lösung u. reinem Lösungsmittel (z.B. Wasser) eine semipermeable (d.h. nur für das Lösungsmittel durchlässige) Membran als Trennwand ein, so wandert das Lösungsmittel durch die Membran in die (konzentriertere) Lösung

Peritonealdialyse: Intrakorporales Blutreinigungsverfahren zur Entfernung harnpflichtiger Substanzen, hydrophiler Giftstoffe und Wasser.

Shunt: Kurzschlussverbindung zwischen Blutgefäßen bzw. Gefäßsystemen

¹ {Psyhyrembel 2010 #33}

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arterieller Glucoseverlauf.....	23
Abbildung 2: Insulinverlauf.....	24
Abbildung 3: Insulin und Glucosekonzentration	25
Abbildung 4: Insulinogener Index und 2h Glucose Wert.	26
Abbildung 5: Insulin und Glucosekonzentration sämtlicher Patienten	27
Abbildung 6: Einzelpatientenübersicht und Zusammenfassung	29
Abbildung 7: Insulin und Glucosekonzentration	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich Hämodialyse vs. Peritonealdialyse	12
Tabelle 2: Patientencharakteristik (n=14)	22
Tabelle 3: Dialysebedingungen (n=14)	22

1 Einleitung

1.1 *Die Änderung der Gesellschaftsstruktur und ihre Auswirkungen auf die moderne Medizin*

Aufgrund der Überalterung der Gesellschaft, die in den nächsten Jahren drastisch zunehmen wird, ist gerade die moderne Medizin einem starken Wandel unterworfen. Ökonomische Aspekte werden in der Medizin des 21. Jahrhunderts eine entscheidende Rolle spielen und auch schon jetzt ist eine Tendenz in diese Richtung zu spüren.²

Es gilt Systeme zu entwickeln, die bei maximaler Qualität noch leistbar bleiben. Unter diesem Aspekt stellt sich auch die Frage, inwieweit eine Diagnostik, die zur Früherkennung von vermeidbaren Erkrankungen beziehungsweise deren Folgeerscheinungen dient, sinnvoll erscheint.³

Unter Berücksichtigung der prophezeiten demographischen Daten ist das eher ein schwieriges Vorhaben, aber keineswegs unmöglich.

In vielen Fachgebieten der Medizin gibt es noch Einsparungspotenzial und auch in einigen Bereichen könnte schon die Besinnung auf altbewährte Techniken eine spürbare Entlastung bringen, wobei es abzuwägen gilt, welche Untersuchungen indiziert sind und auf keinen Fall ausgesetzt werden können und auf welche aufgrund mangelnder Aussagekraft ohne weiteres verzichtet werden kann.⁴

Die in dieser Arbeit beschriebene Technik versucht genau dieses, eine eigentlich alte, aber gut bewährte Technik, einen oralen Glucosetoleranztest, in ein neues Setting zu integrieren und damit eine Aussage über den Zustand des Patienten treffen zu können. Als Ziel bleibt die Früherkennung beziehungsweise die Verhinderung von Folgeerkrankungen von Hämodialysepatienten, insbesondere von Diabetes mellitus gefährdeten Patienten.

² {Schieppati A 2005 #15}

³ {Agarwal SK. 2005 #16}

⁴ {Armstrong KA 2006 #4}

1.2 Geschichte der Nierenersatztherapieverfahren

Bereits der aus dem Griechischen stammende in der Medizin durchaus gebräuchliche Begriff der Urämie, zu deutsch „Harn im Blut“ , lässt darauf schließen, dass bereits vor tausenden Jahren die Problematik des Nierenversagens bekannt war, jedoch gibt es kaum Überlieferungen von Therapieversuchen oder ersten Vorläufern der Dialyseverfahren wie wir sie heute kennen. Es ist aber anzunehmen, dass sich bereits zur damaligen Zeit die schlauesten Köpfe mit dieser Thematik beschäftigt haben, jedoch verließ man sich vom Mittelalter bis in die Neuzeit auf Aderlässe und Einläufe, die keine wesentliche Verbesserung der Situation bringen. Nierenerkrankungen, die mit einer Urämie einhergehen, blieben unheilbar.

Erst zum Beginn des 20. Jahrhunderts konnten die ersten Therapieansätze in konkrete und erfolgsversprechende Konzepte umgewandelt werden.

Die Dialyse steckte noch in den Kinderschuhen beziehungsweise im Tierversuchsstadium. Erste Versuche an Menschen scheiterten kläglich, viele Menschen starben; die Systeme waren schlicht und einfach noch zu wenig ausgereift und zu wenig effizient.

Die Begriffe Diffusion und Osmose, die als Grundlagen für das heutige Dialyseprinzip gelten, wurden zur damaligen Zeit heftigst beforscht und wurden dadurch ausreichend verstanden, um diese für die Technik nutzbar machen zu können.

Federführend tat sich in diesem Bereich ein schottischer Wissenschaftler hervor, Thomas Graham, der dadurch auch von etlichen als Vater der Dialyse bezeichnet wird.

Aber auch Adolf Fick steuerte mit dem Fick'schen Gesetz und der Beschreibung der Diffusion einen nicht unwesentlichen Teil für die Entwicklung der Dialyse bei.

Mitte der 40er-Jahre des vorigen Jahrhunderts gelang es, aufgrund des technologischen Fortschrittes, einen Patienten erfolgreich der Dialyse zuzuführen. Der erste Patient überlebte eine Blutwäsche. Dieser Erfolg wurde in der Welt der Medizin gefeiert und markierte auch einen Wendepunkt in der Geschichte der Dialyse. Es wurde erstmals an die Wirksamkeit der Blutwäsche geglaubt, was sowohl den Eifer der Wissenschaftler schürte als auch das Interesse der pharmazeutischen Industrie. Es wurde einfacher, Geld für die Dialysenforschung zu lukrieren.

Die Zeitrechnung der modernen Dialyse beginnt mit dem Jahr 1913, in dem John Abel im Tierexperiment erste Erfolge mit Dialyseverfahren feiern kann. Er benutzte ganz simpel aufgebaute Zellulosemembranen, um das Blut von den toxischen Stoffwechselendprodukten zu reinigen. Abel löste im Lauf seiner Versuche auch das Problem der unerwünschten Gerinnung innerhalb seiner Apparatur, indem er auf eine bereits als gerinnungshemmend identifizierte Substanz namens Hirudin zurückgriff. Hirudin ist als natürlich vorkommende gerinnungshemmende Substanz bekannt und wurde damals aus dem Speichel von Blutegeln gewonnen.

Die stetige Weiterentwicklung machte in den späten 1920er-Jahren die ersten Therapieversuche an Menschen möglich. Jedoch waren die damaligen Versuche noch zu uneffektiv, alle Patienten verstarben. Es galt die Methodik zu verbessern. Im Zuge dieser Verbesserung wechselte Georg Haas die gerinnungshemmende Substanz Hirudin gegen Heparin und konnte so bezüglich Verträglichkeit der Dialyse einiges verbessern. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die Substanz aus Säugtieren aufwändigst isoliert und war dadurch nicht in großen Mengen verfügbar. Es brauchte weitere 25 Jahre bis im Jahr 1945 dem Holländer Willem Kolff Bemerkenswertes gelang. Er vollbrachte das Kunststück, dem ersten Menschen der Geschichte mit seiner Behandlung das Leben zu retten. Der erste Patient überlebte eine Dialyse. Ein großer Schritt der kurativen Nierenersatztherapie war geschafft und viele Zweifler verstummten.

Wie so oft in der Geschichte von großartigen Entwicklungen spielte der zweite Weltkrieg auch hier eine entscheidende Rolle. Zuerst blieb die Weiterentwicklung in den Kriegswirren stecken, doch gegen Ende des Krieges konnten einige Soldaten, die lebensgefährlich verletzt worden waren, der Weiterentwicklung auf die Sprünge helfen.

So entschlossen sich Ärzte in Ermangelung anderer Möglichkeiten schwer verletzte Soldaten, die gleichzeitig mit einem akuten Nierenversagen zu kämpfen hatten, der Dialysetherapie zuzuführen. Etliche Soldaten erlagen ihren schweren Verletzungen, aber es gelang doch bei einigen wenigen diese zu kurieren.

In den letzten Jahren des Zweiten Weltkrieges wurde ein weiteres, nicht unwesentliches Kapitel der Dialysegeschichte geschrieben. Dem Schweden Nils Alwall gelang die Entwicklung eines Dialysators mit Ultrafiltrationsfunktion. Er beschäftigte sich eingehend mit dem Problem, da es bei den Vorgängern der Dialysatoren nur möglich war Toxine zu dialysieren. Er wollte aber auch Plasmawasser, das im

Patienten zurückblieb, filtrieren. So entwickelte er eine Apparatur, in der er auf der Membranseite, wo sich das Dialysat befand, einen Unterdruck anlegen konnte. Seine Idee war so simpel wie genial. Alwall wollte einfach Plasmawasser mittels eines Vakuums auf der Dialysatseite absaugen.

Um chronischen Dialysepatienten eine Dauertherapie zukommen zu lassen, gab es aber noch ein weiteres Problem, das zuvor gelöst werden musste.

Damals wurden noch abenteuerliche Zugänge zu den Blutgefäßen der Patienten gelegt, unter anderen auch Konstruktionen aus Glas. Diese waren aber alle aufgrund der großen Infektionsrate für keine langen Zeiträume zu gebrauchen.

Chronisch nierenkranke Patienten starben oft an den Infektionen, die an den Blutzugängen entstanden, sich dann infolgedessen auf dem Blutwege schnell ausbreiteten und dadurch kaum beherrschbar waren. Septische Erkrankungen gehörten zum Alltag der damaligen Dialyse.

Aufgrund dieser Problematik entwickelten die Amerikaner den heute noch gebräuchlichen Shunt, damals noch eine Blutgefäßverbindung außerhalb des Körpers.

Die Brücke von Einzelbehandlungen zu Serienbehandlungen, die jetzt auch über Monate geführt werden konnten, war geschlagen. Chronische Nierenpatienten konnten ab 1960 ob dieser Innovation aufatmen.

Die bahnbrechende Idee, eine Arterie mit einer Vene zu verbinden und diese Kurzschlussverbindung als Dialysezugang zu nutzen, hatte jedoch der Italiener Cimino und dessen Mitstreiter. Auch heute noch wird diese Technik als Maßstab in der Dialyse gesehen und sehr oft verwendet.

Die Erschaffung eines kontinuierlichen Blutreservoirs, das durch die Aussackung einer Vene als Folge des hohen arteriellen Druckes entsteht, war von sehr großer praktischer Bedeutung. Die Zahl der Infektionen an den Zugangsstellen sank dramatisch.

In den folgenden Jahren spielten die USA, insbesondere eine Klinik in Seattle, die Hauptrolle in der Dialysetherapie. Aufgrund des Tatendrangs dieser Gruppen und deren Erfahrungen konnten immer neuere und qualitativ hochwertigere Dialysatoren hergestellt werden. In diesem Zusammenhang sind besonders auf Hohlfasertechnik basierende Dialysatoren zu nennen. Diese verfügen über eine vergrößerte Oberfläche, die für die Dialyse zur Verfügung steht und können industriell ob ihrer Einfachheit in größeren Stückzahlen hergestellt werden.

Diese Technik hat sich bis heute nicht wesentlich verändert, allein die Materialien wurden in vielen Fällen durch synthetische ersetzt.⁵

All jene Errungenschaften wären natürlich ohne die genannten großartigen Persönlichkeiten unmöglich gewesen, aber der Fokus der Wissenschaft im Bereich der Dialyseverfahren dürfte im 21. Jahrhundert eher auf der Verbesserung der Quantität der Dialysen liegen, da die Technik qualitativ relativ ausgereift erscheint. Aufgrund der demographischen Entwicklung, der Überalterung der Gesellschaft, wird die Dialyse zentral in die Medizin eingebaut werden und vielleicht auch eine tragende Rolle im Gesundheitssystem spielen.

⁵ {Fresenius medical care 2007 #31}

Chronologie Kompakt

Beginn des 20. Jahrhunderts

Erste Dialyse-Systeme im Tierversuchsstadium.

20er Jahre

Erste Versuche, Menschen zu dialysieren. Vorhandene Systeme sind noch zu wenig ausgereift, viele Menschen sterben, da die entgiftende Wirkung noch zu gering ist.

40er Jahre

Sensationellerweise überlebt ein Patient eine Blutwäsche, die Zweifel an dem Verfahren schwinden langsam.

60er Jahre

Es beginnen die ersten Versuche, Patienten mit chronischen Nierenversagen der Nierenersatztherapie zu zuführen. In Amerika kann ein Patient elf Jahre an der Dialyse geführt werden ehe er eines natürlichen Todes verstirbt.

70er Jahre

Das Dialyseverfahren bleibt sehr komplex und verschlingt Unsummen von Geld, aus diesem Grund bleibt die Dialyse nur wenigen Glücklichen vorbehalten.

80er Jahre

Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre steht die Weiterentwicklung der Technik im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Es werden Dialysesysteme mit Ultrafiltrationsmöglichkeit auf den Markt gebracht. Dieser Fortschritt erleichtert die Steuerung der Dialyse ungemein; bis heute bleibt diese Technik der „gold standard“ bei einigen Dialyseverfahren.

90er Jahre

Die Qualität und die Behandlungsmöglichkeiten im Bereich der Dialyse werden stetig weiterentwickelt, die Patienten können schonender dialysiert werden.

21. Jahrhundert

Bis dato machte der maschinelle Fortschritt die Dialyse von großen Patientenzahlen leicht möglich: Es darf mit Spannung beobachtet werden, ob der Fortschritt mit der demographischen Entwicklung Schritt halten kann.

1.3 Derzeitige Möglichkeiten der Nierenersatztherapie

Das Landeskrankenhaus Graz bietet im Rahmen der Nierenersatztherapie verschiedene Konzepte an, die in Zusammenschau mit der Grunderkrankung, die eine solche Maßnahme nötig gemacht hat, und der Präferenz des einzelnen Patienten abgestimmt werden können.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, die sich im Grunde wieder auf zwei gebräuchliche Methoden reduzieren. Einerseits die durchaus bekannte Hämodialyse und deren verwandte Verfahren wie die Hämofiltration und andererseits die etwas weniger bekannte Peritonealdialyse, wobei es für Patienten, die bereits eine progrediente Nierenschwäche aufweisen und aller Voraussicht nach in den nächsten Monaten bis Jahren nierenersatztherapiepflichtig werden, die Möglichkeit gibt, eine Schulung zu besuchen, in der die Vor- und Nachteile der einzelnen Dialyseformen erläutert werden um dem Patienten im Rahmen der durch die Grunderkrankung gesetzten Grenzen eine Wahlmöglichkeit zu geben und auch einen Teil der Entscheidung selbst mit zu tragen, um die Zufriedenheit und dadurch auch die Güte der Therapie zu maximieren.

Im Rahmen dieser Schulung wird auch weiterhin auf die Wichtigkeit einer eiweißarmen Diät hingewiesen, um den Beginn einer Nierenersatztherapie möglichst weit hinauszuzögern.

Auf den folgenden Seiten wird genauer auf die Indialschulung und auch auf die einzelnen Möglichkeiten der Nierenersatztherapie eingegangen und die nötigsten Grundlagen erläutert.

1.3.1 Indial-Schulung

Ganz allgemein wird versucht, dem Patienten soviel Information wie möglich zukommen zu lassen, um eventuelle Zweifel oder Missverständnisse aufzuklären und dem Patienten eine gewisse Sicherheit zu vermitteln. Begonnen wird mit grundlegenden anatomischen Fakten, wie etwa die Lage und Funktion der gesunden Niere, um Verständnis zu schaffen was passiert, wenn die Nieren progredient in ihrer Funktion nachlassen und eine Nierenersatztherapie, in welcher Form auch immer, notwendig wird. Im Rahmen der Schulung wird genau auf die Auswirkun-

gen einer schlechten Nierenfunktion hingewiesen und erläutert, wie sich das Verbleiben von nierenpflichtigen Substanzen auf den Organismus auswirkt und wie sich diese klinisch manifestieren. Es kommt beispielsweise zu Erbrechen und Durchfällen und es kann auch zu Appetitlosigkeit und Müdigkeit aufgrund der Toxizität der harnpflichtigen Substanzen kommen. Weiters wird auf die Wasserretention aufgrund der verminderten Ausscheidung hingewiesen, die sich oft als periphere Ödeme an den Unterschenkeln, Lidödemen oder auch durch eine erschwerte Atmung manifestierten. Des Weiteren wird auch auf die Zusammensetzung des Blutes, vor allem der Elektrolyte im Blut als auch dessen pH-Wert, in verständlicher Form eingegangen, um auf eventuelle Veränderungen, die lebensbedrohlich sein können, hinzuweisen. Phosphat, Natrium, Kalzium, Magnesium und Kalium stehen im Mittelpunkt und werden ob ihrer Wichtigkeit besonders beleuchtet. Ferner werden auch die zu erwarteten Folgen wie zum Beispiel der arterielle Hypertonus oder die renale Anämie, aufgrund der urämischen Grundsituation, erläutert. Die Folgen der Auslenkung dieser Elektrolyte aus dem physiologischen Bereich und diätetische Mechanismen um diese im physiologischen Bereich stabil halten zu können, werden ebenfalls angeschnitten. Ebenfalls einen Teil der Schulung nimmt die Erläuterung der Ursachen für Nierenerkrankungen ein. Oft gelingt es ob dieser Schulung, den Patienten die Angst zu nehmen, und sie verstehen besser welche Möglichkeiten es gibt trotz Nierenschwäche gesund zu leben.⁶

1.4 Hämodialyse

Bei diesem Nierenersatzverfahren handelt es sich um ein invasives, extrakorporales Verfahren zur Entfernung von nierenpflichtigen Substanzen aus dem Körper. Der extrakorporale Kreislauf bedient sich etlicher physikalischer Prinzipien wie der Filtration, Diffusion, Osmose und Konvektion. All diese Prinzipien werden in einem zentralen Bauteil, dem Dialysator, umgesetzt, wobei dessen Funktionsweise weitestmöglich der menschlichen Niere nachempfunden wurde.

Im zu- und abführenden Schlauchsystem stehen aus praktischen Gründen auch zahlreiche Abnahmestellen zur Verfügung. Diese werden im Routinebetrieb genutzt, um nicht invasive Kontrollen des Blutes durchzuführen.

⁶ {Michaela Hostniker 05.11.2010 #32}

Um flexibel auf die Nierenerkrankung des betroffenen Patienten reagieren und auch eine bestmögliche Therapie gewährleisten zu können, wird von der Industrie eine große Bandbreite an Dialysatoren angeboten.

Da sämtliche Materialien, von der Effusionsstelle über den Dialysator bis zur Infusionsstelle, von den Blutzellen als fremd erkannt werden, muss für eine ständige Antikoagulation innerhalb des Systems gesorgt werden. Um diese zu gewährleisten wird vor Beginn der Dialyse bereits eine antithrombotische Medikation in das Schlauchsystem eingebracht und zusätzlich während der Dialyse in regelmäßigen Abständen die Viskosität des Blutes innerhalb des Schlauchsystems sowohl optisch als auch wenn nötig labortechnisch kontrolliert. Ferner werden auch die Elektrolyte und andere Stoffwechselfparameter des Patienten beobachtet, um diese im Sinne der Homöostase im physiologischen Bereich zu halten. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf Kalium, Natrium, Kalzium und seitens des Stoffwechsels auf pH-Wert, Bikarbonat, Base-excess und den Hämatokrit gelegt.

Aufgrund der genannten Umstände ist für die Hämodialyse eine kontinuierliche medizinische Betreuung, in Form von pflegerischen Fachpersonal und auch Fachärzten, bereitzustellen.

1.5 Peritonealdialyse

Dieses Dialyseverfahren beruht auf einer intrakorporalen, semi-invasiven Technik, wobei das Peritoneum, unter Ausnützung dessen Diffusionsvolumens, als eine Art Ersatzniere verwendet wird. Grundsätzlich bedient sie sich ähnlicher physikalischer Prinzipien wie die Hämodialyse. Beispielsweise kommen Diffusion, Filtration oder Osmose zum Einsatz. Zu Beginn muss operativ ein Zugang zum Peritoneum gelegt werden. Es handelt sich hierbei um ein Schlauchsystem, welches periumbilical über drei bis vier Zentimeter die Haut untertunnelt, und dann mit einem Ende in der Bauchhöhle zum Liegen kommt. Das zweite Ende wird als Anschluss für die Dialyseflüssigkeit genutzt und endet frei im Bereich des Bauchnabels. Während eines Peritonealdialysezyklus wird Flüssigkeit in die Bauchhöhle geleitet und dort für einige Stunden belassen. In dieser Zeit reichert sich die Dialyseflüssigkeit mit den auszuscheidenden Stoffwechselprodukten an und wird zu Ende des Zyklus wieder aus dem Bauchraum entfernt. In der Praxis werden verschiedenste Arten von Zyklen angewandt, es gibt Regime, bei denen alle zwei Stunden für 30 Minuten dialysiert wird oder andere, wo einmal täglich acht Stunden über Nacht dialy-

siert wird. Der gesamte Zyklus kann praktischerweise zuhause vom Patienten selbstständig durchgeführt werden. Nur bei Komplikationen kann es nötig sein, ein medizinisches Zentrum aufzusuchen, um beispielsweise Infektionen des Schlauchsystems oder eine Dislokation des Katheters im Bauchraum nachzuweisen und diese zu korrigieren. Unglücklicherweise ist diese Dialyseform nur von begrenzter Dauer, da das Peritoneum sukzessive in seiner Funktionsweise als Filter nachlässt. Aus diesem Grund ist die Peritonealdialyse auf fünf bis zehn Jahre begrenzt.

Tabelle 1: Vergleich Hämodialyse vs. Peritonealdialyse

	Hämodialyse	Peritonealdialyse
System	Extrakorporal, invasiv	Intrakorporal, semi-invasiv
Physikalische Prinzipien	Filtration, Diffusion, Osmose, Konvektion	Filtration, Diffusion, Osmose
Zeitaufwand	3 Mal pro Woche 3 bis 4 Stunden	Alle 2 Stunden für 30 Minuten od täglich über Nacht 8 Stunden
Dialysedauer	Shuntabhängig, sonst unbegrenzt	Peritoneum abhängig 5 bis 10 Jahre
Mobilität des Patienten	An eine Maschine gebunden	Beinahe unbegrenzt
Handling	Nur durch medizinisches Fachpersonal	Eigenständig nach Einschulung
Infektionsgefahr	Gering	Etwas erhöht
Regelmäßige Kontrollen	Blickkontrolle vor jedem Dialysezyklus	Halbjährlich, wenn nötig öfter
Shuntanlage	Gefäßchirurgisch (Cimino-Shunt)	Abdominelle Chirurgie
Shuntkomplikationen	Thrombose	Infektion
Patientenalter	Eher älter	Eher jünger

2 Probanden, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde konzipiert, um die Glucosetoleranz von Dialysepatienten während der Dialyse zu untersuchen und eventuell Rückschlüsse auf deren Fähigkeit, Glucose zu verstoffwechseln, ziehen zu können. Die Glucose sollte den Probanden in Form eines handelsüblichen oralen Glucosetoleranztest (oGTT) verabreicht werden. In einem vorangegangenen Versuch war die Glucose parenteral in einem Bolus zugeführt worden. Die Ergebnisse waren damals reproduzierbar, die praktische Durchführung stellte sich jedoch für die klinische Routine als sehr aufwändig und nicht praktikabel heraus. Aus diesem Grund wurde versucht, eine in der Routine integrierbare Methode zu entwickeln, um Aussagen über den Glucosestoffwechsel eines Patienten machen zu können.

Um die Heterogenität der Ergebnisse in Grenzen zu halten, sollte jeder Patient in zwei aufeinander folgenden Wochen zur Wochenmitte Dialyse untersucht werden. Jeder Proband wurde entweder mittwochs oder donnerstags erstmalig vermessen, wobei versucht wurde, möglichst alle Messungen an aufeinander folgenden Wochen durchzuführen. Die gewonnenen Daten wurden direkt vor Ort labortechnisch aufbereitet und in einem für die Studie erstellten Protokoll festgehalten.

Im Rahmen des oralen Glucosetoleranztestes wurden, strikt dem Protokoll folgend, alle 15 Minuten Proben in Form von Blut bzw. Dialysatflüssigkeit aus dem extrakorporalen Dialyseschlauchsystem entnommen. Die Proben wurden hinsichtlich des Glucosegehaltes, der Elektrolyte und des Insulins im Labor ausgearbeitet und dokumentiert.

Das Studienkonzept wurde im Vorfeld der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vorgelegt und die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchung eingeholt. Weiters wurden die wichtigsten Eckpunkte der geplanten Vorhaben in einem Konzeptformular vor Beginn der Arbeiten festgehalten.

2.2 Probanden

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus dem Patientenpool der Dialysestation des LKH Graz. Es wurde versucht, die Patienten so auszuwählen, dass ein möglichst breites Kollektiv geschaffen wird. Es wurde beispielsweise versucht, das Kollektiv breitest möglich in Bezug auf Alter, Gewicht und Ursache für die Dialysepflichtigkeit zu streuen, um die Fragestellung bestmöglich behandeln zu können.

Es wurden letztendlich acht Probanden, vier weibliche und vier männliche, unter Rücksichtnahme sämtlicher Ein- bzw. Ausschlusskriterien ausgewählt. Weiters wurden die Probanden durch die Oberärzte bzw. Assistenzärzte der Dialyseeinheit über den Studienablauf informiert und deren Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie schriftlich in Form einer Einverständniserklärung festgehalten.

Die Patienten sollten vor dem Versuch mindestens sechs Stunden nüchtern bleiben.

2.2.1 Einschlusskriterien

Es wurden chronische Hämodialysepatienten beiderlei Geschlechts zur Studie herangezogen. Voraussetzung war ein klinisch stabiler Status. Eine gewisse Variabilität hinsichtlich Körpermasse, Körpergröße und Muskelmasse war durchaus erwünscht.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekannter gestörter Glucosetoleranz bzw. manifestem Diabetes Mellitus und anderen Erkrankungen, die eventuell mit dem Zuckerstoffwechsel interferieren könnten. Des Weiteren wurden Patienten, die sich in absehbarer Zeit einer Operation unterziehen müssen, nicht in die Studie aufgenommen, um eine kontinuierliche Vermessung, wenn möglich in zwei aufeinander folgende Wochen, gewährleisten zu können und dadurch möglichst störungsfreie, gut vergleichbare Daten zu erhalten.

2.3 Versuchsablauf

Der Versuch fand während der Routine-Dialyse statt, also entstand für die Patienten kein zeitlicher bzw. organisatorischer Mehraufwand.

Die Patienten sollten vor dem Versuch mindestens sechs Stunden nüchtern bleiben. Während des Versuchs für die Dauer von zwei Stunden sollte keine Nahrung und auch keine Flüssigkeit, ausgenommen klare, ungesüßte Flüssigkeiten wie Tee, aufgenommen werden.

2.3.1 Dialysemaschinen und Dialysatoren

Gemäß der vorhandenen Ressourcen, die der Kooperation mit dem Klinikum des LKH Graz zu Grunde lagen, konnte das Studienteam auf die neueste Dialysetechnologie der führenden Hersteller zurückgreifen. Ein Großteil der Maschinen war von der Firma Gambro (Gambro AB, Lund, Schweden), welche in der Routine zur Hämodialyse bzw. Hämofiltration verwendet werden. Die Dialysen wurden mit den Dialysatoren Xenium (Baxter, Deerfield, USA) und Polyflux (Gambro AB, Lund, Schweden) geplant, wobei diese aus den bereits laufenden Verfahren weiter übernommen wurden.

2.3.2 Verwendete Dialysekonzentrate und Verbrauchsmaterialien

Dem Hausbrauch folgend wurden die zu den Maschinen gehörigen Dialysatkonzentrate und Bicarbonatpuffer verwendet. Während der Dialyse und in der Zeit in dem der orale Glucosetoleranztest durchgeführt wurde, wurde auf die Konzentrate zurückgegriffen. Für den oralen Glucosetoleranztest wurde ein in der Klinik übliches Set verwendet, welches auch in der Diabetesambulanz zur Abklärung verwendet wird. Die Zufuhr der im Rahmen der Behandlung sich verändernden Elektrolyte, wie Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , und Mg^{2+} wurde durch den Diensthabenden Arzt gesteuert und im Fall des Falles auch angepasst.

Dem gewohnten Regime folgend wurde im Rahmen der Hämodialyse bzw. Hämo-diafiltration mit Standardmaschinen (Gambro, AB Lund, Schweden) industriell hergestelltes Bicarbonat als Puffer verwendet. Der Versuch wurde grundsätzlich mit

einer „Online-Glucose“ (100mg/dL) durchgeführt, die im Regelfall im Krankenhaus des LKH Graz auch verwendet wird.

2.3.3 Testbedingungen

Im Rahmen des Versuchs wurden die Patienten aus Gründen der Durchführbarkeit in zwei verschiedenen Dialyseschichten untersucht. Eine Schicht beginnend um 6 Uhr morgens und die zweite Schicht beginnend um 18 Uhr abends. Wenn möglich wurden auch Patienten in einer dritten Schicht um 12 Uhr vermessen, was sich aber aufgrund der Tatsache, dass die Patienten 6 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern sein sollten, oft nicht zufrieden stellend realisieren ließ.

Es wurde weiters darauf geachtet, wenn es von der Seite des Patienten möglich war, gleich bleibende Testbedingungen zu schaffen. Nach Möglichkeit sollte während des Versuches nicht gegessen werden, um von dieser Seite auch keine Störung des Glucosestoffwechsels herbeizuführen. Außerdem wurde nach Möglichkeit eine einheitliche Position des Oberkörpers angestrebt. Der Oberkörper wurde gegenüber der Horizontallage um 30 Grad erhöht.

2.3.4 Testverfahren

2.3.4.1 Oraler Glucosetoleranztest

Grundsätzlich handelt es sich bei dem während der Studie verwendeten oralen Glucosetoleranztest um einen handelsüblichen Test von der Firma Germania Pharmazeutika Glucoral ®. Dieser wird angelehnt an die übliche Vorgehensweise der Diabetesambulanz verwendet. Es werden jedoch nicht nur wie im Routineverfahren Nüchtern-glucose, ein venöser Glucosewert nach einer, zwei, drei Stunden gemessen, sondern es werden sowohl aus der arteriellen Leitung Blut und aus dem Dialysatausgang im 15 Minutentakt Proben entnommen und deren Glucosekonzentration vom Beginn der Verabreichung bis zwei Stunden danach gemessen. Dies dient zur genaueren Beurteilung der Glucosebelastung.

2.3.5 Behandlung der Blutproben

Von Beginn des Tests an wurden in strikt kontrollierten 15 Minuten Intervallen Blutproben aus dem bestehenden Schlauchsystem, genauer aus dem arteriellen

Teil, entnommen um diese später zu analysieren. Als Reservoir wurden Li-Heparinröhrchen, wie sie auch in der täglichen Routine verwendet werden, herangezogen. Direkt nach der Abnahme wurden die Blutproben bei 4000 r/min für zehn Minuten zentrifugiert, um das Plasma von den festen Blutbestandteilen zu trennen, wobei zuvor noch der Hämatokrit mit der Mikro-Hämatokrit Methode bestimmt wurde.

Danach wurde der Plasmaüberstand in zwei Eppendortgefäße abgefüllt, eines wurde nach Möglichkeit gleich vermessen und das zweite Gefäß wurde für eventuelle weitere Messungen aufbewahrt und tief gefroren. Aus diesen Proben wurden etliche Parameter, wie Elektrolyte, Blutzuckerkonzentration, ph-Wert und etliche weitere, bestimmt.

Weiters wurden auch aus dem Überstand zwei weitere Röhrchen befüllt und diese später dem hauseigenen Speziallabor übergeben, um das Insulin zu bestimmen.

2.3.6 Zusätzliche Erhebungen und Untersuchungen

Die Bestimmung des Blutdruckes wurde von Beginn des Versuches in halbstündlichen Abständen mit einer automatischen Blutdruckmanschette durchgeführt und protokolliert, um später Überblick über den Verlauf des Versuches und eventuelle Probleme zu erhalten. Weiters wurde der Dialysemaschine einige Parameteren, wie der Dialysatfluß entnommen, und schriftlich festgehalten. Weiters wurden im Studienprotokoll auch Alter, Geschlecht, BMI und das klinisch geschätzte Trockengewicht eingetragen.

2.4 Bestimmungsmethoden

2.4.1 Glucose, Elektrolyte

Die Konzentrationsbestimmung der Elektrolyte und des Blutzuckerspiegels wurden direkt nach der Zentrifugation mittels des CobasB211 (Roche Diagnostics, Graz, Austria) durchgeführt. Nach Eingabe einer geringen Menge Plasma errechnete das Gerät die Blutglucose. Dieses Verfahren basiert auf einer enzymatischen Wirkung von Glucoseoxidase und der potentiometrischen Messung des freigesetzten H_2O_2 . Die Elektrolyte wurden auch innerhalb des gleichen Arbeitsprozesses von der Maschine errechnet und ausgegeben.

2.4.2 Hämatokrit

Zu Beginn des Versuches wurde eine manuelle Hämatokritbestimmung nach der Mikrohämatokritmethode durchgeführt. Es wurden die Kapillaren für 10 Minuten bei 13.000 r/min zentrifugiert und gleich darauf wurde der Hämatokrit abgelesen. Danach wurde dann aus den drei kapillären Hämatokrits der Mittelwert bestimmt und dieser dann in das Studienprotokoll aufgenommen, damit auch eine Berechnung des Plasmaflusses durch den Dialysator durchgeführt werden kann.

2.4.3 Insulin

Die Insulinwerte wurden aus dem arteriellen Blut der Patienten mit einem Immunoassays (DRG Insulin ELISA EIA 1825, DRG Instrument GmbH, Marburg/Lahn, Deutschland) bestimmt.

2.5 Berechnungen

2.5.1 Glucose-Clearance

Grundsätzlich sind zwei Arten zur Bestimmung der Glucose-Clearance gebräuchlich, eine im dialysatseitigen Schenkel des Versuchsaufbaus und eine im blutseitigen Schenkel. Aus Gründen der einfacheren Handhabbarkeit im Umgang mit Blut der Probanden wurde im Rahmen der Studie entschieden, sich auf die dialysatseitigen Schenkel zu beschränken.

Die folgende Formel beschreibt die dialysatseitige Clearance K_d :

$$K_d = \frac{(c_{b,art} - c_{d,aus})Q_{d,ein} - Q_u c_{d,aus}}{c_{d,ein} - c_{b,art}}$$

Gl. 1

$c_{d,ein}$	Eingangskonzentration im Dialysat (mg/mL)
$c_{d,aus}$	Ausgangskonzentration im Dialysat (mg/mL)
$c_{b,art}$	Arterielle Konzentration im Blut (mg/mL)
$Q_{d,ein}$	Dialysatfluss (mL/min)
Q_u	Ultrafiltrationsrate (mL/min)

Im Rahmen des Studienprotokolls war es vorgesehen, für jeden Abnahmezeitpunkt die dazugehörige Glucose-Clearance zu berechnen, um weitere Berechnungen hinsichtlich des Glucoseentzuges durch die Dialyse tätigen zu können.

Aus der aktuellen Clearance K_d und dem aktuellen Glucosegradienten $c_{b,art} - c_{d,ein}$ ergibt sich der Glucosefluss J zum jeweiligen Messpunkt als

$$J = (c_{b,art} - c_{d,ein})K_d$$

Gl. 2

Der Glucosefluss variiert je nach arterieller Glucosekonzentration extrakorporaler Clearance und ist nicht konstant. Die Fläche unter dieser Kurve (AUC) beschreibt die Glucoseabgabe in das Dialysat innerhalb des Beobachtungszeitraums. Die Fläche unter der Kurve wurde unter Verwendung der Trapezregel berechnet.

$$M_d = \int_0^{\hat{t}} J dt$$

Gl. 3

Die Glucosemenge, die während des Tests über das Dialysat wieder aus dem Körper eliminiert wird, wird zur ursprünglich verabreichten Glucosemenge in Beziehung gesetzt und als Prozentsatz angegeben:

$$F_d = \frac{M_d}{M_{OGTT}} 100\%$$

Gl. 4

2.5.2 Body Mass Index

Die Berechnungen des Body Mass Index wurden nach den allgemein genutzten Formel folgend berechnet. Quotienten aus Körpermasse in kg und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2)

2.5.3 Plasmafluss

Der Plasmafluss errechnet sich aus dem Blutfluss und dem Hämatokrit (Hkt)

$$Hkt = \left(\frac{\text{ery}}{\text{b}} \right) 100$$

Gl. 5

$$Q_{pl} = Q_{b,eff} \left(- \frac{Hkt}{100} \right)$$

Gl. 6

2.5.4 Insulinogener Index

Aus den Versuchsprotokollen wurden sämtliche Glucose und Insulinwerte vom Zeitpunkt $t = -30$ bis zum Zeitpunkt $t = 120$ im viertelstündlichen Intervall zur Berechnung verwendet. Die Glucosewerte wurden in mmol/L zur Glucose beziehungsweise die Insulinwerte zu Insulin in mU/L gemessen und auch in diesen Einheiten für die Berechnung belassen.

Der insulinogene Index ergibt sich aus der Steigung, die sich aus der Berechnung im Sinne einer Geradengleichung ($y=kx+d$) ergibt.

2.6 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde hauptsächlich SPSS verwendet. Neben Mittelwert und Standardabweichung wurde das Programm vor allem für die Erstellung von Wilcoxon Tests, T-Tests sowie χ^2 -Tests angewandt. Alle Werte werden mit dem Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben, wenn nicht anders ausgewiesen. Es wurde eine lineare Regression für die Steigungen der Geraden des Insulinogenindexes gerechnet. Für die Berechnung der AUC wurde die Trapezformel herangezogen. Als Streuungsmaß, bezogen auf die Varianz, wurde der Korrelationskoeffizient beziehungsweise das Bestimmtheitsmaß (R^2) gewählt. Dieser berechnet sich als kleinste Summe aller Abstandsquadrate der einzelnen Werte zur Geraden. Mögliche Werte für R^2 bewegen sich im Bereich von 0 bis +1, wobei 0 keinem linearen Zusammenhang und 1 einem perfekten linearen Zusammenhang entspricht.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Versuchsbedingungen

Tabelle 2: Patientencharakteristik (n=14)

	Mittelwert	Standardabweichung
HbA1c [%]	5.33	0.77
TG [kg]	68.92	14.53
Alter [a]	52.59	6.90
Größe [m]	1.65	0.09
BMI [kg/m ²]	25.20	5.33

Tabelle 3: Dialysebedingungen (n=14)

	Mittelwert	Standardabweichung
T _d [min]	248.57	14.06
V _u [L]	2.60	0.64
Q _e [mL/min]	308.21	31.54
Q _d [mL/min]	538.67	76.12
K _d [mL/min]	217.13	103.70
HKT [L/L]	0.35	0.04
%Abgabe [%]	26.09	8.90
1hGlu [mmol/L]	10.32	1.42
2hGlu [mmol/L]	8.76	1.99
k _{lglu} [mU/mol]	9.35	2.44
F _{dialysiert} [%]	26.06	8.90

Abkürzungen: HbA1c – Langzeit Glucosewert; TG – Trockengewicht; BMI – Body mass index; HKT – Hämatokrit; %Aufnahme – Prozentuale Glucose Aufnahme; 1hGlu – Glucoseaufnahme nach einer Stunde; 2hGlu – Glucosekonzentration nach zwei Stunden; k_{lglu} – Steigung der Insulin- zu Glucosebeziehung; F_{dialysiert} – Fraktion der dialysierten Glucose.

3.2 Glucose- und Insulinkonzentrationen im Verlauf

Abbildung 1 zeigt von sämtlichen Probanden den Verlauf der Glucosekonzentration und deren Änderungen über die Zeit mit der jeweiligen Standardabweichung.

Die ersten 30 Minuten vor Beginn der Störung zeigt sich eine beinahe gleich bleibende Glucosekonzentration, zwischen 5 und 6 mmol/L.

Ab dem Zeitpunkt 0, dem Beginn der Glucosebelastung, steigt die Glucosekonzentration bis zum Zeitpunkt 60, ab dort wird dann ein Plateau erreicht, welches sich dann ab dem Zeitpunkt 90 bis zum Ende der Messung am Zeitpunkt 120 sukzessive verringert.

Im Mittel zeigte sich ein für Nicht-Diabetiker erwarteter Verlauf, da die Glucosekonzentration am Zeitpunkt 120 unter 11 mmol/L fällt. Die Messwerte streuen, weil die Glucosemenge von 75 g trotz unterschiedlicher Größe der Patienten (siehe Tab. 3) von der Patientengröße unabhängig war.

Im Vergleich zum Insulinverlauf zeigt sich eine wesentlich geringere Schwankungsbreite der Messwerte, wobei jedoch festgestellt werden muss, dass die Schwankungen zunehmen, je länger der Versuch andauert.

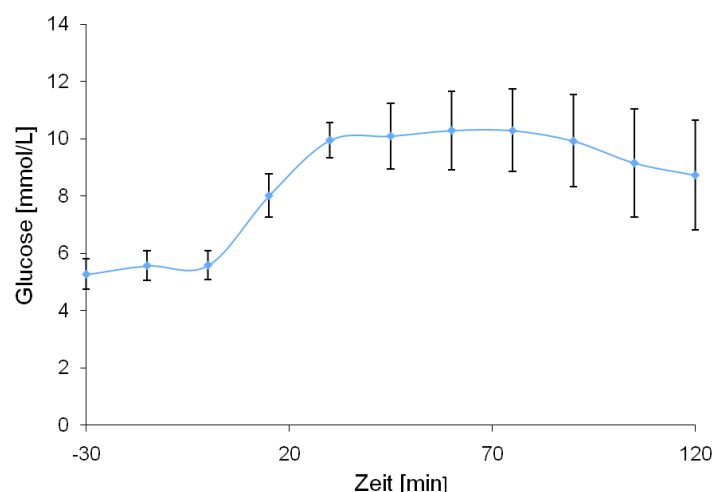


Abbildung 1: Arterieller Glucoseverlauf

Mittelwerte und Standardabweichung der Glucosekonzentrationen im arteriellen Blut nach Glucosegabe zum Zeitpunkt $t=0$ von 2x7 Versuchen ($n= 14$).

3.3 Verlauf des Insulins

Abbildung 2 zeigt den Verlauf von Insulin über die Zeit. Es wird ebenfalls die Standardabweichung im Diagramm ausgewiesen. Vom Zeitpunkt minus 30 bis zum Zeitpunkt 0 zeigt sich ein, unter Berücksichtigung der Nüchternheit der Patienten und der neutralen Glucosebilanz während der Dialyse, niedriger und gleich bleibender Insulinspiegel. Ab dem Zeitpunkt 0 steigt der Insulinspiegel signifikant an und erreicht bei 30 Minuten ein Maximum im Bereich von 55 ± 15 mU/L, was sich durch die beginnende Glucosebelastung des Organismus erklären lässt. 60 Minuten nach dem Beginn des Glucosetoleranztests beginnen die Insulinwerte allmählich zu fallen. Die Werte streuen im Vergleich mit den Glucosewerten wesentlich stärker, wobei auch wieder beobachtet werden kann, dass die Streuung mit der Länge des Versuches zunimmt. Die große Streuung erklärt sich einerseits durch die einheitliche Glucosegabe unabhängig vom Körpergewicht und andererseits durch die individuell unterschiedliche Insulinausschüttung der Patienten.

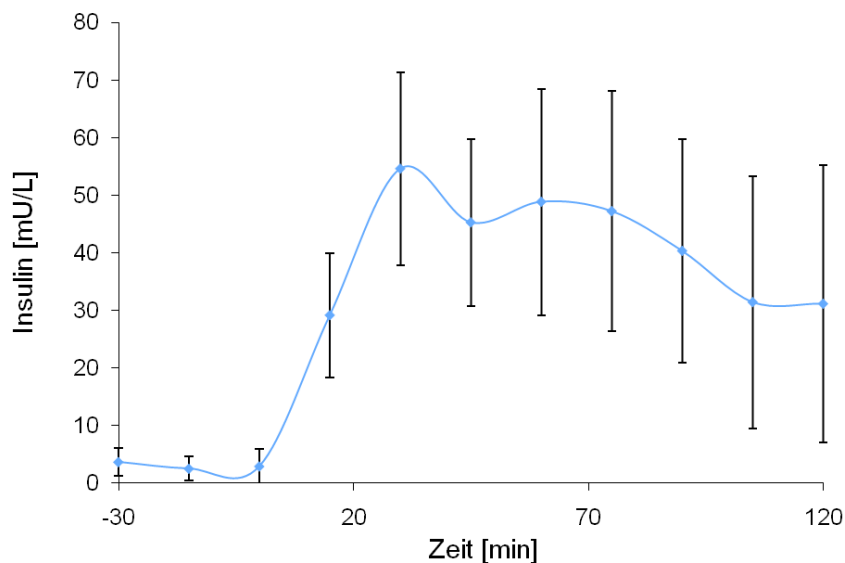


Abbildung 2: Insulinverlauf

Mittelwerte und Standardabweichung des Insulinverlaufs im arteriellen Blut nach Glucosegabe zum Zeitpunkt $t=0$ aus 2×7 Versuchen ($n=14$)

3.4 Reproduzierbarkeit

Abbildung 3 zeigt den insulinogenen Index eines Patienten von zwei aufeinander folgenden Messungen. Die parallel verlaufenden Geraden zeigen die gute Reproduzierbarkeit des Tests. Die geringe Streubreite der Messung zeigt sich in den geringen Abständen der einzelnen Messpunkte von den Regressionsgeraden, wobei die Streuung zu Beginn geringer ist als am Ende des Versuches.

Abbildung 3 zeigt auch die Insulinausschüttung für eine bestimmte Glucosebelastung. Diese lässt sich durch die Gegenüberstellung der gleichzeitig gemessenen Insulin- und Glucosekonzentrationen darstellen. Es zeigt sich eine deutliche lineare Abhängigkeit. Die Steigungen k der Regressionsgeraden bezeichnet den insulinogenen Index.

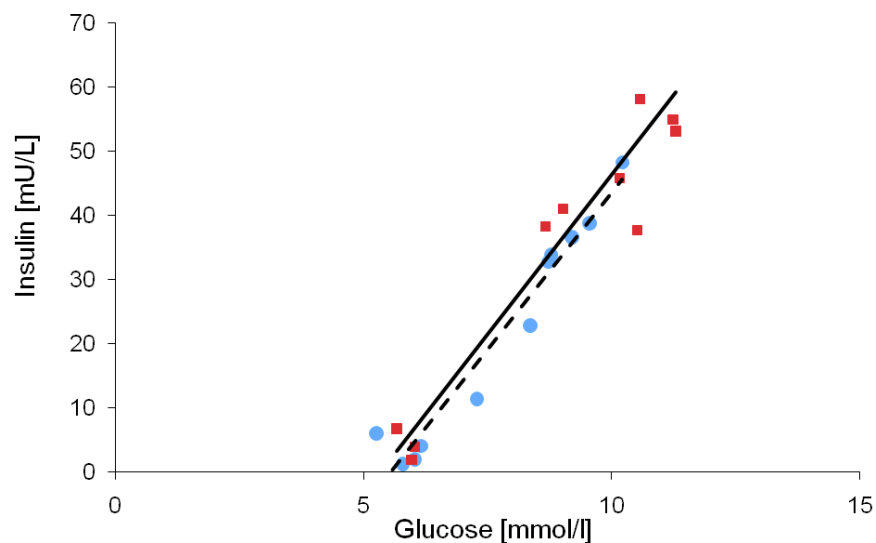


Abbildung 3: Insulin und Glucosekonzentration

Beispiel der gleichzeitig gemessenen Insulin- und Glucosekonzentrationen im selben Patienten (#7), bestimmt in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen (Kreise und Quadrate). Die Linien (gestrichelt und durchgehend) bezeichnen die Regressionsgeraden:

$$y_1 = 9.97x_1 - 53.30, r^2 = 0.89$$

$$y_2 = 9.73x_2 - 53.87, r^2 = 0.94$$

3.5 2-Stundenwert der Glucose vs. insulinogener Index

Eine Gegenüberstellung der 2-Stundenwerte mit dem insulinogenen Index zeigt eine negative Korrelation (Abbildung 4). Je höher der insulinogene Index desto geringer der 2-Stunden-Glucosewert. Die Beziehung ist grenzwertig signifikant ($p=0.08$).

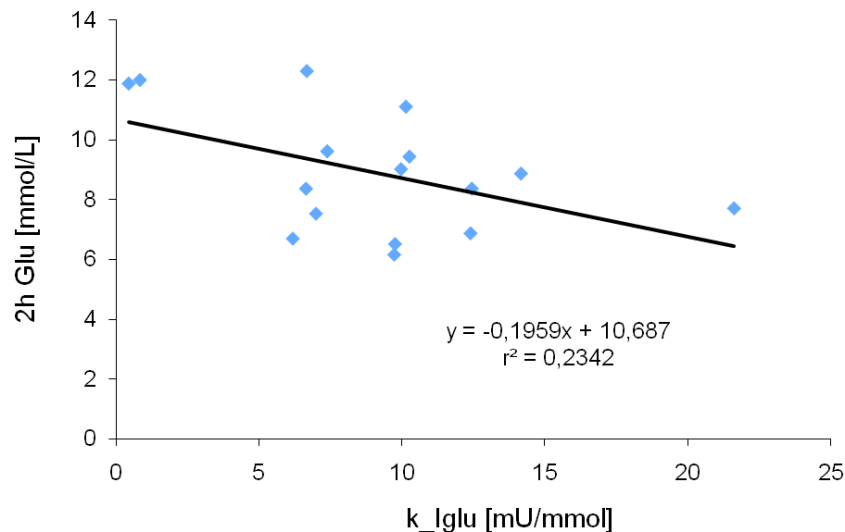


Abbildung 4: Insulinogener Index und 2h Glucose Wert.

Lineare Regression zwischen der Glucosekonzentration 2 h nach Beginn des oGTT und dem insulinogenen Index. Die Linie bezeichnet die Regressionsgerade:

$$y = -0.19x + 10.69, r^2 = 0.23, p = 0.08$$

Im folgenden Diagramm sieht man sämtliche Patientendaten aufgetragen im Sinne eines insulinogenen Index. Im Mittel betrug der insulinogene Index, k_{lglu} , daher 7.93 U/mol. Zusätzlich werden die Standardabweichungen in Form der Kreuze ausgewiesen. Es zeigt sich zu Beginn der Messung (Schnittpunkt mit der X-Achse) kaum Streuung, wobei sich danach doch eine deutlichere Streuung der Werte zeigt, dies lässt sich durch die individuelle Reaktion jedes einzelnen Probanden erklären. Zu Beginn ist die Störung durch die Glucosegabe noch relativ gering, der Organismus reguliert noch erfolgreich gegen, dann zeigt sich aber doch ein individuelles Muster, das durch die Abweichung von der Norm ihren Ausdruck findet. Es muss gesondert darauf hingewiesen werden, dass bei diesem Diagramm nur Glucose (mmol/L) und Insulin (mU/L) ausgewiesen werden, dadurch lässt sich aus der Grafik kein zeitlicher Zusammenhang herauslesen; die

Spitzenwerte von Glucose und Insulin erreichen nicht gegen Ende der Messung ihr Maximum.

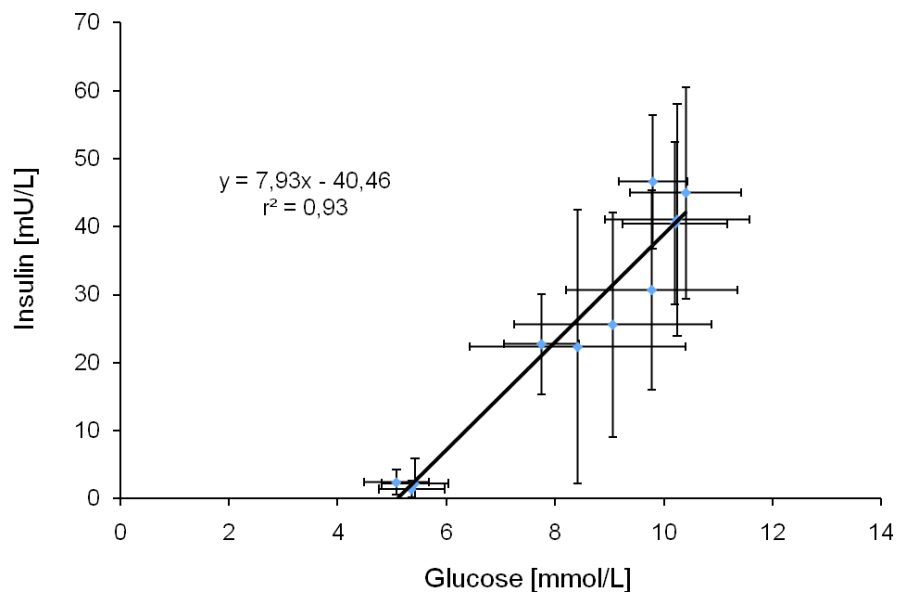


Abbildung 5: Insulin und Glucosekonzentration sämtlicher Patienten

Messpunkte versehen mit Standardabweichung und der dazugehörigen Geradengleichung:

$$y = 7.93x - 40.46, r^2 = 0.93$$

3.6 Diagramme im Detail

3.6.1 Fußpunkte

Die Fußpunkte jeder Messung markieren den Startpunkt jeder Messung, sie werden definiert als jener Punkt der Geraden, der die X-Achse schneidet. Auf Grund der Vorgabe des Studienprotokolls sollten sich die Fußpunkte einer brauchbaren Messung zwischen 4,75 und 5,25 bewegen.

3.6.2 Steilheit der Geraden

Die Steigung der Geraden gibt für jeden einzelnen Patienten den jeweiligen insulinogenen Index an. Dieser ist ein Maß für die Fähigkeit des Körpers, mit Glucose umzugehen beziehungsweise diese zu verstoffwechseln. Je steiler die Gerade desto mehr Insulin wird pro Glucose ausgeschüttet. Da in der Studie nur Nicht-Diabetiker teilnahmen, zeigt sich lediglich eine Tendenz einzelner Patienten in Richtung Diabetes, jedoch lässt sich nur schwer eine Aussage treffen ob, diese akut in Gefahr sind, in den nächsten Jahren zu erkranken. Unter Umständen könnte es nämlich sein, dass einige Patienten bereits eine Hyperinsulinämie entwickelt haben, die als Vorstufe des Diabetes zu sehen ist. Dies würde die Ergebnisse natürlich verfälschen.

Interessanterweise zeigt sich aber doch, dass die schlanken, eher sportlicheren und ernährungsbewussteren Patienten einen durchwegs steileren insulinogenen Index aufweisen als vergleichbare weniger gesundheitsbewusste. Eine genaue Aussage lässt sich aufgrund der zu geringen Zahl der erhobenen Daten nicht treffen.

In Abbildung 6 sieht man eine Gegenüberstellung der Messungen, die im während der Studie an den 7 Patienten durchgeführt wurden sowie die Mittelwerte aller Messungen rechts unten. Die Teilweise identische Lage der Regressionsgeraden zeigt, dass die Patienten sehr ähnlich auf dieselbe Glucosebelastung reagieren. Es zeigt sich fast für jeden Patienten ein eigenes Glucosebelastungsprofil.

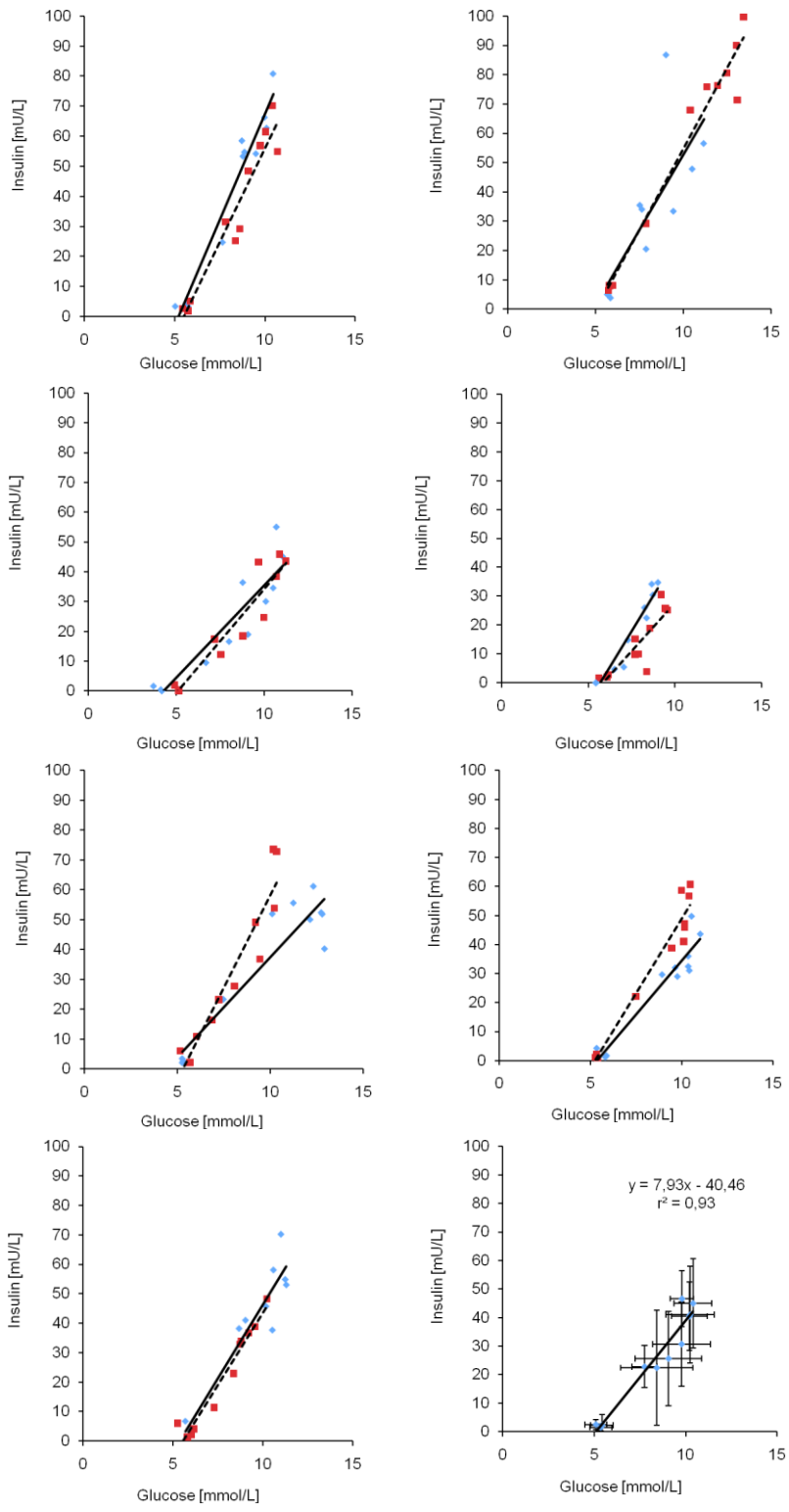


Abbildung 6: Einzelpatientenübersicht und Zusammenfassung

Abbildung 6 zeigt sämtliche insulinogenen Indices der vermessenen Patienten in der Zusammenschau. Rechts unten sieht man die Mittelwerte aller 2x7 Messungen.

4 Diskussion

Die Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob es möglich ist eine reproduzierbare Glucose-Insulinantwort für die Patienten während der Hämodialyse zu messen und ob eine für jeden einzelnen Patienten charakteristische Glucose-Insulinantwort entsteht. Weiters sollte beobachtet werden welche Faktoren berücksichtigt werden müssen, um derartige Ergebnisse zu erhalten und ob es möglich ist plausible Ergebnisse der Glucoseaufnahme allein aus Vermessungen des Dialysats zu erhalten.

Nach der Ausarbeitung sämtlicher Daten wurden doch einige diskussionswürdige Fakten auffällig, die im nachfolgenden Kapitel erläutern werden und versucht wird einige Kausalitäten eventuell durch Hypothesen zu untermauern. Zu Beginn möchte ich noch einmal den Ablauf der Studie erläutern.

In der Studie waren acht freiwillige Probanden eingeschlossen. Es wurde die aufgenommene Glucosemenge im arteriellen Blut, die sich daraus ergebende Insulinkonzentration und der sich aus weiteren Daten ergebende insulinogene Index errechnet. Die Insulinantwort wurde aus der „Area under the curve“ (AUC) errechnet. Im Vergleich mit einer parallel laufenden Studie, die am selben Patientenkollektiv durchgeführt wurde, wobei die Glucose über das Dialysat zugeführt wurde, konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden, obwohl die angebotene Glucosemenge stark differierte.⁷

Zusätzlich zu den genannten Blutmessungen wurde die durch die Dialyse entfernte Glucosemenge bestimmt, um diese in die Berechnungen einzubeziehen, damit eine Unabhängigkeit vom Dialyseverfahren und die in dessen Zuge entfernte Glucose zu erhalten.⁸

Die Insulinantwort auf eine Belastung des Organismus in Form eines oralen Glucosetoleranztests wurde zwar bereits einige Male von anderen Gruppen beleuchtet, aber die Datenlage für eine derartige Belastung während der Dialyse erscheint eher gering.

Der grundlegende Gedanke dieses Tests wird jedoch etwas weiter gefasst. Grundsätzlich wird der orale Glucosetoleranztest angewandt, um strikt einen Diabetiker von einem Nicht-Diabetiker zu unterscheiden, wobei es bei unserer An-

⁷ {Ferrannini E 1979 #34}

⁸ {Schmeditz D 2010 #5}

wendung des Tests aufgrund der Auswahl von ausschließlich Nicht-Diabetikern im Studiendesign eher nur zu einer quantitativen Bestimmung der Glucoseverarbeitung des einzelnen Probanden kommt. Sozusagen ob der Proband eher in Richtung Diabetes bzw. Prädiabetes geht oder ob er in Bezug auf Diabetes und dessen Folgeerkrankungen eher als unbedenklich eingestuft werden kann.^{9,10}

Die Blutglucose zeigte einen typischen bis erhöhten Verlauf, obwohl beträchtliche Mengen Glucose über die Dialyse entfernt wurden.

4.1 Der herkömmliche orale Glucosetoleranztest

Der orale Glucosetoleranztest (oGTT) gilt unter der Majorität der Diabetologen noch immer als eine der einfachsten Methoden, um eine Aussage über die Glucosetoleranz eines Patienten treffen zu können.¹¹ Der Test wird ob seiner Einfachheit in Verbindung mit dem geringen Kostenaufwand in der Früherkennung beziehungsweise dem gezielten Screening des Diabetes mellitus angewandt. Es gibt aber auch etwas veränderte Formen des oralen Glucosetoleranztests, der ein weiter gestreutes Anwendungsgebiet im Bereich der endokrinen Störungen, wie zum Beispiel der Akromegalie oder der Insulinomabklärung findet.

4.2 Der in der Studie verwendete orale Glucosetoleranztest

Schon bei der Konzeption der Studie wurde versucht, einen möglichst einfachen und doch praxisnahen oralen Glucosetoleranztest auszuwählen. Im Grunde entspricht der in der Studie verwendete Test jenen Tests, die in Österreich unter den praktischen Ärzten zum Diabetes-Screening herangezogen werden, des Weiteren wird derselbe Test auch in der Diabetes Ambulanz des Landeskrankenhauses Graz angewandt. Aus diesem Grund können auch Vergleiche zwischen dem in der Studie verwendeten und dem herkömmlichen oralen Glucosetoleranztest gezogen werden.

⁹ {Phillips LS 2009 #1}

¹⁰ {Armstrong KA 2006 #4}

¹¹ {Metter EJ 2008 #35}

4.3 Inwiefern ist der in der Studie angewandte Test mit dem herkömmlichen oGTT vergleichbar?

In der Studie wurde die Fähigkeit, Glucose während der Hämodialyse zu verstoffwechseln, mit einem oralen Glucosetoleranztest untersucht. Da aber während der Dialyse ein nicht zu vernachlässigender Teil der Glucose aus dem Kreislauf entfernt wird, wurde versucht, jenen Teil, der ins Dialysat übergegangen war, zu erfassen und damit das Ergebnis zu korrigieren. Tendenziell zeigen sich nach der rechnerischen Korrektur sehr ähnliche Werte, wie man sie auch nach einem herkömmlichen oralen Glucosetoleranztest erwarten würde. Der in der Studie verwendete Test unterscheidet sich in einem wesentlichen Punkt vom herkömmlichen oralen Glucosetoleranztest. In der Studie wird die Blutglucose nicht, wie es sonst üblich ist, aus dem venösen Blut vermessen. Die Vermessung der Blutglucose aus arteriellem Blut oder eben auch aus dem Dialysat haben aber vernachlässigbar unterschiedliche Werte ergeben.

4.4 Insulinogener Index - Stärken und Schwächen

Ganz grundlegend stellt der insulinogene Index nur einen Zusammenhang zwischen der arteriell gemessenen Glucose (mmol/L) und der Insulinkonzentration (mU/L) her. Die Interpretation der Werte setzt aufgrund der Vielzahl von beeinflussenden Faktoren eine genauere Betrachtung voraus. Aus diesem Grund gestaltet sich eine Erklärung mittels eines direkten kausalen Zusammenhanges schwer. Der insulinogene Index kann aber sehr wohl eine tendenzielle Aussage über die Fähigkeiten eines Patienten, mit einer Glucosebelastung umzugehen, machen.¹² Aufgrund der Einfachheit der Erstellung und der leichten Interpretation des insulinogenen Indexes dürfte dieser aber seine Berechtigung als diagnostisches Verfahren in der Medizin finden.

¹² {Schneditz D 2010 #6}

4.5 Unerwartete Resultate

Im unten stehenden Diagramm zeigt sich ein eher untypischer Verlauf der Insulinwerte. Der Patient wies in einer vorangegangenen Studie, bei der er einer Glucosebelastung über das venöse System ausgesetzt wurde, eine wesentlich geringere Insulinantwort auf als durch die Belastung mit dem oralen Glucosetoleranztest. Diese Diskrepanz zeigte sich bei den restlichen sechs Studienteilnehmern nicht. Es handelt sich um einen 47-jährigen, männlichen, 1,76 Meter großen und 65,5 Kilogramm schweren (BMI 21,15), seit mehreren Jahren dialysepflichtigen Patienten. Der Patient betreibt in seiner Freizeit Ausdauersport. Daraus ergibt sich im Vergleich zu den anderen Probanden ein sehr steiler insulinogener Index ($x_1=9,76$) für die Gerade y_1 , bei einem relativ hohen r^2 von 0,93, welches die Güte der Messung angibt. Diese Tatsache lässt sich eventuell durch den gut trainierten Stoffwechsel des Probanden erklären, der sich möglicherweise durch das Ausdauertraining über einen längeren an dementsprechende Glucosemengen adaptiert hat. Dieser Effekt konnte bei der darauf folgenden Messung nicht in demselben Ausmaß wiederholt, aber noch nachgewiesen werden. Möglicherweise ist der insulinogene Index auch täglichen Schwankungen unterworfen.

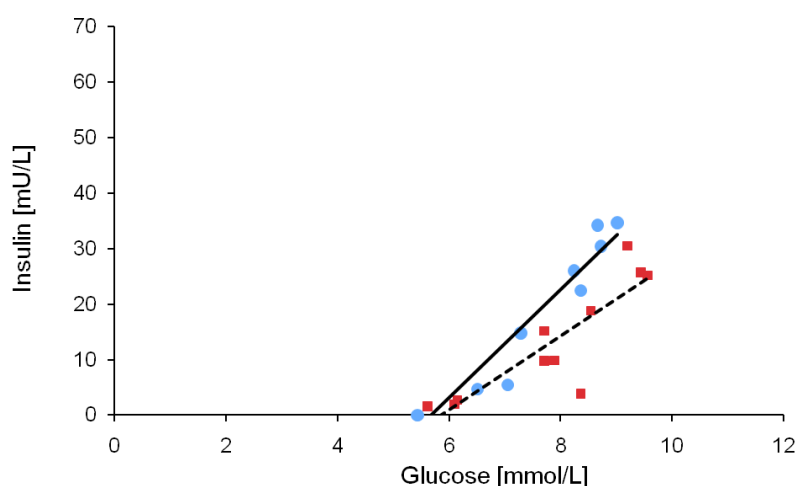


Abbildung 7: Insulin und Glucosekonzentration

Beispiel der gleichzeitig gemessenen Insulin- und Glucosekonzentrationen im selben Patienten (#4), bestimmt in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen (Kreise und Quadrate). Die Linien (gestrichelt und durchgehend) bezeichnen die Regressionsgeraden:

$$y_1 = 9.76x_1 - 55.41, r^2 = 0.93$$

$$y_2 = 6.65x_2 - 38.95, r^2 = 0.75$$

4.6 Limitierungen der Studie

Geringe Abweichungen während der Anwendung des oralen Glucosetoleranztestes sind auf das Patientenkollektiv zurückzuführen. Beispielsweise war es den Dialysepatienten oft nicht möglich, die Flüssigkeitsmenge vom 300mL innerhalb der vorgegebenen fünf Minuten zu trinken, da die Patienten jahrelange Flüssigkeitsrestriktion gewöhnt sind und normalerweise Flüssigkeiten nur noch schluckweise zu sich nehmen dürfen. Zu Beginn der Messungen, die morgens stattfanden, gab es noch einige Probleme. Einigen Patienten konnten nicht unter dem geforderten Nüchtern-glucosewert von 110mg/dl bleiben, da es ihnen oft schwer fiel gegen ihren jahrelangen Rhythmus nüchtern zu bleiben und erst nach den Messungen zu frühstücken. Auch bei den Abendmessungen gestaltete sich der Anfang sehr schwierig, es mussten sogar aufgrund der nicht in den Griff zu bekommenden Probleme, in Bezug auf die Nüchternheit der Patienten, einige Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden. Einige Patienten waren Berufstätig und konnten einfach nicht von 10 Uhr morgens bis 18 Uhr abends nüchtern bleiben.

Des Weiteren konnten etliche Dialysepatienten die Glucose, statt wie vorgesehen nicht im Sitzen, sondern nur im Liegen zu sich nehmen, weil sie durch ihre Begleiterkrankungen nicht fähig waren zu sitzen. Wie unten erläutert wird, könnte dieser Umstand eine Auswirkung auf die Glucoseresorption haben.

4.7 Die Rolle der Splanchnikusdurchblutung für die gastrointestinale Glucoseaufnahme

Der Nervus splanchnicus major reguliert die Blutgefäße und damit die Blutzufuhr der Baueingeweide.¹³ Eine orale Stimulation des Nervs, beispielsweise durch eine Zuführung von Nahrung und der damit einhergehenden Magendehnung, setzt massiv den Verdauungsprozess in Gang.¹⁴ Durch die verstärkte Durchblutung kann die bereits aufgenommene Glucose in die Körperperipherie transportiert werden und dort den jeweiligen Zellen zur Verfügung gestellt werden.¹⁵

Während der Studie zeigten sich aber auch signifikante Unterschiede in der Anflutzeit der Glucose bei den sitzenden Patienten. Diese hatten im Vergleich zu den

¹³ {Jakob SM 2001 #18}

¹⁴ {Gatt M 2009 #36}

¹⁵ {Maggs D #23}

liegenden Patienten wesentlich schneller erhöhte Blutzuckerwerte. Durch diese Beobachtung konnten in unserer Studie die Ergebnisse wesentlich verbessert werden, was höchstwahrscheinlich mit der verbesserten Magenentleerung und der damit verbundenen Glucoseaufnahme im Duodenum zu tun haben könnte. Als weiterer Grund für die verbesserte Durchblutung der Eingeweide könnte eine orthostatische Wirkung genannt werden.

4.8 Welche Rolle spielt der Inkretineffekt in der Glucoseaufnahme?

In einigen Arbeiten wurde der Inkretineffekt bereits als mitentscheidender Faktor für die vermehrte Glucoseaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt verantwortlich gemacht. Wiederum konnte eine zuvor durchgeführte Studie, die dasselbe Patientenkollektiv enthielt, diese Beobachtung untermauern. Im Vergleich zur Verabreichung der Glucose über das Dialysat bzw. das venöse System konnte eine signifikant höhere Glucoseaufnahme in der oralen Verabreichung beobachtet werden. In der Literatur findet man auch einen weiteren Test, der eine intravenöse Bolusgabe von Glucose untersucht und der zu einer ähnlich niedrigen Glucoseaufnahme führt.¹⁶ Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass nicht nur der Inkretineffekt für die vermehrte Glucoseaufnahme für oral zugeführte Glucose verantwortlich gemacht werden kann. Es wird vielmehr ein multifaktorieller Mechanismus, in den auch Hormone und noch nicht genau bekannte Faktoren eingreifen, vermutet.¹⁷

4.9 Vorteile der neuen Methode?

Es konnte eine alternative Messmethode gezeigt werden, die finanziell, zeitlich und vom Arbeitsablauf einige Vorteile in der Betreuung von Dialysepatienten bringen könnte. Der Test konnte ohne große Umstellungen für den Patienten während der Dialyse durchgeführt werden, was die Patienten durchaus als positiv empfanden, da diese ohnehin viele Stunden an der Dialyse verbringen. Des Weiteren konnten die Patienten nach Auswertung der Daten über ihren Glucosestatus informiert werden.

¹⁶ {Schneiditz D 2010 #5}

¹⁷ {Fernández-Reyes MJ 2010 #2}

4.10 Was gehört verbessert?

Die Studie bedürfte natürlich noch einer größeren Patientenzahl. Um statistisch eine größere Trennschärfe zu erhalten, wird angedacht, die Patientenzahl der Studie zu erweitern. Ebenfalls könnte man noch unter den vermessenen Probanden einen herkömmlichen oralen Glucosetoleranztest durchführen um die erhaltenen Ergebnisse zu untermauern.

4.11 Brauchbarkeit des Tests?

Die Brauchbarkeit des Tests hängt maßgeblich mit dem zu verfolgenden Ziel des Tests zusammen. Sollte das Ziel eine frühere und einfachere Diagnosestellung von Diabetikern an der Dialyse oder eine etwaige Messung des Glucosestoffwechsels auf Intensivstationen sein, dürfte es genügen, eine relativ einfache Messung an zwei Zeitpunkten der Dialyse aus dem Dialysat zu gewinnen.¹⁸ Dies würde natürlich nur eine Momentaufnahme des Glucosestoffwechsels des Probanden möglich machen, aber dem Zweck genügen.

Sollte das Ziel aber ein kontinuierliches Glucosemonitoring sein, müsste man wiederholte Male den Glucoseverlauf des Patienten über einen längeren Zeitraum vermessen.¹⁹

¹⁸ {van Gunst J 2010 #9}
¹⁹ {Riveline JP 2009 #22}

4.12 Zukunft der Dialysepatienten - Prävention und Innovation?

Der Dialysepatient wird über kurz oder lang, wenn sämtliche Voraussetzungen passend erscheinen, einer Transplantation zugeführt werden, um dessen Lebensqualität wieder zu erhöhen.²⁰ Eine Transplantation ist aber nicht nur mit einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten verbunden, sondern birgt auch einige oft unvorhersehbare Folgen wie zum Beispiel den Posttransplantationsdiabetes.²¹ Gerade aus Sicht der Patienten, aber auch aus ökonomischer Sicht, erscheint es daher sinnvoll, schon Patienten, die noch an der Dialyse behandelt werden, auf deren Fähigkeiten, Glucose verstoffwechseln zu können, zu testen um eine Aussage machen zu können, wie stark der jeweilige Patient gefährdet ist, in einen Posttransplantationsdiabetes zu geraten.^{22,23,24,25,26} Denn gerade dieser Posttransplantationsdiabetes wird unter Experten als eine sehr ernstzunehmende Folge betrachtet, die auch nicht unwesentlich in den Finanzhaushalt eines Staates eingreift.^{27,28,29} In Zukunft sollte daher vermehrt darauf geachtet werden, die Dialysepatienten in Hinsicht auf ihren Glucosestoffwechsel besser zu betreuen, um deren Möglichkeiten für eine erfolgreiche Transplantation zu gewährleisten bzw. chronisch nierenkranke Patienten mit den erhobenen Ergebnissen präventiv besser zu betreuen.^{30,31}

²⁰ {Argani H 2004 #11}

²¹ {van der Cosio FG 2005 #27}

²² {Joss N 2007 #25}

²³ {Kuypers DR 2008 #24}

²⁴ {Veroux M 2008 #30}

²⁵ {Victor M. Montori 2002 #19}

²⁶ {KAI MING CHOW 2008 #29}

²⁷ {Chadban S. 2008 #28}

²⁸ {Kyu Yeon Hur 2007 #26}

²⁹ {Woodward RS 2003 #20}

³⁰ {Perico N 2005 #14}

³¹ {Mahnensmith RL 2010 #3}

5 Conclusio

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei dem verwendeten Test um ein in der Routine durchaus verwendbares Instrument handelt um die Glucosetoleranz eines Patienten näher zu betrachten. Der Test liefert reproduzierbare Ergebnisse, natürlich mit einer geringen Schwankungsbreite, die jedoch für einen Test am lebenden Menschen normal ist. Um den Test in der Routine zu integrieren, müsste er jedoch noch an die einzelnen Fragestellungen angepasst werden, wobei Berechnungen gezeigt haben, dass sich der Test auch als aussagekräftig erweist, wenn man nur zwei Messungen im Dialysat durchführt und deren Ergebnisse linearisiert. Der Test könnte aber auch zur Langzeitbeobachtung des Glucosestoffwechsels, im Sinne eines kontinuierlichen Glucosemonitorings, bei Patienten eingesetzt werden. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem herkömmlichen oralen Glucosetoleranztest dürfte wohl auch die direkte Messung der Glucosetoleranz aus dem Dialysat sein, bei der man sich den Zugang zum venösen System und die etwas aufwendigere Auswertung im Labor erspart. Weiters könnte sich in der Routinearbeit auch die Zeitersparnis im Vergleich zum herkömmlichen Test positiv auswirken, da die Bestimmung der Glucose im Dialysat nur wenige Sekunden in Anspruch nimmt und kein Arzt benötigt wird. Es muss natürlich gesagt werden, dass die Bestimmung der Glucosetoleranz solcherart nur bei Dialysepatienten durchgeführt werden kann. Es ist nicht möglich, auf diesem Wege die große Masse an Diabetikern, die nicht dialysepflichtig sind, zu erfassen. Der Test kann in Zukunft ein gutes Mittel für eine frühere Diagnosestellung bzw. eine einfachere Langzeitbeobachtung der Dialysepatienten darstellen und zusätzlich wird die Prävention von bereits bekannten Langzeitfolgen des Diabetes durch diesen Test erleichtert.

6 Literaturverzeichnis

References

- (1) Pschyrembel W, Witzel S. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011: 262., neu bearb. und erw. Aufl. Berlin: de Gruyter; 2010.
- (2) Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney international*, Supplement 2005.
- (3) Agarwal SK. Chronic kidney disease and its prevention in India. *Kidney international*. Supplement. 2005:41–5.
- (4) Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006; (1):100–8.
- (5) Fresenius medical care. Geschichte der Dialyse; 2007. Available from: URL: [http://www.fresenius.de/internet/fag/de/faginpub.nsf/Content/Geschichte+der+Dialyse+\(Gesundheit\)](http://www.fresenius.de/internet/fag/de/faginpub.nsf/Content/Geschichte+der+Dialyse+(Gesundheit)).
- (6) Hostniker M. IN-DIAL. Ein neuer Lebensabschnitt beginnt!: Verlag für Gesundheitsförderung, Uissigheimer Str. 10, D - 97956 Gamburg, Bundesrepublik Deutschland; 2010. Available from: URL: http://www.ongkg.at/fileadmin/user_upload/Publikationen/Konferenzdokumentation_2006.pdf.
- (7) Ferrannini E, Pilo A, Tuoni M. The response to intravenous glucose of patients on maintenance hemodialysis: effects of dialysis. *Metabolism: clinical and experimental* 1979; (28):125–36.

(7) Schneditz D, Hafner-Giessauf H, Holzer H, Thomaseth K. Intracorporeal glucose disposal during hemodialysis after a standardized glucose load. *American Society for Artificial Internal Organs* 2010.

(8) Phillips LS, Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Chatterjee R, Narayan KM, Koch DD. Glucose challenge test screening for prediabetes and undiagnosed diabetes. *Diabetologia* 2009.

(9) Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006; (1):100–8.

(10) Metter EJ, Windham BG, Maggio M, Simonsick EM, Ling SM, Egan JM, Ferrucci L. Glucose and insulin measurements from the oral glucose tolerance test and mortality prediction. *Diabetes care* 2008; (31):1026–30.

(11) Schneditz D, Hafner-Giessauf H, Thomaseth K, Bachler I, Obermayer-Pietsch B, Holzer H. Insulinogenic index in non-diabetics during haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2010.

(12) Jakob SM, Ruokonen E, Vuolteenaho O, Lampainen E, Takala J. Splanchnic perfusion during hemodialysis: evidence for marginal tissue perfusion. *Critical care medicine* 2001.

(13) Gatt M, MacFie J, Anderson AD, Howell G, Reddy BS, Suppiah A, Renwick I, Mitchell CJ. Changes in superior mesenteric artery blood flow after oral, enteral, and parenteral feeding in humans. *Critical care medicine* 2009; (37):171–6.

(14) Maggs D, MacDonald I, Nauck MA. Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract: insights into the treatment of diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*:18–33.

(15) Schneditz D, Hafner-Giessauf H, Holzer H, Thomaseth K. Intracorporeal glucose disposal during hemodialysis after a standardized glucose load. *American Society for Artificial Internal Organs* 2010.

(16) Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, García L, Grande C, Codoceo R, Heras M, Iglesias P, Velasco S, Molina A, Gutierrez C, Alvarez-Ude F. Acute responses of gastrointestinal hormones to both oral and parenteral intradialytic nutrition. *American journal of nephrology* 2010; (32):272–8.

(17) Gunst J, Van den Berghe G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Seminars in dialysis* 2010.

(18) Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, Franc S, Dardari D, Bauwens M, Caudwell V, Ragot S, Bridoux F, Charpentier G, Marechaud R, Hadjadj S. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2009:2866–71.

(19) Argani H, Noorazarian A, Rahbaninobar M, Noori M. Comparison of glucose tolerance in renal transplant recipients and hemodialysis patients. *BMC nephrology* 2004; (8).

(20) Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney international* 2005:2415–21.

(21) Joss N, Staatz CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clinical transplantation* 2007:136–43.

(22) Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipi-

ents: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrology, dialysis, transplantation* 2008;20:33–42.

(23) Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Gagliano M, Sorbello M, Virgilio C, Tallarita T, Zerbo D, Giaquinta A, Fiamingo P, Macarone M, Li Volti G, Caglia P, Veroux P. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: the role of immunosuppression. *transplantation proceedings* 2008; (40):1885–7.

(24) Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation Diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes care* 2002.

(25) Chow KM, Li PK. Review article: New-onset diabetes after transplantation. *Nephrology* 2008; (13):737–44.

(26) Chadban S. New-onset diabetes after transplantation-should it be a factor in choosing an immunosuppressant regimen for kidney transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2008; (23):1816–8.

(27) Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim SI, Lee HC. Risk Factors Associated With the Onset and Progression of Posttransplantation Diabetes in Renal Allograft Recipients. *Diabetes care* 2007; (30):609–15.

(28) Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation* 2003:590–8.

(29) Perico N, Codreanu I, Schieppati A, Remuzzi G. Prevention of progression and remission/regression strategies for chronic renal diseases: can we do better now than five years ago? *Kidney international, Supplement* 2005.

(30) Mahnensmith RL, Zorzanello M, Hsu YH, Williams ME. A quality improvement model for optimizing care of the diabetic end-stage renal disease patient. *Seminars in dialysis* 2010.

7 Lebenslauf

Gerson Harter

Riesstrasse 238a

8047 Graz

gerson.harter@stud.medunigraz.at

+43 664 18 04 360



Education

- 1991 - 1995 Elementary School in Graz
- 1995 - 1999 HIB Graz Liebenau (Secondary School)
- 1999 - 2003 BRG Keplerstraße (A-Level Education)
- Since October 2004 Studies of Human Medicine at the Medical University of Graz

Work Experience

Clinical Electives:

- LKH Deutschlandsberg: Internal Medicine 4 weeks
- UKH Graz: Trauma Surgery 4 weeks
- Barmherzige Brüder: Internal Medicine 3 weeks
- LKH Graz: Radiologie 2 weeks
- Gross Sankt Florian: General Practitioner 5 weeks
- LKH Deutschlandsberg: Intensive Care Unit and Anesthetics 10 weeks
- Monash Medical Center Clayton/Melbourne: Internal Medicine 10 weeks
- LKH Graz: Gynecology 5 weeks
- Student assistant at the Institute of Physiology 4 weeks

Language Skills

- Very good English skills (Residence in Australia over several months)
- Basic French skills (4 year class in school and several travels to France)

Special skills / additional qualifications:

- Since 2004: Part-time work at a local GP
- November 2006: Additional Trainship in medical economics and business, Med. Univ. Graz
- December 2007, 2008: Practical Trainship in clinical-topographic anatomy, Department of Anatomy, Med. Univ. Graz
- February 2010: OGN Wintermeeting, Hof bei Salzburg, - Fachvortrag am Kongress