

**Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. L. Christian Rump**

Veränderung der Atmung und Blutgase durch Hämodialysetherapie bei Dialysepatienten

Dissertation

**Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von

Nibras Naami

2021

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump

Zweitgutachter: PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws

für Christoph und Pia

I Zusammenfassung

Bereits in den neunziger Jahren konnten Studien eine erhöhte Prävalenz für das Schlaf-Apnoe-Syndrom bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung zeigen. Diese Patienten weisen etwa 75% obstruktive und 25% zentrale Apnoen auf. Im Gegensatz zu den obstruktiven Apnoen wurde die Genese der zentralen Apnoen bis heute nicht vollständig verstanden. Als eine Säule der Genese wird die Hyperventilation, die der zugrundeliegenden metabolischen Azidose entgegenwirkt, angesehen. Dadurch kommt es konsekutiv zu einer Hypokapnie, die den notwendigen Schwellenwert des Atemzentrums unterschreitet. Diese theoretischen Grundlagen werden in verschiedenen Studien aufgrund bekannter physiologischer Mechanismen zwar vorausgesetzt, wurden aber bisher nie bei Dialysepatienten nachvollzogen. Das Ziel der Arbeit war es Grundlagendaten über die Veränderung der Atmung und Blutgase durch die Hämodialyse bei Dialysepatienten engmaschig darzustellen.

Zu diesem Zweck wurde bei 48 dialysepflichtigen Patienten während einer gesamten Dialyse die Atemfrequenz mittels Polysomnographie gemessen. Ergänzend wurden Blutgasanalysen vor, stündlich während und nach Abschluss der Dialyse sowie eine transkutane CO₂-Messung durchgeführt.

Vor Dialyse wiesen 25% der Patienten eine metabolische Azidose auf, weitere 21% lagen an der unteren Grenze des Normbereichs. Eine Hyperventilation lag am Dialysestart bei 48% vor, eine Hypokapnie wiesen 25% auf. Durch die Dialyse konnte eine kontinuierliche und signifikante Normalisierung der Azidose und des pCO₂ verzeichnet werden. Die Atemfrequenz sank von durchschnittlich 19,2 auf 15,7 Züge/min. Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen pCO₂ und der Atemfrequenz. Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Dialysealter beeinflussten diese Veränderungen nicht relevant.

Mithilfe dieser Daten kann der o.g. Erklärungsansatz für die erhöhte Prävalenz von zentralen Apnoen bei Dialysepatienten untermauert werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Dialysepatienten durch die Hypokapnie im Schlaf immer wieder unter die CO₂-Triggerschwelle des Atemzentrums fallen und zentrale Apnoen erleiden. In Kombination mit der obstruktiven Komponente stellt das Schlaf-Apnoe-Syndrom eine gefährliche sekundäre Komplikation der terminalen Nierenerkrankung dar. So kommt es vor allem durch die Aggravation eines arteriellen Hypertonus zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos.

Da die einzige kausale Therapie in der Nierentransplantation liegt, auf die Patienten teils jahrelang warten müssen, sollten Dialysepatienten frühzeitig auf Schlaf-Apnoen untersucht werden. Durch Analyse der genauen Apnoequalität könnten individuelle Therapieverbesserungen vorgenommen werden. Durch Optimierung der medikamentösen Behandlung oder ein engmaschigeres Dialyseregime ist ein Rückgang zentraler Apnoen zu erwarten. Die nächtliche CPAP-Atemunterstützung ist die derzeit effektivsten symptomatische Behandlung.

In der vorliegenden Studie wurden Apnoen nicht gemessen. Darum bleibt zu klären wie stark das Maß der Hypokapnie und Hyperventilation mit der Häufigkeit zentraler Apnoen korreliert. Auch könnten in Folgestudien die Einschlusskriterien z.B. durch echokardiographische Screenings zum Ausschluss einer relevanten Herzinsuffizienz verfeinert werden. Darin könnte der Inhalt weiterer Forschungsarbeiten liegen.

II Summary

Already in the 1990s studies showed a higher prevalence of sleep apnea in patients with kidney failure. These patients have approximately 75% obstructive and 25% central apneas. In contrast to the obstructive apneas the cause of central apnea in dialysis-patients has not been fully understood until now. Hyperventilation, which counteracts the underlying metabolic acidosis, is considered a pillar of etiology. It causes a consecutive hypocapnia that falls below the threshold of the respiratory center. Although these physiological principles are assumed due to known mechanisms, they have never been replicated in dialysis patients. The aim of this study was to show the changes in respiration and blood gases due to haemodialysis therapy.

For this purpose, the respiratory rate of 48 patients was measured by polysomnography during an entire dialysis. In addition, blood gas analyses were performed before, after and every hour during the dialysis.

Prior to dialysis 25% of the patients had metabolic acidosis, another 21% were at the bottom line of normal range. At the start of dialysis hyperventilation was present in 48%, hypocapnia in 25% of the cases. Dialysis led to a significant normalization of acidosis and $p\text{CO}_2$. The respiratory rate decreased from an average of 19.2 to 15.7 breaths per minute. There was a highly significant correlation between $p\text{CO}_2$ and respiratory rate. Factors such as age, gender or dialysis age did not significantly influence these changes.

These data support the above-mentioned explanation for the increased prevalence of central apnea in dialysis patients. It can be concluded that hypocapnia causes dialysis patients to repeatedly fall below the CO_2 threshold of the respiratory center during sleep and therefore suffer central apneas. In combination with the obstructive component, sleep apnea syndrome represents a dangerous secondary complication of terminal kidney damage. Thus, the aggravation of arterial hypertension in particular leads to an increase of cardiovascular risk.

Since the only causal therapy is a kidney transplantation, usually only available after multiple years of waiting, dialysis patients should be screened for sleep apnea at an early stage. By analyzing the exact quality of apneas therapy can be individually optimized. An improvement in drug therapy, a more frequent dialysis regime and nighttime CPAP breathing support are the most effective methods.

Apneas were not measured in the present study. Therefore it remains necessary to clarify how strongly the degree of hypocapnia and hyperventilation correlates with the frequency of central apneas. Also, in follow-up studies, the inclusion criteria could be refined, e.g. by echocardiographic pre-screening to exclude relevant heart failure. This could be the subject of further research.

III Abkürzungsverzeichnis

A⁻	Negativ geladene Base	mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio	nmol/l	Nanomol pro Liter
AER	Albumin-Exkretionsrate	NH₃	Ammoniak
AF	Atemfrequenz	NH₄⁺	Ammonium
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index	O₂	Sauerstoff
ANV	Akutes Nierenversagen	OH⁻	Hydroxidion
BE	<i>Base excess</i>	OSAS	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
BGA	Blutgasanalyse	p	Partialdruck
CA	Zentrale Apnoe	pO₂	Sauerstoffpartialdruck
CS	<i>Cheyne-Stokes</i>	pCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
CO₂	Kohlenstoffdioxid	PD	Peritonealdialyse
CPAP	<i>Continous positive airway pressure</i>	PSG	Polysomnographie
CRP	C-reaktives Protein	SAS	Schlaf-Apnoe-Syndrom
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	SD	Standardabweichung
EEG	Elektroenzephalographie	ZSAS	Zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom
H⁺	Proton		
HA	Säure		
Hb	Hämoglobin		
H₂O	Wasser		
HPO₄²⁻	Hydrogenphosphat		
H₂PO₄⁻	Dihydrogenphosphat		
H₂CO₃	Kohlensäure		
H₃O⁺	Hydroniumion		
H₃PO₄	Phosphorsäure		
H₂SO₄	Schwefelsäure		
HCl	Salzsäure		
HCO₃⁻	Bicarbonat		
HD	Hämodialyse		
HF	Hämofiltration		
HDF	Hämodiafiltration		
IL-6	Interleukin-6		
K	Dissoziationskonstante		
mol/l	Mol pro Liter		
mmol/l	Millimol pro Liter		

IV Inhaltverzeichnis

I Zusammenfassung

II Summary

III Abkürzungsverzeichnis

IV Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Säure-Basen-Haushalt	1
1.1.1	Protonen, pH, Säuren und Basen	1
1.1.2	Puffersysteme	2
1.2	Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes	3
1.2.1	Respiratorische Störungen	4
1.2.2	Nicht-respiratorisch Störungen	5
1.3	Metabolische Azidose bei chronischer Nierenerkrankung	6
1.3.1	Akute und chronische Nierenerkrankung	6
1.3.2	Pathophysiologie und Konsequenzen der Azidose bei chronischer Nierenerkrankung	10
1.3.3	Nierenersatztherapie bei terminaler Nierenerkrankung	12
1.4	Atemstörungen bei Dialysepatienten	14
1.4.1	Physiologische Regulation der Atmung	14
1.4.2	Schlafbezogene Atemstörungen bei Dialysepatienten	15
1.4.3	Definitionen der Schlafapnoe	16
1.4.4	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS)	17
1.4.5	Zentrales Schlafapnoe Syndrom (ZSAS)	18
1.5	Ziele der Arbeit	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.2	Polygraphie während der Dialyse	22
2.3	Blutgasanalysen	23
2.3.1	Das potentiometrische Prinzip	24
2.3.2	Das amperometrische Prinzip	25
2.4	Transkutane CO ₂ -Messung	26
2.5	Statistische Auswertung und Verarbeitung der Daten	27

3	Ergebnisse	28
3.1	Patientenkollektiv	28
3.2	Ergebnisse der Blutgasanalysen	30
3.2.1	pH-Wert	30
3.2.2	Kohlendioxidpartialdruck	31
3.2.3	Sauerstoffpartialdruck	33
3.2.4	Base excess	34
3.2.5	Bicarbonat	35
3.2.6	Hämoglobin	36
3.3	Ergebnisse der transkutanen CO ₂ -Messung	36
3.4	Ergebnisse der Polygraphie	37
3.5	Korrelation von Atemfrequenz und pCO ₂	39
3.6	Varianz- und Regressionsanalysen	41
4	Diskussion	43
4.1	Ausprägung der metabolischen Azidose	43
4.2	Veränderungen der Atmung durch die Dialyse	44
4.3	CO ₂ – Bindeglied zwischen pH und Atmung	46
4.4	Das Schlaf-Apnoe-Syndrom bei terminaler Nierenerkrankung	48
4.4.1	Obstruktive Schlafapnoen bei terminaler Nierenerkrankung	48
4.4.2	Zentrale Schlafapnoen bei terminaler Nierenerkrankung	50
4.5	Einfluss der Hyperventilation auf die Prävalenz von Apnoen	52
4.6	Therapeutische Konsequenzen	53
5	Schlussfolgerungen	57
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	59
7	Anhang	76

1 Einleitung

1.1 Säure-Base-Haushalt

1.1.1 Protonen, pH, Säuren und Basen

Im Zentrum des Haushaltes von Säuren und Basen im Blut steht das Wasserstoffion. Im Blut liegt es als Hydroniumion (H_3O^+) vor. Man spricht aber vereinfachend von einzelnen Protonen, die als H^+ abgekürzt werden. Mit 40 nmol/l bzw. $10^{-7,4} \text{ mol/l}$ sind Protonen die am niedrigsten konzentrierten Kationen im arteriellen Plasma. Um den Umgang mit den Konzentrationen zu erleichtern wurde 1909 vom dänischen Chemiker Søren Sørensen der pH-Wert und die dazugehörige Skala eingeführt. Der pH-Wert errechnet sich aus dem negativ dekadischen Logarithmus der Protonenkonzentration und hat seinen Sollbereich im menschlichen Blut zwischen 7,35 und 7,45 (Sørensen, 1909).

Als Säuren sind Moleküle definiert, die als Protonendonatoren wirken, d.h. H^+ -Ionen abgeben können. Wirkt eine Verbindung hingegen als Protonenakzeptor und nimmt H^+ -Ionen auf, spricht man von einer Base. Säuren kommen natürlicherweise im menschlichen Stoffwechsel vor zum Beispiel als Salzsäure (HCl) im Magen oder als Schwefelsäure (H_2SO_4) bei der Oxidation der Aminosäuren Cystein und Methionin. Gegenüber stehen natürliche Basen wie Bicarbonat-Ion (HCO_3^-), Ammoniak (NH_3) oder negativ geladene Proteine. Ein wichtiges Maß für die Einstufung einer Säure ist die Dissoziationskonstante (K), die angibt wie stark eine Säure (HA) in ein Proton (H^+) und eine negativ geladene Base (A^-) dissoziiert. Sie errechnet sich im Rahmen des Massenwirkungsgesetzes aus dem Quotienten aus dem Produkt der Konzentrationen von H^+ und A^- gegenüber der Konzentration von HA (Formel 1). Je höher K ist desto stärker dissoziiert eine Säure in ihre Produkte. Bei den im menschlichen Stoffwechsel vorkommenden Säuren stehen diese Konzentrationen untereinander im Gleichgewicht, sodass man von schwachen Säuren spricht.

Um den Einfluss einer Säure auf den pH-Wert zu bestimmen, muss das Massenwirkungsgesetz logarithmiert und nach pH aufgelöst werden. Diesen Zusammenhang erkannte 1908 als erstes der Amerikaner Lawrence Henderson, dessen aufgestellte Gleichung vom Dänen Albert Hasselbalch 1916 am menschlichen Blut

bestätigt und in Form der Henderson-Hasselbalch-Gleichung umgeschrieben wurde (Formel 2).

Formel 1	Formel 2
$K = \frac{[H^+] \times [A^-]}{[HA]}$	$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$

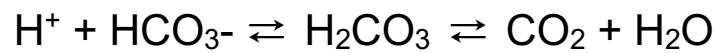
Formel 1: **Massenwirkungsgesetz**; Formel 2: **Henderson-Hasselbalch-Gleichung**,
K = Dissoziationskonstante, H⁺ = Wasserstoff, A⁻ = Base, HA = Säure, pH = -log[H⁺], pK = -log[K]

1.1.2 Puffersysteme

Unter *Pufferung* versteht man die Fähigkeit der Säuren und Basen Veränderungen des pH-Wertes im Blut zu dämpfen. Schwache Säuren können den Verlust, Basen ein Mehraufgebot von Protonen ausgleichen. Das Maß dafür, wie gut eine Lösung den pH-Wert puffern kann, wird als *Pufferkapazität* bezeichnet. Sie gibt an wie viel mol H⁺ bzw. OH⁻ nötig sind, um den pH-Wert der Pufferlösung um eine Einheit zu steigern bzw. zu senken.

Im menschlichen Stoffwechsel treten verschiedene Puffersysteme auf, die in geschlossene und offene Systeme unterteilt werden. In einem geschlossenen System ist die Summe aus Säuren und Basen konstant, d.h. wenn A⁻ durch ein Hinzufügen von H⁺ verbraucht wird, entsteht eine äquivalente Menge HA. Umgekehrt entsteht bei der Dissoziation einer bestimmten Menge HA eine äquimolare Menge an A⁻. In einem offenen Puffersystem ist die Summe aus Säuren und Basen nicht konstant, da ihre Menge unabhängig vom pH durch Zufuhr oder Ausscheidung variiert werden kann. Daraus resultiert der Vorteil eines offenen Systems eine deutlich höhere Pufferkapazität aufweisen zu können als ein geschlossenes. Die physiologischen Puffer werden allgemein in Bicarbonatpuffer und Nichtbicarbonatpuffer differenziert. Im Bicarbonatpuffer bindet auf der einen Seite HCO₃⁻ als schwache Base H⁺-Ionen. Auf der anderen Seite reagieren Wasser (H₂O) und Kohlenstoffdioxid (CO₂) als schwache Säuren miteinander. Als Zwischenprodukt beider Seiten entsteht Kohlensäure (H₂CO₃), die rasch zerfällt (Formel 3). Der Bicarbonatpuffer

stellt ein leistungsstarkes offenes System dar, da einerseits die CO₂-Konzentration durch die Regulation der Atmung, andererseits die Bicarbonat-Konzentration durch Anpassung der renalen Ausscheidung beeinflusst werden kann.



Formel 3: **Bicarbonat-Puffersystem**,
H⁺ = Wasserstoff, HCO₃⁻ = Bicarbonat, H₂CO₃ = Kohlensäure, H₂O = Wasser

Die Nichtbicarbonatpuffer teilen sich auf in den Phosphatpuffer und den Proteinpuffer. Im Phosphatsystem stehen sich Hydrogenphosphat (HPO₄²⁻) als Base und Dihydrogenphosphat (H₂PO₄⁻) als Säure gegenüber. Mit einer relativ geringen Gesamtkonzentration von 1 - 2 mmol/l haben die Phosphate als Puffersystem nur eine untergeordnete physiologische Bedeutung. Im Proteinpuffer binden H⁺-Ionen an Seitenketten von Aminosäuren, insbesondere an Histidin und Cystein. Da die Zahl der puffernden Seitenketten in Proteinen vor allem im Hämoglobin (Hb) der Erythrozyten sehr hoch ist, weist der ebenfalls geschlossenen Proteinpuffer eine bedeutende Kapazität auf. Die Summe der Konzentration der Basen aller Puffersysteme spielt im Rahmen der Blutgasanalyse eine wichtige diagnostische Rolle. Hieraus kann ein Basenüberschuss (*base excess*) bzw. Basendefizit (*negative base excess*) errechnet werden. Der Normbereich liegt im arteriellen Blut zwischen -2 und +2 mmol/l und gibt die Mengen an Säuren oder Basen an die theoretisch notwendig sind um einen pH von 7,40 zu erreichen (Sood et al., 2010). Dabei ist es wichtig einen Plasmaproteinmangel bzw. einen Hb-Abfall als verfälschenden Einflussfaktor auf den Proteinpuffer zu berücksichtigen. Als diagnostisches Werkzeug dient der *base excess* zum raschen Überblick über den Säure-Basen-Haushalt und ermöglicht die Unterscheidung zwischen respiratorischen und metabolischen Störungen.

1.2 Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes

Der Erhalt eines Gleichgewichts aus Säuren und Basen ist überlebenswichtig und setzt eine Balance aus Zufuhr und Bildung bzw. Ausscheidung und Verbrauch voraus. Dabei spielen neben den Puffersystemen im Blut vor allem bestimmte Organe eine wichtige Rolle. So

muss das CO₂ als Endprodukt des Zellstoffwechsels bei körperlicher Arbeit über die Lungen vermehrt abgeatmet werden (Haldane und Priestley, 1905) oder das beim Proteinabbau entstehende Ammonium (NH₄⁺) in der Leber zu Harnstoff umgebaut und über die Niere ausgeschieden werden (McDermott, 1957). Es können auch Funktionsstörungen einzelner oder mehrerer Organe Ursache für eine Dysbalance sein. Eingeteilt werden diese Störungen nach Qualität in Azidose oder Alkalose. Von einer Azidose spricht man ab einem Abfall des pH-Wertes < 7,35 bzw. des Bicarbonats < 22 mmol/l, von einer Alkalose ab einem Anstieg des pH > 7,45 bzw. des Bicarbonats > 26 mmol/l (Kellum, 2000). Nach ihrer Ursache werden zusätzlich respiratorische und nicht-respiratorische Störungen differenziert.

1.2.1 Respiratorische Störungen

Bei einer respiratorischen Azidose wird durch Hypoventilation weniger CO₂ abgeatmet als im Stoffwechsel produziert wird. Ursächlich können Ventilationsstörungen wie z.B. Asthma bronchiale (Mountain et al., 1990), COPD (Sue et al., 1988), Lungenfibrosen (Zohman und Williams Jr, 1959) oder zentrale Atemdepressionen durch Barbiturat- (Sutherland et al., 1977) oder Heroinabusus sein (Sporer, 1999). Seltener führen neurodegenerative Erkrankungen mit Lähmung der Atemmuskulatur (Kilburn et al., 1959) oder anatomisch bedingte Beeinträchtigungen der Atemmechanik z.B. durch Kyphoskoliosen (Bergofsky et al., 1959) zur Azidose. Der resultierende Anstieg des CO₂-Partialdrucks wird als *Hyperkapnie* bezeichnet.

Von einer respiratorischen Alkalose spricht man wiederum dann, wenn durch Hyperventilation mehr CO₂ abgeatmet wird als im Stoffwechsel anfällt. Auslöser können psychische Faktoren wie Angst und Stress (Kerr et al., 1938) oder eine zentrale Atemstimulation sein z.B. durch Katecholamine (Heistad et al., 1972) oder Progesteron (Heerhaber et al., 1948). Die Hyperventilation durch Progesteron dient physiologischerweise zur Deckung des O₂-Mehrbedarfs in der Schwangerschaft und tritt pathologisch im Rahmen einer Leberzirrhose durch mangelnden Hormonabbau auf (Lustik et al., 1997). Auch die durch große Höhen verursachte Hypoxie wirkt stimulierend auf das Atemzentrum und kann so zu einer respiratorischen Alkalose führen (Chiodi, 1957).

Neben der Pufferung erfolgt die Kompensation respiratorischer Störungen metabolisch durch die Nieren. Im Falle einer respiratorischen Azidose werden renal die Ausscheidung von H^+ und die Rückresorption von HCO_3^- gesteigert, umgekehrt verläuft es bei einer Alkalose. Auf molekularer Ebene bestimmt der pH über Signalkaskaden die Aktivität membranständiger Transportproteine wie z.B. Na^+/H^+ -Austauschern der proximalen Tubuli (Brown und Wagner, 2012) oder Cl^-/HCO_3^- -Austauschern des Sammelrohrs (Wagner et al., 2009).

1.2.2 Nicht-respiratorische Störungen

Auf verschiedenen metabolischen Wegen kann es zu einer Azidose kommen. Es können *Additionsazidosen* mit gesteigerter Säurebildung, *Retentionsazidosen* durch verminderte Ausscheidung von Säuren und *Subtraktionsazidosen* durch den Verlust von Basen differenziert werden. Allen metabolischen Azidosen gemein ist ein Defizit der Gesamtpufferbasen und eine niedrige HCO_3^- -Konzentration. Mittels einer Blutgasanalyse kann so von den respiratorischen Störungen, die normwertige Basen aufweisen, unterschieden werden.

Die häufigste Ursache einer Additionsazidose ist ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus Typ 1, bei dem die zur Energiegewinnung gebildeten Ketonkörper (Acetacetat und β -Hydroxybuttersäure) als Säuren wirken und große Mengen Bicarbonat binden, sodass es zu einem Mangel an Basen kommt (Dunger et al., 2004). Eine weitere Form der Additionsazidose wird durch Lactat (Milchsäure) verursacht. Bei O_2 -Mangel fällt im Rahmen der Glykolyse Lactat an, das im Blut H^+ -Ionen an Bicarbonat und Nichtbicarbonatpuffer abgibt und somit ein Basendefizit erzeugt (Kreisberg, 1984).

Ein solches Defizit wird bei einer Subtraktionsazidose durch eine vermehrte HCO_3^- -Ausscheidung erreicht z.B. gastrointestinal durch Diarrhoe (Perez et al., 1987) und renal durch ein Fanconi-Syndrom (Foreman, 2019) oder Hypoaldosteronismus (Karet, 2009). Ebenfalls auf Basis einer renalen Störung führen eine erhöhte Serum-Konzentration harnpflichtiger Substanzen bei Niereninsuffizienz (Schwartz und Relman, 1957) oder eine isolierte verminderte tubuläre Protonenausscheidung zu einer metabolischen Azidose (Soriano, 2002). Seltener sind Vergiftungen mit Acetylsalicylsäure (Gabow et al., 1978) oder Methanol (Höjer, 1996) die Ursache.

Auch die metabolischen Alkalosen können in Additions- und Subtraktionsalkalosen unterteilt werden.

Eine Additionsalkalose kann durch die Akkumulation von Basen z.B. bei Patienten mit Hypovolämie durch die Transfusion großer Mengen mit Citrat antikoagulierter Blutkonserven (Driscoll et al., 1987) oder bei eingeschränkter Nierenfunktion durch iatrogene Gabe von Natriumbicarbonat (Palmer und Alpern, 1997) entstehen. Bei Leistungssportlern wird der positive Effekt einer absichtlich herbeigeführten metabolischen Alkalose zur Verringerung der trainingsbedingten Azidose genutzt (Street et al., 2005).

Subtraktionsalkalosen entstehen durch den Verlust oder die gesteigerte Ausscheidung von Säuren. Durch den großen Verlust von Magensäure bei heftigem Erbrechen wird konsekutiv HCO_3^- nach Sekretion aus der Bauchspeicheldrüse im Darm zurückresorbiert (Perez et al., 1987). Die Gabe von Diuretika kann die renale Elimination von H^+ so stark induzieren, dass es zu einem Anstieg des pH kommt (Van Ypersele und Morales-Barria, 1969). Zu einem alkalischen pH kann es auch bei Patienten mit Hyperaldosteronismus kommen, bei denen die Na^+ -Rückresorption stimuliert und somit die H^+ -Ausscheidung begünstigt wird (Galla, 2000).

Aufgrund des direkten Zusammenhangs zwischen pH und Atmung haben nicht-respiratorische Störungen Einfluss auf den Atemantrieb. Alkalosen werden durch Hypoventilation (Javaheri et al., 1982), Azidosen durch Hyperventilation kompensiert (Fulop, 1976).

1.3 Metabolische Azidose bei chronischer Nierenerkrankung

1.3.1 Akute und chronische Nierenerkrankung

Die Nieren bilden täglich durch Filtration des Blutes in den Glomerula 180 Liter Primärharn, von denen durch weitere Konzentration im Tubulussystem nur ca. 1% sekundär als Urin ausgeschieden werden. Ein Glomerulum und den dazugehörigen Tubulus fasst man zum *Nephron* zusammen. Jede Niere besitzt ungefähr eine Millionen Nephrone.

Man unterscheidet zwischen einer akuten Nierenschädigung und einer chronischen Nierenerkrankung. Von einer akuten Nierenschädigung spricht man gemäß den Guidelines der *National Kidney Foundation* bei Eintritt eines der folgenden drei Kriterien:

1. Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden *oder*
2. Anstieg des Serumkreatinins auf $\geq 1,5$ -fache des Normwertes innerhalb der vergangenen 7 Tage *oder*
3. Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kg/h über 6 Stunden

Tabelle 1: **Definition der akuten Nierenschädigung der *National Kidney Foundation*, 2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney injury**, (Khwaja, 2012)

Pathophysiologisch kann die akute Nierenschädigung in prä-, intra- oder postrenal unterteilt werden. Die prärenale akute Nierenschädigung wird durch eine verminderte Perfusion der Nieren verursacht z.B. durch Herzinsuffizienz, Schock oder Blutverlust. Die intrarenale Form wird bedingt durch eine Schädigung der Nephrone z.B. durch Glomerulonephritiden, Infektionen oder durch Toxine. Postrenal entsteht die akute Nierenschädigung durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege z.B. durch Tumore, Urolithiasis, Prostatahyperplasie oder Stenosen.

Zur Diagnosestellung einer chronischen Nierenerkrankung müssen entsprechend der neuesten Guidelines der *National Kidney Foundation* Bedingungen erfüllt werden, die in Tabelle 2 zusammengefasst werden.

1. Kriterien für eine Nierenschädigung (≥ 1 Kriterium):
 - a. Albuminurie (AER ≥ 30 mg/24 Stunden; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol])
 - b. Pathologisches Urinsediment
 - c. Tubuläre Dysfunktion mit Elektrolyt- oder anderen Veränderungen
 - d. Histopathologische Veränderungen
 - e. Radiomorphologische Pathologien
 - f. Nierentransplantation in der Vorgeschichte
2. GFR < 60 ml/min/1,73 m²

Tabelle 2: **Definition der chronischen Nierenerkrankung der *National Kidney Foundation*, 2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease** (Levin et al., 2013), AER = Albumin-Exkretionsrate, ACR= Albumin-Kreatinin-Ratio, GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Die Inzidenz der chronischen Nierenerkrankung in Europa liegt bei 60-70 pro einer Millionen Einwohner. In Deutschland liegt laut Studie zur Gesundheit Erwachsener 2008-2011 (DEGS-1) die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei ca. 13% (Girndt et al., 2016). Eine endgültige Nierenschädigung, die terminale Nierenerkrankung, tritt in Europa bei 119 pro einer Millionen Einwohnern auf (Jager et al., 2018).

Laut Bericht des Forschungsnetzwerk Deutsche Nierenzentren von 2013 sind in Deutschland mit 47% die arterielle Hypertonie und vaskuläre Nephropathien die häufigsten Ursachen der chronischen Nierenerkrankung. An zweiter Stelle folgt Diabetes mellitus mit 26% als Ursache. Aufgrund einer seitens der WHO erwarteten Verdopplung der Prävalenz für Diabetes mellitus bis zum Jahr 2030 wird konsekutiv auch eine Zunahme der terminalen Nierenerkrankung erwartet (Glassock, 2004). Insgesamt zwar weniger häufig aber besonders bei jungen Patienten von großer Bedeutung sind glomeruläre und interstitielle Nephritiden. Seltener sind Nierenfehlbildungen (z.B. polyzystische Nierenerkrankungen), Analgetikaabusus oder systemische Vaskulitiden der Auslöser (Kleophas et al., 2013). Neuere Daten für Deutschland sind seit 2013 nicht erschienen.

Je schwerer die Nierenfunktionseinschränkung, desto größer sind die Symptome. Zu jedem Zeitpunkt kann es durch die gestörte Ausscheidung zu einer Hyperkaliämie kommen. Die daraus folgende Herabsenkung des Ruhepotentials bedingt eine Hyperexzitabilität mit Gefahr von Herzrhythmusstörungen, Faszikulationen und Parästhesien (Einhorn et al., 2009). Die weiteren Symptome können in Früh- und Spätsymptome aufgeteilt werden. Frühe Symptome sind das Auftreten von Polyurie mit hellem, wenig konzentrierten Harn (Withington, 1891), erhöhtem Blutdruck (Mahomed, 1874) und Ödemen der unteren Extremitäten und der Augenlider (Epstein, 1917). In späteren Stadien kommt es über eine renale Anämie zu Schwäche und Blässe (Jacobson et al., 1957), zu Gerinnungsstörungen durch Thrombozytopenie (Gafer et al., 1987) und durch die Urämie zu Parästhesien, Pruritus, Perikarditis und Enzephalopathie (Knochel, 1981).

Als Maß der Funktionsfähigkeit der Nieren wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Die GFR ist die Summe der Primärharnvolumina, die während eines bestimmten Zeitabschnittes in allen Glomeruli beider Nieren gefiltert werden. Bei gesunden jungen amerikanischen Erwachsenen im Alter zwischen 20-29 Jahren liegt die mittlere GFR bei 116 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche. Mit zunehmendem Alter nimmt sie kontinuierlich um durchschnittlich 0,7% bis 1,0 % pro Jahr ab (Coresh et al., 2003). Um die GFR bestimmen zu können, muss die *Clearance* herangezogen werden. Sie bezeichnet

ein fiktives Plasmavolumen, das von einem endogenen oder exogenen Stoff in einem bestimmten Zeitabschnitt befreit wird (*clearing*), wie es z.B. am Glomerulum der Niere passiert. Formel 4 zeigt wie die Clearance errechnet wird.

$$\text{Clearance}_X = V_U \times c(X)_U / c(X)_{\text{Plasma}}$$

Formel 4: **Formel zur Bestimmung der Clearance,**

X = Substanz, V_U = Harnzeitvolumen, $c(X)_U$ = Konzentration von X im Urin, $c(X)_{\text{Plasma}}$ = Konzentration von X im Blutplasma

Damit von der Clearance auf die GFR geschlossen werden kann, muss ein Stoff untersucht werden der glomerulär frei filtriert und im Tubulussystem weder sezerniert noch rückresorbiert wird. Die idealste Indikatorsubstanz stellt das Polysaccharid Inulin dar (Toto, 1995), das allerdings nur kompliziert und kostenintensiv bestimmt werden kann. Im klinischen Alltag hat sich die Bestimmung von Kreatinin im Serum, einem im Muskel entstehendes Abbauprodukt des Kreatins (Mellanby, 1908), durchgesetzt.

Die zunächst gebräuchliche Methode zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance erfolgte mittels der Cockcroft-Gault-Formel, welche die Messung des 24h-Urinvolumens sowie des Serum- und Urinkreatininwertes voraussetzt (Cockcroft und Gault, 1976). Besonders die Messung des 24h-Sammelurins birgt aber die Gefahr von Fehlern. Heutzutage erfolgt daher die zuverlässigere Bestimmung der GFR mit Hilfe der CKD-EPI-Formel, die im Rahmen der *CKD Epidemiology Collaboration* postuliert wurde (Levey und Stevens, 2010). Sie schließt neben der Serum-Kreatinin-Konzentration das Alter, das Geschlecht und die ethnische Herkunft des Patienten ein (Formel 5).

$$\begin{aligned} \text{GFR} = & 141 \times \min(\text{SKr}/k, 1)^a \times \max(\text{SKr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \\ & \times (1,018 \text{ bei Frauen}) \\ & \times (1,159 \text{ bei schwarzen Patienten}) \end{aligned}$$

Formel 5: **CKD-EPI-Formel,**

SKr = Serumkreatinin (mg/dl); k = Geschlechtsfaktor (0,7 weiblich, 0,9 männlich); a = Geschlechtsfaktor (-0,329 weiblich, -0,411 männlich)

Durch Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate kann nach der amerikanischen *National Kidney Foundation* die chronische Nierenerkrankung in folgende 5 Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60-89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15-29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Tabelle 3: **Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach der Klassifikation der amerikanischen National Kidney Foundation, Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO) (Levin et al., 2013)**

1.3.2 Pathophysiologie und Konsequenzen der Azidose bei chronischer Nierenerkrankung

Ein durchschnittlicher erwachsener Mensch erzeugt täglich ~ 1 mmol Säuren pro kg Körpergewicht (Moe et al., 1994). Zur Erhaltung eines pH-neutralen Milieus ist daher ein Gleichgewicht aus der netto Säureproduktion und –exkretion von Nöten. Die Nieren tragen dazu bei, indem sie Säuren ausscheiden (Sartorius et al., 1949) und Basen rückresorbieren (Pitts et al., 1949). Bei zunehmender Nierenfunktionsstörung werden weniger Säuren eliminiert als zur Erhaltung der Säure-Basen-Homöostase nötig wären. Grund dafür ist eine stetige Abnahme der Zahl funktionsfähiger Nephrone (Bricker et al., 1960).

Im Mittelpunkt der Faktoren, die eine Azidose verursachen, steht die mangelnde Exkretion von H⁺-Ionen in Form von Ammonium (NH₄⁺) sowie anderer Säuren wie z.B. der Phosphorsäure (H₃PO₄) (Delmez und Slatopolsky, 1992). In den ersten Stadien der chronischen Nierenerkrankung ist das Maß der Azidose noch mild und nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung zu (Eustace et al., 2004). Bei Patienten mit chronischer

Nierenerkrankung steigt die Zahl derer mit Bicarbonatkonzentrationen < 22 mmol/l bis zum Stadium 5 linear an (Kovesdy, 2012). Dabei liegt die HCO_3^- -Konzentration im Mittel bei 12-20 mmol/l (Wallia et al., 1986).

Eine metabolische Azidose führt sowohl bei dialysepflichtigen (Bommer et al., 2004) als auch bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Kovesdy et al., 2008) zu einer erhöhten Mortalität. Diese wird durch zahlreiche sekundäre Komplikationen begünstigt, die bei chronischer Azidose auftreten: Häufige Folge ist eine Osteopenie, da die im Knochen reichlich vorhandenen basischen Mineralien als Puffer für die vermehrt anfallenden H^+ -Ionen mobilisiert werden (Krieger et al., 2004). Die Aggravation eines sekundären Hyperparathyreoidismus durch die verminderte renale Retention von Kalzium kann die Osteopenie weiter verschlimmern (Greenberg et al., 1966) und im Verlauf zu Arteriosklerose (Balla et al., 2013) und Nephrokalzinose führen (Evenepoel et al., 2015). Neben dem Knochenabbau kommt es bei chronischer Azidose durch Aktivierung von Proteasomen zum Abbau von Muskelproteinen (Franch und Mitch, 1998), dem therapeutisch mit spezieller Ernährung entgegengewirkt werden muss. Weitere mortalitätssteigernde Effekte können eine chronische Inflammation (Mehrotra et al., 2003), eine Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität durch Störung der Na^+ - K^+ -ATPase-Aktivität (Brown et al., 1978) oder endokrine Dysregulationen wie z.B. Hypertriglyceridämie (Kopple et al., 2005), Insulinresistenz (Franch et al., 2004) oder Wachstumshormonresistenz (Ordóñez et al., 2000) sein.

Auch die Atmung wird unmittelbar durch die metabolische Azidose beeinflusst. Im Jahre 1874 beschrieb der deutsche Internist Adolf Kussmaul erstmals ein pathologisches Atemmuster, das er bei Patienten mit schwerer diabetischer Ketoazidose beobachtete. Für die daher nach ihm benannte *Kussmaul-Atmung* ist ein sehr tiefes, geräuschvolles Ein- und Ausatmen bei normaler Atemfrequenz charakteristisch. Sie ist Ausdruck der respiratorischen Kompensation einer metabolischen Azidose.

Wird die metabolische Azidose durch einen Anstieg von Wasserstoffionen (H^+) im Blut über den Normbereich hinaus verursacht, puffert der Körper den pH-Abfall über das Kohlensäure-Bicarbonat-System. Dabei werden Wasserstoffionen an Bicarbonat (HCO_3^-) gebunden, wodurch Kohlensäure (H_2CO_3) entsteht. Da Kohlensäure im Blut sehr instabil ist, zerfällt sie schnell in H_2O und CO_2 . Der steigende CO_2 -Partialdruck induziert eine Hyperventilation, durch die CO_2 abgeatmet und der Azidose somit entgegengewirkt werden kann (Formel 3).

Neben den o.g. Konsequenzen hat die metabolische Azidose auch direkten Einfluss auf den Progress der chronischen Nierenerkrankung und die Mortalität. So korrelieren bei Patienten im 4. Stadium HCO_3^- -Konzentrationen < 20 mmol/l mit schlechteren glomerulären Filtrationsraten (de Brito-Ashurst et al., 2005). Auch eine Assoziation zwischen höheren Bicarbonatspiegeln und einer niedrigeren Inzidenz für die terminale Nierenerkrankung wird beschrieben (Kovesdy et al., 2008). Bei Dialysepatienten stellt Bicarbonat einen wichtigen Bestandteil des Dialysates dar. Aktuelle Empfehlungen sehen vor, auch nicht-dialysepflichtige Patienten im CNI-Stadium 2-4 bei Absinken der HCO_3^- -Konzentration auf < 22 mmol/l alkalisierend zu therapieren (Kovesdy, 2012), vorzugsweise mit Natriumbicarbonat (Mahajan et al., 2010).

1.3.3 Nierenersatztherapie bei terminaler Nierenerkrankung

Mit Hinblick auf Lebensqualität und Prognose stellt die Nierentransplantation langfristig die beste Therapie der terminalen Nierenerkrankung dar (Tonelli et al., 2011). Insbesondere wurde eine bessere körperliche Belastbarkeit und leichterer Wiedereinstieg in das Berufsleben nachgewiesen (Parsons und Harris, 1997). Laut dem 2019 erschienen Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation konnten 2018 in Deutschland von 7.526 Patienten auf der Warteliste nur 2.291 Patienten transplantiert werden. Aufgrund dieses Mangels an Spenderorganen ist die Dialyse die quantitativ bedeutendste Therapie der terminalen Nierenerkrankung.

Die erste Dialyse erfolgte intrakorporal mittels Peritonealdialyse (PD), die erstmals 1923 von Georg Ganter beschrieben wurde (Teschner et al., 2004). Hierbei wird das Peritoneum als ca. 1 m^2 große semipermeable Membran genutzt, indem die Bauchhöhle mit Dialysat gefüllt wird und so per Diffusion harnpflichtigen Substanzen eliminiert werden können. In den ersten 2 Jahren weist die PD gegenüber der Hämodialyse (HD) eine niedrigere Mortalität auf (Heaf et al., 2002). Im Verlauf steigt die Mortalität bei PD-Langzeitpatienten aber an und übertrifft die der HD (Collins et al., 1999), insbesondere durch das erhöhte Risiko an einer infektiösen Peritonitis zu erkranken (Fontan et al., 2005). Im Jahre 1925 führte Georg Haas in Gießen die erste extrakorporale Hämodialyse am Menschen bei einem Patienten mit akuter Nierenschädigung durch (Haas, 1925). Doch erst 1945 gelang es dem Niederländer Willem Johan Kolff einen Patienten mittels Hämodialyse

erfolgreich zu therapieren (Gottschalk und Fellner, 1997, Kolff, 1965). An der Universität von Washington wurde 1960 der erste funktionsfähige Shunt entwickelt (Quinton et al., 1960), mit dessen Hilfe der 39-jährige Patient Clyde Shields weitere 11 Jahre unter Dialysetherapie leben konnte (Blagg, 2011).

Durch die Dialyse werden urämische Toxine und überschüssiges Wasser eliminiert und Störungen von Elektrolyt- sowie Säure-Base-Haushalt korrigiert. Bei der Hämodialyse erfolgt der Austausch der Stoffe außerhalb des Körpers im Dialysator über eine künstliche Membran. Entlang dieser Membran fließen auf der einen Seite Blut und auf der anderen Seite eine artifizielle Dialysatflüssigkeit. Da diese Flüssigkeit frei von harnpflichtigen Substanzen ist, entsteht ein Konzentrationsgradient in Richtung des Dialysats. Die Poren der Membran sind so konzipiert, dass durch sie nur die gewünschten niedermolekularen Substanzen übertreten können. Größere Bestandteile wie Proteine und Erythrozyten verbleiben im Blut. Eine solche Membran nennt man *semipermeabel*, den Prozess der Molekülverteilung bezeichnet man als *Osmose* (Abbildung 1). Die heutzutage gängigste Bauform der Dialysatoren sind die sog. Kapillardialysatoren, in denen durch ca. 15.000 – 20.000 parallel angeordneten hohle Kunststofffasern das Blut geleitet wird (Abbildung 2). Um eine Koagulation zu verhindern wird dem Blut vor Eintritt in den Dialysator Heparin beigemischt. Die blutgefüllten Kapillaren werden von der Dialysatflüssigkeit umspült, die zur Steigerung der Dialyseeffektivität in die entgegengesetzte Richtung des Blutes fließt. Zusätzlich zum Effekt der Osmose kann dem Patienten durch die sog. Ultrafiltration überschüssige Flüssigkeit entzogen werden. Bei diesem Prozess wird zusätzlich zum o.g. Konzentrationsgradienten ein Druckgradient erzeugt, durch den Wasser aus dem Blut zum Dialysat übertritt. Die Menge der Flüssigkeit, die dem Patienten entzogen werden soll, berechnet sich aus der Differenz aus aktuellem Gewicht und Trocken- bzw. Sollgewicht. In Kombination mit der angestrebten Dialysezeit kann somit die Ultrafiltrationsrate in ml/h errechnet und über das Dialysegerät eingestellt werden. Während des Dialyseprozesses müssen regelmäßig die Vitalparameter des Patienten kontrolliert werden.

Neben der Hämodialyse existiert die Hämofiltration als alternative Dialyseverfahren. Bei der Hämofiltration wird auf ein Dialysat verzichtet und stattdessen eine großporigere Membran und ein verstärkter Druckgradient genutzt, um Flüssigkeit und harnpflichtige Substanzen mittels Konvektion zu abzapfen. Die so vermehrt verlorene Flüssigkeit wird dem Patienten mittels Infusion ersetzt. In Deutschland spielt die Hämofiltration gegenüber der Hämodialyse aber eine untergeordnete Rolle.

Nicht selten erhalten Patienten eine Hämodiafiltration, einem Verfahren bei dem Hämodialyse und Hämofiltration kombiniert werden. Sie hat insbesondere den Vorteil, dass auch mittelmolekulare Toxine besser entfernt werden können.

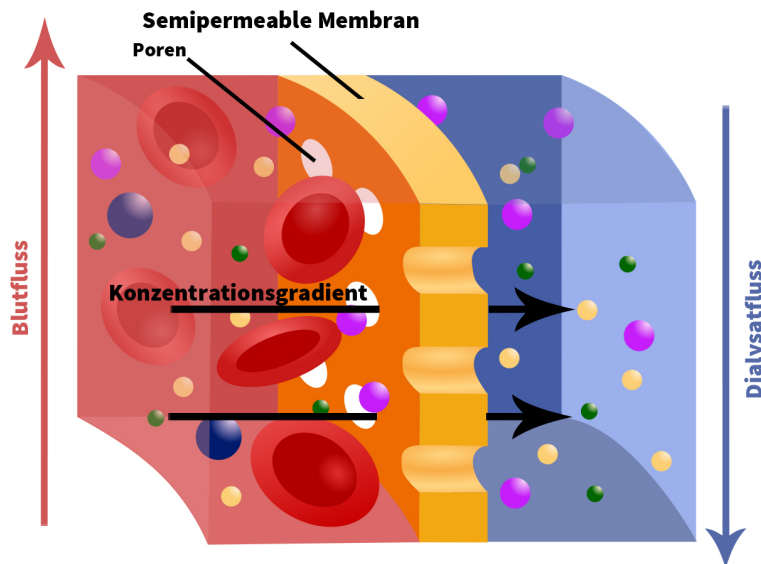


Abb. 1 Schematische Darstellung einer semipermeablen Membran
(© Freemesm / Wikimedia Commons / CC-BY-SA-3.0)



Abb. 2: Kapillardialysator

1.4 Atemstörungen bei Dialysepatienten

1.4.1 Physiologische Regulation der Atmung

Die Regulation der Atmung ist ein multifaktorielles Zusammenspiel zentraler und peripherer neuronaler Schaltzentralen. In der dorsalen respiratorischen Gruppe der Medulla oblongata laufen Afferenzen von Mechanosensoren aus Lungen und Thorax sowie von Chemosensoren aus Hirnstamm, dem Glomus caroticum und dem Glomus aorticum zusammen. Der Atemrhythmus wird daraufhin in der ventralen respiratorischen Gruppe generiert und über Efferenzen fortgeleitet (Cohen, 1979). In den chemosensorischen Zellen des Glomus caroticum und aorticum führen Schwankungen von pO_2 , pCO_2 und pH zur Blockade membranständiger Kaliumkanäle (Peers, 1990). Die daraufhin depolarisierenden

Zellen schütten Transmitter in den synaptischen Spalt aus, was zu einer Erregung der afferenten Neurone führt.

Insbesondere der arterielle $p\text{CO}_2$ spielt eine zentrale Rolle bei der Atemregulation (Haldane und Priestley, 1905). So führt bereits ein leichter Anstieg des $p\text{CO}_2$ zu einer Hypoventilation. Darüber hinaus steht der $p\text{CO}_2$ über das Kohlensäure-Bicarbonat-Puffersystem in direktem Zusammenhang mit dem pH.

1.4.2 Schlafbezogene Atemstörungen bei Dialysepatienten

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, insbesondere diejenigen mit einem dialysepflichtigen Stadium 5, haben eine im Vergleich zur Normalbevölkerung stark erhöhte Prävalenz für Schlafstörungen (Strub et al., 1982). Zu deren Genese bei Dialysepatienten tragen in erster Linie Ein- und Durchschlafstörungen (Sabbatini et al., 2002), Alpträume (Merlino et al., 2005), das Restless-Legs-Syndrom (Winkelman et al., 1996) und das Schlaf-Apnoe-Syndrom (Kimmel et al., 1989) bei. Diese und weitere Störungen und ihre Häufigkeit werden basierend auf einem Review in Tabelle 4 zusammengefasst.

Schlafstörung	Dialysepatienten (%)	Nieren-gesunde Population (%)
Insomnie	45 - 70	28
Tagesmüdigkeit	11,8 - 77,1	2,5
Durchschlafstörungen	69	2,9
Restless-Legs-Syndrom	14 - 18,4	1,3 - 7,1
Alpträume	13,3	2,2
Schlafbezogene Atemstörungen	75	24 (Männer) 9 (Frauen)
Schlaf-Apnoe/Hypopnoe-Syndrom	23 - 70	4 (Männer) 2 (Frauen)
Narkolepsie	1,4	0,047
Schlafwandeln	2,1	2,0

Tabelle 4: **Spektrum und Häufigkeiten von Schlafstörungen bei urämischen Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung** (Gusbeth-Tatomir et al., 2007)

Eine niedrige Qualität des Schlafes korreliert mit einer niedrigeren Lebensqualität der Patienten (Kimmel und Patel, 2006) und hat somit einen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität (Knight et al., 2003). Dazu trägt auch bei, dass ein Mangel an erholsamen Schlaf sowohl mit einem geschwächten Immunsystem (Krueger und Karnovsky, 1987, Moldofsky et al., 1989) als auch mit einem erhöhtem Risiko für arteriellen Hypertonus und Linksherzhypertrophie assoziiert ist (Benz et al., 2000).

Insbesondere das Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS) ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert (He et al., 1988, Partinen et al., 1988, Fu et al., 2017). Die Hauptursache ist ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse (Marin et al., 2012, Gottlieb et al., 2010). Als Gründe dafür werden vor allem die Entstehung bzw. Aggravation eines arteriellen Hypertonus (Lavie et al., 1995, Konecny et al., 2014) und eine Verminderung der kardialen Ejektionsfraktion (Garpestad et al., 1992, Oldenburg et al., 2009) angesehen. Darüber hinaus erhöht sich die Sterberate aufgrund der durch SAS verursachten Tagesmüdigkeit (Johns, 1991, Franklin und Lindberg, 2015), da betroffene Menschen deutlich häufiger Verkehrsunfälle erleiden (Barbé et al., 1998, Garbarino et al., 2016).

1.4.3 Definitionen der Schlafapnoe

In 2014 veröffentlichte die *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) eine Überarbeitung der *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3) mit folgenden Definitionen (Sateia, 2014):

Als **Apnoe** bezeichnet man die Verringerung des Atemflusses um mindestens 90% für eine Dauer von 10 Sekunden oder länger.

Als **Hypopnoe** wird eine Verringerung des Atemflusses um mindestens 30% für eine Dauer von 10 Sekunden oder länger definiert.

Die Summe aller Apnoen und Hypopnoen pro Stunde während des Schlafes fasst man zum **Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)** zusammen.

Als **Arousal** bezeichnet man plötzlich während des Schlafes auftretende EEG-Veränderungen der alpha- und theta-Aktivität als Zeichen einer Weckreaktion. Definitionsgemäß halten diese 3-15 Sekunden mit einer Frequenz > 16 Hz an. Vor und

nach Auftreten eines Arousals müssen zudem mindestens 10 Sekunden normalen Schlafes verzeichnet worden sein.

1.4.4 Obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS)

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom wird durch wiederholte Obstruktionen der oberen Atemwege während des Schlafes charakterisiert (Guilleminault et al., 1978). Die dadurch bedingten Apnoen und Hypopnoen sind mit einer Abnahme der Sauerstoffsättigung im Blut assoziiert (Guilleminault et al., 1976). Die Diagnose wird durch eine Polysomnographie gesichert, bei der beim Patienten während des Schlafs Atemfluss, Atembewegungen, Hirnströme, Herzrhythmen, Muskelspannung und Augenbewegungen gemessen werden (Strollo und Rogers, 1996). Eine Apnoephase kann als *obstruktiv* eingestuft werden, wenn währenddessen weiterhin Atemexkursionen messbar sind.

Klinische Zeichen des OSAS sind lautes Schnarchen, morgendlicher Kopfschmerz und Mundtrockenheit, Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit (Chervin, 2000).

Zur Diagnosestellung eines OSAS stehen nach ICSD-3 zwei verschiedene Definitionen zur Verfügung.

- 1) Es müssen ≥ 15 obstruktive Apnoen/Hypopnoen pro Stunde Schlaf vorliegen.
- 2) Es müssen ≥ 5 obstruktive Apnoen/Hypopnoen pro Stunde Schlaf und mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen:
 - Schläfrigkeit, nicht-erholsamer Schlaf, Fatigue oder Insomnie.
 - Erwachen mit Atemnot, Japsen nach Luft oder Würgen.
 - Bericht des Bettnachbars über lautes Schnarchen oder Atempausen.
 - Eine bereits bestehende Diagnose eines arteriellen Hypertonus, koronaren Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmerns, Apoplex, Diabetes mellitus Typ-2, einer affektiven Störung oder kognitiven Dysfunktion.

Die Erkrankung geht in vielen Fällen mit sekundärem arteriellem Hypertonus, kardialen Arrhythmien, gastroösophagealem Reflux, Depressionen und Entwicklungsverzögerungen bei Kindern einher (ICSD-3).

1.4.5 Zentrales Schlafapnoe Syndrom (ZSAS)

Beim zentralen Schlaf Apnoe Syndrom kommt es zu einer Verminderung des Atemantriebs bis hin zum Stillstand. Dies kann ebenfalls mit Sauerstoffsättigungsabfällen einhergehen. Eine Apnoe wird als *zentral* klassifiziert wenn im Gegensatz zum OSAS während der Apnoephasen die Atemexkursionen ausbleibt (Guilleminault et al., 1978). Tabelle 5 veranschaulicht diese Unterscheidung. Das Beschwerdebild ist dem des obstruktiven SAS sehr ähnlich.

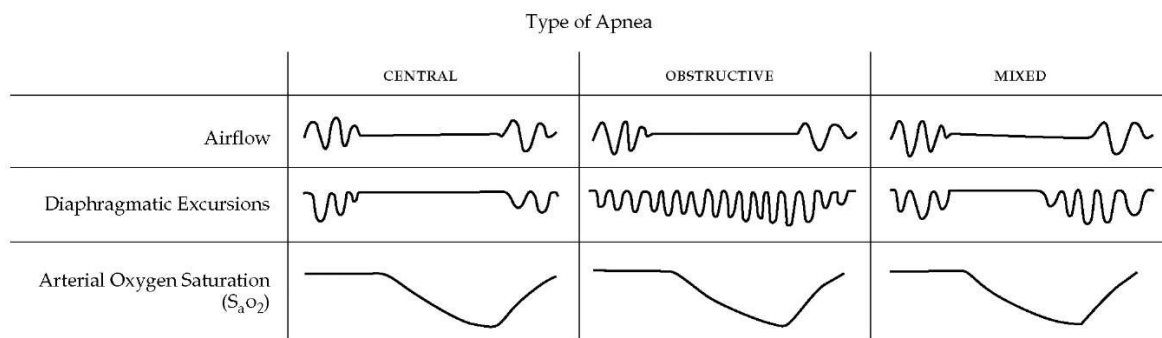


Tabelle 5: **Differenzierung von Apnoen durch Berücksichtigung der Atemexkursion** (Guilleminault et al., 1978)

Das ZSAS wird je nach Ursache im ICSD-3 in verschiedene Klassifikationen unterteilt:

1. Zentrale Apnoen durch höhenbedingte periodische Atmung.
2. Zentrale Apnoen mit Cheyne-Stokes-Atmung (CS-Atmung).
3. Zentrale Apnoen durch körperliche Erkrankung ohne CS-Atmung.
4. Zentrale Apnoen durch Medikamente- oder Substanzgebrauch.
5. Primäre zentrale Apnoen.

Die Kriterien zur Einstufung in diese Klassifikation sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Diagnose	Höhen-bedingte periodische Atmung	CA mit CS-Atmung	CA durch körperliche Erkrankung ohne CS-Atmung	CA durch Medikation oder Substanzgebrauch	Primäre CA
Generelle Kriterien für alle Formen:					
1) Symptome, davon mindestens 1 vorhanden	a) Schläfrigkeit, b) Ein- oder Durchschlafstörung, häufiges Erwachen oder unerholbarer Schlaf, c) Kurzatmigkeit beim Erwachen, d) Schnarchen oder e) bezugte Apnoen				
	UND: Symptome sind klinisch höhenbedingter periodischer Atmung zurechenbar	ODER: Vorhandensein von Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz oder neurologischer Störung			
UND 2) PSG	falls PSG, dann wiederholte zentrale Apnoen/Hypopnoen vor allem in NREM, mindestens 5 pro Stunde	mindestens fünf zentrale Apnoen oder zentrale Hypopnoen pro Stunde Schlaf UND Anzahl der zentralen Apnoen oder Hypopnoen mehr als 50% aller Apnoen/Hypopnoen			
UND spezifische Kriterien:					
3) PSG		CS-Atmung wie im AASM-Manual definiert	keine CS-Atmung bzw. nicht im AASM-Manual konformen Ausmaß		
4) Weitere spezifische Kriterien	Kürzlich erfolgter Aufstieg in große Höhe (2.500 Meter)	CS-Atmung in der diagnostischen PSG oder in Titrationsnacht		Opiat-Einnahme oder anderer atemdepressiver Medikation/Substanz	Kein Hinweis auf Hypoventilation am Tage oder in der Nacht
	nicht besser erklärt durch andere Schlafstörung, körperliche oder neurologische Störung, Substanzabhängigkeit oder Medikation	nicht besser erklärt durch andere Schlafstörung, Substanzgebrauch oder Medikation	Störung ist Folge einer körperlichen oder neurologischen Störung, jedoch nicht von Substanzgebrauch oder Medikation	Störung ist Folge der Opiat-Einnahme oder anderer atemdepressiver Medikation/Substanz; nicht besser erklärt durch andere Schlafstörung.	nicht besser erklärt durch andere Schlafstörung, körperliche oder neurologische Störung, Substanzgebrauch oder Medikation
Hinweis:	Diagnose schließt (parallele) Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms nicht aus				

Tabelle 6: **Diagnostische Kriterien zur Klassifikation zentraler Apnoen** (Mayer et al., 2015), CA = zentrale Apnoen, CS-Atmung = Cheyne-Stokes-Atmung, PSG = Polysomnographie

1.5 Ziele der Arbeit

Patienten mit terminaler Nierenerkrankung und chronischer Nierenersatztherapie weisen häufig eine leichte bis vollständig ausgeprägte metabolische Azidose auf. Zur Kompensation wird mittels Hyperventilation Kohlenstoffdioxid respiratorisch eliminiert, um eine konsekutive Normalisierung des pH-Wertes zu erreichen. Die bisherige Literatur setzt aufgrund bekannter physiologischer Mechanismen voraus, dass durch diese Hyperventilation eine Hypokapnie und in deren Folge eine Destabilisierung der Atemregulation resultiert. Bisher wurden diese Annahmen aber bei Dialysepatienten noch nicht durch engmaschige Daten untermauert.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es Dialysepatienten des Universitätsklinikums Düsseldorf während einer gesamten Dialysesitzung hinsichtlich ihres Säure-Base-Haushalts und ihrer Atmung zu untersuchen. Die erhobenen Daten sollen als Grundlage für weitere Studien zur Erklärung von Atemdysregulationen bei Dialysepatienten dienen.

Folgende Fragen standen im Mittelpunkt dieser prospektiven, pseudonymisierten, nicht-therapeutischen, biomedizinischen Studie:

- 1) Weisen Hämodialysepatienten vor Dialysebeginn eine Hypokapnie bzw. Hyperventilation auf?
- 2) Wie verändern sich pH, Blutgase und Atemfrequenz durch die Hämodialyse?
- 3) Inwieweit werden Hypokapnie und Hyperventilation durch die Hämodialysetherapie beeinflusst?
- 4) Kann eine relevante Beziehung zwischen metabolischer Azidose, den CO₂-Werten und der Atemfrequenz hergestellt werden?

2 Material und Methoden

Die Rekrutierung der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung erfolgte über die Hämodialysestation MD01 der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Düsseldorf und des KfH Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. auf dem Gelände der selbigen Universitätsklinik. Eine Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf wurde erteilt (Studennummer 4254).

Daten über Puls und die Atemfrequenz wurden während der gesamten Dialysezeit mit Hilfe eines ambulanten Schlafapnoe-Screeninggerätes (*MiniScreen* der Firma Heinen + Löwenstein) erhoben.

Vor Start, stündlich während und nach Abschluss der Dialyse wurden Blutgasanalysen aus dem Brescia-Cimino-Shunt abgenommen und mittels eines Blutgasanalysegeräts (*ABL 700 series* der Firma Radiometer Copenhagen) ausgewertet.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Kriterien wurden für jeden Patienten individuell zusammen mit den betreuenden Stations- und Dialyseärzten geprüft. Für den Einschluss in die Studie mussten alle der folgenden Kriterien erfüllt gewesen sein:

1. Der Patient stimmt, nach ausführlicher Aufklärung, der Teilnahme an der Studie zu und bestätigt dies mit seiner Unterschrift auf einem Aufklärungsbogen (siehe Anhang).
2. Beim Patienten liegt eine terminale Nierenerkrankung vor.
3. Der Patient hat einen arterio-venösen Shunt, über den die extrakorporale Nierenersatztherapie erfolgt.
4. Es liegt zum Zeitpunkt der Messung keine schwere kardio-respiratorische Einschränkung durch eine weitere Erkrankung vor.

Ein Ausschluss erfolgte dann, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

1. Der Patient lehnt die Durchführung der Studienuntersuchung ab.

2. Die extrakorporale Nierenersatztherapie erfolgt über ein anderes System als einem arterio-venösen Shunt (z.B. über Demers-Katheter oder mittels Peritonealdialyse).
3. Zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung liegt eine zusätzliche schwere kardiorespiratorische Einschränkung (z.B. eine COPD oder Pneumonie) vor.

2.2 Polygraphie während der Dialyse

Die Polygraphie wurde mit Hilfe des ambulanten Schlafapnoe-Screeninggerätes „MiniScreen“ 8 der Firma Heinen + Löwenstein durchgeführt. Das Gerät wurde dem Patienten vor Beginn der Dialyse angelegt und nach Beendigung wieder entfernt. Es sammelte Daten während der gesamten Dialysezeit. Die Funktionsweise wurde dem Patienten vor Beginn ausführlich erklärt.

Das MiniScreen-Gerät wurde mittels eines Klettgurtes, der um den Thorax des Patienten gelegt wird, auf der Brust fixiert. Es wurde eine Nasensauerstoffbrille mit dem Gerät verbunden und rutschsicher am Gesicht des Patienten befestigt. Durch Ein- und Ausatmung verändert sich der Druck im Lumen der Sauerstoffbrille. Ein Drucksensor im MiniScreen-Gerät detektiert diese Schwankungen und rechnet diese in eine Atemflusskurve um.

Zusätzlich verfügt der Polygraph über piezoelektrische Sensoren in Form zweier Gummikissen, die jeweils in den Brust- und einem weiteren Bauchgurt eingespannt wurden. Die Exkursion von Thorax und Abdomen führt zu einem mechanischen Druck auf die Kissen, wodurch eine Änderung der elektrischen Polarisierung und somit eine messbare elektrische Spannung auftritt. Aus diesen wechselnden Spannungen berechnet das Gerät bewegungsabhängige Atemflusskurven.

Ergänzend wurden durch ein Pulsoxymeter (nach dem Prinzip der perkutanen Lichtabsorption) die Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz aufgezeichnet. Ein Lagesensor registrierte Bewegungen des Patienten.

Im Anschluss an die Dialyse wurde der Polygraph mit einem Computer verbunden und gewonnenen Daten in die begleitende Software „EasyScreen“ der Firma Heinen + Löwenstein überspielt. Das Programm visualisiert und analysiert automatisch die gemessenen Daten. Zusätzlich erfolgte ein manuelles Auszählen der Atemfrequenzen anhand der Atemfluss- und Rumpfexkursionskurven zu den Zeitpunkten der

Blutabnahmen. Dabei wurden jeweils die Atemfrequenzen von drei aufeinanderfolgenden Minuten ausgezählt und ein Durchschnitt bestimmt. Es wurde streng darauf geachtet, dass während dieser drei Minuten keine relevanten Schwankungen der Atemflusskurve, des Lagesensorsignals und des Ruhepulses auftraten.

Die ermittelten Daten wurden zur statistischen Auswertung in das Programm SPSS 22 für Macintosh eingepflegt.

Abbildung 3 zeigt das verwendete Gerät Miniscreen 8, in Abbildung 4 wird der oben erklärte Aufbau an einem Beispielpatienten demonstriert.



Abb. 3: **Miniscreen 8 Polygraph**



Abb. 4: **Verkabelter Beispielpatient mit Miniscreen 8**

Quelle Abb. 3 und 4: Mit freundlicher Genehmigung aus dem Medienbestand der Firma Heinen + Löwenstein

2.3 Blutgasanalysen

Vor Beginn und nach Abschluss der Dialyse sowie stündlich währenddessen wurden Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt. Hierfür erfolgte die Entnahme des arteriellen Blutes mit einem Radiometer PICO50 Probennehmer (Abbildung 6) über die Punktionskammer des abführenden Dialysekatheters aus einer Brescia-Cimino-Fistel.

Die Proben wurden unmittelbar nach Abnahme durch das ABL 700 der Firma Radiometer Copenhagen ausgewertet (Abbildung 5). Dabei handelt es sich um eine mikroprozessorgesteuerte Analyse von Blutgasen, Oxymetrieparametern, Elektrolyten und

speziellen Metaboliten. Die Ergebnisse dieser Technik gelten als Goldstandard für die Messung der oben genannten Werte (Raff, 2004).

Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Ergebnisse der BGA stets zusammen mit dem Zeitparameter t (= Stunden) nach Dialysebeginn aufgezeigt.



Abb. 5: **ABL 700 Radiometer Copenhagen**



Abb. 6: **Radiometer PICO50 Probennehmer**

Quelle Abb. 5 und 6: Mit freundlicher Genehmigung aus dem Medienbestand der Firma Radiometer

Die Analyse findet an einer Messeinheit statt, die aus Elektrode, Elektrolytlösung, Membran und einem elektrischen Kontakt aufgebaut ist. Je nach dem zu bestimmenden Parameter kommen zwei Messmethoden zum Einsatz: das potentiometrische oder das amperometrische Prinzip.

2.3.1 Das potentiometrische Prinzip

Der pH-, $p\text{CO}_2$ - und Elektrolytbestimmung liegt das potentiometrische Prinzip zu Grunde. Hierbei wird die elektrische Spannung einer Elektrodenkette durch ein Voltmeter bestimmt. Die Kette besteht aus einer elektrischen Schaltung aus einem Voltmeter, einer Elektrode und Referenzelektrode, Elektrolytlösungen, Membranen und der Probe (Abbildung 7). Die am Voltmeter gemessene Spannung entspricht der Summe der einzelnen Spannungen der Bestandteile der Kette. Da die Spannungen der einzelnen festen Komponenten (E_{Ref}) bekannt sind, lässt sich die unbekannte Spannung (E_{sample}) der Probe durch Addition von E_{Ref} mit der Gesamtspannung (E_{total}) ermitteln.

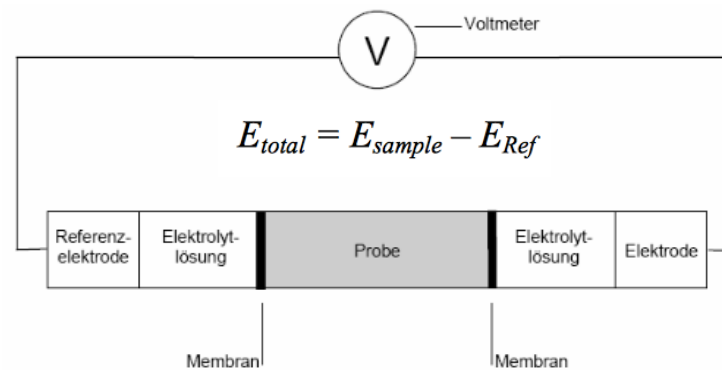


Abb. 7: **Schema des potentiometrischen Prinzips**, E_{total} = Gesamtspannung, E_{sample} = unbekannte Spannung, E_{Ref} = Spannung der festen Komponenten
(Quelle: Radiometer ABL700 Handbuch, Version 3.836, Publication 201003, Edition Q)

Mittels der Nernst-Gleichung (Formel 6) kann aus der errechneten Spannung E_{sample} die Aktivität der Spezies a_x bestimmt werden, die wiederum in eine Konzentration mit der Einheit mmol/l umgerechnet werden kann.

$$E_{sample} = E_0 + \frac{2.3RT}{nF} \log a_x$$

wobei:

- E_0 = Die Standardspannung der Elektrodenkette, welche die Elektrode, die empfindlich für die Spezies x ist, umfasst.
- R = Gaskonstante ($8.3143 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
- T = Absolute Temperatur (K)
- n = Ladung der Spezies x
- F = Faradaysche Konstante (96487 Cmol^{-1})
- a_x = Aktivität der Spezies x

Formel 6: **Nernst-Gleichung zur Bestimmung der Aktivität einer Spezies**
(Quelle: Radiometer ABL700 Handbuch, Version 3.836, Publication 201003, Edition Q)

2.3.2 Das amperometrische Prinzip

Bei der Analyse des pO_2 und der Metabolitkonzentrationen (z.B. Glucose, Lactat) kommt das amperometrische Prinzip zu tragen. Der Aufbau der Elektrodenkette besteht aus einem Amperemeter, zwei Elektroden (Anode und Kathode), Elektrolytlösung, einer Spannungsquelle, Membranen und der Probe (Abbildung 8). Durch Oxidation bzw. Reduktion an den Elektroden kommt es zu einem Elektronen- und somit zu einem

messbaren Stromfluss. Die Intensität des gemessenen Flusses ist proportional zur Konzentration der Substanz und kann somit umgerechnet werden.

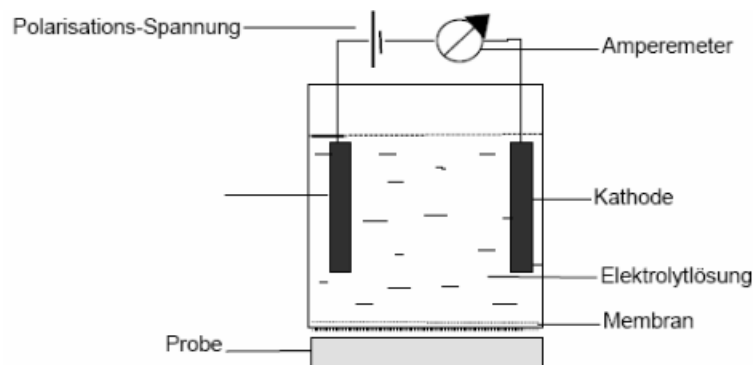


Abb. 8: **Schema des amperometrischen Prinzips**
(Quelle: Radiometer ABL700 Handbuch, Version 3.836, Publication 201003, Edition Q)

2.4 Transkutane CO₂-Messung

Zusätzlich zu Bestimmung in den Blutgasanalysen führten wir eine transkutane CO₂-Messung durch. Hierzu wurde das Gerät „Tosca 500“ der Firma Radiometer Basel AG verwendet. Die Funktionsweise basiert auf der Tatsache, dass CO₂ über die Gefäßwand, durch das Bindegewebe bis zur Haut diffundieren und dort gemessen werden kann. Durch Erwärmung des Sensors kommt es zu einer vermehrten arteriellen Durchblutung und somit besseren Messbarkeit des transkutanen pCO₂. Der Sensor muss stets vor jeder Anwendung innerhalb des Gerätes kalibriert werden. Danach wird an der Messstelle ein Fixationsring aufgeklebt und mit einer Kontaktflüssigkeit beträufelt. Im Anschluss wird die Messelektrode in den Ring gesteckt. In unserer Studie erfolgte die Messung bei allen Patienten im Bereich der V. subclavia unterhalb der Clavicula. Spätestens alle 14 Tage wurde die Membran der Messelektrode, wie durch das Gerät angezeigt, erneuert.

Mit Start der Dialyse wurde die Tosca-Messung begonnen. Aufgrund des initialen Aufwärmens der Elektrode sind die unmittelbar angezeigten CO₂-Werte zu niedrig und steigen während der Arterialisierung über eine Zeit von ca. 10-20 Minuten zum genauen Wert hin an. Ein früheres Anbringen der Tosca war bei ca. der Hälfte der Patienten aufgrund der Arbeitsabläufe der Dialysestation nicht möglich.

Gleichzeitig zu den Zeitpunkten der Blutgasanalysen wurde der transkutane pCO₂ vom Display des Gerätes abgelesen und dokumentiert.

2.5 Statistische Auswertung und Verarbeitung der Daten

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels SPSS 22 für Macintosh. Die Verteilungen wurden mittels Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Des Weiteren wurden Mittelwertvergleiche, T-Tests mit zweiseitiger Signifikanz sowie zweiseitige Korrelationen nach Pearson zur Datenauswertung verwendet.

Anhand zusammenfassender Statistiken, die alle Patientendaten enthalten, wurden u.a. Häufigkeitsverteilungen, Mediane, Standardabweichungen ermittelt.

In allen Fällen wurden zweiseitige p-Werte bestimmt. Ein p-Wert unter 0,05 wird als statistisch signifikant, unter 0,01 als hochsignifikant angesehen.

Für die visuelle Darstellung der Ergebnisse wurden Graphen mittels SPSS 22 und Prism 8 erstellt und mit Adobe Photoshop CS 4.0 beschriftet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen Dezember 2018 und August 2019 wurden für diese Studie 48 Patienten rekrutiert, von denen 32 Patienten männlich (66,7%) und 16 Patienten weiblich (33,3%) waren. Das Alter der Patienten lag zwischen 20 und 89 Jahren mit einem Mittelwert von 58,5 Jahren (SD = 17,2 Jahre). Die Zeitspanne vom Beginn der Nierenersatztherapie bis zum Untersuchungsdatum, das sogenannte Dialysealter, lag im Durchschnitt bei 3,3 Jahren (SD = 2,4 Jahre). Die Dialysedauer während der Untersuchung betrug durchschnittlich 4,1 Stunden (SD = 0,3 Stunden). Die häufigsten Ursachen für die terminale Nierenerkrankung waren Diabetes mellitus Typ II (29%), Glomerulonephritis (29%) und arterieller Hypertonus (15%). Ein Drittel der Patienten wies zudem eine koronare Herzkrankheit, weitere 13% eine periphere arterielle Verschlusskrankheit auf (Tabelle 7).

Patientenkollektiv	Mittelwert + SD
Alter (Jahre)	58,5 ± 17,2
Geschlecht	32 männlich, 16 weiblich
Dialysealter (Jahre)	3,3 ± 2,4
Hauptursache der terminalen Nierenerkrankung	Absolute und prozentuelle Häufigkeit
Diabetes mellitus	14 (29%)
Glomerulonephritis	14 (29%)
Arterieller Hypertonus	7 (15%)
Zystische Nierenerkrankungen	2 (4%)
Vaskulitis	2 (4%)
Radiogene Ureterstriktur	2 (4%)
Sonstige	7 (15%)
Komorbiditäten (mehr als eine je Patient möglich)	Absolute und prozentuelle Häufigkeit
Arterieller Hypertonus	22 (46%)
Koronare Herzkrankheit (KHK)	16 (33%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	6 (13%)
Aortenklappenstenose	5 (10%)
Diabetes mellitus	2 (4%)

Tabelle 7: Zusammenfassung des Patientenkollektivs

In 36 Fällen (75%) wurde als Dialyseart die klassische Hämodialyse, in 12 Fällen (25%) die Hämodiafiltration gewählt.

Alle Patienten wurden vor und nach der Dialyse gewogen. Der Mittelwert des Gewichts vor Dialyse lag bei 80,4 kg (SD = 17,7 kg), danach bei 79,5 kg (SD = 17,8 kg). Somit nahm das Gewicht durch die Dialyse im Schnitt um 0,9 kg ab. Der durchschnittliche Blutdruck betrug vorher 133/77 mmHg und am Ende 129/73 mmHg. Der Blutfluss lag bei 220-300 ml/min, der Dialysatfluss bei 500 ml/min. Der Mittelwert für die netto Ultrafiltration lag bei 1351 ml (SD = 923 ml) (Tabelle 8). Bei allen Patienten wurde der Dialysator FX80 CorDiax von Fresenius verwendet.

Alle im zeitlichen Verlauf gemessenen Parameter werden mit der Variable t (= Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn) gekennzeichnet.

In vier Fällen konnten Daten nur für 3 Stunden Dialysezeit gewonnen werden, zweimalig auf Wunsch der Patienten um Beendigung der Testung, in den beiden anderen Fällen aufgrund einer insgesamt verkürzten Dialysezeit am Messungstag. In jeweils zwei Fällen fehlen die Ergebnisse der Blutgasanalysen zu den Zeitpunkten 1 und 3 Stunden nach Untersuchungsbeginn aufgrund technischer Störungen des Blutgasanalysegerätes.

Variable	Mittelwert + SD^a / Median^b
Alter (Jahre)	58,5 ± 17,2 ^a
Dialysezeit (Stunden)	4,1 ± 0,3 ^a
Dialyseart	36 Hämodialyse (75%)
	12 Hämodiafiltration (25%)
Gewicht vor Dialyse (kg)	80,4 ± 17,7 ^a
Gewicht nach Dialyse (kg)	79,5 ± 17,8 ^a
Systole vor Dialyse (mmHg)	133,3 ± 19,5 ^a
Diastole vor Dialyse (mmHg)	77,0 ± 15,2 ^a
Systole nach Dialyse (mmHg)	129,2 ^b
Diastole nach Dialyse (mmHg)	72,7 ^b
Ultrafiltration Netto (ml)	1351 ± 923 ^a
Bicarbonat an Dialyse (mmol/l)	31,79 ^b
Blutfluss (ml/min)	286 ± 22,7 ^a
Dialysatfluss (ml/min)	500 ^b

Tabelle 8: **Zusammenfassung der Dialyseparameter**,
mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, mmol/l = Millimol pro Liter

3.2 Ergebnisse der Blutgasanalysen

3.2.1 pH-Wert

Im Mittel betrug der pH-Wert vor Beginn der Dialyse 7,397 (SD = 0,045) und nach 4 Stunden Dialysezeit 7,463 (SD = 0,045).

pH_t (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pH_0	7,27	7,48	7,397	,04491
pH_1	7,33	7,51	7,425	,03828
pH_2	7,36	7,53	7,442	,04012
pH_3	7,37	7,55	7,454	,04379
pH_4	7,37	7,58	7,463	,04518

Tabelle 9: Veränderung der pH-Werte durch die Dialyse

Vergleicht man die in Tabelle 9 aufgeführten Mittelwerte für den pH vor Beginn (= pH_0) der Dialyse und nach 4 Stunden (= pH_4) dann ergibt sich ein signifikanter Anstieg, $t(41)=-9,884$, $p<0,001$. Durchschnittlich betrug der Anstieg 0,066 Einheiten (Abb. 9).

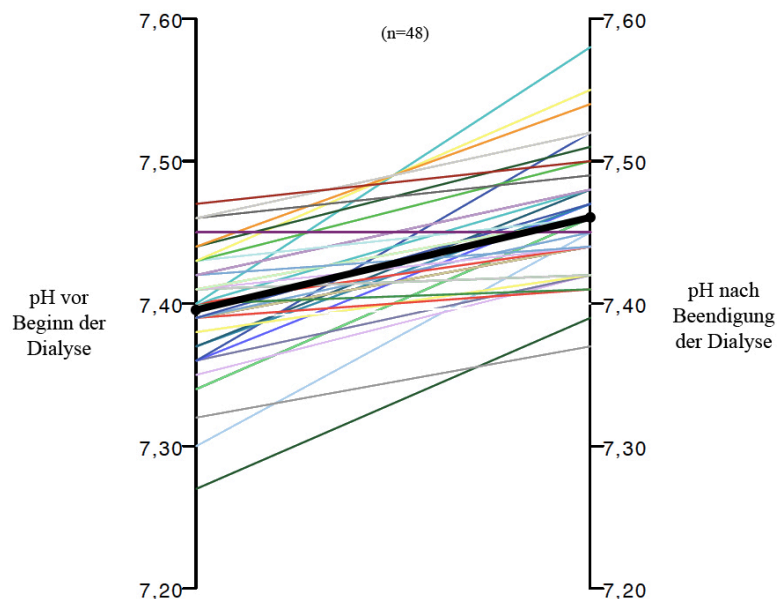


Abb. 9: Veränderung der pH-Werte durch die Dialyse
(fette Linie stellt die Mittelwerte dar)

3.2.2 Kohlendioxidpartialdruck

Die Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdrucks (= pCO₂) lagen vor Dialysebeginn bei 37,77 mmHg (SD = 4,13), danach bei 39,66 mmHg (SD = 3,83).

pCO ₂ _t (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung
pCO ₂ _0	29,80	49,00	37,77	4,13
pCO ₂ _1	28,70	48,20	39,08	4,01
pCO ₂ _2	29,40	48,00	39,18	4,04
pCO ₂ _3	26,40	49,60	39,35	4,44
pCO ₂ _4	30,40	49,80	39,66	3,83

Tabelle 10: Veränderung des CO₂ Partialdrucks durch die Dialyse

Somit lässt sich in Hinblick auf Tabelle 10 ein signifikanter Anstieg des CO₂ Partialdrucks zwischen dem Zeitpunkt unmittelbar vor Dialyse (= pCO₂_0) und 4 Stunden nach Start (pCO₂_4) um im Durchschnitt 1,89 mmHg verzeichnen, **t(41)=-5,285, p=<0,001** (Abbildung 10). Abbildung 11 zeigt die Veränderung jedes einzelnen Patienten.

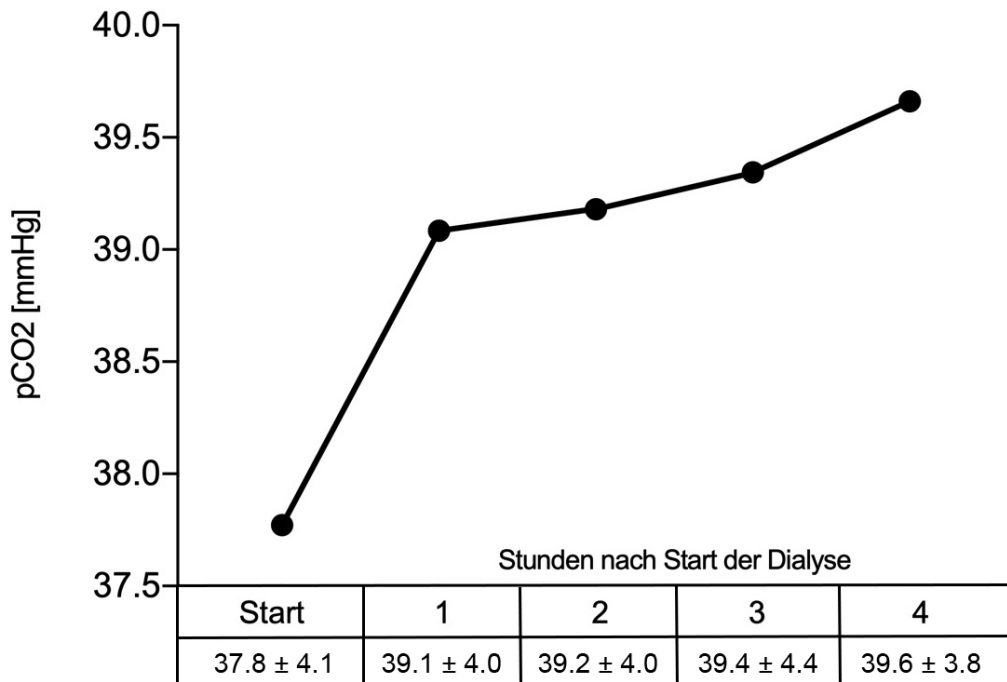


Abb. 10: Veränderung der pCO₂ Werte durch die Dialyse (Mittelwerte)
pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule

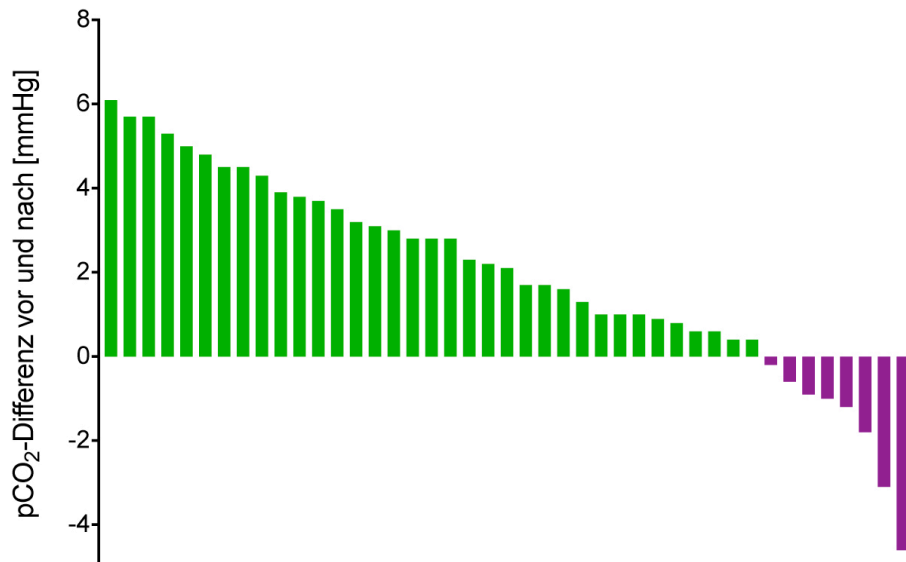


Abb. 11: **Differenz aus den pCO₂ Werten nach und vor Dialyse der einzelnen Patienten (mmHg)**
 pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule

Vor Dialyse lag der CO₂ Partialdruck bei 25% der Patienten unter 35 mmHg, bei 52,1% zwischen 35 – 40 mmHg und bei 22,9% über 40 mmHg. Nach der Dialyse hatte sich der Anteil der Probanden mit Drücken unter 35 mmHg auf 12,5% halbiert, der Anteil derjenigen mit über 40 mmHg stieg auf 52,1% (Abbildung 12).

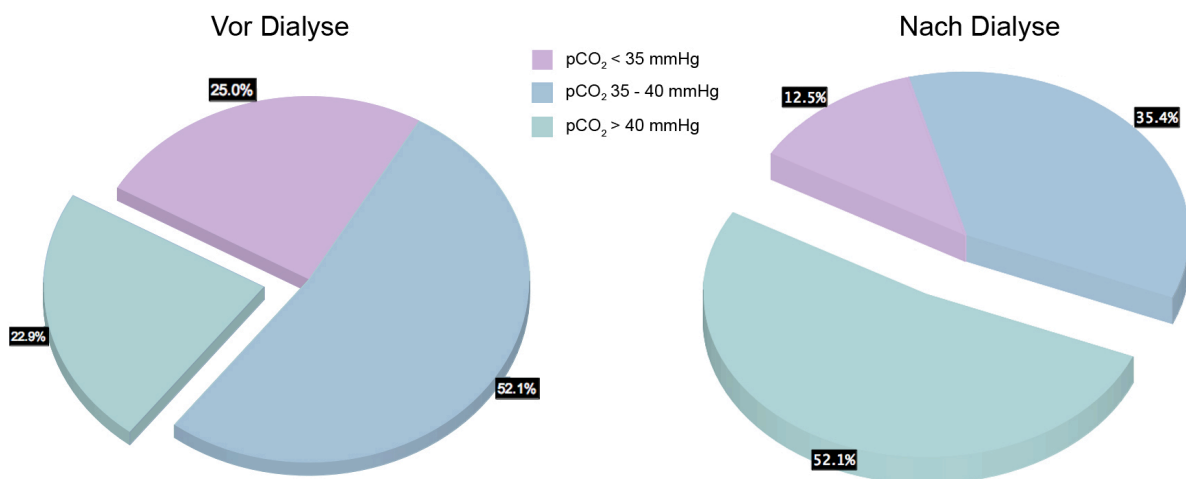


Abb. 12: **Verteilung des CO₂-Partialdrücke vor und nach der Dialyse**
 pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule

3.2.3 Sauerstoffpartialdruck

Durchschnittlich konnte ein Sauerstoffpartialdruck (= pO₂) vor Dialysebeginn von 102,66 mmHg (SD = 16,46), danach von 91,33 mmHg (SD = 13,59) verzeichnet werden.

pO ₂ _t (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung
pO ₂ _0	72,30	144,00	102,66	16,46
pO ₂ _1	60,70	136,00	93,20	18,16
pO ₂ _2	59,40	146,00	94,02	18,20
pO ₂ _3	62,80	138,00	91,90	15,26
pO ₂ _4	65,30	122,00	91,33	13,59

Tabelle 11: Veränderung des O₂ Partialdrucks durch die Dialyse

Es konnte also ein signifikantes Herabsinken des O₂ Partialdrucks zwischen dem Zeitpunkt unmittelbar vor Dialyse (= pO₂_0) und 4 Stunden nach Start (pO₂_4) um im Durchschnitt 11,33 mmHg detektiert werden, $t(38)=4,624$, $p<0,001$ (Abbildung 13).

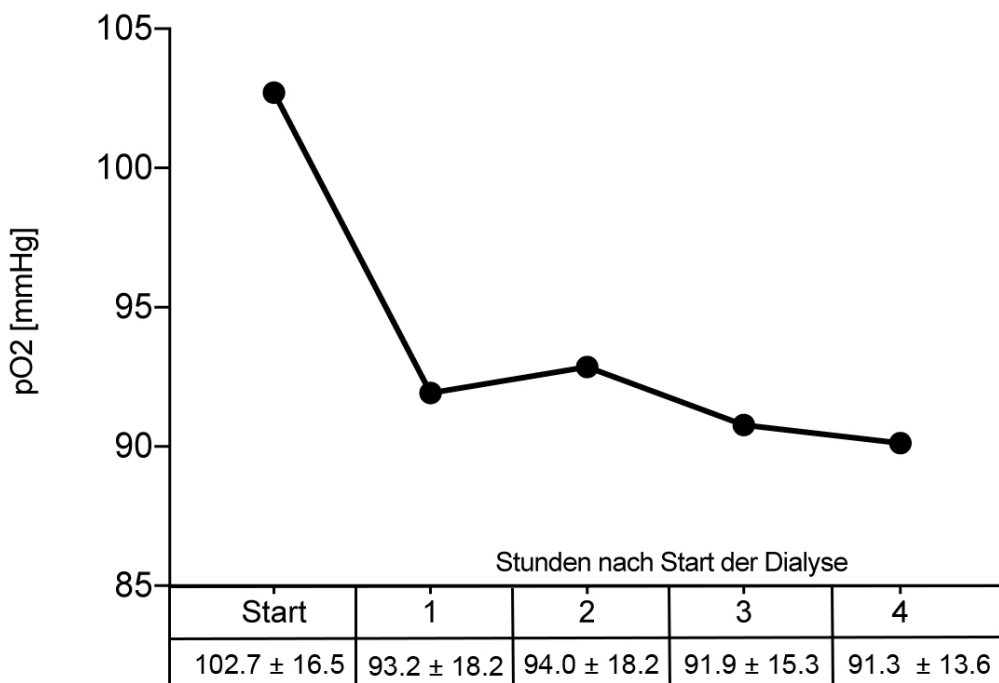


Abb. 13: Veränderung der pO₂ Werte durch die Dialyse (Mittelwerte), pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule

3.2.4 Base excess

Der *Base excess* (BE) betrug vor Dialysebeginn im Durchschnitt -1,5646 mmol/l (SD = 2,49) und im Anschluss 3,7119 mmol/l (SD = 1,0).

BE_t (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standardabweichung
BE_0	-5,70	5,90	-1,56	2,49
BE_1	-2,70	4,00	0,91	1,89
BE_2	-1,90	7,60	2,26	1,55
BE_3	0,80	7,80	3,23	1,40
BE_4	1,60	5,80	3,71	1,00

Tabelle 12: Veränderung des *Base excess* durch die Dialyse

Es ließ sich ein signifikanter Anstieg des *Base excess* im Verlauf der 4-stündigen Dialyse um im Durchschnitt 5,27 mmol/l messen, $t(41) = -19,505$, $p < 0,001$ (Abbildung 14).

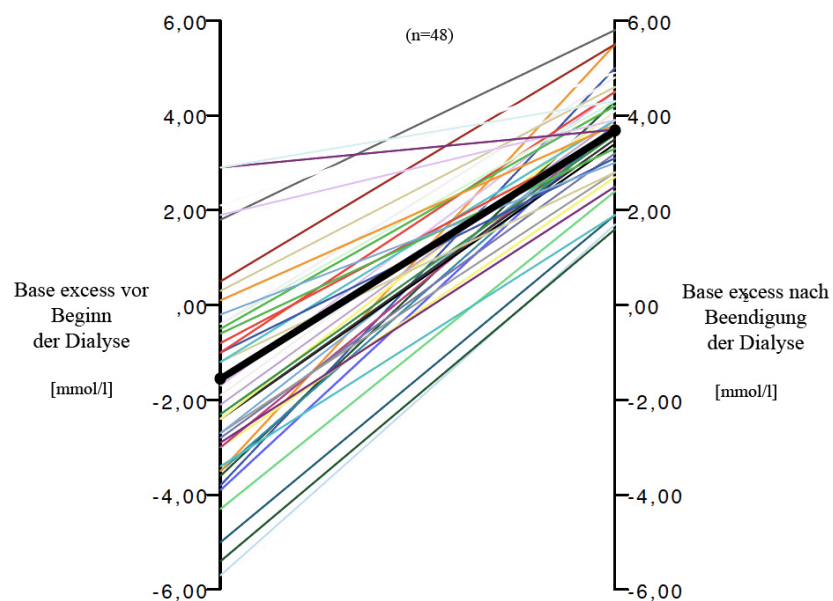


Abb. 14: Veränderung des *Base excess* durch die Dialyse (fette Linie stellt die Mittelwerte dar), mmol/l = Millimol pro Liter

3.2.5 Bicarbonat

Die Konzentration des Bicarbonats (HCO_3^-) lag vor dem Start des Hämodialyse bei 23,37 mmol/l (SD = 2,14) und im Anschluss bei 27,94 mmol/l (SD = 1,11).

$\text{HCO}_3^-_t$ (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standardabweichung
$\text{HCO}_3^-_0$	18,60	27,30	23,37	2,14
$\text{HCO}_3^-_1$	22,20	27,90	25,43	1,56
$\text{HCO}_3^-_2$	22,70	31,40	26,60	1,41
$\text{HCO}_3^-_3$	24,80	31,50	27,51	1,34
$\text{HCO}_3^-_4$	24,90	30,10	27,94	1,11

Tabelle 13: Veränderung der Bicarbonatkonzentration durch die Dialyse

Somit zeigt sich auch bei der Konzentration des Bicarbonats ein signifikanter Anstieg von Beginn bis Ende der Dialyse von durchschnittlich 4,57 mmol/l, $t(41) = -17,768$, $p < 0,001$ (Abbildung 15).

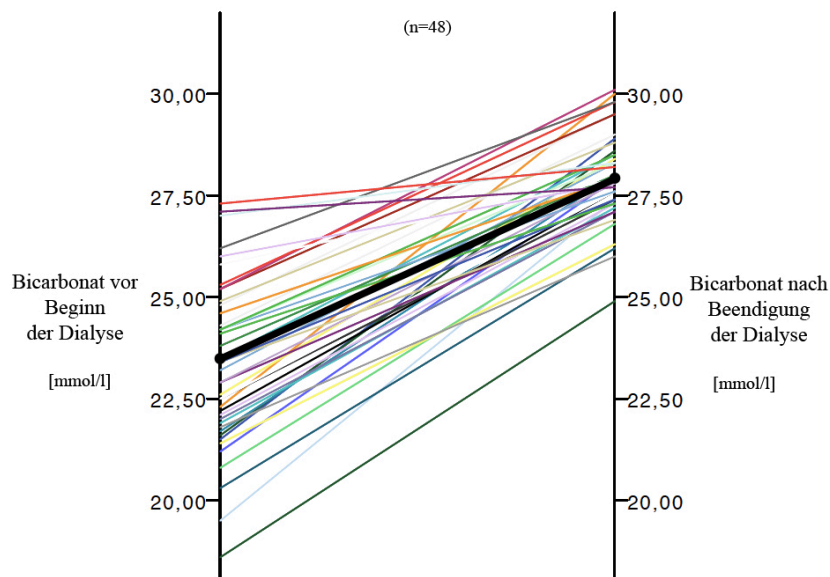


Abb. 15: Veränderung der Bicarbonatkonzentration durch die Dialyse (fette Linie stellt die Mittelwerte dar), mmol/l = Millimol pro Liter

3.2.6 Hämoglobin

Die Konzentration des Hämoglobins (Hb) stieg vom Start des Hämodialyse bei 10,80 g/dl (SD = 2,17) zum Ende auf 11,13 g/dl (SD = 2,07).

Hb _t (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum [g/dl]	Maximum [g/dl]	Mittelwert [g/dl]	Standardabweichung
Hb ₀	5,70	17,90	10,80	2,17
Hb ₁	7,20	17,30	10,84	1,91
Hb ₂	7,20	16,20	10,72	1,94
Hb ₃	7,30	15,90	10,88	1,94
Hb ₄	7,40	16,20	11,13	2,07

Tabelle 14: Veränderung der Hämoglobinkonzentration durch die Dialyse

Auch bei der Hämoglobinkonzentration ist ein signifikanter Anstieg während der Dialyse von durchschnittlich 0,33 g/dl zu verzeichnen, $t(41) = -2,806$, $p < 0,05$.

3.3 Ergebnisse der transkutanen CO₂ Messung

Auch mittels transkutaner Messung wurde die CO₂-Konzentration bestimmt. Hierbei ist zu beachten, dass ein Startwert zum Beginn der Dialyse nicht adäquat ermittelt werden kann, da das verwendete Gerät bis zu 30 Minuten benötigte, um den wirklichen Messbereich darzustellen. In 22 Fällen wurde der Startwert (pCO₂^{Tosca}₀) darum verworfen.

pCO ₂ ^{Tosca} _t (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Mittelwert [mmHg]	Standardabweichung
pCO ₂ ^{Tosca} ₀	31,20	47,80	38,21	4,06
pCO ₂ ^{Tosca} ₁	30,60	47,80	39,05	3,90
pCO ₂ ^{Tosca} ₂	30,60	47,80	39,63	3,80
pCO ₂ ^{Tosca} ₃	31,90	50,20	39,70	3,88
pCO ₂ ^{Tosca} ₄	31,90	48,60	40,06	3,81

Tabelle 15: Veränderung des transkutan gemessenen CO₂

Nach einer Stunde lag der Mittelwert des pCO₂ bei 39,05 mmHg (SD = 4,06) und stieg zum Ende der Messung auf 40,06 mmHg (SD = 3,81). Der Anstieg betrug im Durchschnitt 1,01 mmHg und ist signifikant, $t(38) = -2,115$, $p < 0,05$ (Abbildung 16).

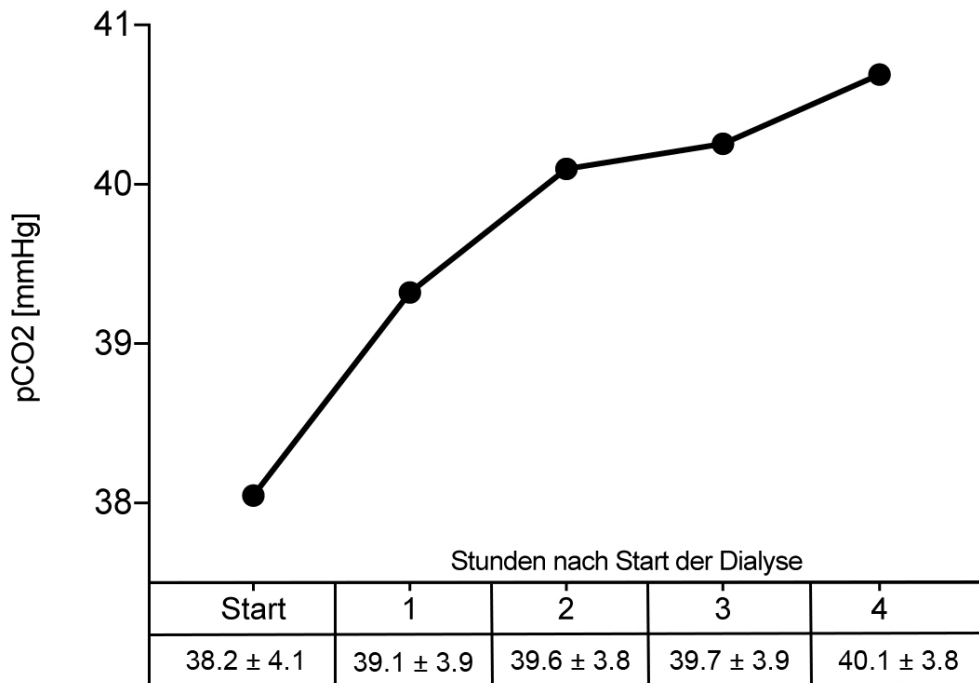


Abb. 16: Veränderung der transkutanen pCO₂ Werte durch die Dialyse (Mittelwerte), pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck

3.4 Ergebnisse der Polygraphie

Mittels Polygraphie wurde die Atemfrequenz (AF) gemessen, die im Mittel vor Dialyse bei 19,2 Atemzügen pro Minute (AF/min) und nach Beendigung bei 15,7 AF/min lag.

AF _t (t = Messzeitpunkt in Stunden nach Dialysebeginn)	Minimum [AF/min]	Maximum [AF/min]	Mittelwert [AF/min]	Standardabweichung
AF ₀	13	33	19,20	4,16
AF ₁	12	31	17,70	4,06
AF ₂	9	31	16,85	3,75
AF ₃	8	30	16,46	4,07
AF ₄	10	26	15,68	2,94

Tabelle 16: Veränderung der Atemfrequenz durch die Dialyse

Wie bei den Ergebnissen der Blutgasanalysen konnte eine signifikante Abnahme der Atemfrequenz von 3,52 Atemzügen/min vom Anfang gegenüber dem Ende der Dialyse gezeigt werden, $t(39) = 8,309$, $p < 0,001$ (Abbildung 17). Abbildung 18 zeigte die Atemfrequenzveränderungen jedes einzelnen Patienten, die alle mit Ausnahme von Zweien nach der Dialyse langsamer als davor atmeten.

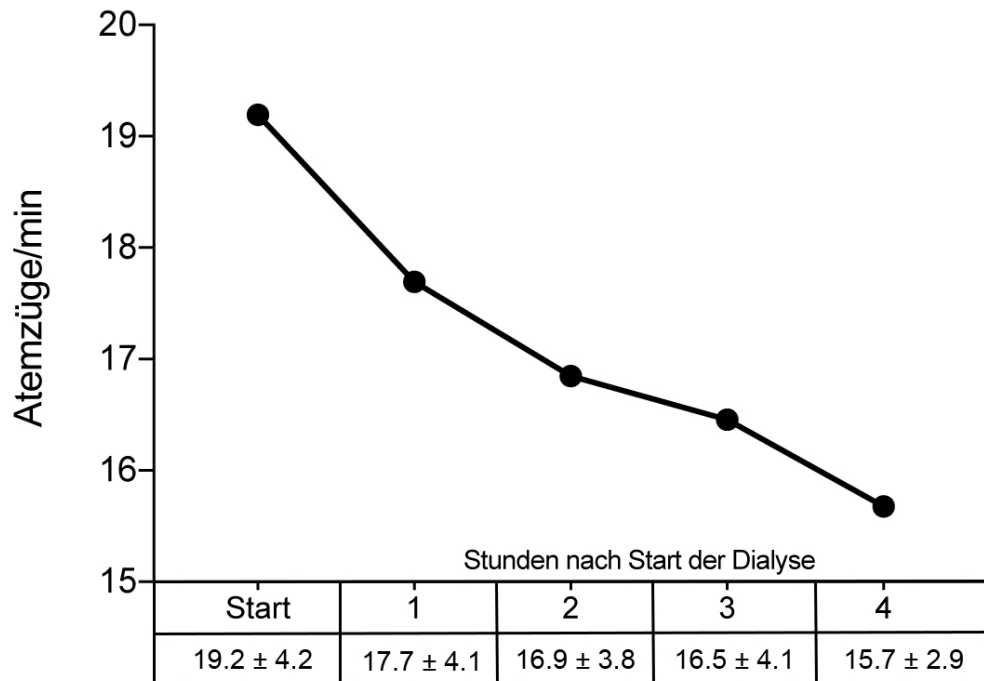


Abb. 17: Veränderung der Atemfrequenz durch die Dialyse (Mittelwerte)

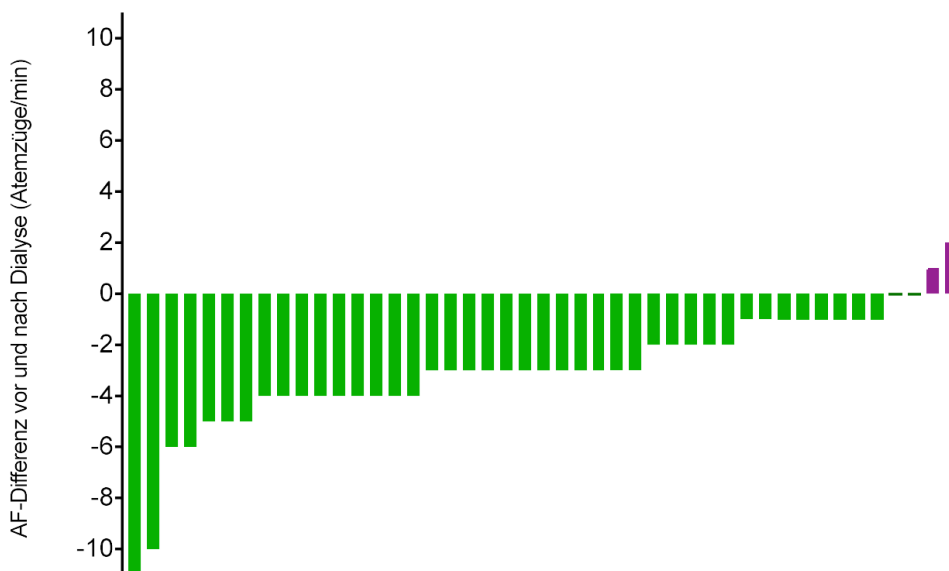


Abb. 18: Differenz aus den Atemfrequenzen nach und vor Dialyse jedes einzelnen Patienten, AF = Atemfrequenz

Der Anteil der Probanden mit einer AF ≤ 18 /min betrug vor Dialyse 52,2%, derjenigen mit einer AF > 18 /min 47,8%. Nach Dialyse wiesen nur noch 13,0% eine erhöhte AF auf, 87,0% atmeten 18 oder weniger Züge pro Minute (Abbildung 19).

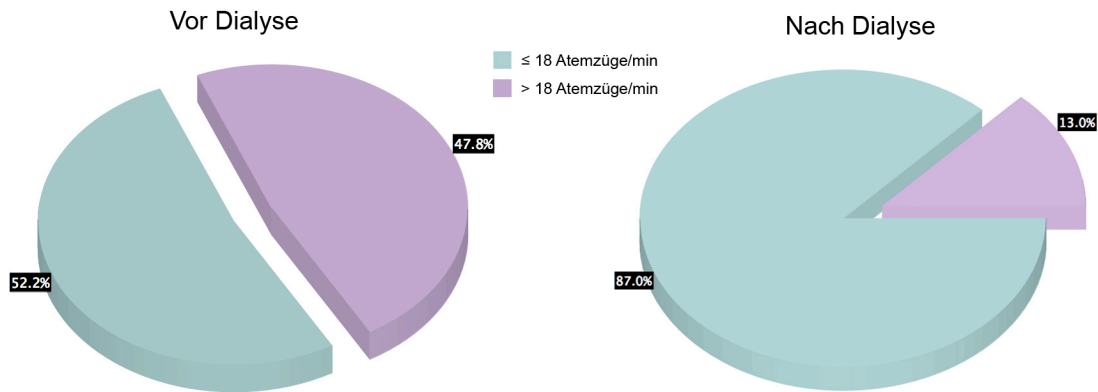


Abb. 19: Anteil der Probanden mit einer Atemfrequenz \leq bzw. > 18 /min vor und nach Dialyse

3.5 Korrelationen von Atemfrequenz und $p\text{CO}_2$

Vor Dialyse korrelierte $p\text{CO}_2$ bereits hochsignifikant mit der AF. Je niedriger der $p\text{CO}_2$ desto höher die AF: $r = -0,432$, $p = 0,003$. Nach der Dialyse blieb die hochsignifikante Korrelation bestehen: ($r = -0,449$, $p = 0,004$).

Tabelle 17 zeigt die Zusammenhänge zwischen $p\text{CO}_2$ und Atemfrequenz vor und nach der Dialyse.

Parameter	Korrelationskoeffizient nach Pearson, r	Signifikanz, zweiseitig getestet
$p\text{CO}_2$ – AF vor Dialyse	- 0,432	0,003
$p\text{CO}_2$ – AF nach Dialyse	- 0,449	0,004

Tabelle 17: Korrelation von Atemfrequenz und $p\text{CO}_2$ vor und nach der Dialyse

Die Abbildungen 20 und 21 stellen diese Korrelationen graphisch als Streudiagramm dar.

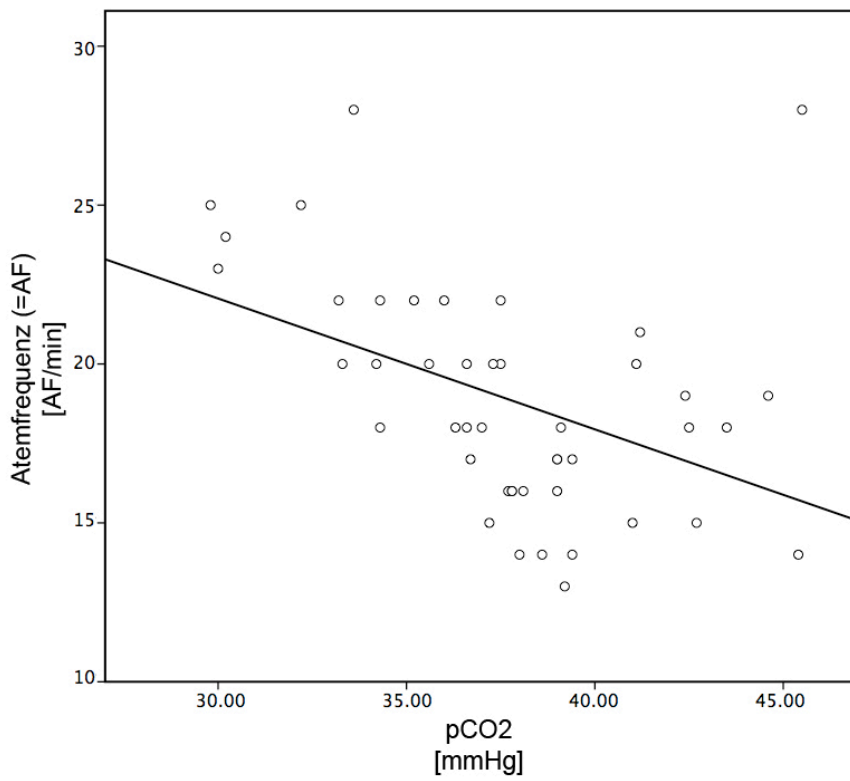


Abb. 20: **Korrelation von Atemfrequenz und pCO₂ vor Beginn der Dialyse**,
 AF = Atemfrequenz, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule

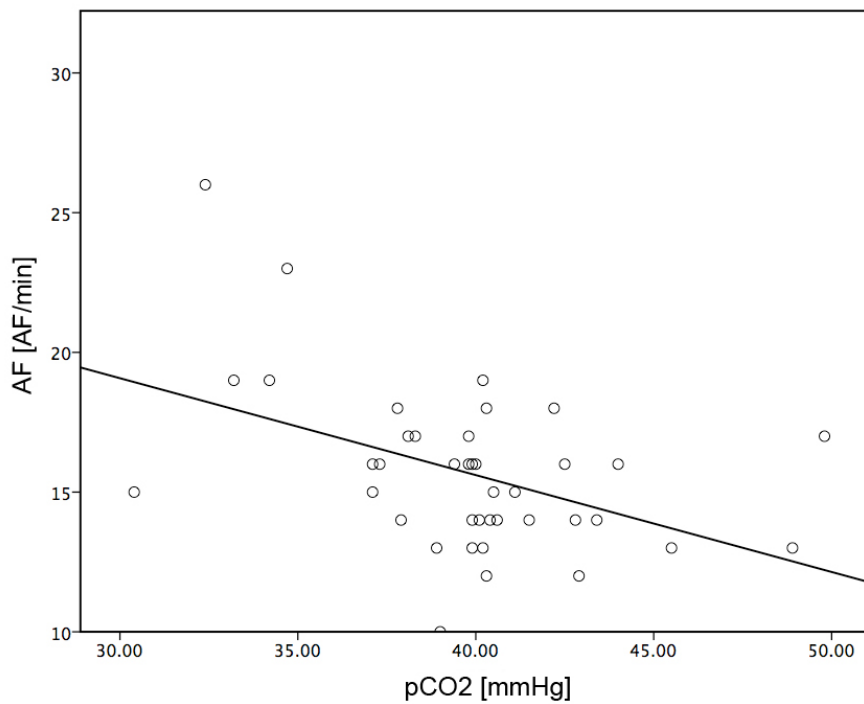


Abb. 21: **Korrelation von Atemfrequenz und pCO₂ nach Abschluss der Dialyse**,
 AF = Atemfrequenz, pCO₂ = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule

3.6 Varianz- und Regressionsanalysen

Einfluss des Geschlechts

Mithilfe von univariaten Varianzanalysen wurde der Einfluss des Geschlechts (32 männlich, 16 weiblich) auf die Blutgase und die Atemfrequenz getestet. So hatten Frauen zu Beginn mit 36,57 mmHg (SD = 4,49) einen niedrigeren pCO₂ und mit - 2,32 mmol/l (SD = 2,38) einen geringeren Base excess als die Männer. Bei den männlichen Probanden lag der pCO₂ mit 38,03 mmHg (SD = 3,41) und der BE bei - 1,42 mmol/l (SD = -2,17). Zu keinem Zeitpunkt ließ sich ein signifikanter Einfluss des Geschlechts zeigen ($p = > 0,05$).

Einfluss der Dialyseart

In 36 Fällen kam als Dialyseart die klassische Hämodialyse, in 12 Fällen die Hämodiafiltration zum Einsatz. In keiner der univariaten Varianzanalysen konnte ein signifikanter Einfluss der Dialyseart auf die Ausgangs- und Verlaufsp Parameter gezeigt werden.

Einfluss des Alters

Durch univariate lineare Regressionsanalysen wurde der Einfluss des Alters der Patienten (Mittelwert = 58,5 Jahre, SD = 17,2) überprüft. In Bezug auf die Atemfrequenz konnte zwar zum ersten Messzeitpunkt ($t = 0$) ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,036$) gesehen werden. Dieser war jedoch zu allen weiteren Messzeitpunkten nicht mehr darstellbar. Auch in Bezug auf die weiteren Parameter der BGA ergaben sich keine weiteren signifikanten Einflüsse durch das Alter.

Einfluss des Dialysealters

Das im Mittel bei 3,3 Jahren (SD = 2,4) liegende Dialysealter der Patienten zeigte in univariaten linearen Regressionsanalysen keine relevante Beeinflussung auf die Messparameter der Blutgasanalysen sowie die Atemfrequenz.

Einfluss des Körpergewichts

Bei Betrachtung der Zusammenhänge des absoluten Körpergewichts und der gemessenen Parameter vor Dialyse bzw. der gleichen Zusammenhänge nach Dialyse konnte mittels univariater linearer Regressionsanalysen kein Einfluss nachgewiesen werden. Betrachtete

man aber den Zusammenhang der Differenzen der AF vor und nach Dialyse mit den Differenzen des Körpergewichts vor und nach Dialyse ergab sich eine positive Korrelation bei $r = 0,332$. Das Signifikanzniveau wurde aber bei $p = 0,55$ verfehlt.

Einfluss der Ultrafiltration

Unter Ultrafiltration versteht man die Bewegung von Wasser durch eine semipermeable Membran aufgrund eines Druckgradienten. Diese Technik kommt in der Dialyse zum Ausschwemmen überschüssiger Flüssigkeitsmengen zum Einsatz. Sie wurde in dieser Studie bei einigen Patienten angewendet und dokumentiert. In Zusammenhang mit den hier gemessenen Parametern von Atmung und Blutgasen konnte in univariaten linearen Regressionsanalysen kein Zusammenhang gesehen werden.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Vitalparameter inkl. der Atemfrequenz bei 48 dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf während ihrer gesamten Dialyse gemessen. Zudem wurden vor, nach und stündlich während der Therapie Blutgasanalysen durchgeführt. Diese Studie soll zeigen wie CO_2 als Schlüsselement zwischen dem geschlossenen und offenen Teil des Bicarbonatpuffers dient und bei Dialysepatienten in signifikanter Wechselwirkung mit der Atmung steht. Dieser Effekt wurde in zahlreichen Studien aufgrund bekannter physiologischer Mechanismen vorausgesetzt aber bisher bei Dialysepatienten nicht ausreichend mit Grundlagendaten untermauert. Die vorliegenden Daten schaffen diese Grundlage und können darüber hinaus helfen weitere Phänomene wie z.B. der erhöhten Prävalenz des zentralen Schlaf-Apnoe-Syndroms bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung zu verstehen.

4.1 Ausprägung der metabolischen Azidose

Der Normbereich des pH-Wertes im menschlichen Blut liegt zwischen 7,35 und 7,45. Betrachtet man isoliert diese Grenzen bei den hier getesteten Patienten, liegen lediglich 6 von ihnen vor Dialyse im azidotischen Bereich mit einem $\text{pH} < 7,35$.

Im Rahmen der terminalen Nierenerkrankung kommt es zu einer einseitigen Einschränkung des normalerweise zweiseitig-offenen Bicarbonatpuffersystems. Mit zunehmend anfallenden H^+ -Ionen wird zur Pufferung Bicarbonat verbraucht. Somit kommt es zu einem primären Absinken der HCO_3^- -Konzentration und einer erst sekundären Erniedrigung des pH (Kraut und Madias, 2012), die in manchen Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium ersichtlich wird.

Bei Durchschau der Literatur lässt sich eine untere Normwertgrenze des HCO_3^- bei 22 mmol/l als eindeutiger Konsens definieren (Dobre et al., 2015, Mathur et al., 2006, Marano et al., 2016). Auch in den *Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure* (der amerikanischen *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality*

Initiative (NKF KDOQI) sollte die HCO_3^- -Konzentration eine Untergrenze von 22 mmol/l zum Schutz vor Folgen der metabolischen Azidose nicht unterschreiten (Kopple, 2001).

Beim hier getesteten Patientenkollektiv unterschritten 25% der Patienten (n=12) diese Grenze vor Dialysebeginn, weitere 21% (n=10) lagen nur knapp oberhalb dieser Grenze im Bereich von 22–23 mmol/l. Damit wiesen nach Kraut und Madias (2012) deutlich mehr Patienten eine azidotische Stoffwechsellage auf als es rein durch einen Blick auf den pH zu erkennen war. Ungefähr ein Drittel der hier untersuchten Patienten erhielt eine medikamentöse Bicarbonat-Substitution, sodass unbehandelt von einer noch höheren Prävalenz der metabolischen Azidose auszugehen ist. Es lässt sich schlussfolgern, dass stets die kombinierte Betrachtung von pH und HCO_3^- zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushaltes erfolgen sollte.

Durch die Dialyse stieg die HCO_3^- -Konzentration signifikant ($t = -17,768$, $p < 0,001$), sodass keiner der Patienten zum letzten Messzeitpunkt mehr unterhalb des Normbereichs lag (Abb. 15). Entsprechend der Rollen im Puffersystem zeigte sich stets eine hohe Signifikanz zwischen Bicarbonat und pH ($t=0$: $r = 0,698$, $p = < 0,001$, $t=4$: $r = 0,337$, $p = 0,029$). Erwartungsgemäß lag auch der pH am Ende der Dialyse bei keinem Patienten mehr unterhalb der Norm (Abb. 9).

4.2 Veränderungen der Atmung durch die Dialyse

In der Literatur finden sich unterschiedliche Normwertbereiche für die physiologische Atemfrequenz pro Minute in Ruhe beim erwachsenen Menschen. Für die Untergrenze herrscht ein Konsens bei 12/min, die Obergrenze wird meistens zwischen 16 - 20/min definiert (Tobin et al., 1983, Larsen, 2013, Pummer und Silbernagl, 2010). Für die hier durchgeführte Studie wurde somit ein mittlerer Normbereich von 12 – 18 Atemzügen/min gewählt.

Im Review *Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management* im Magazin *Nature* empfehlen Kraut und Madias (2010) zur Beurteilung des Säure-Base-Haushaltes auch die Ventilation zu betrachten. Neben der Diurese auf der einen Seite stellt die Atmung die andere offene Seite des Bicarbonatpuffersystems dar. Der Anfall von H^+ -Ionen triggert die Bildung von Kohlensäure und dessen konsekutiven Zerfall zu CO_2 und H_2O . Dies wiederum führt zu einer respiratorische Kompensation durch Hyperventilation (Pierce

et al., 1970), die zu einem ebenso schnellen Wiederabsinken des pCO₂ führt (Wiederseiner et al., 2004). Dadurch wird der pH-Wert korrigiert, sodass eine metabolische Azidose maskiert werden kann (Madias et al., 1977).

Die hier dargestellte Kausalkette innerhalb des Puffersystems spiegelt sich in den erhobenen Daten wider. Die Atemfrequenz korreliert signifikant mit dem pCO₂ (t=0: r = -0,432, p = 0,003, t = 4: r = -0,449, p = 0,004).

Es konnte gezeigt werden, dass circa 48% (n = 23) der Patienten zu Beginn der Dialyse in Ruhe bei einer Atemfrequenz von > 18/min hyperventilierten. Ebenfalls ca. 48% (n = 23) der Patienten wiesen eine niedrig-normwertige bzw. unterhalb der Norm befindliche HCO₃-Konzentration an t=0 auf. Dabei handelte es sich in 20 Fällen um dieselben Patienten, die auch hyperventilierten. Nach der Dialyse sank der Anteil der hyperventilierenden Patienten signifikant auf nur noch 13% (t= 8,309, p=<0,001).

Es muss kritisch berücksichtigt werden, dass bei den Probanden neben der Nierenerkrankung und der damit verbundenen Verschiebungen des Säure-Basen-Haushalts auch zahlreiche andere Gründe für eine Dysregulation der Atmung zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestanden haben können. Im Rahmen der Patientenakquise wurde zwar streng auf den Ausschluss der Patienten geachtet, die zusätzlich eine kardiale Erkrankung wie z.B. eine Herzinsuffizienz oder ein pulmonales Leiden wie eine Pneumonie oder COPD hatten. Trotzdem sollte beachtet werden, dass Komorbiditäten möglicherweise bei einigen Patienten bereits eine Rolle gespielt haben können noch bevor sie sicher diagnostiziert worden waren. So liegt z.B. eine normale kardiale Pumpfunktion laut dem Konsensus zwischen der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Cardiovascular Imaging* bereits dann vor, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion noch $\geq 52\%$ bei Männern bzw. $\geq 54\%$ bei Frauen ist (Lang et al., 2015). Zur Frage, ob bei Patienten, die im unteren Normwertbereich liegen, Veränderungen der Atmung auftreten, liegen nach Recherche bisher keine Daten vor. Für das Vorhandensein solcher Co-Faktoren spricht die Persistenz des Patiententeils von 13%, der auch nach erfolgter Dialyse weiterhin eine durchschnittliche Atemfrequenz von > 18/min aufwies. Betrachtet man diese 13% genauer ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zu anderen Einflussfaktoren wie Alter oder Gewicht des Patienten erkennen. Um den Einfluss solcher Co-Faktoren zu minimieren ist eine anschließende Studie mit schärferen Einschlusskriterien notwendig, in denen ausschließlich Probanden untersucht werden, die in jüngster Zeit eine unauffällige Echokardiographie und Lungenfunktionsprüfung absolviert haben.

Kritisch ist ebenfalls zu betrachten, dass eine mögliche Hyperventilation in Form einer tieferen statt einer hochfrequenten Atmung im hiesigen Studienmodell mittels des *Somnoscreen*-Messgeräts nicht erfasst werden konnte, da durch die Brustgurtmessung nur die Frequenz valide erfasst wird. Die Kußmaul'sche Atmung zeichnet sich eben durch eine erhöhte Atemtätigkeit bei normaler Frequenz aus (Kußmaul, 1874). Es ist wahrscheinlich, dass die reelle Ziffer hyperventilierender Patienten deshalb noch deutlich höher liegt, was die hier gewonnenen Daten zusätzlich bekräftigen würde. Dies ließe sich durch eine zusätzliche Messung des Atemzugvolumens und damit verbundener Errechnung des Atemminutenvolumens objektivieren.

Zusammenfassend konnte mit den hiesigen Daten eine Störung des physiologischen Atemmusters dokumentiert und in direkte Verbindung mit dem Säure-Base-Haushalt gebracht werden.

4.3 CO₂ – Bindeglied zwischen pH und Atmung

Verschiedene Autoren geben unterschiedliche Normbereiche für den CO₂-Partialdruck in der Blutgasanalyse an. In den meisten Fällen gibt es die Einigung auf einen Normbereich von 35 bis 45 mmHg (Proulx, 1999, Ak et al., 2006, Dimai et al., 2001) bzw. einen Mittelwert von 40 mmHg (Adrogué et al., 2009). Von einer Hypokapnie spricht man bei pCO₂ Konzentrationen < 35 mmHg. Für die Diskussion der hier erhobenen Ergebnisse wurden diese Grenzwerte angewandt.

In der hier durchgeführten Studie zeigten 25% der Probanden (n=12) eine Hypokapnie. Bei den übrigen 36 Patienten lag der pCO₂ zwar oberhalb der hypokapnie-definierenden Grenze. Zu 70% befand er sich aber in der unteren Hälfte des Normwertebereichs zwischen 35 und 40 mmHg. Nur 30% wiesen Werte in der oberen Hälfte zwischen 40 und 45 mmHg auf.

In Anbetracht der in der Literatur gängigen Normbereiche bzw. Mittelwerte lagen die Probanden meist im unteren Normbereich oder waren bereits *per definitionem* hypokapnisch. Somit kann bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung treffenderweise von einer Neigung zur Hypokapnie gesprochen werden, die dank der regelmäßigen Dialysen in den meisten Fällen nicht in eine Hypokapnie ausufert.

Die Verteilung änderte sich durch die Dialyse deutlich: Die Zahl der hypokapnischen Patienten halbierte sich auf 12,5%, diejenigen mit Partialdrücken in der oberen Normbereichshälfte stieg um mehr als das Doppelte auf 52,1% ($t=-5,285$, $p<0,001$). Zudem lässt sich eine deutlich geringere Streuung der Werte erkennen: nach der Dialyse liegen 75% der gemessenen $p\text{CO}_2$ in einem schmalen Rahmen zwischen 37 und 43 mmHg bei einem Mittelwert von 39,8 mmHg.

Insgesamt kann somit klar von einer Korrektur der Hypokapnie bzw. Hypokapnieneigung durch die Dialyse gesprochen werden. Als Bindeglied im Bicarbonatpuffersystem zwischen pH und Atmung konnte in dieser Studie eine signifikante negative Korrelation zwischen $p\text{CO}_2$ und Atemfrequenz einerseits ($t=0$: $r = - 0,432$, $p = 0,003$, $t=4$: $r = - 0,449$, $p = 0,004$) sowie pH andererseits ($t=0$: $r = - 0,607$, $p = < 0,001$, $t=4$: $r = - 0,829$, $p = < 0,001$) gezeigt werden.

Man kann davon ausgehen, dass sich die Neigung zur Hypokapnie mit Zunahme des zeitlichen Abstands zur letzten Dialyse verschärft. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Bicarbonatkonzentration nach dem langen Dialyseintervall am niedrigsten ist (John Gennari, 2010). Aus diesem Grund kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Patienten nach einem längeren Dialyseintervall auch die niedrigsten $p\text{CO}_2$ Werte aufweisen müssten. Die hier getesteten Probanden dialysierten dreimalig pro Woche, sodass nach den ersten beiden Terminen jeweils ein Tag bzw. nach dem dritten Termin zwei Tage Dialysepause entstehen. Zur Objektivierung und rascheren Akquise der Daten wurden ausschließlich Patienten nach einer kurzen Pause untersucht. Diesem Modell könnten in einer anschließenden Untersuchung die Daten von Patienten gegenübergestellt werden, die ausschließlich nach einem langen Dialyseintervall untersucht werden. Angelehnt an die hier erhobenen Daten wäre dann mit einem niedrigeren Mittelwert des CO_2 -Partialdrucks und einem höheren Mittelwert der Atemfrequenz bzw. des Atemminutenvolumens vor der Dialyse zu rechnen.

4.4 Das Schlaf-Apnoe-Syndrom bei terminaler Nierenerkrankung

Erstmalig beschrieben Millman et al. 1985 eine Häufung von Schlafapnoen bei Hämodialysepatienten. Weitere Studien bestätigten eine erhöhte Prävalenz für das Schlaf-Apnoe-Syndrom bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (Kimmel et al., 1989, Hallett et al., 1995, Zoccali et al., 2001). Neben der obstruktiven Schlafapnoe, deren Ursachen in zahlreichen Studien untersucht worden sind (siehe Kapitel 5.5.1), spielen auch zentrale Schlafapnoen bei der terminalen Nierenerkrankung eine große Rolle. Deutlich weniger Daten liegen zur Klärung der Genese der zentralen Apnoen vor (Dharia et al., 2015). Die bereits beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten helfen diesen Aspekt besser zu verstehen.

4.4.1 Obstruktive Schlafapnoen bei terminaler Nierenerkrankung

Die Niere steht im Zentrum der Regulation des menschlichen Wasserhaushaltes. Über Barorezeptoren der afferenten Arteriolen der Glomeruli, den natriumsensitiven Chemorezeptoren der Macula densa und β_1 -Rezeptoren der juxtaglomerulären Zellen erfolgt die Homöostase des hormonähnlichen Enzyms Renin und konsekutiv des Angiotensin-Aldosteron-Systems (Verbalis, 2003). Über Feedbackmechanismen wird die Retention des Primärharns gesteuert (Hall et al., 1990). Bei der terminalen Nierenerkrankung ist diese Homöostase gestört, als Folge kommt es zu Hypervolämie und Ödemen. Zusätzlich kann eine begleitende Herzinsuffizienz belastend sein, deren Prävalenz bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung deutlich erhöht ist (Foley et al., 1998).

Mit zunehmender Hypervolämie vor Dialyse nimmt die Dauer und Qualität des Schlafes ab (Abreo et al., 2017). Umgekehrt konnte bei Patienten, bei denen in den Nächten nach einer Hämodialyse mittels Impedanzmessungen eine signifikante Abnahme der Überwässerung zu verzeichnen war, auch eine signifikante Verringerung von obstruktiven Schlafapnoen gezeigt werden (Ogna et al., 2015). Außerdem korreliert die Dialysedauer signifikant mit der Dauer und Effektivität des Nachtschlafes. Verkürzt man die Dialysezeit

schiefen Probanden weniger, fragmentierter und gaben eine subjektive Abnahme der Schlafqualität an (Agarwal und Light, 2011).

Der Überschuss an interzellulärer Flüssigkeit kommt im Schlaf in Form einer kopfwärts gerichteten Flüssigkeitsverlagerung zur Geltung. Dabei verteilt sich die Ödemflüssigkeit, die sich tagsüber vor allem in den unteren Extremitäten ansammelt, während der horizontalen Schlafposition in den Thorax und Kopf (White und Bradley, 2013). Das hat insbesondere eine Flüssigkeitseinlagerung in die muskulären und bindegewebigen Wandstrukturen des Pharynx zur Folge. Dies schränkt nicht nur die Funktion der dilatierenden Muskulatur ein, sondern erhöht darüber hinaus auch den periluminalen Gewebedruck. Diese beiden Faktoren fördern durch direkte und indirekte Verringerung des Pharynxdurchmessers das Auftreten von Obstruktionen durch ein Kollabieren der Atemwege. White et al. beschrieben diesen Effekt als *nocturnal rostral fluid shift*. Dessen Ursachen werden in Abbildung 22 zusammengefasst.

Derselbe Effekt wird auch zur Klärung der Pathogenese des OSAS bei Herzinsuffizienz herangezogen (Yumino et al., 2010).

Es besteht die Möglichkeit, dass die durch White et al. beschriebenen Ödeme im Bereich des pharyngealen Interstitiums in der vorliegenden Studie bereits während der Dialyse verringert werden und es somit zu einer Erleichterung der Atmung kommt. Von einem identischen Effekt dieses *rostral fluidshifts* kann bei den hier untersuchten Patienten aber nicht unmittelbar ausgegangen werden. Im Gegensatz zu Whites Patienten, die bei Datenerhebung stets in einem flachen Bett schliefen, befanden sich die Probanden hier in einer Oberkörperhochlagerung von ca. 45 Grad oder in sitzender Position. Wie lange diese Ödeme nach Aufrichten des Körpers brauchen, um relevant abgefließen zu sein geht aus den Daten von White et al. nicht hervor. Somit kann eine mögliche flache Lagerung unmittelbar vor Dialyse nicht als sicherer Einflussfaktor beachtet werden. In weiteren Studien sollte trotzdem berücksichtigt werden, die Patienten als Vorbereitung auf die Messung bereits mit dem Oberkörper hoch zu lagern bzw. die Messergebnisse in verschiedenen Lagen zu vergleichen.

Zusammenfassend scheint ein multifaktorielles Geschehen aus Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes und Ausschwemmung von Ödemen für die Veränderung der Atmung ursächlich zu sein.

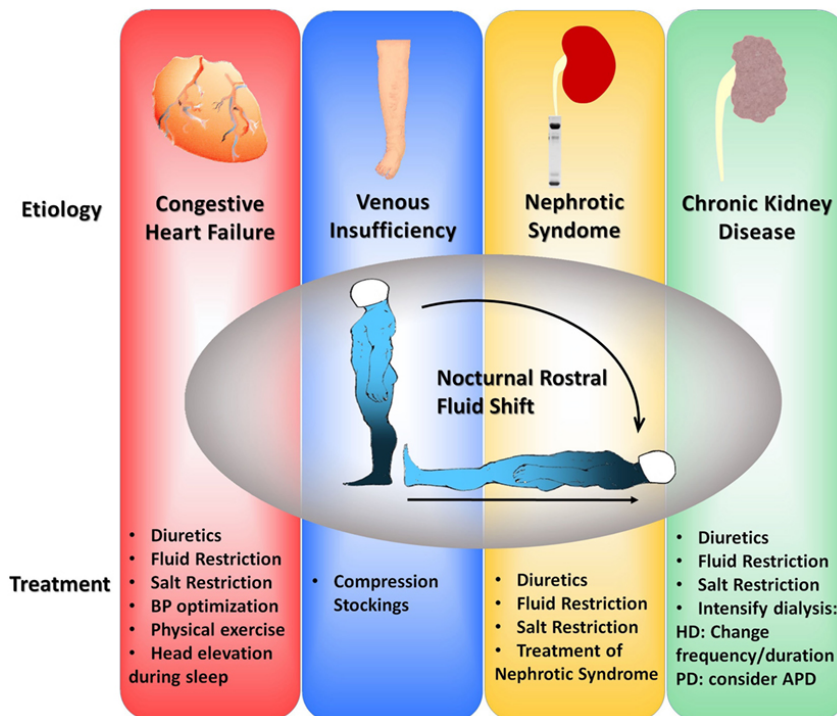


Abb. 22: Schematische Darstellung der Genese obstruktiver Apnoen bei terminaler Nierenerkrankung (aus *Fluid Redistribution in Sleep Apnea: Therapeutic Implications in Edematous State* mit freundlicher Genehmigung von *Caldin da Silva et al, 2018*),
 BP = *blood pressure* = Blutdruck, HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse, APD = Automatisierte Peritonealdialyse (nächtliche Peritonealdialyse)

4.4.2 Zentrale Schlafapnoen bei terminaler Nierenerkrankung

In einer Studie von Tada et al. konnten bei 41 von 119 Hämodialyse-Patienten, die Schlafapnoen aufwiesen, eine Prävalenz von 26% für rein zentrale Apnoen gezeigt werden (2007).

Im Zentrum der vermuteten Genese dieser zentralen Apnoen steht die Hyperventilation. Das Auftreten von Apnoen nach Hyperventilation wurde erstmalig 1862 von Rosenthal beschrieben und später wiederholt bestätigt (Head, 1889, Eldridge, 1973). Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde das Auftreten solcher Apnoen mit einer Erniedrigung des $p\text{CO}_2$ durch die Hyperventilation in Verbindung gebracht (Haldane und Priestley, 1905; (Douglas und Haldane, 1909, Henderson, 1910). Durch eine höhere Atemfrequenz kommt es zu einer Hypokapnie, die wie einleitend beschrieben direkten Einfluss auf das zentrale Atemzentrum hat. Fällt der CO_2 -Partialdruck unter den zur Atemstimulation notwendigen Schwellenwert setzt die Respiration zunächst aus. Durch den dadurch ausbleibenden Gasaustausch akkumuliert CO_2 solange, bis die notwendige Schwelle wieder überschritten wird.

Für eine Hyperventilation gibt es im Rahmen der terminalen Nierenerkrankung verschiedene Gründe: Zum einen spielt die metabolische Azidose bei terminaler Nierenerkrankung eine große Rolle. Wie zuvor beschrieben ist die Hyperventilation zur Elimination von CO_2 als offene Seite des Blut-Puffersystems ein physiologisches Mittel zur Verringerung der Azidose. So entstehen bei Dialysepatienten zwischen den Therapietagen eine Hypokapnie bzw. drohende Hypokapnie (Kapitel 5.3). Im Rahmen des Dialyseprozesses kommt es zu einer Normalisierung der Blutgase wie pCO_2 , pH, BE und HCO_3^- (Kirschbaum, 2003). Die beschriebenen Mechanismen werden in Abbildung 23 veranschaulicht.

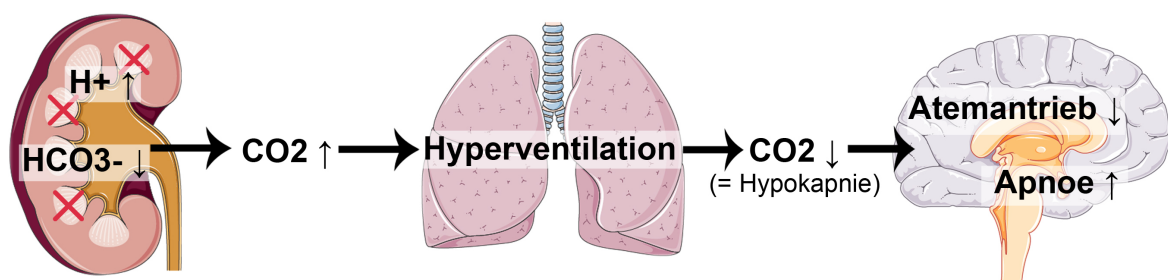


Abb. 23: Schematische Darstellung der Genese zentraler Apnoen bei terminaler Nierenerkrankung

(Quelle der einzelnen Grafiken: <https://smart.servier.com>),

H^+ = Wasserstoff, HCO_3^- = Bicarbonat, CO_2 = Kohlenstoffdioxid

Zum anderen führt die bereits zur Erklärung der Obstruktionen erwähnte nächtliche rostrale Flüssigkeitsverlagerung zu einer Hyperventilation. Diese verursacht eine Flüssigkeitseinlagerung auch in das Interstitium der Lungen, wo es auf Ebene der Alveolen durch Stimulation von Dehnungsrezeptoren, den sog. J-Rezeptoren, zu einer Hyperventilation kommt (Paintal, 1973, Solin et al., 1999). Diese Kaskade wird in Abbildung 24 dargestellt.

Verstärkend kommt hinzu, dass bei vielen Dialysepatienten eine begleitende Linksherzinsuffizienz besteht (Yumino et al., 2010), die durch Rückstau des Blutes in den pulmonalen Kreislauf zu einer weiteren Erhöhung des pulmonalen interstitiellen Drucks und damit konsekutiv zu einer Hyperventilation führt (Guazzi und Borlaug, 2012).

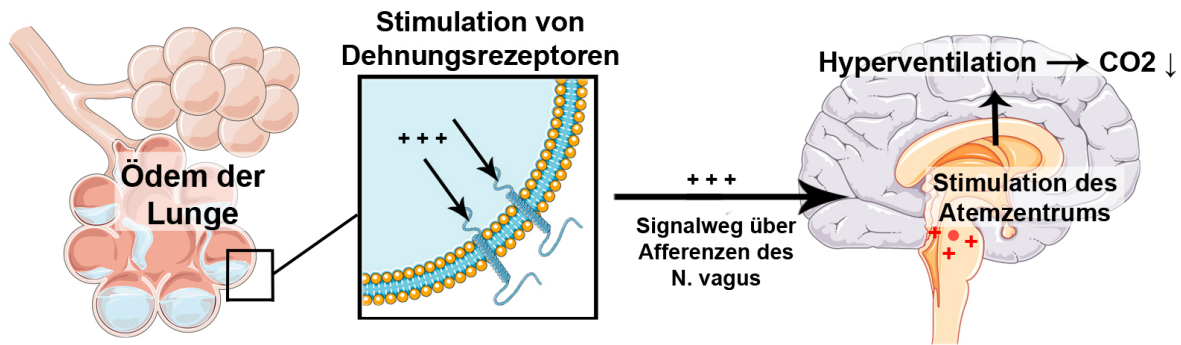


Abb. 24: Schematische Darstellung der Genese einer Hypokapnie durch Ödeme der Lunge bei terminaler Nierenerkrankung (Quelle der einzelnen Grafiken: <https://smart.servier.com>), CO₂ = Kohlenstoffdioxid

4.5 Einfluss der Hyperventilation auf die Prävalenz von Apnoen

Tada et al. zeigten, dass die Prävalenz für rein zentraler Apnoen bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung bei 26% der Probanden lag. In ihren polysomnographischen Untersuchungen von 30 Patienten mit vermehrten Apnoen konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen pCO₂ und zentralen Apnoen ermittelt werden ($r = -0,388$, $p < 0,05$). Hierbei wurde jedoch pro Patienten nur eine einzige Blutentnahme durchgeführt. Die in der vorliegenden Studie durch engmaschige stündliche Blutgasanalysen unter Dialyse gewonnenen Erkenntnisse untermauern die Daten von Tada et al. und helfen die Hypokapnie und Hyperventilation als Auslöser von Apnoen zu identifizieren.

Bereits 1993 zeigten Naughton et al., dass es bei hyperventilierenden Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung aufgrund einer Herzinsuffizienz zu zentralen Apnoen kommt und brachten dies mit einer Erniedrigung des pCO₂ in Verbindung.

Johnston et al. beschrieben 2015 zentrale Schlafapnoen bei Kindern mit verhaltensbedingter Hyperventilation. Nach Atemtrainings kam es zu einem deutlichen Rückgang der Apnoen.

In der vorliegenden Studie konnte eindeutig sowohl das vermehrte Auftreten von Hyperventilation bei Dialysepatienten als auch eine Besserung durch den Dialyseprozess gezeigt werden. Es bestehen signifikante Korrelationen zum pCO₂, der wiederum signifikant mit dem pH korrelierte (Kapitel 4).

Durch weitere anschließende Studien könnten die hier gewonnen Erkenntnisse vertieft werden. Die Patienten befanden sich während dieser Untersuchungen meist im wachen Zustand, weil die Dialyse in der Tageszeit erfolgte. Eine bessere Beurteilung einer möglichen Abnahme von Apnoen im Schlaf könnte durch Untersuchungen im Rahmen von nächtlichen Dialysen erzielt werden. Zur Verringerung des Einflussfaktors des *rostral fluid shifts* könnte dabei auf eine Oberkörperhochlagerung geachtet werden. Auch wäre es möglich den Dialysepatienten in der Nacht vor und in der Nacht nach einer Dialyse in einem Schlaflabor mit besonderem Augenmerk auf das Auftreten zentraler Apnoen zu untersuchen. Ein Rückgang von obstruktiven Apnoen in der Nacht nach der Dialyse wurde bereits nachgewiesen (Ogna et al., 2015). Entsprechend der vorliegenden Arbeit ist auch mit einem Rückgang bzw. Verschwinden von zentralen Apnoen in der Nacht nach Dialyse zu rechnen.

4.6 Therapeutische Konsequenzen

Die vorliegenden Daten belegen die respiratorische Kompensation der azidotischen Stoffwechsellage bei Patienten mit Nierenersatztherapie. Bei einigen Patienten ließ sich eine unzureichende Kompensation mit Hypokapnie trotz Hyperventilation zeigen. Insbesondere solche Patienten haben ein erhöhtes Risiko für nächtliche Apnoen und sollten rechtzeitig schlafmedizinisch untersucht werden. Schlafstörungen bei Dialysepatienten, insbesondere das Schlaf-Apnoe-Syndrom, führen zu zahlreichen sekundären Komplikationen bzw. verschlimmern bereits bestehende Ko-Morbiditäten. Daraus resultieren eine deutlich erhöhte Mortalität und eine Abnahme der Lebensqualität. Um rechtzeitig zu intervenieren, können kurative und symptomatische Therapien erwogen werden.

Die aufwändigste aber effektivste Behandlung ist die Nierentransplantation. Im Jahr 1992 beschrieben erstmals Langevin et al. bei zwei Patienten eine vollständige Heilung des Schlaf-Apnoe-Syndroms durch die Nierentransplantation. In weiteren Arbeiten konnte diese Erkenntnis untermauert werden (Auckley et al., 1999, Stepanski et al., 1995). Entsprechend der Daten der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) von 2018 erhielten jedoch von ca. 7500 Patienten, die auf eine Nierentransplantation warteten, jährlich nur ca. 2000 ein Spenderorgan. Die durchschnittliche Wartezeit betrug ca. 6 Jahre.

Daher sind weniger aufwendige Therapien notwendig, um sekundäre Komplikationen bis zum Erhalt eines Spenderorgans zu vermeiden.

Um das Auftreten einer azidotischen Stoffwechsellage zu vermeiden, kann ein kausaler Therapieansatz darin bestehen, frühzeitig die endogene Produktion von H^+ -Ionen so zu verringern, dass eine kompensatorische Hyperventilation weniger notwendig wird. Hierbei könnte die Ernährung, insbesondere die Proteinzufuhr eine wichtige Rolle spielen. Wie im Kapitel 1.2 beschrieben entsteht beim Proteinabbau Ammonium (NH_4^+) entsprechend eines Verhältnisses von 1 mmol H^+ -Ionen pro Gramm Nahrungsprotein (Misra, 2016). Der physiologische Umbau von NH_4^+ in der Leber zu Harnstoff und die Ausscheidung über die Niere (McDermott et al., 1957) sind bei terminaler Nierenerkrankung gestört, sodass Säuren im Blut akkumulieren. Durch Einhaltung einer proteinarmen Diät könnte also das Maß einer Azidose und das kompensatorische Abatmen von CO_2 verringert werden. Mit einer solchen Diät gehen aber wiederum Nachteile wie z.B. die Gefahr einer Hypalbuminämie mit Verschlimmerung der Ödeme einher. Nichtsdestotrotz sollte bei Patienten mit Nierenerkrankung und SAS ein besonderes Augenmerk auf die Ernährung gerichtet werden. Individuell könnte nach Abwägung der Vor- und Nachteile durch eine Ernährungsoptimierung eine Symptombesserung erreicht werden.

Als weiteres Mittel gegen die Azidose hat sich die Substitution von Bicarbonat etabliert, weil dadurch eine Verbesserung der Insulinsensitivität (Reaich et al., 1995), eine Zunahme der Muskelmasse (Graham et al., 1997), eine Verringerung der Osteopenie (Lefebvre et al., 1989) und eine Abnahme der Mortalität erreicht werden konnte (Bommer et al., 2004). Die vorliegende Studie zeigt zudem eine Normalisierung der Ventilation durch Korrektur der Azidose. Allerdings liegen widersprüchliche Daten vor, welche Bicarbonatkonzentrationen optimalerweise anzustreben sind. In der *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)* konnte gezeigt werden, dass eine moderate Azidose vor Dialyse mit einem HCO_3^- von 20-22 mmol/l mit einem besseren Ernährungsstatus und einer niedrigeren Mortalität gegenüber einer normalen Konzentration von 24 mmol/l assoziiert ist (Bommer et al., 2004). Diese Daten stehen im Widerspruch zur Empfehlung der NKF KDOQI eine Bicarbonatkonzentration von > 22 mmol/l einzuhalten. Der Datenlage nach scheint es einen sehr schmalen optimalen Bereich für die HCO_3^- -Konzentration zu geben. In der vorliegenden Studie lag die Konzentration des Bicarbonats vor Start des Hämodialyse durchschnittlich bei 23,4 mmol/l und somit oberhalb des in der DOPPS als günstig angesehenen Bereichs. Eine pauschale Erhöhung der Bicarbonatkonzentration wäre somit zwar mit einer Normalisierung der Ventilation und Abnahme zentraler Apnoen verbunden.

Sie ist aber im Gesamtbild bei vielen Patienten aufgrund einer erhöhten Mortalität, insbesondere im Bereich > 27 mmol/l entsprechend DOPPS, nicht erstrebenswert. Nichtsdestotrotz könnte eine angepasste Substitution in Einzelfällen oder im langen Dialyseintervall individuell Vorteile bringen.

Als weiteren kausalen Therapieansatz ist es naheliegend die Hypothese aufzustellen, dass betroffene Patienten von einem engmaschigeren Dialyseregime profitieren würden. Hanly und Pierratos konnten 2001 zeigen, dass sich Schlaf-Apnoen durch regelmäßigeren nächtliche Dialysen verringerten. In einer Studie von Molina Ordas et al. ließ sich bei Umstellung der Dialysefrequenz von 3 auf 4 Termine pro Woche eine Verbesserung des Blutdrucks, ein stabileres Gewicht und eine Verringerung der Ultrafiltrationszeit und notwendigen Medikamente erzielen. Eine randomisierten Studie der amerikanischen *FHN-Trial-Group* mit 245 Patienten konnte 2010 zeigen, dass durch die Steigerung der Frequenz von 3 auf 6 Dialysen pro Woche ein deutlicher Rückgang der Mortalität und Links-Herz-Belastung erzielt werden kann. Insbesondere im Anschluss an das lange Intervall wurde ein erhöhtes Risiko für Komplikationen beobachtet. In einer retrospektiven Analyse mit 32065 Hämodialysepatienten des amerikanischen *End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project* wurde gezeigt, dass insbesondere der Tag nach dem langen Intervall mit einer höheren allgemeinen Mortalität, kardiovaskulären Mortalität und Aufnahme zur stationären Behandlung assoziiert ist (Foley et al., 2011). Auch weitere Studien bestätigen diese Nachteile des konventionellen Dialyseregimes (Bleyer et al., 1999, Zhang et al., 2012, Krishnasamy et al., 2013). In Anbetracht dieser Analysen ist auch von einer Verschlechterung der Atmung und einer Zunahme von Apnoen zu diesem Zeitpunkt auszugehen. Diesen Aspekten muss gegenübergestellt werden, dass eine Erhöhung der Dialysefrequenz mit vermehrten terminlichen und körperlichen Belastungen für die Patienten verbunden ist. Komplementär konnte die *FHN-Trial-Group* in der oben genannten Studie keine Verringerung der Rate von Depressionen durch vermehrte Dialysen verzeichnen. Es könnte jedoch erwogen werden Patienten, mit erhöhter Komplikationsrate wie z.B. einem ausgeprägten Schlaf-Apnoe-Syndrom, gezielt auf eine höhere Dialysefrequenz einzustellen.

Sollten die kausalen Therapien nicht ausreichen müssen Schlafapnoen symptomatisch behandelt werden. Therapieverfahren der Wahl ist die kontinuierliche Überdruckbeatmung (*Continuous Positive Airway Pressure, CPAP*). Hierbei erhält der Patient ein CPAP-Gerät mit Nasen- bzw. Gesichtsmaske, über das im Schlaf durch Erzeugung eines Überdrucks ein Kollaps der oberen Atemwege verhindert wird (Sullivan et al., 1981).

Zahlreiche zuvor beschriebene sekundäre Krankheiten können durch eine effektive CPAP-Therapie verringert bzw. verhindert werden. Durch CPAP kommt es zu einem Absinken des Blutdrucks (Becker et al., 2003), einem Rückgang von Herzrhythmusstörungen (Harbison et al., 2000, Grimm et al., 2000) und einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (Bradley et al., 1992, Kaneko et al., 2003). Zudem führt die Behandlung von Apnoen durch CPAP zu Verringerung von Tagesmüdigkeit (Bennett et al., 1999) und dadurch zur konsekutiven Abnahme von Sekundenschlaf und Unfällen (George, 2001). Insgesamt kann unter CPAP Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität (Meslier et al., 1998, Antic et al., 2011) und ein Rückgang von Depressionen (Kawahara et al., 2005) gemessen werden. Darüber hinaus hat die CPAP-Therapie eine antiinflammatorische Wirkung, die sich in einer Verbesserung der Entzündungsparameter CRP und IL-6 widerspiegelt (Yokoe et al., 2003).

5 Schlussfolgerungen

Durch die vorliegende klinische Studie konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung durch die Dialyse zu einem Ausgleich der metabolischen Azidose, Verbesserung der Blutgase und der Atemfrequenz kommt. Die Hypothese, dass diese Patienten zu einer Hypokapnie neigen, konnte bestätigt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Dialysepatienten durch die Hypokapnie im Schlaf immer wieder unter die CO₂-Triggerschwelle des Atemzentrums fallen. Aus der Unterschreitung dieser Schwelle resultieren zentrale Apnoen.

Kombiniert mit den multifaktoriell bedingten obstruktiven Apnoen leiden niereninsuffiziente Patienten vermehrt unter dem Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS). Das SAS hat bereits bei nierengesunden Patienten zahlreiche Folgen wie z.B. Tagesmüdigkeit, Sekundenschlaf, Unfälle, Kopfschmerzen und arteriellen Hypertonus. Insbesondere letzterer kann bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung und bereits bestehender Hypertonie zu einer weiteren Erhöhung des Blutdrucks führen, die dann in eine therapieresistente Hypertonie mündet (Aziz und Chaudhary, 2017). In Anbetracht der in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse sollten Patienten mit terminaler Nierenerkrankung frühzeitig auf das SAS gescreent und rechtzeitig therapiert werden, vor allem weil ein schlecht eingestellter Hypertonus zu weiteren sekundären Schäden an multiplen Organen führen kann (Whelton et al., 2018). In der nächsten Leitlinie des ICSD-3 sollten die Kriterien zur Diagnosestellung eines SAS zusätzlich um die terminale Nierenerkrankung ergänzt werden.

Therapeutisch wurde bei SAS vor allem die nächtliche CPAP-Atemunterstützung erfolgreich etabliert. Mit Berücksichtigung der vorliegenden Daten sollten mit Hinblick auf die zentrale Komponente des SAS ein Augenmerk auf die Verringerung der azidotischen Stoffwechsellage und Hyperventilation zwischen den Dialyseterminen gelegt werden. So könnte eine Häufung zentraler Apnoen im Screening darauf hindeuten, dass die Therapie mit Bicarbonat optimiert werden sollte, um ein pH-Niveau im Normbereich zu halten. Wie die DOPPS zeigt sollte diese Maßnahme aber nur bei Patienten mit sehr niedrigen HCO₃⁻-Konzentrationen in Erwägung gezogen werden. Möglicherweise ist den medikamentösen Maßnahmen eine Steigerung der Dialysefrequenz als Therapie überlegen, da sie insgesamt zu einer Verringerung der Mortalität führt. Der zu erwartende Rückgang zentraler Apnoen

durch häufigere Dialysen muss aber erst in weiteren klinischen Studien erörtert werden. Aufgrund der höheren terminlichen Belastung für die Patienten, sollte den Vorteilen häufigerer Dialysen individuell auch die Möglichkeit einer symptomatischen Behandlung mittels CPAP-Atemunterstützung gegenübergestellt werden.

Aufbauend auf den hiesigen Ergebnissen sollten weitere Untersuchungen angeschlossen werden. In dieser Studie wurden Apnoen nicht aktiv detektiert, da die Dialyse beim wachen Patienten durchgeführt wurde. In einer folgenden Studie sollten im Rahmen nächtlicher Hämodialysen Apnoen gemessen und deren zu erwartender Rückgang beobachtet werden. Darüber hinaus können die hier gewonnen Erkenntnisse durch eine Verfeinerung der Einschlusskriterien weiter bestärkt werden z.B. indem vor der Messung mittels zusätzlicher Echokardiographie eine relevante Herzinsuffizienz ausgeschlossen wird.

Zusammenfassend sollte bei Dialysepatienten mit Atemdysregulationen ein Augenmerk auf den Säure-Basen-Haushalt, die Ernährung und weitere z.B. kardiale Ko-Morbiditäten gelegt werden, um individuell Therapieoptionen abwägen und anbieten zu können. Aufgrund der möglichen Heilung der terminalen Nierenerkrankung und somit auch der Atemdysregulationen ist die Nierentransplantation als Goldstandard der kausalen Therapie am wirkungsvollsten.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABREO, A. P., DALRYMPLE, L. S., CHERTOW, G. M., KAYSEN, G. A., HERZOG, C. A. & JOHANSEN, K. L. 2017. Predialysis volume overload and patient - reported sleep duration and quality in patients receiving hemodialysis. *Hemodialysis International*, 21, 133-141.
- ADROGUÉ, H. J., GENNARI, F. J., GALLA, J. H. & MADIAS, N. E. 2009. Assessing acid–base disorders. *Kidney international*, 76, 1239-1247.
- AGARWAL, R. & LIGHT, R. P. 2011. Sleep and activity in chronic kidney disease: a longitudinal study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6, 1258-1265.
- AK, A., OGUN, C. O., BAYIR, A., KAYIS, S. A. & KOYLU, R. 2006. Prediction of arterial blood gas values from venous blood gas values in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 210, 285-290.
- ANTIC, N. A., CATCHESIDE, P., BUCHAN, C., HENSLEY, M., NAUGHTON, M. T., ROWLAND, S., WILLIAMSON, B., WINDLER, S. & MCEVOY, R. D. 2011. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*, 34, 111-119.
- AUCKLEY, D. H., SCHMIDT-NOWARA, W. & BROWN, L. K. 1999. Reversal of sleep apnea hypopnea syndrome in end-stage renal disease after kidney transplantation. *American journal of kidney diseases*, 34, 739-744.
- AZIZ, F. & CHAUDHARY, K. 2017. The triad of sleep apnea, hypertension, and chronic kidney disease: a spectrum of common pathology. *Cardiorenal medicine*, 7, 74-82.
- BALLA, S., NUSAIR, M. B. & ALPERT, M. A. 2013. Risk factors for atherosclerosis in patients with chronic kidney disease: recognition and management. *Current opinion in pharmacology*, 13, 192-199.
- BARBÉ, F., PERICÁS, J., MUÑOZ, A., FINDLEY, L., ANTÓ, J. M., AGUSTÍ, A. G. & DE LLUC JOAN, M. 1998. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome: an epidemiological and mechanistic study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158, 18-22.
- BECKER, H. F., JERRENTROP, A., PLOCH, T., GROTE, L., PENZEL, T., SULLIVAN, C. E. & PETER, J. H. 2003. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *circulation*, 107, 68-73.

BENNETT, L. S., BARBOUR, C., LANGFORD, B., STRADLING, J. R. & DAVIES, R. J. 1999. Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159, 1884-1890.

BENZ, R. L., PRESSMAN, M. R., HOVICK, E. T. & PETERSON, D. D. 2000. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *American Journal of Kidney Diseases*, 35, 1052-1060.

BERGOFSKY, E., TURINO, G. & FISHMAN, A. 1959. Cardiorespiratory failure in kyphoscoliosis. *Medicine*, 38, 263-318.

BLAGG, C. R. 2011. The 50th anniversary of long-term hemodialysis: University of Washington Hospital, March 9th, 1960.

BLEYER, A. J., RUSSELL, G. B. & SATKO, S. G. 1999. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney international*, 55, 1553-1559.

BOMMER, J., LOCATELLI, F., SATAYATHUM, S., KEEN, M. L., GOODKIN, D. A., SAITO, A., AKIBA, T., PORT, F. K. & YOUNG, E. W. 2004. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases*, 44, 661-671.

BRADLEY, T. D., HOLLOWAY, R. M., MCLAUGHLIN, P. R., ROSS, B. L., WALTERS, J. & LIU, P. P. 1992. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*, 145, 377-382.

BRICKER, N. S., MORRIN, P. A. & KIME JR, S. W. 1960. The pathologic physiology of chronic Bright's disease: An exposition of the "intact nephron hypothesis". *The American journal of medicine*, 28, 77-98.

BROWN, D. & WAGNER, C. A. 2012. Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23, 774-780.

BROWN, R., COHEN, I. & NOBLE, D. 1978. The interactions of protons, calcium and potassium ions on cardiac Purkinje fibres. *The Journal of physiology*, 282, 345-352.

CHERVIN, R. D. 2000. Sleepiness, Fatigue, Tiredness, and Lack of Energy in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 118, 372-379.

CHIODI, H. 1957. Respiratory adaptations to chronic high altitude hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 10, 81-87.

COCKCROFT, D. W. & GAULT, M. H. 1976. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine°. *Nephron*, 16, 31-41.

- COHEN, M. I. 1979. Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal. *Physiological Reviews*, 59, 1105-1173.
- COLLINS, A. J., HAO, W., XIA, H., EBBEN, J. P., EVERSON, S. E., CONSTANTINI, E. G. & MA, J. Z. 1999. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 34, 1065-1074.
- CORESH, J., ASTOR, B. C., GREENE, T., EKNOYAN, G. & LEVEY, A. S. 2003. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases*, 41, 1-12.
- DE BRITO-ASHURST, I., VARAGUNAM, M. & RAFTERY, M. 2005. The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrology*, 10, A248.
- DELMEZ, J. A. & SLATOPOLSKY, E. 1992. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 19, 303-317.
- DHARIA, S. M., UNRUH, M. L. & BROWN, L. K. Central sleep apnea in kidney disease. *Seminars in nephrology*, 2015. Elsevier, 335-346.
- DIMAI, H. P., DOMEJ, W., LEB, G. & LAU, K. H. W. 2001. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16, 2132-2141.
- DOBRE, M., YANG, W., PAN, Q., APPEL, L., BELLOVICH, K., CHEN, J., FELDMAN, H., FISCHER, M. J., HAM, L. & HOSTETTER, T. 2015. Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Journal of the American Heart Association*, 4, e001599.
- DOUGLAS, C. G. & HALDANE, J. 1909. The causes of periodic or Cheyne - Stokes breathing. *The Journal of physiology*, 38, 401-419.
- DRISCOLL, D. F., BISTRAN, B. R., JENKINS, R. L., RANDALL, S., DZIK, W. H., GERSON, B. & BLACKBURN, G. L. 1987. Development of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. *Critical care medicine*, 15, 905-908.
- DUNGER, D. B., SPERLING, M. A., ACERINI, C. L., BOHN, D. J., DANEMAN, D., DANNE, T. P., GLASER, N. S., HANAS, R., HINTZ, R. L. & LEVITSKY, L. L. 2004.

European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*, 113, e133-e140.

EINHORN, L. M., ZHAN, M., WALKER, L. D., MOEN, M. F., SELIGER, S. L., WEIR, M. R. & FINK, J. C. 2009. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Archives of internal medicine*, 169, 1156-1162.

ELDRIDGE, F. L. 1973. Posthyperventilation breathing: different effects of active and passive hyperventilation. *Journal of applied physiology*, 34, 422-430.

EPSTEIN, A. A. 1917. Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous Nephritis: Method for its Allevation. . *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)*, 154, 638.

EUSTACE, J. A., ASTOR, B., MUNTNER, P. M., IKIZLER, T. A. & CORESH, J. 2004. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney international*, 65, 1031-1040.

EVENEPOEL, P., DAENEN, K., BAMMENS, B., CLAES, K., MEIJERS, B., NAESENS, M., SPRANGERS, B., KUYPERS, D. & LERUT, E. 2015. Microscopic nephrocalcinosis in chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30, 843-848.

FOLEY, R. N., GILBERTSON, D. T., MURRAY, T. & COLLINS, A. J. 2011. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 365, 1099-1107.

FOLEY, R. N., PARFREY, P. S. & SARNAK, M. J. 1998. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 32, S112-S119.

FONTAN, M. P., RODRÍGUEZ-CARMONA, A., GARCÍA-NAVEIRO, R., ROSALES, M., VILLAVERDE, P. & VALDÉS, F. 2005. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, 25, 274-284.

FOREMAN, J. W. 2019. Fanconi syndrome. *Pediatric Clinics*, 66, 159-167.

FRANCH, H. & MITCH, W. 1998. Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 9, S78-81.

FRANCH, H. A., RAISSI, S., WANG, X., ZHENG, B., BAILEY, J. L. & PRICE, S. R. 2004. Acidosis impairs insulin receptor substrate-1-associated phosphoinositide 3-kinase signaling in muscle cells: consequences on proteolysis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 287, F700-F706.

- FRANKLIN, K. A. & LINDBERG, E. 2015. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of thoracic disease*, 7, 1311.
- FREI, U. & SCHOBER-HALSTENBERG, H. 2005. Nierenersatztherapie in Deutschland. *Bericht über dialysebehandlung und nierentransplantation in Deutschland*, 2006, 1-42.
- FU, Y., XIA, Y., YI, H., XU, H., GUAN, J. & YIN, S. 2017. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep and Breathing*, 21, 181-189.
- FULOP, M. 1976. The ventilatory response in severe metabolic acidosis. *Clinical Science*, 50, 367-373.
- GABOW, P. A., ANDERSON, R. J., POTTS, D. E. & SCHRIER, R. W. 1978. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Archives of internal medicine*, 138, 1481-1484.
- GAFTER, U., BESSLER, H., MALACHI, T., ZEVIN, D., DJALDETTI, M. & LEVI, J. 1987. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 45, 207-210.
- GALLA, J. H. 2000. Metabolic alkalosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11, 369-375.
- GARBARINO, S., DURANDO, P., GUGLIELMI, O., DINI, G., BERSI, F., FORNARINO, S., TOLETONE, A., CHIORRI, C. & MAGNAVITA, N. 2016. Sleep apnea, sleep debt and daytime sleepiness are independently associated with road accidents. A cross-sectional study on truck drivers. *PLoS One*, 11.
- GARPESTAD, E., KATAYAMA, H., PARKER, J. A., RINGLER, J., LILLY, J., YASUDA, T., MOORE, R. H., STRAUSS, H. W. & WEISS, J. W. 1992. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *Journal of Applied Physiology*, 73, 1743-1748.
- GEORGE, C. F. 2001. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*, 56, 508-512.
- GIRNDT, M., TROCCHI, P., SCHEIDT-NAVE, C., MARKAU, S. & STANG, A. 2016. The prevalence of renal failure: results from the German health interview and examination survey for adults, 2008–2011 (DEGS1). *Deutsches Ärzteblatt International*, 113, 85.
- GLASSOCK, R. J. 2004. The rising tide of end-stage renal disease: what can be done? *Journal of Clinical and Experimental Nephrology*, 8, 291-296.

GOTTLIEB, D., YENOKYAN, G., NEWMAN, A., CONNOR, G. & PUNJABI, N. 2010. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation*, 122, 352-360.

GOTTSCHALK, C. W. & FELLNER, S. K. 1997. History of the science of dialysis. *American journal of nephrology*, 17, 289-298.

GRAHAM, K. A., REAICH, D., CHANNON, S. M., DOWNIE, S. & GOODSHIP, T. 1997. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8, 632-637.

GREENBERG, A. J., MCNAMARA, H. & MCCRORY, W. W. 1966. Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *The Journal of pediatrics*, 69, 610-618.

GRIMM, W., KOEHLER, U., FUS, E., HOFFMANN, J., MENZ, V., FUNCK, R., PETER, J. H. & MAISCH, B. 2000. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *American Journal of Cardiology*, 86, 688-692.

GROUP, F. T. 2010. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *New England Journal of Medicine*, 363, 2287-2300.

GUAZZI, M. & BORLAUG, B. A. 2012. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*, 126, 975-990.

GUILLEMINAULT, C., HILL, M. W., SIMMONS, F. B. & DEMENT, W. C. 1978. Obstructive sleep apnea: Electromyographic and fiberoptic studies. *Experimental Neurology*, 62, 48-67.

GUILLEMINAULT, C., TILKIAN, A. & DEMENT, W. C. 1976. The Sleep Apnea Syndromes. *Annual Review of Medicine*, 27, 465-484.

GUSBETH-TATOMIR, P., BOISTEANU, D., SEICA, A., BUGA, C. & COVIC, A. 2007. Sleep disorders: a systematic review of an emerging major clinical issue in renal patients. *International urology and nephrology*, 39, 1217-1226.

HAAS, G. 1925. Versuche der blutauswaschung am lebenden mit hilfe der dialyse. *Journal of Molecular Medicine*, 4, 13-14.

HALDANE, J. S. & PRIESTLEY, J. G. 1905. The regulation of the lung-ventilation. *J Physiol*, 32, 225-66.

HALL, J., GUYTON, A. & MIZELLE, H. 1990. Role of the renin-angiotensin system in control of sodium excretion and arterial pressure. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, 591, 48-62.

- HALLETT, M., BURDEN, S., STEWART, D., MAHONY, J. & FARRELL, P. 1995. Sleep apnea in end-stage renal disease patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Asaio j*, 41, M435-41.
- HANLY, P. J. & PIERRATOS, A. 2001. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 344, 102-107.
- HARBISON, J., O'REILLY, P. & MC NICHOLAS, W. T. 2000. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*, 118, 591-595.
- HASSELBALCH, K. A. 1916. *Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlenäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl*, Berlin, Julius Springer.
- HE, J., KRYGER, M. H., ZORICK, F. J., CONWAY, W. & ROTH, T. 1988. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest*, 94, 9-14.
- HEAD, H. 1889. On the Regulation of Respiration: Part II. Theoretical. *The Journal of physiology*, 10, 279.
- HEAF, J. G., LØKKEGAARD, H. & MADSEN, M. 2002. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17, 112-117.
- HEERHABER, I., LOESCHCKE, H. H. & WESTPHAL, U. 1948. Eine Wirkung des progesterons auf die Atmung. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 250, 42-55.
- HEISTAD, D. D., WHEELER, R. C., MARK, A. L., SCHMID, P. G. & ABBOUD, F. M. 1972. Effects of adrenergic stimulation on ventilation in man. *The Journal of clinical investigation*, 51, 1469-1475.
- HENDERSON, L. J. 1908. CONCERNING THE RELATIONSHIP BETWEEN THE STRENGTH OF ACIDS AND THEIR CAPACITY TO PRESERVE NEUTRALITY. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 21, 173-179.
- HENDERSON, Y. 1910. Acapnia and Shock —IV. Fatal apnea after excessive respiration. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 25, 310-333.
- HÖJER, J. 1996. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: differential diagnosis and management. *Human & experimental toxicology*, 15, 482-488.

JACOBSON, L., GOLDWASSER, E., FRIED, W. & PLZAK, L. 1957. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*, 179, 633.

JAGER, K. J., PIPPIAS, M., NOORDZIJ, M., STEL, V. S., KRAMER, A., BONTHUIS, M., CASKEY, F. J., CASTRO DE LA NUEZ, P., CERNEVSKIS, H., DES GROTTES, J.-M., GARNEATA, L., GOLAN, E., HEMMELDER, M. H., IOANNOU, K., AFENTAKIS, N., JARRAYA, F., KOLESNYK, M., KOMISSAROV, K., LASSALLE, M., MACARIO, F., MAHILLO-DURAN, B., MARTÍN DE FRANCISCO, A. L., PALSSON, R., AMBÜHL, P. M., PECHTER, Ü., RESIC, H., RUTKOWSKI, B., SANTIUSTE DE PABLOS, C., SEYAHİ, N., SIMIC OGRIZOVIC, S., SLON ROBLERO, M. F., SPUSTOVA, V., STOJCEVA-TANEVA, O., TRAYNOR, J., ANDRUSEV, A. M., MASSY, Z. A., FUSTER, E. A., ARRIBAS MONZÓN, F. E., ÅSBERG, A. & BARBULLUSHI, M. 2018. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clinical Kidney Journal*, 11, 108-122.

JAVAHERI, S., SHORE, N. S., ROSE, B. & KAZEMI, H. 1982. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. *Chest*, 81, 296-301.

JOHN GENNARI, F. Very low and high predialysis serum bicarbonate levels are risk factors for mortality: what are the appropriate interventions? *Seminars in dialysis*, 2010. Wiley Online Library, 253-257.

JOHNS, M. W. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, 14, 540-545.

JOHNSTON, T. P., TAM-WILLIAMS, J., SCHMANDT, M., PATEL, A. C., CLEVELAND, C., COSTE, F. & KEMP, J. S. 2015. Behavioral hyperventilation and central sleep apnea in two children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11, 487-489.

KANEKO, Y., FLORAS, J. S., USUI, K., PLANTE, J., TKACOVA, R., KUBO, T., ANDO, S.-I. & BRADLEY, T. D. 2003. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 348, 1233-1241.

KARET, F. E. 2009. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20, 251-254.

KAWAHARA, S., AKASHIBA, T., AKAHOSHI, T. & HORIE, T. 2005. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Internal medicine*, 44, 422-427.

KELLUM, J. A. 2000. Determinants of blood pH in health and disease. *Critical Care*, 4, 6.

KERR, W. J., GLIEBE, P. A. & DALTON, J. W. 1938. Physical phenomena associated with anxiety states: the hyperventilation syndrome. *California and western medicine*, 48, 12.

KHWAJA, A. 2012. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 120, c179-c184.

KILBURN, K. H., EAGEN, J. T. & HEYMAN, A. 1959. Cardiopulmonary insufficiency associated with myotonic dystrophy. *The American Journal of Medicine*, 26, 929-935.

KIMMEL, P. L., MILLER, G. & MENDELSON, W. B. 1989. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *The American journal of medicine*, 86, 308-314.

KIMMEL, P. L. & PATEL, S. S. Quality of life in patients with chronic kidney disease: focus on end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Seminars in nephrology*, 2006. Elsevier, 68-79.

KIRSCHBAUM, B. 2003. The effect of hemodialysis on electrolytes and acid-base parameters. *Clinica chimica acta*, 336, 109-113.

KLEOPHAS, W., BIEBER, B., ROBINSON, B. M., DUTTLINGER, J., FLISER, D., LONNEMANN, G., RUMP, L. C., PISONI, R. L., PORT, F. K. & REICHEL, H. 2013. Implementation and first results of a German chronic kidney disease registry. *Clin Nephrol*, 79, 184-191.

KNIGHT, E. L., OFSTHUN, N., TENG, M., LAZARUS, J. M. & CURHAN, G. C. 2003. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney international*, 63, 1843-1851.

KNOCHEL, J. P. 1981. The pathophysiology of uremia. *Hospital Practice*, 16, 65-76.

KOLFF, W. J. 1965. First clinical experience with the artificial kidney. *Annals of Internal Medicine*, 62, 608-619.

KONECNY, T., KARA, T. & SOMERS, V. K. 2014. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*, 63, 203-209.

KOPPLE, J. D. 2001. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*, 37, S66-S70.

KOPPLE, J. D., KALANTAR-ZADEH, K. & MEHROTRA, R. 2005. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, 67, S21-S27.

KOVESDY, C. P. 2012. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27, 3056-3062.

- KOVESDY, C. P., ANDERSON, J. E. & KALANTAR-ZADEH, K. 2008. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, 1232-1237.
- KRAUT, J. A. & MADIAS, N. E. 2010. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology*, 6, 274.
- KRAUT, J. A. & MADIAS, N. E. 2012. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nature Reviews Nephrology*, 8, 589.
- KREISBERG, R. A. 1984. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Annual review of medicine*, 35, 181-193.
- KRIEGER, N. S., FRICK, K. K. & BUSHINSKY, D. A. 2004. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 13, 423-436.
- KRISHNASAMY, R., BADVE, S. V., HAWLEY, C. M., MCDONALD, S. P., BOUDVILLE, N., BROWN, F. G., POLKINGHORNE, K. R., BANNISTER, K. M., WIGGINS, K. J. & CLAYTON, P. 2013. Daily variation in death in patients treated by long-term dialysis: comparison of in-center hemodialysis to peritoneal and home hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 61, 96-103.
- KRUEGER, J. M. & KARNOVSKY, M. L. 1987. Sleep and the immune response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 496, 510-516.
- KUSSMAUL, A. 1874. Zur lehre vom diabetes mellitus. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 14, 1-46.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A. & KUZNETSOVA, T. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16, 233-271.
- LANGEVIN, B., FOUQUE, D., LÉGER, P. & ROBERT, D. 1993. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease: Cure after renal transplantation. *Chest*, 103, 1330-1335.
- LARSEN, R. 2013. *Anästhesie*, München, Elsevier, Urban und Fischer Verlag.
- LAVIE, P., HERER, P., PELED, R., BERGER, I., YOFFE, N., ZOMER, J. & RUBIN, A.-H. E. 1995. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*, 18, 149-157.
- LEFEBVRE, A., DE VERNEJOU, M. C., GUERIS, J., GOLDFARB, B., GRAULET, A. M. & MORIEUX, C. 1989. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney international*, 36, 1112-1118.

- LEVEY, A. S. & STEVENS, L. A. 2010. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 55, 622.
- LEVIN, A., STEVENS, P. E., BILOUS, R. W., CORESH, J., DE FRANCISCO, A. L., DE JONG, P. E., GRIFFITH, K. E., HEMMELGARN, B. R., ISEKI, K. & LAMB, E. J. 2013. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3, 1-150.
- LUSTIK, S. J., CHHIBBER, A. K., KOLANO, J. W., HILMI, I. A., HENSON, L. C., MORRIS, M. C. & BRONSTHER, O. 1997. The hyperventilation of cirrhosis: progesterone and estradiol effects. *Hepatology*, 25, 55-58.
- MADIAS, N. E., SCHWARTZ, W. B. & COHEN, J. J. 1977. The maladaptive renal response to secondary hypocapnia during chronic HCl acidosis in the dog. *The Journal of clinical investigation*, 60, 1393-1401.
- MAHAJAN, A., SIMONI, J., SHEATHER, S. J., BROGLIO, K. R., RAJAB, M. & WESSON, D. E. 2010. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney international*, 78, 303-309.
- MAHOMED, F. A. 1874. The etiology of Bright's disease and the prealbuminuric stage. *Medico-chirurgical transactions*, 57, 197.
- MARANO, M., MARANO, S. & GENNARI, F. J. 2016. Beyond bicarbonate: complete acid-base assessment in patients receiving intermittent hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32, 528-533.
- MARIN, J. M., AGUSTI, A., VILLAR, I., FORNER, M., NIETO, D., CARRIZO, S. J., BARBÉ, F., VICENTE, E., WEI, Y. & NIETO, F. J. 2012. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Jama*, 307, 2169-2176.
- MATHUR, R. P., DASH, S. C., GUPTA, N., PRAKASH, S., SAXENA, S. & BHOWMIK, D. 2006. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Renal failure*, 28, 1-5.
- MAYER, G., RODENBECK, A., GEISLER, P. & SCHULZ, H. 2015. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 19, 116-125.

- MCDERMOTT, W. 1957. Metabolism and toxicity of ammonia. *N Engl J Med*, 257, 1076-81.
- MEHROTRA, R., KOPPLE, J. D. & WOLFSON, M. 2003. Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: clinical considerations. *Kidney International*, 64, S13-S25.
- MELLANBY, E. 1908. Creatin and creatinin. *The Journal of physiology*, 36, 447-487.
- MERLINO, G., PIANI, A., DOLSO, P., ADORATI, M., CANCELLI, I., VALENTE, M. & GIGLI, G. L. 2005. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21, 184-190.
- MESLIER, N., LEBRUN, T., GRILLIER-LANOIR, V., ROLLAND, N., HENDERICK, C., SAILLY, J. & RACINEUX, J. 1998. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *European Respiratory Journal*, 12, 185-192.
- MILLMAN, R. P., KIMMEL, P. L., SHORE, E. T. & WASSERSTEIN, A. G. 1985. Sleep apnea in hemodialysis patients: the lack of testosterone effect on its pathogenesis. *Nephron*, 40, 407-410.
- MISRA, M. 2016. Pro: Higher serum bicarbonate in dialysis patients is protective. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31, 1220-1224.
- MOE, O., RECTOR, F. & ALPERN, R. 1994. Renal regulation of acid-base metabolism. *Maxwell and Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 203-42.
- MOLDOFSKY, H., LUE, F., DAVIDSON, J. & GORCZYNSKI, R. 1989. Effects of sleep deprivation on human immune functions. *The FASEB Journal*, 3, 1972-1977.
- MOLINA ORDAS, A., RODRIGUEZ GOMEZ, M. A., SANCHEZ HERNANDEZ, R., LUIS, F.-R., JOSE, M., HERAS BENITO, M. & ALVAREZ-UDE COTERA, F. 2010. Haemodialysis 4 days a week: an effective alternative for controlling blood pressure and reaching target weight after dialysis. *Nefrología (English Edition)*, 30, 369-370.
- MOUNTAIN, R. D., HEFFNER, J. E., BRACKETT JR, N. C. & SAHN, S. A. 1990. Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest*, 98, 651-655.
- NAUGHTON, M., BENARD, D., TAM, A., RUTHERFORD, R. & BRADLEY, T. D. 1993. Role of Hyperventilation in the Pathogenesis of Central Sleep Apneas in Patients with Congestive Heart Failure. *American Review of Respiratory Disease*, 148, 330-338.
- OGNA, A., OGNA, V. F., MIHALACHE, A., PRUIJM, M., HALABI, G., PHAN, O., CORNETTE, F., BASSI, I., RUBIO, J. H. & BURNIER, M. 2015. Obstructive sleep apnea

severity and overnight body fluid shift before and after hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10, 1002-1010.

OLDENBURG, O., BITTER, T., WIEMER, M., LANGER, C., HORSTKOTTE, D. & PIPER, C. 2009. Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial pressure in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Sleep medicine*, 10, 726-730.

ORDÓÑEZ, F. A., SANTOS, F., MARTÍNEZ, V., GARCÍA, E., FERNÁNDEZ, P., RODRÍGUEZ, J., FERNÁNDEZ, M., ÁLVAREZ, J. & FERRANDO, S. 2000. Resistance to growth hormone and insulin-like growth factor-I in acidotic rats. *Pediatric Nephrology*, 14, 720-725.

ORGANTRANSPLANTATION, D. S. 2018. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland.

ORGANTRANSPLANTATION, D. S. 2019. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018. *Berlin: DSO*.

PAINTAL, A. 1973. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiological reviews*, 53, 159-227.

PALMER, B. F. & ALPERN, R. J. 1997. Metabolic alkalosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8, 1462-1469.

PARSONS, D. S. & HARRIS, D. C. 1997. A review of quality of life in chronic renal failure. *Pharmacoeconomics*, 12, 140-160.

PARTINEN, M., JAMIESON, A. & GUILLEMINAULT, C. 1988. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest*, 94, 1200-1204.

PEERS, C. 1990. Hypoxic suppression of K⁺ currents in type I carotid body cells: selective effect on the Ca²⁺-activated K⁺ current. *Neuroscience letters*, 119, 253-256.

PEREZ, G., OSTER, J. & ROGERS, A. 1987. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Digestive diseases and sciences*, 32, 1033-1043.

PIERCE, N. F., FEDSON, D. S., BRIGHAM, K. L., MITRA, R. C., SACK, R. B. & MONDAL, A. 1970. The ventilatory response to acute base deficit in humans: Time course during development and correction of metabolic acidosis. *Annals of internal medicine*, 72, 633-640.

PITTS, R., AYER, J., SCHIESS, W. & MINER, P. 1949. The renal regulation of acid-base balance in man. III. The reabsorption and excretion of bicarbonate. *The Journal of clinical investigation*, 28, 35-44.

- PROULX, J. 1999. Respiratory monitoring: arterial blood gas analysis, pulse oximetry, and end-tidal carbon dioxide analysis. *Clinical techniques in small animal practice*, 14, 227-230.
- PUMMER, S. & SILBERNAGL, S. 2010. Normalwerte. In: KLINKE, R., PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) *Physiologie*. 6 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- QUINTON, W., DILLARD, D. & SCRIBNER, B. H. 1960. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *ASAIO Journal*, 6, 104-113.
- RAFF, H. 2004. The significance of the blood gas analyzer. *Journal of Applied Physiology*, 97, 1597-1598.
- REACH, D., GRAHAM, K. A., CHANNON, S., HETHERINGTON, C., SCRIMGEOUR, C. M., WILKINSON, R. & GOODSHIP, T. 1995. Insulin-mediated changes in PD and glucose uptake after correction of acidosis in humans with CRF. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 268, E121-E126.
- ROSENTHAL, I. 1862. *Die Athembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus*.
- SABBATINI, M., MINALE, B., CRISPO, A., PISANI, A., RAGOSTA, A., ESPOSITO, R., CESARO, A., CIANCIARUSO, B. & ANDREUCCI, V. E. 2002. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17, 852-856.
- SARTORIUS, O., ROEMMELT, J., PITTS, R., CALHOON, D. & MINER, P. 1949. The renal regulation of acid-base balance in man. IV. The nature of the renal compensations in ammonium chloride acidosis. *The Journal of clinical investigation*, 28, 423-439.
- SATEIA, M. J. 2014. International classification of sleep disorders. *Chest*, 146, 1387-1394.
- SCHWARTZ, W. B. & RELMAN, A. S. 1957. Acidosis in renal disease. *New England Journal of Medicine*, 256, 1184-1186.
- SILVA, B. C. D., KASAI, T., COELHO, F. M., ZATZ, R. & ELIAS, R. M. 2018. Fluid redistribution in sleep apnea: therapeutic implications in Edematous states. *Frontiers in Medicine*, 4, 256.
- SOLIN, P., BERGIN, P., RICHARDSON, M., KAYE, D. M., WALTERS, E. H. & NAUGHTON, M. T. 1999. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation*, 99, 1574-1579.
- SOOD, P., PAUL, G. & PURI, S. 2010. Interpretation of arterial blood gas. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 14, 57.

- SØRENSEN, S. P. L. 1909. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. *Biochemische Zeitschrift*, 131-200.
- SORIANO, J. R. 2002. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 2160-2170.
- SPORER, K. A. 1999. Acute heroin overdose. *Annals of internal medicine*, 130, 584-590.
- STEPANSKI, E., FABER, M., ZORICK, F., BASNER, R. & ROTH, T. 1995. Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 6, 192-197.
- STREET, D., NIELSEN, J. J., BANGSBO, J. & JUEL, C. 2005. Metabolic alkalosis reduces exercise - induced acidosis and potassium accumulation in human skeletal muscle interstitium. *The Journal of physiology*, 566, 481-489.
- STROLLO, P. J. & ROGERS, R. M. 1996. Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*, 334, 99-104.
- STRUB, B., SCHNEIDER-HELMERT, D., GNIRSS, F. & BLUMBERG, A. 1982. Sleep disorders in patients with chronic renal insufficiency in long-term hemodialysis treatment. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 112, 824-828.
- SUE, D. Y., WASSERMAN, K., MORICCA, R. B. & CASABURI, R. 1988. Metabolic Acidosis during Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Use of the V-slope Method for Anaerobic Threshold Determination. *Chest*, 94, 931-938.
- SULLIVAN, C., BERTHON-JONES, M., ISSA, F. & EVES, L. 1981. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *The Lancet*, 317, 862-865.
- SUTHERLAND, G., PARK, J. & PROUDFOOT, A. 1977. Ventilation and acid-base changes in deep coma due to barbiturate or tricyclic antidepressant poisoning. *Clinical toxicology*, 11, 403-412.
- TADA, T., KUSANO, K. F., OGAWA, A., IWASAKI, J., SAKURAGI, S., KUSANO, I., TAKATSU, S., MIYAZAKI, M. & OHE, T. 2007. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22, 1190-1197.
- TESCHNER, M., HEIDLAND, A., KLASSEN, A., SEBEKOVA, K. & BAHNER, U. 2004. Georg Ganter--a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regime.

TOBIN, M. J., CHADHA, T. S., JENOURI, G., BIRCH, S. J., GAZEROGLU, H. B. & SACKNER, M. A. 1983. Breathing patterns: 1. Normal subjects. *Chest*, 84, 202-205.

TONELLI, M., WIEBE, N., KNOLL, G., BELLO, A., BROWNE, S., JADHAV, D., KLARENBACH, S. & GILL, J. 2011. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American journal of transplantation*, 11, 2093-2109.

TOTO, R. D. 1995. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 4, 505-9; discussion 503-4.

VAN YPERSELE, D. S. & MORALES-BARRIA, J. 1969. The influence of dietary sodium and potassium intake on the genesis of frusemide induced alkalosis. *Clinical science*, 37, 859-871.

VERBALIS, J. G. 2003. Disorders of body water homeostasis. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 17, 471-503.

WAGNER, C. A., DEVUYST, O., BOURGEOIS, S. & MOHEBBI, N. 2009. Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 458, 137-156.

WALLIA, R., GREENBERG, A., PIRAINO, B., MITRO, R. & PUSCHETT, J. B. 1986. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 8, 98-104.

WHELTON, P. K., CAREY, R. M., ARONOW, W. S., CASEY, D. E., COLLINS, K. J., HIMMELFARB, C. D., DEPALMA, S. M., GIDDING, S., JAMERSON, K. A. & JONES, D. W. 2018. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 71, e127-e248.

WHITE, L. H. & BRADLEY, T. D. 2013. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *The Journal of physiology*, 591, 1179-1193.

WIEDERSEINER, J.-M., MUSER, J., LUTZ, T., HULTER, H. N. & KRAPF, R. 2004. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15, 1589-1596.

WINKELMAN, J. W., CHERTOW, G. M. & LAZARUS, J. M. 1996. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 28, 372-378.

WITHINGTON, C. 1891. Prodromal and early symptoms of Bright's disease. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 125, 263-267.

YOKOE, T., MINOGUCHI, K., MATSUO, H., ODA, N., MINOGUCHI, H., YOSHINO, G., HIRANO, T. & ADACHI, M. 2003. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, 107, 1129-1134.

YUMINO, D., REDOLFI, S., RUTTANAUMPAWAN, P., SU, M.-C., SMITH, S., NEWTON, G. E., MAK, S. & BRADLEY, T. D. 2010. Nocturnal Rostral Fluid Shift. *Circulation*, 121, 1598-1605.

ZHANG, H., SCHAUBEL, D. E., KALBFLEISCH, J. D., BRAGG-GRESHAM, J. L., ROBINSON, B. M., PISONI, R. L., CANAUD, B., JADOUL, M., AKIBA, T. & SAITO, A. 2012. Dialysis outcomes and analysis of practice patterns suggests the dialysis schedule affects day-of-week mortality. *Kidney international*, 81, 1108-1115.

ZOCCALI, C., MALLAMACI, F. & TRIPEPI, G. 2001. Sleep apnea in renal patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 2854-2859.

ZOHMAN, L. R. & WILLIAMS JR, M. H. 1959. Cardiopulmonary function in pulmonary fibrosis. *American Review of Respiratory Disease*, 80, 700-704.

8 Anhang

Anhangsverzeichnis

8.1 Datenblatt zur Dokumentation während der Dialyse	77
8.2 Patientenaufklärungsbogen	78

8.1 Datenblatt zur Dokumentation während der Dialyse

Patientendaten:			
Name:		Vorname:	
Geburtsdatum:		Aufnahmedatum:	
HD oder HDF?		HD seit wann?	
Dialysezielzeit:		Antikoagulation:	

Dialyseprotokoll:			
Azidose-therapeutikum :		Schlaf während HD?	
Ultrafiltration:		Dialysatfluss:	
Gewicht vor HD:		Gewicht nach HD:	
RR vor HD:		RR nach HD:	
∅ Blutfluss:		Hb:	

Zeit in h	Arterielle BGA (aus Shunt)					Tosca	
	pO ₂	pCO ₂	O ₂	BE	HCO	O ₂	CO ₂
0h							
1h							
2h							
3h							
4h							
5h							

Datum: _____

8.2 Patientenaufklärungsbogen

Patientenaufklärung zur Studie

Veränderung der Atmung und Co₂-Werte durch die metabolische Azidose und Hämodialysetherapie bei Dialysepatienten

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie werden aufgrund Ihrer Niereninsuffizienz mit der Hämodialysetherapie behandelt. Die dialysepflichtige Niereninsuffizienz führt zu vielen Veränderungen in Ihrem Körper wie zum Beispiel den Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt (pH-Wert). Diese Veränderungen werden im Rahmen der Dialysetherapie ausgeglichen. Jedoch zwischen den Dialysetherapien verändern sich die Werte erneut (der pH-Wert fällt ab) und bei den meisten Patienten ist eine metabolische Azidose zu beobachten. Der Körper besitzt die Fähigkeit, Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt über die Veränderung der Atmung entgegenzuwirken. Es ist wahrscheinlich, dass Sie um dem Abfall des pH-Wertes entgegenzuwirken, vermehrt oder aber vertieft atmen (Hyperventilation). Eine Veränderung der CO₂-Werte in Ihrem Körper könnte eine Folge sein.

Wir wollen die o.g. Studie durchführen, um zu untersuchen, ob die Dialysetherapie und somit die Normalisierung des Säure-Basen-Haushaltes einen positiven Effekt auf Ihre Atmung (CO₂-Werte) hat. Dazu wollen wir eine Polygraphie bei Ihnen während der Hämodialyse durchführen. Dies ist eine Untersuchung, die Ihre Atmung sowie das Sauerstoffsättigungsverhalten und CO₂-Werte aufzeichnet. Die Untersuchung ist ähnlich wie ein Langzeit-EKG, welches Sie vielleicht kennen. Ferner würden wir Ihre Dialyseparameter erheben und die Ergebnisse der Blutuntersuchungen während der Dialyse (Blutgasanalyse) dokumentieren und auswerten. Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert, bevor wir die Datenauswertung beginnen. Die Datenerhebung erfolgt durch Ärzte bzw. autorisierte Personen, welche der Schweigepflicht unterliegen.

Wir würden Sie bitten, an der Studie teilzunehmen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Für Sie als Patient kommt es zu keinen weiteren Untersuchungen.

Die Studienteilnahme oder Nichtteilnahme hat keine negativen Auswirkungen auf Ihre Behandlung. Für Sie als Studienteilnehmer gibt es primär keinen Nutzen durch die Studienteilnahme. Da die Studie aus rein wissenschaftlichem Interesse durchgeführt wird, kann es leider zu keiner Kostenaufwandsentschädigung kommen.

Es besteht selbstverständlich für Sie jederzeit während des Studienverlaufes die Möglichkeit, von der Studienteilnahme zurückzutreten.

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen.

Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Universitätsklinik Düsseldorf aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Daten werden pseudonymisiert.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 5 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertrauliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

_____ _____
Datum Vor- und Zuname

Unterschrift

_____ _____
Datum Vor- und Zuname Arzt

Unterschrift

9 Danksagung

Ich danke ganz herzlich Herrn Professor Rump für das Überlassen des Themas der Dissertation und für die freundliche und geduldige Betreuung. Außerdem möchte ich den Probanden danken, die sich so freundlich bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen. Des Weiteren danke ich dem Ärzte- und Pflorgeteam der Dialysestation, der nephrologischen Station und des KfH-Nierenzentrums des Universitätsklinikums Düsseldorf, die mir bei der Rekrutierung der Probanden so freundlich weitergeholfen haben.

Ich bedanke mich besonders herzlich bei meiner Partnerin und besten Freundin Kristin Hünninghaus, die mir in allen Zeiten unterstützend und liebevoll zur Seite steht.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Eltern Misaa und Hischam Naami und meinem Bruder Fares Naami, die immer für mich da sind und stets meinen Werdegang unterstützen.