

Medizinische Klinik III
Klinikum Krefeld
Direktor Prof. Dr. med. D. Bach

NEUE UND BEWÄHRTE PARAMETER ZUM
QUALITÄTSMANAGEMENT IN DER
HÄMODIALYSE THERAPIE
EINE PROSPEKTIVE ZENTRUMSERHEBUNG AN 111
PATIENTEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Robert Kremers

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ. Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M. A., Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Dieter Bach

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas A. Vögeli

Als elektronische Dissertation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf veröffentlicht:

URL: <http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/med/2002/kremers.html>

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mir zum Gelingen dieser Arbeit geholfen haben.

Besonders möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dieter Bach danken, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mich motiviert hat, mit dieser Arbeit eine erneute Dissertation vorzulegen.

Auch gilt mein Dank den Mitarbeitern und Patienten des KfH-Dialysezentrums Krefeld, die mich bei der Durchführung der Untersuchungen unterstützt, oder zumindest den zeitlichen Mehraufwand wohlwollend toleriert haben.

Desweiteren danke ich meiner Ehefrau Regina, die so viele Stunden vergebens auf mich warten musste und dabei zwei Rabauken zu zähmen hatte, für ihre Unterstützung, indem Sie mir so häufig den Rücken frei gehalten hat.

Robert Kremers

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung.....	5
1.1.	Stand der Nierenersatztherapie.....	5
1.2.	Aufgaben und Dosierung der Hämodialyse.....	7
1.2.1.	Aufgaben der Dialyse.....	7
1.2.2.	Grundlagen der Hämodialyse.....	7
1.2.3.	Dosierung der Hämodialyse.....	8
1.3.	Aufgabenstellung.....	10
II.	Patienten und Methoden.....	11
2.1.	Patienten.....	11
2.2.	Verfahren.....	14
2.2.1.	Harnstoffkinetikprogramm.....	14
2.2.2.	Bioimpedanzanalyse.....	16
III.	Ergebnisse.....	20
3.1.	Dialysequantifizierung.....	20
3.1.1.	Kt/V.....	20
3.1.2.	Harnstoffwochenmittelwert (TAC).....	24
3.2.	Arterieller Blutdruckverhalten.....	28
3.3.	Flüssigkeitshaushalt.....	33
3.3.1.	Vektordiagramm.....	33
3.3.2.	Körperkompartimente.....	36
3.4.	Eiweißstoffwechsel und Ernährung.....	43
3.4.1.	PCR (protein catabolic rate).....	43
3.4.2.	Bodycellmass (bcm).....	46
IV.	Diskussion.....	48
4.1.	Dialysequantifizierung.....	48
4.1.1.	Serumharnstoff.....	48
4.1.2.	Kt/V.....	48
4.1.3.	Harnstoffwochenmittelwert (TAC).....	50
4.2.	arterieller Blutdruckverhalten.....	51
4.3.	Flüssigkeitshaushalt.....	52
4.3.1.	Bioimpedanzanalyse.....	53
4.4.	Eiweißstoffwechsel und Ernährung.....	55
4.4.1.	PCR (protein catabolic rate).....	55
4.4.2.	Bodymassindex.....	55
4.4.3.	Bodycellmass (bcm).....	56
V.	Schlußfolgerungen.....	58
VI.	Zusammenfassung.....	60
VII.	Literaturverzeichnis.....	61

I. Einleitung

1.1. Stand der Nierenersatztherapie

Die Hämodialyse ist trotz Zunahme alternativer Verfahren, wie die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation bis heute das am weitesten verbreitete Nierenersatzverfahren. In Europa und den angrenzenden Ländern des Mittelmeerraumes werden rund 30.000 Patienten mit Hämodialyse, 6000 mit Peritonealdialyse und ca. 2000 durch Nierentransplantation behandelt [94]. Während die alternativen Nierenersatztherapien hauptsächlich in häuslicher Umgebung und in Eigenverantwortung des Patienten liegen, wird die Hämodialyse hierzulande in der Regel in Dialysezentren unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt.

Durch die Einführung der Hämodialyse als routinemäßiges Nierenersatzverfahren in den 60er Jahren, gelang es erstmals das dauerhafte Versagen eines lebenswichtigen Organes langfristig und flächendeckend zu kompensieren, sei es zur Überbrückung bis zu einer Nierentransplantation oder als ultimatives Verfahren.

Ziel der Nierenersatztherapie war es primär, die Symptome der Urämie wie deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, körperlicher Verfall oder der Überwässerung mit Lungenödem, arterieller Hypertonie zu lindern. Es kann durch die Nierenersatztherapie ein langfristiger Zustand erzielt werden, der, trotz über der Norm nachweisbarer, renaler Retentionswerte im Blut, dem niereninsuffizienten Patienten ein weitgehend symptomfreies Leben ermöglicht.

Bei allen technischen Entwicklungen der letzten Jahrzehnte sind die in den 60er und frühen 70er Jahren entwickelten Grundprinzipien wie Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration weitgehend gleich geblieben. Hierbei ist es jedoch zu einer enormen Entwicklung in der Steuerung und Überwachung sowie in der Dialysataufbereitung und damit in der Betriebssicherheit durch moderne Dialysegerätschaften gekommen. Auch beim Herzstück, dem Dialysator ist durch Entwicklung synthetischer Membranen eine bessere Anpassung an die Clearanceleistung einer gesunden Niere möglich geworden.

Trotz der langjährigen Entwicklung der Hämodialyse als Nierenersatztherapie herrscht noch immer Uneinigkeit in der Dosierung des „Medikamentes“ Dialyse. Besonders divergent erscheinen die Entwicklungen in den 80er und frühen 90er Jahre im angloamerikanischen Raum mit Kurzzeit- und Ultrakurzzeitdialysen unter Verwendung hocheffektiver Dialysatoren gegenüber europäischen Zentren, wie z. B. im französischen Tassin, wo mit langfristigen Nachtdialysen außergewöhnlich günstige Prognosen bzgl. Morbidität und Mortalität der behandelten Patienten erzielt werden konnten [8, 58]. In Deutschland hat sich ein Mittelweg etabliert, mit Dialysebehandlungszeiten zwischen zwölf und zwanzig Stunden pro Woche, aufgeteilt auf drei bis vier Behandlungstage.

Bis heute orientiert sich die Dialysemenge vielerorts primär an klinischen Parametern und an den maximalen Retentionswerten (S-Kreatinin, S-Harnstoff), gemessen vor Behandlungsbeginn, nach einem langen dialysefreien Intervall. Wobei eine Aussagekraft der prädialytisch bestimmten Laborparameter bezüglich Rehabilitation und Lebenserwartung in Studien nur eine untergeordnete Rolle zukommt [2].

Die heutzutage verwendeten Dialysequantifizierungsverfahren beziehen sich alle auf die oben erwähnten Parameter S-Harnstoff und S-Kreatinin, da die Anzahl und Beschaffenheit der meisten Substanzen, die durch Dialyse entfernt werden, vor allem im sogenannten "Mittelmolekülbereich" (MG 300-12.000) noch weitgehend unbekannt sind. Dem S-Harnstoff kommt deshalb die bedeutendere Rolle zu, da er neben einfacher Bestimmbarkeit auch als Eiweißabbauprodukt entscheidende Informationen über die Stoffwechsellage geben kann. Es besteht ein mengenmäßig mathematisch errechenbarer Zusammenhang zwischen Eiweißabbau und Harnstoffgeneration [86, 95]. So konnten aus der einfachen Spiegelbestimmung zunehmend differenzierte Berechnungsverfahren für

die Harnstoffkinetik entwickelt werden, um genaueren Aufschluß über die Filtrierleistung während der Behandlung, aber auch über den Ernährungsstatus des Patienten zu erhalten.

Die Intention zur Entwicklung solcher Verfahren zur Dialysequantifizierung war und ist:

1. eine Optimierung der Behandlung, auf jeden Patienten individuell zugeschnitten,
2. eine Vergleichbarkeit verschiedener Dialysetechniken untereinander und mit anderen Nierenersatzverfahren, wie z. B. die Peritonealdialyse zu schaffen,
3. eine Entwicklung internationaler Qualitätsstandards zu ermöglichen,
4. Spätfolgen und Sekundärerkrankungen vorzubeugen.

Desweiteren ist die Niereninsuffizienz neben der mangelhaften Entgiftungsfunktion meistens auch durch Störungen im Wasserhaushalt gekennzeichnet. Eines der alltäglichen Probleme in den Dialysezentren ist die Überwässerung des Patienten, welche neben anderen Faktoren eine wesentliche Ursache der arteriellen Hypertonie ist [53, 60]. Schwierigkeiten bereitet es bis heute, den schmalen Grad zwischen Flüssigkeitsüberladung und "Trockenheit" zu finden. Das als sogenanntes "Trockengewicht" landläufig bezeichnete Zielgewicht zum Behandlungsende ist auch bei Dialysepatienten Schwankungen unterworfen, denen häufig zu spät in der Therapieplanung nachgekommen wird. Folge sind dann plötzliche Kreislaufeinbrüche während der Dialysebehandlung, Muskelkrämpfe oder überproportionale Abgeschlagenheit nach der Dialyse bei Überschreiten des optimalen Flüssigkeitsentzuges, oder hypertensive Entgleisungen und Lungenödem bei kumulierender "Überwässerung".

Neben der Beobachtung klinischer Indikatoren, wie Blutdruck, periphere Ödeme oder stehende Hautfalten wurden ultraschallgestützte Verfahren, z. B. Messung des Vena cava inferior Durchmessers (ICVD), oder Echokardiografie eingesetzt, um objektive Parameter zu erhalten [34, 54]. Desweiteren suchte man nach Laborparametern, wie z. B. cyclisches Guanosid-Monophosphat (cGMP), Hämatokrit [34]. Zunächst kritisch beobachtet wurde das in den 50-er Jahren von H. Schwann entwickelt Bioimpedanzmessverfahren, welches zunächst zur Bestimmung des Körperfettanteiles in der Diätberatung Einzug hielt. Durch Weiterentwicklung zur Bioimpedanzanalyse gelang es auch weitere Körperkompartimente zu quantifizieren, so daß dieses Verfahren Mitte der 80-er Jahre auch in Dialysezentren erstmals zum Einsatz kam.

1.2. Aufgabe und Dosierung der Hämodialyse

1.2.1. Aufgabe der Hämodialyse

Die Grundlagen der Dialysetherapie allgemein liegen in der Entfernung von Stoffwechselprodukten (Detoxifikation) und der Korrektur des Wasser- Elektrolyt und Säure-Basen-Haushaltes.

In Deutschland hat sich bei der Hämodialyse eine Behandlung in meist drei Einheiten pro Woche für die Dauer von drei bis sechs Stunden durchgesetzt. In diesem Behandlungszeitraum ist die Rekompensation der Niereninsuffizienz nur soweit möglich, daß bei noch pathologisch erhöhten Retentionswerten urämietytische Symptome nicht auftreten und der Patient in seinem gewohnten Umfeld weitgehend rehabilitiert werden kann. Hierzu ist eine ganz individuelle Dosis an Dialysezeit und -effektivität notwendig, die sich je nach körperlicher Konstitution, Aktivität, Alter und renaler Restfunktion richten muß.

1.2.2. Grundlagen der Hämodialyse

Bei der gesunden Niere wirken mehrere Faktoren bei der Detoxifikation zusammen, so ist die glomeruläre Filtration (GFR) ein auf physikalische Kräfte (Filtrationsdruck durch Herzarbeit) basierendes Prinzip, während die tubuläre Sekretion und Rückresorption durch diffusiven Stofftransport und aktive, energieverbrauchende Prozesse gekennzeichnet ist. Die intakte glomeruläre Basalmembran hat ein Siebkoeffizientenspektrum für Stoffe bis zu einem Molekulgewicht von ca. 58.000 Dalton (Albumin = 65.000 Dalton) wobei Moleküle bis 5.000 Dalton ungehindert und Moleküle von höherem Molekulgewicht anteilig perfundieren können.

Bei der Hämodialyse wird die glomeruläre Membran durch eine künstliche Membran als semipermeable Membran im Dialysator ersetzt. Im wesentlichen wirken zwei wichtige physikalische Prinzipien am Stoffaustausch an der künstlichen Membran:

1. **Diffusion:** entlang eines Konzentrationsgradienten kommt es über die semipermeable Membran zu einem Konzentrationsausgleich für Stoffe, die diese Membran passieren können.
2. **Konvektion:** Transport von Stoffen, die mit dem Flüssigkeitsstrom mitgerissen werden.

Bei kleinmolekularen Substanzen, wie Elektrolyte, Harnstoff (MG60 Dalton) und Kreatinin (MG 113 Dalton) überwiegt bei einem Dialysatfluß im Gegenstrom der Anteil des diffusiven Stofftransport, den des rein konvektiven Transportes bei weitem. Während bei größermolekularen Substanzen mit einem MG von 300-12.000 Dalton, häufig als Mittelmoleküle zusammengefasst, der konvektive Anteil deutlich in den Vordergrund rückt.

Die künstlichen Membranen aus derivatisierter Zellulose oder großporige synthetische Membranen erreichen heutzutage noch nicht das Siebkoeffizientenspektrum der glomerulären Basalmembran, erlauben aber dennoch eine freie Diffusion der kleinmolekularen Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin. Im Bereich der Mittelmoleküle nimmt die Clearanceleistung mit der Größe sukzessive ab. Die Bedeutung der Mittelmoleküle als Urämietoxine wird bis heute kontrovers diskutiert, da bisher nur wenige identifiziert werden konnten, wie Peptide, Parathormon und β_2 -Mikroglobulin.

Nicht erwähnt wurden bisher Faktoren wie Plasmaeiweißbindung, Lipophilie versus Hydrophilie, elektrostatische Ladungen und Mehrkompartimentverhalten (hohe intrazelluläre, niedrige extrazelluläre Konzentration) bestimmter Stoffe, die einer freien Dialysierbarkeit im Wege stehen. Durch diese Faktoren können auch kleine Moleküle die Kinetik von Mittelmolekülen erhalten [95].

1.2.3. Dosierung der Dialyse

A. Die Basiskriterien

Bis heute wird die notwendige Dosis der Nierenersatztherapie hauptsächlich an subjektiven Kriterien festgelegt. Die Basiskriterien sind:

- keine klinischen Symptome oder Zeichen der Urämie
- subjektives Wohlbefinden mit guter Rehabilitation
- guter Ernährungszustand mit Serumalbumin $>3,5$ g/dl
- Ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz (keine Ödeme, keine Muskelkrämpfe)
- Hämatokrit $>25\%$ (ohne Substitution rekombinanten Erythropoetins)
- Gut eingestellte arterielle Blutdruckwerte
- Optimale Behandlung des Hyperparathyreoidismus

Diese Kriterien entsprechen heute den Mindestanforderungen in der Durchführung einer Nierenersatztherapie. Neben diesen empirischen Parametern muß das Ziel einer Dosisberechnung ein frühzeitiges Erkennen von Fehlentwicklungen vor Auftreten klinischer Symptome ermöglichen.

Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, daß bei einem Abfall der Kreatinin-Clearance unter 5-7 ml/min, entsprechend einer wöchentlichen Kreatinin-Clearance von 50-70 l, der Intoxikationsgrad der Patienten ein solches Ausmaß angenommen hat, daß eine Nierenersatztherapie eingeleitet werden muß [69]. Basierend auf diese Erfahrung wurde auch die notwendige Filtratmenge bei der Hämofiltration auf 60 l/Wo festgelegt. Die bei einer Hämodialyse üblicherweise erreichte Kreatinin-Clearance liegt bei 70-90-l/Wo (entsprechend 7-9ml/min). Mit dem Dialyseindex, basierend auf der Quadratmeter-Stunden-Hypothese ist die Kreatinin-Clearance als Meßgröße zur Bestimmung der Dialysedosis verwendet worden.

In den letzten Jahren hat jedoch die Quantifizierung der Dialyse mit Hilfe der Harnstoffkinetik größere Bedeutung erlangt.

B. Die Entwicklung des Harnstoffkinetikmodell

Zu den o. g. Basiskriterien diene die Harnstoff- und Kreatininbestimmung vor der Behandlung nach einem langen Dialyseintervall als frühester Laborparameter für eine ausreichende Dialyse, wurde aber in einigen Studien als weniger aussagekräftig als die klinische Symptomatik entlarvt [2]. So wird diese o. g. Bestimmung der Retentionsspitzenwerte von vielen Faktoren, wie z. B. vom endogenen Eiweißabbau und muskulärer Aktivität beeinflusst und ermöglicht nur indirekte Rückschlüsse auf die Dialyseeffektivität.

Harnstoff als Markersubstanz hat sich als besonders geeignet erwiesen, da diese Substanz, wenn auch als Urämietoxin nur mindertoxisch [66, 96], durch die relativ kleine Molekülgröße und Elektroneutralität frei Zellmembranen passieren kann und sich damit relativ einfach in einem Einkompartimentenmodell berechnet läßt. Desweiteren bietet es als Proteinabbauprodukt die Möglichkeit einer näherungsweise Eiweißzufuhrbestimmung, um katabole Zustände frühzeitig aufzudecken.

Einfachste Messung der Harnstoffclearance während der Behandlung ist die Bestimmung des Quotienten (R) zwischen Serum-Harnstoff vor und nach der Dialyse (C_{post}/C_{pre}). Variationen sind Parameter wie die Urea reduction rate (URR), die $1 - R$ entspricht, bzw. die Percent reduction rate (PRU) als prozentuale Reduktionsangabe ($100 \times URR$).

In den 70er Jahren wurde bei der ersten multizentrischen Studie, die den Einfluß von Dialysedosis auf die Erkrankungs- und Sterblichkeitsrate der Patienten untersuchte, der National Cooperative Dialysis Study (NCDS), das durch Gotch, Sargent e. a. entwickelte Harnstoffkinetikmodell angewendet [37]. Der hierbei bestimmte Serum-Harnstoffmittelwert im Wochenverlauf TAC (time averaged concentration) diene neben der Bestimmung der Harnstoffreduktionsrate (URR) zur Berechnung der vorgeschriebenen Dialysedosis. Mitte der 80er Jahre fand durch Gotch, Sargent et al. [37] retrospektiv

eine Neubewertung der Ergebnisse der NCDS statt, wobei der Parameter Kt/V als ein gut zu handhabender Index für die Dialysequantifizierung [56] eingeführt wurde. Die dimensionslosen Clearancegröße Kt/V beinhaltet K für die Clearanceleistung des Dialysators (meist invitro ermittelte Werte durch den Hersteller), t für die Behandlungszeit in min (pro Dialysetag) und V für das Verteilungsvolumen in Liter, in dem die zu eliminierende Substanz (Harnstoff) gelöst ist. Der Vorteil dieser Größe Kt/V ist die personenbezogene Bezugsgröße V für jeden Patienten, mit der eine individuelle Berechnung für jeden Patienten erfolgen kann.

1.3. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unter Berücksichtigung einiger wesentliche Aspekte, ein Konzept zur individuellen Quantifizierung des „Medikamentes“ Dialyse für ein Dialysezentrum mit ambulant behandelten Patienten zu erarbeiten, damit die Dialysequalität zu steigern und eine Basistherapie für die häufig assoziierten Erkrankungen wie renalen Anämie, arterielle Hypertonie und renale Osteopathie zu schaffen. Die hierbei zu beachtenden Aspekte bei der Wahl der Verfahren sind:

1. den Patienten nicht zu überfordern, da er ohnehin durch die zeitintensive Therapie bezüglich medizinischen Maßnahmen kritisch ist,
2. Integrierbarkeit in den Routineablauf eines Dialysezentrums, ohne immensen Zeitaufwand,
3. Hilfsmittel zur Entwicklung von Qualitätsstandards,
4. dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen standhalten.

Hierzu führten wir als Routineparameter Kt/V zur Ermittlung der effektiven Blutreinigung pro Behandlungsintervall, TAC (**t**ime **a**veraged **u**rea-**c**oncentration = Serum-Harnstoffwochenmittelwert) zur Bestimmung des Urämielevels und PCR (**p**rotein **c**atabolic **r**ate) den Bodymassindex (BMI) und das Bodycellmaß (BCM) zur Evaluierung des Ernährungsstatus ein. Welche Parameter helfen bei der Therapieplanung? Was sind ihre Aussagefähigkeiten und wie lassen sie sich funktionell abgrenzen?

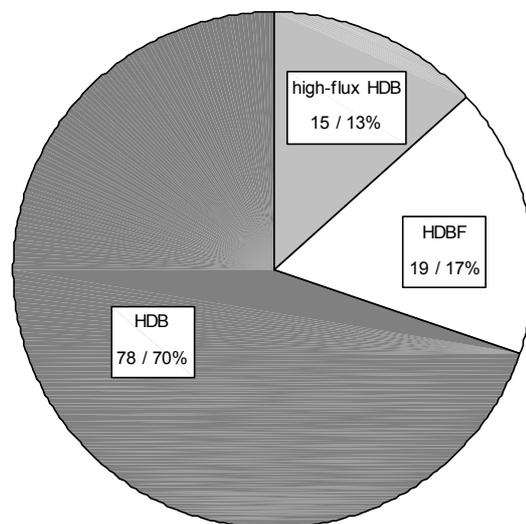
II. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Grundlage dieser Erhebung ist das Patientengut, das im KfH Dialysezentrum Krefeld im Zeitraum von März 1998 bis März 1999 durch chronisch intermittierende Hämodialyse behandelt wurde. Es konnte prospektiv in diesem Beobachtungszeitraum bei 111 Patienten der insgesamt 123 Patienten, die in diesem Zeitraum behandelt wurden Daten erhoben werden. Zwei Patienten wechselten das Zentrum, vier Patienten verstarben an begleitenden Erkrankungen, fünf Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum eine Spenderniere. 52 der 111 Patienten waren Frauen, 59 Patienten waren männlichen Geschlechts. Die Patientengruppe setzt sich aus einer Altersverteilung zwischen 20 Jahren und 84 Jahren, im Mittel bei 59,95 Jahren zusammen.

Alle Patienten wurden mit einer Bicarbonat-Hämodialyse behandelt, darunter 69,4% mit einem Kapillardialysator aus derivatisierter Zellulose, 13,5% mit einem synthetischen high-flux Dialysator und 17,1% mit einer Hämodiafiltration und einem Austauschvolumen von 9-28 Litern (s. Abb.1). Als Dialysegeräte wurden die Geräte AK 100 (ultra) und AK 200 (ultra) der Firma GAMBRO eingesetzt, wobei die „ultra“-Version über eine sterile Dialysataufbereitung die Option einer „online“-Hämodiafiltration ermöglicht, d. h. das Substrat wird aus der Dialysierflüssigkeit gewonnen und muß nicht durch Infusionslösungen verabreicht werden.

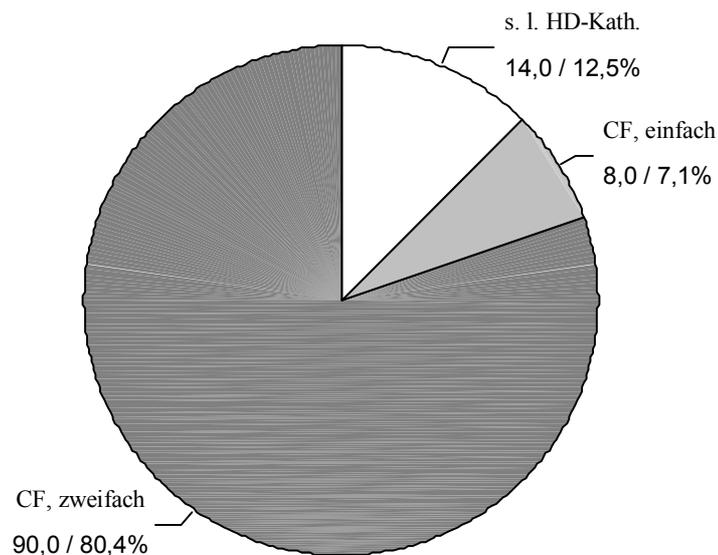
Abb.1: Anteil der verschiedenen Hämodialyseverfahren im KfH Zentrum Krefeld



Als Hämodialysezugang dient zum überwiegenden Teil eine operativ angelegte arteriovenöse Fistel meist am Unter- oder Oberarm des Patienten, in Ausnahmefällen auch am Oberschenkel. In unserem Klientel konnte dieser s. g. Shunt in 84% mit zwei Kanülen punktiert werden, womit ein kontinuierlicher Blutfluß im extrakorporalen System ermöglicht wird. Bei 8% der Patienten war zum Zeitpunkt der Kt/V-Bestimmungen eine Punktion mit nur einer Kanüle möglich, 14% der Patienten

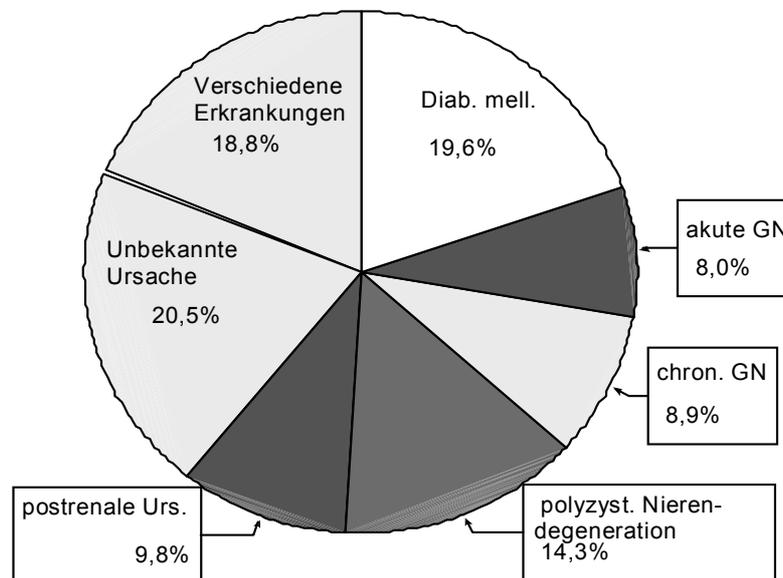
mußten über einen chirurgisch implantierten Vorhofkatheter (Demerskatheter) behandelt werden. In den beiden letzten Fällen ist der mittlere erreichbare Blutfluß im Dialysator durch das wechselweise Ein- und Auspumpen des Blutes über den einlumigen Gefäßzugang deutlich erniedrigt im Vergleich zum zweifach punktierten Shunt (max. 150-180 ml/min gegenüber 250-280 ml/min bei einem zweifach punktierten Shunt).

Abb.2: prozentuale Verteilung der Dialysezugänge:
Ciminofistel einfach punktiert (CF, einfach),
Ciminofistel mit zwei Nadeln punktiert (CF, zweifach),
einlumiger Vorhofkatheter (s.l. HD-Katheter).



Die Ursachen für die Niereninsuffizienz in dem Patientenkollektiv sind in 20,7% unbekannt, worunter alle Verdachtsfälle einer chronischen Glomerulonephritis eingruppiert wurden, die nicht durch Biopsie gesichert wurden. Bei 19,8% der Patienten liegt eine diabetische Nephropathie, in 18,9% eine immunologische Erkrankungen, in 14,4% eine polyzystische Nierendegeneration, in 9,9% eine postrenale Ursachen der Niereninsuffizienz zugrunde (s. Abb.3).

Abb.3: prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen als Ursache der Niereninsuffizienz. Unter der Rubrik "verschiedene Erkrankungen" wurden zur besseren Übersicht Erkrankungen wie: Arteriosklerose (2,7%), Nierenarterienstenose (2,7%), Analgetikanephropathie (3,6%), Alport-Syndrom (1,8%), sonstige immunologische Erkrankungen (1,8%), sonstige Erkrankungen (6,2 %) zusammengefasst.



Die durchschnittliche Zeit der Dialysepflichtigkeit liegt bei 6 Jahren (0,5-25 Jahre), die mittlere Dialysezeit beträgt 14,7 Std./Wo (8 – 21 Std./Wo).

Da in mehreren Publikationen das arterielle Blutdruckverhalten von niereninsuffizienten Patienten in enger Beziehung zur Dauer und Intensität der Dialysebehandlung gesehen wird [7], haben wir die Patienten nach dem arteriellen Blutdruckverhalten vor der Dialysebehandlung in drei Gruppen eingeteilt. Die Blutdruckwerte wurden aus dem Mittelwert durch zwanzig an verschiedenen Tagen wiederholten Messungen vor Behandlungsbeginn ermittelt.

- **Gruppe I:** normotone Blutdruckwerte (syst. <140 mmHg) ohne antihypertensive Medikation
- **Gruppe II:** hypertensive Blutdruckwerte (>140 mmHg syst.) trotz Einsatz von Antihypertensiva
- **Gruppe III:** normotone Blutdruckwerte (<140 mmHg syst.) unter antihypertensiver Medikation

Diese drei Gruppen haben wir mit den verschiedenen Parametern, wie Kt/V, TAC, S-Harnstoff vor HD-Beginn, PCR, Behandlungsdauer und BCM in Beziehung gesetzt um zu eruieren, ob mathematisch beweisbare Beziehungen zwischen den verschiedenen Parametern und der häufig dialyseassoziierten arteriellen Hypertonie besteht. Desweiteren wurden für bestimmte Fragestellungen die Gruppen nach der Anzahl der antihypertensiven Medikation (keine Antihypertensiva, Monotherapie, Kombination bis drei und > drei Antihypertensiva) eingeteilt.

- **Gruppe A:** keine antihypertensive Medikation (n = 39)
- **Gruppe B:** Monotherapie (n = 25)
- **Gruppe C:** Kombination bis zu drei antihypertensiven Stoffgruppen (n = 30)
- **Gruppe D:** mehr als drei verschiedene Blutdruckmedikamente (n = 17)
-

2.2. Verfahren

2.2.1. Harnstoffkinetikprogramm

Zur Beurteilung der Dialyseeffektivität verwendeten wir das von Stiller und Mann entwickelte Harnstoffkinetikprogramm (HKP). Das HKP baut auf das Harnstoffkinetikmodell auf [70]. Dieses beruht auf folgenden Annahmen:

Der Verteilungsraum des Harnstoffs (Körperwasser) hat zu Beginn der Dialyse eine Anfangskonzentration C_0 bei einem Volumen von V_0 . Während der Dialyse wird über den Dialysator der Harnstoff mit einer Clearance K sowie durch Ultrafiltration (mit einer errechenbaren Rate UFR) entzogen. Im dialysefreien Intervall steigt die Harnstoffkonzentration im Körperwasser infolge des natürlichen Eiweißabbaues wieder an. In der Regel pendelt sich ein Gleichgewicht zwischen generierter und der über die Dialyse ausgeschiedenen Harnstoffmenge ein. Aus der Generation und Elimination des Harnstoffs bei gegebenem Verteilungsraum lässt sich eine mittlere Harnstoffkonzentration errechnen. Da die Dialyseintervalle innerhalb einer Woche in der Regel unterschiedlich sind, ist es notwendig, für die Betrachtung der Harnstoffkinetik ein Wochenintervall zugrunde zu legen. Für die Berechnungen des Konzentrationsverlaufes wird ein ausgeglichener Verlauf zwischen Harnstoffgeneration im dialysefreiem Intervall und Harnstoffentfernung durch die Dialyse angenommen. Die Dialysezeit, der Blutfluss und die Generationsrate werden für jede Dialysebehandlung innerhalb einer Woche als konstant angenommen.

Für die kinetische Berechnung müssen folgende Größen angegeben werden:

- Harnstoffkonzentration vor und nach Dialyse
- Körpergewicht vor und nach Dialyse
- Dialysetage
- Harnstoffverteilungsraum, (entweder aus Körpergewicht, Größe, Alter und Geschlecht mit Hilfe der Watsonformel (s. u.) oder antropometrisch als fettfreie Körpermasse angegeben)
- Dialysedauer (min)
- Aktueller Blutfluss (ml/min)
- Maximal verfügbarer Blutfluss
- Dialysator (Angabe der In-vitro-Harnstoff-Clearance bei Blutflüssen von 200/300/400 ml/min)

Das Harnstoffkinetikmodell ermöglicht eine dynamische Bestimmung der Harnstoffentfernung und –produktion und erlaubt die Berechnung von drei wichtigen Parametern [95]:

- TAC (time averaged concentration) Harnstoff-Wochenmittelwert;
- PCR (**p**rotein **c**atabolic **r**ate) tägliche Harnstoffgeneration, darüber errechenbare tägliche Eiweißaufnahme bei nicht katabolen Patienten;
- Kt/V als Clearanceparameter für ein bestimmtes Verteilungsvolumen (V) [87].

Zur Berechnung der Größen Kt/V und PCR folgende Formeln zugrunde liegt:

$$Kt/V: C_1 = (C_0 + G/(q - K)) (V_0 / (V_0 - q \times t))^{(1-q/K)} - G/(q - K)$$

K = Gesamtclearance, setzt sich aus $K_D + R + URF(1-K_D/Q_{eff})$ zusammen, wobei K_D für die Clearanceleistung des Dialysators steht, R für die renale Restclearance UFR für die Ultrafiltrationsrate (ml/min) und Q_{eff} für den Blutfluß.

V_0 = Verteilungsvolumen des Harnstoffes

C_0 = Harnstoffkonzentration zu Beginn der Dialyse

C_1 = Harnstoffkonzentration am Ende der Dialyse

q = Ultrafiltrationsrate

t = Dialysezeit

G = Harnstoffgeneration

Die Clearance K wird aus der Harnstoffkonzentration vor (C_0) und nach (C_1) der Dialyse, dem Blutfluß, dem Hämatokrit (HKT) und der Clearance des Dialysators errechnet und das Verteilungsvolumen V_0 durch die Watson-Formel bestimmt.

Der Nettoproteinumsatz PCR wird über eine empirischen Gleichung aus der Harnstoffgenerationsrate G ermittelt [48].

$$\text{PCR (g/kg/die)} = (G/2,144 + 1,7) / 0,154$$

G = Harnstoffgenerationsrate in g/die

Wobei G über die ermittelte Harnstoffausscheidungsmenge errechnet wird:

$$M_{\text{ex}} = C_0 \times (V_0 - C_1) (V_0 - \text{UFR} \times t) + G \times t$$

Zur Bestimmung des Verteilungsvolumen V wird vom Harnstoffkinetikprogramm die von Watson et al. ermittelte Formel [97]:

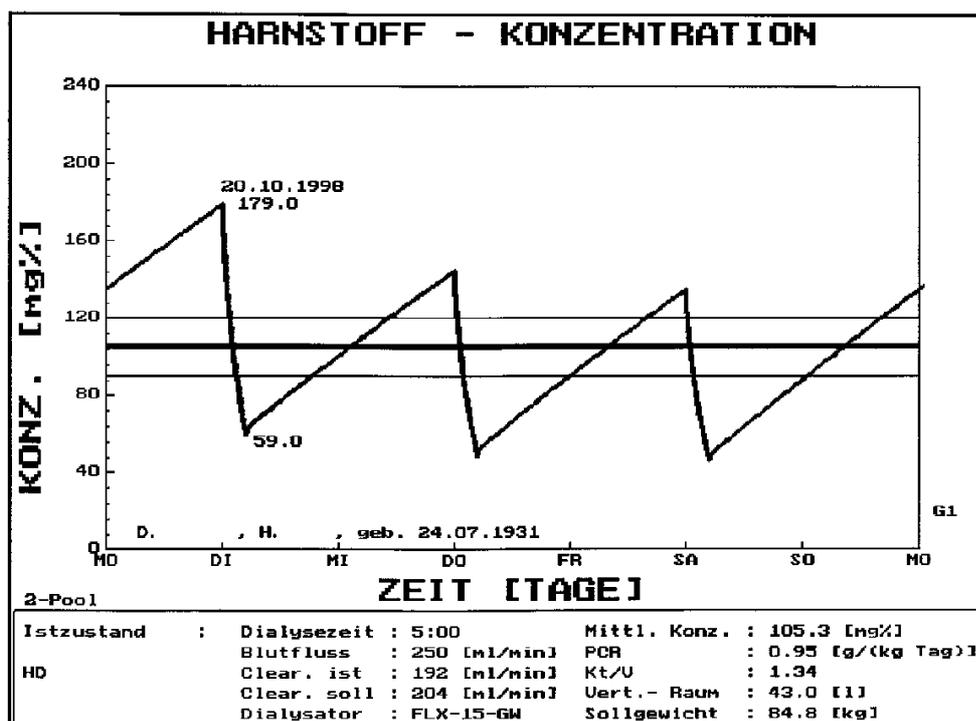
Male: $\text{TBW} = 2.44 - (0.09156 \times \text{age}) + (0.1074 \times \text{height}) + (0.3362 \times \text{weight})$

Female: $\text{TBW} = -2.097 + (0.1069 \times \text{height}) + (0.2466 \times \text{weight})$

zugrunde gelegt.

Neben der Berechnung des Kt/V und der PCR ermittelt das Programm anhand der vor und nach Dialyse bestimmten S-Harnstoffwerte eine idealisierte Kurve der Serum-Harnstoffkonzentration im Wochenverlauf und ermöglicht über eine Integralrechnung die Bestimmung des Harnstoffmittelwertes (TAC = time averaged concentration). Dieser Harnstoffmittelwert (s. grafische Darstellung in Abb. 4) erlaubt einen besseren Vergleich zu kontinuierlichen Nierenersatzverfahren und der Peritonealdialyse.

Abb. 4a: idealisierter Verlauf der Serumharnstoffkonzentration (Sägezahnkurve) im Wochenverlauf eines Dialysepatienten mit drei Dialysen (Di/Do/Sa), errechnet aus den Harnstoffwerten vor und nach der Dialyse am 20.10.1998 und den physiologischen Daten, den Dialysedaten und den gespeicherten Clearancedaten des Dialysators sowie Ermittlung der mittleren Harnstoffkonzentration (mittlerer Balken, hier bei 105,3 mg%) (Darstellung aus dem HKP-Programm von Stiller/Mann)



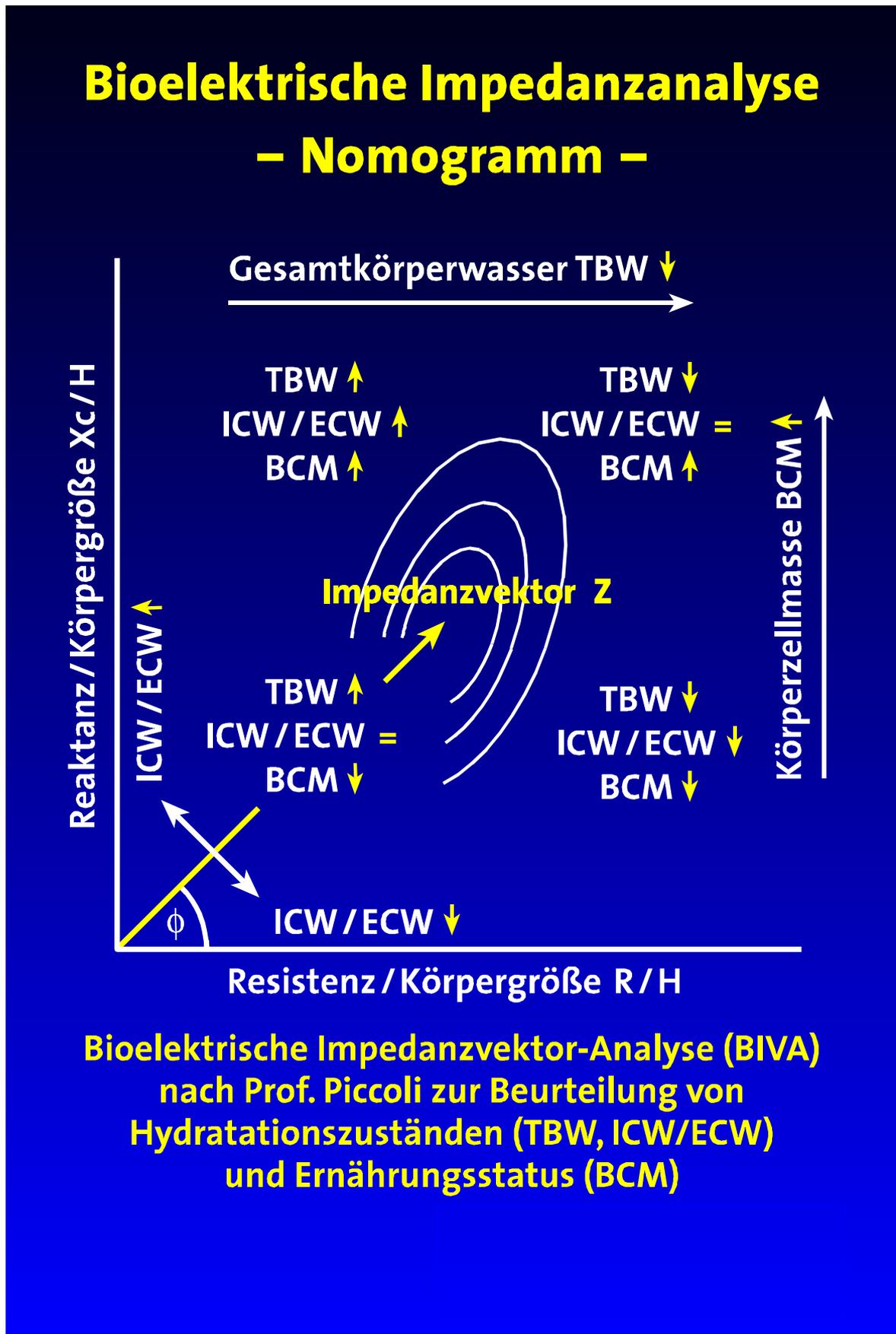
2.2.2. Bioimpedanzanalyse:

Zusätzlich bestimmten wir über das **Bioimpedanzanalyse-Gerät (BIA)** STA/BIA 1000 die verschiedenen Flüssigkeitskomponenten, wie das Intrazellulärwasser und das Extrazellulärwasser (ECW), worüber das Gesamtkörperwasser errechenbar ist und verglichen dieses mit den Werten aus der Watsonformel. Die BIA beruht auf eine Messung des elektrischen Widerstandes, den ein Körper einem elektrischen Strom entgegensetzt [91]. Bei der Messung wird über eine 4-Elektroden-Meßtechnik am Hand- und Fußrücken angebracht, ein sinusförmiger Wechselstrom von 50 kHz angelegt.

Abb. 5: zeigt die Anordnung der Meßelektroden bei der Bioimpedanzanalyse.



Abb. 6: schematisierte Darstellung des Vektordiagramm nach Piccoli zur raschen bedside-Bestimmung des Flüssigkeitsstatus und einiger ernährungsrelevanter Parameter eines Patienten.



Die Körperflüssigkeit verhält sich wie ein einfacher elektrischer Leiter, der dem Strom einen rein ohmschen Widerstand entgegensetzt. Die Körperzellen wirken durch die Zellmembranen bedingt wie ein Kondensator und setzen dem Strom einen kapazitiven Widerstand entgegen. Der kapazitive Widerstand führt zu einer Phasenverschiebung zwischen Spannung und Strom und wird als Phasenwinkel erfasst. Der ohmsche Widerstand dient somit als Maß für den Wassergehalt des Körpers und ist umgekehrt proportional zum Wassergehalt. Der kapazitive Widerstand ist ein Maß für die Menge und Integrität der Zellen und bietet somit Rückschlüsse auf das Bodycellmass (BCM), wobei er proportional zum BCM zunimmt. Der Phasenwinkel ist ebenfalls ein Maß für die Zellmasse und Integrität der Zellmembranen und kann zu Bestimmung des Ernährungszustandes herangezogen werden.

Den ernährungsrelevanten Parameter BCM setzten wir in Korrelation zur Protein catabolic rate, ermittelt aus der Harnstoffkinetik.

Über empirische Formeln lassen sich aus den Parametern RZ (Resistance in Ohm), XC (Reactance in Ohm), Körpergewicht, Körpergröße und Geschlecht die Parameter:

FFM	=	fettfreies Körpergewebe in kg
Fett	=	Fettmasse in kg
BCM	=	Muskelmasse in kg
ECW	=	Extrazellulärwasser in lt.
ICW	=	Intrazellulärwasser in lt.
TBW	=	Gesamtkörperwasser in lt.

errechnen.

Bei jedem Patienten wurde im Beobachtungszeitraum mehrmals eine Bioimpedanzmessung nach in Abb.5 gezeigter Anordnung vorgenommen und im Vektorprotokoll nach Prof. Picoli dokumentiert. Bei einer Symptomatik, die durch eine Änderung des Gewichtsverhaltens verursacht sein könnte, wie Blutdruckabfälle, Muskelkrämpfe oder Dyspnoe und periphere Ödeme wurden die Messungen kurzfristig wiederholt. Bei stabilen, nicht symptomatischen Patienten mit konstantem Gewicht, wurden die Messungen im halbjährigen Abstand durchgeführt.

Die geräteseitig direkt angezeigten Messwerte sind der ohm'sche Widerstand Resistance (Rx) in Ohm, der kapazitive Widerstand Reactance (Rx) in Ohm, sowie die Körperzellmasse (BCM) in kg und das Extrazellulärwasser (ECW) in %. Dividiert durch die Körpergröße kann aus den angegebenen Resistance- und Reactance-Werten die Koordinaten für die Vektorgrafik nach Picoli ermittelt werden und damit eine rasche Orientierung über den jeweiligen Flüssigkeitsstatus erfolgen. In der Grafik (s.Abb.21) sind 50%, 75% und 95% Vergleichsperzentilen für Frauen und Männer angegeben, die aus gesunder Population ermittelt wurden [78]. Desweiteren ist über das Bodygram-Programm eine differenzierte Berechnung der o. g. Kompartimente, wie Extrazellulärwasser, Intrazellulärwasser, Fettmasse, Muskelmasse etc. möglich.

Wir untersuchten die Korrelation zwischen dem über die Bioimpedanzanalyse ermittelten Gesamtkörperwasser mit den Werten aus der Formel nach Watson. Desweiteren verglichen wir exemplarisch die jeweiligen Veränderungen der o. g. Parameter vor und nach der Dialysebehandlung mit den eingestellten Ultrafiltrationsmengen und der realen Gewichtsabnahmen während der Dialyse.

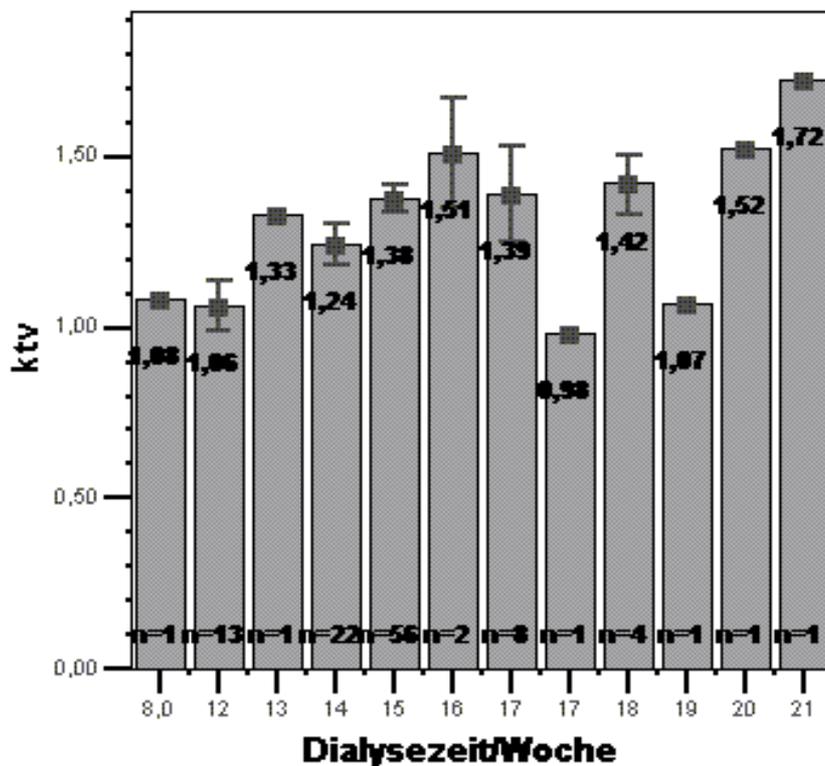
III. Ergebnisse

3.1. Dialysequantifizierung

3.1.1. Kt/V

Die über das HKP-Programm nach Stiller und Mann berechneten Kt/V Werte lagen im Mittel bei 1,31, mit einem Mindestwert von 0,64 und einem Maximum von 2,06. In Abhängigkeit von der Art des Dialysezugangs als auch von der Dauer der Dialysebehandlung zeigte sich, daß mit entsprechend langer Behandlungszeit bei einem einlumigen Gefäßzugang Werte zwischen 0,77 und 1,74 erreichbar waren. Die Verteilung der Kt/V-Werte bezogen auf die Behandlungsdauer verdeutlicht Abb.8 und Tab.2 .

Abb.8: Verteilung der Kt/V-Werte bezogen auf die Behandlungszeit in Stunden pro Woche. Anzumerken ist, daß in den Bereichen 17 und 19-21 Stunden pro Woche jeweils nur ein Patient behandelt wird, während in dem Bereich 14-15 Stunden die größten Gruppen liegen.

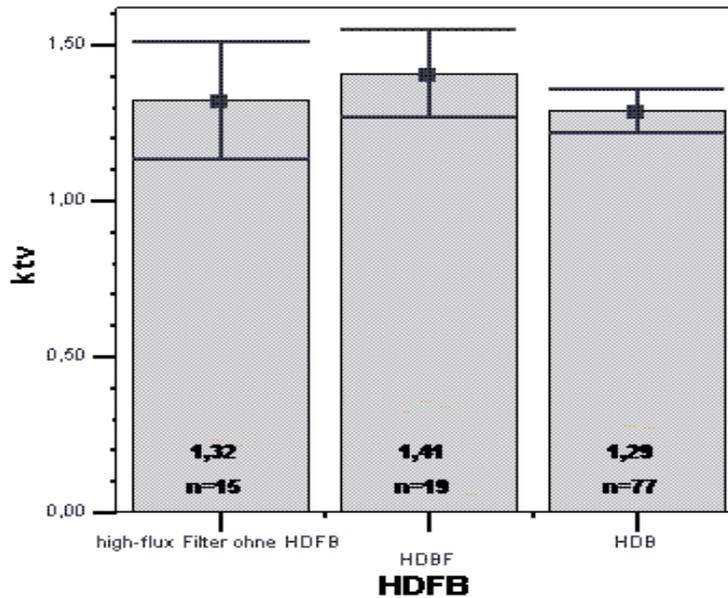


Tab.2: Abhängigkeit der Kt/V-Werte vom Dialysezugang und von der Behandlungszeit (in Stunden pro Woche)

HD-ZUGANG	DIALYSEZEIT/WO	MEAN	MINIMUM	MAXIMUM	N
single lumen Demerskatheter	12,0	0,84	0,77	0,88	3
	12,5	1,33	1,33	1,33	1
	13,5	1,29	1,29	1,30	2
	15,0	1,36	0,95	1,74	7
	Total	1,23	0,77	1,74	13
Ciminofistel, einfach punktiert	8,0	1,08	1,08	1,08	1
	13,5	1,13	1,13	1,13	1
	15,0	1,13	0,81	1,49	4
	16,5	1,17	0,89	1,44	2
	Total	1,13	0,81	1,49	8
Ciminofistel; Zweinadel-punktion	12,0	1,13	0,64	1,54	10
	13,5	1,24	0,80	1,83	19
	15,0	1,40	0,82	2,06	45
	16,0	1,51	1,35	1,67	2
	16,5	1,47	0,99	1,89	6
	17,0	0,98	0,98	,98	1
	18,0	1,42	1,23	1,65	4
	19,0	1,07	1,07	1,07	1
	20,0	1,52	1,52	1,52	1
	21,0	1,72	1,72	1,72	1
	Total	1,34	0,64	2,06	90

Im Hinblick auf die verschiedenen Behandlungsverfahren, wie Hämodiafiltration im Postdilutionsverfahren (HDFB) versus Hämodialyse, oder der Verwendung von sogenannten high-flux Filtern gegenüber Dialysatoren aus Cuprophane ergaben sich mit 1,41 im Mittel (0,98-1,86) zwar höhere Werte für die Hämodiafiltration gegenüber der Hämodialyse 1,29 (0,64-2,06) jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,97$). Die Verwendung von high-flux-Dialysatoren erbrachte ebenfalls mit $p=0,328$ statistisch nicht signifikant bessere Werte 1,31 (0,81-1,89) (s. Tabelle 3).

Abb. 9: Beziehung der Kt/V Werte zu den angewandten Dialyseverfahren, wobei in Säule eins die Patienten (n = 15) zusammengefasst sind, die mit einem high-flux Dialysator hämodialysiert werden, in Säule zwei die Patienten (n = 19), bei denen zusätzlich eine Diafiltration mit einer Filtrations- und Substitutionsmenge (als Postdilution) von 8 bis 25 Litern pro Behandlung erfolgt. Säule drei gibt die Patientengruppe (n = 77) an, die mit einem Cuprophanedialysator behandelt wird.



Tab. 3: Abhängigkeit der Kt/V-Werte vom Behandlungsverfahren

	MEAN	MINIMUM	MAXIMUM	N
high-flux Filter ohne HDFB	1,32	,81	1,89	15
HDBF	1,41	,98	1,86	19
HDB	1,29	,64	2,06	77
Total	1,31	,64	2,06	111

Multipler Vergleich (Hochberg) Abhängige Variable: KTV

		MITTLERER ABSTAND (I-J)	STD. FEHLER	SIG.	95% VERTRAUENS-INTERVAL	
					untere Grenze	obere Grenze
HDB (I)	high-flux Filter ohne HDFB (J)	-3,4485E-02	,086	,970	-,2438	,1749
	HDBF	-,1213	,078	,328	-,3113	6,872E-02

Im Vergleich der drei Blutdruckgruppen untereinander lassen sich bei den Kt/V-Werten (wie in Abb. 11 dargestellt) keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen Hypertonikern (mean=1,34 Kt/V) und normotonen Patienten (mean=1,31 Kt/V) feststellen. Hierbei zeigt sich lediglich eine breiter gestreute Verteilung in den Gruppen mit normotonen Blutdruckwerten, deren Patientenzahl auch weitaus größer ist. Auch nach Einteilung der Patienten nach der Anzahl der antihypertensiven Medikation (keine Antihypertensiva, Monotherapie, Kombination bis drei und > drei Antihypertensiva) ergibt sich kein anderes Bild.

Abb.11: Verteilung der Kt/V-Werte bezogen auf das arterielle Blutdruckverhalten der Patienten, eingeteilt in drei Gruppen: Säule I = normotone Patienten ohne Medikation, Säule II = hypertensive Patienten, trotz Medikation, Säule III = normotone Patienten unter antihypertensiver Therapie

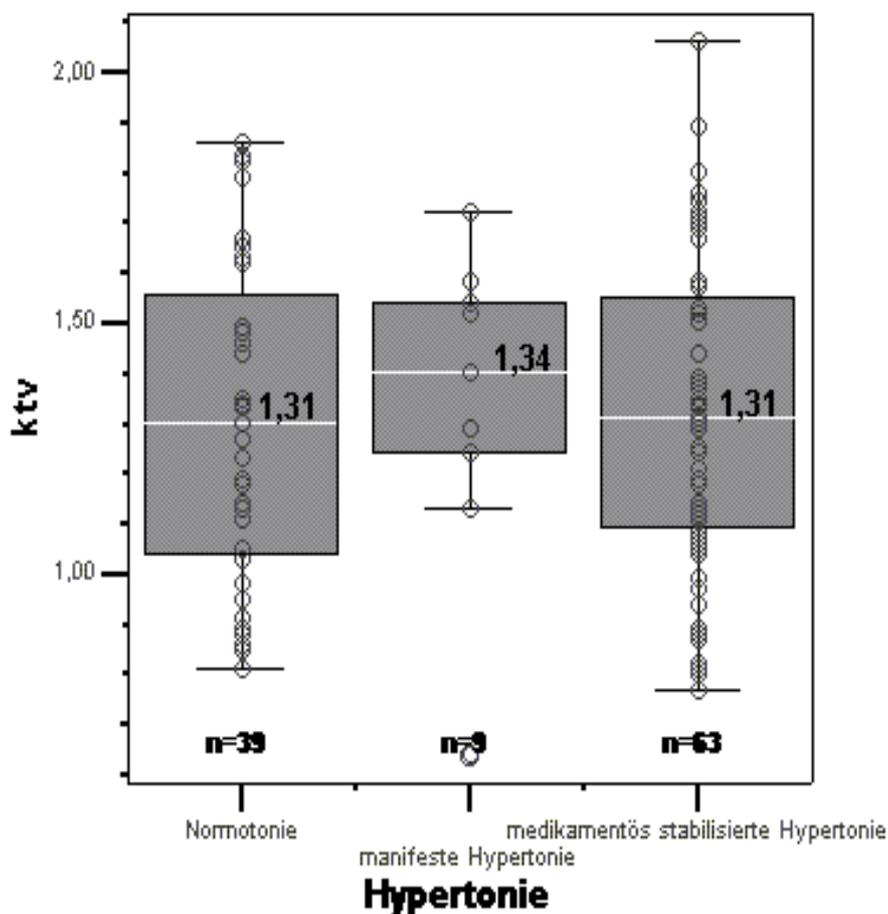


Tabelle 4:

Descriptive (Hochberg)

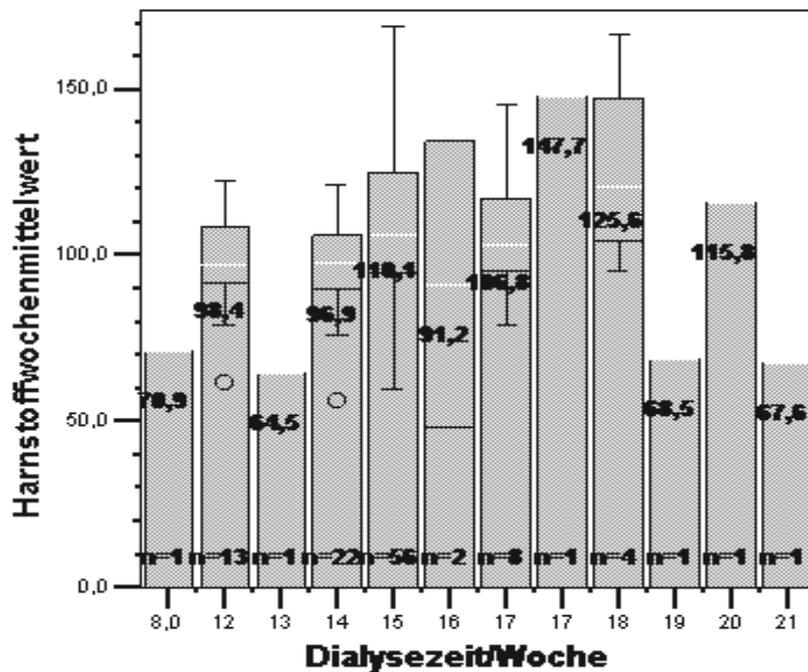
Abhängige Variable: KTV, Signifikanzberechnung in Bezug zur Gruppe I

	N	MEAN	STD. DEVIATION	SIGN.	MINIMUM	MAXIMUM
Normotonie (Gruppe I)	39	1,3069	,3179		,81	1,86
manifeste Hypertonie (Gruppe II)	9	1,3400	,3211	,988	,64	1,72
medikamentös stabilisierte Hypertonie (Gruppe III)	63	1,3140	,3023	,999	,77	2,06
Total	111	1,3136	,3066		,64	2,06

3.2.1. Harnstoffwochenmittelwert (TAC)

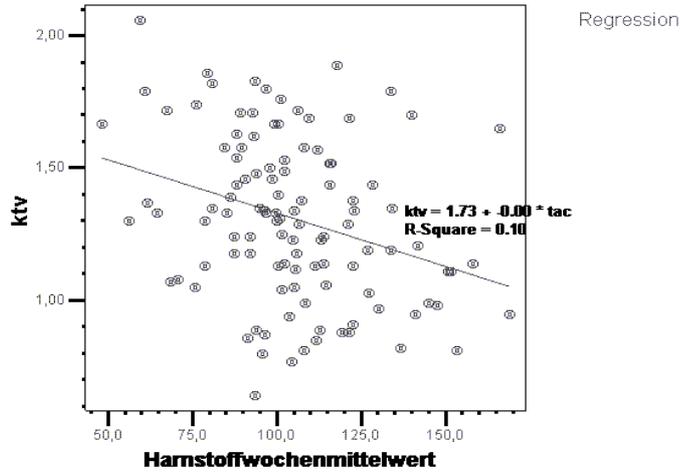
Der über das Harnstoffkinetikprogramm ermittelte mittlere Harnstoffwochenwert lag im Mittel bei 104,95 mg/dl mit minimalem Wert von 48,2 mg/dl und maximalem Wert von 169 mg/dl und einer Standardabweichung von 23,52 mg/dl. Die Beziehung zwischen Harnstoffwochenmittelwert und Dialysezeit erscheint in unserem Kollektiv linear steigend innerhalb der Dialysezeit 8-18 Stunden pro Woche. Im Bereich 19 bis 21 Stunden befindet sich jeweils nur ein Patient und ist damit nicht repräsentativ (siehe Abb. 12).

Abb. 12: Harnstoffmittelwerte bezogen auf die wöchentliche Behandlungsdauer



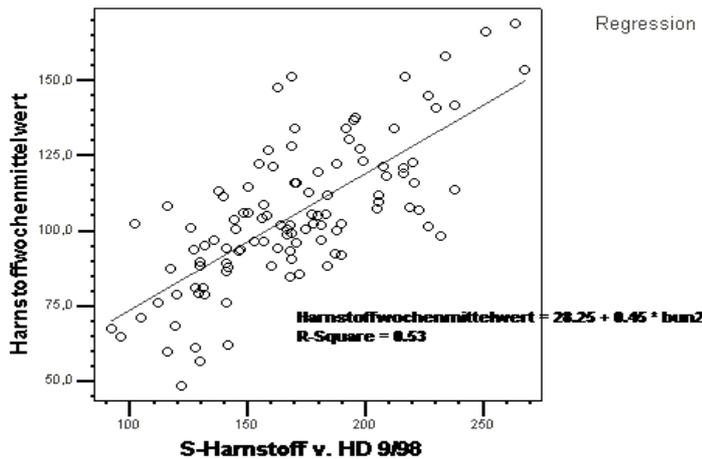
Vergleicht man die TAC-Werte eines Patienten mit den jeweiligen Kt/V-Werten, so läßt sich, wie Abb. 13 zeigt, keine signifikante mathematische Beziehung zwischen den beiden Parametern feststellen. Man kann also nicht aus einem hohen Kt/V auf einen niedrigen TAC-Wert schließen, wobei die Regressionsgerade allerdings auf eine derartige Tendenz hinweist (s. Abb. 13).

Abb. 13: Verteilung der Kt/V-Werte, bezogen auf die jeweilige Harnstoffwochenmittelwerte (TAC) der Patienten



Eine deutlich engere Beziehung ergibt der Vergleich der Harnstoffmittelwerte (TAC) mit den Serumharnstoffwerten, die jeweils nach einem langen Intervall vor Behandlungsbeginn bestimmt werden und damit die maximalen Blutharnstoffwerte repräsentieren. Der im Paarvergleich nach Pearson berechnete Korrelationskoeffizient liegt bei 0,725 (s. Abb. 14 und Tab. 5). Somit ist zwar keine lineare Korrelation gegeben, aber eine deutliche gleichgerichtete Tendenz ersichtlich.

Abb. 14: Beziehung der TAC-Werte zu den jeweiligen Serum-Harnstoffhöchstwerten, gemessen nach einem langen dialysefreien Intervall, vor Therapiebeginn



Tab. 5: Korrelation zwischen Harnstoffwochenmittelwert und S-Harnstoff vor Dialysebeginn

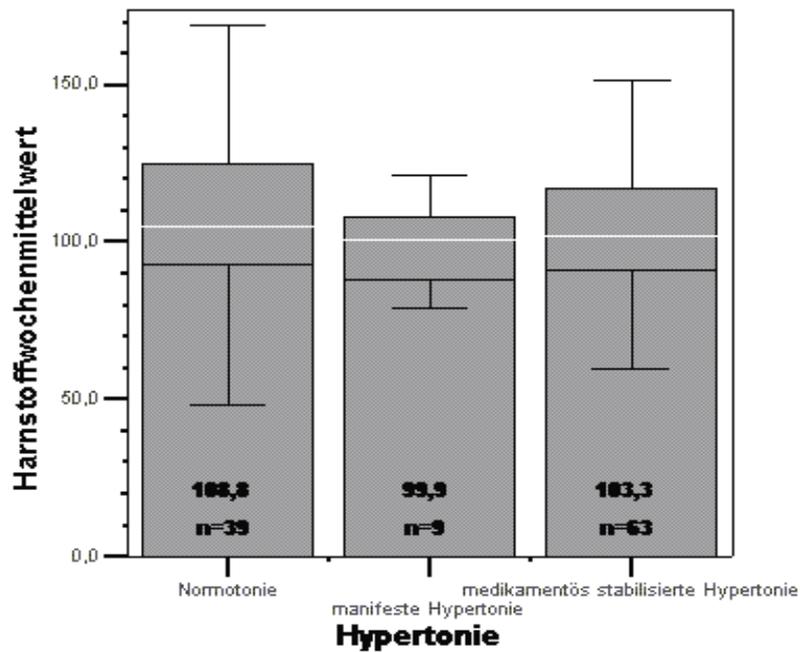
		S-HARNSTOFF V. HD 9/98
Harnstoffwochenmittelwert	Pearson Correlation	,725
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	109

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Bezogen auf den arteriellen Blutdruck vor Therapiebeginn stellte sich in den schon oben angeführten drei Gruppen mit normotonen Blutdruckwerten, ohne (Gruppe I, N=39) und mit antihypertensiver

Medikation (Gruppe III, N=63) und hypertonen Blutdruckwerten trotz Antihypertensiva (Gruppe II, N=9), in der Gruppe der Hypertoniker der TAC-Mittelwert mit 99,9 mg/dl sogar leichtgradig niedriger als in den normotonen Vergleichsgruppen dar(108,8 mg/dl in Gruppe I und 103,3 mg/dl in Gruppe III.). Insgesamt ist jedoch kein signifikanter Unterschied in den Harnstoffmittelwerten, in Bezug auf den arteriellen Blutdruck vor Therapiebeginn zu verzeichnen (s. Abb. 15, Tab.6).

Abb.15 und Tab. 6: Vergleich der Harnstoffmittelwerte mit dem arteriellen Blutdruckverhalten vor Behandlung



Multiple Comparisons

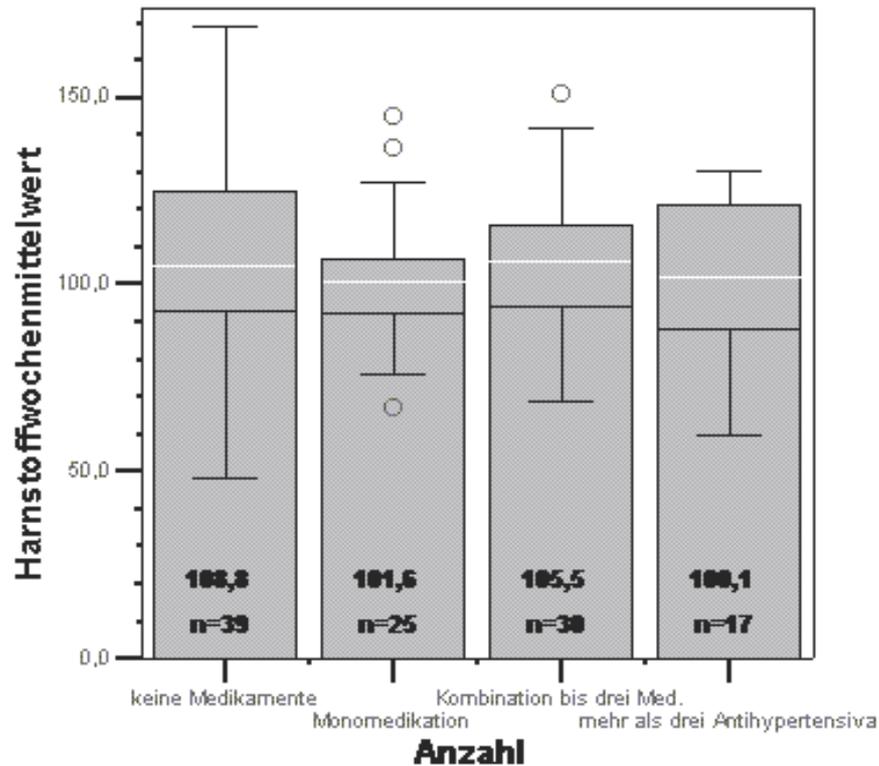
Dependent Variable: Harnstoffwochenmittelwert
Hochberg

(I) Hypertonie	(J) Hypertonie	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normotonie	manifeste Hypertonie	8,843	8,707	,672	-12,263	29,948
	medikamentös stabilisierte Hypertonie	5,530	4,797	,578	-6,098	17,159
manifeste Hypertonie	Normotonie	-8,843	8,707	,672	-29,948	12,263
	medikamentös stabilisierte Hypertonie	-3,313	8,390	,971	-23,650	17,025
medikamentös stabilisierte Hypertonie	Normotonie	-5,530	4,797	,578	-17,159	6,098
	manifeste Hypertonie	3,313	8,390	,971	-17,025	23,650

Wie beim Kt/V lässt sich auch hier keine deutliche Differenz in der Höhe der TAC-Werte erkennen, wenn man die Patienten nach der Anzahl der verordneten Antihypertensiva einteilt und mit den

jeweiligen TAC-Werten korreliert (s. Abb. 16). (Gruppe A = keine antihypertensive Medikation (n = 39), Gruppe B = Monotherapie (n = 25), Gruppe C = Kombination bis zu drei antihypertensiven Stoffgruppen (n = 30), Gruppe D = mehr als drei verschiedene Blutdruckmedikamente (n = 17)).

Abb. 16: Vergleich der Anzahl der verordneten Antihypertensiva mit den Harnstoffwochenmittelwerten (TAC)



In Korrelation zur protein catabolic rate (PCR) findet sich erstaunlicherweise ein deutlich gleichgerichteter Trend mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,59, während die Korrelation zum Bodycellmass (BCM), ermittelt aus der Bioimpedanz, mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,458 deutlich geringer ist. In Vergleich zum korrespondierendem Kt/V-Wert zeigt sich eine angedeutet negative Korrelation mit einem Koeffizienten von -0,304.

3.2. Arterieller Blutdruckverhalten

Das arterielle Blutdruckverhalten wurde bereits in den vorigen Abschnitten mit den Dialyseeffizienzparametern korreliert. Desweiteren haben wir aus den empirisch ermittelten Gleichungen zur Berechnung der verschiedenen Körperkompartimente untersucht, ob, wie in vielfachen Arbeiten [63] postuliert, die Höhe des Extrazellulärwassers einen Einfluß auf den arteriellen Blutdruck hat. Das Extrazellulärwasser, angegeben in % des Gesamtkörperwassers, liegt im altersentsprechenden Referenzbereich von 46-52 % bei Männern zwischen 50 und 70 Jahren und 48-55 % bei Frauen entsprechender Altersgruppe.

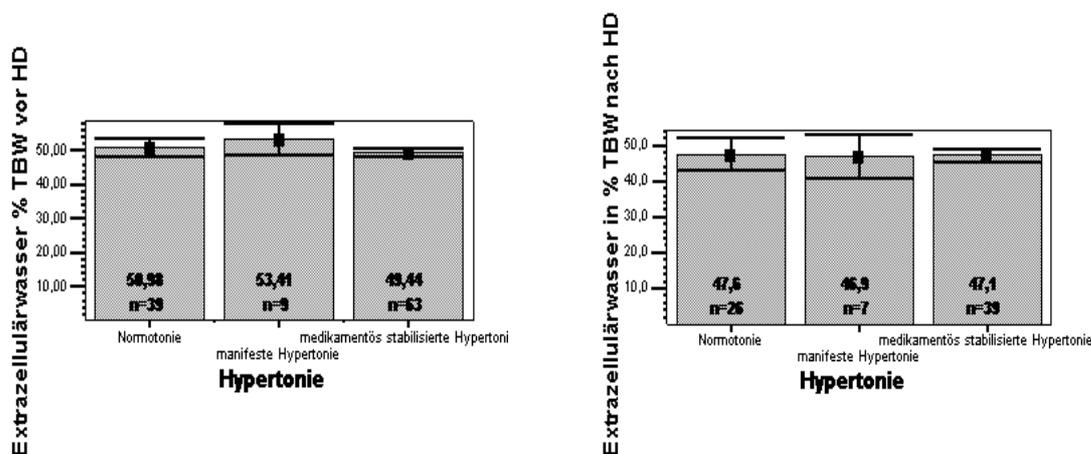
In unserem Klientel lag das ECW vor Behandlungsbeginn im Mittel insgesamt bei 50,3 % (+/- 6,38) des Gesamtkörperwassers. In der Gruppe der manifesten Hypertoniker war das ECW mit 53,4 % (+/- 5,95 %) deutlich über dem Mittelwert, die Gruppe der medikamentös eingestellten Patienten lag mit 49,44 (+/- 4,85 %) im Mittel am niedrigsten, die normotone Gruppe demnach mit 50,98% (+/- 8,2) leicht höher (siehe Tab.6). Der Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings mit einer Signifikanz von 0,069 nicht signifikant. Auffällig ist die große Standardabweichung in der Gruppe der normotonen Patienten, hier gab es drei Patienten mit einem Extrazellulärwasseranteil von > 65%, eine Patientin von 80% ECW. In den anderen beiden Gruppen war die Verteilung deutlich homogener.

Nach Behandlungsende lag das ECW in allen drei Gruppen relativ homogen bei 47% (47,6% = Gr.I, 46,9% = Gr. II, 47,1% = Gr. III).

Tab. 6: Vergleich des Extrazellulärwassers (ECW) in % des Gesamtkörperwassers zum arteriellen Blutdruck vor Dialyse

	N	MEAN	STD. ABWEICHUNG	MINIMUM	MAXIMUM
Normotonie	39	50,9846	8,2390	40,20	80,00
manifeste Hypertonie	9	53,4111	5,9535	49,60	69,00
medikamentös stabilisierte Hypertonie	63	49,4381	4,8534	41,30	63,80
Total	111	50,3036	6,3787	40,20	80,00

Abb.17: Vergleich der arteriellen Blutdruckwerte mit dem Extrazellulärwasser (angegeben als prozentualer Anteil des Gesamtkörperwassers = TBW) vor und nach Dialyse



Anders sieht das Bild aus, wenn man das Extrazellulärwasser abhängig von der körperlichen Konstitution betrachtet und in Beziehung zum Körpergewicht setzt. Wir nutzten hierfür das sogen. normalized ECV (ECVn) in % des Körpergewichtes. Hierbei weist die Gruppe II (manifeste Hypertonie) signifikant höheres nECW auf im Vergleich zu den normotonen Gruppen ($p=0,049$)

Tabelle 7: Arterieller Blutdruck in Bezug zum normalized ECW in % Körpergewicht

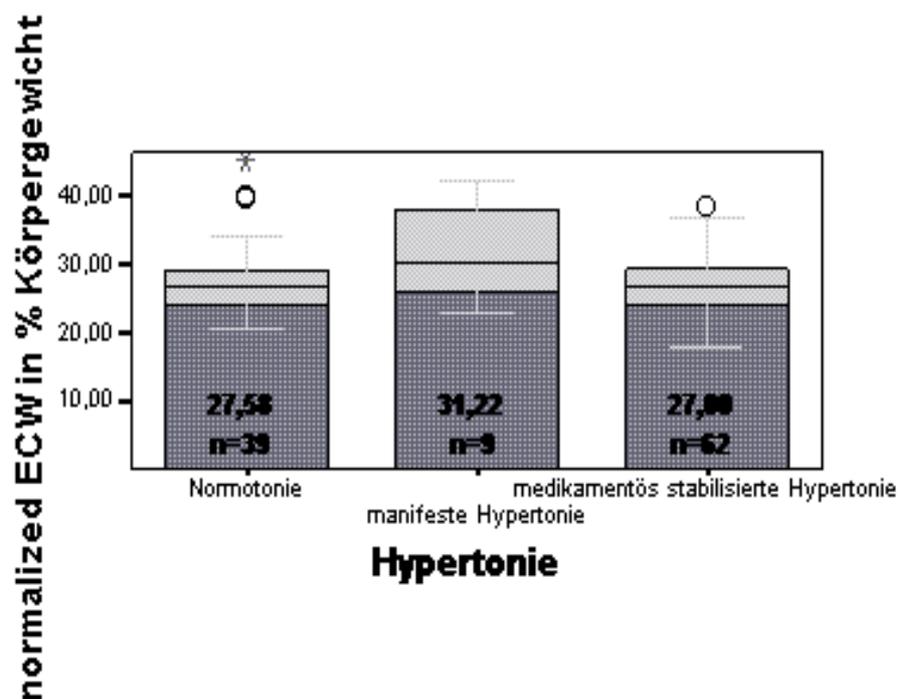
	N	Mean	Std. Abweichung	Std. Fehler	95% Vertrauens- Intervall für Mittelwerte		Minimum	Maximum
					Untere Grenze	Obere Grenze		
Normotonia	39	27,585	5,2527	,8411	25,8819	29,2873	20,40	45,10
Manifeste Hypertonie	9	31,222	7,2256	2,4085	25,6681	36,7763	22,70	42,00
Medikamentös stabilisierte Hypertonie	62	27,002	4,1879	,5319	25,9381	28,0651	17,80	38,80
Total	110	27,554	4,9549	,4724	26,6173	28,4900	17,80	45,10

Multipler Vergleich
 Abhängige Variable: normalized ECW in % Körpergewicht
 (Hochberg)

		MITTLERER ABSTAND (I-J)	STD. ABWEICHUNG	SIG.	95% VERTRAUENS INTERVAL	
(I) Hypertonie	(J) Hypertonie				Untere Grenze	Obere Grenze
Normotonie	manifeste Hypertonie	-3,6376	1,800	,031	-8,0021	,7269
	medikamentös stabilisierte Hypertonie	,5830	,995	,913	-1,8291	2,9951
Manifeste Hypertonie	Normotonie	3,6376	1,800	,031	-,7269	8,0021
	medikamentös stabilisierte Hypertonie	4,2206	1,737	,049	1,063E-02	8,4306
Medikamentös stabilisierte Hypertonie	Normotonie	-,5830	,995	,913	-2,9951	1,8291
	manifeste Hypertonie	-4,2206	1,737	,049	-8,4306	-1,0626E-02

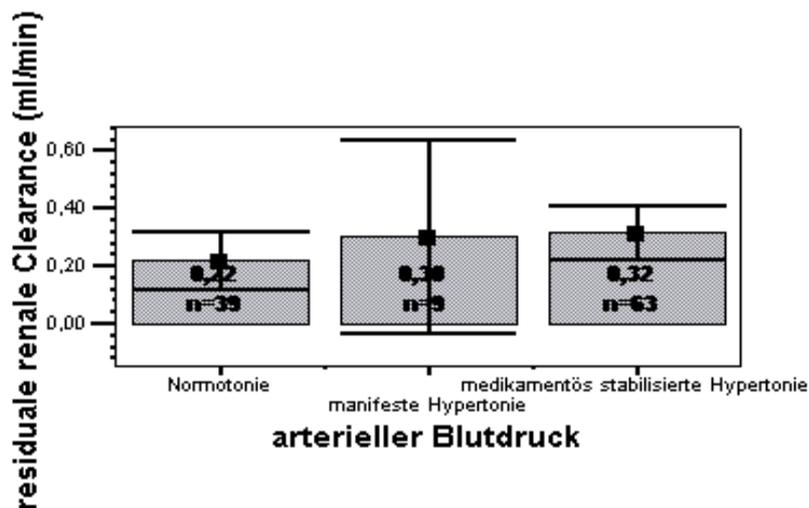
* The mean difference is significant at the .05 level.

Abb. 18: zeigt signifikant höheres normalized Extrazellulärwasser (nECV) in der Gruppe der Hypertoniker im Vergleich zu den normotonen Patienten



Weiterhin haben wir untersucht, ob die residuale Clearanceleistung der Nieren, errechnet über das HKP-Programm einen Zusammenhang zur arteriellen Hypertonie aufweist. Insgesamt lag die renale Restclearance bei allen 111 Patienten bei 0,28 ml/min im Mittel (0 - 1,39). Hierbei weist die Gruppe I mit 0,22 ml/min im Mittel (0 - 1,25 ml/min) die geringste Clearancerate auf, während die Gruppe II 0,3 ml/min (0 - 1,04) und Gruppe III 0,32 ml/min (0 - 1,39) erreicht.

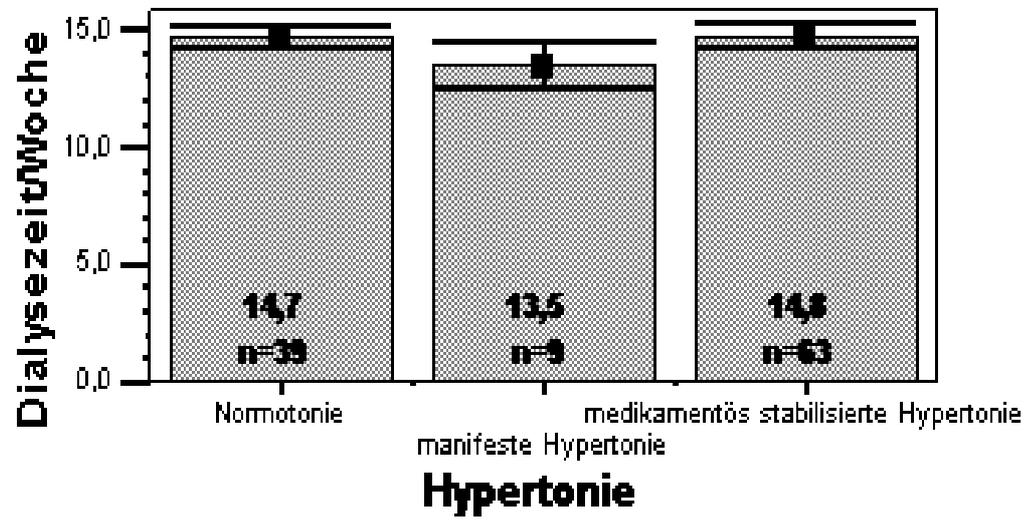
Abb.19: Renale Restfunktion, repräsentiert durch die residuale Clearanceleistung (ml/min) verglichen mit den Blutdruckgruppen I-III



Ein Blick auf die Behandlungsdauer in Stunden pro Woche zeigt deutliche Unterschiede in den drei o. g. Gruppen mit einem Signifikanzniveau im Graubereich von $p=0,074$ (s. Abb. 20). So ist die Behandlungsdauer in der Gruppe mit erhöhten Blutdruckwerten mit im Mittel 13,5 Stunden pro Woche deutlich niedriger als in den beiden anderen Gruppen, die jeweils knapp 15 Stunden pro Woche therapiert werden.

In der Gruppenaufteilung nach Anzahl der Antihypertensiva ergibt sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, was die Behandlungsdauer betrifft: Die Gruppe ohne Medikation (N=39) wird 14,7 Std./Woche, die Gruppe mit Monotherapie (N=25) 15 Std./Woche, die Gruppe mit 2-/3-fach Kombination (N=30) 14,3 Std./Wo und die Gruppe > 3 Antihypertensiva (N=17) 14,5 Std./Wo im Mittel dialysiert.

Abb. 20: Beziehung zwischen arteriellem Blutdruck und der Behandlungsdauer in Stunden pro Woche



Differenziert in die 3 Blutdruckgruppen ergibt sich folgendes Bild: 7 der 8 Patienten aus der Gruppe II (manifeste Hypertonie) liegen **vor Dialysebeginn** in der 75%-Perzentile, 4 Patienten sogar innerhalb der 50%-Perzentile, ein Patient oberhalb der 75%-Perzentile, also tendenziell im "trockenen" Bereich. 9 der 19 Patienten die unterhalb der 75%-Perzentile lagen, damit als flüssigkeitsüberladen einzustufen sind, waren in der Gruppe der "Normotoniker", die restlichen 10 Patienten zählen zur Gruppe III (medikamentös stabilisierte Hypertonie). Siehe hierzu auch Tabelle 8.

Tab. 8: BIA Vektor vor HD und arterielle Hypertonie

		HYPERTONIE			TOTAL
		Normotonie	manifeste Hypertonie	medikamentös stabilisierte Hypertonie	
BIA Vektor vor HD	<75%-Perzentile (flüssigkeitsüberladen)	9 (23%)		10 (16%)	19
	=75%-Perzentile (Normalbereich)		3 (37%)	16 (25%)	19
	=50%-Perzentile (Idealbereich)	28 (71%)	4 (50%)	37 (59%)	69
	>75%-Perzentile ("trocken")	2 (5%)	1 (13%)		3
Total		39 (100%)	8 (100%)	63 (100%)	110

Bei der Frage, ob ein zu niedriger Flüssigkeitsstatus (Vektor oberhalb der 75%-Vergleichsperzentile) Einfluss auf die Verteilung innerhalb der Blutdruckgruppen hat, zeigen die BIA-Werte **nach Dialyseende** in Vergleich mit den Blutdruckgruppen folgendes Bild: 21 Patienten hatten nach Dialyseende einen BIA-Wert oberhalb der 75%-Perzentile, wobei 3 dieser Patienten aus der Gruppe II kamen, 10 Patienten aus Gruppe I und 8 Patienten aus Gruppe III.

Tab. 9: Flüssigkeitsstatus durch BIA-Messung nach Dialyse, verglichen mit Gruppe I-III

		HYPERTONIE			TOTAL
		Normotonie	manifeste Hypertonie	medikamentös stabilisierte Hypertonie	
Flüssigkeitsstatus durch BIA (nach Vergleichsperzentilen geordnet)	< 75%-Perzentile (flüssigkeitsüberladen)	3		2	5
	= 75%-Perzentile (Normalbereich)	14	2	29	45
	= 50%-Perzentile (Idealbereich)	12	3	24	39
	> 75%-Perzentile ("trocken")	10	3	8	21
Total		39	8	63	110

Damit ist bei der alleinigen Betrachtung der Percentilen kein signifikanter Unterschied zwischen den Hypertoniegruppen im Vektordiagramm erkennbar. Das Bild ändert sich, wenn man vergleicht, ob der Vektor oberhalb oder unterhalb der Winkelhalbierenden (45° Winkel im Diagramm) liegt, da alle Punkte auf der Winkelhalbierenden einem Intrazellulär-zu-Extrazellulärwasserungsverhältnis von 1:1 entspricht. Somit ist der intrazelluläre Wasseranteil bei einer Vektorlage oberhalb der Winkelhalbierenden größer 50%, entsprechend bei einer Lage unterhalb der Winkelhalbierenden $< 50\%$.

Bei unseren Patienten ist bei 8 der 9 Patienten (88,9%) mit manifester Hypertonie das ICW/ECW-Verhältnis im Vektordiagramm zugunsten des Extrazellulärwassers verschoben. In der Gruppe mit medikamentös stabilisierter Hypertonie sind es 27 Patienten. Das entspricht 42,2% der 64 Patienten dieser Gruppe. Bei 23 Patienten dieser Gruppe ist das ICW/ECW-Verhältnis ausgeglichen. Fasst man nun alle Patienten mit arterieller Hypertonie zusammen und vergleicht sie mit den Patienten, die auch ohne Medikation normotone Blutdruckwerte aufweisen, so läßt sich bei den Hypertonikern eine relevante Verschiebung zugunsten des Extrazellulärwassers erkennen. In der Gruppe der Normotoniker ($n = 39$) war lediglich bei 8 Patienten (21%) das ECW größer 50%, demgegenüber in der Gruppe der Hypertoniker ($n = 73$) 35 Patienten, entspricht 48%. Ein ausgeglichenes ICW/ECW-Verhältnis wiesen 25 Normotoniker (64%) und 23 Hypertoniker (32%) auf, ein ICW größer 50% 6 Normotoniker (15%) und 15 Hypertoniker (20%) (siehe Tab. 10).

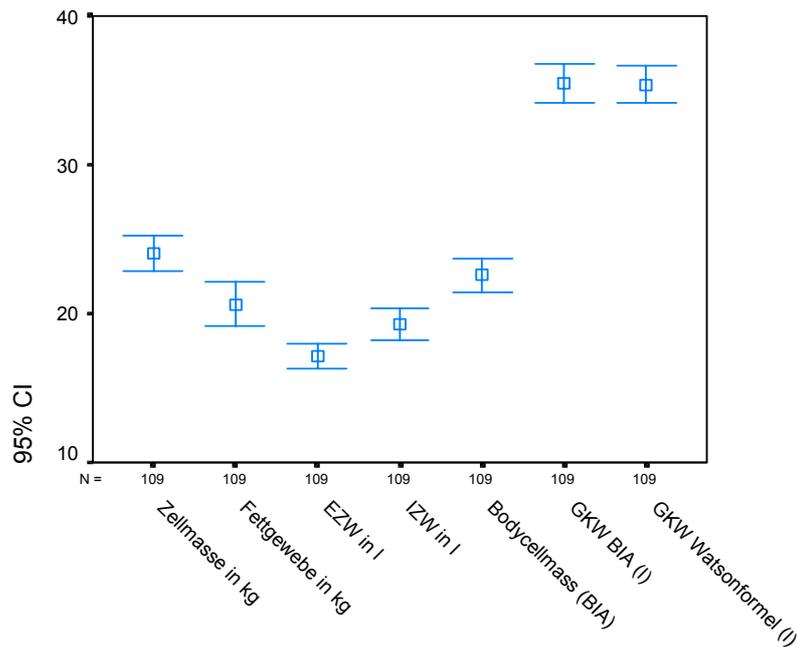
Tab. 10: ICW/ECW-Verhältniss, ermittelt aus der Lage des BIA-Vektors vor HD im Vergleich zum arteriellen Blutdruck (Crosstabulation Count)

		ICW/ECW-VERHÄLTNISS V HD BIA-VEKTOR			TOTAL
		ICW = ECW	ICW > ECW	ECW > ICW	
Blutdruck	Normotonie	25	6	8	39
	manifeste Hypertonie		1	8	9
	medikamentös stabilisierte Hypertonie	23	14	27	64
Total		48	21	43	112

3.3.2. Körperkompartimente

Aus den BIA-Messungen wurde beispielhaft über das Bodygrammprogramm nach o. g. Formeln eine Berechnung der Körperkompartimente vorgenommen, deren zusammengefaßte Ergebnisse Abb. 22 wiedergibt.

Abb. 22: Verteilung der Körperkompartimente bei 112 Patienten, errechnet aus Daten der BIA-Messungen über empirische Formeln: Gesamtkörperwasser (GKW), Extrazellulärwasser (EZW) und Intrazellulärwasser (IZW), Zellmasse und Fettmasse; bodycellmass direkt ermittelt aus BIA-Messung



Das Gesamtkörperwasser, ermittelt über die Formel nach Watson, ist mit 35,451 l im statistischen Mittel mit dem über die Bioimpedanz errechneten Wert von 35,404 l nahezu identisch. Auch im Paarvergleich (s. Abb.23 und Tab.11) ist die Korrelation mit 0,9 signifikant hoch, das Vertrauensintervall von 95% mit Abweichungen bis 0,65 l im tolerierbaren Bereich.

Tab. 11: Paarvergleich von Gesamtkörperwasser, ermittelt über BIA-Messung, verglichen mit errechneten Werten aus der biometrischen Formel nach Watson

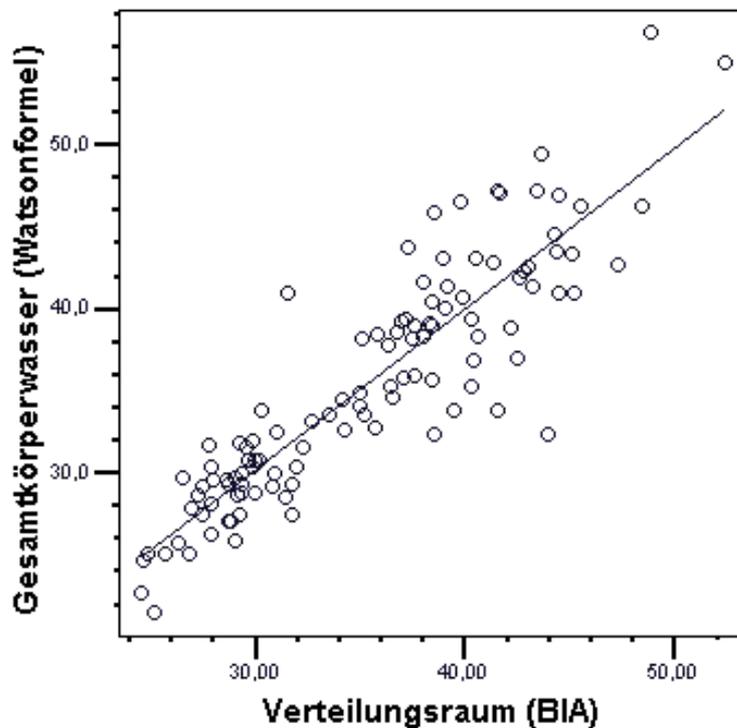
Paired Samples Statistics

		MEAN	N	STD. DEVIATION	STD. ERROR MEAN
Pair 1	Verteilungsraum	35,35	110	6,49	,618
	Gesamtkörperwasser	35,40	110	7,11	,678

Paired Samples Correlations

		N	CORRELATION	SIG.
Pair 1	Verteilungsraum & Gesamtkörperwasser	110	0,9	0,00

Abb. 23: Paarvergleich zwischen dem Gesamtkörperwasser, errechnet aus der Formel nach Watson und ermittelt über die Bioimpedanzanalyse



Auch wenn sowohl Nettofiltration durch das Dialysegerät und Gewichtsabnahme während der Behandlung dokumentiert wurden, konnten keine verwertbaren Daten bezüglich der Flüssigkeitsabnahme erhoben werden, da die Patienten während der Dialyse Speisen und Getränke einnahmen, die eine genaue Berechnung des tatsächlichen Flüssigkeitsverlustes nur näherungsweise möglich machten. Wir haben deshalb nur exemplarisch bei einigen Patienten eine genauere Analyse der Flüssigkeitsverschiebungen durchgeführt.

Falldarstellung Bioimpedanzvektoranalyse

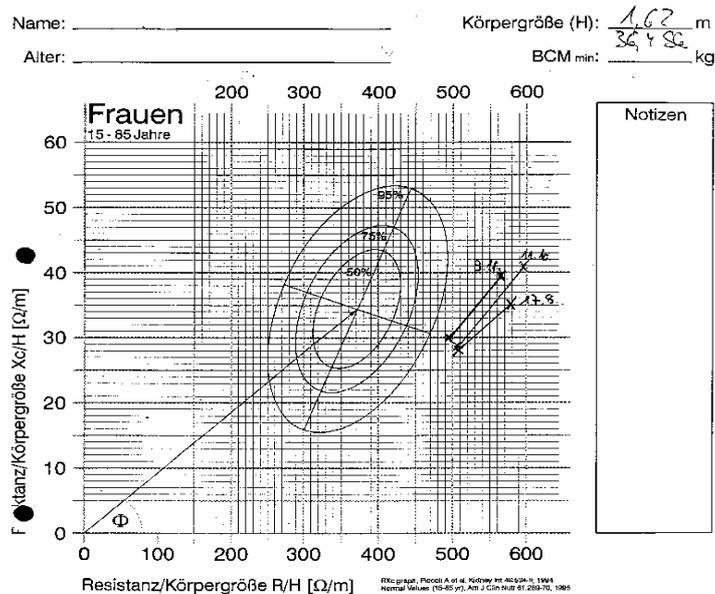
- A.) 72. jährige untergewichtige (ca. 37 kg / 162 cm) Patientin mit chron. interstitieller Nephritis und terminaler Niereninsuffizienz seit 1986 bei stattgehabtem Analgetikaabusus. Arterielle Hypertonie und hochgradige Aortenklappenstenose mit einem maximalen Gradienten von 90 mmHg. Nach einem längeren Krankenhausaufenthalt wegen hypertensiver Entgleisung im Juli 1998 wurde die Patientin in einem extrem kachektischen Zustand mit einem Sollgewicht 36,6 kg entlassen (17.08.1998). Die am 17.08.1998 erstmals bei der Patientin durchgeführte BIA-Messung ergab vor Therapiebeginn bei einem Ausgangsgewicht von 38,4 kg eine Resistance (Rx) von 822 Ohm und eine Reactance (Xc) von 46 Ohm, zum Behandlungsende, bei Erreichen des Sollgewichtes von 36,6 kg eine Resistance (Rx) von 933 Ohm und eine Reactance von 56 Ohm. Bezogen auf die Körpergröße von 1,62 m ergeben sich für das Vektordiagramm nach Piccoli für Rx Werte von 507 Ω/m vor und 576 Ω/m nach Behandlung und für Xc 28 Ω/m vor, bzw. 35 Ω/m nach Dialyse. Aufgetragen in das Vektordiagramm liegen die Vektorpunkte im Vergleich zu den von Piccoli angegebenen Percentilen deutlich nach rechts verschoben, was auf ein deutlich vermindertes Gesamtkörperwasser weist, bei verhältnismäßig

höherem Anteil an Extrazellulärwasser. Durch den Wasserentzug von 2,4 l in 4 h Dialysebehandlung steigt der Vektor nach rechts oben an und zwar in einem steileren Winkel als 45°. Die Steigung des Vektors korreliert mit der Flüssigkeitsabnahme, der für den extrazellulären Bereich um so größer ist, je steiler die Gerade ansteigt.

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes kam es unter hochkalorischer Ernährung der Patientin zu einer langsamen Gewichtszunahme. In wiederholten BIA-Messungen haben wir untersucht, ob die Messergebnisse sich darunter ändern und haben getestet, wie sich rechnerisch durch das Bodygram-Programm die verschiedenen Körperkompartimente verhalten. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die initial am 14.08.1998 gemessenen und errechneten Daten und einer Verlaufsmessung von 09.11.1998. In diesem Zeitraum ist es zu einer Anhebung des Sollgewichtes um 2,1 kg von 36,6 auf 38,7 kg gekommen. Im Vektordiagramm liegen die Messpunkte bezogen auf die X-Achse (als Maß für das Gesamtkörperwasser) trotz des Gewichtsunterschiedes im gleichen Bereich, bezogen auf die Y-Achse (Maß für das Intrazellulärwasser) liegen die Messpunkte vom 09.11. zwischen 3 und 5 Ω/m höher.

Berechnet nach dem Bodygram findet sich in der Verteilung der Körperkompartimente jeweils nach der Dialyse eine Zunahme der Zellmasse von 10,2kg auf 11,7kg um 1,5kg, der Fettmasse von 8,2kg auf 9,6kg um 1,4kg, der fettfreien Masse um 0,5kg, des Gesamtkörperwassers um 0,5Lt. bei einer Zunahme des Intrazellulärwassers um 1,7Lt. und einer Abnahme des Extrazellulärwassers von 14,4Lt. auf 13,1Lt., dies entspräche einer Nettozunahme von 4,3 kg. Auffällig sind die Flüssigkeitsverschiebungen von extrazellulär nach intrazellulär bei Vergleich der beiden Messungen. Am 17.08. wurde die Dialyse mit einer Brutto-Ultrafiltration von 2,4 l in 4 h und am 09.11. von 2,7 l in 4 1/2 h durchgeführt. Da jedoch während der Behandlung Speisen und Getränke eingenommen werden, ist eine genaue Bilanzierung nicht möglich. Man kann lediglich postulieren, daß die unterschiedliche Flüssigkeitsverteilung am 09.11. einen niedrigeren Flüssigkeitslevel impliziert im Vergleich zum 17.08

Abb. 24: Bedside Protokoll für Bioimpedanzmessung einer Dialysepatientin mit ausgeprägter Kachexie und hochkalorischer Ernährung



Messung BIA-Modus / STA-Modus					Auswertung BIA/STA					Anmerkungen
Datum	Gewicht	R	Xc	Φ	BCM	ECW	R/H	Xc/H	BCM-Index	
17.8.	38,4	822	46	2,9	9	64,5	507	28		
17.8.	36,6	933	56	3,5	8	62,6	576	35		
11.10.	39,4	814	46	2,9	9	62,5	502	28		
11.10.	27,0	966	66	3,5	9	57,5	596	41		
9.11.98	40,7	808	48	2,9	10	62,0	499	30,7		v. HD
9.11.	38,7	918	64	3,5	10	57,1	566	33,5		in. HD 27.09/4

Tab. 12: ermittelte Daten über Körperkompartimente aus dem Bodygramprogramm bei einer kachektischen 72 jährigen Dialysepatientin, bei der es mittels hochkalorischer Ernährung zu einer langsamen Gewichtszunahme kam. Die Tabelle gibt wieder, wie sich diese Gewichtszunahme rechnerisch auf die verschiedenen Körperkompartimente verteilt.

Untersuchungsdatum	17.08.1998		09.11.1998	
	vor HD	nach HD	vor HD	nach HD
ERHOBENE DATEN:				
Gewicht in kg	38,4	36,6	40,7	38,7
Resistance (Rx) in Ω	822	933	808	918
Reactance (Xc) in Ω vor/nach HD	46	56	48	64
ERRECHNETE DATEN:				
Gesamtkörperwasser in lt.	24,1 (63,5%)	22,2 (61,8%)	24,6 (61,6%)	22,7 (59,7%)
Zellmasse in kg	10,5	10,2	11,3	11,7
Gewicht Fettmasse in kg	7,8	8,2	9,2	9,6
Gewicht fettfreies Gewebe in kg	30,1	27,8	30,7	28,3
Muskelmasse in kg	14	13	15	15
Extrazellulärwasser in lt.	16,5 (68,7%)	14,4 (64,8%)	16,1 (65,4%)	13,1 (57,8%)
Intrazellulärwasser in lt.	7,5 (31,3%)	7,8 (35,2%)	8,5 (34,6%)	9,5 (42,2%)

B.) 44 jähriger Patient mit Niereninsuffizienz bei V. a. chron. Glomerulonephritis mit pos. ANA-Titer, (keine Histologie). Einleitung der Nierenersatztherapie 11/96. Arterielle Hypertonie mit stabilen Blutdruckwerten trotz hoher Gewichtszunahmen zwischen den Dialysen (4-5 kg) unter Monomedikation mit einem Betablocker. Berufstätig im Baugewerbe mit schwerer körperlicher Arbeit, trotz der hohen Gewichtszunahmen ohne Symptomatik.

körperliche Daten: Sollgewicht 90,6 kg; Körpergröße 189 cm; Ciminofistel li. Ellenbeuge mit zwei Kanülen punktierbar.

HD Daten: Hämodiafiltration 3 x 5 ½ bis 6 Stunden pro Woche mit Postdilution von 10 l Substitutat, synthetischer high-flux Dialysator mit 1,5 qm Oberfläche; Shunt zweifach kanüliert.

HD-Messwerte:

S-Harnstoff: 228 mg/dl

TAC: 189 mg/dl

Kt/V: 0,99

errechnete Werte aus der Bioimpedanzanalyse:

Gesamtkörperwasser: 48,89 l, errechnet über Watsonformel 56,8 l

Zellmasse: 36,3 kg

Fettmasse: 12,3 kg

Extrazellulärwasser: 29,1 l (entspr. 51,2% des Gesamtkörperwassers)

Intrazellulärwasser: 27,7 l

C.) 51. jährige übergewichtige Patientin (ca. 96 kg / 162 cm) mit Niereninsuffizienz aufgrund einer rapid progressiven Glomerulonephritis von 12/78 bis 07/85 und nach allogener Nierentransplantation und chronischer Abstoßungsreaktion seit 12/91 dialysepflichtig. Neben einer renalen Osteopathie mit Z. n. subtotaler Parathyreoidektomie besteht eine medikamentös eingestellte arterielle Hypertonie.

Zur günstigen Beeinflussung der Risikofaktoren war mit der Patientin eine notwendige Gewichtsreduktion besprochen worden. So gelang es der Patientin innerhalb von zwei Monaten das Gewicht von 96,2 auf 94,0 kg Sollgewicht um 2,2 kg zu senken.

Wir begleiteten die Gewichtveränderungen mit wiederholten BIA-Messungen, von denen beispielhaft die Werte vom 26.08.1998 und vom 28.10.1998 dargestellt und verglichen werden sollen: So wurde am 26.08.1998 ein Sollgewicht von 96,2 kg angestrebt, bei einem Ausgangsgewicht von 99,3 kg wurde geräteseitig eine Gesamultrafiltration von 3700ml in 5h eingestellt, das entspricht einer stündlichen UF-Rate von 740ml (die geschätzte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme während der Behandlung wurde mit 600ml veranschlagt und der gewünschten Nettogewichtsabnahme addiert). Nach der Behandlung wurden 96,0kg Gewicht erreicht, also 0,2kg unter dem angestrebten Wert, ohne daß es zu Muskelkrämpfen oder Blutdruckeinbrüchen kam. Wir führten vor Beginn und nach Beendigung der Ultrafiltration je eine Bioimpedanzmessung durch und trugen die Werte in die Vektorgrafik nach Piccoli ein (s. Tab. 13 und Abb.25).

Am 28.10.1998 wurde ein Sollgewicht von 94,0kg angestrebt, bei einem Ausgangsgewicht von 97,2kg. Die eingestellte Ultrafiltration lag bei 3400ml in 4h 40min (740ml/h), so daß durch die Nahrungs- bzw. Flüssigkeitsaufnahme während der Behandlung nur ein Gewicht von 94,4kg erreicht wurde, ohne daß die Patientin symptomatisch wurde. Auch hier führten wir vor und nach der Behandlung eine Bioimpedanzmessung durch (s. Tab.12).

In das Vektordiagramm nach Piccoli aufgetragen, findet sich für beide Messungen ein Ausgangspunkt am unteren Ende der 75er Percentile mit einem Anstieg der Vektoren in den mittleren Bereich der 50er Percentile. Die Steigung beider Vektoren ist nahezu identisch, wobei der Vektor der Messung vom 28.10. nach rechts verschoben ist, was eine Abnahme des Gesamtkörperwassers andeutet, und deutlich höher ansteigt. Dies impliziert eine Flüssigkeitsverschiebung zugunsten des Intrazellulärwassers, die in der Messung vom 28.10. stärker ausgeprägt ist.

Berechnet man über die Bioimpedanzwerte über das Bodygramprogramm die Auswirkungen der Flüssigkeitsverschiebungen durch die Ultrafiltration auf die einzelnen Körperkompartimente, stellt sich folgendes Bild dar: wie oben erwähnt wurde am 26.08. eine Ultrafiltration von 3700ml in 5 Stunden eingestellt, die Nettogewichtsabnahme lag bei 3,3kg. Das errechnete Gesamtkörperwasser lag vor Behandlung bei 39,5Lt. und nach

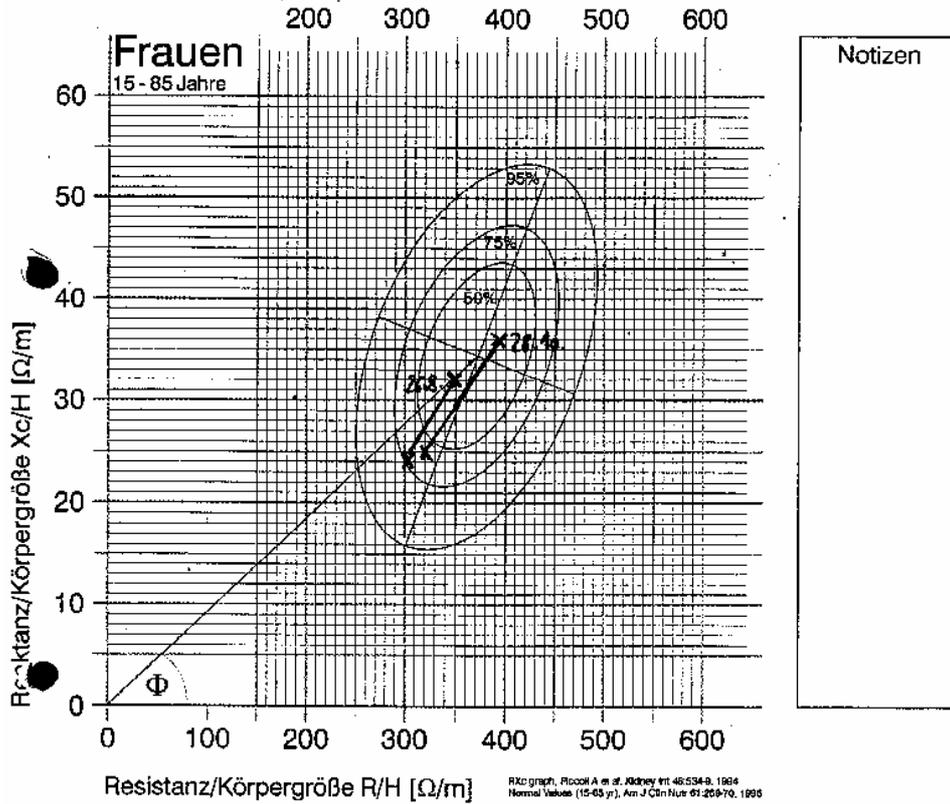
Behandlung bei 36,1Lt., entspricht einem Wasserverlust von 3,4Lt. der Anteil an Extrazellulärwasser reduzierte sich dabei von 20,8 auf 17,7Lt. (52,7% auf 49%) wobei der intrazelluläre Wasseranteil nur von 18,7 auf 18,4 Lt. sank.

Am 28.10. wurde die Dialyse mit einer Brutto-Ultrafiltration von 3,4 l in 4Std. und 40Min. geräteseitig eingestellt, die Gewichtsabnahme lag bei 2,8 kg, so daß über Speisen und Getränke während der Behandlung ca. 0,6 kg zugeführt wurden. Das errechnete Gesamtkörperwasser verringerte sich von 37,6Lt auf 33,8Lt. also um 3,8Lt., der extrazelluläre Anteil von 20,2Lt. auf 16,4Lt., also ebenfalls um 3,8Lt. und der intrazelluläre von 17,4Lt. auf 17,2Lt um 0,2Lt..

Bei beiden Messungen errechnet das Bodygram durch die Ultrafiltration Verschiebungen zwischen Fettmasse und fettfreier Masse mit Zunahme der Fettmasse und Abnahme der fettfreien Masse, während Zell- und Muskelmasse relativ konstant bleiben.

Abb. 25: BIA-Protokoll einer 51 jhg. adipösen Dialysepatientin mit gewollter Gewichtsreduktion

Name: U Körpergröße (H): 1,62 m
 Alter: 51 J. BCM min: _____ kg



Tab. 13: Errechneter Einfluß des Flüssigkeitsentzuges während der Dialysebehandlung auf die Zusammensetzung der Körperkompartimente bei einer 51. jährigen adipösen Patientin. Ermittelt wurden die Daten aus Bioimpedanzanalysen vor und nach HD und errechnet über das Bodygram-Programm

Untersuchungsdatum	26.08.1998		28.10.1998	
	vor HD	nach HD	vor HD	nach HD
ERHOBENE DATEN:				
Gewicht in kg	99,3	96,0	97,2	94,4
Resistanz (Rx) in Ω	489	568	531	635
Resistanz/Körpergröße R/H [Ω /m]	302	350	327	392
Reactanz (Xc) in Ω vor/nach HD	39	51	41	58
Reactanz/Körpergröße Xc/H [Ω /m]	24	32	25	36
ERRECHNETE DATEN:				
Gesamtkörperwasser in lt.	39,5 (40%)	36,1 (37,7%)	37,6 (38,8%)	33,8 (36,0%)
Zellmasse in kg	24,5	24,2	22,9	22,9
Gewicht Fettmasse in kg	44,9	46,5	45,6	47,7
Gewicht fettfreies Gewebe in kg	54,0	49,4	51,4	46,2
Muskelmasse in kg	31	30	29	28
Extrazellulärwasser in lt.	20,8 (52,7%)	17,7 (48,9%)	20,2 (53,9%)	16,4 (48,4%)
Intrazellulärwasser in lt.	18,7 (47,3%)	18,4 (51,1%)	17,3 (46,1%)	17,4 (51,6%)

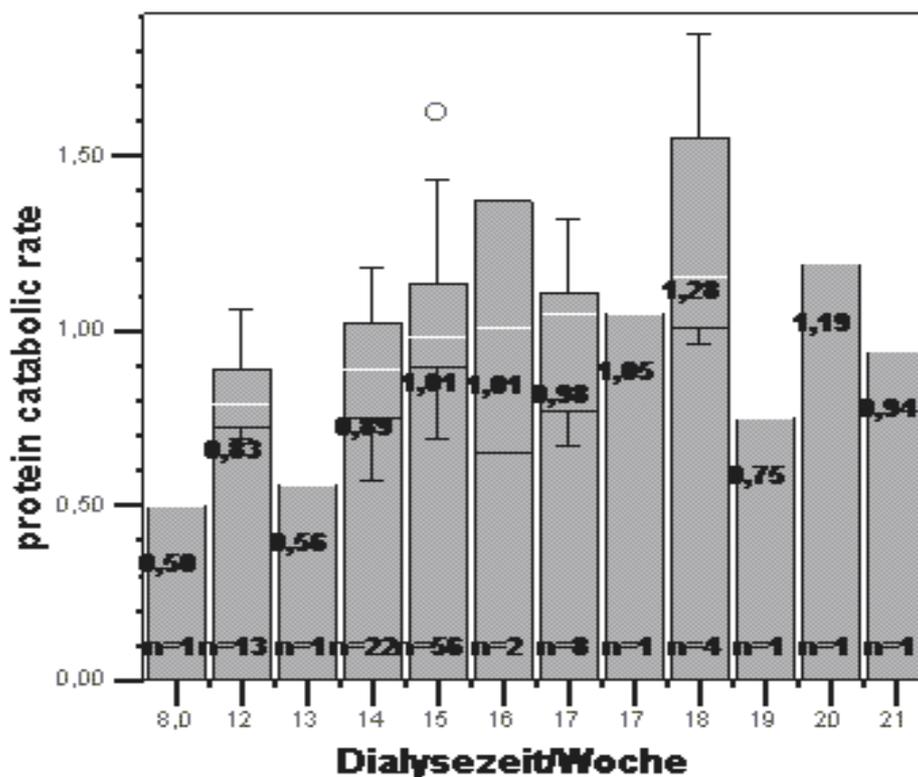
3.4. Eiweißstoffwechsel und Ernährung

3.4.1. PCR (protein catabolic rate)

Die mittels HKP Programm errechnete protein catabolic rate (PCR) lag zwischen 0,5 g/die und 1,85 g/die, im Mittel bei 0,9635 g/die und einer Standardabweichung von 0,22 g/die.

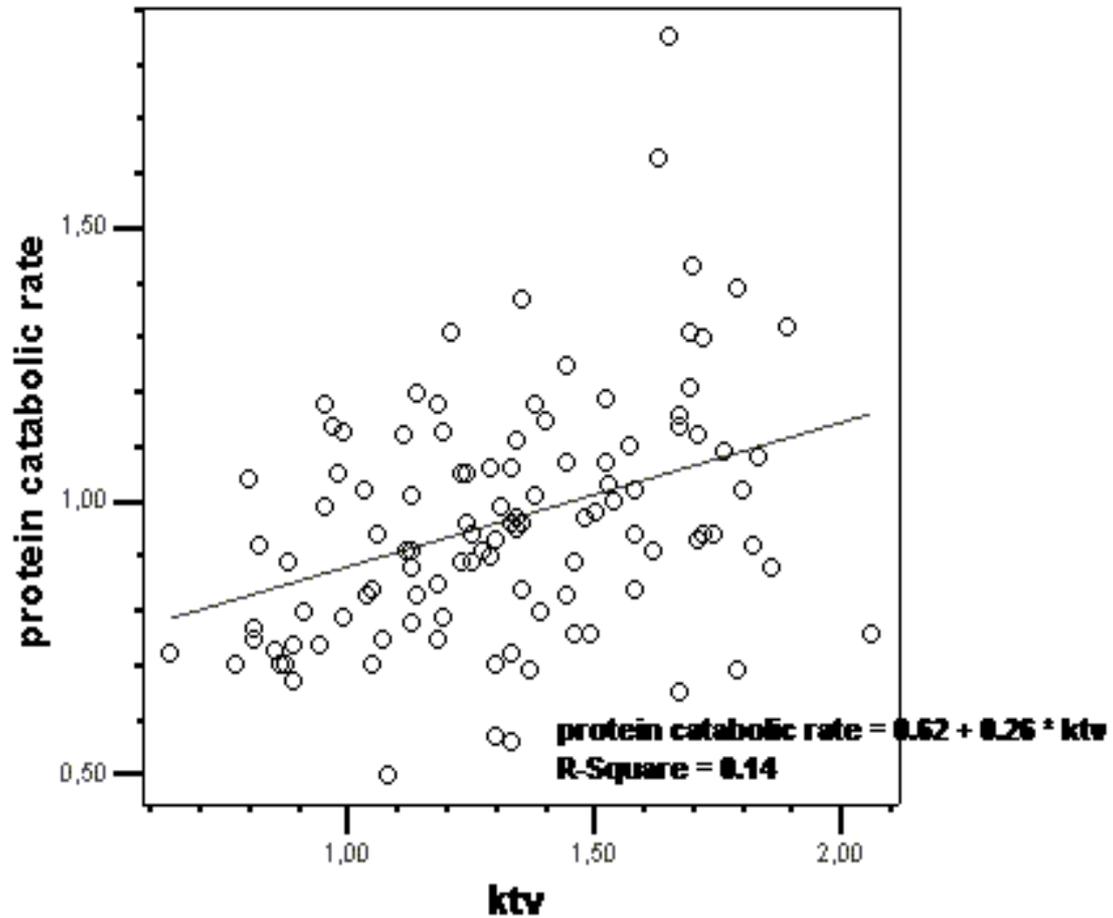
Bezieht man die PCR auf die Behandlungszeit in Stunden pro Woche, zeigt sich mit Zunahme der Behandlungszeit ein deutlicher, nahezu linearen Anstieg der PCR von 0,5 g/kg/d bei 8h Behandlungszeit/Wo bis 1,28 g/kg/d bei 18 h/Wo auf. Der Bereich von 19 bis 21 Stunden Behandlungsdauer ist wegen zu geringer Fallzahlen nicht repräsentativ (s. Abb.26).

Abb.26: Abhängigkeit der PCR von der Dialyse-Behandlungszeit (in Stunden/Woche)



Postuliert man, daß ein hoher Kt/V-Wert als Parameter für eine adäquate Dialysetherapie über ein besseres Allgemeinbefinden des Patienten den Proteinumsatz steigert, so müßte sich dies auch in höheren PCR-Werten niederschlagen. In unserem Kollektiv ist jedoch die mathematische Korrelation der PCR zum Kt/V, errechnet nach Spearman mit 0,367 nicht signifikant. Die Regressionsgerade gibt allerdings einen deutlich steigenden Trend der PCR-Werte bei zunehmendem Kt/V an (s. Abb. 27 und Tab.14).

Abb. 27: Beziehung zwischen den individuellen Kt/V und PCR Werten eines jeden Patienten



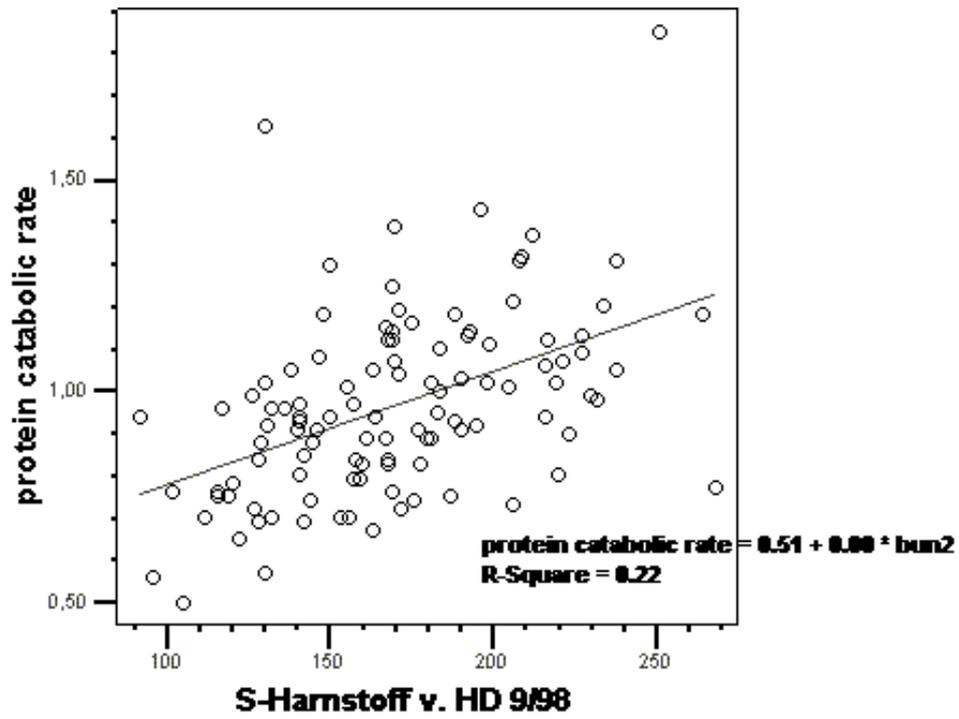
Tab.14: Korrelation zwischen Kt/V und PCR

	KT/V	CORRELATION COEFFICIENT	KT/V	PCR
SPEARMAN'S RHO			1,00	,367
		Sig. (2-tailed)	,	,000
		N	111	111

** Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

Ebenfalls zeigt sich bei der Korrelation mit den Harnstoffmittelwerten (s. Abb. 27) ein engerer Zusammenhang zwischen den einzelnen Wertepaaren.

Abb.27: Verhältnis der PCR zu den jeweiligen Harnstoffwochenmittelwerten (TAC)



3.4.2. Bodycellmass (bcm)

Die Bodycellmass repräsentiert die Gesamtkörperzellmasse, angegeben in kg. Der Parameter wird vom BIA-Gerät direkt über die Formel:

$$\text{BCM} = (\text{TBW} \times 0,732) \times 0,29 \times \log \text{PA}$$

errechnet und angegeben.

Wobei PA der Phasenwinkel ($\text{ATN} (\text{XZ/RZ}) \times 180/3,1416$) ist und der Faktor: $(\text{TBW} \times 0,732)$ der fettfreien Masse entspricht (FFM).

Die angegebenen Alters und Geschlechts entsprechenden Richtwerte liegen bei:

KÖRPERZELLMASSE (BCM) IN % DES KÖRPERGEWICHTES

Alter	Männer	Frauen
< 30	> 45 %	> 42 %
< 50	> 43 %	> 40 %
< 70	> 40 %	> 38 %

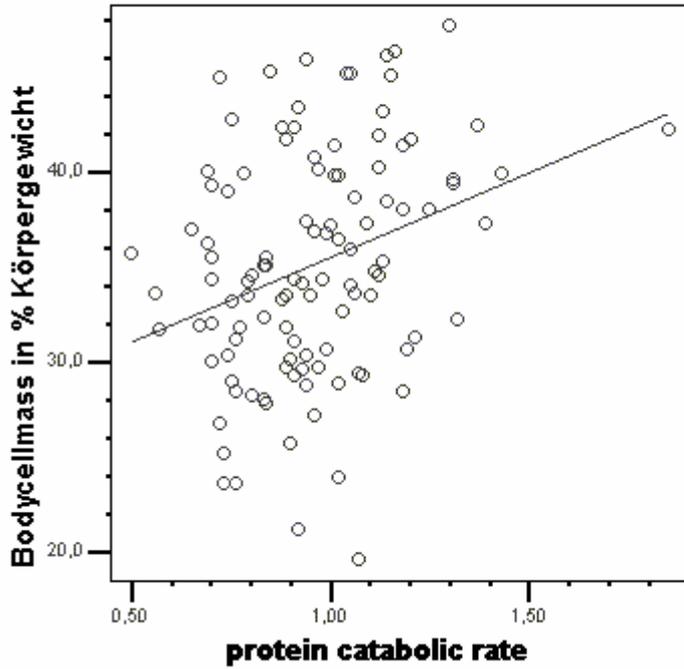
In unserem Patientengut lag das BCM im Mittel bei 35,1 % kg KG (19,6-47,7) und liegt damit bei einem Durchschnittsalter von 60 Jahren (20 - 84 Jahre) unter den altersentsprechenden Referenzwerten. In Absolutwerten entspricht dies einer durchschnittlichen Zellmasse von 24,35 kg (10-46 kg) pro Person. Im Paarwertvergleich mit dem Bodymaßindex (BMI), ermittelt aus der Formel

$$\text{BMI} = \text{KG (kg)} / \text{Körpergröße(m)}^2$$

ergibt sich ein völlig inhomogenes Bild, so daß keine statistisch relevante Beziehung zwischen diesen beiden Indikatoren zu eruieren war. Der BMI lag im Mittel bei 23,8 (15,1-36,8).

Ein Vergleich zwischen BCM, ermittelt über BIA mit der PCR (protein catabolic rate) errechnet aus dem HKP-Programm ergibt, wie u. g. Abbildung zeigt, einen Aufwärtstrend der PCR-Werte bei steigendem BCM mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,311 und einer Signifikanz von 0,001.

Abb. 28: Vergleich der PCR und BCM als ernährungsrelevante Parameter



Paired Samples Correlations

		N	CORRELATION	SIG.
Pair 1	protein catabolic rate & Bodycellmass in % Körpergewicht	110	,311	,001

IV. Diskussion

4.1. Dialysequantifizierung

4.1.1. Serum-Harnstoff

Die Bedeutung des Harnstoffs war schon früh Gegenstand wissenschaftlicher Forschung [45]. Auch heutzutage ist er in der Nierenersatztherapie die wesentliche Markersubstanz, wenn auch zunehmend eingebettet in komplexen Rechenmodellen, die genauer erfassen sollen, was derzeit mit der Nierenersatztherapie überhaupt erreichbar ist [55, 56].

Im Dialysealltag dient die Bestimmung der Serum-Harnstoffwerte, zweckmäßig nach einem langen dialysefreien Intervall bestimmt, als eine der ältesten und heute noch weit verbreiteten, routinemäßigen Verfahren als Meßplatte für eine adäquate Dialysebehandlung. Dieser Parameter ist einfach zu bestimmen, kostengünstig und zeigt im Vergleich zu Vorwerten unspezifisch Veränderungen im Behandlungsverlauf auf. Jedoch in den 80-Jahren wurde seine Bedeutung für eine adäquate Dialysebehandlung, vor allem im Hinblick auf die klinische Rehabilitation der Patienten und der Überlebenszeit in mehreren Arbeiten sehr kritisch beurteilt [2]. Dieser Indikator ist durch viele Faktoren beeinflussbar, so führen katabole Stoffwechselsituationen, starke muskuläre Arbeit über einen erhöhten Anfall zu einer Erhöhung des Serum-Harnstoffes. Andererseits können Shuntstenosen, hohe Blutzirkulation oder geräteseitige Probleme über eine verminderte Elimination den gleichen Effekt hervorrufen. Diese multifaktorielle Ursache für eine Änderung der Harnstoffwerte muß durch andere Methoden, wie der Berechnung der effektiven Clearance mittels Kt/V oder der TAC eingegrenzt werden.

Die in unserem Kollektiv bestimmten Werte weisen mit Werten zwischen 64 und 265 mg/dl hohe Spannbreiten auf. Korreliert man die Werte beispielsweise mit dem arteriellen Blutdruck oder der PCR - beide Parameter werden in Publikationen häufig als indirekte Indikatoren für eine adäquate Dialysebehandlung herangezogen [22, 6] - so können wir in der Paaranalyse keine signifikante mathematische Beziehung feststellen. Somit können wir die Aussage, daß hohe Serum-Harnstoffwerte ein sicherer Indikator für eine unzureichende Nierenersatztherapie sind, nicht untermauern. Dies deckt sich mit Ergebnissen, die u.a. Avram et al. in Brooklyn schon 1985 erhielten, als sie die Überlebensrate über eine Dekade bei Patienten mit hohen und mit niedrigen Kreatinin- und Harnstoffwerten vor Behandlungsbeginn verglichen. Das subjektive Wohlbefinden der Patienten hatte einen größeren Einfluß auf die Überlebensrate als die erhobenen Laborparameter, die keinen direkten Zusammenhang zur Überlebensrate aufwiesen [2].

4.1.2. Kt/V

Dieser dimensionslose Parameter wurde Mitte der 80-er Jahre von einer Arbeitsgruppe um Gotch und Sargent eingeführt, indem sie die Ergebnisse der ersten groß angelegten Studie, der National Cooperative Dialysis Study (NCDS) zur Dialysequantifizierung analysiert haben. 1976 wurde die NCDS initiiert, als erste multizentrische Studie, die einen Zusammenhang zwischen Dialyseudosis und Erkrankungshäufigkeit und Lebenserwartung erstellte [62]. Zur Bestimmung der Dialyseudosis wurde von Lowrie et al. TAC als time averaged concentration of urea verwandt. In einem prospektiven, randomisierendem Design wurden aus 1160 Patienten an 9 Dialysezentren 160 Patienten randomisiert und bezüglich Häufigkeit von Erkrankungen, bei vorgeschriebenen hohen und niedrigen TAC-Werten und kurzer bzw. langer Dialysezeit beobachtet. Ausschlusskriterium war entweder eine stationäre Krankenhausbehandlung oder der Tod des Patienten. 1981 wurde von Lowrie [62] ein

zusammenfassender Bericht veröffentlicht, in dem als wichtigstes Ergebnis der Studie die Gruppe mit hohen TAC-Werten und kurzen Dialysezeiten wegen gehäufter Krankenhausbehandlungen vor Ablauf des Beobachtungszeitraumes die Studie vorzeitig beenden mußten. In dem insgesamt 18 monatigen Beobachtungszeitraum kam es zu 13 Todesfällen von denen 10 in die o. g. Gruppe fielen.

Die Studie wurde Anlaß einer regen und kontroversen Diskussion. Die erhobenen Daten wurden durch verschiedene Arbeitsgruppen neu analysiert und interpretiert. So, wie oben erwähnt, von Gotch et al. 1985, der mit seiner Arbeitsgruppe retrospektiv in einer „mechanistischen Analyse“ Kt/V-Werte aus der Datenlage berechnete und als gut handhabbare Parameter für die Dialysedosierung eingeführte [36]. Die Arbeitsgruppe empfahl einen Kt/V Wert von 1,0 als Mindeststandard, da das Mortalitätsrisiko bei Werten $<1,0$ deutlich über 1,2% lag. Spätere Arbeiten sahen diesen Wert als nicht ausreichend an. So beobachtete eine Arbeitsgruppe um RM Hakim in einem Dialysezentrum ihre Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren, in dem es durch Änderung und Verlängerung der Behandlung zu einem Anstieg der Kt/V-Werte von 0,82 (+/- 0,32) auf 1,33 (+/- 0,23) und zu einem Rückgang der Mortalität von 22,8 auf 9,1% kam. Primär wurden jedoch höhere Kt/V-Werte durch Steigerung des Blutflusses erzielt, erst wenn dies nicht zum Ziel-Kt/V führte, wurde die Behandlungszeit verlängert [42]. PJ Held et al. fand 1995 in einer multizentrischen Studie in 347 Dialyseeinrichtungen mit 2311 Patienten eine sichere statistische Korrelation zwischen Dialysedosis, gemessen durch Kt/V bzw. URR, und Mortalität heraus, bei der das Mortalitätsrisiko um 7% sank, wenn der Kt/V-Wert um jeweils 0,1 erhöht werden konnte [45]. Ein Überschreiten des Kt/V über 1,3 erbrachte jedoch keine statistisch eindeutige Verminderung des Mortalitätsrisikos. Charra e. a. erreichte durch lange Dialysezeiten weltweit unerreicht hohe Kt/V-Werte, stellte fest, daß eine statistische Steigerung der Überlebensrate bei $Kt/V > 1,6$ nicht mehr zu erzielen war [8].

Der Fortschritt im Parameter Kt/V liegt eindeutig in der Beziehung der Clearanceleistung ($K \times t$) zum individuellen Harnstoffverteilungsvolumen (V) eines jeden Patienten. Hierdurch ist es möglich die Dialyseeffizienz bei Patienten mit unterschiedlicher Körpermasse und damit verschiedenem Verteilungsvolumen miteinander zu vergleichen. Plakativ gesagt, **zeigt uns das Kt/V, ob das, was wir tun effektiv genug ist. Mit S-Harnstoffbestimmung oder TAC erfahren wir, ob wir unsere Patienten damit ausreichend lange behandeln.**

Große Schwierigkeiten beim Vergleich der Kt/V-Werte als Absolutwerte in den verschiedenen Publikationen bereiten bis heute die stark variierenden Bestimmungsverfahren. Vor allem die nach Behandlungsende entnommene Harnstoffbestimmung beinhaltet enorme Schwankungsmöglichkeiten durch differierende Abnahmemodalitäten, wie Gewinnung der Probe aus dem extrakorporalen Dialyseschlauchsystem und dem Zeitpunkt der Bestimmung. Die in den o. g. Publikationen angegebenen Kt/V-Werte wurden jeweils als single-pool-Werte bestimmt. D. h. Faktoren, wie zusätzliche Harnstoffentfernung durch Ultrafiltration, Harnstoffgeneration während der Dialyse und Harnstoffrebound aus dem intrazellulären und interstitiellen Raum werden nicht erfasst. Diese Faktoren lassen sich in mathematischen Modellen annähernd ermitteln, im s. g. Zweikompartimenten-, oder Double-Pool- Modell.

Die von uns errechneten Kt/V-Werte liegen im Mittel mit 1,31 als Double-Pool-Kt/V im heute angestrebten Bereich von $>1,1$ (double-pool) bzw. $>1,2$ (single-pool) [31]. Mit einer Zunahme der Behandlungsdauer waren, wie zu erwarten, höhere Werte zu erzielen. Bei der Behandlungsart, ob Hämodialyse oder Hämodiafiltration, wies die Hämodiafiltration im Mittel durchaus leichtgradig bessere Kt/V-Werte auf, obwohl die Harnstoffclearance vorwiegend durch den diffusiven Stofftransport, deutlich weniger durch konvektive Transportmechanismen erfolgt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen, die Maduell et al. 1999 in Spanien veröffentlichte, als er bei 37 Dialysepatienten den Einfluss von unterschiedlichen Blutfluss- und Dialysatflussraten und der Hämodiafiltration untersuchte [103]. Witzemann fand lediglich geringfügig erniedrigte β_2 -Mikroglobulinwerte in seiner Patientengruppe, die mit HDF behandelte [100].

In der Einteilung nach dem arteriellen Blutdruckverhalten weisen in unserem Kollektiv die Gruppen der Hypertoniker keine wesentlich anderen Kt/V-Werte auf, als die normotonen Patienten ohne antihypertensive Medikation. Hierbei macht es auch keinen Unterschied, ob die Hypertonie

medikamentös eingestellt ist, oder ob die Patienten trotz Einsatz von antihypertensiven Medikamenten hypertone Blutdruckwerte aufweisen. In Kenntnis verschiedener Studien, in denen durch Langzeitdialysen sowohl ausgesprochen günstige Kt/V-Werte als auch eine günstige Beeinflussung der arteriellen Hypertonie mit deutlichem Einspareffekt an antihypertensiven Medikamenten zu erzielen war [6, 7, 8, 9, 11], muß man postulieren, daß nicht primär die hohe Harnstoffclearance, repräsentiert durch hohes Kt/V hier der primär positive Faktor ist, sondern andere Einflüsse eine größere Rolle spielen.

Kt/V ist bei korrekten Bestimmungsmodalitäten ein sicherer Parameter um Dialyseeffektivität im kleinmolekularen Bereich zu bestimmen und ist somit ein wesentlicher Bestandteil zur Beurteilung der Dialyseeffizienz. Eine unzureichende Dialyseeffektivität kann durch ein zu niedriges Kt/V entlarvt werden, jedoch kann eine adäquate Dialyse nicht allein durch eine Maximierung der Harnstoffclearance und damit Steigerung des Kt/V erreicht werden. Kt/V sollte deshalb nicht als Einzelparameter betrachtet werden und ist in den Ergebnissen der NCDS überschätzt worden, sondern ist nur sinnvoll als Baustein im Kontext mit anderen Parametern zu einer Verbesserung der Dialysequalität einsetzbar.

4.1.3. Harnstoffwochenmittelwert (TAC)

Kt/V ist als Exponentialfunktion einer e-Funktion nur ein relatives Maß für die Änderung der Harnstoffkonzentration im Verlauf einer Dialyse und gibt keine Aussage über die Größe der Anfangs- und Endkonzentration [68]. Um einen Hinweis auf die Größe des Proteinumsatzes zu bekommen wurde von Gotch [37] die Harnstoffkonzentration in der Wochenmitte vor Beginn der Dialyse (mid week predialysis BUN) vorgeschlagen. Mit Hilfe von Diagrammen kann darüber die Harnstoffgenerationsrate bzw. die PCR näherungsweise ermittelt werden. Um jedoch einen auch mit anderen Nierenersatzverfahren vergleichbaren Parameter zu erhalten wurde von Mann und Stiller [68] der Parameter Wochenharnstoffmittelwert oder time averaged urea (TAC) etabliert. Dieser Parameter gibt als Integralberechnung des idealisierten Harnstoffverlaufes das Harnstoffniveau und stellt damit einen Parameter für das Urämielevel dar.

In unserem Patientengut lagen die TAC-Werte im Mittel mit knapp 105 mg/dl im akzeptablen Rahmen. Eine mathematische Beziehung zu den jeweiligen Kt/V-Werten war nicht zu finden. Bedenkt man, daß z. B. eine 72 jährige Patientin mit 38 kg Körpergewicht, wie in unserer Beispieldarstellung (*Patientin A*) ein TAC-Wert von 87,4 mg/dl aufweist und bei 13,5 Std. wöchentlicher Dialysezeit ein Kt/V von 1,24 erreicht, dagegen ein 44 jähriger, körperlich arbeitender Patient (*Pat. B*) mit 90,6 kg Körpergewicht einen TAC-Wert von 145 mg/dl bei einem Kt/V von 0,99, ist dies nicht verwunderlich. Die 72 jährige Patientin hat eine PCR von 0,96 g/(kg Tag), ein Verteilungsvolumen von 24,6 l und einen Harnstoffausgangswert von 143 mg% vor Dialyse, während bei dem 44 jährigen Patienten die Werte bei 1,13 g/(kg Tag) PCR, 49 l Verteilungsraum und 218 mg% S-Harnstoff vor Dialysebeginn auf einem deutlich höherem Niveau liegen. Allein aus diesen Werten wird ersichtlich, daß bei so unterschiedlichen Patientenvoraussetzungen völlig andere Schwerpunkte zu setzen sind: der 44 jährige Patient benötigt durch einen hohen Eiweißumsatz und damit hoher Harnstoffkonzentration eine deutlich längere Behandlungszeit (bisher 16,5 Wochenstunden) um trotz hohem Blutfluss (280 ml/min) und Hämodiafiltration mit großer Dialysatoroberfläche auf eine adäquate Behandlung zu kommen. Die 72 jährige Patientin hat schon vor Behandlungsbeginn eine relativ niedrige Harnstoffkonzentration durch verminderten Eiweißumsatz, so daß die Harnstoffkonzentration gar nicht so stark sinken kann, die relativ lange Behandlungszeit benötigt sie bei kleiner Dialysatoroberfläche wegen kardialer Probleme bei zu hoher Ultrafiltration.

Die Beispiele zeigen, daß der TAC-Wert eine sinnvolle Ergänzung zum Kt/V darstellt. Im Gegensatz zu den sonst bestimmten Harnstoffspitzenwerten (bestimmt nach langem dialysefreien Intervall vor Behandlungsbeginn) stellt er keine kurze Momentaufnahme dar, sondern repräsentiert die dauerhafte Harnstoffbelastung des Organismus. Damit kann dieser Parameter auch zum Vergleich zu kontinuierlichen Nierenersatzverfahren, wie z. B. der Peritonealdialyse herangezogen werden.

4.2. Blutdruckverhalten

Die arterielle Hypertonie ist eine wesentliche Komorbidität der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, die heute immer noch über Folgeerkrankungen wie KHK, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK zum Tode führt [7, 63, 77, 81, 84]. Viele Publikationen befassen sich daher mit der arteriellen Hypertonie bei Dialysepatienten und sehen die Ursache häufig in der Flüssigkeitsüberladung der Patienten [18, 53]. Wir haben deshalb untersucht, ob dies in unserem Patientenkollektiv auch feststellbar ist. Hierzu nutzten wir die Bioimpedanzmessung, um eine differenzierte Aufschlüsselung der Flüssigkeitskompartimente im Organismus zu bekommen. Die Bioimpedanzanalyse, als ein noch relativ neues Verfahren, ist in seiner Wertigkeit durch viele Studien mit anderen Verfahren zur Bestimmung der Körperkompartimente untersucht worden. Näheres hierzu beleuchten wir in nachfolgenden Kapiteln.

In der Einteilung nach dem arteriellen Blutdruckverhalten, gemessen vor Behandlungsbeginn, weisen in unserem Kollektiv die Gruppen der Hypertoniker keine wesentlich anderen Kt/V-, S-Harnstoff- oder TAC-Werte auf, als die normotonen Patienten ohne antihypertensive Medikation. Hierbei macht es auch keinen Unterschied, ob die Hypertonie medikamentös eingestellt ist, oder ob die Patienten trotz Einsatz von antihypertensiven Medikamenten, hypertone Blutdruckwerte aufweisen. Dies legt nahe, daß die Dialyseeffektivität in Bezug auf Clearanceleistung und damit Entgiftungsfunktion (soweit zum heutigen Zeitpunkt bekannt) allen drei Gruppen gleich ist und als primäre Ursache der Hypertonie ausscheidet.

Deutliche Unterschiede erhielten wir in unserem Klientel bei der Betrachtung der Dialysebehandlungszeiten. Hier wies die Gruppe der manifesten Hypertoniker eine auffallend kürzere wöchentliche Dialysedauer auf, als die beiden anderen Gruppen.

Wenn man diese Ergebnisse betrachtet, so fällt auf, daß Dialyseeffektivität und Harnstoffniveau scheinbar nicht die vordergründige Rolle bei der persistierenden arteriellen Hypertonie unter Dialysepatienten spielen [90], Unterschiede allerdings in der Behandlungszeit erkennbar sind. Danach liegt nahe, die primäre Ursache der Hypertonie bei Dialysepatienten im Flüssigkeitshaushalt zu suchen [60]. So könnte eine unzureichender Flüssigkeitsentzug in der zu Verfügung stehenden Zeit ein wesentlicher Faktor sein. Erklärbar wären damit auch international Aufsehen erregende Erfolge der Langzeitdialyse nicht nur bezüglich der Lebenserwartung, sondern auch der ausserordentlich guten Blutdruckeinstellung [7, 9]. So wird postuliert, daß durch langsame Ultrafiltration bei dieser Behandlungsform hypotone Kreislaufreaktionen vermieden werden können und der Organismus sich mit seinen Regulationsmechanismen ohne überschießende Reaktionen auf den Flüssigkeitsentzug einstellen kann [10, 79]. Damit sei insgesamt zum Ende der Dialysebehandlung ein niedrigeres Flüssigkeitsniveau erreichbar als durch Kurzzeitdialysen mit hoher Ultrafiltrationsrate. Lins e. a. und Katzarski e. a. fanden in voneinander unabhängigen Untersuchungen in ihrem Dialysepatientengut einen engen Zusammenhang zwischen TBW und arterieller Hypertonie [60] und sehen eine chronische Flüssigkeitsüberladung als Ursache dafür.

So haben wir auch bei unseren Patienten das Augenmerk auf den Flüssigkeitshaushalt gelegt. Bei der Betrachtung des Gesamtkörperwassers (TBW) und des Extrazellulärwassers, bezogen auf das TBW (ECW in % TBW) fand sich kein signifikanter Unterschied in unserem Klientel zwischen den drei Gruppen. Zu berücksichtigen ist jedoch hierbei, daß das ECW lediglich als Prozentangabe des TBW angegeben ist, ohne die Größe und das Gewicht des Patienten zu berücksichtigen. Denn es ist durchaus einsehbar, daß ein TBW von beispielsweise 45 Litern für einen 60kg schweren Patienten anders zu bewerten ist, als für einen 90 kg schweren. Somit ist das TBW als alleinige Bezugsgröße zur Bestimmung des ECW problematisch. Aus diesem Grund ist bei der Betrachtung der Körperkompartimente ein Bezug auf die individuelle körperliche Konstitution unerlässlich. Wir verwendeten deshalb den Indikator "normalized ECV", der von Katzarski und Charra in ihrer 1999 in der *NDT* veröffentlichten Arbeit "*fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis*" benutzt wurde [53]. Beim nECW wird das Extrazellulärwasser in Prozent des Körpergewichtes berechnet. Dieses nECV zeigt signifikante Unterschiede in unseren drei

Blutdruckgruppen, die darauf hinweisen, daß das Extrazellulärwasser in der Hypertonikergruppe signifikant höher ist als bei den normotensiven Patienten.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so sehen wir, daß die Patienten in der Gruppe mit manifester arterieller Hypertonie deutlich kürzer behandelt werden und ein signifikant erhöhtes Extrazellulärwasser haben, bezogen auf ihr Körpergewicht als die normotonen Patienten.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der oben erwähnten Arbeit von Katzarski, Charra: Hierbei wurde verglichen, wie die Auswirkungen auf das nECW und den Blutdruck bei Patienten mit 8h Behandlungsdauer in Tassin und 3-5h Dauer in 2 schwedischen Dialysezentren war [53]. Die Schlussfolgerung dieser Arbeit war, daß eine Normotension unabhängig von Dauer und Effektivität (Kt/V) der Dialyse erreichbar war, wenn das adäquate Extrazellulärvolumen erreicht wurde. Dabei waren die Schwankungen des Blutvolumens bei Patienten mit langer Behandlungszeit signifikant geringer und Dialyseprobleme während der Behandlung deutlich seltener. In vielen weiteren Publikationen, in denen Patienten mit Langzeitdialysebehandlungen mit Kurzzeitdialysen verglichen wurden, konnten diese Ergebnisse untermauert werden. So wie zuletzt von Mc Greor et al. im *Blood Purification* 3 im Februar 2001 veröffentlicht, zeigen die über eine längere Behandlungsdauer behandelten Patienten auch in den ambulanten Langzeitblutdruckmessungen deutlich stabilere normotone Blutdruckwerte, ohne Medikation als die Vergleichspatienten mit 3,5-4,5 Stunden Behandlungszeit. Sowohl Gewichtszunahmen, ECW zwischen den Behandlungstagen, als auch die gemessenen Neurohormonspiegel stiegen in dieser Gruppe signifikant geringer an [71].

In ähnlicher Form durchgeführte Untersuchungen durch Lins und Dionisio e. a. fanden ebenfalls eine enge Korrelation zwischen Flüssigkeitsstatus und arterieller Hypertonie bei chronischen Dialysepatienten heraus. Einen noch engeren Zusammenhang zum Überwässerungsstatus ergaben laut Lins e. a. ambulante 24-Stundenblutdruckmessungen im dialysefreien Intervall. Beide Untersucher nutzten Bioimpedanzverfahren zur Bestimmung des Flüssigkeitsstatus.

Auch im Vergleich mit anderen Verfahren zur Bestimmung des Wasserhaushaltes, wie sonografischer Messung des Vena cava Diameter wurde eine enge Korrelation gesehen [10]. Somit erscheint die Bioimpedanzanalyse über beide Bestimmungsmethoden ein ausreichend genaues Messverfahren für den klinischen Alltag zu sein, das einfach, ohne wesentlichen materiellen und personellen Aufwand zu bedienen ist und ohne Beeinträchtigung des Patienten rasch behandlungsrelevante Daten liefert.

4.3. Flüssigkeitshaushalt

In vielen Bereichen der Medizin ist es von besonderem Interesse, genaueren Aufschluß über die einzelnen Körperkompartimente zu erhalten. Angefangen bei der Grundlagenforschung in der Physiologie, bis hin zur Diätberatung bei ernährungsbedingten Erkrankungen, ist auch in der Nephrologie ein detailliertes Wissen hierüber von ganz praktischer Relevanz. Insbesondere beim Versagen der renalen Regulationsmechanismen des Wasserhaushaltes, was bei der terminalen Niereninsuffizienz meist der Fall ist, ist ein Messverfahren für den Wasserhaushalt bei der Nierenersatztherapie ein gewaltiger Fortschritt, wenn es uns hilft Toleranzgrenzen zu entdecken, bevor es zu klinisch manifesten Problemen kommt. Als ein solches mögliches Verfahren ist die Bioimpedanzanalyse eingeführt und auf seine Wertigkeit hin überprüft worden.

4.3.1. Bioimpedanzanalyse

Die Bioimpedanzanalyse ist eine, in den letzten Jahren sich zunehmend etablierende, einfache Methode zur Bestimmung der Körperkompartimente [78]. Genutzt wird der Umstand, daß Flüssigkeiten und Gewebe eines Organismus elektrische Ströme unterschiedlich weiterleiten können. Bei den heutzutage zur Verfügung stehenden Geräte werden entweder Wechselströme mehrerer Frequenzen (multifrequente BIA-Messung) oder ein monofrequenter Strom, i.d.R. 50kHz genutzt. Während die multifrequenten BIA-Geräte den Flüssigkeitsstatus daraus ermitteln, welche Frequenzen aus dem jeweiligen Frequenzspektrum am besten weitergeleitet werden, nutzen die monofrequenten Geräte die Messung der Phasenverschiebung eines Wechselstroms zur Differenzierung zwischen Intra- und Extrazellulärwasser. Das von uns genutzte Gerät arbeitet nach diesem Prinzip. Es ermöglicht zwei Arten der Flüssigkeitsbestimmung. So kann man die BIA-Werte mittels empirischer Gleichungen zur Berechnung der einzelnen Körperkompartimente nutzen und vergleichen (z.B. über PC gestützte Programme), oder nach dem von Piccoli et al. entwickelten Vektordiagramm mittels Vergleichspercentilen. Hierzu werden individuelle Werte erhoben und in Bezug zu den entsprechenden Percentilen gesetzt. Dabei werden keine absoluten Werte, wie Gesamtkörperwasser in Liter etc. errechnet, sondern lediglich durch die Lage im Vektordiagramm Vergleiche zur "Normalbevölkerung" (1116 Vergleichspersonen, davon 680=M, 436=F) ermittelt [78]. Derartige Vergleichspercentilen wurden von Di Ioro et al. mit 2767 nierengesunden Freiwilligen verglichen [20, 21]. Chertow et al. untersuchte 3000 Dialysepatienten anhand dieser Percentilen [12, 13]. Für den angloamerikanischen Raum sind u.a von Dumler [24] et al. gleiche Percentilen entwickelt worden.

Für unsere Patienten haben wir die Vergleichspercentilen von Piccoli verwendet. Dazu haben wir zunächst verglichen, wieviele der Patienten, aufgeteilt in die drei Gruppen innerhalb oder außerhalb der drei Percentilen (50%-, 75%-, 95%-Percentile) liegen. Hierbei gab es keinen wesentlichen Unterschied in den drei Gruppen. Betrachtet man aber nun die Vektorlage zur Winkelhalbierenden im Diagramm (s. Abb. 21), so lassen sich doch interessante Unterschiede feststellen: Die Winkelhalbierende repräsentiert das Extra- zu Intrazellulärwasserverhältnis von 1:1, alle Vektorpunkte unterhalb dieser Geraden bedeuten einen höheren Extrazellulärwasseranteil und umgekehrt alle oberhalb liegenden Punkte einen höheren Intrazellulärwasseranteil.

In unseren Gruppen lagen die manifesten Hypertoniker signifikant häufiger unterhalb dieser Grenzgeraden (8 der 9 Patienten dieser Gruppe, entsprechend 88,9%), haben also ein vergleichsweise höheres Extrazellulärwasser, obwohl sie ohne weiteres innerhalb der 50%-Vergleichspercentile liegen können und damit von Gesamtwasserhaushalt im völlig normalen Rahmen liegen. Zum Vergleich lagen 20,5% der normotonen und 38,4% der stabilisierten Hypertoniker unterhalb der 50%-Geraden. Insgesamt bedeutet dieses Ergebnis, daß bei der Verwendung der Vektordiagramme das Augenmerk nicht nur auf den ovalen Bereich der Vergleichspercentile gelegt werden sollte, sondern auch die Lage zur Winkelhalbierenden beachtet werden muß, um eine wesentliche Aussage dieser Messmethode zu erfassen.

Bei der Berechnung der einzelnen Körperkompartimente über Bioimpedanzmessung und anthropometrische Formeln erscheinen die Ergebnisse auf dem ersten Blick verwirrend: Denn verglichen mit dem oben erwähnten Ergebnis aus dem Percentilenvergleich fand sich über die Berechnung der Körperkompartimente kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Blutdruckgruppen, solange man das Extrazellulärwasser als Prozent des Gesamtkörperwasser betrachtet. Die Gruppe der manifesten Hypertoniker hatte zwar im Mittelwert ein höheres Extrazellulärwasser (53%) als die anderen beiden Gruppen, doch erscheint in der Gruppe der normotonen Patienten, wohlgermerkt ohne Medikamente, das ECW von rund 51% ebenfalls erhöht. Nur die Gruppe der medikamentös stabilisierten Hypertoniker hat die magische Grenze von 50% unterschritten. Bei genauer Beleuchtung der normotonen Gruppe fällt allerdings die große Verteilungsspanne der Werte auf, so lagen drei dieser Patienten über 65% ECW. Bei allen drei Patienten handelt es sich um weitgehend pflegebedürftige und malnutrierte Patienten mit einem BCM < 13 und S-Eiweiß < 70 g/dl. So muß man bei diesen Patienten davon ausgehen, daß bei erniedrigtem kolloidosmotischen Druck das intravasale Volumen deutlich erniedrigt ist und dadurch keine hypertensiven Blutdruckwerte aufgebaut werden. Nach Ausklammern dieser drei Patienten liegt

die normotone Gruppe mit 49,1% ECW unterhalb der medikamentös stabilisierten Hypertoniker mit einer Standardabweichung von 5,1 vergleichbar mit den anderen Gruppen. Damit ist auch ein signifikanter Unterschied ($p = 0,43$) zwischen manifesten Hypertonikern und normoten Patienten errechenbar.

Auch ohne Ausklammern der drei oben erwähnten Patienten haben wir signifikant unterschiedliche Ergebnisse gesehen, wenn man den von Charra et al. [53] Parameter nECW = **n**ormalized **E**xtracellular**w**ater bestimmt. Dieser Parameter berücksichtigt dadurch, daß er auf das Gewicht des Patienten bezogen wird, die körperliche Konstitution des Patienten und ist damit ein empfindlicherer Parameter als ECW % TBW. Beim nECW wiesen die manifesten Hypertoniker signifikant höhere Werte auf als die beiden Vergleichsgruppen.

Damit weisen beide Messverfahren der Bioimpedanzanalyse, die anthropometrische Berechnung der Körperkompartimente als auch die Vektoranalyse auf ein erhöhtes Extrazellulärwasser bei den Patienten mit arterieller Hypertonie.

Bioimpedanz-**Messungen** werden schon seit 30 Jahren als 2-Kompartimentenmodelle zur Messung von Fett und fettfreier Körpermasse in der Diätbegleitung eingesetzt. Erst Ende der Achtziger Jahre gelang es durch technische Weiterentwicklung die fettfreien Kompartimente weiter zu differenzieren, wodurch diese Methode als Bioimpedanz-**Analyse** Interesse für ein breites Einsatzfeld in der Medizin weckte. Anfängliche Skepsis bezüglich seiner Messgenauigkeit wurden bereits Anfang der 90-er Jahre verschiedene Vergleichsstudien durchgeführt. So wurde von Dumler e. a. in einer prospektiven Untersuchung an 39 Dialyspatienten festgestellt, daß BIA ein höchst sensitives Instrument zur Bestimmung von Änderungen des Bodycellmasses ist [24]. Deurenberg aus den Niederlanden folgerte 1992 aus einer Studie mit 12 Probanden, daß durch BIA Flüssigkeitsverluste und -verschiebungen zwischen den Kompartimenten nach Applikation von Diuretika mit akzeptabler Fehlerbreite festgestellt werden können [17]. Auch Pinilla et al. schloss aus Untersuchungen mit 43 Patienten im gleichen Jahr, dass die zuverlässige Messung von Resistance und Reactance durch BIA klinisch valide Werte bezüglich Körperzusammensetzung in einem Dreikompartimentenmodell ermöglicht. 1997 veröffentlichte Curtin et al. eine Vergleichsstudie, bei der er Bodycellmass (BCM) durch BIA mit über dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) gemessene Werte bei 226 Personen verglich und eine hohe Übereinstimmung vor allem bei übergewichtigen Personen feststellte [16]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Wattanapenpaiboon e. a., der Gesamtkörperfett (%BF) zusätzlich zur BIA und DEXA-Messung noch mit einer Hautdickenmessung verglich [98]. Auch Chertow et al. fand in einer Untersuchung bei 3009 Dialysepatienten heraus, daß der nach Größe korrigierte Impedanzindex valide und zuverlässig mit dem TBW korreliert [12, 13]. Diese exemplarisch genannten Untersuchungen stehen neben zahlreichen weiteren Studien, meist monozentrische Vergleichsstudien mit anderen Bestimmungsverfahren. Jedoch nicht nur in der Nephrologie stieß dieses Verfahren auf Interesse, sondern auch in anderen Bereichen der Medizin, z. B. in der Gastroenterologie, wo bei Patienten mit Morbus Crohn, Übergewicht oder nach Lebertransplantation ernährungsrelevante Fragestellungen von Bedeutung sind [1, 35] oder in der Endokrinologie, wo Stoffwechselformen untersucht wurden [5]. Ein weiterer Einsatzbereich ist bisher studienmäßig kaum bearbeitet worden, das ist der Bereich der Intensivmedizin. Gerade hier ist in kritischen Situationen eine Bestimmung des Flüssigkeitshaushaltes von entscheidender Bedeutung und erst durch invasive, zeit-, kosten-, und komplikationsträchtige Maßnahmen, wie zentralvenöser Katheter oder Einschwemmkatheter möglich. Denkbar ist auch hier ein sinnvoller Einsatz der Bioimpedanzanalyse, bedarf allerdings noch einer kritischen Prüfung durch Studien.

4.4. Eiweißstoffwechsel und Ernährung

4.4.1. PCR (protein catabolic rate)

Die Protein catabolic rate (PCR in g/kg Kg/d) dient seit den 70-er Jahren in der Nierenersatztherapie als ein wichtiges Maß für den Ernährungszustand des Patienten und wird in vielen Arbeiten als ein wegweisender Faktor für Morbidität und Mortalität herausgestellt [42, 59]. Sie gibt an wieviel Eiweiß pro Tag und Kilogramm Körpergewicht abgebaut wird. In ausgeglichener Stoffwechsellage entspricht dieser Wert auch der Eiweißgeneration. Aus den statistischen Berechnungen der NCDS [75] ging hervor, daß eine PCR $< 0,8$ g/kg/d mit einer höheren Mortalität einhergeht. Gotch und Sergent gaben bei ihrer Analyse der NCDS-Daten als Konzept für eine adäquate Dialysebehandlung ein $Kt/V > 0,8$ und eine PCR > 1 g/kg/d heraus [36]. Teraoka et al. fand in Japan, daß bei steigenden PCR-Werten bis 1,6 g/kg/d das Mortalitätsrisiko signifikant sinkt, bei höheren Werten stieg die Mortalität wieder an [93].

Weitere voneinander unabhängige Studien von Lindsay, Burrowes, Acchiardo, Hakim et al. zeigten einen deutlichen Anstieg ernährungsrelevanter Parameter, sei es die PCR (Lindsay, Hakim) S-Albuminspiegel (Burrowes, Acchiardo) oder andere Markereiweiße (z.B. Transferrin) bei Steigerung der Dialyседosis. Da als Maß für die Dialyседosis Kt/V verwendet wurde und es sich bei der PCR um einen aus der Harnstoffkinetik indirekt errechneten Parameter handelt, wurde kritisch diskutiert, ob es sich nicht eher um ein mathematisches Artefakt als um eine echte metabolische Antwort durch bessere Ernährung bei niedrigerem Urämielevel handelt [104]. Arbeiten, die andere Ernährungsparameter, wie z.B. S-Albumin-Spiegel oder Transferrin verwendeten, oder nicht allein Kt/V als Parameter für die Dialyседosis, bestätigten die o. g. Ergebnisse und entkräften damit den Vorwurf. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß während der Hämodialysebehandlung durch Verlust von Aminosäuren und Stickstoff, sowie durch Lymphokin-bedingter Synthesesuppression eine katabole Stoffwechsellage induziert wird [50,51], die noch zusätzlich kompensiert werden muß.

Wie in vielen anderen Arbeiten weist auch unsere vorliegende Studie keine statistisch eindeutige Beziehung zwischen Kt/V und PCR auf, aber tendenziell höhere PCR-Werte mit steigendem Kt/V .

Der Wert des Parameters PCR ist im Kontext mit den Serum-Harnstoffwerten zu sehen und ermöglicht bei beispielsweise hohem S-Harnstoffniveau zu erkennen, ob dieses Niveau Ausdruck einer hochkalorischen Ernährung ist, oder (in Zusammenhang mit Kt/V) einer unzureichenden Dialyse.

4.4.2. Bodymassindex

Mit einer einzigen Kenngröße wie der Körpermasse, lässt sich der Ernährungszustand eines Individuums nicht ausreichend beschreiben [33]. Eine genauere Beurteilung erfolgt durch die Bewertung der Körpermasse in Relation zur Körperhöhe. Diese beiden Größen weisen eine alters- und geschlechtsspezifische Dynamik auf, die auch im Erwachsenenalter nicht beendet ist [40]. Eine Möglichkeit zur Beschreibung des Körperhöhen-Körpermassen-Verhältnisses sind anthropometrische Indizes, eine andere Möglichkeit körperhöhenbezogene Normalgewichtstabellen. Bei den Normalgewichtstabellen reicht die Bandbreite von einfachen Tabellen, die unabhängig von Alter und Geschlecht eine bestimmte Spannbreite an Körpermasse pro Zentimeter Körperhöhe als normalgewichtig bezeichnen, bis hin zu geschlechts-, körperbautypspezifischen und altersjustierten Tabellen [39, 73]. Letztere berücksichtigen die natürliche körperbauliche Variabilität des Menschen und verweisen auf Zusammenhänge zwischen dem genetisch fixierten Körperbautyp und dem Ernährungszustand. Unter den Indizes zählt der Broca-Index zu den in der Medizin und Populärwissenschaft heute noch gebräuchlichen Parametern [3, 44]. Hiernach beträgt das

Normalgewicht eines Menschen so viele Kilogramm, wie er über 100 cm groß ist. Diese Faustregel ist bei Kindern und Jugendlichen nicht und bei Erwachsenen nur bedingt anwendbar [39, 49]. Das Normalgewicht nach dem Broca-Index weist weder eine alters- noch eine geschlechtsspezifische Differenzierung auf.

Der Body-Mass-Index [BMI = Körpermasse in kg / (Körperhöhe in m)²] ist ein von der WHO empfohlenes und international weitverbreitetes Maß zur Beurteilung des Ernährungszustandes [4, 15, 39, 83, 88]. Nach den neuesten Richtlinien der WHO werden Erwachsene mit einem BMI unter 18,5 als untergewichtig, zwischen 18,5 und 25 als normalgewichtig, zwischen 25 und 30 als übergewichtig und über 30 als fettleibig klassifiziert (WHO 1998).

In unserem Patientenkollektiv lag der BMI mit 23,8 (15,1-36,8) im mittleren Normalgewicht-Bereich. Die vordergründig einleuchtende These, daß ein hoher BMI auch Ausdruck für einen hohen Proteinumsatz sein muß, konnten wir statistisch nicht erhärten: Der Paarvergleich zwischen BMI und PCR wies keine signifikante Korrelation auf. Hierbei muß bedacht werden, daß bei beiden Indikatoren die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit außer Acht gelassen ist. So lagen die PCR-Werte bei jüngeren Patienten unabhängig vom BMI deutlich über denen der älteren Patienten. Der BMI mit seinen oben erwähnten Normwertbereichen ist lediglich ein grobes Raster, der zwar für bestimmte Aufgabenstellungen die Indices Körpergröße und -gewicht sinnvoll zusammenfasst, für speziellere Fragen jedoch ungeeignet ist.

4.4.3. Bodycellmass

Aus der Differenz von Körpermasse und Fettgewebe definiert sich die Komponente Magermasse (lean body mass), der Muskel- und Skelettanteil zugeordnet werden [88]. Die Annahme eines Zwei-Komponenten-Modells aus Fettmasse und Magermasse ist zwar eine starke Vereinfachung, aber für medizinische und humanbiologische Fragestellungen ein sehr nützliches Konzept [88]. Die Magermasse leistet den größten Teil der metabolischen Arbeit und ist damit maßgeblich am Energieumsatz des Körpers beteiligt. Sie kann weiter in die extrazelluläre Masse und die Körperzellmasse (BCM) unterteilt werden (Drei-Komponenten-Modell). Eine weitere Aufteilung in Knochenmineralien, Muskelproteine und den Wasseranteil einzelner Komponenten wird durch Multi-Komponenten-Modelle beschrieben und durch moderne Technologien genau messbar gemacht [44, 61]. Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, speziell des Körperfettanteils finden verschiedene Verfahren Anwendung [z. B. 46, 82, 91]. Eine präzise und international als Standardverfahren angesehene Methode ist die Hydrodensitometrie oder Unterwasserwägung [32, 61].

Die densitometrische Messung beruht auf der Bestimmung der unterschiedlichen Dichten von Magermasse und Fettmasse. Die Dichte eines Körpers lässt sich nach dem Archimedes-Prinzip der Wasserverdrängung mit Hilfe einer Unterwasserwaage bestimmen, wobei das Volumen des Körpers der Differenz zwischen der Körpermasse im Trockenen und der Körpermasse unter Wasser entspricht [28]. Zu den neueren Techniken, die eine sehr genaue und detaillierte Einschätzung der Körperzusammensetzung erlauben, zählen Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) und Computertomographie. Sie ermöglichen unter anderem die Beurteilung der regionalen Fettverteilung. Die Strahlenbelastung, die zwar bei der DEXA sehr gering ist, muss als einschränkender Faktor angeführt werden [88]. Die genannten Methoden sind technisch sehr aufwendig, nur mit Fachpersonal durchführbar, teuer und stellen eine relativ große Belastung für die Versuchsperson dar. Sie sind damit nicht geeignet, in breit angelegten "Felduntersuchungen" den Status größerer Patientenkollektive einzuschätzen [32, 88].

Ein grundsätzlich anderes Messprinzip wird bei der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) angewandt. Die Genauigkeit der BIA ist in der internationalen Literatur nicht ganz unumstritten [27, 41, 43, 57]. LUKASKI et al. [64,65] verglich densitometrische mit impedanzanalytischen Daten und

erhielt dabei sehr enge Korrelationen. Ähnliche Ergebnisse erhielten Rallison et al. 1993 im Vergleich mit Deuteriumdilutionsmethode bei Peritonealdialysepatienten [80] und Hannan et al. 1990 bei Patienten mit Anorexia nervosa [43]. Roubenoff postulierte 1996 bei der Überprüfung zweier Studien von der Framingham Heart Study, bei denen BIA mit hoher Korrelation gegen DEXA validiert und mit BMI verglichen wurde, daß die Gleichungen zur Berechnung der Körperkompartimente (um die durch BIA gemessenen Rohdaten in Liter TBW oder Kilo BCM) nicht ohne weiteres von einer Population auf die andere übertragen werden sollte, wenn wichtige Determinanten, wie z. B. Alter, Gewicht, Durchschnittsgröße deutlich unterschiedlich sind [85].

Gehen wir nun der Frage nach, ob das BCM, als ein wesentlicher Bestandteil der energieumsetzenden Magermasse, in enger Beziehung zur PCR, als Repräsentant des Eiweißumsatzes steht, so sehen wir in der vorliegenden Arbeit durchaus steigende PCR-Werte im Paarvergleich mit ansteigenden BCM-Werten. Ein vergleichbares Ergebnis erhielten Maggiore et al. in einer 1996 in Florenz durchgeführten Studie mit 131 Dialysepatienten, wobei sie zusätzlich noch eine enge Korrelation zum S-Albumin erkannten.

Damit erscheint insgesamt das BCM ein brauchbarer Parameter bei der Bestimmung des Ernährungsstatus zu sein, der als Nebenprodukt aus der BIA ermittelt werden kann und andere Indikatoren wie PCR, S-Albumin oder S-Transferrin ergänzt.

V. Schlußfolgerungen

Dialysetherapie heute heißt nicht nur Leben zu erhalten, sondern mehr Lebensqualität zu erzielen und langfristig zu sicherzustellen. Dieser Anspruch ist mit den heutzutage zur Verfügung stehenden technischen Mitteln durchaus zu gewährleisten. Bleibt die vielfach diskutierte Frage, wieviel darf oder muß von diesen Mitteln angewendet werden um dieses oberste Ziel zu erreichen? Lässt sich dieses oberste Ziel an einigen objektivierbaren Parametern festmachen? Die in der vorliegenden Arbeit bearbeiteten und diskutierten Messmethoden, wie die Harnstoffkinetik und BIA liefern zuverlässige Daten, doch kein Parameter kann für sich allein in Anspruch nehmen **der** Indikator für adäquate Dialysebehandlung zu sein. Dies ist z. B. der Hauptkritikpunkt, der bei der Diskussion um die von der NCDS erhobenen Daten erhoben wird: eine Überbewertung der Parameter aus der Harnstoffkinetik. Kt/V ist sicher ein wesentlicher Parameter, der uns beschreibt, ob die Behandlungszeit für jeden individuellen Patienten effektiv genug genutzt wird, er ist aber kein Garant für eine adäquate Dialyse, wenn nicht in ausreichend langer Zeit behandelt wird. Desweiteren gibt Kt/V nur zuverlässig über die Clearanceleistung im kleinmolekularen Bereich Auskunft, jedoch kaum über die Gifteliminierung im Mittelmolekularbereich.

In Kombination mit den Werten TAC und PCR birgt der Parameter Kt/V deutlich weiterreichende Informationen, da hierdurch differenziert werden kann, ob ein hohes Urämielevel Ausdruck einer zu niedrigen Clearanceleistung während der Behandlung oder eines erhöhten Energieumsatz bei aktiven Patienten ist.

Deshalb kann subsumiert werden, daß jeder der drei Parameter zur Dialysequantifizierung seinen Stellenwert im Kontext mit den anderen hat, aber nur die gemeinsame Betrachtung aller Parameter therapierelevante Rückschlüsse erlauben.

Darüber hinaus beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit zwei weiteren Teilaspekten aus dem Problembereich Hämodialysetherapie: 1. dem Wasserhaushalt assoziiert mit dem Bereich der arteriellen Hypertonie und 2. dem Ernährungsstatus. Weitere Aspekte, die bei der Hämodialyse zu Problemen führen, wie die renale Anämie und der Kalzium-Phosphatstoffwechsel wurden bewußt ausgeklammert, um den Rahmen nicht zu sprengen, sollten aber bei therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden.

Vielversprechend sind unsere Erfahrungen mit der Bioimpedanzanalyse zur Bestimmung des Flüssigkeitsstatus der Patienten. Wobei die Vektoranalyse eine rasche Bedside-Bestimmung ermöglicht und keine anthropometrisch entwickelten Berechnungsformeln bedarf und somit die Messergebnisse schärfer wiedergibt, als über die Berechnung der Körperkompartimente. Jedoch lieferten auch die errechneten Parameter TBW, ECW, BCM gut replizierbare Werte, mit erstaunlich niedriger Streubreite. Somit ist die Bioimpedanzanalyse eine gute Unterstützung bei der Suche nach dem richtigen Sollgewicht und zur Ermittlung des Ernährungsstatus.

Desweiteren bestätigt unsere Datenlage noch einmal eine Vielzahl von Untersuchungen, die sich mit dem Thema arterielle Hypertonie bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz beschäftigen [7,9,11,23,30,34,53,63,71,77,81,84]. Die Ansätze der Studien sind vielfältig, aber die Ergebnisse deuten weitgehend alle darauf hin, daß je länger die Dialysebehandlungszeit ist, je günstiger reguliert sich der arterielle Blutdruck des Patienten und die Notwendigkeit der medikamentösen Therapie nimmt signifikant ab [7]. Da trotz modernster Technologie eine vollständige Kompensation der Entgiftungsfunktionen der Nieren in derzeit "üblicher" Behandlungszeit nicht erzielt werden kann, darf man ketzerisch die Frage stellen, ob nicht ein normotoner Blutdruck ohne antihypertensive Medikation ein empfindlicherer Parameter für eine prognostisch ausreichende Dialysebehandlung ist, als alle anderen kompliziert konstruierten Parameter. Dies bedarf allerdings einer ausreichend langen Behandlungszeit, wie Charra et al. und viele andere Untersucher in mannigfaltigen Studien nachgewiesen haben.

Dazu ist jedoch zum einen die Bereitschaft des Patienten notwendig, der nicht lebt um behandelt zu werden, sondern behandelt wird um ein möglichst "normales" Leben führen zu können, desweiteren bleibt zu prüfen, ob in Zeiten knapper werdender Kassen, der höhere Personal- und Materialaufwand dem Gesundheitswesen teurer zu stehen kommt, als die medikamentöse Therapie mit allen Nebenwirkungen und Folgen bei unzulänglichem Effekt. Ein, diesen Aspekt berücksichtigender Weg ist die nächtliche Langzeitdialyse, die zunehmend in Dialysezentren vor allem berufstätigen Patienten angeboten wird.

VI. Zusammenfassung

Dialysetherapie heute heißt nicht nur Leben zu erhalten, sondern mehr Lebensqualität zu erzielen und langfristig zu sicherzustellen. Die vorliegende Arbeit erarbeitet in einem Dialysezentrum mit ca. 120 ambulant behandelten Patienten ein Konzept zur individuellen Quantifizierung des „Medikamentes“ Dialyse. Hierzu führten wir als Routineparameter Kt/V zur Ermittlung der effektiven Blutreinigung pro Behandlungsintervall, TAC (time averaged urea-concentration = Serum-Harnstoffwochenmittelwert) zur Bestimmung des Urämielevels und PCR (protein catabolic rate) zur Evaluierung des Ernährungsstatus ein. Welche Parameter helfen bei der Therapieplanung? Was sind ihre Aussagefähigkeiten und wo sind ihre Grenzen?

Bei 111 Patienten der insgesamt 123 Patienten, die in unserem Dialysezentrum im Zeitraum von März 1998 bis März 1999 behandelt wurden, konnte eine lineare Datenerhebung erfolgen, wobei computergestützt Kt/V, PCR und TAC neben der sonst routinemäßig bestimmten Parameter S-Harnstoff und S-Kreatinin ermittelt wurden. Wir untersuchten, ob signifikant bessere Clearanceparameter auch mit niedrigeren Urämieparametern und günstiger Entwicklung des arteriellen Blutdruckverhaltens einhergeht. Desweiteren wurden ernährungsrelevante Daten, wie die PCR (protein catabolic rate), Gesamteiweiß und das Bodycellmaß (BCM) bestimmt. Hierzu verwendeten wir ein Bioimpedanzanalyseverfahren, das u. a. auch eine differenzierte Flüssigkeitsbilanzierung ermöglicht.

Ergebnisse: Das Kt/V lag im Mittel von allen Patienten bei 1.31 und stieg signifikant mit Zunahme der Behandlungszeit an. Verglichen mit dem arteriellen Blutdruckverhalten der Patienten ist kein signifikant besserer Kt/V-Wert bei normotonen (syst. RR < 140mmHg) Patienten ohne oder mit Medikation gegenüber manifest hypertonen (syst. RR > 140mmHg) Patienten (mean Kt/V 1,34) zu verzeichnen. Im Paarvergleich mit dem jeweiligen Harnstoffwochenmittelwert (TAC), liegen die TAC-Werte bei hohem Kt/V tendenziell höher als bei Patienten mit niedrigen Kt/V-Werten.

Die Bioimpedanzanalyse entlarvt bei Patienten mit arterieller Hypertonie ein signifikant erhöhtes Extrazellulärwasser gegenüber normotonen Patienten. Dieses Ergebnis legt nahe, daß die arterielle Hypertonie bei Dialysepatienten im engen Zusammenhang mit dem Wasserhaushalt steht.

Bei den ernährungsrelevanten Daten zeigt in unserem Klientel die protein catabolic rate (PCR) als Maß für die tägliche Eiweißaufnahme und -verbrennung tendenziell höhere Werte bei besseren Kt/V-Werten. Auch hier ist eine nahezu lineare Steigerung der PCR mit Zunahme der Behandlungszeit zu sehen. Ebenso haben Patienten mit einem PCR-Wert von >1 im Mittel ein Bodycellmaß >21 kg.

Schlußfolgerungen: Die Bestimmung des Kt/V ist ein probates Instrument um die individuelle (V) Clearanceleistung (K) pro Behandlungsintervall (t) im kleinmolekularen Bereich zu eruieren. In Kombination mit den Werten TAC und PCR birgt der Parameter deutlich weitergehende Informationen bezüglich Urämielevel, Dialyseeffektivität und Stoffwechsellage. Zusammen geben die drei Parameter raschen Aufschluß, wo eine Änderung des Therapieregimes zu einer Besserung der Behandlungsqualität führen kann.

Die Bioimpedanzanalyse (BIA) ermöglicht über zwei Modalitäten Aussagen über den Wasserhaushalt: zum einen über Vergleichspercentilen in einem Vektordiagramm (n. Piccoli), oder über anthropometrische Daten berechnete Körperkompartimente. Sie eröffnet damit auch ernährungsrelevante Informationen durch Berechnung der Fettmasse, der fettfreien Körpermasse (FFM) und der Gesamtkörperzellmasse (BCM=bodycellmass). Die Messgenauigkeit ist mit einer geringen Streubreite erstaunlich hoch, so daß die Bioimpedanzanalyse eine gute Unterstützung bei der Suche nach dem richtigen Sollgewicht und zur Bestimmung des Ernährungsstatus ist.

VII. Literaturverzeichnis

- 1 **Adami GF, Marinari G, Gandolfo P** **Body composition in long term postobese subjekts after weight normalisation by biliopankreatic diversion** *Diabetes Nutr Metab Clin Exp* 4/3 (1991): S 201-205
- 2 **Avram MM, Slater PA, Gan A** **Survival as an index of adequacy of dialysis** *Kidney Int.* 41, (1992), S. 1286-1291
- 3 **Bergmann KE** **Die Gesundheitsrisiken durch Adipositas** *Der Kassenarzt* 42 (1985)
- 4 **Bhatla B, Moore H, Emerson P, Keshaviah P** **Lean body mass estimation by creatinin kinetics, bioimpedance and dual energy x-ray absorptiometry in pations on continuous ambulatory peritoneal dialysis** *ASAIO J* 41/3 (1995):S. 442-446
- 5 **Brummer R, Rosen T, Bosaeus I** **Comparison of body composition determinations using bioelectrical impedance analysis and a four-compartment model in a dult growth hormone deficiency** *Endocrinol Metab* 2/2 (1995): S 127-134
- 6 **Charra B, Bergström J, Scribner HB** **Predialysis BUN and creatinine do not predict adequate dialysis, clinical rehabilitation, or longevity** *Kidney Int.* 28, Suppl.17(1985), S100-104
- 7 **Charra B, Caldemard E, Chazot C** **Blood pressure control in dialysis Patients: Importance of the Lag Phenomenon** *Am J Kidney Dis* 32(5) (1998): S 720-724
- 8 **Charra B, Caldemard E, Laurent G** **Dose of Dialysis: What Index?** *Blood Purification* 10 (1992): S 13-21
- 9 **Charra B.,Caldemard E.** **Importance of treatment time and blood pressure: Controll in achieving long term survival on dialysis** *Am J Nephrol* 16 (1996): S 35-44
- 10 **Charra B, Laurent G, Chazot C** **Clinical assessment of dry weight** *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996) Suppl 2: S 16-19
- 11 **Chazot C, Charra B, Laurent G** **Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis session** *Nephrol Dial Transplant* 10 (1995): S 831-837
- 12 **Chertow G M, Lazarus J M, Lew N L, Lowrie** **Develoment of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients** *Kidney Int.* 51/5 (1997):S 1578-1582
- 13 **Chertow G M, Lazarus J M, Lew N L, Lowrie** **Bioimpedance norms for the hemodialysis population** *Kidney Int.* 52/6:S. 1617-1621
- 14 **Chertow G M, Lowrie EG, Wilmore DW, Lazarus J M, Lew N L,** **Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients** *J Am Soc Nephrol* 6 (1995): S 75-81
- 15 **Cole T, Bellizi C, Flegal KM, Dietz WH** **Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey** *Brit Med J* 320 (2000):S 1240-3
- 16 **Curtin F, Morabia A, Slosman DO** **Body mass index compared to dual-energy x-ray absorptiometry: Evidence for a spectrum bias** *J Clin Epidemiol* 50/7 (1997): S 837-843
- 17 **Deurenberg P, Schouten FJM** **Loss of total water and extracellular water assessed by multifrequency impedance** *Eur J Clin Nutr* 46/4 (1992): S 247-255

- 18 de Vries JP, Bogaard HJ, Kouw PM **The adjustment of postdialytic dry weight based on non-invasive measurement of extracellular fluid and blood volumes** *ASAIO J* 39/3 (1996):S. 368-372
- 19 Dietel T, Filler G, Grenda R, Wolfish N **Bioimpedance and inferior vena cava diameter for assessment of dialysis dry weight** *Pediatr Nephrol* 14 (Sept/2000): S 903-907
- 20 Di Iorio B, Ammirati G, Bellizi V **Normal values of bioelectrical impedance analysis measures** *Riv Ital Nutr Parenter Enter* 16/2, S125-132
- 21 Di Iorio B, Talluri T, Terracciano V, Altieri C **Measurement of body composition by bioimpedance-derivate indices** *G. ITAL. NEFROL.* Nr. 13/2 (1996): S 101-107
- 22 Di Iorio B, Terracciano V, Gaudiano G **Kt/V and PCR: Mathematical or clinical correlation?** *G. ITAL. NEFROL.* Nr. 12/5 (1995): S 327-334
- 23 Dionisio P, Valenti M, Bajardi P **Influence of the hydration state on blood pressure values in a group of patients on regular maintenance hemodialysis** *Blood Purif* 15/1 (1997): S 25-33
- 24 Dumler F, Schmidt R, Kilates C, Frinak S **Use of bioelectrical impedance for the nutritional assesment of chronic hemodialysispatients** *Miner Electrolyte Metabol* 18 (1992): S 284-287
- 25 Dumler F, **chronic hemo and peritoneal dialysis patient bioelectrical impedance analysis in reference to united states national dialysis bioimpedance data** *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000): S A172
- 26 Dumler F, Kilates C **Use of bioelectrical impedance techniques for monitoring nutritional status in patients on maintenance dialysis** *J Ren Nutr* 10 (3) (Jul 2000):S 116-124
- 27 Elia M **The bioimpedance ,craze´.** *Europ J Clin Nutr* 47 (1993):S 825-827
- 28 Elmadfa I, Leitzmann C **Ernährung des Menschen** *Ulmer Verlag, Stuttgart*)1990)
- 29 Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C **Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients** *Nephrol Dial Transplant* 8 (1999): S 2676-2679
- 30 Fagugli R, Reboldi G, Buoncristiani U **Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients** *Am J Kidney Dis* 38(2) (2001): S 371-376
- 31 Felten H, Kuhlmann M, Riegel W **Adäquate Dialysebehandlung bei Hämodialyse- und Peritonealdialyse-Patienten** *Internist* 40 (1999): S 22-36
- 32 Fidanza F **Nutritional status assessment** *Chapman & Hall, London* (1991)
- 33 Fischer H, Lembcke B **Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes** *Inn Med* 18 (1991): S 13-17
- 34 Franz M, Pohanka E, Tribl B, Horl WH **Living on chronic hemodialysis between dryness and fluid overload** *Kidney Int Suppl.* 59 (1997): S 39-42
- 35 Fulcher GR, Farrer M, Walker M **A comparison of measurements of lean body mass derived by bioelectrical impedance, skinfold thickness and body potassium. A study in obese and non-obese normal subjects** *Scand J Clin Lab Invest* 51/3 (1991): S 245-253

- 36 Gotch F, Sargent JA **A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS)** *Kidney Int.* 28, (1985):S. 526-534
- 37 Gotch F, Sargent JA **clinical results of intermittent dialysis therapy (HDT) guided by ongoing kinetic analysis of urea metabolism (abstr.)** *ASAIO Trans* 22:S. 175 (1976)
- 38 Greil, H **Körperhöhen-Körpermassen-Indizes und Hautfaltendicken im Erwachsenenalter** *Wiss Z Humboldt-Uni Berlin R Med* 37 (1988): S 229-233
- 39 Greil, H **Normalgewicht und Optimalgewicht - Beschreibung und Beurteilung der Körpermasse** *Anthrop Anz* 56, 313-334
- 40 Greil, H **Alters-, Geschlechts- und Gruppenspezifik von Körperbau und Ernährungszustand** *Curare* 16 (1993): S 265-274
- 41 Gualdi-Russo E, Toselli S, Squintani L **Remarks on methods for estimating body composition parameters: reliability of skinfold and multiple frequency bioelectric impedance methods** *Z Morphol und Anthrop* 81 3 (1997): S 321-331
- 42 Hakim RM, Breyer J, Ismail N **Effect of Dose of Dialysis on Morbidity and Mortality** *Am J Kidney Dis* 23 (1994): S 661-669
- 43 Han TS, Carter R, Currall JE, Lean ME **The influence of fat free mass on prediction of densitometric body composition by bioelectrical impedance analysis and by anthropometry** *Europ J Clin Nutr* 50 8 (1996): S 542-548
- 44 Hauner H **Übergewicht im Erwachsenenalter** *Ernährungsmedizin* (1999) Thieme Verlag Stuttgart: S 246-269.
- 45 Held PJ, Port FK, Wolfe RA **The dose of hemodialysis and patient mortality** *Kidney Int.*50 (1996):S. 550-556
- 46 Heyward VH, Stolarczyk LM **Applied body composition assessment** *Human kinetics* (1996)
- 47 Hörl WH, Cavill I, Macdougall IC **How to diagnose and correct iron deficiency during rhEPO therapy - a consensus report** *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996): S 246-250
- 48 John A., Sargent, Frank, Gotch **Principals and Biophysics of Dialysis** *replacement of renal function by dialysis* (1996) 34-102
- 49 Johnsen D, Scholz C **Anthropometrische Methoden zur Ermittlung und Beurteilung des Ernährungszustandes des Menschen** *Wiss Z Humboldt-Uni Berlin, Angewandte Anthropometrie* 38 2 (1989): S 218-226
- 50 Kaysen GA **Hypoalbuminemia in dialysis patients** *Seminars in Dialysis* 3 (1996): S 249-256
- 51 Kaysen GA **Mechanisms of Hypoalbuminemia in dialysis patients** *Kidney Int.* 48 (1996): S 510-516
- 52 Katzarski K, Charra B, Laurent G **Multifrequency biimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis** *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996) Suppl 2: S 20-23
- 53 Katzarski K, Charra B, Luik AJ **Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis** *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999): S 369-375
- 54 Katzarski K, Nisell J, Randmaa I, Bergstrom J **A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava** *Am J Kidney Dis* 30 (1997): S 577-578

- diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients
- 55 Keshaviah P** Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD *Kidney Int.* 43, Suppl. 40 (1993), S.28-38
- 56 Keshaviah P, Collins A** A reappraisal of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS) *Am Soc Nephrol: 20th annual meeting* 80A, 1987
- 57 Kußmaul B, Döring A, Filipiak B** Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) in einer epidemiologischen Studie *Ernährungs-Umschau* 43 2 (1996): S 46-48
- 58 Laurent G., Charra B.** The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule *Nephrol Dial Transplant* (1998) 13, Suppl. 6: 125-131
- 59 Levine J, Bernhard DB** The role of urea kinetic modeling, TAC urea and Kt/V in achieving optimal dialysis: a critical reappraisal *Am J Kidney Dis* 15 (1990): S 285-301
- 60 Lins R L, Elseviers M, Rogiers P** Importance of volume factors in dialysis related hypertension *Clin Nephrol, Vol.48 No.1* (1997), S. 29-33
- 61 Lohmann TG** Advances in body composition assessment. Current issues in Exercise Science *Human Kinetics Publishers* (1992)
- 62 Lowrie E.,Laird N., Parker T.** Effect of the hemodialysis predescription on patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study *N. Engl. J. Med.* 305 (1981), S 1176-1181
- 63 Luik AJ, van Kuijk WH, Spek J** Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in HD-patients *Am J Kidney Dis* 30 (1997): S 466-474
- 64 Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA** Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition *J Appl Physiol* 60 (1986): S 1986
- 65 Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI** Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body *Am J Clin Nutr* 41(1985): S 810
- 66 Luke R.G.** Uremia and the BUN *N. Engl. J. Med.* 305 (1981), S 1213-1215
- 67 Mandolfo S, Farina M, Imbasciati E** Bioelectrical impedance and hemodialysis *Int J Artif Organs* 18/11 (1995): S 700-704
- 68 Mann H, Dakshinamurty KV, Stiller S** Berechnung der Harnstoffkinetik bei der Hämodialyse *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 11 (1991): 661-666
- 69 Mann H, Stiller S** Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren, 5. Aufl.1997 S 102-115 *Blutreinigungsverfahren,*
- 70 Mann H, Stiller S** Qualitätssicherung der Dialysetherapie - Quantifizierung mit Hilfe der Harnstoffkinetik *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 12 (1994): 610-613
- 71 McGregor D, Buttimore A, Jardine D** A comparative Study of Blood Pressure Control with Short In-Center versus Long Home Hemodialysis *Blood Purification* 3 (2001): S 293-300
- 72 Militzer H.** Kt/V als Qualitätskriterium der Dialyse *Nieren- u. Hochdruckkrankh. Nr.* 6/1998, S 295-299
- 73 Möhr M, Johnson D** Tabellen zur Beurteilung des Körpergewichts erwachsener Männer und Frauen nach ihrem *Z ärztl Fortbild* 66 (1972):S 1052-1064

Optimalgewicht

- 74 National Kidney Foundation** NKF DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy *Am J Kidney Dis* 30 Suppl.2 (1997): S 15-64
- 75 NCDS** The national cooperative dialysis study *Kidney Int Suppl.* 13 (1983): S 1-123
- 76 Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG** The urea reduction rate and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis *N Engl J Med* 329 (1993): S 1001-1006
- 77 Parati G, Pomodossi A, Albin F** Relationship of 24 hour blood pressure and variability of target organ damage in hypertension *J Hypertension* 5 (1987):S 93-98
- 78 Piccoli A** Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis *Kidney Int.* 53/4, S.1036-1043
- 79 Raj D, Charra B, Pierratos A** In search of ideal hemodialysis: is prolonged frequent dialysis the answer? *Am J Kidney Dis* 34 No.4 (1999): S 597-610
- 80 Rallison LR, Kushner RF, Penn D, Schoeller DA** Errors in estimation peritoneal fluid by bioelectrical impedance analysis and total body electrical conductivity *J Am Coll Nutr* 12 (1993): S 66-72
- 81 Ritz E** Hypertension and cardiac death in dialysis patients - should target blood pressure be lowered? *Seminars in Dialysis* 4 (1993): S 227-228
- 82 Roche AF, Heymsfield SB, Lohmann TG** Human body composition *Human kinetics* (1996)
- 83 Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A** Body mass index variations: centiles from birth to 87 years *Europ J Clin Nutr* 45 (1991):S 13-21
- 84 Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO** Cardiovascular complications in renal failure *Am Soc Nephrol* 2 (1991): S 1053-1062
- 85 Roubenoff R** Application of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies *Am J Clin Nutr* 64 (1996): S 459-462
- 86 Sargent JA, Gotch FA** Principals and Biophysics of Dialysis *Replacement of renal function by dialysis: S* 34-99
- 87 Sargent JA, Gotch FA** Mathematic modeling of dialysis therapy *Kidney Int.* 18, (1980), S. 2
- 88 Schutz Y** Ermittlung der Körperzusammensetzung *Ernährungsmedizin Thieme Verlag Stuttgart* (1999):S 246-269
- 89 Spiegel DM, Bashir K, Fisch B** Bioimpedance resistance ratios for evaluation of dry weight in hemodialysis *Clin Nephrol* 53(2) (Feb 2000): S 108-114
- 90 Sposito M, Nieto F, Ventura J** seasonal variations of blood pressure and overhydration in patients on chronic hemodialysis *Am J Kidney Dis* 35 (2000), No.5: S 812-818
- 91 Stroh, S** Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung *Ernährungs-Umschau* 42 (1995) Heft 3, S 88-94
- 92 Teschan PE, Ginn HE** Neurobehavioral probes for adequacy of dialysis *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23 (1977), S 556-559

- 93 Teraoka S, Toma H, Nihei N, Ota K **current status of renal replacement therapy in japan** *Am J Kidney Dis* 25/1 (1995): S 151-164
- 94 Valderrabano F.,Berthoux F.C. **Report on managment of renal failure in Europe, XXV, 1994 End stage renal disease and dialysis report** *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11, Suppl. 1: 2-21
- 95 Vanholder R.,De Smet R. **The uraemic syndrome** *replacement of renal function by dialysis* (1996) 1-33
- 96 Vanholder R.,Ringoir S. **Adequacy of dialysis** *Kidney Int.* 42, (1992), S. 540-558
- 97 Watson PE, Watson R **total body water volumes for adult males and females estimated from simple antropometric measurements** *Am J Clin Nutr* 33 (1980): S 27-39
- 98 Wattanapenpaiboon N, Stroud DB **Agreement of skinfold measurement and bioelectrical impedance analysis (BIA) methods with dual X-ray absorptiometry (DEXA) in estimation total body fat in Anglo-Celtic Australians** *Int J Obes* 22 (2000): S 854-860
- 99 Wizemann V, Kramer W **short term dialysis, long-term komplikations: ten years experiences with short duration hemodialysis therapie** *Blood purification* 5 (1987): S 193-201
- 100 Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff T **On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study** *Nephrol Dial Transplant* 15 Suppl.1 (2000):S 49-54.
- 101 Zanen AL, Adriaansen HJ, **"Oversaturation" of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferrlecit)in haemodialysis patients** *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996): S 820-824
- 102 Zdolsek HJ, Lindahl OA, Sjoberg F **non-invasive assessment of fluid volume status in the interstitium after haemodialysis** *Phys Meas* 21 (2000): 21-220
- 103 Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P, Maggiore U, Cerrai T **Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration** *Nephrol Dial Transplant* 15 Suppl 1 (2000): S 68-73
- 104 Ikizler TA, Schulman G **Adequacy of dialysis** *Kidney Int* 52 Suppl 62 (1997): S 96-100

LEBENS LAUF

Name	Robert Kremers
Geburtstag	05.05.1964
Geburtsort	Eitorf/Sieg
Konfession	röm. katholisch
Familienstand	verheiratet seit 1987, zwei Kinder im Alter von 9 und 11 Jahren
Ehefrau	Regina Kremers, Beruf: Krankenschwester
Schulbildung	Grundschule Duisburg Wedau 1970-1972 Freie Waldorfschule in Krefeld 1972- 1984, Abschluß mit dem Abitur 1984
Zivildienst	im Rettungsdienst beim Malteser-Hilfsdienst in Krefeld 07/84-10/85
Ausbildungen	Rettungssanitäterausbildung 12/84-06/85 beim Malteser-Hilfsdienst Krankenpflegeausbildung 04/86-04/89 Krankenpflegeschule Maria Hilf GmbH Mönchengladbach
Studium	Medizinstudium 04/89-04/95 Heinrich-Heine Universität Düsseldorf 04/91 Physikum 04/92 1. Staatsexamen 04/94 2. Staatsexamen 04/94-04/95 Praktisches Jahr im Klinikum Krefeld 05/95 3. Staatsexamen
wissenschaftliche Arbeit	Promotionsarbeit bei Herrn Prof. Dr. med. D. Bach, Direktor der Medizinischen Klinik III im Klinikum Krefeld über Qualitätsmanagement in der Dialysetherapie
Berufstätigkeit	Krankenpfleger 04/89-07/95 im Teilzeitverhältnis in der anästhesiologischen Intensivstation des Maria-Hilf Krankenhauses Mönchengladbach während der gesamten Studiendauer. AiP 07/95-12/96 in der Anästhesie bei Herrn Chefarzt Dr. med. Zentgraf, Maria Hilf GmbH Mönchengladbach Seit 01/97 Assistenzarzt bei Herrn Prof. Dr. med. Grosser und Herrn Prof. Dr. med. Klues in der Medizinischen Klinik I, Klinik für Kardiologie, Pulmologie und Angiologie im Klinikum Krefeld
Lehrtätigkeit	In den Schulen für Pflegeberufe und Medizinisch-technische Assistenten im Klinikum Krefeld, Fachbereich Innere Medizin
Hobby	Hornist, aktiv in Symphonieorchestern, u. a. im Uniorchester Düsseldorf und in verschiedenen Kammerensembles

Meerbusch, im Dezember 2002

Robert Kremers