Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Michael Georgieff

Verlust von nutritiven Komponenten, Vitaminen und Spurenelementen durch kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citratantikoagulation (Citrate-CVVHD) im Rahmen einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CRRT) bei kritisch kranken Patienten

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

vorgelegt von

Philipp Freiherr von Freyberg-Eisenberg-Allmendingen

aus Ulm

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Karl Träger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Frieder Keller

Tag der Promotion: 06.06.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III
1. Einleitung 1
2. Material und Methoden 6
2.1 Ethikantrag 6
2.2 Patientengut 6
2.3. Studienablauf 9
2.4 Citrate-CVVHD 13
2.6 Blutgasanalysen 30
2.7 Dialysatproben 37
2.8 Statistik 44
2.9 Elektronische Datenverarbeitung 46
3. Ergebnisse 50
3.1 Rahmenbedingungen 50
3.2. Dialysatefflux 52
3.3. Metabolische Stabilität der Studienpatienten 53
3.5. Referenztest 65
3.4. Absolute Dialyseverluste 66
3.5. Absolute Verluste bezogen auf die Filterstandzeit 68
3.6. Absolute Dialyseverluste bezogen auf die Dialysedosis 70
3.7. Dialyse-Clearance 82
3.8. Bilanzen 86
4. Diskussion 87
4.1 Patientengut 87
4.2 Behandlungs- und Filterstandzeiten 91
4.3 Dialysedosis 94
4.4 Metabolische Stabilität während Citrate-CVVHD 96
4.5 Verluste, Clearance und Bilanzen von Mineralstoffen 101
4.6 Verluste, Clearance und Bilanzen von Spurenelementen 106
4.7 Verluste, Clearance und Bilanzen von Vitaminen 109
4.8 Verluste und Clearance weiterer Substrate 112
4.9 Schlussfolgerung 116

5. Zusammenfassung 119
6. Literaturverzeichnis 121
Danksagung 137
Lebenslauf 138

Abkürzungsverzeichnis

A	Anfang des Beobachtungszeitraums
Abb.	Abbildung
ADQI Group	Acute Dialysis Quality Initiative Group
AKI	acute kidney injury, dt. akute Nierenschädigung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
altersunabh.	altersunabhängig
ANV	akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARF	acute renal failure, dt. akutes Nierenversagen
Art	arterielles Blut
ASB	assisted spontaneous breathing
ATN	Acute Renal Failure Trial Network
ber BZ	berechnete Behandlungszeit
BF	Blutfluss
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	biphasic positive airway pressure
cBase(B)	aktueller Basenüberschuss
cCa^{2+} bzw. cCa	Calciumionen-Konzentration
cCl^- bzw. cCl	Chloridionen-Konzentration
CE	Conformité Européenne, dt. europäische Konformität
cGlu	D-Glucose-Konzentration
$cHCO_3^-$(P, st)	Standard-Bikarbonat
Citrate-CVVHD	Citrate-continuous veno-venous hemodialysis, dt. kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citratantikoagulation
cK^+ bzw. cK	Kaliumionen-Konzentration
Cl^-	Chloridion
cLac	L-Lactat-Konzentration
cNa^+ bzw. cNa	Natriumionen-Konzentration
CPAP	continuous positive airway pressure
CRF	Case Report Form, dt. Erhebungsbogen

CRRT	continuous renal replacement therapy, dt. kontinuierliche Nierenersatztherapie
CSV	Comma-Separated Values
ctHb	Gesamthämoglobinkonzentration im Blut
CVVH	continuous veno-venous hemofiltration, dt. kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	continuous veno-venous hemodialysis, dt. kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
CVVHDF	continuous veno-venous hemodiafiltration, dt. kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
Da	Dalton
Def.	Definition
DF	Dialysatfluss
DO-RE-MI	DOse Response Multicentre International collaborative initiative
E	Ende des Beobachtungszeitraums
ECLIA	Electrochemilumineszenz-Immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
eff BZ	effektive Behandlungszeit
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESRD	end-stage renal disease, dt. terminales Nierenversagen
FEIA	Fluoreszenz-Enzymimmunoassay
FFP	Fresh Frozen Plasma dt. gefrorenes Frischplasma
FSZ	Filterstandzeit
geschl.unabh.	geschlechtsunabhängig
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H_2O	Diwasserstoffmonoxid, Wasser
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
HCO_3^-	Bikarbonat
Hct	Hämatokrit
HD-PE	high density polyethylene

HI3W	Haus I 3. West, Bezeichnung der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm
HIT II	Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ II
HPLC	high performance liquid chromatography
ICU	Intensive Care Unit, dt. Intensivstation
ID	Identifikator
IQB	Interquartilbereich
IU	International Unit
K	lichtdichte Kühlschranklagerung
K^+	Kaliumion
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
L	Sonnenlicht exponierte Lagerung bei Raumtemperatur
Li	Lithium
m	Männer
MB	Messbereich
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Mg^{2+}	Magnesiumion
MM	Methode, Messverfahren
MMG	Methode, Messverfahren, Gerät
n	Anzahl
Na+	Natriumion
NaCl	Natriumchlorid
NIV	nichtinvasive Beatmung
P	Plasma
PC	persönlicher Computer
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck im Blut
pH	Azidität bzw. Alkalinität der Blutprobe
PM	Probenmaterial
pO_2	Sauerstoffpartialdruck im Blut
R^2	Bestimmtheitsmaß
RB	Referenzbereich
RB^{24h}	Referenzbereich für 24 h-Sammelurin

RBP	Retinol-bindendes Protein
Ref.	Referenzbereich
RENAL	Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level
RIFLE	Akronym für Risk of renal dysfunction (Risiko einer renalen Funktionsstörung), Injury to the kidney (Nierenschaden), Failure of kidney function (Nierenfunktionsversagen), Loss of kidney function (Nierenfunktionsverlust) und End-stage renal disease (ESRD, terminales Nierenversagen)
RRT	renal replacement therapy, dt. Nierenersatztherapie
S	Serum
SAPS II	Simplified Acute Physiology II
SKrea	Serum-Kreatinin
sO_2	Sauerstoffsättigung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TK	Thrombozytenkonzentrat
UA	Urinausscheidung
USB	Universal Serial Bus
UV	Ultraviolettstrahlung
V	Vollblut
VLDL	very low density lipoprotein
w	Frauen
WinZip	Datenkomprimierungsprogramm für Windows®
y	Gleichung der Regressionsgeraden

1. Einleitung

Unter einem akuten Nierenversagen (ANV) versteht man eine „rasche, akut einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion mit Folge der Akkumulation harnpflichtiger Substanzen“ (Barckow 2003). Der im klinischen Gebrauch weit verbreitete Terminus des ANV ist heute abgelöst, so dass man bei zuvor ungeschädigten Nieren von einer akuten Nierenschädigung (acute kidney injury, kurz AKI) und bei vorgeschädigten Nieren von einer akuten Nierenschädigung auf der Basis einer chronischen Nierenerkrankung (acute on chronic renal disease) spricht. Die klinische Klassifikation des ANV ist im Gegensatz zur ätiologischen Klassifikation – in prärenales, intrarenales und postrenales Nierenversagen – umstritten. So werden heut zu Tage im Wesentlichen zwei Klassifikationssysteme – das RIFLE- und das AKIN-Klassifikationsschema – angewendet, wobei beide ihr Augenmerk auf eine Erhöhung des Serumkreatinins und eine Verminderung der Urinausscheidung legen [6].

Die ADQI-Gruppe (Acute Dialysis Quality Initiative Group) veröffentlichte 2004 die erste Konsensdefinition für die akute Nierenschädigung. Die sog. RIFLE-Klassifikation (siehe Abbildung 1) ermöglicht das Vorliegen eines AKI-Syndroms festzustellen und dessen Schweregrad im Zeitverlauf abzubilden. Das Akronym RIFLE steht für Risk of renal dysfunction (Risiko einer renalen Funktionsstörung), Injury to the kidney (Nierenschaden), Failure of kidney function (Nierenfunktionsversagen), Loss of kidney function (Nierenfunktionsverlust) und End-stage renal disease (ESRD, terminales Nierenversagen). Die ersten drei spiegeln dabei verschiedene Stadien der renalen Dysfunktion wieder, wobei der Schweregrad der AKI von Risk nach Failure zunimmt. Über zwei Kriterien werden die Stadien den einzelnen Patienten zugeordnet. Dabei werden zum einen die Veränderungen des Serumkreatinins bzw. der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bezogen auf einen Bezugswert und zum anderen die Urinausscheidung bezogen auf Körpergewicht und Zeit beurteilt. Der Bezugswert ist die während des physiologischen Zustands des Patienten bestimmte Serumkreatininkonzentration. Wurde ein solcher Wert nie bestimmt, so kann in diesen Fällen der Bezugswert der GFR über die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) abgeschätzt werden. Ein Patient kann das eine, das andere oder beide Kriterien erfüllen. Letztendlich ist das Kriterium entscheidend, welches zur schlechtesten Klassifikationseinstufung führt. Die Kriterien Loss und ESRD stellen im

Gegensatz zu den Stadien zwei klinische Outcomes dar, die eine Nierenersatztherapie (renal replacement therapy, kurz RRT) für mehr als 4 Wochen bzw. mehr als 3 Monate erforderlich machen. [7, 14]

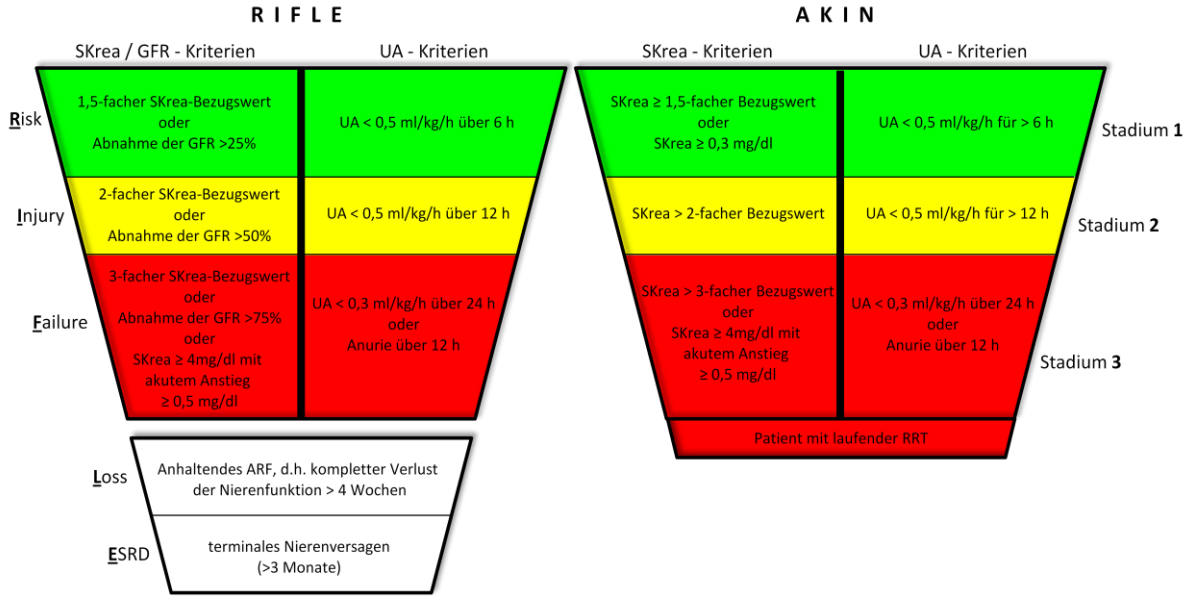


Abbildung 1: Klassifikationsschemata der akuten Nierenschädigung

Legende: RIFLE- und AKIN-Schema für die Klassifikation der akuten Nierenschädigung (AKI). Die Ampelfarben spiegeln die graduelle Abstufung der akuten Nierenschädigung wieder.
RIFLE = Akronym für **R**isk of renal dysfunction (Risiko einer renalen Funktionsstörung), **I**njury to the kidney (Nierenschaden), **F**ailure of kidney function (Nierenfunktionsversagen), **L**oss of kidney function (Nierenfunktionsverlust), **E**nd-stage renal disease (terminales Nierenversagen), AKIN = Akronym für Acute Kidney Injury Network, SKrea = Serum-Kreatinin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, UA = Urinausscheidung, ARF = Acute Renal Failure (akutes Nierenversagen), ESRD = End-Stage Renal Disease (terminales Nierenversagen), RRT = Renal Replacement Therapy (Nierenersatztherapie)

Quelle: **links:** modifiziert nach Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, Mehta R L, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8: R204-R212 (2004)
rechts: modifiziert nach Cruz D N, Ricci Z, Ronco C: Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. Crit Care 13: 211 (2009)

Das Acute Kidney Injury Network (AKIN) veröffentlichte 2007 eine modifizierte Version der RIFLE-Klassifikation. Diese sog. AKIN-Klassifikation umfasst drei Stadien, die den Stadien Risk, Injury und Failure der RIFLE-Klassifikation entsprechen. Auch hier erfolgt die Zuordnung der Stadien anhand der zwei Kriterien Serumkreatinin und Urinausscheidung, wobei der schlechteste Parameter die Stadienzuordnung bestimmt. Als Bezugswert für das Serumkreatinin dient bei dieser Klassifikation allerdings der niedrigste Kreatininwert

innerhalb der letzten 48 Stunden. Zusätzlich wird Patienten, die gerade eine Nierenersatztherapie (RRT) erhalten, grundsätzlich das Stadium 3 zugeordnet. [14, 57]

Der Dissens bezüglich der Definitionskriterien führt zu unterschiedlichen Literaturangaben bezgl. Inzidenz und Mortalität. So führten Kellum et al. 2002 eine Inzidenz für das akute Nierenversagen bei Intensivpatienten von 10-23 % an, wobei 70 % eine Nierenersatztherapie zur Überlebenssicherung benötigen und 50-90 % trotz Therapie sterben. 2009 beschrieben Cruz et al. in ihrem klinischen Review eine Spannweite der Inzidenz der akuten Nierenschädigung von 1-31 % und der Mortalität von 28-82 %. [14, 40]

Die ersten Therapieversuche der durch Nierenversagen induzierten Urämie wurden bereits im alten Rom und im Mittelalter mit heißen Bädern, Schwitzkuren, Aderlässen und Einläufen unternommen. Erst Anfang des 19. Jahrhunderts – im Jahre 1913 an der Johns Hopkins University School of Medicine – wurden Versuche einer Blutwäsche durch John Jacob Abel, Leonard Rowntree und Benjamin Turner an narkotisierten, mit Hirudin gerinnungsgehemmten Tieren durchgeführt. Ab 1924 wurden an der Universität Gießen durch Georg Haas erstmals Dialysebehandlungen am Menschen durchgeführt. Trotz des späteren Wechsels zu dem komplikationsärmeren Antikoagulans Heparin überlebte keiner der Patienten die Behandlung. Der Durchbruch erfolgte erst 1945 durch den Niederländer Willem Kolff, der mit seiner Trommelniere die erste erfolgreiche Behandlung einer Patientin mit akutem Nierenversagen verzeichnen konnte. Durch Modifikationen gelang es dem Schweden Nils Alwall dann zusätzlich durch Ultrafiltration den menschlichen Wasserhaushalt zu regulieren. Erst der Fortschritt beim Blutzugangsweg durch den Scribner-Shunt (1960) und die ateriovenöse Fistel (1966) erlaubten die langfristige Therapie der chronischen Niereninsuffizienz. Wurde die 1976 von Benjamin Burton beschriebene Hämofiltration anfangs über die ateriovenöse Fistel allein durch den arteriovenösen Druckgradienten betrieben, folgte in den 1990er Jahren die pumpengetriebene kontinuierliche venovenöse Hämofiltration [22]. Durch stetige neue Innovationen und Ideen stehen heute verschiedenste Dialyseformen zur Verfügung. Prinzipiell lassen sich bei der Therapie des akuten Nierenversagens kontinuierliche von intermittierenden Dialyseverfahren abgrenzen. Bei den kontinuierlichen Nierenersatztherapien (continuous renal replacement therapy, kurz CRRT) lassen sich auf

Grund der zu Grunde liegenden Prinzipien folgende Modalitäten unterscheiden: die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) durch Konvektion, die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) durch Diffusion und die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF) durch die Kombination aus Konvektion und Diffusion. Dabei ist der Blutzugangsweg jeder dieser Modalitäten rein venös. [43]

Der Betrieb eines extrakorporalen Kreislaufs geht dabei prinzipiell mit der Gefahr der Stase und Koagulation einher. Aus diesem Grund ist ein entsprechendes Antikoagulationsverfahren unabdingbar. Das Antikoagulanz Heparin stellte für viele Jahre den Standard dar. Durch irreversible Bindung des Heparins an das körpereigene Antithrombin III wird selbiges aktiviert und führt zu einer beschleunigten Inaktivierung aktivierter Gerinnungsfaktoren und somit zu einer systemischen Gerinnungshemmung [53]. Diese systemische Antikoagulation stellt im operativen Bereich auf Grund von Blutungskomplikationen ein entsprechendes Risiko dar. Daneben kann es bei der Anwendung von Heparin zu Unverträglichkeitsreaktionen – sog. heparininduzierten Thrombozytopenien (HIT II) – kommen. Unter anderem aus diesen Gründen kam es 1962 zur Entwicklung der Citratantikoagulation. Bei diesem Verfahren beruht die gerinnungshemmende Wirkung auf der Entionisierung des für die Gerinnungskaskade erforderlichen Calciums durch Komplexbildung mit Citrat. Vorteile sind die rein regionale Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf, fehlende Unverträglichkeitsreaktionen und längere Laufzeiten. Aus diesen Gründen erfuhr dieses Verfahren in den letzten 5-10 Jahren insbesondere im operativen Bereich eine immer größere Verbreitung. [90]

Bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren – mit Laufzeiten über 72 Stunden – kommt es nachweislich zu dialysebedingten Substratverlusten, z. B. von Elektrolyten, Aminosäuren, wasserlöslichen Vitaminen und Spurenelementen im Dialysat und Ultrafiltrat. Häufige Dialyse induzierte Elektrolytstoffwechselstörungen sind Hypophosphatämien, Hypocalciämien und Hypomagnesiämien, die auf Grund der Dialysierflüssigkeitszusammensetzung und der Antikoagulation mit Citrat hervorgerufen werden können [61]. Während der CRRT ist auch mit Verlusten von 6 bis 15 g Aminosäuren pro Tag zu rechnen. Insbesondere die Aminosäure Glutamin ist von dieser Elimination 61betroffen, da sie von allen Aminosäuren die höchste Plasmakonzentration aufweist [17]. Bei den wasserlöslichen Vitaminen konnten relevante Verluste des

antioxidativ wirkenden Vitamin C nachgewiesen werden [17, 82, 95]. Daneben sind eine Lactatazidose und eine rechtsventrikuläre Dysfunktion des Herzens als Folge eines CRRT assoziierten Mangels an Vitamin B1 (Thiamin) beschrieben [17]. Bei den Spurenelementen konnten u. a. Kupfer, Chrom, Selen und Zink im Ultrafiltrat nachgewiesen werden [82, 95]. Mängel an Spurenelementen haben durchaus auch klinische Relevanz. So ist ein Zinkmangel assoziiert mit Wundheilungsstörungen, Immundefizienz, Anorexie, Geschmacksstörungen und verminderter kognitiver Funktion. Ein Mangel an Selen geht mit Herzinsuffizienz, Hypertonie, koronaren Herzkrankheiten, Kardiomyopathie und vermehrtem oxidativen Stress einher, ein schwerer Mangel sogar mit dem plötzlichen Herztod. Chrom und Kupfer scheinen dagegen trotz Ausscheidung im Dialysepatienten zu akkumulieren [87].

Die Literatur-Daten beziehen sich aber nur auf die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) oder die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF) und nicht auf die mit längeren Laufzeiten assoziierte kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD). Da aber Dialyse- und Antikoagulationsverfahren einen Einfluss auf die Exkretion haben sollen nun im Rahmen dieser Arbeit die nutritiven Verluste durch CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation bei Intensivpatienten mit AKI und der Notwendigkeit einer CRRT untersucht werden.

Ziele der Studie sind:

1. **Quantifizierung dialysebedingter Verluste an Mineralstoffen.**
2. **Quantifizierung dialysebedingter Verluste an Spurenelementen.**
3. **Quantifizierung dialysebedingter Verluste an Vitaminen.**
4. **Analyse, ob der Filter einen Einfluss auf die nutritiven Verluste bei Laufzeiten bis zu 72 Stunden hat.**
5. **Analyse, ob die Dialysedosierung einen Einfluss auf die nutritiven Verluste hat.**

2. Material und Methoden

2.1 Ethikantrag

Der Ethikkommission der Universität Ulm wurde dieses Forschungsprojekt über wissenschaftliche Untersuchungen am Menschen in einem Ethikantrag dargestellt. Als Grundlage für die Ausarbeitung des Ethikantrags dienten das Formular „Antrag zur Darstellung von Forschungsprojekten über wissenschaftliche Untersuchungen am Menschen“ sowie die entsprechenden Antragshinweise der Ethikkommission. Der Ethikantrag mit der Antragnummer 312/09 wurde am 20.11.2009 bei der Ethikkommission zur Beratung und Begutachtung eingereicht. Nach berufsethischer und berufsrechtlicher Beurteilung der Konzeption, der geplanten Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projekts sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung und Betrachtung des Nutzen/Risiko-Verhältnis für Patienten und Wissenschaft erteilte die Ethikkommission am 10.12.2009 ein positives Votum (siehe Anhang 1).

2.2 Patientengut

2.2.1 Patientenrekrutierung

Als Kollektiv für die Patientenrekrutierung dienten die Patienten der Anästhesiologischen Intensivstation Haus I 3. West (HI3W) des Universitätsklinikums Ulm am Safranberg. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte nach folgenden Kriterien:

Einschlusskriterien:

- Patient der Anästhesiologischen Intensivstation HI3W
- Diagnose akutes Nierenversagen
- eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) ist therapeutisch erforderlich
- schriftliches Einverständnis von aufklärungsfähigen Patienten

Ausschlusskriterien:

- entzogenes Einverständnis des aufklärungsfähigen Patienten

Patienten, die alle Einschluss- und kein einziges Ausschlusskriterium erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Die Diagnose des akuten Nierenversagens und die

therapeutische Erforderlichkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie wurden durch die behandelnden Ärzte festgestellt. Diese informierten dann das die Studie durchführende Personal.

2.2.2 Aufklärung und Einwilligung

Die Patienten wurden baldmöglichst über die Studie durch einen Arzt aufgeklärt. Allerdings war der Großteil der Patienten zu Beginn des 1. Behandlungszyklus auf Grund ihrer Erkrankungen, z. B. wegen bestehender Bewusstlosigkeit, nicht aufklärungsfähig. Dementsprechend wurde die Aufklärung zum baldmöglichsten Zeitpunkt, sobald die Patienten ihre Aufklärungsfähigkeit zurück erlangt hatten, nachgeholt. In einem ausführlichen Gespräch wurden die Patienten über die Studie informiert, über die Notwendigkeit und die Risiken aufgeklärt und abschließend auf ihre jeweiligen Fragen eingegangen. Nach individuell ausreichender Bedenkzeit und Klärung letzter Fragen wurden die Einwilligungserklärungen zur Studienteilnahme und zum Datenschutz eingeholt. Muster der Studieninformation und der Einwilligungserklärungen finden sich im Anhang 2. Bei Patienten, die mündlich ihr Einverständnis erteilten aber auf Grund körperlicher Einschränkungen nicht unterschreiben konnten, wurde dieser Sachverhalt entsprechend auf den Einwilligungserklärungen dokumentiert. Aufgrund der relativ hohen Letalität beim akuten Nierenversagen trat des Öfteren der Fall ein, dass der Patient verstarb bevor er seine Einwilligung geben konnte. In diesen Fällen wurde davon ausgegangen, dass der Patient im Sinne des wissenschaftlichen Fortschritts auf dem Gebiet der medizinischen Versorgung und in Rücksichtnahme auf zukünftige Patienten seine Einwilligung gegeben hätte. Dieser Sachverhalt wurde ebenfalls entsprechend vermerkt. Entsprechend wurde verfahren wenn ein Patient nicht aufklärungsfähig von der Intensivstation verlegt wurde.

2.2.3 Studienausscheider

Unter Studienausscheidern (sog. Drop-outs) versteht man Patienten, die in eine Studie aufgenommen wurden, dann aber die Teilnahme abgebrochen haben oder aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die Studienteilnahme galt als abgebrochen wenn ein Patient seine Einwilligung zur Studienteilnahme widerrief bzw. sein Einverständnis bei auf Grund primärer Aufklärungsunfähigkeit erst bei nachträglicher Aufklärung verweigerte. Ein Ausschluss von der Studie durch die Studienleitung erfolgte wenn der Patient innerhalb der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn verstarb.

2.2.4 Erhebungsbogen (Case Report Form)

Für jeden Patienten wurde ein Erhebungsbogen (CRF) angelegt. Dieser CRF diente zum einen der Erfassung von Patientendaten und zum anderen der Kontrolle, dass alle relevanten Studiendaten erhoben, erfasst und verarbeitet wurden. Ein entsprechendes Muster findet sich im Anhang 3.

Unter dem Punkt Demographie wurden alle patientenbezogenen Daten, wie z. B. Patientennummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht, und das Aufklärungsgespräch mit Einwilligung erfasst. Die Patientennummer der Studie wurde dabei fortlaufend in chronologischer Reihenfolge der Aufnahmezeitpunkte in die Studie vergeben. Geburtsdatum und Geschlecht wurden der Patientenakte entnommen. Die Größe und das Gewicht wurden aus vorherigen Berichten aus der Patientenakte übernommen, von Angehörigen erfragt oder durch einen erfahrenen Arzt geschätzt.

Zu den Verlaufsdaten zählen das Aufnahmedatum auf der Anästhesiologischen Intensivstation HI3W, das Entlassungsdatum und das Outcome. Beim Outcome konnte durch Ankreuzen zwischen überlebt bei Verlegung von Intensivstation und verstorben unterschieden werden, woraus sich schließlich die Intensive Care Unit (ICU) Mortality Rate berechnen lässt [33]. Alle diese Daten wurden der Patientenakte entnommen.

Die Dialyse-Zyklen wurden mit Beginn und Ende (jeweils Datum und Uhrzeit) und dem klinikinternen Namen des jeweils eingesetzten Dialysegeräts unter dem Punkt Behandlungsdaten dokumentiert. Zusätzlich wurde unter diesem Punkt kontrolliert, ob

folgende Studiendaten erhoben, erfasst und verarbeitet wurden: Patientenkurve, CRRT-Protokoll, Laborergebnisse von Blutgasanalysen, Blutentnahmen und Dialysatproben.

Die Diagnose(n) des Patienten und die Ursache(n) für das akute Nierenversagen wurden unter dem Sammelbegriff Patientenkennzahlen gesammelt. Hierunter wurde auch dokumentiert, ob die verschiedenen Patientenscores, SAPS II, SOFA und APACHE II, elektronisch datenverarbeitet wurden. Alle diese Daten wurden der elektronischen Patientenakte entnommen. Sinn dieser Patientenscores prinzipiell ist es eine quantitative Aussage über den Schweregrad der Erkrankung, deren Prognose und Verlauf zu treffen. Aus diesem Grund werden sie auch als Schweregradklassifikationssysteme bezeichnet. Als prognostische Scores wurden der amerikanische APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) [47] und das europäische Pendant, der SAPS II (Simplified Acute 50Physiology Score) [], und als deskriptiver Score der SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [93] erfasst. Die Scores wurden im Rahmen der regulären Stationsarbeit durch die behandelnden Ärzte erhoben.

Bei Sonstiges wurde ein entsprechender Platz für weitere Informationen, Bemerkungen und Hinweise, die keinem der vorangestellten Punkte zuzuordnen waren, freigehalten.

Am Ende des CRF wurde der Bearbeitungsstatus geführt um abgeschlossene Dossiers bzw. elektronische Datenverarbeitungen kenntlich zu machen.

2.3. Studienablauf

Der Aufbau der Studie wurde durch die Ziele der Studie und die Rahmenbedingungen der Dialyse geprägt. Das in der Studie verwendete Dialysefilter/-Schlauchsystem darf nach Herstellerangaben maximal 72 Stunden in Betrieb sein und läuft in dieser Zeit in der Regel kontinuierlich mit einem bestimmten Blut- und Dialysatfluss. Um evtl. Veränderungen der Eliminationsraten im Dialysat über die Zeit bei einem bestimmten Blut-/Dialysatfluss nachzuweisen wurden diese 72 Stunden in drei 24 Stunden-Intervalle unterteilt. Damit auch die Bedeutung des Blut-/Dialysatflusses und damit der Dialysedosis für die Elimination untersucht werden konnte, wurden drei Dialyseeinheiten à 72 Stunden mit jeweils unterschiedlichen Dialysedosierungen durchgeführt. Diese Tatsachen führten zu

den unter 2.3.1 Übersicht und Definitionen aufgeführten Zeitraumdefinitionen, die das Skelett der Studie bildeten.

2.3.1 Übersicht und Definitionen

Beobachtungszeitraum: Der Zeitraum vom Beginn des ersten Behandlungszyklus bis zum Ende des letzten Behandlungszyklus. Der Beobachtungszeitraum beinhaltet auch die dialysefreien Zeiträume (sog. Zwischenintervalle) zwischen den einzelnen Behandlungszyklen. In der Regel umfasst er drei Behandlungszyklen und zwei Zwischenintervalle.

Behandlungszyklus: Der Zeitraum, in dem die CVVHD mit einem bestimmten Blut-/ Dialysatfluss läuft. Ein Behandlungszyklus entspricht dabei der Filterstandzeit (nicht der Behandlungszeit) und beträgt im Regelfall ca. 72 Stunden. Durch verschiedene Einflussfaktoren (z. B. Filterclotting, Therapieeinstellung) kann ein Behandlungszyklus auch entsprechend kürzer sein.

Behandlungsintervall: Ein Behandlungszyklus von 72 Stunden setzt sich aus drei Behandlungsintervallen zu je ca. 24 Stunden zusammen. Dabei beginnt das erste Behandlungsintervall zusammen mit dem Behandlungszyklus. Nach 24 Stunden schließt sich das zweite und nach 48 Stunden das dritte Behandlungsintervall an. Das letzte Behandlungsintervall endet zusammen mit dem Behandlungszyklus. Durch verschiedene Einflüsse kann es sein, dass ein Behandlungsintervall länger oder kürzer als 24 Stunden dauert. Ursachen können zum Beispiel Katheterprobleme, Versterben des Patienten oder logistische Erfordernisse sein.

Zwischenintervall: Der dialysefreie Zeitraum zwischen zwei Behandlungszyklen. Die Länge des Zwischenintervalls kann, trotz Bestrebungen es möglichst kurz zu halten, auf Grund verschiedenster Einflüsse (z. B. Operation, Störungen des Stationsablaufs, fehlgeschlagener Nierenstartversuch) stark variieren.

Abbildung 2 gibt eine zusammenfassende Übersicht über den Studienablauf.

Acute Kidney Injury (AKI): Das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung (AKI) wurde anhand des RIFLE- bzw. AKIN-Klassifikationsschematas (siehe Einleitung) diagnostiziert.

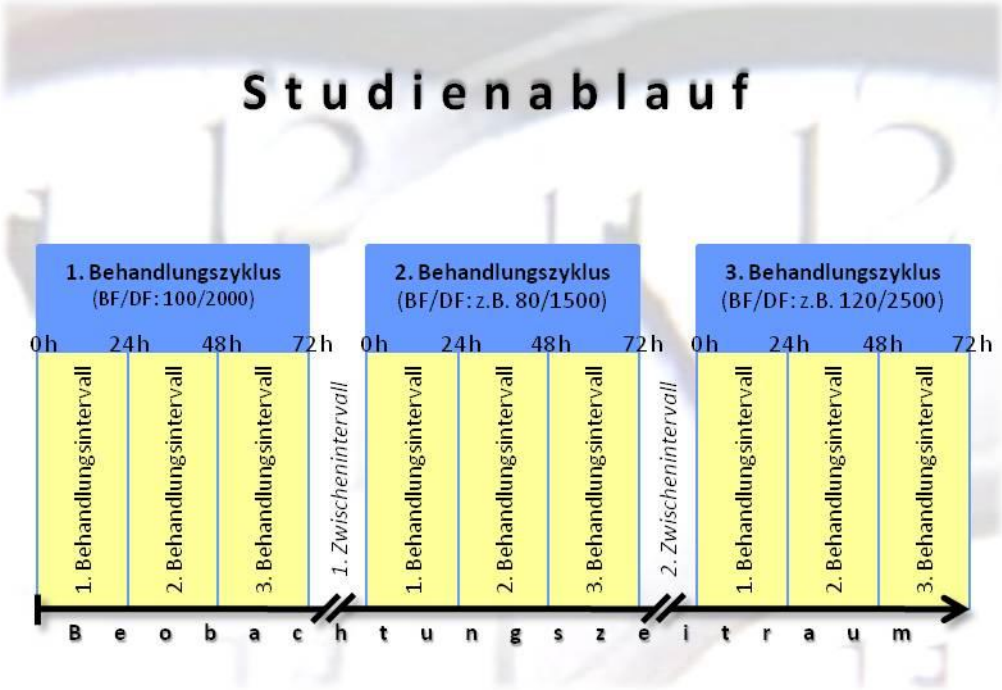


Abbildung 2: Studienablauf der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm von 12/2009 bis 10/2010

Legende: Der Beobachtungszeitraum (**schwarzer Pfeil**) setzt sich aus den Behandlungszyklen (**blau**) und den Zwischenintervallen zusammen. An den Zwischenintervallen ist der „schwarze Pfeil" unterbrochen, um zu verdeutlichen, dass die Zwischenintervalle unterschiedlich lang sind. Die Behandlungszyklen setzen sich jeweils aus drei Behandlungsintervallen (**gelb**) zusammen. Die Stundenangaben verdeutlichen, dass ein Behandlungsintervall in der Regel 24 Stunden und ein Behandlungszyklus in der Regel 72 Stunden dauern.
BF = Blutfluss, DF = Dialysatfluss, Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citratantikoagulation

2.3.2 detaillierter Ablauf

Stellte ein Stationsarzt der Anästhesiologischen Intensivstation HI3W die Diagnose einer akuten Nierenschädigung und die Indikation für die Durchführung eines Nierenersatzverfahrens verständigte er das die Studie durchführende Personal telefonisch. Daraufhin sorgte dieses dafür, dass noch möglichst vor, spätestens aber kurz nachdem das Dialysegerät beim Patienten angehängt wurde, über ein Routinelabor die Parameter des „großen Labors" (siehe 2.5 Blutentnahmen) im Blut des Patienten bestimmt wurden. Als nächstes wurde die sog. „blaue Studienkiste" neben dem Patientenbett positioniert. Sie enthielt 10 sterile Probenbecher und die Etiketten für eine

eindeutige Probenbeschriftung. Zur Kennzeichnung der Studie wurde ein entsprechendes Hinweisschild neben dem Bedienerdisplay des Dialysegeräts angebracht. Als zusätzliche Gedächtnisstütze wurde noch ein Erinnerungsschild am Filtratbeutel des Dialysegeräts oberhalb des Ablasshahns angebracht, das den Bediener fragte ob er eine Dialysatprobe für die Studie abgenommen hat. Über das Displaymenü des Dialysegeräts wurde die Filterstandzeit abgefragt und darüber retrograd der Startzeitpunkt der Filterstandzeit berechnet und zusammen mit dem klinikinternen Identitätsnamen des Dialysegeräts im CRF dokumentiert. Desweiteren wurde überprüft ob der Blutfluss auf 100 ml/h und der Dialysatfluss auf 2000 ml/h eingestellt wurden, den Standarddosierungen für jeden ersten Behandlungszyklus. Abschließend wurde kontrolliert ob das morgendliche Routinelabor für den nächsten Tag alle Parameter des „kleinen Labors“ (siehe 2.5 Blutentnahmen) enthielt und ggf. fehlende nachgefordert.

Durch das Pflegepersonal wurde bei jeder Leerung des Filtratbeutels des Dialysegeräts ein Probenbecher aus der Kiste mit Dialysat gefüllt, mit dem beiliegenden Patienten- und Behandlungsintervall bezogenen Etikett beklebt und darauf Datum und Uhrzeit der Leerung vermerkt.

Nach 24 Stunden Filterstandzeit – dieser Zeitpunkt konnte anhand des im CRF eingetragenen Zeitpunkts errechnet werden – wurde durch das Studienpersonal eine „Zwangsleerung“ des Filtratbeutels durchgeführt. Auch hier wurde ein Probenbecher voll abgenommen und mit Datum und Uhrzeit beschriftet. Zusätzlich wurde über das Displaymenü des Dialysegeräts die aktuelle Filterstandzeit und korrespondierende Behandlungszeit abgefragt und ebenfalls notiert. Die blaue Studienkiste wurde mit den gesamten Dialysatproben ins Stationslabor gebracht. Dort wurden repräsentative Dialysatproben für das Behandlungsintervall gemischt (siehe 2.7 Dialysatproben) und die notierte Behandlungs- und Filterstandzeit in der Checkliste Dialysatproben dokumentiert. Anschließend wurden die Probenbecher der blauen Studienkiste aufgefüllt und die neuen Etiketten für das nächste Behandlungsintervall dazugelegt. Die Kiste wurde dann wieder am Patientenbett deponiert. Nun wurde wieder die Laboranforderung für den nächsten Tag überprüft und ggf. ergänzt.
Nach 48 Stunden Filterstandzeit fand das gleiche Prozedere wie nach 24 Stunden Filterstandzeit statt. Einziger Unterschied war, dass bei der

Laboranforderungsüberprüfung zusätzlich die Parameter des „mittleren Labors“ (siehe 2.5 Blutentnahmen) mit einbezogen wurden.

Am Ende des Behandlungszyklus, nach ca. 72 Stunden, wurden aus den einzelnen Dialysatproben wieder zwei repräsentative Proben gemischt und die Filterstand- und Behandlungszeit dokumentiert. Datum und Zeitpunkt des Behandlungsendes wurden im CRF festgehalten.

In Absprache mit den behandelnden Ärzten wurde die Länge des Zwischenintervalls und der Blut- und Dialysatfluss, entweder 80/1500 oder 120/2500 in einem Fall auch 140/3000, für den nächsten Behandlungszyklus festgelegt. Entsprechend dieser Absprache wurde die blaue Studienkiste präpariert und positioniert. Bei einem längeren Zwischenintervall, ab ca. 15 Stunden, wurde zu Beginn des neuen Behandlungszyklus eine Laboranforderungskontrolle auf das „mittlere Labor“ (siehe 2.5 Blutentnahmen) durchgeführt. Dieser zweite Behandlungszyklus lief in sich genauso ab wie der Erste.

An den zweiten Behandlungszyklus schloss sich dann nach entsprechender Absprache mit den Ärzten der dritte Behandlungszyklus mit dem noch fehlenden Blut-/Dialysatfluss an. Für den letzten Tag des dritten bzw. letzten Behandlungszyklus wurde die Laboranforderung nochmal auf das „große Labor“ (siehe 2.5 Blutentnahmen) aufgestockt.

Für den Beobachtungszeitraum wurden dann die entsprechenden Patientenkurven und das CRRT-Protokoll kopiert, die Blutgasanalyse(BGA)-Daten ausgelesen und die Ergebnisse der Blutentnahmeanalysen ausgedruckt. Die Scores, die Diagnose(n) des Patienten und die Ursache(n) der akuten Nierenschädigung wurden der elektronischen Patientenakte entnommen. Weitere bis dato noch nicht erhobene Daten des CRF wurden vervollständigt (siehe 2.2.4 Erhebungsbogen (Case Report Form)).

2.4 Citrate-CVVHD

Die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) zählt zu den kontinuierlichen Nierenersatztherapien (CRRT) und wird in der klinischen Routine unter anderem zum Management der akuten Nierenschädigung eingesetzt. Vorteile einer kontinuierlichen Therapie sind eine größere hämodynamische Stabilität, eine effektivere

Flüssigkeitskontrolle und eine gleichmäßigere stabilere Reduktion harnpflichtiger Substanzen. [43]

Für die Durchführung einer extrakorporalen Blutreinigung ist grundsätzlich ein geeigneter Gefäßzugang erforderlich. In der Regel wird ein entsprechender doppellumiger Dialysekatheter in der Vena jugularis interna, Vena subclavia oder Vena femoralis platziert. Im Rahmen dieser Studie wurden doppellumige Shaldon-Katheter verwendet. Dabei wird dem Kreislauf des Patienten über einen proximalen („arteriellen“) Katheterschenkel das Blut entzogen und nach extrakorporaler Reinigung über den distalen („venösen“) Schenkel wieder reinfundiert. Abbildung 3 zeigt exemplarisch einen doppellumigen Dialysekatheter und verdeutlicht graphisch seine Funktion. [43]

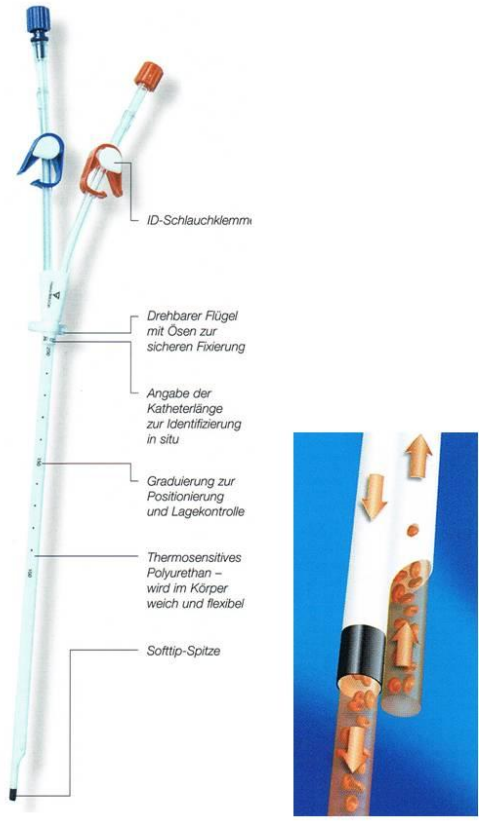


Abbildung 3: Dialysekatheter

Legende: **Links** Beispiel für einen doppellumigen Dialysekatheter mit „arteriellem“ proximalen Schenkel (**rot**) und „venösem“ distalen Schenkel (**blau**).

Rechts Vergrößerung der Katheterspitze mit eingezeichnetem Blutfluss. Das Blut wird durch den „arteriellen“ proximalen Schenkel (rechts im Bild) dem Körper entzogen und nach extrakorporaler Reinigung über den „venösen“ distalen Schenkel (links im Bild) zurückgeführt.

Quelle: Fresenius Medical Care (Hrsg.): Temporäre Dialysekatheter – Lieferprogramm. (2007)

In der Studie wurde das Akutdialysegerät multiFiltrate der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61346 Bad Homburg, Deutschland) für die Durchführung der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse mit Citratantikoagulation (Citrate-CVVHD) eingesetzt (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: multiFiltrate

Legende: Akutdialysegerät multiFiltrate der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61346 Bad Homburg, Deutschland).

Quelle: Fresenius Medical Care (Hrsg.): Lieferübersicht. S. 4 (2009)

Mit Hilfe der Blutpumpe des Dialysegeräts wird dem Patienten das venöse Blut über den „arteriellen“ Schenkel des Dialysekatheters entzogen, durch den Hämofilter gepumpt und über den „venösen“ Katheterschenkel wieder zurückgeführt. Parallel dazu wird die Dialysierflüssigkeit mittels der Dialysierflüssigkeitspumpe aus den Beuteln durch die Heizung in den Hämofilter gepumpt. Durch die Passage des Filters entsteht aus der Dialysierflüssigkeit das sogenannte Dialysat, welches zusammen mit dem Ultrafiltrat das Filtrat bildet und durch die Filtratpumpe aus dem Filter in den Filtratbeutel gepumpt wird. Neben diesen essentiellen Komponenten finden sich noch Sicherheitselemente, wie Waagen, Blutleckdetektor, Luftdetektor und venöse Klemme (siehe Abbildung 5) [29].

Innerhalb des Hämofilters fließen Blut und Dialysierflüssigkeit bzw. Filtrat in entgegengesetzter Richtung aneinander vorbei und sind dabei durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt [29]. Zur Vergrößerung der Austauschfläche fließt das Blut innerhalb des Filters durch sog. Filterfasern, die von der Dialysierflüssigkeit umspült

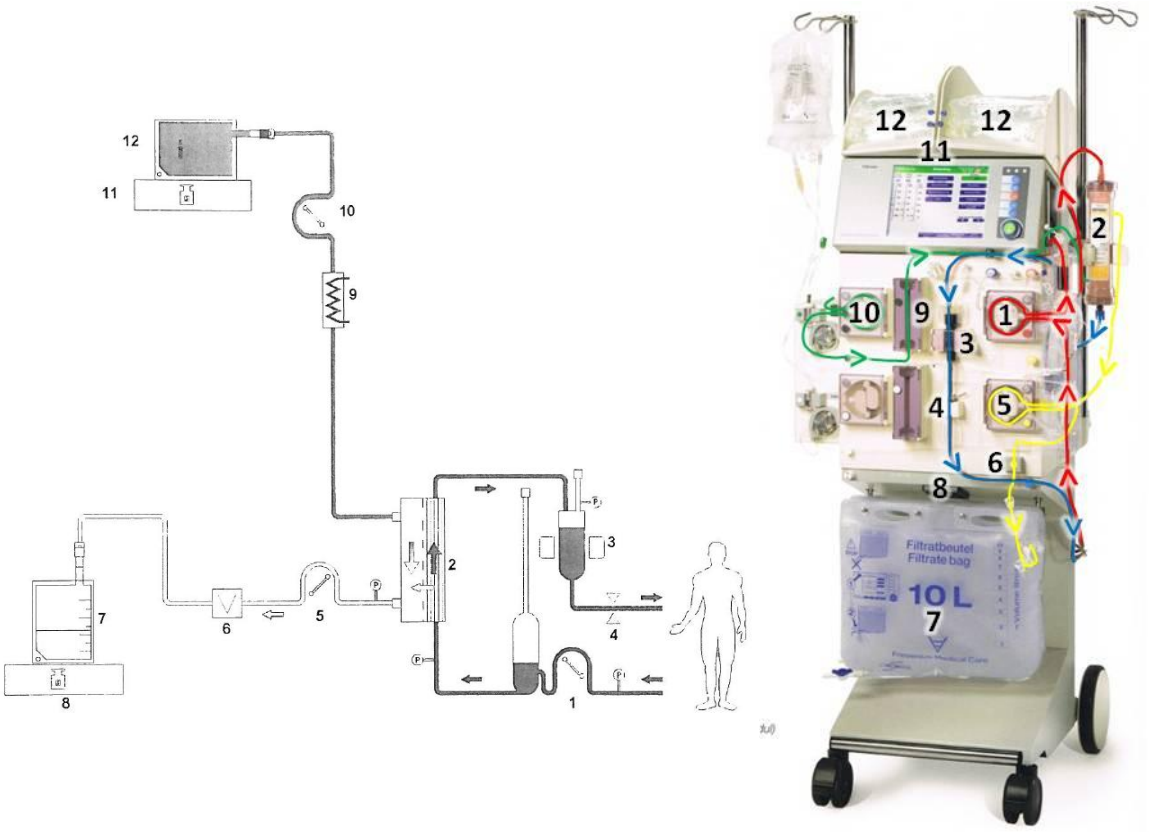


Abbildung 5: Flussbild bei CVVHD mittels multiFiltrate

Legende:	**Links** Flussbild bei der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD). **Rechts** Darstellung der Elemente an der multiFiltrate der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61346 Bad Homburg, Deutschland). **1** Blutpumpe, **2** Hämofilter, **3** Luftdetektor, **4** venöse Klemme, **5** Filtratpumpe, **6** Blutleckdetektor, **7** Filtrat, **8** Filtratwaage, **9** Heizung, **10** Dialysierflüssigkeitspumpe, **11** Dialysierflüssigkeitswaage, **12** Dialysierflüssigkeit, **P** Messpunkt zur Drucküberwachung. Die **Pfeile** zeigen die Flussrichtungen an. Im rechten Teil der Abbildung ist das „arterielle“ Blutschlauchsystem **rot** und das „venöse“ **blau** eingefärbt, der Weg der Dialysierflüssigkeit **grün** und der des Filtrats **gelb**.
Quelle:	**Links:** Fresenius Medical Care (Hrsg.): multiFiltrate Gebrauchsanweisung. Stand 5/07.09 **Rechts:** modifizierte Vorlage aus Fresenius Medical Care (Hrsg.): Lieferübersicht. S. 4 (2009)

werden. Bei dem in dieser Studie eingesetzten Filter „AV 1000S“ wird dadurch eine effektive Oberfläche von 1,8 m^2 erreicht [24]. Das dominierende Prinzip bei der Hämodialyse ist die Diffusion. Aufgrund des Konzentrationsunterschieds gelöster Teile in Blut und Dialysierflüssigkeit diffundieren die Stoffe zeitabhängig aus dem Blut in die Dialysierflüssigkeit. Ein Austausch entlang des Konzentrationsgradienten kann allerdings nur dann stattfinden, wenn die Eigenschaften der Filtermembran, insbesondere die Porengröße, dies zulassen. Die Membran des in dieser Studie verwendeten Hämofilters lässt Substanzen mit einem Molekulargewicht bis etwa 30.000 Dalton passieren und hält Plasmaproteine (z. B. Albumin), größere Moleküle und zelluläre Blutbestandteile zurück

[24]. Neben der Diffusion kommt bei Negativbilanzierung zusätzlich das Prinzip der Konvektion zum Tragen. Bei einer Negativbilanzierung wird Flüssigkeit, und damit automatisch auch die in der Flüssigkeit gelösten Substanzen, über den Hämofilter eliminiert. Diese Flüssigkeit wird als Ultrafiltrat bezeichnet. Die treibende Kraft der Konvektion ist der sog. transmembranäre Druck, also der hydrostatische Druckgradient zwischen Blut- und Dialysierflüssigkeitsseite im Hämofilter. Für die Blutreinigung selbst spielt die Konvektion bei der Hämodialyse aber eine untergeordnete Rolle. Aufbau und Wirkprinzip des Hämofilters bei CVVHD sind in Abbildung 6 dargestellt [43].

Auf Grund von Blutkontakt mit künstlichen Oberflächen, Blut-Luft-Kontaktflächen im Blasenfänger und in den Druckableitungen, Blutverwirbelungen, Behandlungs-unterbrechungen mit gestopptem Blutfluss und Hämokonzentration im Dialysator besteht die Problematik der Thrombogenität des Blutes im extrakorporalen Kreislaufs. Um dies zu verhindern gibt es prinzipiell zwei Ansätze. Zum einen eine systemische Antikoagulation, z. B. durch niedermolekulares Heparin, die sowohl zu einer Gerinnungshemmung im korporalen als auch im extrakorporalen Kreislauf führt, und zum anderen eine regionale Antikoagulation mit Citrat, die ausschließlich zu einer Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf führt. Die Intensivstation, auf der diese Studie durchgeführt wurde, verwendet standardmäßig die regionale Citrat-Antikoagulation, da es sich um eine Intensivstation mit chirurgischen Patienten mit ggf. entsprechender Blutungs-neigungsproblematik handelt und längere Filterlaufzeiten erreicht werden. Citrat ist eine im menschlichen Körper natürlich vorkommende Substanz. Kurz nach dem Übergang von „arteriellem“ Katheterschenkel auf das arterielle Blutschlauchsystem der multiFiltrate Kassette wird dem Patientenblut Trinatriumcitrat über eine Citratpumpe zugeführt. Ein dreifach negativ geladenes Citration bindet daraufhin jeweils ein zweifach positiv geladenes Calciumion zu einem einfach negativ geladenen Chelatkomplex. Hierdurch wird die Konzentration des ungebundenen ionisierten Calciums im Blut gesenkt. Bei einer Reduktion des ionisierten Calciums im Blut auf unter 0,5 mmol/l kann die Gerinnungskaskade nicht mehr korrekt ablaufen, bei einer Reduktion auf unter 0,3 mmol/l ist die Gerinnung praktisch aufgehoben. Ursache hierfür ist, dass ionisiertes Calcium für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren einen essentiellen Kofaktor darstellt. Fehlt also folglich dieses ionisierte Calcium durch Bindung an Citrationen ist eine Gerinnung nicht mehr möglich (siehe Abbildung 7). Zum Ausgleich der defizitären

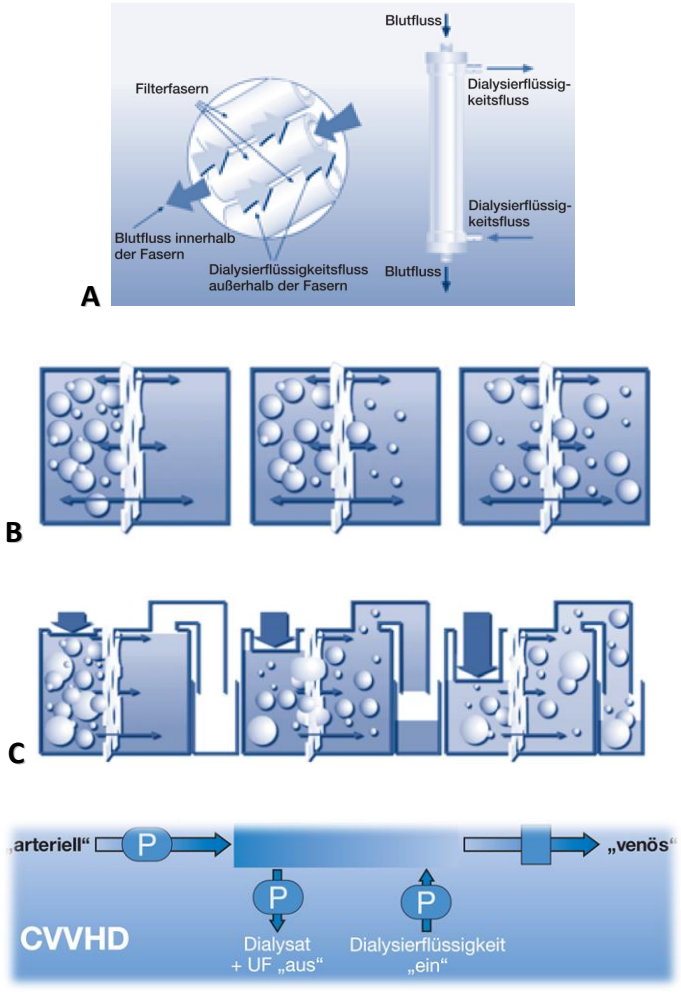


Abbildung 6: Aufbau und Wirkprinzip eines Hämofilters bei kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse (CVVHD)

Legende: **A** Schematischer Aufbau eines Hämofilters. Auf der linken Seite wird die Vergrößerung der Austauschfläche mittels Filterfasern visualisiert. Rechts im Bild wird das Gegenstromprinzip von Dialysierflüssigkeit und Blut innerhalb des Hämofilters dargestellt.

B Prinzip der Diffusion. „Die Konzentration gelöster Teilchen in zwei Flüssigkeitskompartimenten gleicht sich zeitabhängig aus, wenn ein Stofftransport zwischen diesen beiden Kompartimenten möglich ist. Die Zeitkonstante dieses Ausgleichs ist abhängig von der Porengröße der Membran und dem Molekulargewicht der gelösten Stoffe. Demnach findet der Konzentrationsausgleich für kleinere Moleküle schneller statt. Diffusive Prozesse eignen sich daher besonders zur Elimination niedermolekularer Substanzen (Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin).“ (Kindgen-Milles 2005)

C Prinzip der Konvektion. „Konvektion beschreibt den Transport gelöster Teilchen mit dem Lösungsmittel. Wird Flüssigkeit über eine Dialysemembran abgepresst, so wird die Konzentration der gelösten Teilchen im Filtrat wesentlich durch die Eigenschaften der Membran bestimmt, da die Größe der Poren in der Membran den wesentlichen, beschränkenden Faktor für diesen Transportprozess darstellt. Der Cut-Off einer Membran beschreibt die maximale Größe von Molekülen, die die Membran noch passieren können, und liegt heute im Bereich zwischen 20 und 40 kDa. Für niedermolekulare Stoffe entspricht die Konzentration im Filtrat in etwa der im Plasma.“ (Kindgen-Milles 2005)

D Wirkprinzip am Hämofilter. Über den „arteriellen“ Katheterschenkel wird das Blut mittels einer Pumpe (**P**) durch den Hämofilter hindurch gepumpt und dem Patienten über den „venösen“ Katheterschenkel zurückgeführt. Durch eine weitere Pumpe wird die Dialysierflüssigkeit im Gegenstromprinzip zum Blut in den Hämofilter gepumpt. Durch Diffusion entsteht das Dialysat und durch Konvektion das Ultrafiltrat (**UF**), die gemeinsam durch eine dritte Pumpe aus dem Hämofilter in den Filtratbeutel gepumpt werden.

Quelle: Kindgen-Milles D: Akutes Nierenversagen – Die Behandlung des akuten Nierenversagens mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Fresenius Medical Care, S. 10-14 (2005)

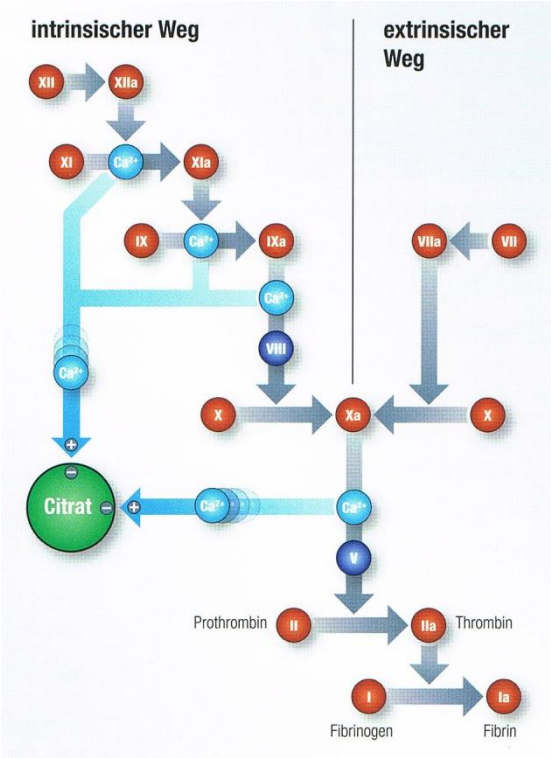
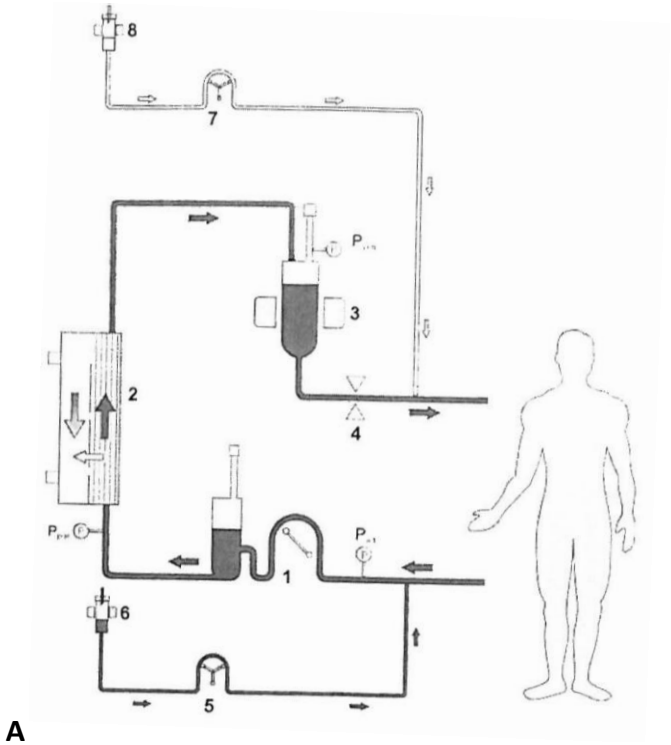


Abbildung 7: Auswirkungen einer Citrationenexposition auf die Gerinnungskaskade

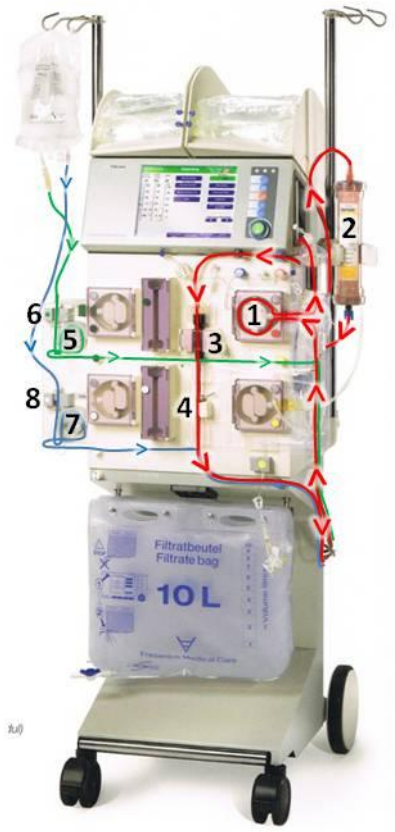
Legende: Darstellung der Gerinnungskaskade im menschlichen Körper mit intrinsischem und extrinsischem Weg. Die Citrationen (**grün**) binden ionisiertes Calcium (**hellblau**) zu einem Chelatkomplex. Durch den Entzug des ionisierten Calciums als essentieller Kofaktor für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren (**rot** und **dunkelblau**) wird die Gerinnungskaskade an entsprechenden Stellen unterbrochen und somit eine Antikoagulation induziert.

Quelle: Morgera S: Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca® – Grundlagen und klinische Durchführung. Fresenius Medical Care, S. 6 (2009)

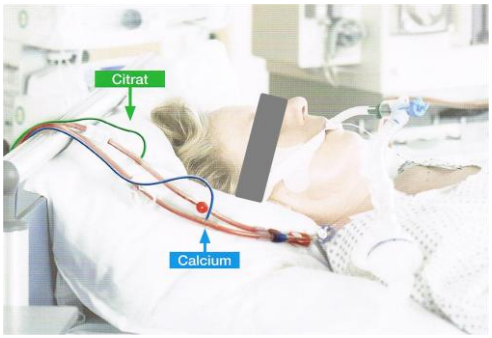
Calciumbilanz und Wiederherstellung der Gerinnungsfähigkeit wird dem Blut am Ende des venösen Blutschlauchsystems der multiFiltrate Kassette, kurz bevor dem Patienten das Blut über den „venösen“ Katheterschenkel zurückgeführt wird, eine Calciumbichloridlösung mittels Calciumpumpe substituiert. Die aus Citrat- und „freien“ Calciumionen entstandenen Chelatkomplexe werden rasch durch die Leber und andere Körperzellen zu Bicarbonat und freiem ionisierten Calcium metabolisiert. Durch die Substitution von ionisiertem Calcium und dem durch Abbau der Chelatkomplexe freigesetztem ionisiertem Calcium wird die für den menschlichen Körper physiologische Konzentration an „freien“ Calciumionen von ungefähr 1,2 mmol/l [16] aufrechterhalten und somit eine lebensbedrohliche Hypocalciämie verhindert. Abbildung 8 fasst das Prinzip der regionalen Citratantikoagulation bei CVVHD nochmals zusammen. [61]



A



B



C

Abbildung 8: Regionale Citratantikoagulation bei kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse (CVVHD)

Legende: **A** Schematische Darstellung der Position des Ci-Ca Moduls im extrakorporalen Blutkreislauf. **1** Blutpumpe, **2** Hämofilter, **3** Luftdetektor, **4** venöse Klemme, **5** Citratpumpe, **6** Citrat Tropfenzähler, **7** Calciumpumpe, **8** Calcium Tropfenzähler, **Pfeile** Flussrichtung, **P** Messpunkt zur Drucküberwachung.

B Darstellung der Elemente an der multiFiltrate der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61346 Bad Homburg, Deutschland). Die Ziffern zur Beschriftung stimmen mit denen der Abbildung A überein. Der Blutfluss ist **rot**, der Citratfluss **grün** und der Calciumfluss **blau** dargestellt. Die entsprechenden **Pfeile** zeigen die jeweilige Flussrichtung an.

C Intubiert beatmete Patientin mit Citrate-CVVHD (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citratantikoagulation). Die Dialysekatheter nahe Mündung des Citrat-Schlauchsystems (**grün**) in das arterielle Blutschlauchsystem und des Calcium-Schlauchsystems (**blau**) in das venöse Blutschlauchsystem verhindern die Thrombogenität des extrakorporalen Kreislaufs bzw. eine Antikoagulation und Hypocalciämie im korporalen Kreislauf.

Quelle: **A** Fresenius Medical Care (Hrsg.): multiFiltrate Gebrauchsanweisung. Stand 5/07.09

B modifizierte Vorlage aus Fresenius Medical Care (Hrsg.): Lieferübersicht. S. 4 (2009)

C modifizierte Vorlage aus Morgera S: Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca® – Grundlagen und klinische Durchführung. Fresenius Medical Care, S. 13 (2009)

Für die regionale Citratantikoagulation ist auch eine spezielle Dialysierflüssigkeit erforderlich. Sie darf kein Calcium enthalten, da es ansonsten nach entsprechender Diffusion im Hämofilter zur Reaktivierung der Blutgerinnung kommen würde. Desweiteren muss sie die Natrium- und Bicarbonatbelastung durch die Trinatriumcitratlösung kompensieren. Schließlich muss sie angepasste Konzentrationen an Glukose und Magnesium enthalten, um Verlusten durch Diffusion und damit einer Dialyse induzierten Hypoglykämie bzw. Hypomagnesiämie entgegen zu wirken. Zur Verhinderung von behandlungsassoziierten Hypophosphatämien muss neben Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und dem Säure-Basen-Status die Konzentration an anorganischem Phosphat regelmäßig kontrolliert werden. Eine direkte Gegenüberstellung von Ionen- und Glucosekonzentration in Dialysierflüssigkeit und menschlichem Blut zeigt Tabelle 1 [61].

Tabelle 1: Dialysierflüssigkeit CiCa® Dialysate K2 im Vergleich mit Erwachsenenblut

Legende: Die Tabelle stellt die Konzentrationen von Ionen und Glucose in der Dialysierflüssigkeit (Ci-Ca® Dialysate K2 der Firma Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61346 Bad Homburg, Deutschland) und dem menschlichen Blut eines Erwachsenen gegenüber. Probenmaterialien: ^{P} Plasma, ^{S} Serum, ^{V} Vollblut, ^{Art} arterielles Blut.

Quelle: Morgera S: Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca® – Grundlagen und klinische Durchführung. Fresenius Medical Care, S. 9 (2009)

Dörner K: Klinische Chemie und Hämatologie. Thieme, Stuttgart New-York, S. 189-190, 528-545 (2006)

Parameter	Ci-Ca® Dialysate K2	Referenzwert Blut
Natrium [mmol/l]	133	135-145^{P,S}
Kalium [mmol/l]	2,0	3,5-5,1^{S}
ionisiertes Calcium [mmol/l]	0	1,12-1,32^{V}
Magnesium [mmol/l]	0,75	0,65-1,05^{P,S}
Chlorid [mmol/l]	116,5	97-108^{P,S}
Bicarbonat [mmol/l]	20	22-26^{Art}
(Nüchtern-)Glucose [mg/dl]	100	70-110^{V}

Die bei der Studie eingesetzten erforderlichen Materialien für die Durchführung der CVVHD mit Citrat-Antikoagulation sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Eingesetzte Technik, Material und Lösungen bei Citrate-CVVHD im Rahmen der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Details zu der bei der Studie eingesetzten Technik, dem Material und den Lösungen beim Betrieb der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation (Citrate-CVVHD).
Hersteller der einzelnen Produkte sind:
[1)] Fresenius Medical Care (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61346 Bad Homburg, Deutschland)
[2)] Braun (B. Braun Avitum AG, 49219 Glandorf, Deutschland)
[3)] Fresenius Kabi (Fresenius Kabi AG, 61346 Bad Homburg, Deutschland)
[4)] Serag-Wiessner (Serag-Wiessner KG, 95119 Naila, Deutschland)

Quelle: Fresenius Medical Care (Hrsg.): multiFiltrate – Technische Daten. (2009)
Fresenius Medical Care (Hrsg.): Lieferübersicht. (2009)
Fresenius Medical Care (Hrsg.): Ultraflux AV 400S / AV 600S / AV 1000S – Dampfsterilisierte Hämofilter. (2005)
B. Braun (Hrsg.): Isotonische Natriumchlorid-Lösung – Gebrauchsinformation. (21.01.2010)
Fresenius Medical Care (Hrsg.): CiCa-Dialysate K2 – Gebrauchsanweisung. (09.02.2009)
Fresenius Kabi (Hrsg.): Sodium Citrate 4% $^{W}/_{V}$ Natrii Citras 4% - Gebrauchsanweisung. S. 6
Serag-Wiessner (Hrsg.): Calciumchlorid 1 normal (0,5M) Infusionslösungskonzentrat – Gebrauchsinformation und Fachinformation. (März 2008)

Technik:

Akutdialysegerät multiFiltrate[1)]

Maße	Höhe x Breite x Tiefe = 155 cm x 55cm x 60 cm
Gewicht	ca. 100 kg
Bilanzierung	2 Waagen mit gravimetrischem Messprinzip, Tragkraft jeweils 24 kg, Auflösung jeweils 1 g
Heizung	Dialysierflüssigkeitstemperatur bis 39°C
Funktionen	Ereignisspeicher für alle Ereignisse bis zu einer Behandlungsdauer von max. 48 Stunden
Druck	Genauigkeit von arteriellem, venösen, präfilter und Transmembrandruck von ±10 mmHg
Luftdetektor	mittels Ultraschall-Transmission und optischer Überwachung der venösen Klemme werden ein Absinken des Flüssigkeitsspiegels, Luftblasen und Mikroschaum erkannt
Blutleckdetektor	optisch werden Blutverluste ≤0,5 ml/min bzw. ein Hct von 32 % bei max. Filtratfluss erkannt

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 2

Materialien:

multiFiltrate – Kit Ci-Ca® CVVHD 1000[1)]

- **Ultraflux® AV 1000 S[1)]**	Ultraflux® Hämofilter, dampfsterilisiert, effektive Oberfläche 1,8 m^2, Wandstärke 35 µm, Lumen 220 µm Blutfüllvolumen 130 ml, Membran Fresenius Polysuflon® Membran, Gehäuse Polycarbonat, Vergussmasse Polyurethan
- **multiFiltrate Ci-Ca® Kassette[1)]**	vormontierte multiFiltrate Kassette mit arteriellem und venösem Blutschlauchsystem, Filtratsystem und integrierten Citrat- und Calcium-Schläuchen
- **Dialysatsystem multiFiltrate[1)]**	Dialysatsystem für multiFiltrate mit integriertem Heizbeutel
Filtratbeutel 10 L[1)]	Filtrat-Auffangbeutel mit Ablasshahn, Fassungsvolumen 10 l
Basic Line[1)]	Schlauchsysteme für Fresenius Hämofiltrations-Lösungen

Lösungen:

Isotonische Kochsalzlösung 0,9 %[2)]

Spüllösung, 1 Liter-Beutel,

Zusammensetzung:

- Natriumchlorid 9,0 g/l
- Wasser für Injektionszwecke

Ionenkonzentration:

Na^+ [mmol/l]	Cl^- [mmol/l]
154	154

pH	4,5-6,5
theoret. Osmolarität	308 mosmol/l

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 2

Ci-Ca® Dialysate K2[1)]

Dialysierflüssigkeit für Citrate-CVVHD,

5 Liter-Doppelkammerbeutel,

Zusammensetzung:

- Natriumchlorid 6,604 g/l
- Natriumhydrogencarbonat 1,680 g/l
- Kaliumchlorid 0,1491 g/l
- Magnesiumchlorid Hexahydrat 0,1525 g/l
- Glucose Monohydrat 1,100 g/l
- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure 25 %
- Kohlendioxid

Ionen- und Glucosekonzentration:

Na^+ [mmol/l]	K^+ [mmol/l]	Mg^{2+} [mmol/l]	Cl^- [mmol/l]	HCO_3^- [mmol/l]	Glucose [g/l]
133	2,0	0,75	116,5	20	1,0

pH ca. 7,4

theoret. Osmolarität 278 mosmol/l

4 % Na_3 Citrat[3)]

4 %-ige Natriumcitratlösung zur Antikoagulation,

1 Liter-Beutel,

Zusammensetzung:

- Natriumcitrat 40 g
- Wasser für Injektionszwecke

Ionenkonzentration:

Na^+ [mmol/l]	Citrat [mmol/l]
408	136

pH 6,4-7,5

theoret. Osmolarität 544 mmol/l

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 2

Calciumchlorid 1 normal (0,5M)[4)]

Calciumchloridinfusionslösungskonzentrat zur Calciumsubstitution, 500 ml-Flasche,

Zusammensetzung:

- Calciumchlorid 2 H_2O 36,75 g
- Wasser für Infektionszwecke

Ionenkonzentration:

Ca^{2+} [mmol/l]	Cl^- [mmol/l]
0,5	1,0

pH	5,0-7,0
theoret. Osmolarität	1500 mosmol/l

2.5 Blutentnahmen

Bei den Blutentnahmen handelte es sich zum größten Teil um Routinelabore, für die einzelne Analyten zusätzlich angefordert wurden. Um einen Überblick über die erforderlichen, angeforderten und vorliegenden Analyten zu haben und um Fehler bzw. Versäumnisse zu verhindern wurde für die Blutentnahmen für jeden Patienten eine Checkliste erstellt (siehe Anhang 4). Anhand dieser Liste konnte dann täglich abgeglichen werden, welche Anforderungen noch erforderlich waren. Am Anfang und am Ende jedes Beobachtungszeitraums wurde das „große Labor“ angefordert, am ersten und letzten Tag des Behandlungszyklus das „mittlere Labor“ und dazwischen jeweils das „kleine Labor“. Das kleine Labor setzt sich aus Calcium, Magnesium, anorganischem Phosphat, Harnstoff und Kreatinin zusammen. Beim mittleren Labor gehört zusätzlich Bilirubin gesamt und direkt, Albumin, Myoglobin und freies Hämoglobin dazu. Durch Vitamin A und E, Zink, Kupfer, Vitamin B12, Folsäure und Vitamin B1 und B6 wird das mittlere Labor zum großen Labor ergänzt. Die jeweilige Blutentnahme wurde durch das Pflegepersonal der Intensivstation HI3W aus Kathetern durchgeführt und zur Analyse in das Bereichslabor Safranberg des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm gebracht. Als Blutprobennehmer für die Blutentnahme diente die S-MONOVETTE® der Firma SARSTEDT (SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nümbrecht, Deutschland). Je nachdem welche Parameter bestimmt werden sollten wurde die Li-Heparin-, Serum- oder

EDTA K-Monovette verwendet (siehe Abbildung 9). Eine detaillierte Aufschlüsselung welcher Parameter welche Monovette erfordert enthält Tabelle 3.



Abbildung 9: S-MONOVETTE®

Legende: Die S-MONOVETTE® der Firma SARSTEDT (SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nümbrecht, Deutschland). Von links nach rechts: EDTA K-Monovette (**rot**), Li-Heparin-Monovette (**orange**) und Serum-Monovette (**weiß**). EDTA = Ethylendiamintetraacetat, Li = Lithium

Die einzelnen Parameter, deren Referenzbereiche, das verwendete Probenmaterial, das jeweilige Messverfahren und verwendete Gerät sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Details zu den Parametern der Blutentnahmenanalyse im Rahmen der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, PM = Probenmaterial, Ref. = Referenzbereich, (m) = Männer, (w) = Frauen, geschl.unabh. = geschlechtsunabhängig, altersunabh. = altersunabhängig, MMG = Methode, Messverfahren, Gerät

Quelle: Institut für Klinische Chemie Universitätsklinikum Ulm (Hrsg.): http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis.html, 21.12.2010
Institut für Klinische Chemie Universitätsklinikum Ulm (Hrsg.): Datenbank Referenzwerte, Stand: Dezember 2010

Calcium

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 2,2-2,6 mmol/l (m 20-<120 Jahre) 2,1-2,6 (w 20-<120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL, o-Kresolphtalein-Komplexon

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 3

Magnesium

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 0,75-1,10 mmol/l (geschl.unabh. 20-<120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL,
Methylthymolblau (MTB) bildet mit Magnesium einen blauen Komplex

Phosphat anorganisch

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 0,84-1,45 mmol/l (geschl.unabh. 20-<120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL, Molybdatkomplex

Harnstoff

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 3,2-7,3 mmol/l (m 20-<50 Jahre) 3,0-9,2 mmol/l (m 50-<120 Jahre)
2,6-6,7 mmol/l (w 20-<50 Jahre) 3,5-7,2 mmol/l (w 50-<120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL, Urease

Kreatinin

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 74-110 µmol/l (m 20-<50 Jahre) 72-127µmol/l (m 50-<120 Jahre)
58-96 µmol/l (w 20-<120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL, Jaffé Reaktion,
kinetischer Farbtest, bichromatisch

Bilirubin gesamt

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 2-21 µmol/l (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL

Bilirubin direkt

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: < 2 µmol/l (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Photometrische Messung (Diazo) am Dimension RxL

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 3

Albumin

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 35-53 g/l (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: bis 05.10.10 Photometrische Messung mittels Farbbindungsmethode mit Bromcresolrot

ab 05.10.10 Photometrische Messung am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche

Myoglobin

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 23-72 µg/l (m <120 Jahre) 19-51 µg/l (w <120 Jahre)

MMG: bis 05.10.10 Fluoreszenz-Enzymimmunoassay (FEIA) am Tosho Biosience Analyseautomaten AIA21

ab 05.10.10 Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest auf dem Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche (Turbidimetrie)

Freies Hämoglobin

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: < 20 mg/l (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL der Firma Dade-Behring; diese Methode ist als einzige nicht CE-zertifiziert bzw. nicht akkreditiert

Vitamin A (Retinol)

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 1,05-2,80 µmol/l (geschl.unabh. altersunabhängig)

MMG: Isokratische HPLC (high performance liquid chromatography) mit UV-Detektor, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber, UV-Detektor der Firma Waters, Säulenofen der Firma Biorad, isokratische Pumpe von Chromsystems

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 3

Vitamin E (Tocopherol)

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 12,0-42,0 µmol/l (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Isokratische HPLC (high performance liquid chromatography) mit UV-Detektor, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber, UV-Detektor der Firma Waters, Säulenofen der Firma Biorad, isokratische Pumpe von Chromsystems

Zink

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 12,0-26,0 µmol/l (m altersunabh.) 9,0-22,0 µmol/l (w altersunabh.)

MMG: Flammen-Atomabsorptions-Spektrometer 1100B der Firma Perkin Elmer mit vollautomatischer Gaskontrolleinheit und Brennereinheit

Kupfer

PM: Lithium-Heparin-Plasma

Ref.: 11,0-22,0 µmol/l (m 20-<120 Jahre) 10,7-26,6 µmol/l (w 20-<120 Jahre)

MMG: Flammen-Atomabsorptions-Spektrometer 1100B der Firma Perkin Elmer mit vollautomatischer Gaskontrolleinheit und Brennereinheit

Vitamin B12 (Cyanocobalamin)

PM: Serum

Ref.: 141-489 pmol/l (m 20-<120 Jahre) 141-489 pmol/l (w 20-<120 Jahre)

MMG: ECLIA (ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay) am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 6000

Folsäure (Folat)

PM: Serum

Ref.: 7,0-39,7 nmol/l (m 20-<120 Jahre) 7,0-39,7 nmol/l (w 20-<120 Jahre)

MMG: ECLIA (ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay) am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 6000, Folate-III Reagenz

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 3

Vitamin B1 (Thiamindiphosphat)

PM: EDTA-Vollblut

Ref.: 66-200 nmol/l (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Isokratische HPLC mit Fluoreszenzdetektion, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber (ALS) und isokratische Pumpe der Firma Agilent, Fluoreszenzdetektor der Firma Gynkotek; Bestimmung der Konzentration von Vitamin B1 durch Fluoreszenzdetektion

Vitamin B6 (Pyridoxal-5-Phosphat)

PM: EDTA-Vollblut

Ref.: 35-110 nmol/l (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Isokratische HPLC mit Fluoreszenzdetektion, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber (ALS) und isokratische Pumpe der Firma Agilent, Fluoreszenzdetektor der Firma Gynkotek; Bestimmung der Konzentration von Vitamin B6 durch Fluoreszenzdetektion

Für jeden Behandlungszyklus wurde ein Kumulativbefund mit den oben aufgeführten Parametern ausgedruckt und manuell in die Access-Datenbank eingetragen.

2.6 Blutgasanalysen

Die routinemäßigen Blutgasanalysen des Kreislaufbluts der Patienten und des Postfilterbluts des extrakorporalen Kreislaufs (Blut im venösen Blutschlauchsystem des Dialysegeräts zwischen Hämofilter und Mündung des Calciumschlauchsystems) wurden durch das Pflegepersonal der Intensivstation im Stationslabor durchgeführt.

Als Blutprobennehmer wurde der safePICO Aspirator® (siehe Abbildung 10) der Firma Radiometer (Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Denmark) verwendet. Dieser barcodierte Probennehmer verfügt zum einen über eine Metallkugel im Zylinderinneren, die ein automatisches Mischen der Probe durch den Analysator erlaubt, und zum anderen über die sogenannte safeTIPCAP®-Verschlusskappe, die ein sicheres Entlüften des Probennehmers ermöglicht. Die Polypropylenspritze mit Trockenheparinscheibe enthält 80 IU elektrolytkompensiertes Lithium-Natrium-Heparin und ist für Probenvolumina von 0,7-1,7 ml geeignet [72].



Abbildung 10: safePICO Aspirator®

Legende: Der Blutprobennehmer safePICO® Aspirator der Firma Radiometer (Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Denmark) mit safeTIPCAP®-Verschlusskappe (**1**), Trockenheparinscheibe (**2**), Metallkugel (**3**) und Barcode (**4**).

Im Stationslabor standen zwei ABL800 FLEX® (siehe Abbildung 11) Analysatoren (ABL815 FLEX® und ABL825 FLEX®) der Firma Radiometer (Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Denmark) zur Verfügung. Bei diesen Analysatoren handelt es sich um Blutgas-, Oxymetrie-, Elektrolyt- und Metabolit-Messsysteme. Das zusätzliche FLEXQ® Modul erlaubt dabei die gleichzeitige Aufnahme von drei Blutprobennehmern. Durch den Strichcode auf und der Metallkugel in dem safePICO Aspirator® wird die Blutprobe automatisch gemischt, zum Einlass der Ansaugung transportiert und analysiert. Für die Zuordnung der Blutprobe zum Patienten scannte das Pflegepersonal nach Aufforderung den individuellen Patientenbarcode ein. Nach Beendigung der Messung wurden die Ergebnisse über einen Wärmedrucker ausgedruckt und im geräteinternen Speicher abgelegt [73].

Die mit den ABL800 FLEX® Analysatoren gemessenen und für die Studie erfassten Parameter mit Messbereichen, Referenzbereichen und Methode/Messverfahren sind in Tabelle 4 aufgeführt [73].

Die Ergebnisse der Blutgasanalysen, die sog. Patientenberichte, wurden für jeden Patienten individuell nach Abschluss des jeweiligen Beobachtungszeitraums über die USB-Schnittstellen auf der Rückseite der Analysatoren ausgelesen, selektiert, bearbeitet und in die Access-Datenbank transferiert (siehe 2.9 Elektronische Datenverarbeitung). Die Auslesung der Daten und deren elektronische Datenverarbeitung wurden jeweils auf dem CRF dokumentiert.



Abbildung 11: ABL 800 FLEX® Analysator

Legende: Der ABL800 FLEX® Analysator der Firma Radiometer (Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Denmark) mit FLEXQ® Modul (**1**), Barcodescanner (**2**), Ansaugungseinlass (**3**), Messelektroden (**4**) und Wärmedrucker (**5**)

Quelle: modifiziert nach Radiometer Medical ApS (Hrsg.): ABL800 FLEX – Technische Daten. Brønshøj, Denmark (2006)

Tabelle 4: Details zu den Parametern der Blutgasanalysen mittels ABL 800 FLEX® Analysatoren im Rahmen der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten im Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 11/2009 bis 10/2010

Legende: Details zu den Parametern der Blutgasanalysen mittels ABL 800 FLEX® der Firma Radiometer (Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Denmark), die in der Studie erfasst wurden.
Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation
Def. = Definition; (m) = Männer, (w) = Frauen; MM = Methode, Messverfahren
MB = Messbereich, d. h. der Bereich innerhalb dessen der Analysator technisch fähig ist zu messen
RB = Referenzbereich für arterielles Erwachsenenblut

Quelle: Radiometer Medical ApS (Hrsg.): ABL800 FLEX Bedienerhandbuch – ab Software-Version 6.00. Brønshøj, Denmark (2008)
Radiometer Medical ApS (Hrsg.): ABL800 FLEX Referenzhandbuch ab Software-Version 4.12. Brønshøj, Denmark (2005)
Radiometer GmbH (Hrsg.): Referenzbereichsliste.
Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S: Physiologie, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 224 (2005)

pH

Def.: Azidität bzw. Alkalinität der Blutprobe

MB: 6,300-8,000

RB: 7,35-7,45

MM: Messung mittels der auf dem potentiometrischen Messprinzip basierenden pH-Elektrode

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4

pCO_2

Def.: Kohlendioxidpartialdruck im Blut

MB: 5,0-250 mmHg

RB: 35-48 mmHg (m)

32-45 mmHg (w)

MM: Messung mittels der auf dem potentiometrischen Messprinzip basierenden pCO_2-Elektrode

pO_2

Def.: Sauerstoffpartialdruck im Blut

MB: 0,0-800 mmHg

RB: 83-108 mmHg

MM: Messung mittels der auf dem amperometrischen Messprinzip basierenden pO_2-Elektrode

ctHb

Def.: Gesamthämoglobinkonzentration im Blut

MB: 0,00-27,7 g/dl

RB: 13,5-17,5 g/dl (m)

12,0-16,0 g/dl (w)

MM: Messung mittels eines auf dem optischen Messprinzip basierenden 128-Wellenlängen-Spektrophotometers (MB 478-672 nm)

Hct

Def.: Hämatokrit, d. h. das Verhältnis zwischen dem Erythrozytenvolumen und dem Vollblutvolumen

RB: 0,40-0,54 (m)

0,37-0,47 (w)

MM: Durch die Messung der Gesamthämoglobinkonzentration (ctHb) wird über folgende Formel der Hämatokrit (Hct) abgeleitet:

$$Hct = 0{,}0485 \times ctHb + 8{,}3 \times 10^{-3}$$

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4

sO_2

Def.: Sauerstoffsättigung, also das Verhältnis zwischen den Konzentrationen von Oxyhämoglobin und Gesamthämoglobin minus Dyshämoglobin

MB: 0,0-100,0 %

RB: 95-99 %

MM: Messung mittels eines auf dem optischen Messprinzip basierenden 128-Wellenlängen-Spektrophotometers (MB 478-672 nm)

cNa^+

Def.: Natriumionen-Konzentration im Plasma

MB: 7-350 mmol/l

RB: 136-146 mmol/l

MM: Messung mittels der auf dem potentiometrischen Messprinzip basierenden Natriumionen-Elektrode

cK^+

Def.: Kaliumionen-Konzentration im Plasma

MB: 0,5-25,0 mmol/l

RB: 3,4-4,5 mmol/l

MM: Messung mittels der auf dem potentiometrischen Messprinzip basierenden Kaliumionen-Elektrode

cCa^{2+}

Def.: Calciumionen-Konzentration im Plasma

MB: 0,20-9,99 mmol/l

RB: 1,15-1,29 mmol/l

MM: Messung mittels der auf dem potentiometrischen Messprinzip basierenden Calciumionen-Elektrode

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4

cCl^-

Def.: Chloridionen-Konzentration im Plasma

MB: 7-350 mmol/l

RB: 98-106 mmol/l

MM: Messung mittels der auf dem potentiometrischen Messprinzip basierenden Chloridionen-Elektrode

cGlu

Def.: D-Glucose-Konzentration im Plasma

MB: 0-1081 mg/dl

RB: 70-105 mg/dl

MM: Messung mittels der auf dem amperometrischen Messprinzip basierenden Glucose-Elektrode

cLac

Def.: L-Lactat-Konzentration im Plasma

MB: 0,0-30 mmol/l

RB: 0,5-1,6 mmol/l

MM: Messung mittels der auf dem amperometrischen Messprinzip basierenden Lactat-Elektrode

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4

cBase(B)

Def.: Aktueller Basenüberschuss, d. h. die Konzentration titrierbarer Base, wenn das Blut mit einer starken Base oder Säure auf einen Plasma-pH von 7,40 titriert ist mit pCO_2 = 40 mmHg und bei 37 °C bei der aktuellen Sauerstoffsättigung

RB: -2,7 bis +2,5 mmol/l (m)

-3,0 bis +2,0 mmol/l (w)

MM: Durch die Messung der Gesamthämoglobinkonzentration (ctHb) wird über folgende Formeln der aktuelle Basenüberschuss (cBase(B)) abgeleitet:

$$cBase(B) = 0{,}5 \times \left(\frac{8a' - 0{,}919}{a'}\right) + 0{,}5 \times \sqrt{\left(\frac{0{,}919 - 8a'}{a'}\right)^2 - 4 \times \frac{24{,}47 - cHCO_3^-(5{,}33)}{a'}}$$

wobei

$$a' = 4{,}04 \times 10^{-3} + 4{,}25 \times 10^{-4} ctHb$$

$$cHCO_3^-(5{,}33) = 0{,}23 \times 5{,}33 \times 10^{\left[\frac{(pH(st) - 6{,}161)}{0{,}9524}\right]}$$

$$pH(st) = pH + \log\left(\frac{5{,}33}{pCO_2}\right) \times \left(\frac{pH(Hb) - pH}{\log\, \mathrm{pCO_2(Hb)} - \log(7{,}5006\, \mathrm{pCO_2})}\right)$$

$$pH(Hb) = 4{,}06 \times 10^{-2} ctHb + 5{,}98 - 1{,}92 \times 10^{(-0{,}16169\, ctHb)}$$

$$\log pCO_2(Hb) = -1{,}7674 \times 10^{-2} ctHb + 3{,}4046 + 2{,}12 \times 10^{(-0{,}15158 ctHb)}$$

$cHCO_3^-$(P, st)

Def.: Standard-Bikarbonat, d. h. die Wasserstoffkarbonatkonzentration im Blutplasma, wenn dieses mit einem Gasgemisch mit pCO_2 = 40 mmHg und $pO_2 \geq 100$ mmHg bei 37 °C äquilibriert ist

RB: 22,5-26,9 mmol/l (m)

21,8-26,2 mmol/l (w)

MM: Durch die Messung der Gesamthämoglobinkonzentration (ctHb) und der Sauerstoffsättigung (sO_2) wird über die Formeln zur Ableitung des aktuellen Basenüberschuss (cBase(B)) und über folgende Formeln das Standardbikarbonat ($cHCO_3^-$(P, st)) abgeleitet:

$$cHCO_3^-(P, st) = 24{,}47 + 0{,}919 \times Z + Z \times a' \times (Z - 8)$$

wobei

$$a' = 4{,}04 \times 10^{-3} + 4{,}25 \times 10^{-4} \times ctHb$$

$$Z = cBase(B) - 0{,}3062 \times ctHb \times (1 - sO_2)$$

2.7 Dialysatproben

Als Probenbecher für die Dialysatproben dienten sterile Uringefäße der Firma SARSTEDT (SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nümbrecht, Deutschland). Diese Becher verfügen über einen Schraubverschluss und eine Volumenskala in 10 ml-Schritten an der Behälterwand (siehe Abbildung 12). Bei jeder Entleerung des Filtratbeutels des Dialysegeräts durch das Pflegepersonal wurde auch jeweils ein Probenbecher Dialysat asserviert und in der blauen Studienkiste gesammelt. Alle ca. 24 Stunden wurden diese Dialysatproben vom Studienpersonal abgeholt und daraus die repräsentativen Proben für das Behandlungsintervall hergestellt.



Abbildung 12: Uringefäß

Legende: Steriles Uringefäß der Firma SARSTEDT (SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nümbrecht, Deutschland). 100 ml-Becher aus transparentem Polypropylen mit montiertem Schraubverschluss aus farblosem HD-PE (high density polyethylen) und Sicherungsetikett. Das Etikett dient dem Nachweis der Originalität und damit der Sterilität. Der Becher ist 73 mm lang und hat einen Durchmesser von 62 mm. Die Becherwand enthält eine Graduierung in 10 ml Schritten zur Volumendosierung.

Die Probenbecher mit dem Filtrat wurden im Stationslabor in einer Reihe aufgestellt und anhand der Uhrzeiten auf den Beschriftungsetiketten chronologisch geordnet. Als nächstes wurden die Anzahl sowie die Abnahmeuhrzeit jeder einzelnen Probe auf der Checkliste Dialysatproben eingetragen. Dabei wurde anhand des Dialysatflusses das maximale Zeitintervall zwischen zwei Filtratbeutelleerungen, und damit zwischen zwei chronologisch aufeinander folgenden Dialysatproben, berechnet und mit dem tatsächlichen Zeitintervall abgeglichen. Der Filtratbeutel fasst ein Volumen von 10 Litern. Bei einem Dialysatfluss von 2000 ml pro Stunde bedeutet dies, dass nach spätestens 5

Stunden – in Abhängigkeit von der eingestellten Ultrafiltrationsdosis – der Filtratbeutel voll ist und geleert werden muss, was auch durch einen Alarm des Dialysegeräts angezeigt wird. Bei einem Blutfluss von 1500 ml ist dies nach knappen 7 Stunden, bei 2500 ml nach 4 Stunden und bei 3000 ml nach guten 3 Stunden der Fall. Bei Diskrepanzen wurde zunächst einmal das CRRT-Protokoll auf Behandlungsunterbrechungen überprüft. Lieferte dies keine Erklärung für die Diskrepanz, so wurde der Ereignisspeicher des Dialysegeräts auf Filtratbeutelleerungen überprüft, bei dem die Füllung eines Probenbechers vergessen wurde. Dies wurde dann entsprechend auf der Checkliste vermerkt.

Die repräsentativen Proben für die Behandlungsintervalle wurden ebenfalls in diesen 100 ml-Probenbechern gemischt und asserviert. Dazu wurden diese mit einem entsprechenden Etikett, das Patientennummer, Behandlungsintervallcode und Mischzeitpunkt enthielt, beklebt und zusätzlich Deckel und Boden mit dem Behandlungsintervallcode beschriftet. Für die Herstellung der repräsentativen Intervallproben spielten zwei Faktoren eine entscheidende Rolle: die Anzahl der durch das Pflegepersonal abgenommenen Dialysatproben und das geringste Einzelvolumen von diesen Proben. Über die Anzahl der Dialysatproben wurde durch einfache Division das Dialysatvolumen bestimmt, das mittels einer Spritze für die Mischung der repräsentativen Probe aspiriert wurde. Dabei wurden prinzipiell nur ganze Milliliter berücksichtigt und das Volumen von 100 ml nicht überschritten. Beispiel: Bei 6 Dialysatproben wird von jeder Probe 16 Milliliter (100 ml : 6 Proben = 16,6 ml) abgezogen und im Gefäß der repräsentativen Probe vermengt. Desweitern konnte nur ein Becher an repräsentativer Probe hergestellt werden wenn in dem Behandlungsintervall nur eine Dialysatprobe abgenommen wurde. Die Herstellung von jeweils zwei 100 ml-Bechern repräsentativer Probe ist auch die Grundlage für die Bedeutung des geringsten Einzelvolumens der Dialysatproben. Ist dieses Volumen nämlich kleiner als das doppelte des über die Anzahl der Dialysatproben errechnete zu mischende Volumen, dann muss dieses abzupipettierende Volumen soweit gesenkt werden, dass eine Herstellung von zwei repräsentativen Probenbechern möglich ist. Beispiel: Bei 5 Dialysatbechern würde man 20 ml aus jeder Probe mischen, folglich müssen für 2 Mischproben mindestens 40 ml in jedem Dialysatprobenbecher vorhanden sein. Befinden sich aber in einem Probenbecher nur 30 ml Dialysat, so kann für die repräsentative Probe jeweils nur 15 ml herangezogen werden um ein äquivalentes Mischungsverhältnis zu erhalten. Hierdurch vermindert sich

natürlich das Volumen der repräsentativen Probe deutlich. Mit Hilfe einer 20 ml Einmalspritze der Firma B. Braun (B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Deutschland) (siehe Abbildung 13) wurde dann die berechnete Milliliterzahl von den Dialysatproben in die zwei Probenbecher für die repräsentativen Dialysatproben transferiert.



Abbildung 13: Injekt® Solo

Legende: Injekt® Solo ist eine 20 ml Einmalspritze der Firma B. Braun (B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Deutschland). Sie besteht aus Polypropylen/Polyethylen und setzt sich aus einem hochtransparenten Zylinder mit grüner Kolbenstange zusammen. Der Zylinder verfügt über einen exzentrischen Luer-Ansatz und eine Graduierung in Milliliterschritten zur Volumendosierung.

Quelle: B. Braun (Hrsg.): Präzision in der Injektion – Spritzen, Kanülen & Entsorgung im Überblick. Melsungen (Stand: 07/2010)

Von einer dieser beiden fertig gemischten repräsentativen Dialysatproben wurde dann direkt das für die Analyse durch das Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm erforderliche Dialysat abgenommen. Hierfür wurden pro repräsentative Dialysatprobe zwei Urin-Monovetten® der Firma SARSTEDT (SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nümbrecht, Deutschland) mit dem entsprechenden Behandlungsintervallcode beschriftet. Bei den Monovetten handelte es sich um unsterile und unpräparierte Monovetten, die ein Volumen von 10 ml fassen (siehe Abbildung 14). Zur Befüllung wurde der Stopfen entfernt, die mitgelieferte Urinpipettenspitze aufgesetzt, mit der Spitze in das Dialysat eingetaucht und selbiges umgerührt, die Monovette bis zur Basis-Linie aufgezogen, die Monovette in vertikaler Ebene um 180° gedreht, Urinpipettenspitze entfernt, Kappe aufgesetzt und Kolbenstange abgeknickt. Anschließend wurden die zwei gefüllten Urin-Monovetten® auf zwei identische Chargen verteilt und in einem Gefrierschrank bei -21°C eingefroren. Die Probenbecher wurden

anschließend mit dem Schraubverschluss verschlossen und ebenfalls in diesem Gefrierschrank eingelagert.



Abbildung 14: Urin-Monovette®

Legende: Urin-Monovette® der Firma SARSTEDT (SARSTEDT Aktiengesellschaft & Co., 51588 Nümbrecht, Deutschland). Die unsterile Monovette enthält keine Präparierung und fasst ein Volumen von 10 ml. Volumendosierung durch Kolbenstange und Graduierung in Milliliterschritten. Die Urinpipettenspitze ermöglicht ein hygienisches Aufziehen des Probenmaterials und die Kappe sorgt für einen sicheren Verschluss.

Etappenweise wurden die repräsentativen Dialysatproben enthaltenden Urin-Monovetten® in das Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm zur Analyse gebracht. Aus logistischen Gründen erhielt das Institut zwei identische Chargen. Die einzelnen analysierten Parameter, das jeweilige Messverfahren und das verwendete Gerät sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Details zu den Parametern der Dialysatprobenanalyse im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm im Rahmen der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, RB^{24h} = Referenzbereich für 24 h-Sammelurin, (m) = Männer, (w) = Frauen, geschl.unabh. = geschlechtsunabhängig, altersunabh. = altersunabhängig, MMG = Methode, Messverfahren, Gerät

Quelle: Institut für Klinische Chemie Universitätsklinikum Ulm (Hrsg.): http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis.html, 09.11.2010

Calcium

RB^{24h}: <7,5 mmol/d (m <120 Jahre) <6,2 mmol/d (w <120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL, o-Kresolphtalein-Komplexon

Magnesium

RB^{24h}: 2,5-8,5 mmol/d (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL,
Methylthymolblau (MTB) bildet mit Magnesium einen blauen Komplex

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 5

Phosphat anorganisch

RB^{24h}: 13,0-42,0 mmol/d (m 20-<120 Jahre)

13,0-42,0 mmol/d (w 20-<120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL, Molybdatkomplex

Harnstoff

RB^{24h}: 167-583 mmol/d (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL (Urease)

Kreatinin

RB^{24h}: 9,0-21,0 mmol/d (m 20-<120 Jahre) 7,0-14,0 mmol/d (w 20-<120 Jahre)

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL, Jaffé Reaktion, kinetischer Farbtest, bichromatisch

Bilirubin direkt

MMG: Photometrische Messung (Diazo) am Dimension RxL

Albumin

RB^{24h}: <30mg/d (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: bis 05.10.10 Photometrische Messung mittels Farbbindungsmethode mit Bromcresolrot

ab 05.10.10 Photometrische Messung am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche

Myoglobin

MMG: bis 05.10.10 Fluoreszenz-Enzymimmunoassay (FEIA) am Tosho Biosience Analyseautomaten AIA21

ab 05.10.10 Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest auf dem Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche (Turbidimetrie)

Freies Hämoglobin

MMG: Photometrische Messung am Dimension RxL der Firma Dade-Behring

Diese Methode ist als einzige nicht CE-zertifiziert bzw. nicht akkreditiert.

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 5

Vitamin A (Retinol)

MMG: Isokratische HPLC (high performance liquid chromatography) mit UV-Detektor, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber, UV-Detektor der Firma Waters, Säulenofen der Firma Biorad, isokratische Pumpe von Chromsystems

Vitamin E (Tocopherol)

MMG: Isokratische HPLC (high performance liquid chromatography) mit UV-Detektor, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber, UV-Detektor der Firma Waters, Säulenofen der Firma Biorad, isokratische Pumpe von Chromsystems

Zink

MMG: Flammen-Atomabsorptions-Spektrometer 1100B der Firma Perkin Elmer mit vollautomatischer Gaskontrolleinheit und Brennereinheit

Kupfer

RB^{24h}: 0,16-0,94 µmol/d (geschl.unabh. altersunabh.)

MMG: Flammen-Atomabsorptions-Spektrometer 1100B der Firma Perkin Elmer mit vollautomatischer Gaskontrolleinheit und Brennereinheit

Vitamin B12 (Cyanocobalamin)

MMG: ECLIA (ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay) am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 6000

Folsäure (Folat)

MMG: ECLIA (ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay) am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 6000, Folate-III Reagenz

Vitamin B1 (Thiamindiphosphat)

MMG: Isokratische HPLC mit Fluoreszenzdetektion, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber (ALS) und isokratische Pumpe der Firma Agilent, Fluoreszenzdetektor der Firma Gynkotek;
Bestimmung der Konzentration von Vitamin B1 durch Fluoreszenzdetektion

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 5

Vitamin B6 (Pyridoxal-5-Phosphat)

MMG: Isokratische HPLC mit Fluoreszenzdetektion, Trennsäule der Firma Chromsystems, Probengeber (ALS) und isokratische Pumpe der Firma Agilent, Fluoreszenzdetektor der Firma Gynkotek;
Bestimmung der Konzentration von Vitamin B6 durch Fluoreszenzdetektion

Die Ergebnisse des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm wurden manuell in die Access-Datenbank eingegeben.

Um licht- und lagerungsbedingte Substratabnahmen in den Dialysatproben während den Lagerungszeiten bis zur Herstellung der repräsentativen Proben und deren Einfrierung zu untersuchen wurde ein Referenztest durchgeführt. Insbesondere bei den B-Vitaminen ist eine Konzentrationsabnahme unter Lichtexposition bereits bekannt.

Für den Referenztest wurden 200 ml „frisches“ Dialysat einer Patientin zusätzlich mit B-Vitaminen (Vitamin B1, Vitamin B6 und Vitamin B12 der Firma ratiopharm GmbH, sowie Folsäure der Firma Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG) beimpft. Um keine zu hohen Konzentrationen zu erhalten wurden diese zuvor mit NaCl-Lösung verdünnt. Die mit den Vitaminen versetzten 200 ml Dialysat wurden durch Umrühren vermischt und gleichmäßig auf 2 sterile Uringefäße (siehe Abbildung 12) verteilt. Ein Probenbecher wurde mit dem Wort „Licht“ und einer mit dem Wort „Kühlschrank“ beschriftet. Die „Licht-Probe“ wurde in einer blauen Studienkiste an einem der sonnigeren Plätze in einem Patientenzimmer platziert, die „Kühlschrank-Probe“ dagegen wurde mit handelsüblicher Aluminiumfolie lichtdicht verpackt und im Kühlschrank des Stationslabors gelagert. Zu Beginn, nach 6, 12, 18 und 24 Stunden Standzeit wurde aus jeder der beiden Proben jeweils zwei entsprechend beschriftete Urinmonovetten (siehe Abbildung 14) Dialysat abgenommen und sofort bei -21°C im Gefrierschrank des Stationslabors eingefroren. Gleichzeitig wurde zu den jeweiligen Zeitpunkten mit einem handelsüblichen Thermometer die Temperatur im Patientenzimmer bzw. Kühlschrank gemessen. Abschließend wurden die Proben zur Analyse ins Labor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm geschickt. Für weitere Details zu den Analyseverfahren siehe Tabelle 5.

2.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft Office Excel 2007. Mit Parametern der deskriptiven Statistik wurden die Rahmenbedingungen zur Charakterisierung der Studienpatienten und die Länge der Behandlungs- und Filterstandzeitintervalle analysiert.

Der Dialysatefflux als Maß für die Dialysedosis wurde für jedes einzelne Behandlungsintervall nach folgender Formel berechnet: $\text{Dialysatefflux}\,[\frac{\text{ml}}{\text{kgxh}}] = \frac{\text{Dialysat [ml]+Ultrafiltrat [ml]}}{\text{Körpergewicht [kg]}\times\text{berechnete Behandlungszeit[h]}}$. Die Menge an Dialysat und Ultrafiltrat, sowie die berechnete Behandlungszeit wurden anhand des CRRT-Protokolls ermittelt. Aus den Daten konnte dann ein Histogramm zur Visualisierung der Häufigkeitsverteilung der Dialysateffluxraten während der Behandlungsintervalle erstellt werden und eine deskriptive Analyse erfolgen.

Für die Beurteilung der metabolischen Stabilität der Patienten während der Dialyse wurden die einzelnen Behandlungsintervalle anhand der stattgehabten Dialysedosis in drei Gruppen eingeteilt:

1. Dialysatefflux < 25 ml kg^{-1} h^{-1},
2. Dialysatefflux 25-35 ml kg^{-1} h^{-1} und
3. Dialysatefflux > 35 ml kg^{-1} h^{-1}.

Die gemessenen Konzentrationen der Parameter in den Blutanalysen während eines Behandlungszyklus (ca. 72 Stunden) wurden gegen die verstrichene Zeit seit Zyklusbeginn in einem XY-Diagramm eingezeichnet und die Zielbereiche/Normbereiche für die Parameter farbig markiert. Anhand dieser Grafiken erfolgte dann die Beurteilung der metabolischen Stabilität unter Berücksichtigung der verschiedenen Dialysedosen.

Für jedes Behandlungsintervall wurde für jeden Parameter anhand der Konzentration im Dialysat und des Dialysatvolumens (Dialysat plus Ultrafiltrat) die enthaltende Stoffmenge berechnet. Diese berechneten absoluten Verluste wurden dann zur besseren Vergleichbarkeit auf Verluste pro eine bzw. pro vierundzwanzig Stunden umgerechnet. Für den 1 h-Verlust wurde die im Dialysat enthaltene Stoffmenge durch die berechnete Behandlungszeit dividiert und dieses Ergebnis für den 24 h-Verlust mit dem Faktor 24

multipliziert. Die 1 h- und 24 h-Verluste wurden anschließend deskriptiv analysiert, wobei Messwerte über- und unterhalb des Messbereichs nicht berücksichtigt wurden.

Zur Analyse der absoluten Verluste bezogen auf die Filterstandzeit wurden die 24 h-Verluste der Behandlungsintervalle von Tag 1, Tag 2 und Tag 3 für jeden Parameter deskriptiv miteinander verglichen.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Verlusten und der Dialysedosis zu untersuchen wurden unabhängig für Tag 1, 2 und 3 jeweils die 24 h-Verlust/Dialysat-Efflux-Wertepaare als Punktwolke dargestellt. Anschließend erfolgte die Regressionsanalyse indem die Regressionsgerade in das XY-Diagramm eingezeichnet und das Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet wurde.

Um zu quantifizieren welches Blutvolumen durch die Dialyse von den verschiedenen Parametern geklärt wurde, wurden die absoluten und relativen Clearance-Werte für jeden Parameter, einmal für die Gesamtdaten und einmal einzeln für Tag 1, 2 und 3, berechnet. Die absolute Clearance wurde dabei nach folgender Formel berechnet: $\text{absolute Clearance}\,[\text{ml/min}] = \frac{\text{Konzentration im Dialysat}\,[\frac{\text{mmol}}{\text{l}}] \times \frac{\text{Dialysatmenge [ml]} + \text{Ultrafiltratmenge [ml]}}{\text{berechnete Behandlungszeit [h]} \times 60}}{\text{Konzentration im Blut}\,[\frac{\text{mmol}}{\text{l}}]}$. Aus diesem Ergebnis konnte dann anschließend die relative Clearance nach folgender Formel berechnet werden: $\text{relative Clearance}\,[\%] = \frac{\text{absolute Clearance}\,[\frac{\text{ml}}{\text{min}}]}{\text{Blutfluss}\,[\frac{\text{ml}}{\text{min}}]} \times 100$. Anschließend wurden beide Clearance-Werte deskriptiv analysiert.

Für diejenigen Parameter, die im Dialysat messbar waren und gleichzeitig im Rahmen der Therapie den Patienten substituiert wurden, konnten Bilanzen berechnet werden. Hierfür wurde die zugeführte Menge des jeweiligen Parameters anhand der Patientenkurve bestimmt. Die absoluten Verluste der Parameter konnten durch die Bildung des Produkts der Konzentration im Dialysat mit der Dialysatmenge (Dialysat plus Ultrafiltrat) berechnet werden. Abschließend erfolgte die Berechnung der Bilanzen durch Gegenüberstellung der Ein- und Ausfuhr und deren deskriptive Analyse.

2.9 Elektronische Datenverarbeitung

Für die elektronische Verwaltung der Studie wurde ein Datenbanksystem generiert. Dieses besteht zum einen aus dem Datenbankmanagement (Verwaltungssoftware Microsoft Access 2007) und zum anderen aus der Datenbank, also den zu verwaltenden eingegebenen Studiendaten.

Für die Dateneingabe diente ein Formular (Patientendaten) als Arbeitsoberfläche. Dieses Formular gliederte sich in vier Registerkarten. Unter der Registerkarte Demographie wurden alle Daten des Punktes Demographie des CRF (siehe 2.2.4 Erhebungsbogen (Case Report Form)) erfasst. Die Verlaufsdaten des CRF (siehe 2.2.4 Erhebungsbogen (Case Report Form)) wurden in die Registerkarte Verlaufsdaten eingegeben. Die Registerkarte Behandlungsdaten umfasste mehrere Formularsteuerelemente, die jeweils ein weiteres Formular zur patientenbezogenen Dateneingabe öffneten. Dazu zählten die Formulare Behandlungsintervalle zur Erfassung von Beginn und Ende der Filterstandzeiten der einzelnen Behandlungszyklen und den klinikinternen Namen des dabei verwendeten Dialysegeräts, Klinische Chemie (BGA) zur Erfassung der Blutgasanalysen, Klinische Chemie (BE) zur Erfassung der Laborergebnisse der Blutgasanalysen, Klinische Chemie (Dialysat) zur Erfassung der Checkliste Dialysatproben und der Laborergebnisse der Dialysatproben, CRRT-Protokoll zur Erfassung des CRRT-Protokolls, Rahmenbedingungen zur Erfassung des Respirations-, Katecholamin- und Kortikoidstatus des Patienten, Input zur Erfassung von Ernährungslösungen und relevanter Medikamente und Infusionen, Output zur Erfassung der Ausscheidung via Urin und Ultrafiltrat und schließlich Bluttransfusionen zur Erfassung der Anzahl und Art an transfundierten Blutprodukten. Die Registerkarte Patientenkennzahlen diente der Erfassung der Diagnose(n) des Patienten, der Ursache(n) des akuten Nierenversagens und über die Weiterleitung zu einem weiteren Formular via Formularsteuerelement zur patientenbezogenen Erfassung der Scores (siehe 2.2.4 Erhebungsbogen (Case Report Form)).

Bevor die Daten der Blutgasanalysen in die Datenbank eingepflegt werden konnten mussten sie zuerst bearbeitet werden. Wie bereits unter 2.6 Blutgasanalysen erwähnt wurden die Ergebnisse der Blutgasanalysen von den ABL800 FLEX® Analysatoren heruntergeladen. Diese Dateien (WinZip-Format) wurden auf dem PC extrahiert, so dass für jeden Analysator eine Datei (Microsoft Office Excel-CSV) vorlag. Die Daten aus beiden

Dateien wurden in einer Datei zusammengeführt. Anschließend wurde auf die Spalte „Patienten ID“ ein Filter mit der Identifikationsnummer des jeweiligen Patienten angewendet, so dass nur noch die Patientenberichte von diesem Patienten angezeigt wurden. Hierbei war es natürlich möglich, dass dazugehörige Patientenberichte durch den Filter ausgeblendet wurden, bei denen das Pflegepersonal den Barcode nicht oder einen falschen Barcode eingescannt hatte. Dieses Risiko wurde versucht zu minimieren, indem zusätzlich die vom Pflegepersonal ausgedruckten BGA am Patientenbett gesammelt, durch die Studienleitung Name bzw. Patienten ID geprüft und ggf. eine Nach- oder Umcodierung an den ABL800 FLEX® Analysatoren durchgeführt wurde. Nach dem Filtern wurden die Zeilen, sprich die einzelnen Patientenberichte, anhand der Spalte „Zeit“ chronologisch aufsteigend sortiert und Patientenberichte vor und nach dem Beobachtungszeitraum gelöscht, so dass nur noch die Berichte während des Beobachtungszeitraums sowie, soweit vorhanden, jeweils ein Bericht unmittelbar davor und ein Bericht unmittelbar danach vorhanden waren. Dann wurden alle irrelevanten Spalten gelöscht, so dass nur noch die gewünschten Analyten (siehe Tabelle 4) mit Meldungscode, Zeit, Probentyp und Meldung während Messung vorhanden waren. Diese Daten wurden in eine selbst erstellte Vorlagen-Datei (Microsoft Office Excel 2007-Arbeitsmappe) kopiert, wobei die Meldungscodes der jeweiligen Analyten mit der Meldung während der Messung in der Spalte „Bemerkung“ zusammengeführt wurden. Durch diese Vorlagendatei wurde auch jedem Patientenbericht die Patientennummer zugeordnet, was die spätere Verknüpfung von Patient mit seinen BGAs in der Datenbank ermöglichte. Da bei den meisten Patientenberichten kein Probentyp bei der Analyse durch das Pflegepersonal eingegeben wurde, musste anhand des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) und der Calciumionen-Konzentration (cCa^{2+}) ein Probentyp manuell zugewiesen werden. Als Kriterien für diese Zuordnung galten für eine venöse BGA ein $paO_2 < 45$ mmHg, für eine arterielle BGA ein $paO_2 > 55$ mmHg und für eine Postfilter-BGA ein $Ca^{2+} < 0{,}6$ mmol/l. Für paO_2-Werte zwischen 45 und 55 mmHg wurden Einzelfallentscheidungen unter Berücksichtigung weiterer Parameter getroffen. Diese Datei wurde dann in die Access-Datenbank importiert und die ordnungsgemäße Bearbeitung der Daten anhand eines Stichprobenvergleichs eines Patientenberichts der Access-Datenbank mit dem Patientenbericht in der entsprechenden Originaldatei (Microsoft Office Excel-CSV) verifiziert.

Die Laborergebnisse der Blutentnahmen und der Dialysatproben, die Checkliste Dialysatproben sowie das CRRT-Protokoll wurden manuell über die entsprechenden Formulare patientenbezogen in die Datenbank eingegeben.

Die Rahmenbedingungen wurden für jedes Behandlungsintervall einzeln erfasst. Hierbei konnte für jeden Parameter nur zwischen zwei Werten gewählt werden: bei Respiration zwischen Spontanatmung und Beatmung und bei Katecholaminen und Kortikosteroiden jeweils zwischen Ja und Nein. Als Grundlage für diese Angaben dienten die entsprechenden Patientenkurven. Dabei galten NIV (nichtinvasive Beatmung) als Spontanatmung und ASB (assisted spontaneous breathing), CPAP (continuous positive airway pressure) und BIPAP (biphasic positive airway pressure) als Beatmung. Wies ein Patient in einem Behandlungsintervall sowohl Spontanatmung als auch Beatmung auf, so wurde ihm als Respirationsstatus Beatmung zugeordnet. Ab einer einmaligen Gabe jeder noch so kleinen Menge an Katecholaminen bzw. Kortikosteroiden in dem Behandlungsintervall wurde der Wert Ja für die entsprechende Substanzklasse gewählt. Die Daten wurden über das entsprechende Formular der Datenbank hinzugefügt.

Um den Input über das entsprechende Formular in die Datenbank einzugeben, musste dieser zuerst anhand der Angaben in den jeweiligen Patientenkurven für die einzelnen Behandlungsintervalle berechnet werden. Dabei wurden die applizierten Mengen an enteralen und parenteralen Nährlösungen, Vitaminen und Insulin sowie an Calcium-, Glucose-, Kalium-, Phosphat-, Magnesium- und Bikarbonat-Lösungen berücksichtigt.

Die Behandlungsintervall bezogene Erfassung der Ausscheidung setzte sich zum einen aus der der Patientenkurve entnehmbaren Menge an Katheterurin und zum anderen aus der anhand des CRRT-Protokolls errechneten Menge an Ultrafiltrat zusammen.

Für die Behandlungsintervalle und die Zwischenintervalle wurde anhand der Patientenkurven die Anzahl an transfundierten Blutprodukten in die Datenbank eingegeben. Dazu zählten Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP). Daneben wurde unter diesem Punkt auch Applikationen an Humanalbumin (HA) erfasst.

Um die Vollständigkeit dieser aus den Patientenkurven gewonnen Daten sicher zu stellen, wurde deren Bearbeitung anhand der Checkliste Patientenkurve (siehe Anhang 5) kontrolliert.

Um Fehler bei der manuellen Eingabe von Daten, insbesondere von Zahlen, zu verhindern wurde zum einen die Reihenfolge der einzugebenden Parameter der Reihenfolge auf den Befunden bzw. Berichten angeglichen und zum anderen Gültigkeitsregeln für die Eingabefelder hinterlegt.

3. Ergebnisse

3.1 Rahmenbedingungen

Für die Studie konnten über einen Zeitraum von 11 Monaten (12/2009 bis 10/2010) 41 kritisch kranke Patienten am Universitätsklinikum Ulm rekrutiert werden. Lediglich ein Patient musste aus der Studie durch die Studienleitung ausgeschlossen werden, da er innerhalb des ersten Behandlungsintervalls verstarb. Insgesamt wurden folglich 40 Patienten mit insgesamt 238 Behandlungsintervallen berücksichtigt. Die biometrischen Daten der 13 Frauen und 27 Männer zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Biometrische Daten der Studienpatienten der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm 12/2009-10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation

	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]
Range	(22-85)	(150-193)	(50-154)
Median	65	171	80
Interquartilbereich	[59;70]	[166;178]	[70;91]

Die Ätiologie der akuten Nierenschädigung und die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ursachen bei den Studienpatienten bildet Tabelle 7 ab. Die häufigste Ursache stellt dabei die Sepsis mit 50 % dar, gefolgt von der Ischämie/Reperfusion mit 22,5 %.

Tabelle 7: Ätiologie der akuten Nierenschädigung der Studienpatienten der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm 12/2009-10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation

Ätiologie	Anzahl	Anteil
Sepsis	20	50,0 %
Ischämie/Reperfusion	9	22,5 %
chronische Dialysepflichtigkeit	3	7,5 %
Crush Niere	2	5,0 %
Kontrastmittel induzierte Nephropathie	2	5,0 %
Transplantatversagen	1	2,5 %
nephrotisches Syndrom	1	2,5 %
hepatorenales Syndrom	1	2,5 %
acute on chronic renal disease	1	2,5 %

In 219 der insgesamt 238 ausgewerteten Behandlungsintervalle waren die Patienten beatmet, in 156 hatten sie einen Katecholaminbedarf und in 162 wurden ihnen Kortikosteroide verabreicht. 100 % der Studienpatienten waren zu mindestens einem Zeitpunkt während des Beobachtungszeitraums beatmet, 95 % erhielten Katecholamine und 83 % Kortikosteroide.

25 der 40 Patienten erhielten während des jeweiligen Beobachtungszeitraums Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert. Die Spannweite reicht von 1 bis 12 EK und der Median liegt bei 2 EK. 12 Patienten erhielten in dem Zeitraum Thrombozytenkonzentrate (Range 1-5, Median 2) und 21 Patienten wurde Fresh Frozen Plasma transfundiert (Range 2-28, Median 6).

Während der Beobachtungszeiträume wurde bei den 40 Patienten insgesamt 304 Mal eine Score-Berechnung durchgeführt. Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertungen der SAPS II-, SOFA- und APACHE II-Scores zeigt Tabelle 8. Berücksichtigt man nur die zu Beginn der Beobachtungszeiträume erhobenen Scores, so ergibt sich für den SAPS II-Score ein Median von 46, für den SOFA-Score ein Median von 11 und für den APACHE II-Score ein Median von 22.

Tabelle 8: Score-Charakterisierung der Studienpatienten der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm 12/2009-10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (amerikanischer Prognose-Score), SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II (europäischer Prognose-Score), SOFA = Sequential Organ Failure Assessment (deskriptiver Score)

	APACHE II	SAPS II	SOFA
Anzahl	304	304	304
Range	(7-34)	(13-74)	(1-17)
Median	19	42	10
Interquartilbereich	[16;21]	[34;50]	[8;13]

Von den 40 Studienpatienten sind 21 auf der Intensivstation verstorben und 19 Patienten konnten von der Intensivstation verlegt werden. Die Letalität in der untersuchten Patientenpopulation lag damit bei 52%.

Die Längen der berechneten Behandlungszeiten, der effektiven Behandlungszeiten, der Filterstandzeiten und deren Differenzen für die Behandlungsintervalle sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die mittlere Filterstandzeit für ein Behandlungsintervall liegt bei 24 Stunden. Erwartungsgemäß liegt die mittlere berechnete Behandlungszeit auf Grund von Verzögerungen bei der Inbetriebnahme und durch Behandlungsunterbrechungen etwas unter diesem Wert und wird von der effektiven Behandlungszeit wegen Test- und Konfigurationsverfahren der Dialysemaschine nochmals um circa eine Stunde unterboten. Im Durchschnitt zeigt sich, dass circa 22,5 von den 24 Stunden Filterstandzeit für die tatsächliche Dialysebehandlung des Patienten effektiv ausgenutzt wurden.

Tabelle 9: Behandlungs- und Filterstandzeiten der Behandlungsintervalle mit Citrate-CVVHD im Rahmen der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, ber BZ = berechnete Behandlungszeit, eff BZ = effektive Behandlungszeit, FSZ = Filterstandzeit, n = Anzahl der berücksichtigten Behandlungsintervalle

	n	Range	Median	Interquartilbereich
ber BZ [h]	238	(0,75-28,75)	23,75	[22,17;24,00]
eff BZ [h]	149	(0,62-27,95)	22,68	[21,15;23,07]
FSZ [h]	106	(16,50-27,47)	24,00	[23,92;24,30]
ber BZ - eff BZ [h]	146	(0,02-4,23)	1,03	[0,90;1,28]
FSZ - eff BZ [h]	99	(0,27-9,2)	1,32	[0,95;2,28]

3.2. Dialysatefflux

Die für jedes Behandlungsintervall als Maß für die Dialysedosis berechneten Dialysateffluxraten reichen von 14 bis 53 ml kg^{-1} h^{-1}. Der Median liegt bei 27 ml kg^{-1} h^{-1} und der Interquartilbereich umfasst das Intervall [23;33]. Die Häufigkeitsverteilung zeigt das Histogramm in Abbildung 15.

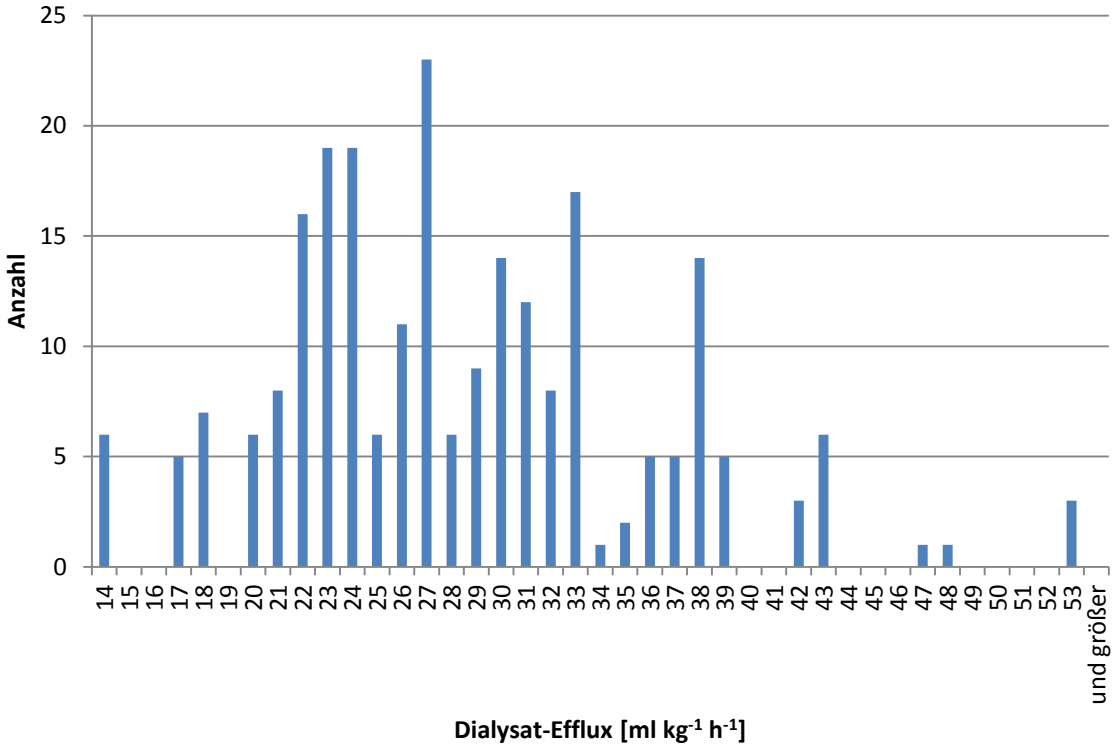


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Dialysateffluxraten der Behandlungsintervalle mit Citrate-CVVHD im Rahmen der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation

3.3. Metabolische Stabilität der Studienpatienten

Die metabolische Stabilität der Studienpatienten während der Behandlungszyklen bezüglich ionisiertem Calcium, Postfilter-Calcium, pH, Hämoglobin, Natrium, Kalium, Chlorid, Glucose und Lactat wurde in Abhängigkeit vom Dialysat-Efflux untersucht.

Bei ionisiertem Calcium (siehe Abbildung 16) finden sich vor allem innerhalb der ersten 12 Stunden nach Dialysebeginn Werte außerhalb des Zielbereichs (1,00-1,30 mmol/l), danach befinden sich nahezu alle Werte innerhalb des Zielbereichs. Die Werte oberhalb von 1,38 mmol/l von bis zu ca. 1,50 mmol/l in der Gruppe 25-35 ml kg^{-1} h^{-1} sind allesamt einem Patienten (Patient 29) zuzuordnen. Bei den mittleren und höheren Dialysedosen zeigen sich tendenziell mehr Abweichungen vom Zielbereich als bei den niedrigen Dialysedosen.

Dagegen zeigt das Postfilter-Calcium (siehe Abbildung 17) von Anfang an eine fast durchgängige Einhaltung des Zielbereichs über alle Dialysedosen hinweg.

Bei Betrachtung der pH-Werte (siehe Abbildung 18) zeigt sich bei allen Dialysedosen eine deutliche Streuung der Werte über die gesamten 72 Stunden, sowohl in den alkalischen, als auch in den sauren Bereich. In der Gruppe über 35 ml kg^{-1} h^{-1} wird die W-förmige Konfiguration der sauren pH-Werte (pH ≤ 7,26) durch zwei Patienten (Patienten 25 und 27) hervorgerufen.

Bezüglich der Hämoglobin-Stabilität (siehe Abbildung 19) zeigt sich eine breite Streuung der Werte über Norm- (12-17,5 g/dl) und Zielbereich (8-10 g/dl) über die gesamten 72 Stunden. Nur vereinzelt finden sich Werte unterhalb des Zielbereichs. Eine Korrelation zwischen Dialysedosis und Hämoglobin-Wert demarkiert sich nicht.

Die Natriumwerte (siehe Abbildung 20) zeigen bei allen Dialysedosen einen kegelhaften Verlauf, das heißt anfangs befinden sich noch einige Werte außerhalb des Zielbereichs (136-146 mmol/l), aber mit zunehmender Dialysedauer liegen fast alle Werte innerhalb des Zielbereichs. Die abweichenden hohen Werte (≥ 148 mmol/l) in der Gruppe über 35 ml kg^{-1} h^{-1} sind den Patienten 21, 25 und 27 zuzuordnen.

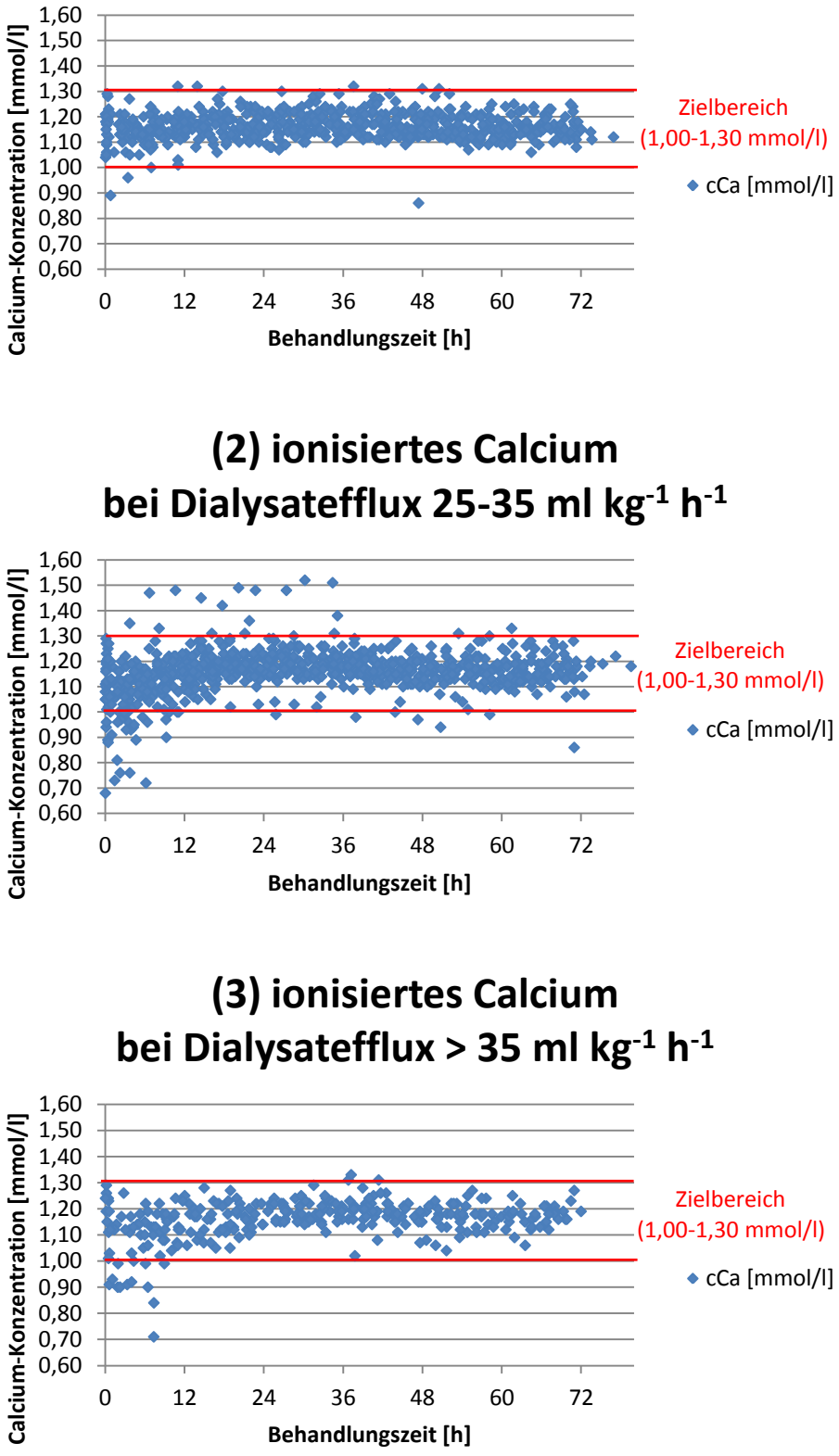


Abbildung 16: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich ionisiertem Calcium

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot markiert, cCa = Calciumionen-Konzentration im Blutplasma; (1): Werte ≤ 1,0 mmol/l durch Patienten 5, 11; (2): Werte ≥ 1,38 mmol/l durch Patient 29; (3): Werte ≤ 1,00 mmol/l durch Patienten 3, 25, 27

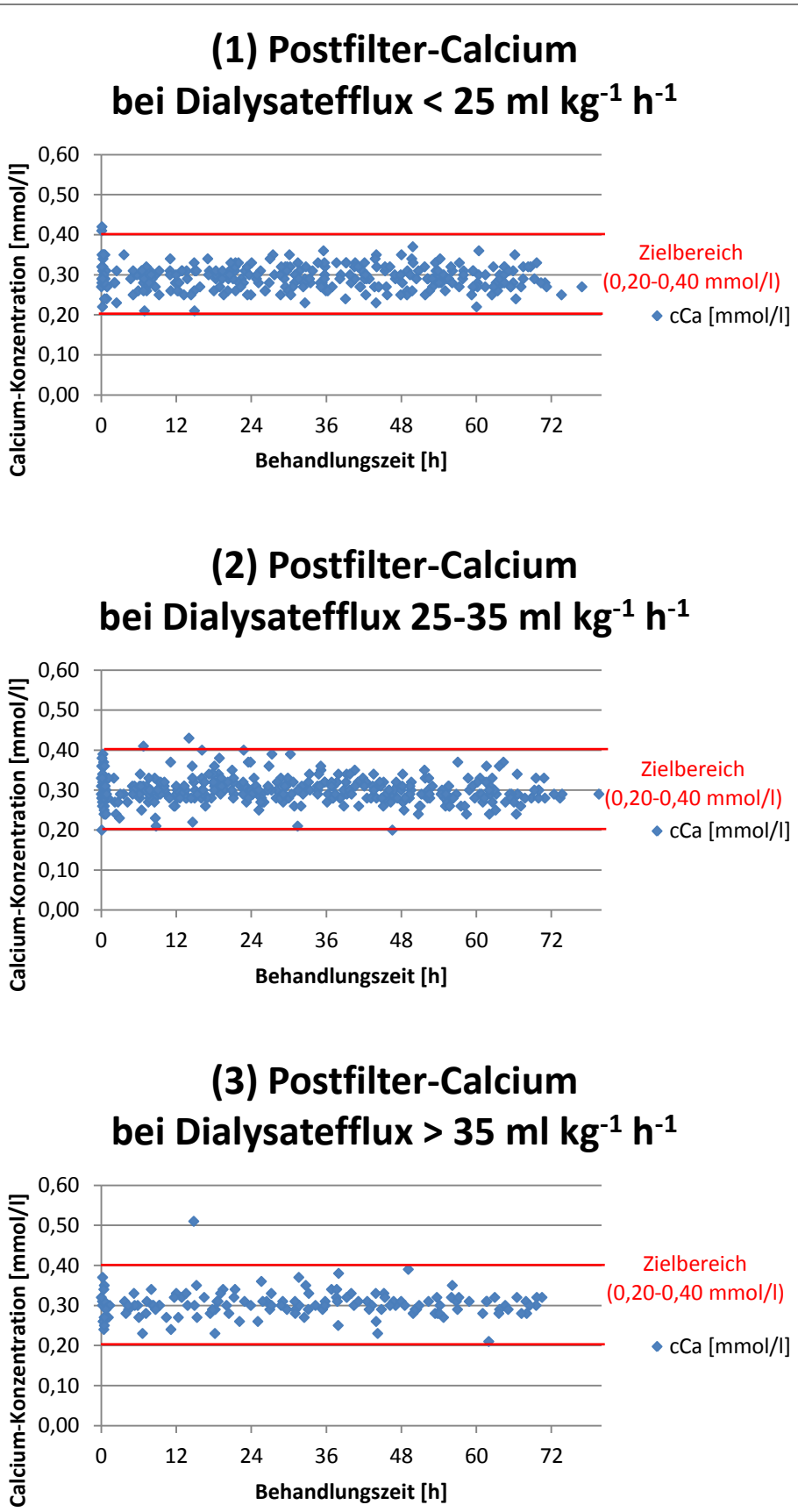


Abbildung 17: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich Postfilter-Calcium

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot markiert, cCa = Caliumionen-Konzentration im Blut nach dem Filter des Dialysegeräts; (3): Wert = 0,51 mmol/l durch Patient 25

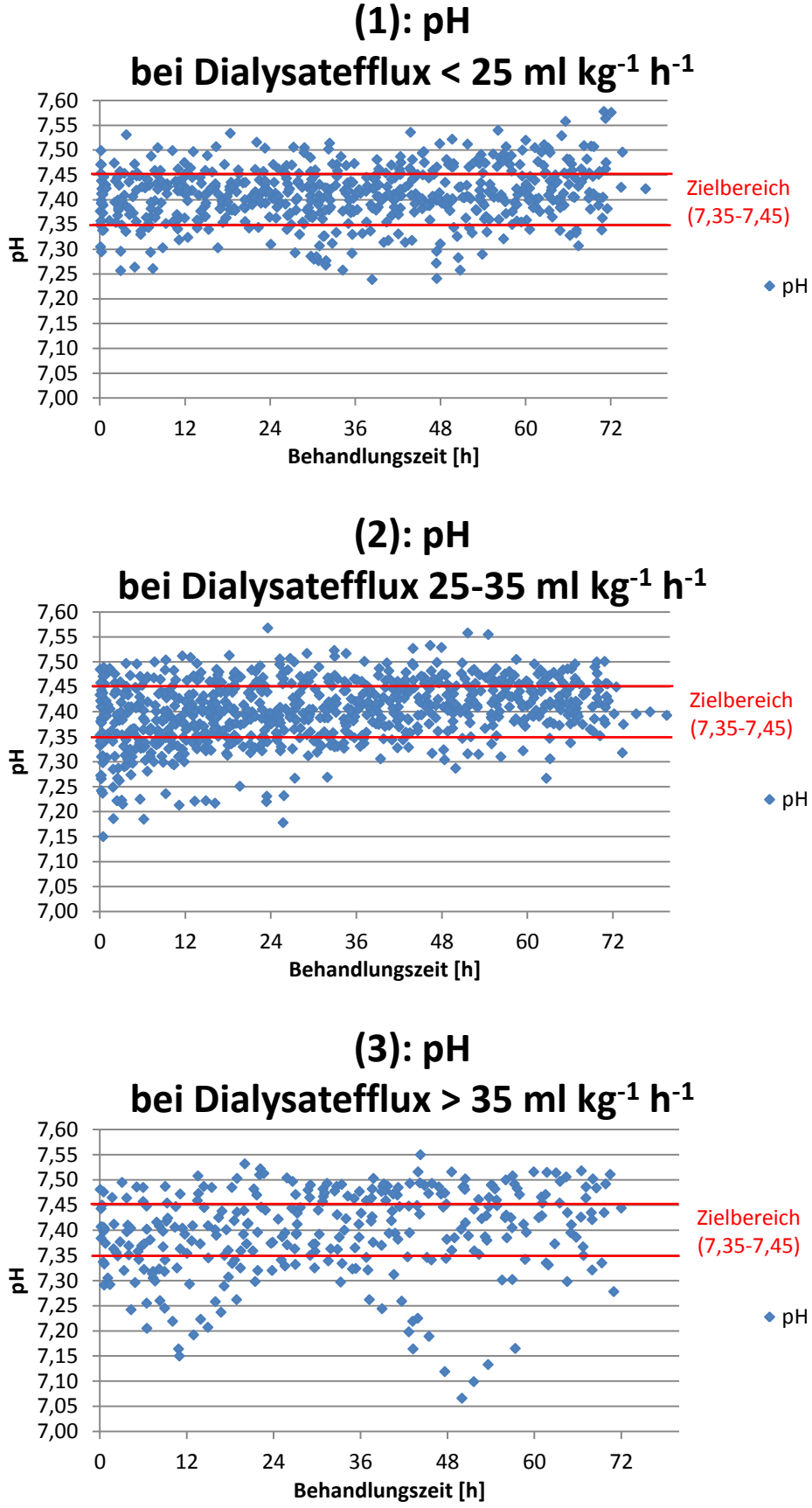
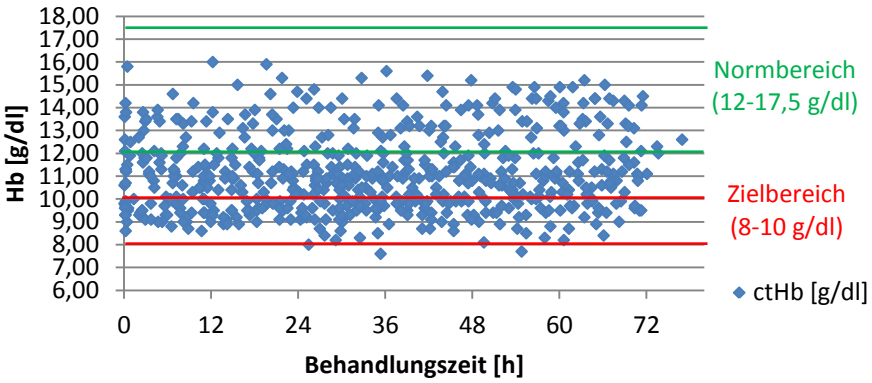
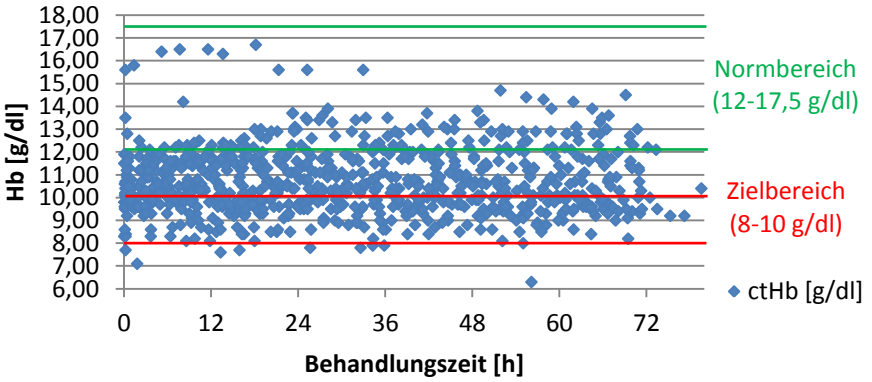


Abbildung 18: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich des pH

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot markiert; pH = Azidität bzw. Alkalinität des Bluts; (3): Werte ≤ 7,26 durch Patienten 25, 27





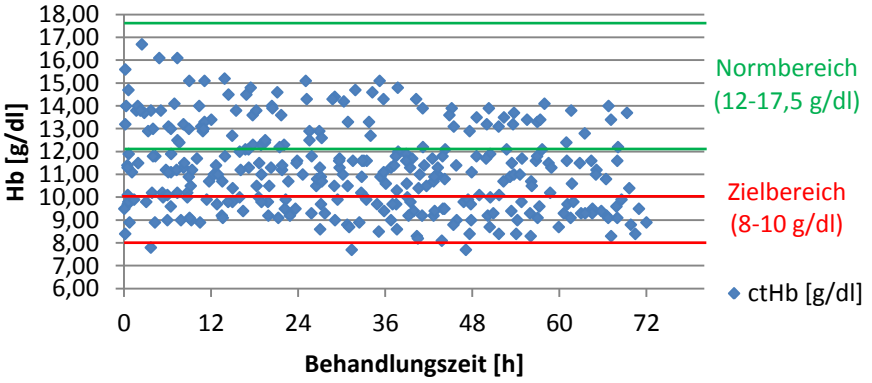
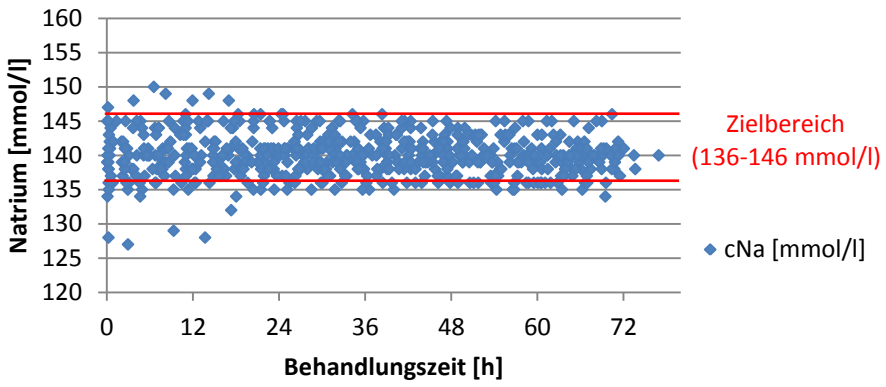
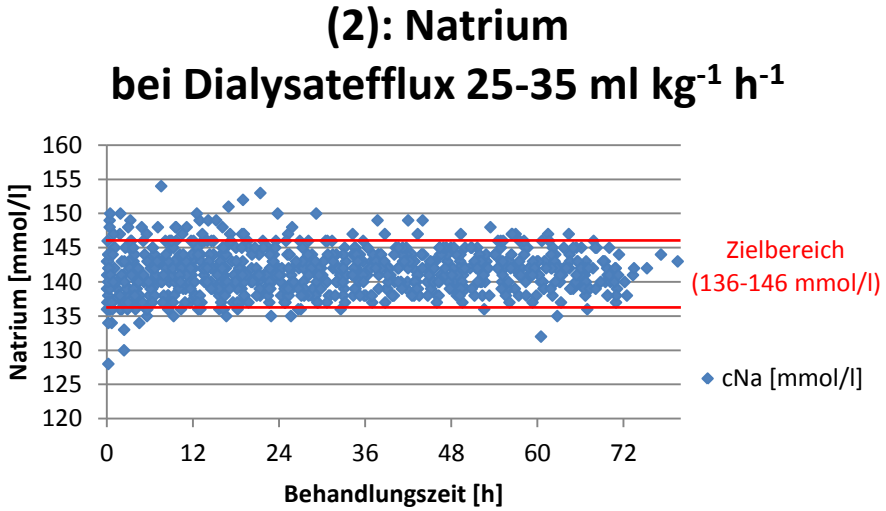


Abbildung 19: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich des Hämoglobins

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot und Normbereich grün markiert, ctHb = Gesamthämoglobinkonzentration im Blut; (2) Wert = 6,3 g/dl durch Patient 17





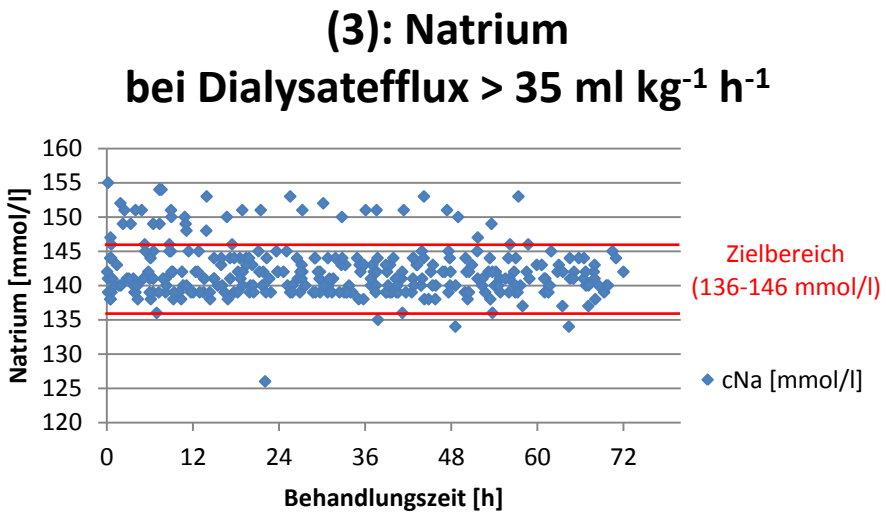


Abbildung 20: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich Natrium

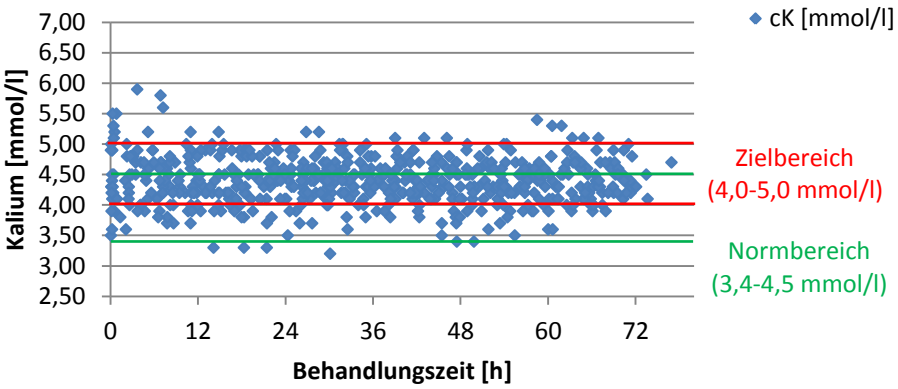
Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot markiert, cNa = Natriumionenkonzentration im Blutplasma; (1): Werte < 130 mmol/l durch Patient 33; (3): Wert = 126 mmol/l durch Patient 1, Werte ≥ 148 mmol/l durch Patienten 21, 25, 27

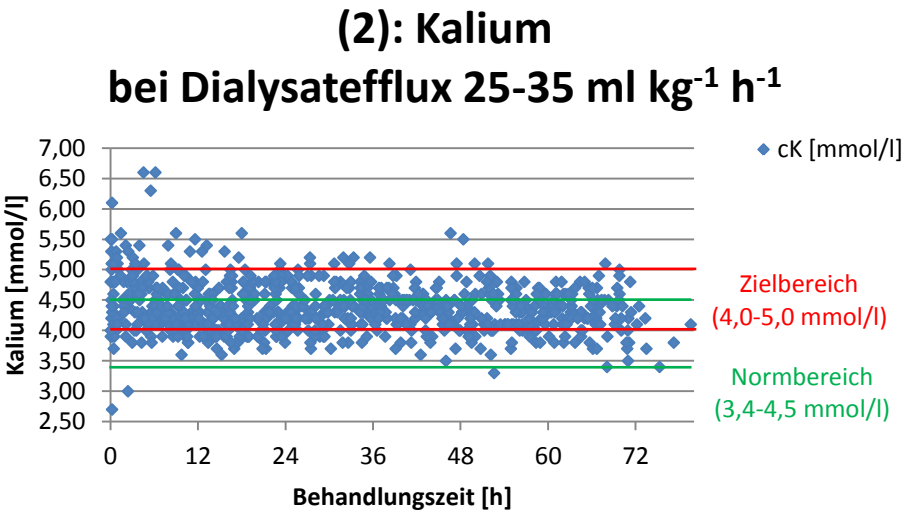
Beim Kalium (siehe Abbildung 21) zeigen sich über alle Dialysedosen und über die gesamte Dialysedauer hinweg Kaliumwerte oberhalb des Normbereichs (3,4-4,5 mmol/l), die allerdings innerhalb des Zielbereichs (4,0-5,0 mmol/l) liegen. Umgekehrt finden sich auch einige Werte unterhalb der unteren Zielbereichsgrenze, die aber noch im Normbereich liegen. Werte die weder im Ziel- noch im Normbereich liegen sind eher seltener und treten meist zu Beginn der Behandlungszyklen auf. Die Kaliumwerte über 6 mmol/l sind in der Gruppe 25-35 ml kg^{-1} h^{-1} durch die Patienten 11 und 16 und in der Gruppe über 35 ml kg^{-1} h^{-1} durch Patient 27 bedingt.

Die Chloridspiegel der Patienten (siehe Abbildung 22) liegen unabhängig von Dialysedosis und Dialysedauer oberhalb des Zielbereichs (98-106 mmol/l) zwischen 106 und 115 mmol/l, vereinzelt auch bis ca. 120 mmol/l. Die Ausreißer in der Gruppe 25-35 ml kg^{-1} h^{-1} unterhalb des Zielbereichs sind Patient 32 zuzuschreiben.

Der Hauptanteil der Glucosewerte (siehe Abbildung 23) liegt innerhalb des Zielbereichs von 90-140 mg/dl. Dennoch kommt es unabhängig von der Dialysedosis häufig zu einer Überschreitung von diesem. Dabei liegen der Großteil der Werte zwischen 140 und 200 mg/dl. Es finden sich aber auch Werte über 200 mg/dl, vereinzelt auch mal über 300 mg/dl. Es zeigen sich auch einige Unterschreitungen der unteren Zielbereichsgrenze von 90 mg/dl, dagegen kommt es aber nur selten zur Unterschreitung der unteren Normbereichsgrenze von 70 mg/dl.

Der überwiegende Anteil der Lactatwerte (siehe Abbildung 24) befindet sich im Zielbereich (0,5-1,6 mmol/l) bzw. oberhalb des Zielbereichs bis zu Werten von ca. 5 mmol/l. Die höheren Werte bis 30 mmol/l lassen sich einzelnen Patienten zuordnen. So sind die Werte über 5 mmol/l in der Gruppe unter 25 ml kg^{-1} h^{-1} Patient 34, die Werte ≥ 6,5 mmol/l in der Gruppe 25-35 ml kg^{-1} h^{-1} den Patienten 11, 20, 28 und 32 und die Werte über 7 mmol/l in der Gruppe über 35 ml kg^{-1} h^{-1} den Patienten 25 und 27 zuzuordnen.





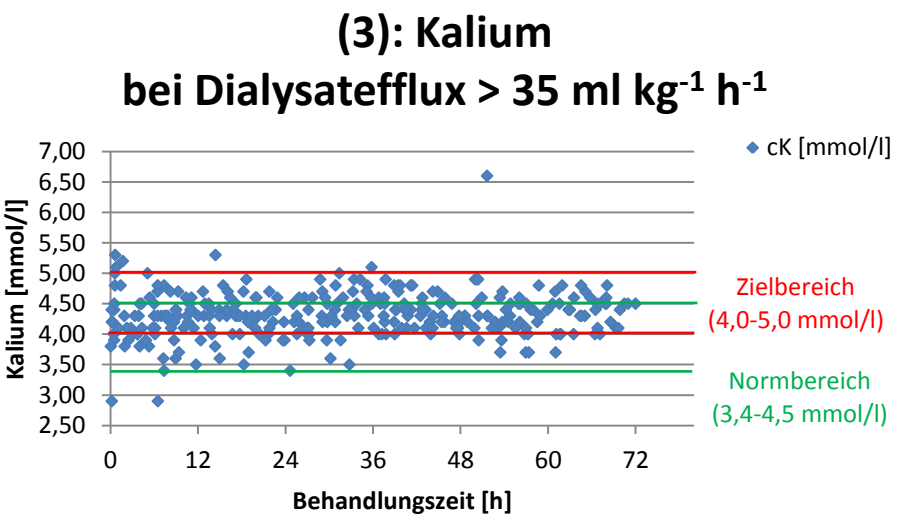


Abbildung 21: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich Kalium

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot und Normbereich grün markiert, cK = Kaliumionenkonzentration im Blutplasma; (2): Werte > 6 mmol/l durch Patienten 11, 16; (3): Werte = 2,9 mmol/l durch Patienten 21, 25, Wert = 6,6 mmol/l durch Patient 27

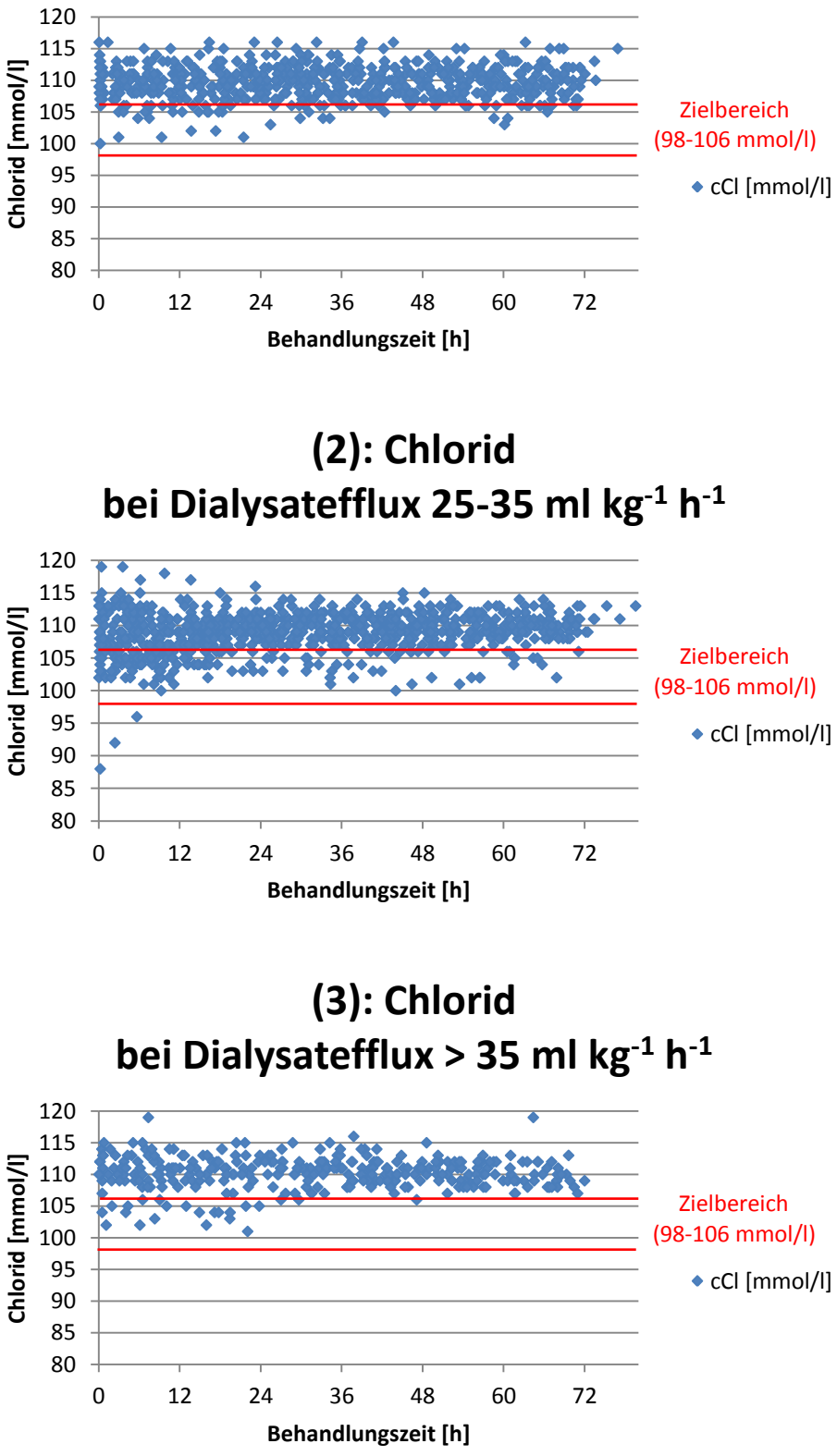


Abbildung 22: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich Chlorid

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot markiert, cCl = Chloridionen-Konzentration im Blutplasma; (2): Werte < 98 mmol/l durch Patient 32

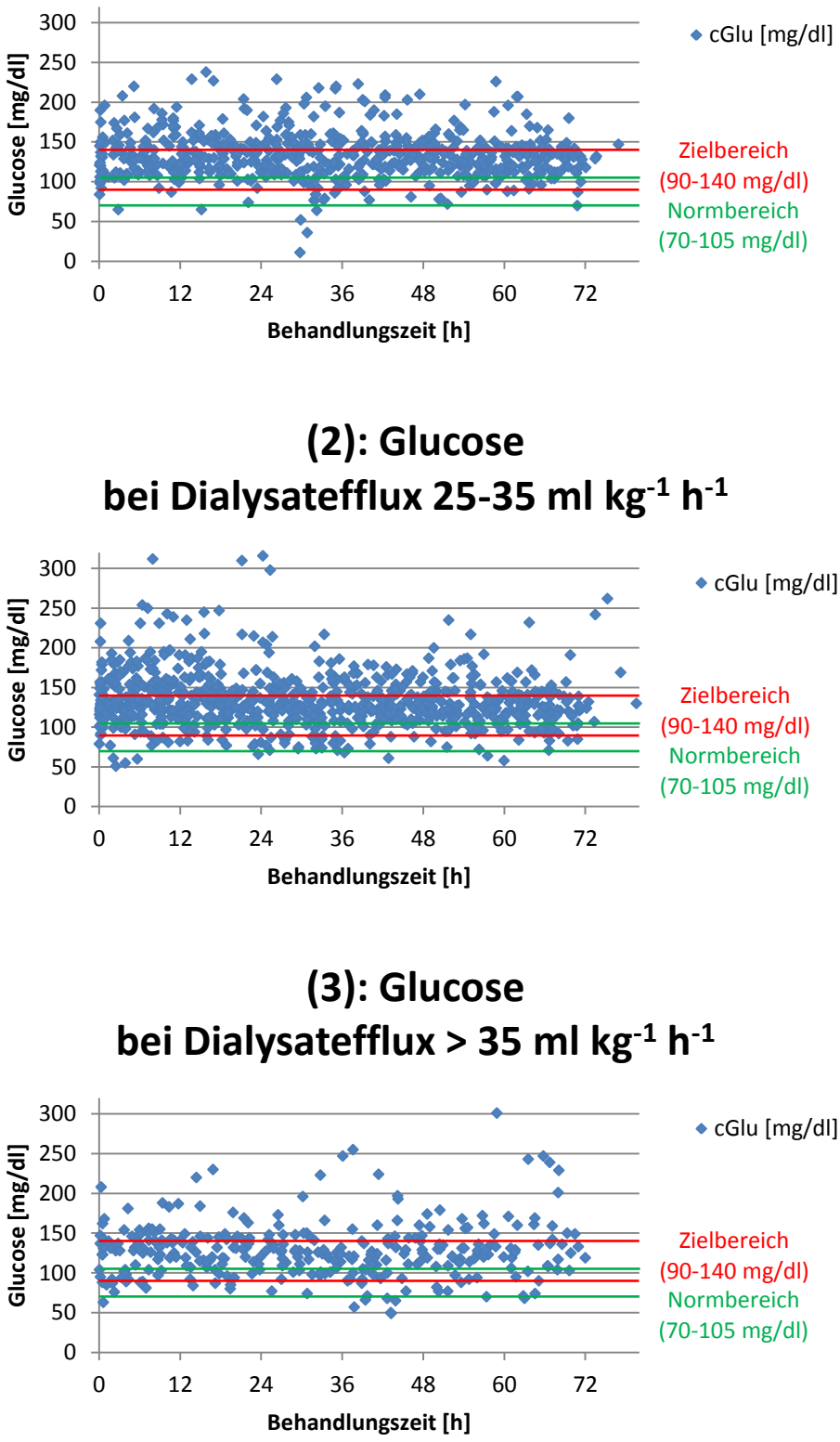
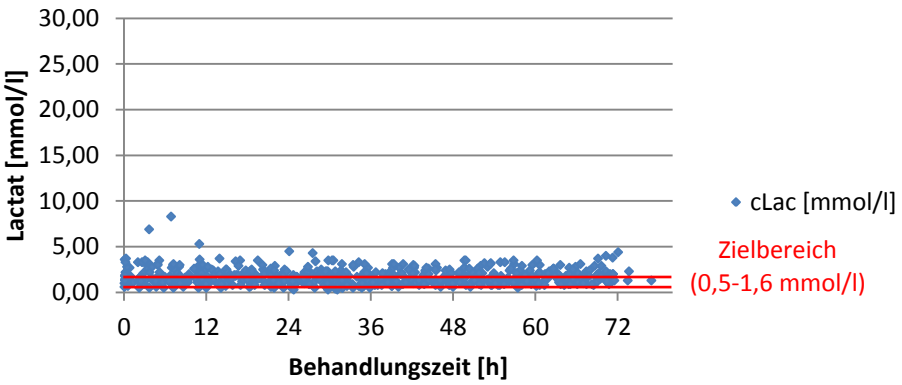
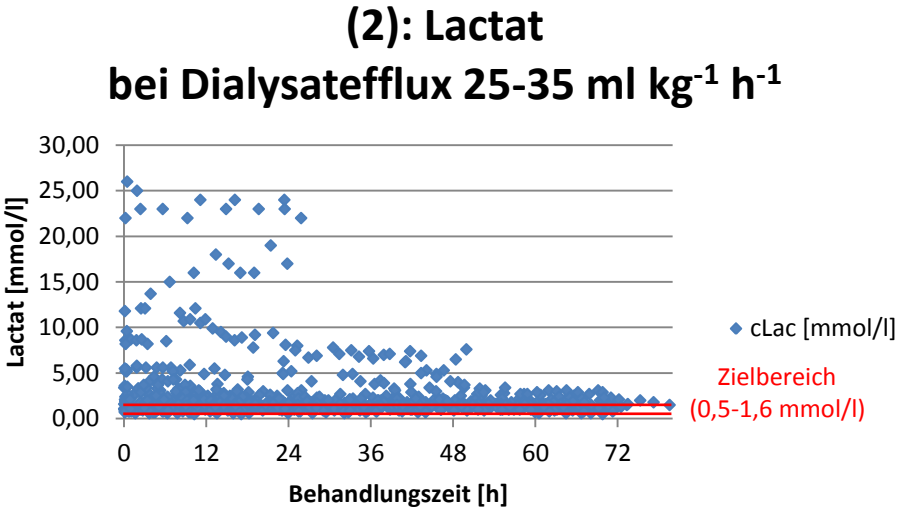


Abbildung 23: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich Glucose

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot und Normbereich grün markiert, cGlu = D-Glucose-Konzentration im Blutplasma





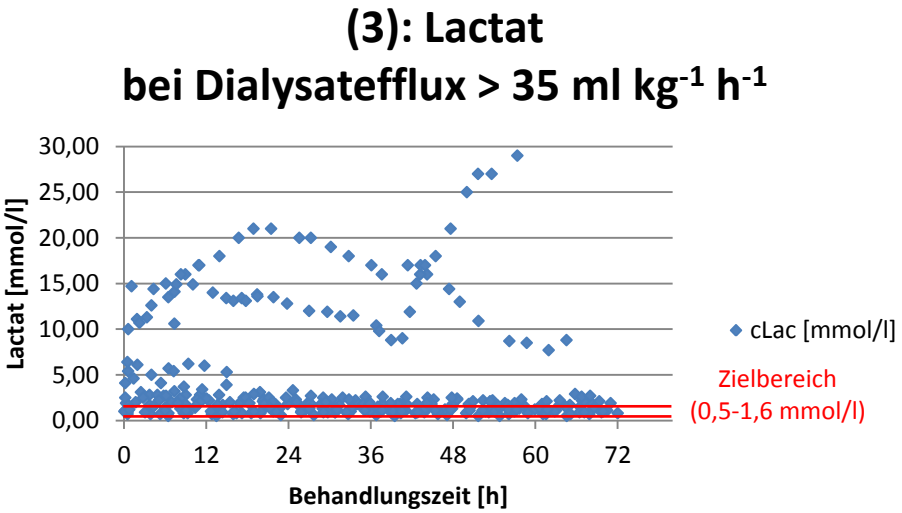


Abbildung 24: Metabolische Stabilität der Intensivpatienten unter Citrate-CVVHD bezüglich Lactat

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, Zielbereich rot markiert, cLac = L-Lactat-Konzentration im Blutplasma; (1): Werte > 5 mmol/l durch Patient 34; (2): Werte ≥ 6,5 mmol/l durch Patienten 11, 20, 28, 32; (3): Werte > 7 mmol/l durch Patienten 25 und 27

Die Laborparameter, die durch das Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm im Blut der Patienten bestimmt wurden, wurden zu Beginn und Ende des Beobachtungszeitraums analysiert. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Konzentrationen der einzelnen Parameter im Blut der Patienten am Anfang und Ende des Beobachtungszeitraums der Studie zu nutritiven Verlusten durch Citrate-CVVHD bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, A = Anfang des Beobachtungszeitraums, E = Ende des Beobachtungszeitraums, n = Anzahl, IQB = Interquartilbereich
Hinweis: Werte oberhalb bzw. unterhalb des Messbereichs gingen in die Berechnung mit dem oberen bzw. unteren Messgrenzwert ein und sind unter Hinweis angegeben.

Parameter (Referenzbereich u. Einheit)	Zeit-punkt	n	Range	Median	IQB	Hinweis
Calcium	**A**	39	(1,70-2,51)	**2,08**	[1,90;2,22]	
(2,10-2,60 mmol/l)	**E**	40	(1,30-2,66)	**2,19**	[2,10;2,30]	1 Wert < 1,30
Magnesium	**A**	39	(0,71-1,54)	**1,01**	[0,85;1,15]	
(0,74-0,99 mmol/l)	**E**	40	(0,72-1,18)	**0,88**	[0,83;0,93]	
anorganisches Phosphat	**A**	39	(0,49-6,00)	**1,74**	[1,47;2,33]	1 Wert > 6,00
(0,84-1,45 mmol/l)	**E**	39	(0,55-2,82)	**1,07**	[0,83;1,39]	
Harnstoff	**A**	40	(7,4-51,2)	**18,1**	[14,4;24,9]	
(2,8-2,7 mmol/l)	**E**	40	(5,4-50,1)	**11,5**	[8,3;14,3]	
Kreatinin	**A**	40	(99-1021)	**280**	[221;384]	
(60-120 µmol/l)	**E**	40	(61-331)	**130**	[98;180]	
direktes Bilirubin	**A**	26	(14,0-324,0)	**28,5**	[23,0;68,8]	
(< 3,0 µmol/l)	**E**	20	(13,0-307,0)	**58,5**	[38,0;103,0]	
Albumin	**A**	38	(8-33)	**21**	[16;26]	
(35-53 g/l)	**E**	37	(8-35)	**18**	[14;22]	
Myoglobin (19-72 µg/l)	**A**	37	(2-4920)	**1000**	[216;1200]	1 Wert < 2 6 Werte > 1000 12 Werte > 1200 1 Wert > 4920
	E	37	(36-1200)	**342**	[191;872]	3 Werte > 1200 5 Werte > 1000
freies Hämoglobin	**A**	38	(29-327)	**66**	[48;94]	
(< 20 mg/l)	**E**	37	(38-193)	**62**	[49;88]	
Vitamin A	**A**	36	(0,24-4,10)	**1,51**	[0,83;1,97]	
(1,05-2,80 µmol/l)	**E**	35	(0,41-6,10)	**2,30**	[1,57;3,24]	
Vitamin E	**A**	36	(10,1-60,2)	**20,0**	[16,9;25,8]	
(12,0-42,0 µmol/l)	**E**	35	(7,2-49,1)	**22,8**	[19,1;30,7]	
Zink	**A**	36	(2,0-26,9)	**7,8**	[4,5;12,2]	
(9,0-26,0 µmol/l)	**E**	35	(5,6-23,4)	**11,3**	[9,1;13,4]	
Kupfer	**A**	36	(8,7-26,2)	**15,3**	[12,8;18,8]	
(10,7-26,6 µmol/l)	**E**	35	(7,9-28,1)	**15,9**	[11,7;18,1]	
Vitamin B12	**A**	34	(139-1476)	**947**	[485;1413]	8 Werte > 1476
(141-489 pmol/l)	**E**	31	(171-1476)	**973**	[640;1438]	8 Werte > 1476
Folsäure	**A**	34	(6,1-45,4)	**20,7**	[9,8;29,2]	5 Werte > 45,4
(7,0-39,7 nmol/l)	**E**	31	(7,2-40,3)	**16,2**	[10,5;21,7]	

3.5. Referenztest

Der Referenztest zur Klärung der Stabilität der einzelnen im Dialysat untersuchten Substrate zeigte für Calcium, Magnesium, anorganisches Phosphat, Harnstoff, Kreatinin, direktes Bilirubin, Albumin, Zink, Vitamin B12 und Folsäure eine von Zeit, Temperatur und Licht unabhängige Probenstabilität über 24 Stunden. Die Schwankungen der einzelnen Werte über den Beobachtungszeitraum lassen sich für diese Parameter durch Messungenauigkeiten erklären. Das bedeutet folglich, dass die Lagerung der einzelnen Dialysatproben während eines Behandlungsintervalls bis zur Herstellung der repräsentativen Gesamtprobe und deren Einfrierung keinen Einfluss auf die Konzentration dieser eben genannten Parameter hat. Für Myoglobin, freies Hämoglobin, Vitamin B1 und Vitamin B6 lässt sich keine Aussage treffen, da für diese Parameter bereits die Ausgangskonzentration für die Messverfahren zu gering war oder die Konzentration während des Beobachtungszeitraums frühzeitig unter die untere Messgrenze abfiel. Detaillierte Werte sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Referenztest zur Ermittlung der Substratstabilität im Dialysat

Legende: K = lichtdichte Kühlschranklagerung, L = Sonnenlicht exponierte Lagerung bei Raumtemperatur

Parameter	Lagerung	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h
Calcium [mmol/l]	K	1,71	1,72	1,73	1,74	1,72
	L	1,73	1,74	1,72	1,74	1,72
Magnesium [mmol/l]	K	0,76	0,77	0,78	0,78	0,78
	L	0,77	0,78	0,78	0,79	0,78
anorganisches Phosphat [mmol/l]	K	0,86	0,85	0,85	0,85	0,86
	L	0,85	0,85	0,85	0,86	0,85
Harnstoff [mmol/l]	K	13,3	13,5	13,8	13,7	13,6
	L	13,3	13,4	13,6	13,4	13,3
Kreatinin [mmol/l]	K	135	138	133	136	137
	L	136	135	134	135	135
direktes Bilirubin [µmol/l]	K	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2
	L	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Albumin [g/l]	K	0	1	0	1	1
	L	1	1	1	0	0
Myoglobin [µg/l]	K	22	21	22	21	20
	L	21	<15	<15	<15	<15
freies Hämoglobin [mg/l]	K	<20	<20	<20	<20	<20
	L	<20	<20	<20	<20	<20
Zink [µmol/l]	K	4,5	4,6	3,4	4,4	4,0
	L	3,9	4,3	3,1	3,4	3,6
Vitamin B12 [pmol/l]	K	1191	1162	1174	1064	1208
	L	1098	1168	1155	1140	1187
Folsäure [nmol/l]	K	80,36	71,46	67	82,94	81,22
	L	78,44	75,12	76,66	74,24	81,3
Vitamin B1 [nmol/l]	K	<24	<24	<24	<24	<24
	L	<24	<24	kein Ergebnis	<24	<24
Vitamin B6 [nmol/l]	K	<30	<30	kein Ergebnis	<30	<30
	L	kein Ergebnis	<30	<30	<30	<30

3.4. Absolute Dialyseverluste

Für ionisiertes Calcium, Magnesium, anorganisches Phosphat, Harnstoff, Kreatinin, direktes Bilirubin, Myoglobin, freies Hämoglobin, Zink, Folsäure und Vitamin B12 konnten Verluste bzw. Exkretionen durch das verwendete Dialyseverfahren nachgewiesen werden. Dabei zeigt, ohne Berücksichtigung der Dialysedosierung und der Filterstandzeit, Harnstoff die höchste Exkretion mit einem Median von 25 mmol/h und Vitamin B12 mit 86 pmol/h die geringsten Verluste. Nähere Details sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Verluste und Exkretionen bei Intensivpatienten durch Citrate-CVVHD ohne Berücksichtigung von Dialysedosierung und Filterstandzeit am Universitätsklinikum Ulm 12/2009-10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, n = Anzahl der Messwerte, MB = Messbereich, IQB = Interquartilbereich, * = Werte < 20 mg/l

	Calcium		Magnesium	
	Verlust pro Stunde [mmol/h]	Verlust pro Tag [mmol/24h]	Verlust pro Stunde [mmol/h]	Verlust pro Tag [mmol/24h]
n im MB	235	235	238	238
Median	4,0	97	0,3	6
IQB	[3,5;4,5]	[83;107]	[0,1;0,4]	[3;9]
n unterhalb MB	3	3	0	0
n oberhalb MB	0	0	0	0

	anorganisches Phosphat		Harnstoff	
	Verlust pro Stunde [mmol/h]	Verlust pro Tag [mmol/24h]	Exkretion pro Stunde [mmol/h]	Exkretion pro Tag [mmol/24h]
n im MB	238	238	238	238
Median	2,2	53	25	602
IQB	[1,7;2,9]	[40;69]	[19;33]	[460;783]
n unterhalb MB	0	0	0	0
n oberhalb MB	0	0	0	0

	Kreatinin		direktes Bilirubin	
	Exkretion pro Stunde [µmol/h]	Exkretion pro Tag [µmol/24h]	Exkretion pro Stunde [µmol/h]	Exkretion pro Tag [µmol/24h]
n im MB	238	238	215	215
Median	287	6893	0,5	12
IQB	[167;394]	[4003;9464]	[0,3;08]	[8;20]
n unterhalb MB	0	0	23	23
n oberhalb MB	0	0	0	0

	Myoglobin		freies Hämoglobin	
	Verlust pro Stunde [µg/h]	Verlust pro Tag [µg/24h]	Verlust pro Stunde [mg/h]	Verlust pro Tag [mg/24h]
n im MB	114	114	95	95
Median	85	2037	21	493
IQB	[38;210]	[919;5046]	[13;26]	[305;630]
n unterhalb MB	123	123	143*	143*
n oberhalb MB	1	1	0	0

	Zink		Folsäure	
	Verlust pro Stunde [µmol/h]	Verlust pro Tag [µmol/24h]	Verlust pro Stunde [nmol/h]	Verlust pro Tag [nmol/24h]
n im MB	236	236	199	199
Median	2	46	11	268
IQB	[1;3]	[27;73]	[7;16]	[180;388]
n unterhalb MB	2	2	33	33
n oberhalb MB	0	0	6	6

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 12

	Vitamin B12	
	Verlust pro Stunde [pmol/h]	**Verlust pro Tag [pmol/24h]**
n im MB	230	230
Median	86	2060
IQB	[70;107]	[1690;2558]
n unterhalb MB	8	8
n oberhalb MB	0	0

In den ersten Messungen wurden auch Vitamin A und E, Kupfer und Albumin gemessen. Da die Messwerte aber fast kontinuierlich den Wert 0 annahmen bzw. unterhalb der Messgrenze lagen wurden diese vier Parameter im weiteren Verlauf nicht mehr bestimmt und nicht in die Auswertung mit einbezogen.

3.5. Absolute Verluste bezogen auf die Filterstandzeit

Zur Klärung der Frage, ob die Filterstandzeit einen Einfluss auf die Verluste bzw. Exkretionen der einzelnen Stoffe hat, z. B. durch partielles Filterclotting, wurden die Messwerte in Relation zur verstrichenen Filterstandzeit analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse enthält Tabelle 13. Für Calcium, Magnesium, anorganisches Phosphat, direktes Bilirubin, freies Hämoglobin, Zink und Vitamin B12 liegt kein Zusammenhang vor. Bei Folsäure ist eventuell ein Zusammenhang möglich. Bei Harnstoff, Kreatinin und Myoglobin zeigt sich dagegen eine kontinuierliche Abnahme der Konzentration mit zunehmender Filterstandzeit.

Tabelle 13: Filterstandzeit bezogene Verluste und Exkretionen bei Intensivpatienten mit Citrate-CVVHD am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, n = Anzahl, MB = Messbereich, IQB = Interquartilbereich

	Calcium-Verlust pro Tag [mmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	38	38	38
Median	94	97	93
IQB	[85;105]	[81;106]	[77;103]

	Magnesium-Verlust pro Tag [mmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	39	39	39
Median	7	6	6
IQB	[5;9]	[4;10]	[3;9]

	Verlust an anorganischen Phosphat pro Tag [mmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	39	39	39
Median	53	46	50
IQB	[44;69]	[39;60]	[39;58]

	Harnstoff-Exkretion pro Tag [mmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	39	39	39
Median	717	566	549
IQB	[511;960]	[459;727]	[452;670]

	Kreatinin-Exkretion pro Tag [µmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	39	39	39
Median	7419	7224	6081
IQB	[5076;12649]	[3938;9798]	[3446;8604]

	Exkretion an direktem Bilirubin pro Tag [µmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	27	27	27
Median	13	13	10
IQB	[10;23]	[8;20]	[7;18]

	Myoglobin-Verlust pro Tag [µg/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	14	14	14
Median	2322	2027	1164
IQB	[819;12295]	[607;7266]	[472;4892]

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 13

	Verlust an freiem Hämoglobin pro Tag [mg/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	21	21	21
Median	522	555	490
IQB	[439;637]	[428;668]	[323;570]

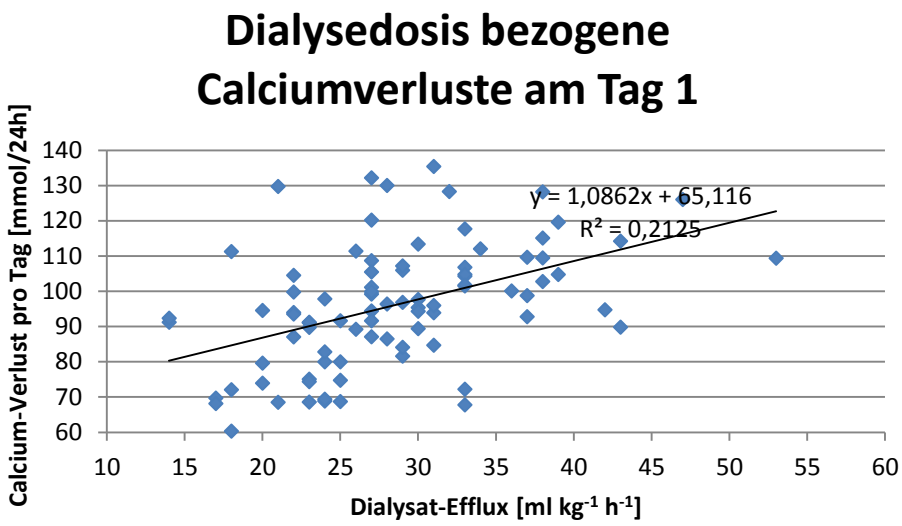
	Zink-Verlust pro Tag [µmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	39	39	39
Median	53	40	46
IQB	[32;69]	[27;59]	[26;66]

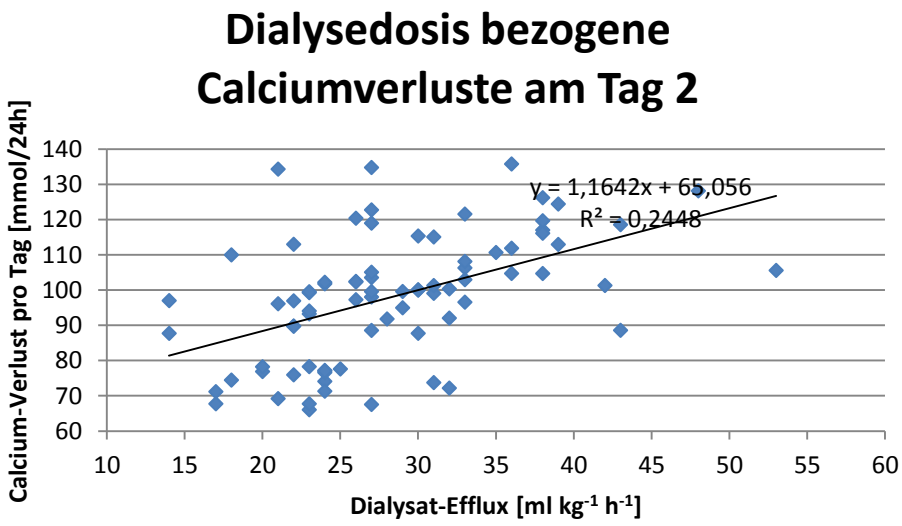
	Folsäure-Verlust pro Tag [nmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	28	28	28
Median	289	224	221
IQB	[182;368]	[169;316]	[166;290]

	Vitamin B12-Verlust pro Tag [pmol/24h]		
	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
n	36	36	36
Median	2049	2117	2036
IQB	[1713;2606]	[1734;2640]	[1722;2316]

3.6. Absolute Dialyseverluste bezogen auf die Dialysedosis

Die auf die Dialysedosis bezogenen Verluste bzw. Exkretionsraten der einzelnen Substanzen, jeweils gesondert für Tag 1 bis 3, und somit unabhängig von der Filterstandzeit, sind in Abbildung 25 bis Abbildung 35 dargestellt. Diesen ist zu entnehmen, dass sich lediglich für die Calciumverluste eine Abhängigkeit von der Dialysedosis andeutet. Hier liegen die Bestimmtheitsmaße der Regressionsgeraden um 0,23. Bei allen anderen Parametern sind die Bestimmtheitsmaße der Regressionsgeraden, mit Ausnahme der Kreatinin-Konzentration am Tag 3, kleiner als 0,1 und somit besteht bei diesen kein linearer Bezug zwischen Verlusten/Exkretionen und Dialysedosis.





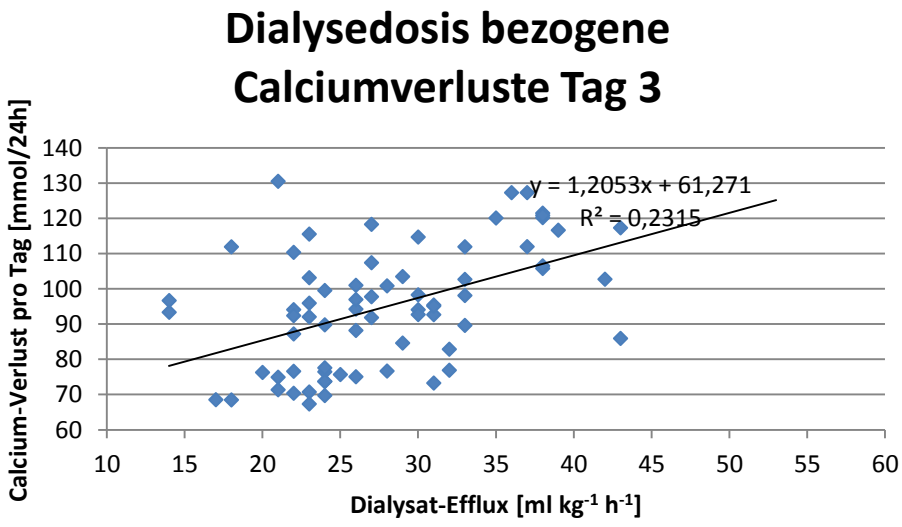
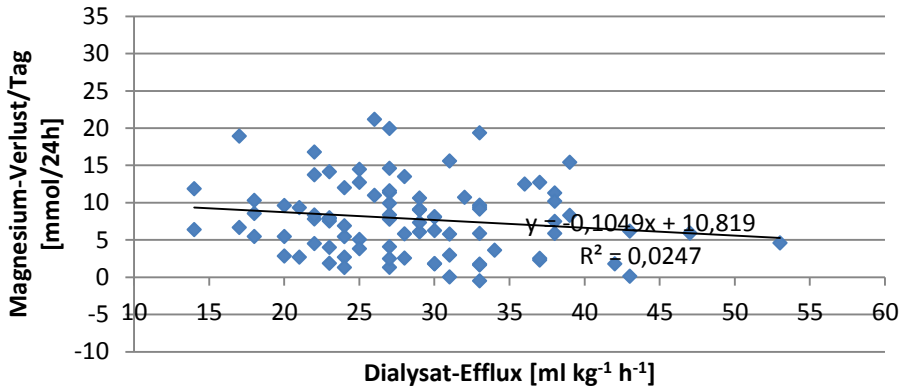
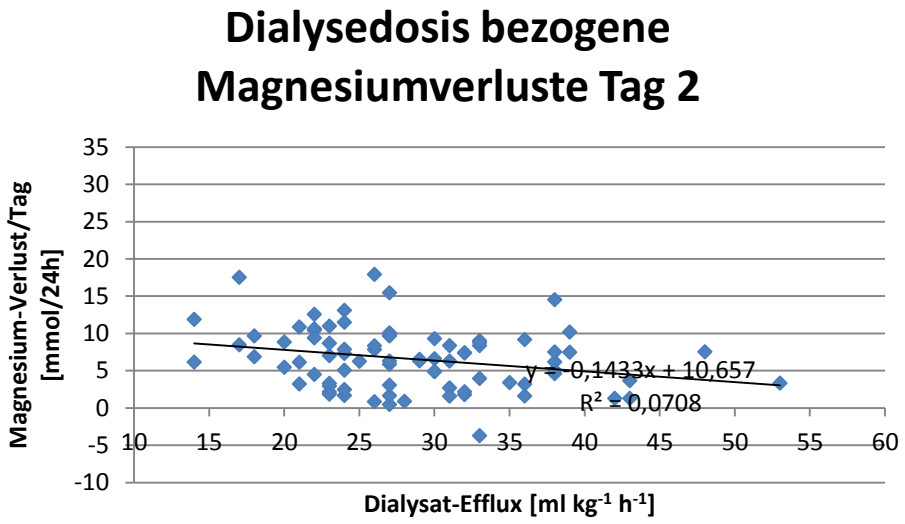


Abbildung 25: Dialysedosis bezogene Calciumverluste durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß





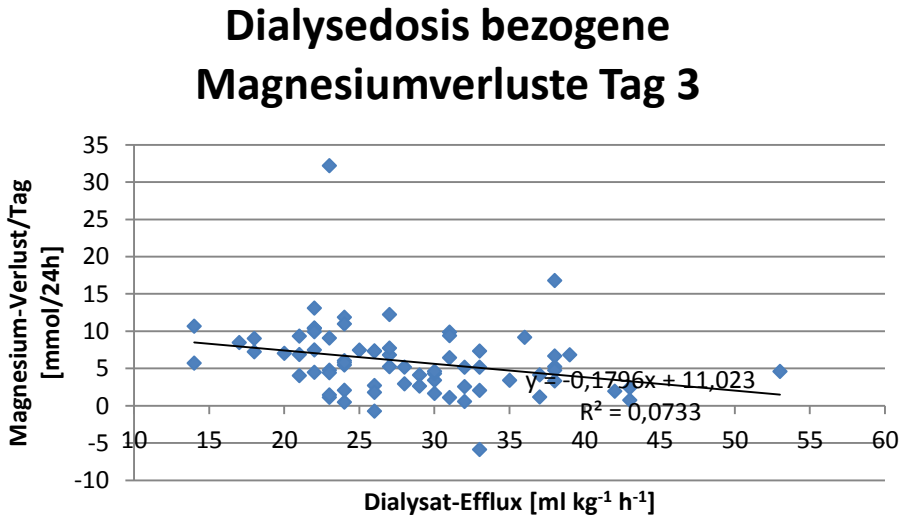


Abbildung 26: Dialysedosis bezogene Magnesiumverluste durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß

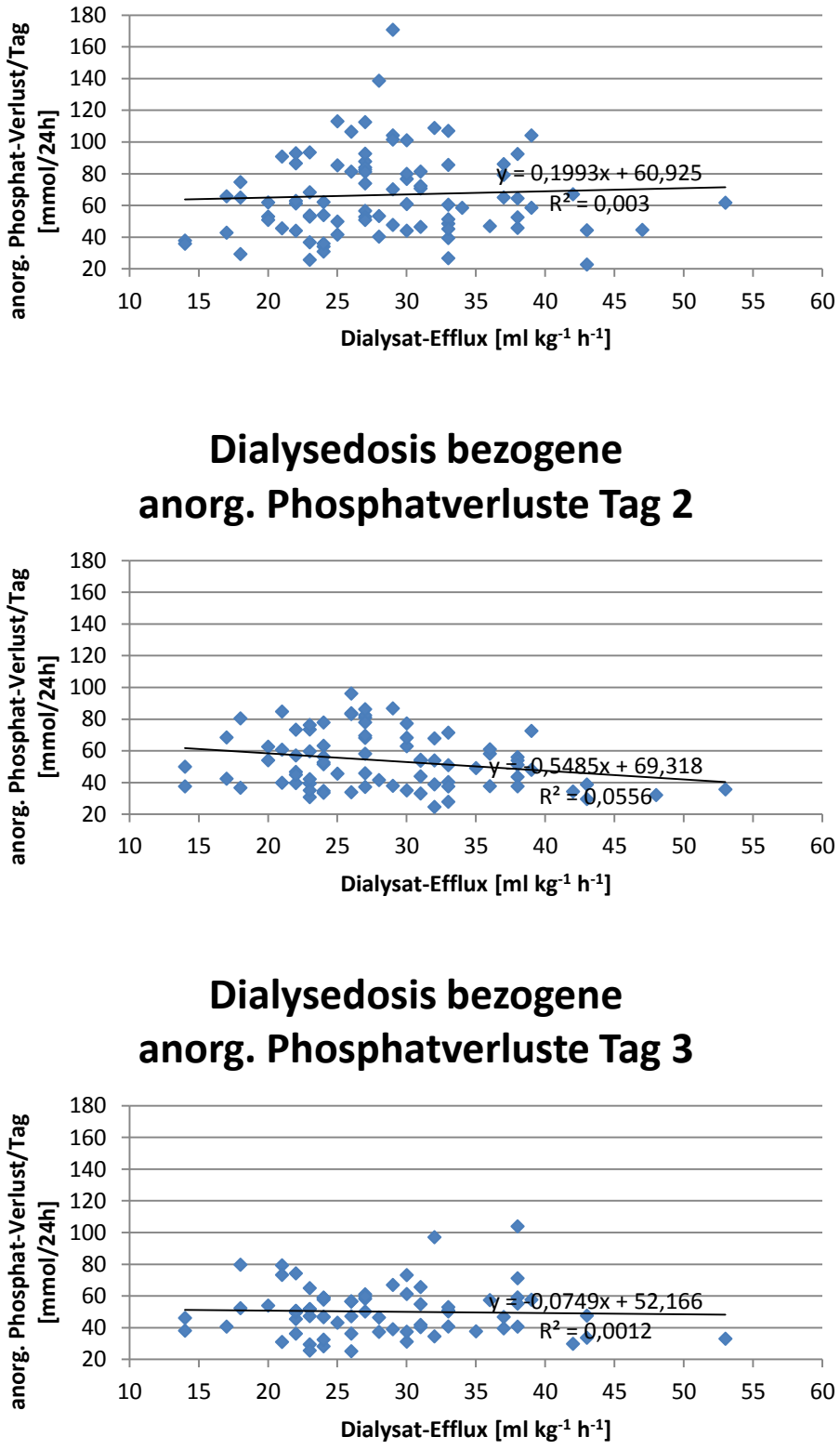


Abbildung 27: Dialysedosis bezogene Verluste an anorganischem Phosphat durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß

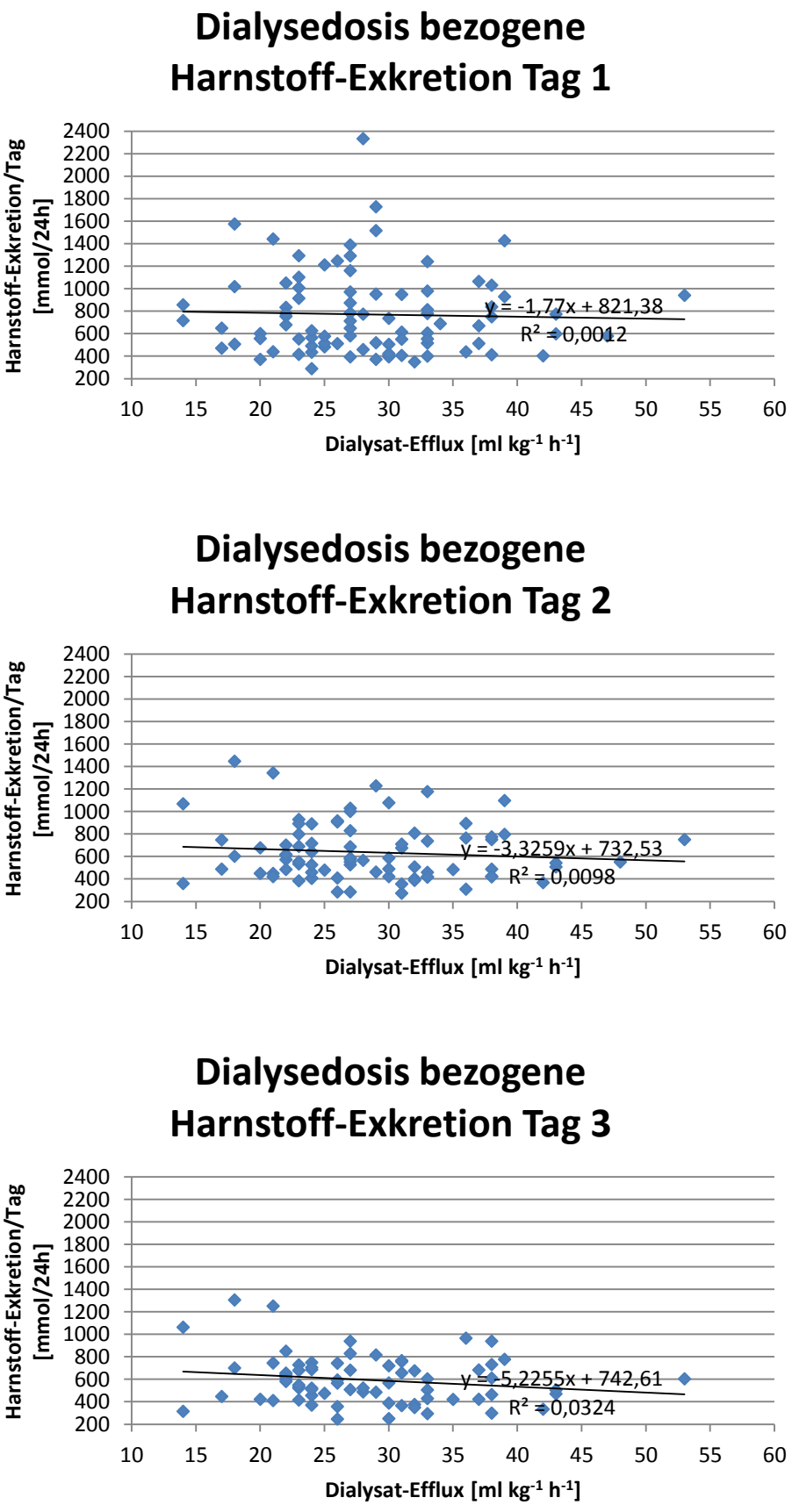
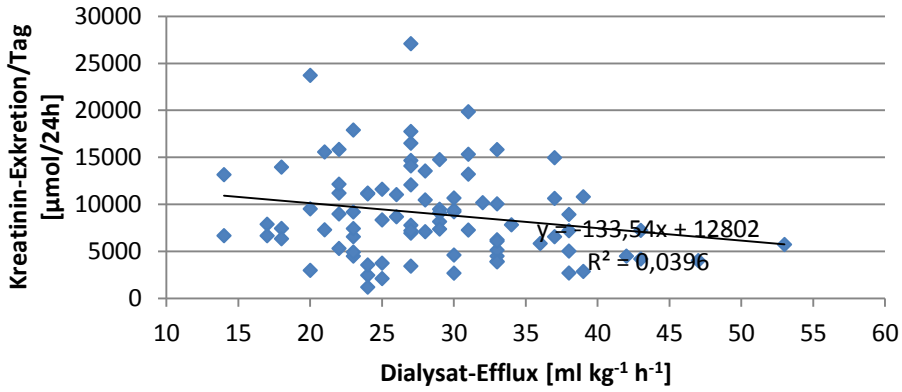
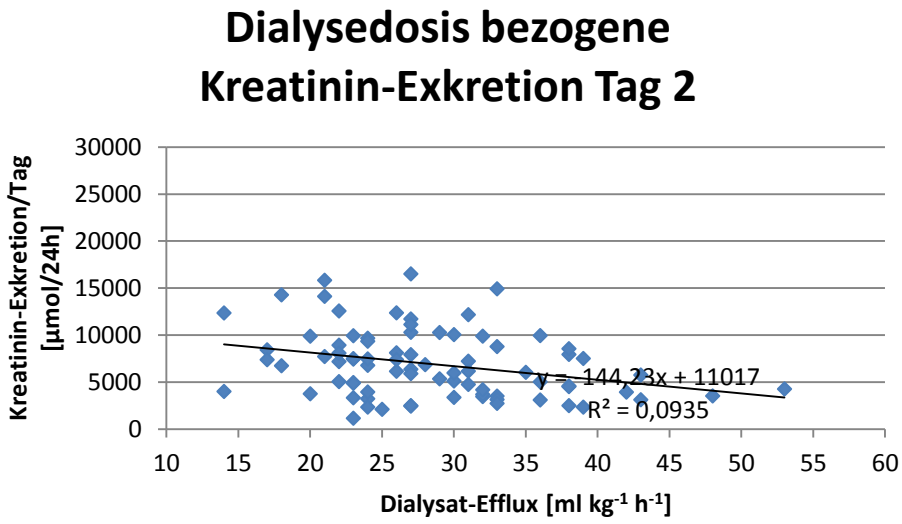


Abbildung 28: Dialysedosis bezogene Harnstoff-Exkretion durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß





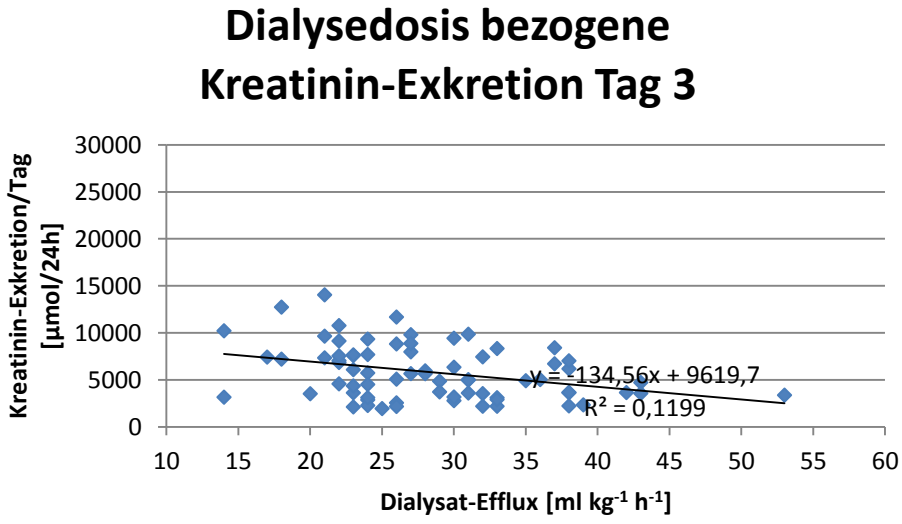


Abbildung 29: Dialysedosis bezogene Kreatinin-Exkretion durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß

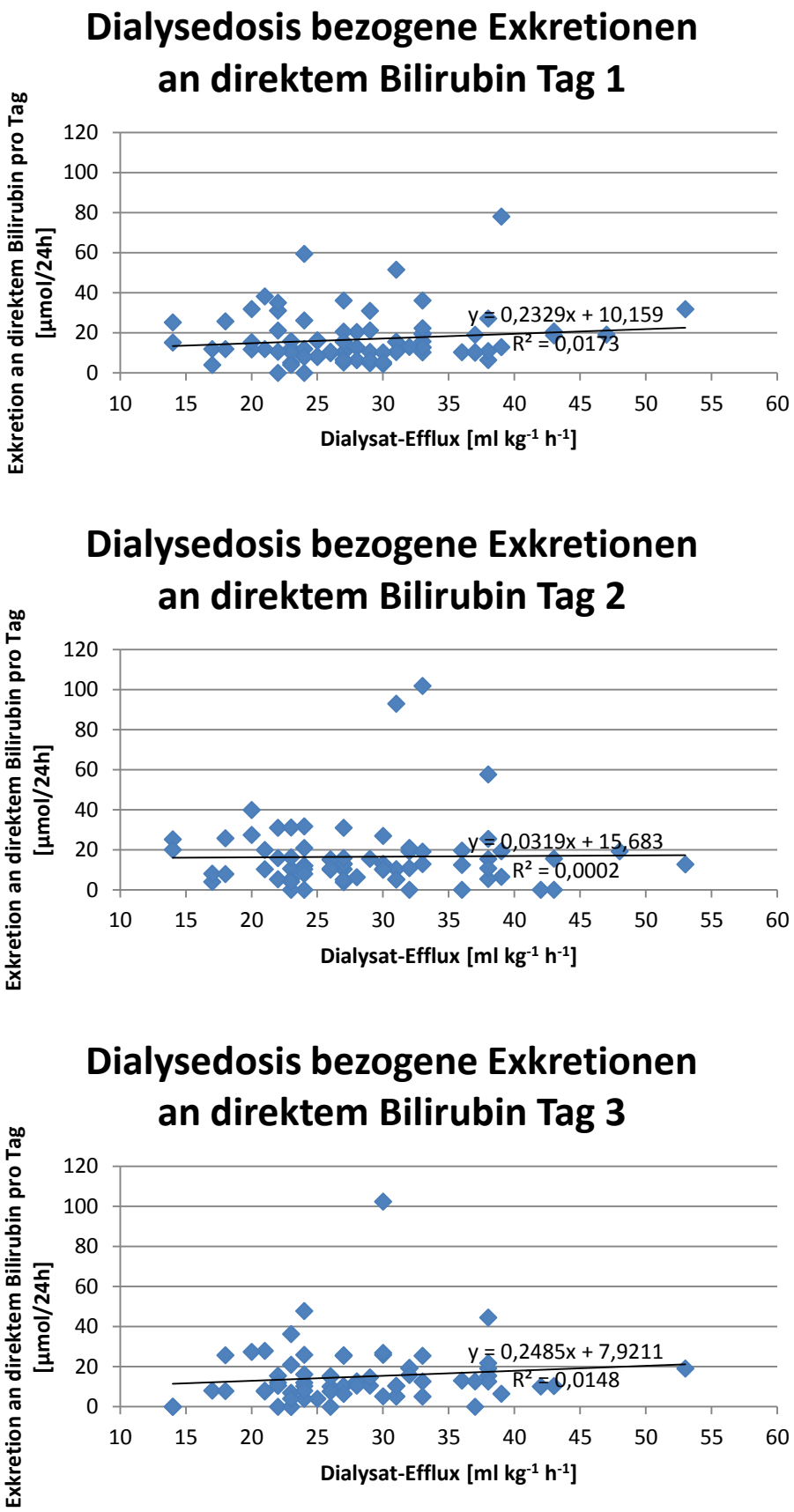


Abbildung 30: Dialysedosis bezogene Exkretionen an direktem Bilirubin durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß

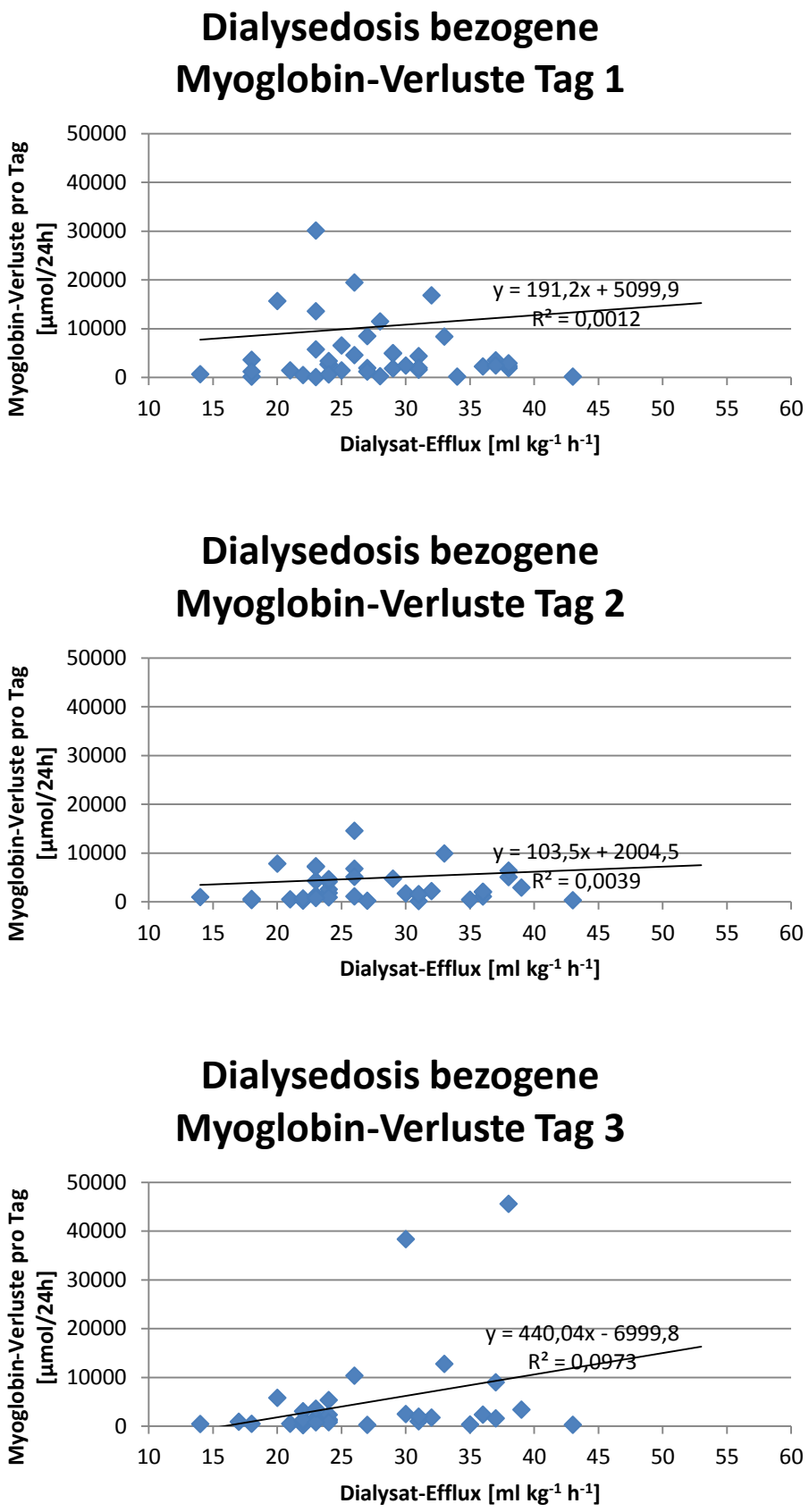


Abbildung 31: Dialysedosis bezogene Myoglobin-Verluste durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß; bei Tag 1 wurde das Wertepaar (30;235507) und bei Tag 2 das Wertepaar (30;68795) aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet

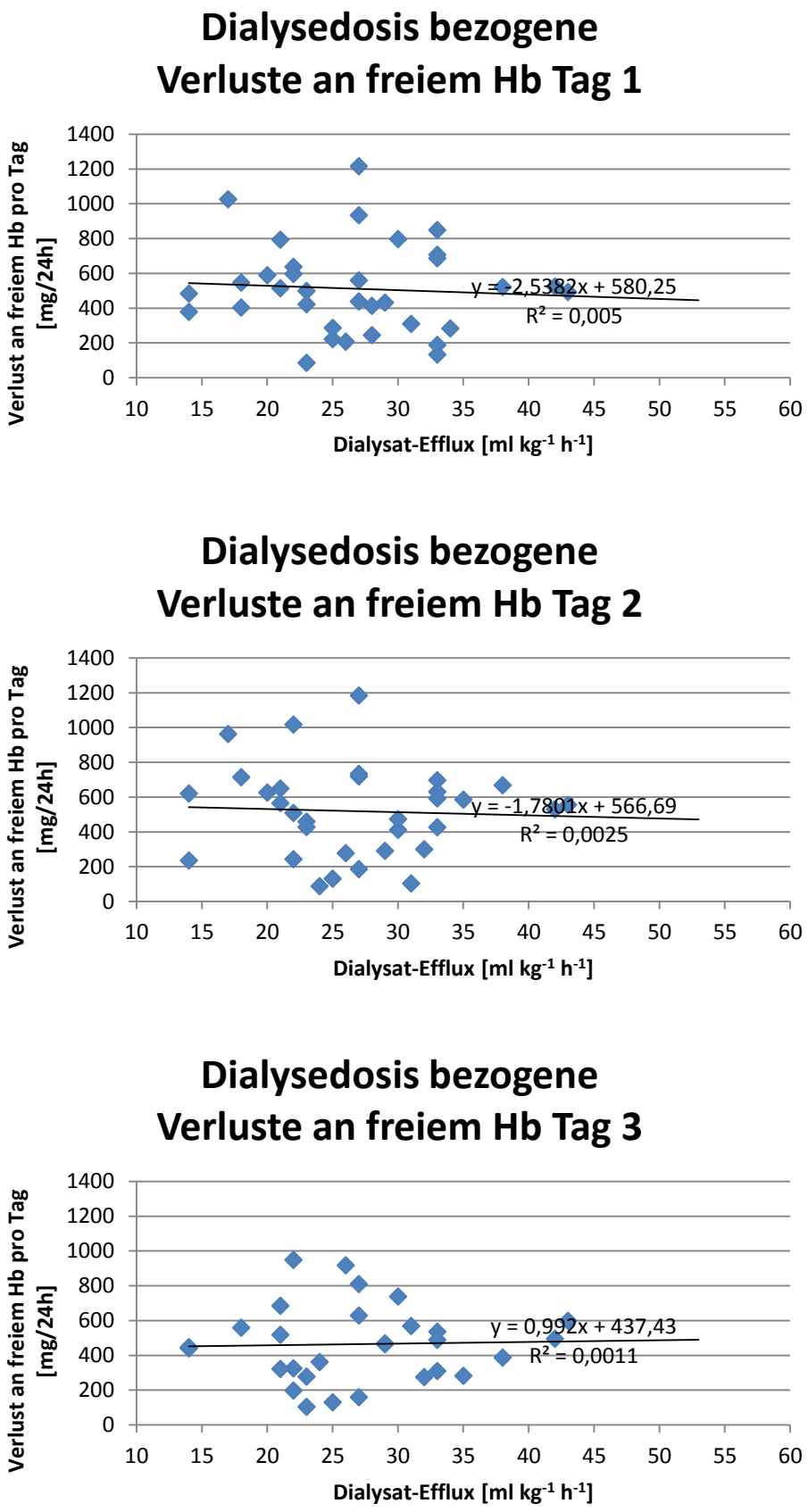
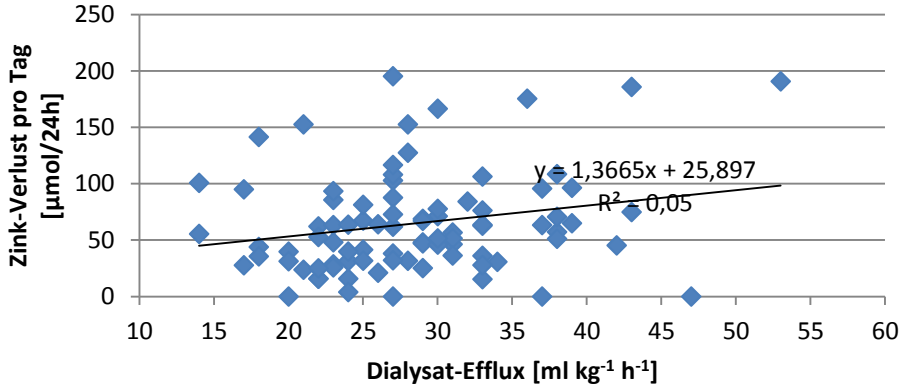
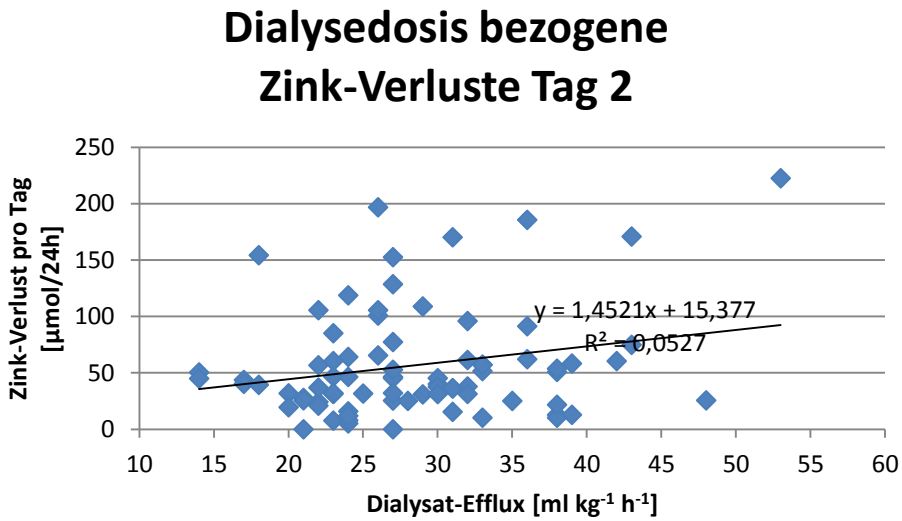


Abbildung 32: Dialysedosis bezogene Verluste an freiem Hämoglobin durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß, Hb = Hämoglobin





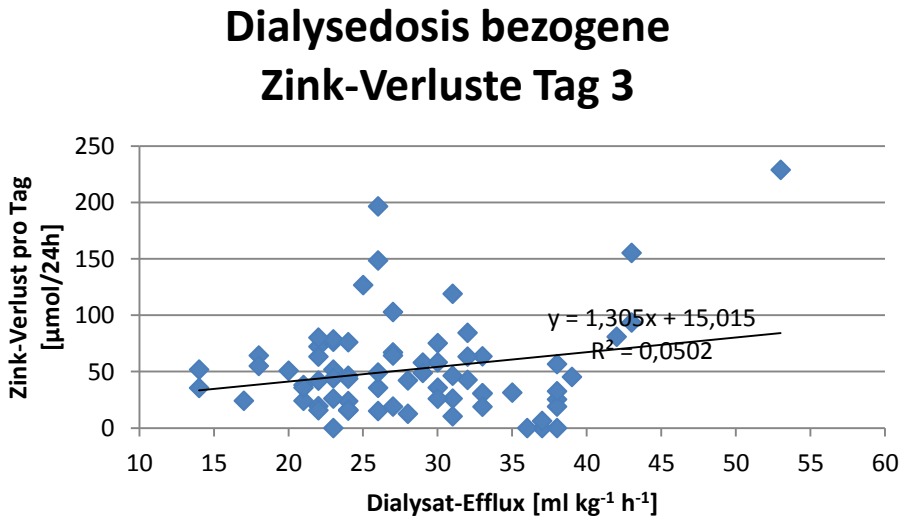
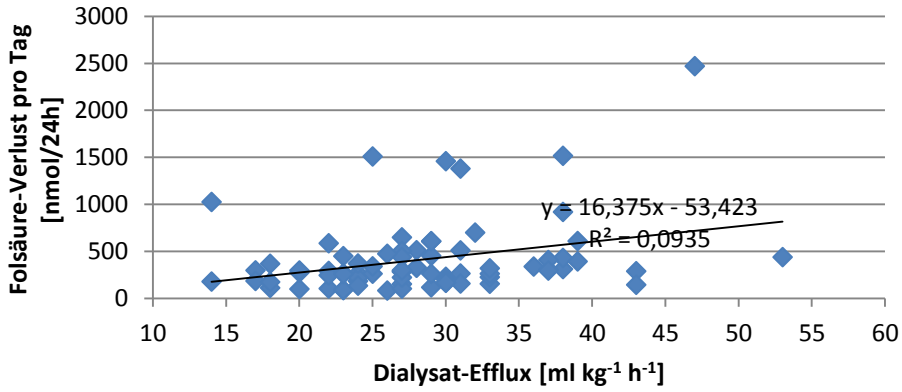
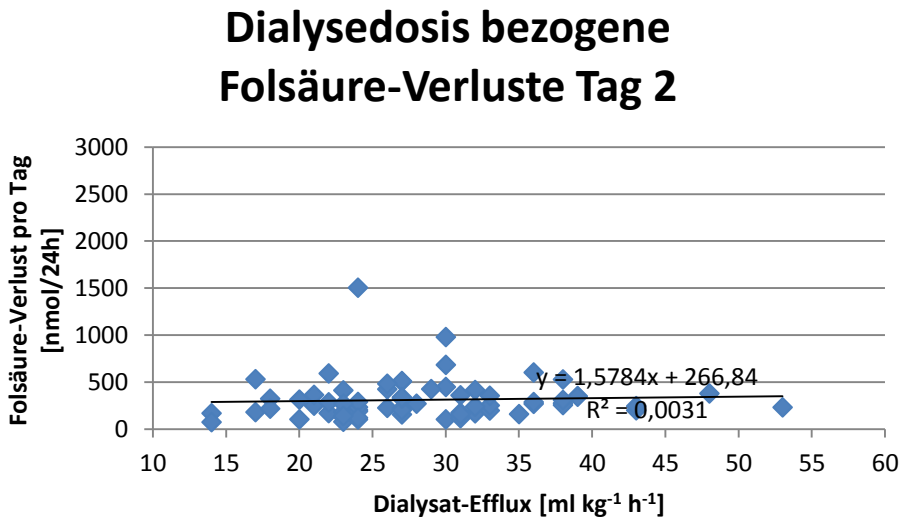


Abbildung 33: Dialysedosis bezogene Zink-Verluste durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß





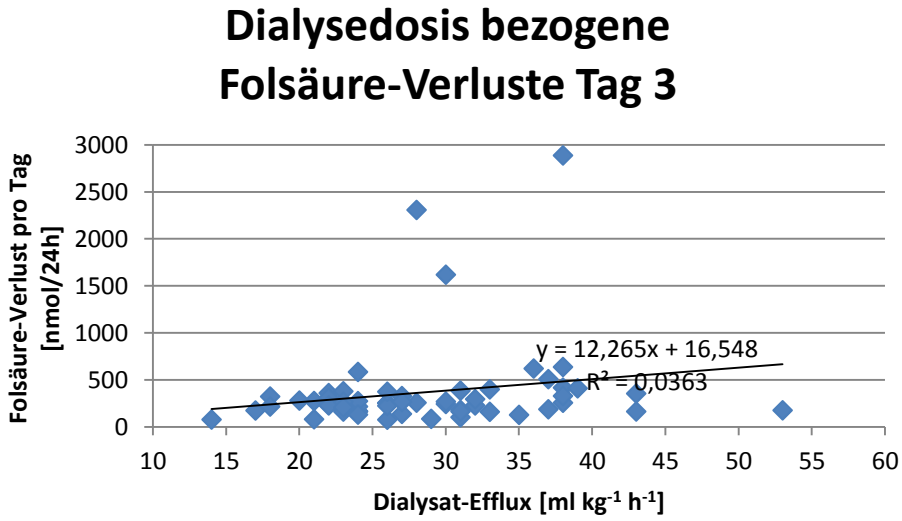
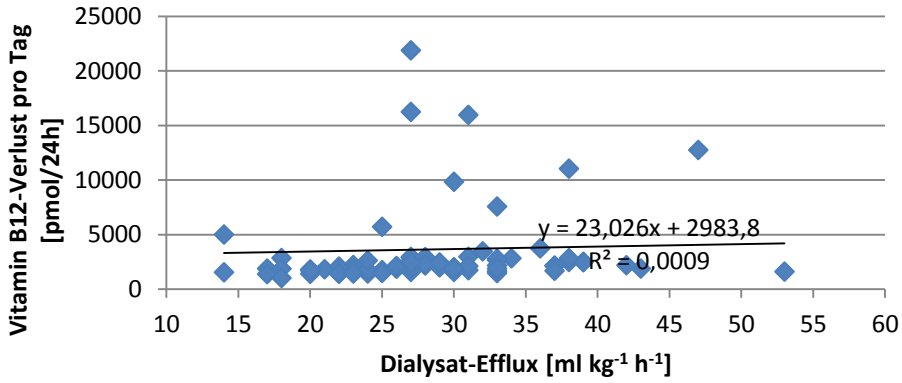
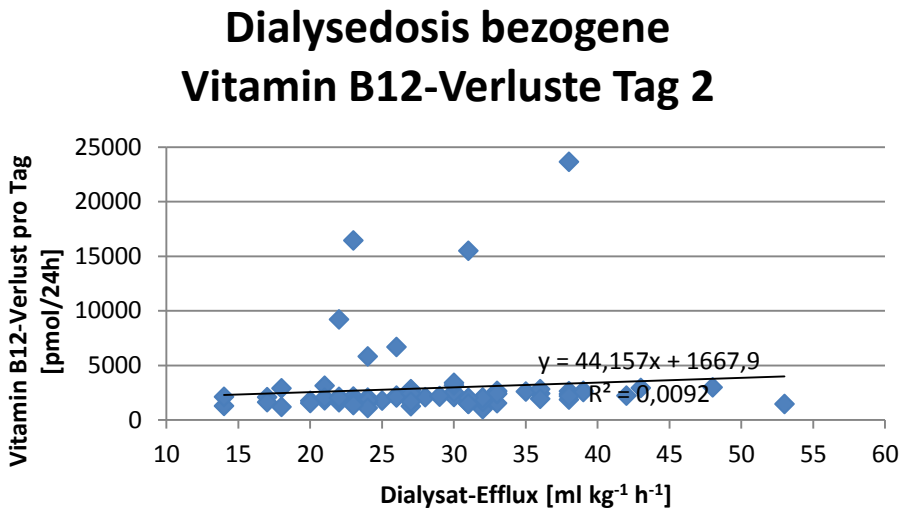


Abbildung 34: Dialysedosis bezogene Folsäure-Verluste durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß





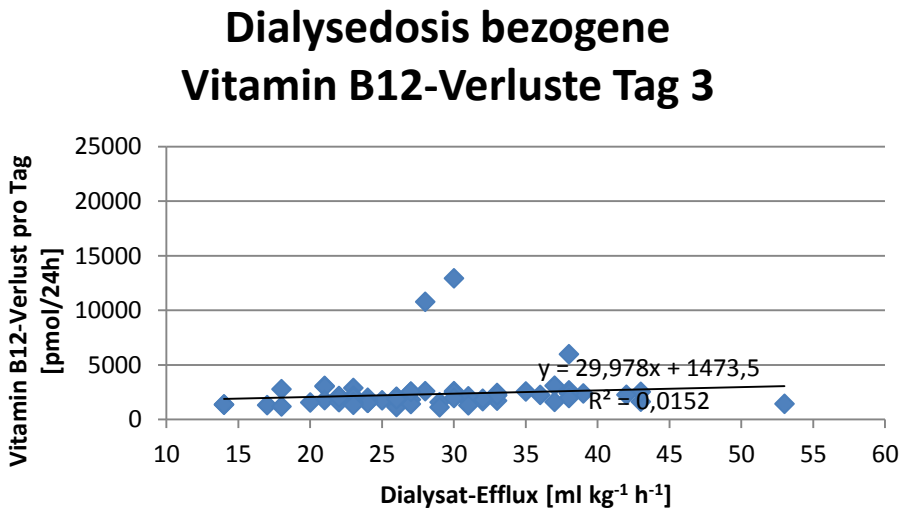


Abbildung 35: Dialysedosis bezogene Vitamin B12-Verluste durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, y = Gleichung der Regressionsgeraden mit Steigung und Achsenabschnitt, R^2 = Bestimmtheitsmaß;
bei Tag 1 wurde folgendes Wertepaar (x;y) aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet: (22;42182)

3.7. Dialyse-Clearance

Die Ergebnisse der Clearance-Berechnungen zeigt Tabelle 14. Die größte Clearance zeigt sich für anorganisches Phosphat mit einem Median von 35 ml/min, dicht gefolgt von Harnstoff, Calcium und Kreatinin. Im Vergleich dazu weist Folsäure eine mittlere Clearance von 12 ml/min auf. Im unteren Bereich von 1-5 ml/min finden sich Magnesium, freies Hämoglobin, Zink, Myoglobin und Vitamin B12. Direktes Bilirubin wird bei einer medianen Clearance von 0 ml/min praktisch nicht gecleart. Für keinen der Parameter zeigt sich eine klare Abhängigkeit der Clearance von der Filterstandzeit.

Tabelle 14: relative und absolute Clearancewerte durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, n = Anzahl der ausgewerteten Behandlungsintervalle, IQB = Interquartilbereich

	Calcium			
	Gesamtdaten		**Tag 1**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	229	229	84	84
Range	(19-43)	(19-41)	(22-42)	(25-41)
Median	30	30	30	30
IQB	[27;34]	[29;32]	[27;35]	[29;31]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	77	77	67	67
Range	(19-43)	(19-34)	(20-43)	(20-34)
Median	31	31	31	31
IQB	[28;34]	[30;31]	[25;33]	[29;32]

	Magnesium			
	Gesamtdaten		**Tag 1**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	233	233	84	84
Range	(-5-13)	(-4-13)	(0-13)	(0-13)
Median	5	5	5	5
IQB	[3;7]	[3;7]	[3;7]	[3;7]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	79	79	69	69
Range	(-3-11)	(-3-13)	(-5-11)	(-4-11)
Median	5	5	4	4
IQB	[3;7]	[3;6]	[2;6]	[2;6]

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 14

	anorganisches Phosphat			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	233	233	84	84
Range	(13-63)	(16-56)	(19-56)	(20-56)
Median	35	34	33	34
IQB	[28;40]	[30;37]	[27;41]	[30;37]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	79	79	69	69
Range	(17-50)	(18-48)	(13-63)	(16-53)
Median	35	35	35	34
IQB	[28;40]	[31;37]	[28;38]	[30;36]

	Harnstoff			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	233	233	84	84
Range	(13-50)	(17-42)	(19-50)	(19-42)
Median	34	34	33	34
IQB	[27;38]	[32;36]	[26;40]	[31;36]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	79	79	69	69
Range	(18-49)	(22-39)	(13-46)	(17-39)
Median	35	35	33	33
IQB	[28;39]	[32;36]	[27;37]	[31;35]

	Kreatinin			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	233	233	84	84
Range	(8-50)	(10-44)	(16-50)	(17-44)
Median	28	29	28	29
IQB	[24;33]	[26;31]	[23;34]	[26;32]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	79	79	69	69
Range	(13-44)	(16-38)	(8-40)	(10-38)
Median	30	30	28	28
IQB	[25;33]	[26;32]	[24;31]	[25;30]

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 14

	direktes Bilirubin			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	72	72	23	23
Range	(0-1)	(0-2)	(0-1)	(0-1)
Median	0	0	0	0
IQB	[0;0]	[0;0]	[0;0]	[0;0]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	9	9	40	40
Range	(0-1)	(0-1)	(0-1)	(0-2)
Median	0	0	0	0
IQB	[0;0]	[0;0]	[0;0]	[0;0]

	Myoglobin			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	22	22	2	2
Range	(0-13)	(0-13)	(0-2)	(0-2)
Median	1	1	1	1
IQB	[0;2]	[0;2]	[1;1]	[1;1]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	2	2	17	17
Range	(0-1)	(0-1)	(0-3)	(0-3)
Median	1	1	1	1
IQB	[0;1]	[0;1]	[0;1]	[0;1]

	freies Hämoglobin			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	41	41	7	7
Range	(1-16)	(1-16)	(1-15)	(1-12)
Median	5	4	3	3
IQB	[3;8]	[2;7]	[2;4]	[2;5]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	6	6	28	28
Range	(5-16)	(4-15)	(1-16)	(1-16)
Median	10	10	4	4
IQB	[7;15]	[6;15]	[2;7]	[2;7]

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 14

	Zink			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	47	47	19	19
Range	(0-21)	(0-21)	(0-21)	(0-21)
Median	3	3	4	4
IQB	[1;5]	[2;5]	[2;7]	[2;7]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	1	1	27	27
Range	(4-4)	(4-4)	(0-18)	(0-18)
Median	4	4	2	2
IQB	[4;4]	[4;4]	[1;4]	[1;5]

	Folsäure			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	37	37	14	14
Range	(2-47)	(2-47)	(2-31)	(2-31)
Median	12	11	12	12
IQB	[8;14]	[8;15]	[5;14]	[5;14]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	2	2	21	21
Range	(12-21)	(12-17)	(3-47)	(3-47)
Median	16	15	12	11
IQB	[14;19]	[14;16]	[8;14]	[8;15]

	Vitamin B12			
	Gesamtdaten		Tag 1	
	Clearance [ml/min]	Clearance [%]	Clearance [ml/min]	Clearance [%]
n	29	29	11	11
Range	(1-9)	(1-9)	(1-9)	(1-9)
Median	2	2	1	1
IQB	[1;3]	[1;2]	[1;4]	[1;4]
	Tag 2		**Tag 3**	
	Clearance [ml/min]	**Clearance [%]**	**Clearance [ml/min]**	**Clearance [%]**
n	1	1	17	17
Range	(3-3)	(2-2)	(1-6)	(1-6)
Median	3	2	2	2
IQB	[3;3]	[2;2]	[1;2]	[1;2]

3.8. Bilanzen

Die Ergebnisse der Bilanzierungsrechnungen für die einzelnen Parameter je Behandlungsintervall sind in Tabelle 15 aufgeführt. Für alle Parameter finden sich positive, also mehr Zufuhr von außen als über die Dialyse entzogen wurde, und negative, also mehr Entzug über die Dialyse als dem Patienten zugeführt wurde, Bilanzen. Calcium und Zink weisen dabei einen positiven Median und ein rein positiven Interquartilbereich auf, so dass beim Großteil der Behandlungsintervalle eine positive Bilanz vorliegt. Dasselbe gilt annähernd für Magnesium, nur dass dieser Parameter mit seinem Interquartilbereich von -1 bis 7 leicht in den negativen Bilanzbereich ragt. Die Vitamine Folsäure und Vitamin B12 tendieren mit negativen Median und sowohl positiven als auch negativen Interquartilbereichanteilen eher zu negativen Bilanzen. Phosphat ist das einzige Substrat das bei einem negativen Median einen rein negativen Interquartilbereich aufweist und somit hauptsächlich mit negativen Bilanzen abschließt.

Tabelle 15: Bilanzen – Netto-Verlust bzw. Netto-Substitution durch Citrate-CVVHD bei Intensivpatienten am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 12/2009 bis 10/2010

Legende: Citrate-CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citrat-Antikoagulation, n = Anzahl der ausgewerteten Behandlungsintervalle, IQB = Interquartilbereich

Parameter	n	Range	Median	IQB
Calcium [mmol]	235	(-56-60)	12	[1;25]
Magnesium [mmol]	238	(-13-19)	3	[-1;7]
Phosphat [mmol]	238	(-165-58)	-24	[-36;-8]
Zink [µmol]	235	(-115-384)	49	[6;157]
Folsäure [nmol]	199	(-625-11522)	-12	[-217;649]
Vitamin B12 [pmol]	230	(-16374-112990)	-1083	[-1879;1542]

4. Diskussion

4.1 Patientengut

In dieser Studie wurden 41 kritisch kranke Patienten einer chirurgischen Intensivstation eines deutschen Universitätsklinikums ausgewertet. Um die Repräsentativität dieses Patientenkollektivs zu beurteilen, werden die Patientendaten im Folgenden mit den Patientendaten anderer Studien bei Patienten mit akuter Nierenschädigung verglichen (Ronco et al. 2000, Bouman et al. 2002, Morgera et al. 2005, Uchino et al. 2005, Ricci et al. 2006, Saudan et al. 2006, Eachempati et al. 2007, ATN 2008, Bagshaw et al. 2008, Tolwani et al. 2008, RENAL 2009, Medve et al. 2011). Das in unserer Studie bestimmte mediane Alter der Patienten von 65 Jahren entspricht dem Median aus den Altersdurchschnitten der Vergleichsstudien. In den Vergleichsstudien war die Geschlechterverteilung 60 % Männer und 40 % Frauen. In unserer Studie lag der Anteil der Männer (67 %) und der Anteil der Frauen (33 %) durchaus in vergleichbaren Bereichen.

Die Sepsis war mit 50 % die häufigste Ursache für die akute Nierenschädigung bei unseren Studienpatienten, gefolgt von der Ischämie bzw. Reperfusion mit 22,5 %. Diese prozentuale Verteilung entspricht in etwa den Angaben in den Vergleichsstudien. Die Kontrastmittel induzierte akute Nierenschädigung macht bei unseren Studienpatienten 5 % aus und liegt damit unterhalb der berichteten 11 % von Nash et al. 2002. Die Rhabdomyolyse bzw. Crush-Niere als Ursache der akuten Nierenschädigung kommt bei Nash et al. 2002 und Saudan et al. 2006 zu etwa 1 % vor und liegt damit unterhalb der bei unseren Studienpatienten bestimmten 5 %. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Patientenselektion unserer Patientenpopulation sein, in der operative und traumatologische Patienten bevorzugt vertreten sind und damit einen höheren Anteil an akuter Nierenschädigung in Folge von Rhabdomyolysen erwarten ließen.

Da sowohl die mechanische Beatmung, als auch der Einsatz von Vasopressoren unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhausmortalität darstellen, werden diese nun kurz beleuchtet und verglichen [55, 89]. In unserer Studie waren die Patienten in 219 von 238 Behandlungsintervallen beatmet. Berechnet man den

Patientenanteil, der während des Beobachtungszeitraums unter maschineller Beatmung war, so liegt dieser in unserer Untersuchung bei 100 %. Dagegen beträgt der mediane Prozentsatz der Vergleichsstudien lediglich 78 %. Der Unterschied beim Katecholaminbedarf ist dagegen noch ausgeprägter, erhielten 95 % unserer Studienpatienten während des Beobachtungszeitraums ein Katecholamin, so lag der Median der Vergleichsstudien lediglich bei 59 %. Auch hierfür könnten Unterschiede in der Patientenpopulation als Erklärung dienen. Gerade im perioperativen Bereich ist eine kontrollierte Beatmung sehr viel häufiger als dies in konservativen Patientengruppen zu beobachten ist. Die damit assoziierte Sedierung und deren Effekt auf den endogenen Sympathotonus würde plausibel die deutlich erhöhte Rate an katecholaminpflichtigen Patienten erklären lassen.

Cutts et al. publizierten im Jahre 2000 für Heparin-CVVH-Patienten einen durchschnittlichen Bluttransfusionsbedarf von 1,1 Einheiten/d im Vergleich zu Nicht-CVVH-Intensivpatienten, die einen Bluttransfusionsbedarf von 0,3 Einheiten/d benötigten. Somit zeigten sie, dass die Durchführung einer CVVH mit einem erhöhten Bedarf an Bluttransfusionen assoziiert ist. Dabei korreliert die Clotting-Rate des Hämofilters mit der Bluttransfusionsrate. Hierdurch zeigte sich, dass die Hämofilterlaufzeit eine bedeutende Komponente des multifaktoriell bedingten gesteigerten Bluttransfusionsbedarfs bei CVVH-Patienten darstellt [15]. Im Jahre 2004 konnten dann Monchi et al. [59] aufzeigen, dass sich dieser Erythrozytentransfusionsbedarf durch eine regionale Citratantikoagulation bei CVVH-Patienten auf durchschnittlich 0,2 Einheiten/d senken ließ und somit der von Cutts et al. 2000 publizierte durchschnittliche Bedarf von Nicht-CVVH-Intensivpatienten erreicht werden kann. Diese Reduktion war möglich, da durch die Citratantikoagulation eine verlängerte Filterlaufzeit erreicht wurde und somit ein mit dem Erythrozytentransfusionsbedarf positiv korrelierender Faktor deutlich reduziert wurde. Insgesamt benötigten 38 % der Studienpatienten eine Erythrozytentransfusion [59]. Bei Kutsogiannis et al. 2005 zeigte sich dieser deutliche Unterschied im Erythrozytentransfusionsbedarf zwischen Citrat- und Heparinantikoagulation nicht mehr. So lag der Bedarf bei 0,17 Einheiten/CRRT-Tag bei Citratantikoagulation im Vergleich zu 0,33 Einheiten/CRRT-Tag bei Heparinantikoagulation. Die Menge an transfundiertem Plasma lag sogar bei Citratantikoagulation mit 0,40 Einheiten/CRRT-Tag höher als bei

Heparinantikoagulation mit 0,08 Einheiten/CRRT-Tag [49]. In unserer Studie erhielten ca. 63 % der Patienten, annähernd doppelt so viel wie bei Monchi et al. 2004, während ihres jeweiligen Beobachtungszeitraums Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert. Im Median erhielt jeder dieser Patienten 2 EK pro Beobachtungszeitraum, wobei die Spannweite von 1 bis 12 EK reichte. Bezieht man die Gesamtmenge an transfundierten EK auf die Behandlungsintervalle aller Patienten, so ergibt sich ein durchschnittlicher Bedarf von 0,18 EK/Behandlungsintervall bzw. 24 Stunden Filterstandzeit, der sich annähernd mit dem von Monchi et al. 2004 publizierten Wert deckt. Ca. 53 % unserer Patienten erhielten Fresh Frozen Plasma (FFP) transfundiert, wobei der Median bei 6 FFP/Beobachtungszeitraum lag und die Spannweite sich von 2 bis 28 FFP erstreckte. Bezogen auf alle Patienten ergibt sich damit eine FFP-Transfusionsrate von 0,16 FFP/Behandlungsintervall bzw. pro 24 Stunden Filterstandzeit. Dieser Wert liegt damit deutlich unterhalb des von Kutsogiannis et al. 2005 berichteten Wertes für Citratantikoagulation und nähert sich deutlich dem entsprechend berichteten Wert für Heparinantikoagulation an. Von unseren Studienpatienten erhielten 30 % Thrombozytenkonzentrate (TK) transfundiert. Im Median erhielt ein transfusionsbedürftiger Patient 2 TK, wobei der Wertebereich von 1 bis 5 TK reichte. Bezogen auf alle Patienten ergibt sich ein durchschnittlicher Bedarf von ca. 0,07 TK pro Behandlungsintervall bzw. pro 24 Stunden Filterstandzeit. Die großen Streubreiten der transfundierten Blutkomponenten liegen zum einen an Faktoren, die primär nicht mit der Antikoagulationsmodalität des Nierenersatzverfahrens assoziiert sind. Vielmehr ist dies eine Funktion von perioperativen Blutungsproblemen und deren Management. Insbesondere bei der Substitution von FFP geht die Substitutionsstrategie als Determinante ein, die abhängig von der Strategie mit primärem Ersatz von FFP oder primärer Faktorensubstitution erheblich die Verbrauchsmenge an FFP Präparaten beeinflussen kann.

Der SOFA-Score, zur Erfassung von Organdysfunktionen kritisch kranker Patienten, lag in unserer Studie am Anfang des Beobachtungszeitraums bei einem Median von 11. Bei Betrachtung aller 304 erfassten SOFA-Score-Werte ergibt sich ein Median von 10, wobei sich der Wertebereich von 1 bis 17 erstreckt. Für die prognostische Abschätzung der Mortalität ist der maximale SOFA-Score während des Aufenthalts auf der Intensivstation

heranzuziehen. Die Analyse des jeweils höchsten Wertes pro Beobachtungszeitraum pro Patient ergab einen Median von 14, was einer prognostischen Mortalität von ca. 55 % entspricht und annähernd mit unserer tatsächlich bestimmten Mortalitätsrate von 52 % übereinstimmt. Der Wertebereich der maximalen SOFA-Score-Werte reicht von 7 bis 17 und korreliert mit einer prognostischen Mortalitätsrate von ca. 15 bis 90 % [94]. Zusammenfassend kann man für den SOFA-Score unserer Studienpatienten festhalten, dass dieser mit dem Median 10 der Vergleichsstudien relativ gut korreliert. Der APACHE II-Score kann Werte zwischen 0 und 71 annehmen und dient der Quantifizierung abnorm veränderter physiologischer Parameter, wodurch der Schweregrad einer Erkrankung bestimmt werden kann. Dieser Score erlaubt auch die Vergleichbarkeit verschiedener Kollektive zu verifizieren. Der Median des APACHE II-Scores aus den Vergleichsstudien liegt bei 23. Der in unserer Studie berechnete Median aus den Einzelwerten zu Beginn des Beobachtungszeitraums, so zu sagen als Äquivalent zu dem in der Publikation von 1985 angeführten Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation, liegt bei 22. Dieser Wert korreliert dabei mit einer prognostischen Krankenhausmortalität von ca. 30 % und weicht damit stärker von der tatsächlichen Mortalitätsrate ab als der SOFA-Score. Der Wertebereich zu Beobachtungsbeginn reicht von 12 bis 34 Punkten und ist mit einer prognostischen Krankenhausmortalitätsrate von ca. 7 bis 70 % assoziiert und liegt auch hier unterhalb der SOFA-Score-Prognose. Der Median aller erhobener APACHE II-Score-Werte über die gesamten Beobachtungszeiträume hinweg liegt bei 19 und hat einen Wertebereich von 7 bis 34 [47]. Der SAPS II-Score kann Werte von 0 bis 160 annehmen, stellt auch einen Score zur Feststellung des Erkrankungsschweregrades dar und erlaubt ebenfalls eine prognostische Abschätzung der Krankenhausmortalität. Zur Gegenüberstellung mit den Vergleichsstudien berechneten wir wieder den Median aus den einzelnen Score-Werten zu Beginn der Beobachtungszeiträume. Dieser beträgt 46 Punkte und korreliert damit gut mit dem berechneten Median der Vergleichsstudien von 48. Dieser von uns berechnete Wert von 46 ist mit einer prognostischen Krankenhausmortalität von ca. 40 % assoziiert und liegt damit zwar näher an der tatsächlichen Mortalität als der APACHE II-Score, aber immer noch weiter entfernt als der SOFA-Score. Der Wertebereich zu diesem Median von 26 bis 74 Punkten ergibt eine Bandbreite der prognostischen Mortalität von ca. 7-85 %. Der Median aus allen erhobenen SAPS II-Score-Werten über alle Beobachtungszeiträume hinweg beträgt 42

und liegt damit nur knapp unterhalb des Medians zu Beginn der Beobachtungszeiträume [38, 50].

52 % unserer Studienpatienten starben auf der Intensivstation. Dieser Wert liegt im unteren Bereich der von Barckow 2003 berichteten Spannbreite von 50-70 % [6]. Lag die Krankenhausmortalität bei Uchino et al. 2005 bei 60 %, so berichteten Uchino et al. 2007 über 64 %. John und Eckardt gaben 2007 für die Krankenhausmortalität einen Korridor von 30-90 % an [37], dem auch in etwa die Angaben von Cruz et al. (28-82 %) entsprechen [14]. Im Jahre 2011 publizierten Medve et al. eine ICU-Mortalität von 40 % [55]. Somit entspricht die in unserer Studie ermittelte ICU-Mortalität in etwa den Angaben in der Literatur.

4.2 Behandlungs- und Filterstandzeiten

Die Schlussfolgerung „”Continuous“ therapy is not truly continuous.“ von Uchino et al. 2003 beschreibt den Umstand, dass es auch bei den kontinuierlichen Nierenersatzverfahren auf Grund verschiedenster Ursachen zu Unterbrechungen der effektiven Dialysebehandlung kommt.

In der von uns durchgeführten Studie haben wir drei verschiedene Zeiten unterschieden. Die Filterstandzeit begann mit der Benetzung des Hämofilters mit der Spüllösung im Rahmen des Aufbaus des Dialysegeräts und endete mit Beendigung der Dialysebehandlung, was entsprechend des Studienplans nach 72 h Filterstandzeit der Fall sein sollte. Die Filterstandzeit wurde im Anzeigedisplay der multifiltrate CiCa® abgelesen und betrug im Median 24 h pro Behandlungsintervall. Die Schwankungen, die sich in dem Wertebereich von 16,50 bis 27,47 h widerspiegeln, beruhen hauptsächlich auf dem letzten Behandlungsintervall eines Behandlungszyklus, da es hier häufiger aus patientenspezifischen, technischen oder logistischen Gründen zu einer vorzeitigen Beendigung des Behandlungszyklus kam. Ein weiterer Grund sind Interferenzen in der Studiendurchführung, so dass der Beginn eines nächsten Behandlungsintervalls früher oder später eingeleitet wurde. Die berechnete Behandlungszeit dagegen ist die Zeit, in der der Patient laut Dialysedokumentationsbogen auch tatsächlich an die Dialysemaschine angeschlossen war. Zum Beispiel wurde nicht jede fertig aufgebaute

multifiltrate CiCa® unmittelbar an den Patienten angeschlossen, wodurch die Filterstandzeit bereits lief, der Patient aber keine Dialysebehandlung erhielt. Auch wenn der Patient für bestimmte Maßnahmen, z. B. operative Eingriffe, radiologische Untersuchungen, Mobilisation, etc., von der Dialysemaschine eine Zeitlang getrennt wurde, lief die Filterstandzeit weiter. Aus diesen Gründen liegt die berechnete Behandlungszeit mit einem Median von 23,75 h pro Behandlungsintervall etwas unterhalb der Filterstandzeit. Die effektive Behandlungszeit wurde im Gegensatz dazu wieder im Anzeigedisplay der multifiltrate CiCa® abgelesen. Sie eliminiert zum einen Dokumentationsungenauigkeiten und berücksichtigt zusätzlich die manuell nicht erfassbaren Zeiten, in denen die Dialysemaschine auf Grund von Test- und Konfigurationsverfahren keine Dialyse durchführt. Diese zwei Punkte machen pro Behandlungsintervall einen medianen Unterschied im Vergleich zur berechneten Behandlungszeit von 1,03 h aus, so dass die mediane effektive Behandlungszeit bei 22,68 h pro Behandlungsintervall bzw. pro 24 h Filterstandzeit liegt. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass eine kontinuierliche Nierenersatztherapie mittels Citrate-CVVHD nicht wirklich kontinuierlich ist und mit einer medianen down-time von 1,32 h pro 24 h Filterstandzeit einhergeht. Allerdings ist bei der Interpretation dieser Zahlen zu berücksichtigen, dass nur die down-time während eines Behandlungszyklus berücksichtigt wurde, nicht aber die Zeit zwischen den einzelnen Behandlungszyklen.

Uchino et al. definierten in ihrer 2003 publizierten Studie die down-time als die Anzahl an Stunden pro Tag, in denen am Patient zwischen zwei aufeinander folgenden morgendlichen Laborkontrollen keine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration durchgeführt wurde. Für CVVH-Patienten berechneten sie eine mediane down-time von 3 h/d. Anhand der publizierten Daten schätzen sie für die Studie von Ronco et al. 2000 bei CVVH-Patienten eine durchschnittliche down-time von 3-4 h und für die Studie von Mehta et al. 2001 bei Patienten mit kontinuierlicher Hämodiafiltration eine down-time von 8 h/d ab [56]. Für kontinuierliche Nierenersatztherapieverfahren mit Citratantikoagulation fanden wir keine vergleichbaren Angaben. Je länger die down-time ist, desto ineffektiver wird die Dialysebehandlung, und so gibt es eine signifikante indirekt proportionale Korrelation zwischen der down-time und der Konzentrationsänderung von Harnstoff und Kreatinin pro 24 h. So sind z.B. durchschnittlich mindestens 16 h effektive CVVH-Therapie pro Tag erforderlich um die Harnstoff- und Kreatininspiegel in dem jeweiligen 24 h-

Intervall konstant zu halten. Als häufigsten Grund für die down-time führten Uchino et al. 2003 Filterclotting (77,6 %), gefolgt von radiologischen Prozeduren, Verlegung von Intensivstation, Wechsel des Doppellumenkatheters wegen vermuteter Infektion, Patientenmobilisierung und Transfer in den OP-Trakt an. Die Antikoagulation erfolgte in dieser Studie mittels Heparin, wodurch eine mediane Filterlaufzeit von 15,0 h erreicht wurde [88]. Im Jahre 2004 zeigten Monchi et al. auf, dass die regionale Citratantikoagulation der Heparinantikoagulation bezüglich der Filterlaufzeit überlegen und somit auf Grund der längeren Zykluslaufzeit die Plasmaharnstoffkonzentration am Ende eines Citrat-CVVH-Zyklus signifikant niedriger ist. Die von ihnen berechnete mediane Filterlaufzeit bei Citrat-CVVH-Patienten lag bei 70 h [59]. Im Vergleich dazu betrug die mediane Hämofilterlaufzeit bei Kutsogiannis et al. 2005 für kontinuierliche Nierenersatzverfahren mit Citratantikoagulation 124,5 h. Diese stellten auch fest, dass ein häufiges Filterclotting, welches durch eine adäquate Citratantikoagulation signifikant reduziert werden kann, das Erreichen einer adäquaten Dialysedosis verhindert und somit durch eine ineffektive Dialysetherapie zu einer gesteigerten Mortalität führt. Bei Morgera et al. 2009, die wie wir eine Citrate-CVVHD durchführten, wurde wie bei uns der Hämofilter routinemäßig nach 72 h gewechselt, so dass sie eine mediane Filterlaufzeit von 61,5 h berechneten. Sie zeigten auch, dass bei diesem Verfahren das Filterclotting mit nur mehr 5 % zu den seltenen Ursachen für einen Hämofilterwechsel zählen. Die häufigste Ursache ist bei diesem Verfahren das Erreichen der vom Hersteller vorgeschriebenen Laufzeit (40 %), gefolgt von Gründen, die nicht mit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie per se vergesellschaftet sind, wie z. B. Operation, Tod des Patienten, Verlegung von der Intensivstation oder Wechsel zu intermittierenden Dialyseverfahren.

Zusammenfassend lässt sich aus der Literatur erkennen, dass durch die regionale Citratantikoagulation eine deutlich längere Hämofilterlaufzeit erreicht werden kann, die durch den Hersteller auf 72 h beschränkt wird. Von diesen 72 Stunden werden im Median ca. 95 % effektiv für die Dialysebehandlung der Patienten ausgenutzt.

4.3 Dialysedosis

Die KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury aus dem Jahre 2012 empfiehlt für die kontinuierliche Nierenersatztherapie eine effektive Dosis von 20-25 ml kg^{-1} h^{-1}. Gleichzeitig weisen die Autoren daraufhin, dass es im klinischen Alltag erforderlich ist, eine Dosis von 25-30 ml kg^{-1} h^{-1} anzuordnen und Unterbrechungen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie möglichst gering zu halten, um die empfohlene Dosis zu erreichen [42]. Prowle et al. erstellten in ihrem klinischen Review 2011 ein Diagramm (siehe Abbildung 36), das die Überlebensrate in Abhängigkeit von der gewählten Dialysedosis darstellt [68]. Dabei beriefen sie sich auf die Publikation von Kellum und Ronco 2010, in der diese ein Plateau für die Überlebensrate zwischen 20 und 40 ml kg^{-1} h^{-1} veröffentlichten und niedrigere und höhere Dosierungen mit einem schlechteren Outcome in Verbindung brachten [41].

In unserer Studie wurden insgesamt drei verschiedene Dialysedosen standardmäßig gefahren:

1. 100 ml/min Blutfluss mit 2000 ml/h Dialysatfluss,
2. 80 ml/min Blutfluss mit 1500 ml/h Dialysatfluss,
3. 120 ml/min Blutfluss mit 2500 ml/h Dialysatfluss.

Betrachtet man alle Behandlungsintervalle aller Dosierungen, so erreicht man eine mediane Dialysateffluxrate von 27 ml kg^{-1} h^{-1} mit einem Wertebereich von 14 bis 53 ml kg^{-1} h^{-1}. Bei einem Patienten (Patient 6) wurde auf Grund seines massiven Körpergewichts von 150 kg auf die Dosis 80 ml/min mit 1500 ml/h Blut-/Dialysatfluss verzichtet und stattdessen die Dosis 140 ml/min mit 3000 ml/h Blut-/Dialysatfluss angeordnet, da der Patient sonst zu stark unterdosiert gewesen wäre. Werden nur die Dialysateffluxraten der Dosierung 100 ml/min mit 2000 ml/h Blut-/Dialysatfluss berücksichtigt, ergibt sich ein Median von 27,5 ml kg^{-1} h^{-1} mit einem Wertebereich von 14 bis 43 ml kg^{-1} h^{-1}. Dabei stammen die Werte unter 20 ml kg^{-1} h^{-1} d von zwei Patienten (Patienten 6 und 13), die jeweils 150 kg gewogen haben. Alle anderen Dialysedosen liegen über dieser Grenze. Die Werte über 40 ml kg^{-1} h^{-1} sind ebenfalls nur zwei Patienten (Patienten 1 und 18) zuzuordnen, die jeweils 50 kg gewogen haben. Damit erreichten 90 % unserer Patienten mit der Standarddosierung von 100 ml/min mit 2000 ml/h Blut-/Dialysatfluss eine Dialysedosis innerhalb des Korridors von 20 und 40 ml kg^{-1} h^{-1}.

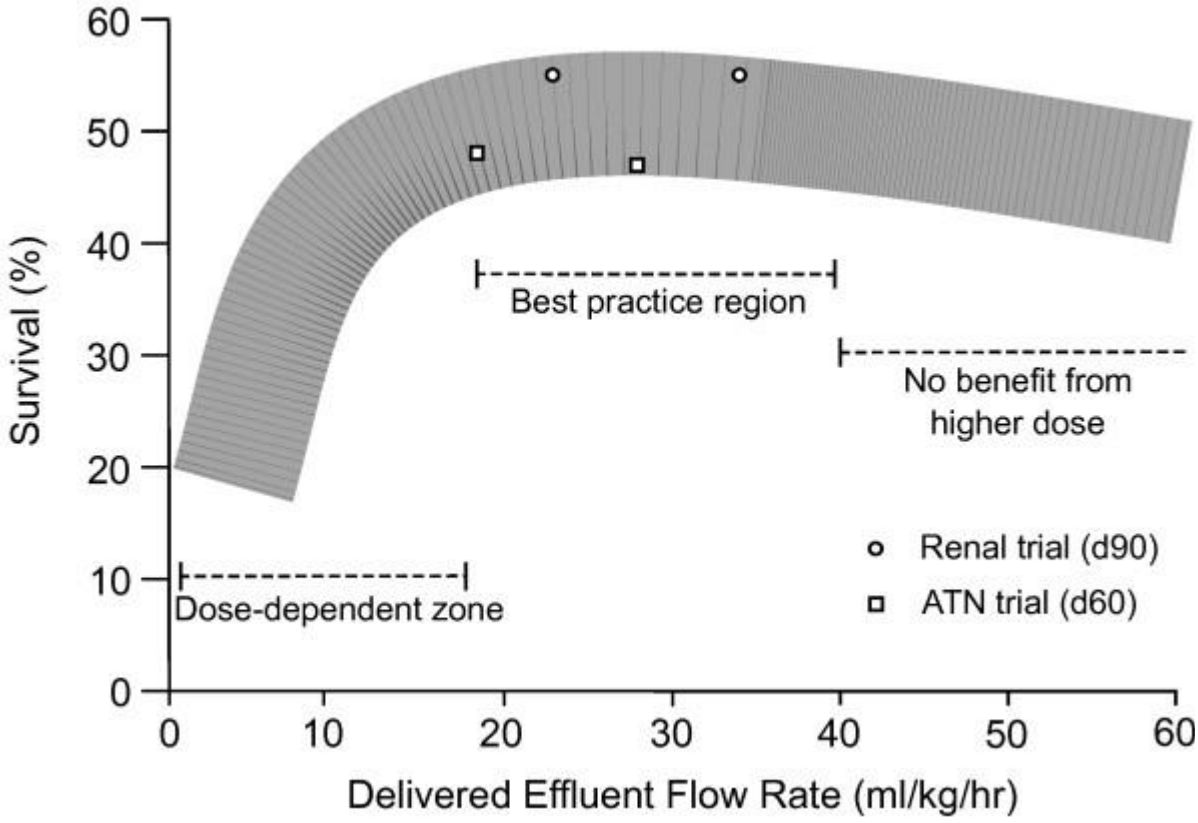


Abbildung 36: Denkbarer Zusammenhang zwischen Dialysedosis bei CRRT und Überlebensrate

Legende: CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy; RENAL = Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level; ATN = Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network.
Die graue Fläche zeigt die Überlebensrate (Ordinate) in Abhängigkeit von der applizierten Dialysedosis (Abszisse). Das Diagramm enthält außerdem die Ergebnisse der ATN- und RENAL-Studie. Unterhalb einer Dialysedosis von 20 ml kg^{-1} h^{-1} zeigt sich eine dosisabhängige Beziehung zwischen den beiden Größen. Zwischen 20 und 40 ml kg^{-1} h^{-1} befindet sich ein, von der Dialysedosis unabhängiges, Plateau der Überlebensrate, welches den besten Nutzenbereich darstellt. Dialysedosen über 40 ml kg^{-1} h^{-1} haben keinen zusätzlichen Nutzen und verschlechtern das Outcome.

Quelle: Prowle J R, Schneider A, Bellomo R: Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care 25:207 (2011)

Sowohl der von uns berechnete Median für die Dosierung 100 ml/min mit 2000 ml/h Blut-/Dialysatfluss, als auch der Interquartilbereich von 23 bis 31 ml kg^{-1} h^{-1} entsprechen annähernd den in der DO-RE-MI-Studie berechneten Dosen von 27,1 ml kg^{-1} h^{-1} bzw. 22 bis 34 ml kg^{-1} h^{-1} [92]. Die Analyse der niedrigeren Standarddosierung von 80 ml/min mit 1500 ml/h Blut-/Dialysatfluss ergab einen Median von 23 ml kg^{-1} h^{-1} mit einem Interquartilbereich von 21 bis 24 ml kg^{-1} h^{-1}. Damit liegen sowohl Median, als auch Interquartilbereich, in dem von der KDIGO in ihren Guidelines empfohlenen Intervall für die tatsächlich zu applizierende Dosis. Allerdings erfüllen sie nicht die auf Grund von down-time für die tägliche Praxis geforderten 25 bis 30 ml kg^{-1} h^{-1} und scheinen deshalb nicht ausreichend. Die höhere Dosis von 120 ml/min mit 2500 ml/h Blut-/Dialysatfluss erzielen mit einem Median von 33 ml kg^{-1} h^{-1} und einem Interquartilbereich von 28 bis 38

ml kg^{-1} h^{-1} bezogen auf die Leitlinie teilweise zu hohe Dosen. Patient 6, mit einem Gewicht von 150 kg, war selbst mit der extra erhöhten Dosis von 140 ml/min mit 3000 ml/h Blut-/Dialysatfluss mit einer resultierenden Dosis von 21 ml kg^{-1} h^{-1} grenzwertig unterdosiert. Die Patienten 1 und 18 mit jeweils 50 kg Körpergewicht waren auch mit der niedrigeren Dosis von 80 ml/min mit 1500 ml/h Blut-/Dialysatfluss mit einer Dialysedosis von 32 bzw. 33 ml kg^{-1} h^{-1} überdosiert. Abschließend lässt sich also festhalten, dass mit einer Standarddosierung von 100 ml/min mit 2000 ml/h Blut-/Dialysatfluss bei normo- bzw. standardgewichtigen Patienten in der Regel eine Leitlinien konforme Dialysedosis erzielt wird. Allerdings ist ein gewichtsadaptiertes Therapieschema zu bevorzugen und scheint bei über- und untergewichtigen Patienten obligat. Da ein eventueller Nutzen einer höheren Dialysedosis bei Sepsis, der häufigsten Ursache für die akute Nierenschädigung in unserer Studie, noch nicht abschließend geklärt ist, sind hierzu auch noch keine weiteren Aussagen bezüglich der Dialysedosis möglich [42].

4.4 Metabolische Stabilität während Citrate-CVVHD

Bei Dialyseverfahren mit regionaler Citratantikoagulation wird das ungebundene Calcium am Beginn des extrakorporalen Kreislaufs durch Citrat gebunden und somit eine effektive Antikoagulationssituation hergestellt. Am Ende des extrakorporalen Kreislaufs ist folglich eine entsprechende Calciumresubstitution für eine physiologische Calciumhomöostase erforderlich. Erfolgt diese nur inadäquat, kann es zu schweren Hypocalciämien kommen [17]. Die mediane Konzentration des ionisierten systemischen Calciums lag vor Beginn der Citrate-CVVHD-Therapie bei unseren Studienpatienten bei 1,14 mmol/l und am Ende des Beobachtungszeitraums bei 1,16 mmol/l. Damit liegen beide Mediane innerhalb unseres Zielbereichs von 1,00-1,30 mmol/l. Vergleicht man diese Werte mit den Angaben für Citrat-CRRT in der Literatur, so finden sich dort bei Monchi et al. 2004 (Beginn: 1,1 mmol/l; Ende: 1,1 mmol/l), Morgera et al. 2005 (Beginn: 1,17 mmol/l; Ende: 1,17 mmol/l) und Morgera et al. 2009 (Beginn: 1,13 mmol/l; Ende: 1,15 mmol/l) ähnlich hohe und genauso gleichbleibende Angaben. Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs während der Behandlungszyklen zeigt sich in unserer Studie, dass es vor allem innerhalb der ersten 12 Stunden eines Behandlungszyklus zu Abweichungen vom Zielbereich kommt, jedoch sind diese einzelnen wenigen Fällen zuzuschreiben.

Das ionisierte Calcium nach dem Hämodialysefilter spiegelt die Qualität der regionalen Citratantikoagulation wieder. Der Median und Mittelwert aller Blutgasanalysen aller Patienten zur Bestimmung des Postfilter-Calciums betrugen in unserer Studie 0,30 mmol/l und lagen damit genau im Zentrum unseres Zielbereichs von 0,20-0,40 mmol/l. Zum Vergleich findet sich in der Studie von Mitchell et al. 2003 bei Citrate-CVVHD eine mittlere Postfilter-Calcium-Konzentration von 0,23 mmol/l, die damit etwas unterhalb des von uns ermittelten Wertes liegt. Betrachtet man die Postfilter-Konzentration über die Dauer aller Behandlungszyklen, so zeigt sich hier ein recht stabiler Parameter, der nahezu immer im Zielbereich liegt.

Der mediane pH-Wert vor Beginn der Dialysebehandlung lag bei unseren 40 Studienpatienten bei 7,37 und ist damit mit dem medianen Wert am Ende der Beobachtungszeiträume von 7,40 praktisch identisch. Bei den Angaben in der Literatur zur Citrat-CRRT finden sich ähnliche Angaben. Dabei kam es sowohl bei Monchi et al. 2004 (Beginn: 7,36; Ende: 7,39), als auch bei Morgera et al. 2005 (Beginn: 7,42; Ende: 7,43) und Morgera et al. 2009 (Beginn: 7,36; Ende: 7,41) zu einem dezenten Anstieg des pH-Wertes im Vergleich zu den Ausgangswerten. Allerdings zeigt die Analyse der pH-Werte im zeitlichen Verlauf der Behandlungszyklen, dass es doch, auch unabhängig von der Dialysedosis, zu Schwankungen des pH-Wertes während der Behandlung kommt. Dabei zeigen sich sowohl Abweichungen in den alkalischen, als auch in den sauren Bereich. Die azidotische W-Konfiguration einzelner pH-Werte in der Gruppe mit einer Dialysedosis > 35 ml kg^{-1} h^{-1} lässt sich zwei Patienten (Patienten 25 und 27) zuschreiben. Sie zeigt die im zeitlichen Verlauf deutlich erkennbare azidotische pH-Entgleisung, der dann durch entsprechende Therapiemaßnahmen entgegengesteuert wurde, so dass es wieder zu einer Normalisierung des pH-Werts kam.

Monchi et al. publizierten 2004 in ihrer Studie für die Citrat-CVVH einen medianen Hämoglobinwert zu Beginn der Dialysebehandlung von 8,2 g/dl. Dieser Ausgangswert stieg auf einen medianen terminalen Hämoglobinwert von 9,2 g/dl am Ende der Behandlung an. Im Vergleich hierzu lag der mediane Ausgangswert in unserer Studie bei 10,6 g/dl und erhöhte sich zum Ende der Studie nur minimal auf 10,8 g/dl. Dies entspricht auch ungefähr den Daten (mittlere Hb-Konzentration von 10,2 g/dl) von Cutts et al. 2000 bei CVVH-Patienten. Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der einzelnen

Hämoglobinwerte zeigte sich, dass sich die Werte über die komplette Zeit hinweg zwischen unterer Zielbereichsgrenze von 8,0 g/dl und oberer Normbereichsgrenze von 17,5 g/dl verteilten. Eine Korrelation zur Dialysedosis demarkierte sich nicht.

Sowohl der Median der Natriumkonzentration vor Behandlungsbeginn (139 mmol/l), als auch der Median vom Ende der Beobachtungszeiträume (141 mmol/l) liegen im Zielbereich von 136-146 mmol/l und entsprechen annähernd einander. Die literarischen Angaben für Beginn und Ende sind bei Monchi et al. 2004 142 mmol/l und 142 mmol/l, bei Morgera et al. 2005 141 mmol/l und 140 mmol/l und bei Morgera et al. 2009 139 mmol/l und 140 mmol/l. Damit entsprechen die von uns bestimmten Werte den Darlegungen in der Literatur für Citrat-CRRT. Der grafischen Analyse der Natriumkonzentration in Abhängigkeit von der Dialysezyklusdauer ist zu entnehmen, dass sich mit zunehmender Zeit die Natriumeinstellung optimiert und sich die Hyper- und Hyponatriämien einzelnen Patienten zuschreiben lassen. Bezogen auf die Dialysedosis lassen sich keine Unterschiede erkennen, auch wenn man bei einem erhöhtem Blutfluss mit konsekutiv erhöhter Tri-Natrium-Citrat-Zufuhr damit rechnen könnte. Die insgesamt neutrale Natriumbilanz ist u. a. der leicht subphysiologischen Natriumkonzentration der in unserer Studie verwendeten Dialysierflüssigkeit von 133 mmol/l zuzuschreiben.

Die mediane Kaliumkonzentration vor Dialysebehandlungsbeginn liegt mit 4,70 mmol/l oberhalb des Normbereichs von 3,4-4,5 mmol/l. Dies lässt sich durch die akute Nierenschädigung mit konsekutiv verminderter renaler Kaliumexkretion und daraus resultierendem Anstieg der Kaliumblutkonzentration erklären. Allerdings befindet sich der Ausgangswert, als auch der mediane Wert am Ende der Beobachtungszeiträume von 4,50 mmol/l im Zielbereich von 4,0-5,0 mmol/l. Durch die Dialysetherapie ließen sich folglich, u. a. durch die deutlich subphysiologische Kaliumkonzentration der von uns gebrauchten Dialysierflüssigkeit von 2,0 mmol/l, die hyperkaliämischen Tendenzen korrigieren. Auch bei den Citrate-CVVHD-Patienten von Morgera et al. 2005 (Beginn: 4,62 mmol/l; Ende: 4,39 mmol/l) und Morgera et al. 2009 (Beginn: 4,7 mmol/l; Ende: 4,4 mmol/l) zeigte sich eine Reduktion der Kaliumspiegel. Im zeitlichen Verlauf stellen sich die Kaliumkonzentrationen in unserer Studie im Ziel- und Normbereich eher unauffällig dar.

Die Blutchloridkonzentration vor Behandlungsbeginn lag im Median bei 105 mmol/l und damit in unserem Zielbereich von 98-106 mmol/l. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf

der Chloridkonzentrationen während der Behandlungszyklen, so sieht man, dass die Chloridkonzentrationen von Anfang bis Ende kontinuierlich durchgehend oberhalb des Zielbereichs in einem Korridor von 106-115 mmol/l liegen. So präsentiert sich am Ende der Beobachtungszeiträume ein Median von 109 mmol/l, oberhalb des Zielbereichs. Bei Morgera et al. 2005 lagen die Chloridkonzentrationen bei Citrate-CVVHD am Anfang und Ende bei 109 mmol/l und decken sich damit mit unseren Ergebnissen. Ursächlich hierfür ist u. a. sicherlich, dass die Dialysierflüssigkeit mit einer Chloridkonzentration von 116,5 mmol/l oberhalb unseres Zielbereichs liegt und gleichzeitig die Resubstitution des für die Antikoagulation gebundenen Calciums über eine Calcium-Chlorid-Lösung erfolgt.

Der mediane Ausgangswert für die Blutzuckerspiegel unserer Studienpatienten lag mit 135 mg/dl oberhalb des Normbereichs von 70-105 mg/dl, aber innerhalb des Zielbereichs von 90-140 mg/dl. Der mediane Endwert ist 132 mg/dl und weicht damit kaum vom Ausgangswert ab. Diese erhöhten Spiegel lassen sich zum einen über den sogenannten Stressdiabetes mit Hyperglykämie und Insulinresistenz bei kritisch kranken Patienten und zum anderen über die Nierenschädigung erklären, da die Niere unter normalen Bedingungen eine entscheidende Rolle für die Glucosehomöostase spielt [12]. Der Hauptanteil der einzelnen Glucosewerte liegt in unserer Studie innerhalb des Zielbereichs, allerdings kommt es über die komplette Behandlungszyklusdauer zu hyperglykämischen Werten. Eine Abhängigkeit von der Dialysedosis zeigt sich nicht. Nach den aktuellsten Leitlinien wird für kritisch kranke Patienten mit akuter Nierenschädigung eine Insulintherapie mit einem Glucosezielbereich von 110-149 mg/dl empfohlen [42]. Betrachtet man unsere Glucosemesswerte unter diesem Aspekt, so liegen noch mehr Messwerte im Zielbereich. Prinzipiell sollten bei den Patienten engmaschige Blutzuckerspiegelkontrollen durchgeführt und sowohl Hyper-, als auch Hypoglykämien, vermieden werden [12]. Kontinuierliche Nierenersatztherapieverfahren können den Blutzuckerspiegel auf zwei Art und Weisen beeinflussen. Zum einen kann es durch Verwendung bestimmter Substitutionslösungen und durch vermehrte Glucosezufuhr zu hyperglykämischen Stoffwechsellagen kommen. Hierauf sollte entsprechend geachtet und die Glucosezufuhr auf maximal 5 g pro kg Körpergewicht und Tag begrenzt werden [17]. Andererseits kommt es durch die kontinuierliche Nierenersatztherapie auch zu Glucoseverlusten über das Dialysat. Die Quantität dieser Verluste hängt u. a. auch von der Blutglucosekonzentration per se ab und kann bei CVVH bis zu 60 g/d betragen [12, 79].

Zur Minderung dieser Verluste empfahl Druml 1999 glucosehaltige Substitutionslösungen und so enthielt auch die in unserer Studie verwendete Dialysierflüssigkeit eine physiologische Glucosekonzentration von 100 mg/dl [17].

Zu einer klinisch bedeutsamen Lactatämie kommt es in der Regel dann, wenn die Erkrankung der Patienten mit einer gestörten endogenen Lactatverwertung, wie z. B. beim akuten oder chronischen Leberversagen, und/oder mit einer gesteigerten endogenen Lactatbildung, wie z. B. bei einer gestörten mikrozirkulatorischen Perfusion, beim Volumen-Mangel-Schock, beim septischen Schock oder in Rahmen hypoxischer Situationen, einhergeht. Unter diesen Bedingungen kann es bei Verwendung lactatgepufferter Lösungen im Rahmen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie zur Ausbildung eine Hyperlactatämie kommen. Die pathophysiologische Relevanz dieser metabolischen Störung zeigt sich in einer gestörten Myokardfunktion, einer Hemmung des endogenen Lactatmetabolismus, einer Verschlechterung der Insulinresistenz und vermutlich in einer Begünstigung des Proteinkatabolismus. Desweiteren wird die Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts durch die gestörte Umwandlung von Lactat in Bicarbonat erschwert. In der Klinik werden im Allgemeinen Lactatspiegel bis 3-4 mmol/l akzeptiert. Insbesondere bei Durchführung einer regionalen Citratantikoagulation ist auf eine nicht zu hohe Zufuhr der Anionen Lactat und Bicarbonat zu achten, um eine iatrogen verursachte metabolische Alkalose zu vermeiden [17]. In unserer Studie lag die mediane Lactatkonzentration vor Behandlungsbeginn bei 2,65 mmol/l und reduziert sich am Ende des Beobachtungszeitraums auf 1,7 mmol/l. Im Vergleich dazu beschreiben Morgera et al. 2005 einen niedrigeren Ausgangswert (1,73 mmol/l), der dann allerdings zum Ende der Studie auf 2,23 mmol/l ansteigt. Bei Morgera et al. 2009 findet sich ebenfalls ein niedrigerer Ausgangswert (1,78 mmol/l), allerdings nimmt dieser zum Ende hin noch weiter ab (0,13 mmol/l). Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der von uns bestimmten Lactatkonzentrationsmessungen, findet sich kontinuierlich eine regelhafte Überschreitung unseres Zielbereichs von 0,5-1,6 mmol/l und der Großteil der Werte liegt im Bereich bis ca. 4-5 mmol/l. Die überschießenden Lactatwerte waren durch die Patienten 11, 20, 28, 32, 25 und 27 bedingt, bei denen die akute Nierenschädigung durch eine Sepsis bzw. in einem Fall auch durch eine Ischämie/Reperfusion bedingt war.

4.5 Verluste, Clearance und Bilanzen von Mineralstoffen

Den am häufigsten im menschlichen Körper vorkommenden Mineralstoff stellt Calcium dar. Lediglich ein kleiner Anteil findet sich außerhalb des Knochens, der aber dennoch von lebenswichtiger Bedeutung ist. So spielt er eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung, der Elektrophysiologie der Skelett- und Herzmuskulatur, der neuromuskulären Erregungsleitung, der Enzymaktivierung und der Zellmembranstabilität. Das Gesamt-Calcium im Plasma setzt sich aus ca. 50 % an Albumin gebundenem Calcium und ca. 50 % ionisiertem Calcium zusammen. Für die Betrachtung des ionisierten Calciums ist demnach auch der pH-Wert zu berücksichtigen, da eine Alkalisierung zu einer vermehrten Eiweißbindung des Calciums und somit niedrigeren Werten führt [35, 95]. Die mediane Gesamt-Calcium-Konzentration im Plasma zu Beginn des Beobachtungszeitraums lag in unserer Studie bei 2,08 mmol/l, damit ganz knapp unterhalb des Referenzbereichs von 2,10-2,60 mmol/l [35] und spiegelt somit die Tendenz der einzelnen Messwerte zu zu niedrigen Gesamt-Calcium-Werten wieder. Klein et al. fanden 2002 bei ihren Studienpatienten ebenfalls verminderte Gesamt-Calcium-Spiegel im Blut, sowohl bei den CRRT-Patienten, als auch bei der Kontrollgruppe ohne akute Nierenschädigung [44]. Im Gegensatz dazu lag die Gesamt-Calciumkonzentration bei Morgera et al. mit 2,32 mmol/l im Normbereich [60]. Klein et al. gaben 2002 für CRRT-Verfahren einen mittleren Calciumverlust über das Effluat von 66,7 mmol/d an [44]. In unserer Studie dagegen lag der dialysebedingte Calciumverlust über das Dialysat bei 97 mmol/d bzw. 4,0 mmol/h und entspricht damit exakt den Ergebnissen von Brain et al. 2011 bei Citrat-CVVHDF [11]. Allerdings kann der Aussage von Klein et al., dass sich die Calciumverluste bei CVVH-Patienten und CVVHD-Patienten nicht signifikant unterscheiden, zugestimmt werden, denn die von Klein et al. angegebene Calciumkonzentration im Effluat von 1,9 mmol/l bei CVVH entspricht annähernd der medianen Calciumkonzentration in unseren CVVHD-Dialysatproben von 1,84 mmol/l [44]. Diese Calciumverluste bleiben in unserer Studie auch über die komplette Filterstandzeit annähernd konstant, so dass sich hier keine Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf erkennen lässt. Allerdings ist Calcium das einzige Substrat in unserer Studie, bei dem sich eine Abhängigkeit von der Dialysedosis andeutet: je größer die Dialysedosis, desto größer die Calciumverluste. Dies erklärt sich durch die Verwendung einer calciumfreien Dialysierflüssigkeit, wodurch es notwendigerweise zu einer Calcium-Elimination am Filter entlang des Konzentrationsgradienten kommt. Bei

einer Erhöhung des Dialysatflusses erhöht das Dialysegerät automatisch die Calcium-Chlorid-Substitution, um eine durch vermehrten Calciumentzug drohende systemische Hypocalciämie zu verhindern. Die von uns berechnete Calciumclearance liegt bei 30 ml/min. Durch inadäquate Calciumsubstitution bei Citratantikoagulation können auf Grund einer negativen Calciumbilanz ausgeprägte Hypocalciämien entstehen [17]. So stellten Klein et al. fest, dass kontinuierliche Nierenersatztherapien signifikante Calciumverluste verursachen, die eine entsprechende Substitution erforderlich machen [44]. Brain et al. berechneten 2011 für die Citrat-CVVHDF eine negative mittlere Calciumbilanz von -1,12 mmol/h [11]. Auch wenn deren Calciumverluste exakt mit unseren übereinstimmen, weichen unsere Bilanzberechnungen deutlich von deren Ergebnis ab. So kommen in unserer Studie zwar auch negative Einzelbilanzen vor, allerdings liegen die mediane Calciumbilanz (12 mmol/Behandlungsintervall) und der gesamte Interquartilbereich (1-25 mmol) im Positiven. Die Guidelines für parenterale Ernährung für Erwachsene empfehlen eine Calciumzufuhr von 2,5-7,5 mmol/d [9]. Dass dies allerdings bei Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie nicht ausreicht, beschrieben Klein et al. bereits 2002 in ihrer Studie bei männlichen Traumapatienten und kamen zu dem Schluss, dass mindestens eine Zufuhr von 59,3 mmol/d erforderlich ist [44]. Natürlich ist bei einer Dialyse mit Citratantikoagulation der Bedarf an Calcium noch höher, da das für die Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf gebundene bzw. entfernte Calcium durch Substitution im Postfilter-Schenkel wieder ersetzt werden muss. So lag die berechnete mediane Calciumzufuhr bei unseren Studienpatienten bei 104 mmol pro Behandlungsintervall, welches ungefähr der Zufuhr pro 24 h entspricht. Dass diese Menge an Calciumzufuhr erforderlich und adäquat war zeigen die Gesamtcalciumkonzentrationen im Blut am Ende der Behandlungsintervalle. Der Median von 2,19 mmol/l, sowie der Interquartilbereich von 2,10 bis 2,30 mmol/l, sind angestiegen und liegen nunmehr im Referenzbereich.

Nur ca. 2 % des Magnesiums im menschlichen Körper findet sich im Blutplasma, wobei ca. 60 % in freier Form und 40 % an Proteine gebunden oder mit Anionen komplexiert vorliegen [95]. Mit einer Molekülmasse von ca. 24 Da [64] wird Magnesium primär über die Niere ausgeschieden, wobei es glomerulär frei filtriert und anschließend im Tubulussystem zum Großteil rückresorbiert wird. Durch eine verminderte renale Magnesiumausscheidung im Rahmen einer akuten Nierenschädigung kann sich eine

Hypermagnesiämie einstellen, welche mit neuromuskulären, kardiovaskulären, respiratorischen und neurologischen Beeinträchtigungen assoziiert ist [95]. Durch den Einsatz kontinuierlicher Nierenersatztherapien kommt es dagegen zu signifikanten Magnesiumverlusten, die eine ausgleichende Zufuhr erforderlich machen [44]. Unterbleibt diese Korrektur, können sich bedrohliche Hypomagnesiämien entwickeln, die mit erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit und kardialen Arrhythmien einhergehen. Desweiteren führen sie, verglichen mit anderen kritisch kranken Patienten, zu einer mehr als 2-Mal so hohen Mortalitätsrate [44]. Der mediane Magnesiumplasmaspiegel zu Beginn unserer Beobachtungszeit von 1,01 mmol/l (IQB [0,85;1,15]) liegt dabei knapp über dem Referenzbereich von 0,74-0,99 mmol/l [35] und die Einzelwerte tendieren damit eher zu erhöhten als erniedrigten Magnesiumwerten. Dieser Wert liegt unterhalb dem von Morgera et al. bestimmten Wert von 1,32 mmol/l [60] und oberhalb der bei CRRT-Patienten ermittelten Magnesiumserumkonzentration von 0,75 mmol/l durch Klein et al. [44]. Olbricht et al. gaben 1995 für Magnesium bei CVVH einen Siebkoeffizient von 0,59 an [65]. Da sich laut Klein et al. [44] die Magnesiumverluste im Effluat bei CVVH und CVVHD nicht signifikant unterscheiden, konnten Morgera et al. 2005 auf der Grundlage dieses Siebkoeffizienten eine Magnesiumkonzentration im Effluat für Patienten unter Citrate-CVVHD mit einem Ultraflux® AV 600S-Hämofilter in Höhe von 0,71 mmol/l berechnen [60]. In unserer Studie lag die mediane Magnesiumkonzentration im Dialysat mit 0,82 mmol/l dagegen etwas höher, was ggf. durch die größere Austauschfläche unseres Filters (Ultraflux® AV 1000 S) bedingt sein könnte. Klein et al. berichteten bereits 1996 über klinisch signifikante Magnesiumverluste bei CRRT-Patienten in Höhe von 0,5-1,1 mmol/h und aktualisierten diese Angabe 2002 mit einem Mittelwert von 23,9 mmol/d [44]. Unsere Messungen und Berechnungen ergaben dagegen viel geringere mediane Magnesiumverluste: 0,3 mmol/h bzw. 6 mmol/d. Dieser Unterschied lässt sich durch die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit erklären. Heute und damals enthielt die Dialysierflüssigkeit Magnesium, welches von uns, als auch von Klein et al. [44], bei der Berechnung der Magnesiumverluste berücksichtigt bzw. abgezogen wurde. Allerdings war der Magnesiumgehalt der Dialysierflüssigkeit bei Klein et al. (< 1 µmol/l) viel geringer als in der von uns verwendeten Ci-Ca Dialysate K2 (0,75 mmol/l). Durch diese Anpassung der Magnesiumkonzentration in der Dialysierflüssigkeit an die physiologischen Blutspiegel konnten somit die dialysebedingten Magnesiumverluste deutlich reduziert werden. Eine

Abhängigkeit von der Filterstandzeit und der Dialysedosis zeigte sich nicht und die Clearance-Berechnung ergab 5 ml/min. Am Ende der Beobachtungszeiträume lag sowohl die mediane Magnesiumplasmakonzentration von 0,88 mmol/l, als auch der gesamte Interquartilbereich von 0,83 bis 0,93 mmol/l im Referenzbereich. Die Betrachtung des gesamten Wertebereichs zeigt, dass sich die oberen Werte, bei gleich bleibenden unteren Werten, an die obere Referenzbereichsgrenze annähern. Neben den Blutwerten spricht auch die von uns berechnete Magnesiumbilanz von 3 mmol/Behandlungsintervall bzw. Tag für ausgewogene Verhältnisse. Diese Bilanz erreichten wir mit einer medianen Magnesiumzufuhr von 9 mmol/Behandlungsintervall und liegen damit auch in dem von den Guidelines zur parenteralen Ernährung erwachsener Patienten empfohlenen Mengenangabe von 4-12 mmol/d [9]. Somit erscheint die von Klein et al. 2002 geforderte Mindestmenge von 20,6 mmol Magnesium/d bei parenteral ernährten erwachsenen männlichen Traumpatienten unter CRRT auf Grund der deutlichen Reduktion der CRRT-assoziierten Magnesiumverluste bei diesem Verfahren nicht mehr erforderlich zu sein [44].

Phosphor stellt auf Grund seiner Bedeutung für die Zellstrukturen, den Zellstoffwechsel, die Regulation subzellulärer Prozesse und die Aufrechterhaltung der Säure-Basen-Homöostase einen bedeutenden Mineralstoff dar. Der größte Anteil befindet sich im Skelettsystem, lediglich 1 % in extrazellulären Flüssigkeiten. Im Blut findet sich der Phosphor als anorganisches Phosphat oder als organisch gebundene Phosphorsäure. Die Phosphor-Regulation erfolgt mittels Parathormon und Vitamin D hauptsächlich über die Niere und den Dünndarm. Nephrogen wird dabei anorganisches Phosphat (ca. 95 Da) glomerulär filtriert und anschließend zu ca. 80-90 % tubulär reabsorbiert. Bei oligurischer bzw. anurischer akuter Nierenschädigung kommt es dann zu einer verminderten renalen Exkretion. Im Zusammenspiel mit einer gesteigerten endogenen Phosphorfreisetzung durch Hyperkatabolismus bedingte Zellzerstörung stellt sich folglich eine Hyperphosphatämie als eine der häufigeren Komplikationen ein. Dies kann über die wechselseitige Beeinflussung von Calcium und Phosphor zu einer Hypocalciämie mit deren Folgen führen. Desweiteren kann es zur Bildung von Calcium-Phosphat-Komplexen mit Ablagerung in Gelenken und Weichteilen kommen. Im Gegensatz dazu kann es durch eine vermehrte Phosphorausscheidung über die Niere oder am häufigsten durch sekundär bedingte Umverteilungen im Körper zur Ausbildung von Hypophosphatämien

kommen. Diese sind mit längerer Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer, Lungenversagen, verzögerter Entwöhnung vom Beatmungsgerät und hämolytischen Anämien assoziiert [1, 35, 95]. Auch die gleichzeitige Verwendung von phosphatfreien Dialysierflüssigkeitsslösungen und phosphatfreien parenteralen Ernährungslösungen können das Risiko für einen Phosphatmangel bzw. eine Hypophosphatämie erhöhen [17]. In unserer Studie verwendeten wir eine phosphatfreie Dialysierflüssigkeitslösung. Die Analyse der Dialysatproben ergab einen medianen Verlust von 2,2 mmol/h, was in der Größenordnung des von Tan et al. bestimmten Wertes von 1,7 mmol/h bei CVVH-Patienten liegt [85]. Diese Verlustrate zeigt sich unabhängig von der Filterstandzeit und der Dialysedosis. Anorganisches Phosphat hat in unseren Berechnungen die höchste Clearance mit 35 ml/min. Das heißt, dass trotz der allgemein empfohlenen Phosphatrestriktion bei Patienten mit akuter Nierenschädigung [18] bei der Durchführung kontinuierlicher Nierenersatztherapien auf eine ausreichende Phosphatsubstitution zu achten ist. So berechneten Tan et al. anhand ihrer gemessenen Phosphatverluste im Dialysat eine erforderliche Substitutionsmenge an Phosphat von 40 mmol/d, um die Verluste adäquat zu ersetzen [85]. Die laut Guidelines allgemein empfohlene Menge an Phosphat bei parenteraler Ernährung Erwachsener liegt bei 10-30 mmol/d [9]. In diesem Bereich lagen wir in unserer Studie und verabreichten im Median 27,5 mmol/Behandlungsintervall bzw. Tag, was zu einer medianen Bilanz für dieses Zeitintervall von -24 mmol führte. Diese negative Bilanz war bei unseren Studienpatienten auch erforderlich, denn bei der Betrachtung der Konzentrationen des anorganischen Phosphats im Blut zu Beginn des Beobachtungszeitraums lag der Median mit 1,74 mmol/l deutlich über dem Referenzbereich von 0,84-1,45 mmol/l [35]. Ein Wert lag sogar über der oberen Messbereichsgrenze von 6,0 mmol/l. Diese Phosphaterhöhung bei den Patienten lässt sich durch die obengenannten pathophysiologischen Mechanismen erklären. Durch die Intensivtherapie mit Citrate-CVVHD erreichten die Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums einen im Referenzbereich gelegenen Median von 1,07 mmol/l und der Wertebereich näherte sich von oben und unten her an den Referenzbereich an. Auch Morgera et al. konnten bei Citrate-CVVHD-Patienten eine Abnahme des Phosphats im Blut nachweisen, allerdings lagen sowohl der Ausgangswert von 1,31 mmol/l, als auch der Endwert von 0,98 mmol/l im Referenzbereich [60]. Genau wie diese Autoren kommen auch wir zu dem Schluss, dass es zu einem signifikanten

Verlust an anorganischem Phosphat durch die Dialysebehandlung kommt und deshalb eine Substitution erforderlich ist. Hierfür bieten die aktuellen Guidelines zur parenteralen Ernährung eine Orientierungshilfe, wobei eine regelmäßige Kontrolle der Blutspiegel notwendig ist, um den individuellen Patientenbedürfnissen gerecht zu werden.

4.6 Verluste, Clearance und Bilanzen von Spurenelementen

Die Dialysatproben wurden auf die Spurenelemente Kupfer und Zink untersucht. Die Konzentrationsmessung der beiden Substrate erfolgte nach der selben Messmethode und identischem Gerät. Obwohl Kupfer (ca. 64 Da) und Zink (ca. 65 Da) fast das selbe Molekulargewicht und die selbe Konzentration im Serum haben, zeigten sich doch in den ersten Messungen deutliche Unterschiede in der Dialyse bedingten Elemination der beiden Spurenelemente.

Kupfer ist ein essenzielles Spurenelement und wichtiger Kofaktor für eine Vielzahl an biochemischen Reaktionen im Körper. So ist es an der Zellatmung, Entgiftungsreaktionen, der Kollagen-, Melanin- und Katecholaminsynthese, sowie der Eisenspeicherung beteiligt [74]. Der mediane Ausgangsplasmaspiegel von Kupfer lag bei den Studienpatienten mit 15,3 µmol/l im Normbereich und weicht damit nur leicht von den von Berger et al. 2004 bestimmten Spiegel nach unten ab. Allerdings befanden sich bei unseren ersten Messungen die Kupferkonzentrationen in den Dialysatproben nahezu immer unterhalb der Messgrenze von 1 µmol/l, weshalb eine weitere Bestimmung und Auswertung in unserer Studie nicht erfolgte. Dagegen konnten Berger et al. bei ihrer CVVHDF-Studie einen signifikanten Kupferverlust mit negativer Bilanz nachweisen [8]. Da aber in unserer Studie die durchschnittlichen Kupferblutspiegel am Ende der Beobachtungszeiträume mit den Ausgangsplasmaspiegeln praktisch identisch waren, ist von einer adäquaten Kupferbedarfsdeckung durch die bisherigen Behandlungskonzepte auszugehen. Somit sollte der Empfehlung von Druml et al. in den Leitlinien zur parenteralen Ernährung von Patienten mit Nierenversagen [18], Maursetter et al. in dem Review zur Ernährung von Patienten mit CRRT [54] und Gervasio et al. in dem Review zur Ernährung bei akuter Nierenschädigung [30] nachgekommen und die allgemein empfohlene Tagesmenge an Kupfer zugeführt werden. Dies entspricht nach der S3-Leitlinie „Parenterale Ernährung“

der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin 0,3-1,2 mg Kupfer/d (= 4,7-18,8 µmol/d) [9]. Für genauere Aussagen über Kupferverluste durch CVVHD mit Citrat-Antikoagulation ist eine weitere Studie mit einem sensitiveren Kupfermessverfahren erforderlich.

Im Körper ist Zink das zweithäufigste Spurenelement und zählt wie Kupfer ebenfalls zu den essenziellen Spurenelementen. Als Ingredienz einer Vielzahl an Kofaktoren und Metalloenzymen spielt Zink für viele Enzyme eine wichtige Rolle. Desweiteren führt es zu einer Stabilisierung der biologischen Membranen, ist an der Immunabwehr, der Kollagensynthese, der Insulinspeicherung und Testosteronbiosynthese beteiligt. Über Zinkfingerproteine beeinflusst es die Genexpression und vermittelt als Gegenspieler über Metallothionein u. a. die Ausscheidung von Kupfer [74]. Ein Zinkmangel führt insbesondere bei Hämodialysepatienten zu vermehrten Infektionen, Anorexie, Geschmacksstörungen und zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion [87].

Der Median der Plasmaausgangsspiegel von Zink liegt in unserer Studie mit 7,8 µmol/l unterhalb des Referenzbereichs. Das Ausmaß der Zinkspiegelerniedrigung bei unseren Studienpatienten wird durch den Interquartilbereich von [4,5;12,2] µmol/l bei einem Referenzbereich von 9-26 µmol/l verdeutlicht. Zu dieser Feststellung bei kritisch kranken Patienten kamen 2004 auch Berger et al. und führten diesen Sachverhalt hauptsächlich auf einen veränderten Zinkmetabolismus beim akuten und chronischen Nierenversagen zurück. Durch ausgeprägte Entzündungsreaktionen kommt es zu einer Umverteilung von Spurenelementen aus dem Plasma in andere Gewebe. Desweiteren führen Flüssigkeitssubstitution und eine inadäquate Zinkzufuhr zu einer weiteren Verdünnung [8]. So zeigten Marin und Hardy 2001, dass die Zinkblutspiegel bei kritisch kranken Patienten innerhalb der ersten 24 h der CVVH-Therapie mit 5 µmol/l im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 14,4 µmol/l deutlich vermindert sind. Dass die Zinkblutspiegel bei Hämodialysepatienten geringer sind bestätigten Tonelli et al. 2009 in ihrer Metaanalyse. Churchwell et al. erbrachten 2007 den Nachweis von Zink im Dialysat bei einer in vitro CVVHD und berechneten einen Tagesverlust von 22 µg [13]. In vivo zeigten 5 Jahre zuvor Klein et al. Zinkverluste durch CVVHD in Höhe von 7,7 µmol/d. Bei Berger et al. betrug die Zinkexkretion via CVVHDF hochgerechnet 27 µmol/d. In unserer Studie lag der berechnete mediane Zinkverlust durch die Dialysebehandlung bei 46 µmol pro Tag. Die

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfiehlt bei einer parenteralen Ernährung eines Erwachsenen täglich eine Zufuhr von 38-61 µmol (2,5-4 mg) [9]. Bei einem Interquartilbereich bezüglich der Dialyse bedingten Zinkverluste von 27 bis 73 µmol pro Tag in unserer Studie wird somit annähernd die Menge an zu substituierendem Zink durch die Dialyse dem Patienten wieder entzogen. Folglich ist bei erwachsenen Dialysepatienten annähernd die doppelte Menge der empfohlenen Zufuhr erforderlich um den Patientenbedarf zu decken. Wir substituierten unseren Patienten im Schnitt 86 µmol Zink pro Behandlungsintervall und erreichten damit in den Blutkontrollen am Ende der Beobachtungszeiträume eine mediane Zinkkonzentration von 11,3 µmol/l und lagen damit nunmehr im Normbereich. Für bestimmte Patientengruppen, z. B. Trauma- und Verbrennungspatienten, wird ein höherer Bedarf an Zink postuliert, so dass hier ggf. eine weitere entsprechende Anpassung erforderlich ist [9].

In der Praxis zeigte sich bei der Gegenüberstellung von Ein- und Ausfuhr, dass die empfohlene Substitutionsmenge von 38-61 µmol/d [9] mit einem Median von 49 µmol erreicht wird. Allerdings unterliegt die Bilanz mit einem Interquartilbereich von 6 bis 157 µmol einer großen Bandbreite. Die Quellen für das zugeführte Zink stellen dabei die Ernährungslösungen dar und erklären die großen interindividuellen Unterschiede. Berger et al. ermittelten 2004 ebenfalls eine positive 24 h-Bilanz, allerdings nur etwa halb so hoch mit 20,7 µmol, und begründeten dies mit dem Zinkgehalt der verwendeten Flüssigkeitslösungen.

Wie bereits von Berger et al. 2004 bei CVVHDF festgestellt, waren die Zinkverluste auch in unserer Studie über die Zeit hinweg konstant. Eine Abhängigkeit von der Dialysedosis ließ sich ebenfalls nicht nachweisen.

Die Berechnung der Zink-Clearance erbrachte eine Rate von 3 ml/min, was 3 % der Blutflussrate entspricht. Ein vergleichbares Ergebnis erbrachte die Arbeit von Churchwell et al. 2007. Diese veröffentlichten eine transmembranöse Zink-Clearance von 2,3 ml/min bei in vitro CVVHD mit Polysulfondialysator und eine transmembranöse Zink-Clearance von 4,0 ml/min bei in vivo CVVHDF. Eine Korrelation zwischen Zink-Clearance und Filterstandzeit lässt sich insbesondere auf Grund der Tatsache, dass für Tag 2 nur ein Behandlungsintervall zur Verfügung steht, nicht ableiten.

Abschließend lässt sich für die in unserer Studie betrachteten Spurenelemente folgendes Fazit ziehen: Kupfer ließ sich mit unseren Messmethoden nicht nachweisen, allerdings kann auf Grund der regulären Plasmakonzentrationen am Ende des Beobachtungszeitraums die Substitution entsprechend der Leitlinie zur parenteralen Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfohlen werden. Zink wird über die Dialyse in einem wesentlichen Umfang ausgeschieden, so dass annähernd die doppelte Menge der in den Leitlinien zur parenteralen Ernährung aufgeführten Tagesdosis erforderlich ist. In der Praxis zeigt sich allerdings, dass dieser Bedarf im Durchschnitt über die Ernährungslösungen gedeckt wird. Auf Grund der starken interindividuellen Schwankungen sollten Kontrollen der Zinkkonzentration im Blut in Erwägung gezogen werden. Tonelli et al. bekräftigen in ihrer Metaanalyse über Spurenelemente bei Hämodialysepatienten die Hypothese, dass eine Veränderung des Spurenelementhaushalts zu einer Verschlechterung des klinischen Outcomes führt [87].

4.7 Verluste, Clearance und Bilanzen von Vitaminen

Alle Vitamine mit Ausnahme von Vitamin D sind für den Menschen essenzielle Nahrungsbestandteile [74]. In unserer Studie versuchten wir die Vitamine Retinol, Tocopherol, Folsäure und Cyanocobalamin in den Dialysatproben nachzuweisen. Nach Druml sollten die wasserlöslichen Vitamine, als kleinmolekulare wasserlösliche Moleküle mit geringer Proteinbindung durch die kontinuierliche Nierenersatztherapie, insbesondere durch Hämodialyse und Hämodiafiltration, entzogen werden [17].

Retinol und Tocopherol, auch als Vitamin A und E bezeichnet, sind fettlösliche Vitamine. Vitamin A ist ein wesentlicher Bestandteil im Sehvorgang und ist an der Regulierung von Entwicklung und Wachstum beteiligt. Vitamin E ist als Radikalfänger ein wichtiges Antioxidationsmittel [74]. Die ersten Konzentrationsmessungen im Dialysat ergaben für beide Parameter immer den Wert 0, so dass in den folgenden Proben die Parameter nicht mehr bestimmt wurden. Vitamin A selbst hat eine atomare Masseneinheit von ca. 287 Da [31] und ist für den Bluttransport an das 21,2 kDa große Retinol-bindende Protein (RBP) gebunden. Zum Schutz vor einer nephrogenen Elimination ist dieser RBP-Retinol-Komplex zusätzlich mit Transthyretin assoziiert [52]. Dieses Transthyretin selbst besteht aus vier

Untereinheiten à 13,5 kDa [46], wodurch der Gesamtkomplex eine Größe annimmt, die die Porengröße des in dieser Studie verwendeten Filters deutlich überschreitet und somit eine Dialyse bedingte Elimination verhindert. Je nach Form des Vitamin E hat dieses eine Molekülmasse von 400-530 Da [31]. Alle Formen von Vitamin E finden sich assoziiert an Chylomikronen und die α-Tocopherol-Form eingebaut in very low density lipoprotein (VLDL). Chylomikronen haben einen Durchmesser von 75-1200 nm, VLDL ist mit 30-80 nm etwas kleiner. Betrachtet man schon allein die Molekülmassen der Apolipoproteine von diesen beiden Substraten, z. B. bei Chylomikronen das Apolipoprotein B_{48} mit 241 kDa und bei VLDL das Apolipoprotein B_{100} mit 513 kDa, so ist klar, dass diese den Hämodialysefilter nicht passieren können und somit auch kein Vitamin E im Dialysat nachweisbar ist [51].

Folsäure, teilweise auch als Vitamin B_9 bezeichnet, ist ein wasserlösliches Vitamin. Es ist am Homocystein-, Glycin-, Histidin- und Lipidstoffwechsel beteiligt und spielt im Rahmen der Purin- und Pyrimidinsynthese eine wichtige Rolle für das Zellwachstum, insbesondere bei stark proliferativen Geweben, wie z. B. dem Blut bildenden System [74]. Die Serumausgangsspiegel der Folsäurekonzentrationen lagen mit einem Median von 20,65 nmol/l und einem Interquartilbereich von 9,8-29,2 nmol/l annähernd alle im Normbereich von 7,0-39,7 nmol/l [35], allerdings auch deutlich in der unteren Hälfte. Im Gegensatz dazu geben Fortin et al. einen mittleren Ausgangswert für die Serumfolsäure-konzentration von 42,7 nmol/l an, und somit mehr als das Doppelte unseres Wertes. Auf Grund der Wasserlöslichkeit und einer Molekülmasse von ca. 441 Da [31] konnte Folsäure in den Dialysatproben nachgewiesen werden. Signifikante Folsäure-Verluste durch CRRT wiesen Fortin et al. (CVVH und CVVHDF) 1999 [20] bei Erwachsenen und Zappitelli et al. (CVVHD) 2009 [96] bei Kindern nach. Der mediane Tagesverlust für Folsäure beträgt in unserer Studie 268 nmol/l und liegt damit deutlich unter dem mittleren Tagesverlust von 650 nmol/l bei Fortin et al. 1999. Allerdings war die Folsäureplasmakonzentration bei deren Studie auch mehr als doppelt so hoch, was eine mögliche Erklärung für diese deutliche Differenz darstellen könnte. Desweiteren könnten die unterschiedlichen CRRT-Verfahren (CVVHD vs. CVVH/CVVHDF), sowie eine unterschiedliche Folsäureversorgung der Bevölkerung, die sich direkt auf die Serumkonzentration auswirkt [35], eine Rolle spielen. Die Betrachtung von Folsäureverlusten und Filterstandzeit lässt einen Zusammenhang der beiden Parameter als möglich erscheinen, jedoch nicht nachweisen.

Dieser Effekt könnte eventuell durch die abnehmende Blutfolsäurekonzentration im zeitlichen Verlauf verursacht sein. Ein Zusammenhang zwischen Verlusten und der Dialysedosis besteht nicht. Die berechnete mediane Folsäure-Clearance liegt mit 12 ml/min unter der von Fortin et al. von ca. 17 ml/min und der von Zappitelli et al. [96] von 16 ml/min/1,73 m^2 bei kritisch kranken Kindern. Diese Abweichung lässt sich u. a. durch die unterschiedlichen Serumspiegel erklären. Daneben können wieder die unterschiedlichen CRRT-Verfahren und der Bezug der Clearance auf die 1,73 m^2 Körperoberfläche, sowie die Tatsache, dass es sich bei Zappitelli [96] um Kinder handelte, eine ursächliche Rolle spielen. Die Berechnung der Folsäurebilanz liefert einen negativen Median von -12 nmol/Behandlungsintervall. Damit liegt sie deutlich über der negativen Bilanz von Fortin et al. [20] von -0,7 µmol/d, aber noch unter der von Zappitelli et al. [96] berichteten positiven Bilanz bei Kindern. Für den deutlichen Unterschied zwischen dem Ergebnis von Fortin et al. [20] und unserer Studie spielen die hohen Folsäure-Serumspiegel und die damit verbundenen höheren Folsäuretagesverluste mit Sicherheit eine Rolle. Die durchschnittliche Folsäurezufuhr bei Fortin et al. [20] lag mit 740 µg/d bzw. 1,7 µmol/d über der parenteral empfohlenen Menge von 600 µg/d [9] und liefert für die negativen Bilanzen somit keine Erklärung. Die mediane Zufuhr an Folsäure in unserer Studie betrug dagegen 367 nmol/Behandlungsintervall und führte letztendlich zu einem medianen Folsäure-Serumspiegel von 16,2 nmol/l, wobei alle Werte innerhalb des Referenzbereichs liegen. Dies entspricht dann interessanter Weise den Serumspiegeln in der Studie von Fortin et al. [20] nach 5 Tagen CRRT.

Cyanocobalamin ist auch unter der Bezeichnung Vitamin B_{12} bekannt und ist ebenfalls ein wasserlösliches Vitamin. Es ist als Koenzym an Stoffwechselreaktionen beteiligt, die u. a. einen Einfluss auf Zellwachstum und -replikation, Myelinsynthese und die Blutbildung haben [83]. Mit ca. 1355 Da [31] gehört es zu den Substanzen mittlerer Molekülmasse (500-5000 Da), wobei die Verluste durch CVVHD geringer sind als durch CVVH [54]. Für den in unserer Studie verwendeten Hämofilter wird ein Siebkoeffizient für Vitamin B12 von 1 [23] angegeben, was bedeutet, dass Cyanocobalamin ungehindert die Filtermembran passieren kann. So lässt sich das Vitamin auch regelhaft in den Dialysatproben nachweisen und der mediane Verlust auf 2060 pmol/d berechnen. Eine Korrelation zwischen Verlusten und Filterstandzeit bzw. Dialysedosis lässt sich nicht aufzeigen. Die mediane Dialyse-Clearance für Vitamin B12 liegt bei 2 ml/min und ist

ebenfalls nicht von der Filterstandzeit abhängig. Für alle diese Ergebnisse waren in der Literatur keine Vergleichswerte zu finden. In der Bilanzberechnung ergab sich ein negativer Median von -1083 pmol/Behandlungsintervall mit einer breiten Streuung bis in den positiven Bilanzbereich. Mit einer medianen Vitamin B12-Zufuhr von ca. 929 pmol pro Behandlungsintervall lagen wir in der Studie deutlich unterhalb der empfohlenen parenteralen Zufuhr von 3689 pmol/d [9], was eine Erklärung für die negativen Bilanzen liefert. Dem gegenüber ist aber festzuhalten, dass die mediane Cyanocobalamin-Konzentration im Serum von anfänglich 947 pmol/l auf 973 pmol/l am Ende des Beobachtungszeitraums anstieg und alle gemessenen Werte innerhalb oder oberhalb des Referenzbereichs von 141-489 pmol/l [35] lagen.

4.8 Verluste und Clearance weiterer Substrate

Das von der Leber hergestellte Albumin ist das quantitativ wichtigste Serumprotein und spielt u. a. für den kolloidosmotischen Druck und den Transport von Medikamenten und endogenen Substanzen eine wichtige Rolle [35]. Albumin ließ sich in den ersten Dialysatprobenmessungen nicht nachweisen, weshalb eine weitere Bestimmung nicht durchgeführt wurde. Bei einer Molekülmasse von 66000 Da [35] ist bei dem Cutoff-Wert von 30000 Da [24] des in der Studie verwendeten Filters auch nicht von einer Dialyse bedingten Elimination auszugehen. Dies wird durch den Siebkoeffizient des Filters für Albumin in Höhe von 0,001 [24] bestätigt. Folglich sind bei CVVHD keine Dialyse assoziierten Albuminverluste zu verzeichnen. Nichts desto trotz liegen alle gemessenen Serum-Albuminkonzentrationen, sowohl am Anfang als auch am Ende der Beobachtungszeiträume, unterhalb des Referenzbereiches von 35-53 g/l, anfangs mit einem Median von 21 g/l und am Ende mit einem Median von 18 g/l.

Als bedeutendstes Endprodukt des Protein-Stickstoff-Stoffwechsels wird Harnstoff in der Leber gebildet und hauptsächlich über die Niere ausgeschieden [35]. Die Ausgangsharnstoffplasmaspiegel liegen bei unseren Studienpatienten mit einem Median von 18,1 mmol/l alle über dem Referenzbereich von 2,8-7,2 mmol/l [35], was sich durch die akute Nierenschädigung der Patienten erklären lässt. Dies war in der Studie von Uchino et al. auch der Fall, allerdings mit einem etwas geringeren medianen Wert von

15,0 mmol/l bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation [89]. Harnstoff zählt mit ca. 60 Da [34] zu den kleingewichtigen Molekülen (0-500 Da) und erreicht deshalb bei den meisten Filtern einen Siebkoeffizient von 0,9-1 [54]. Auf Grund dieser Tatsachen ließ sich eine mediane Exkretion von 602 mmol/d im Dialysat bestimmen. Mit zunehmender Filterstandzeit nimmt die tägliche Exkretion ab, von einem anfänglichen Median von 717 mmol/d auf 549 mmol/d. Als Grund für dieses Phänomen lassen sich die höheren Harnstoffplasmaspiegel zu Beginn der Behandlungszyklen im Vergleich zum Ende aufführen, die durch eine vorangehende krankheitsbedingte Akkumulation zustande kamen und durch die Dialysetherapie im Verlauf abnehmen. Dieser Erklärungsansatz wird zusätzlich durch die Tatsache unterstützt, dass die Differenz der medianen Harnstoff-Exkretion von Tag 1 auf Tag 2 deutlich größer ausfällt als von Tag 2 auf Tag 3 (151 mmol/d vs. 17 mmol/d). Eine filterbedingte Abnahme der Harnstoffexkretion, zum Beispiel durch Clotting, erscheint eher unwahrscheinlich, da sich bei einigen anderen Parametern eine entsprechende Abnahme nicht nachweisen lässt. Desweiteren zeigten Swartz et al. [84], dass der Siebkoeffizient von ca. 0,9 für Harnstoff und auch Kreatinin über drei Tage hinweg gleich bleibt. Eine Korrelation zwischen Harnstoffexkretion und Dialysedosis findet sich dagegen nicht. Die mediane Harnstoff-Clearance liegt in unserer Studie bei 34 ml/min und bleibt über die 72 h Dialyse fast konstant. Damit ist sie fast identisch mit der von Ricci et al. bestimmten Clearance von 35,7 ml/min, die sich ebenfalls unabhängig von der Zeit darstellte [76]. Ebenfalls stimmt sie mit den Ergebnissen von Swartz et al. überein, die eine Harnstoffclearance von 2 l/h publizierten [84]. Der abschließende mediane Plasmaharnstoffspiegel liegt mit 11,5 mmol/l deutlich unter dem Anfangsmedian und teilweise erreichten die Patienten sogar Werte im Referenzbereich.

Kreatinin ist ein harnpflichtiges Produkt des muskulären Energiestoffwechsels, wobei die Plasmakreatininkonzentration von Muskelmasse, Alter, Ernährung und Nierenfunktion abhängig ist [35]. Auf Grund der akuten Nierenschädigung der Studienpatienten lag die mediane Kreatininplasmakonzentration zu Beginn der Beobachtungszeiträume bei 280 µmol/l, wobei der maximale Einzelwert von 1021 µmol/l ca. das 10-fache des orientierenden Referenzbereichs von 60-120 µmol/l [35] betrug. Im Vergleich dazu lagen bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation die medianen Kreatininspiegel bei Uchino et al. mit 179 µmol/l [89] und bei Medve et al. mit 118 µmol/l [55] deutlich niedriger. Mit einer Molekülgröße von 113,1 Da [91] kann Kreatinin den Dialysefilter

problemlos passieren und erreicht in unserer Studie einen medianen Exkretionswert von 6893 µmol/d. Auch für Kreatinin nimmt die Exkretionsmenge mit zunehmender Filterstandzeit ab, wobei dies aus den selben Gründen wie bei Harnstoff am ehesten auf eine krankheitsbedingte Akkumulation und Dialysetherapie-bedingte Elimination zurückzuführen ist. Eine Abhängigkeit von der Dialysedosis ist ebenfalls nicht nachweisbar. Im Gegensatz zur Harnstoff-Clearance unterscheidet sich die in unserer Studie berechnete mediane Kreatinin-Clearance von 28 ml/min von den von Ricci et al. [76] angeführten 35,6 ml/min. Übereinstimmend ist allerdings die Kontinuität der Clearance über die Zeit hinweg. Der Erfolg der Dialysebehandlung zeigt sich in den Kreatininplasmaspiegeln am Ende des Beobachtungszeitraums. Der mediane Wert beträgt mit 130 µmol/l weniger als die Hälfte des Ausgangswertes und ein Teil der Patienten erreicht Werte im Referenzbereich.

Bilirubin, mit einer Molekülmasse von ca. 583 Da, entsteht durch den Hämabbau. Die größte Menge fällt dabei beim Abbau von Hämoglobin an und entspricht ungefähr 220 mg pro Tag. Weitere ca. 30 mg/d entstehen durch den Abbau anderer Hämoproteine, wie z. B. Myoglobin und Cytochrome, und im Rahmen der Hämbiosynthese. Das primär entstehende indirekte (unkonjugierte) Bilirubin ist auf Grund seiner hydrophoben Eigenschaft für den Transport im Blut an Albumin gebunden. Die Glucuronidierung in der Leber überführt dieses in das nunmehr wasserlösliche direkte (konjugierte) Bilirubin [66]. Die berechnete mediane Konzentration im Plasma am Anfang des Beobachtungszeitraums liegt bei 28,5 µmol/l, wobei jeder dieser 26 in die Berechnung einbezogenen Patienten oberhalb des Referenzbereichs von < 3,0 µmol/l [35] lag. Hierbei ist aber zu beachten, dass bei 13 nicht in der Berechnung berücksichtigten Patienten das direkte Bilirubin nicht bestimmt wurde, weil sich das Gesamtbilirubin im Normbereich befand. Ursachen für diese erhöhten Spiegel könnten zum einen Schädigungen der Erythrozyten und zum anderen die erhöhten Myoglobinspiegel sein, wodurch es über einen gesteigerten Hämabbau zu einem vermehrten Anfall an direktem Bilirubin kommt. Im Großteil der Dialysatproben (215 von 238) konnte direktes Bilirubin nachgewiesen und eine mediane Exkretionsrate von 12 µmol/d berechnet werden. Somit trifft die Schlussfolgerung, dass direktes Bilirubin über die Dialyse eliminiert wird, zwar zu, muss allerdings durch die Betrachtung der berechneten medianen Clearance von ca. 0 ml/min relativiert werden. Eine Korrelation der Exkretion mit der Filterstandzeit bzw. der

Dialysedosis zeigte sich nicht. In der Bestimmung der Konzentration des direkten Bilirubins im Plasma am Ende des Beobachtungszeitraums ist der Ausgangswert auf ungefähr das Doppelte in Höhe von 58,5 µmol/l angestiegen.

Myoglobin, mit einer Molekülmasse von 17800 Da [35], zählt zu den Hämoproteinen. Es ist am Sauerstoffstoffwechsel beteiligt und spielt v. a. bei der Versorgung von Myokard und Skelettmuskulatur eine wichtige Rolle [39]. Die mediane Myoglobinplasmakonzentration zu Beginn des Beobachtungszeitraums lag bei 1000 µg/l und damit über dem 13-fachen des Referenzbereichs von ca. 19-72 µg/l [35]. Zu erhöhten Myoglobinkonzentrationen im Blut kommt es durch eine Schädigung der Herz- und/oder Skelettmuskulatur nach ca. 1 bis 2 Stunden. Bei unserem Patientengut lassen sich die hohen Konzentrationen durch krankheitsinduzierte Ischämien bzw. traumatische Muskelschädigungen erklären. Für knapp die Hälfte der Dialysatproben konnten Werte innerhalb des Messbereichs bestimmt werden, für die anderen Proben lagen die Werte unterhalb des Messbereichs, mit Ausnahme eines Wertes, der oberhalb der oberen Messgrenze lag. Die mediane Exkretionsrate der im Messbereich gelegenen Werte lag bei 2037 µg/d bzw. 85 µg/h. Diese Exkretionsrate nimmt mit zunehmender Filterstandzeit von anfänglich 2322 µg/d auf 1164 µg/d ab. Ursächlich hierfür ist sicherlich eine krankheitsbedingte Freisetzung und Akkumulation des Myoglobins, die dann im Rahmen der Dialysetherapie deutlich reduziert wird, so dass eine mediane Plasmakonzentration am Ende des Beobachtungszeitraums von ca. einem Drittel des Ausgangswertes (342 µg/l) erreicht wird. Eine Abhängigkeit der Myoglobin-Exkretion von der Dialysedosis lässt sich dagegen nicht nachweisen. Die berechnete Clearance liegt bei 1 ml/min, wobei hier zu berücksichtigen ist, dass lediglich 22 Behandlungsintervalle in die Berechnungen einflossen. In der von Sorrentino et al. [81] durchgeführten Fallserie bei 6 Patienten mit Rhabdomyolyse wurde mit demselben Filter wie in unserer Studie bei Verwendung des GENIUS® Single-Pass-Systems eine deutlich höhere Myoglobin-Exkretion (0,54 g/h) und -Clearance (90,5 ml/min) nachgewiesen. Auch Premru et al. [67] konnten durch Hämodiafiltration mit high cut-off Membran eine deutlich höhere Myoglobin-Clearance (42-131 ml/min) bei Rhabdomyolysepatienten erreichen, so dass diese Unterschiede eventuell auf unterschiedlich hohe Myoglobinkonzentrationen im Patientenplasma zurückzuführen sein könnten. Dass sogar aber fulminante Rhabdomyolysen mit dem in unserer Studie verwendeten Dialyseverfahren bzw. -gerät erfolgreich behandelt und eine

dialysebedingte Reduktion der Plasmakonzentration um mehr als 10.000 µg/l möglich ist beschrieben Hafner et al. 2012 in einem Fallbericht [32].

Hämoglobin hat eine Molekülmasse von 64000 Da und zeigt deshalb lediglich eine glomeruläre Filtrierbarkeit von 3 % [48]. Freies Hämoglobin entsteht durch Hämolyse der Erythrozyten, ist toxisch und kann durch Ausfällung in den Glomeruli zu einer Niereninsuffizienz führen [35]. Alle Studienpatienten wiesen bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine erhöhte Konzentration des freien Hämoglobins im Plasma auf, wobei der mediane Wert bei 66 mg/l lag. Für 143 der 238 Behandlungsintervalle ergab die laborchemische Bestimmung der Konzentration des freien Hämoglobins im Dialysat die Aussage „< 20 mg/l“, wobei keine weitere bzw. exaktere Messung stattfand. Für die restlichen 95 Behandlungsintervalle liegen genauere Messergebnisse vor, die im Bereich von 2-26 mg/l liegen. In jedem dieser Behandlungsintervalle verlor der jeweilige Patient freies Hämoglobin über die Dialyse und die Berechnung der medianen Verlustrate ergab 493 mg/d. Diese zeigt sich unabhängig von Filterstandzeit und Dialysedosis. Die berechnete Clerancerate liegt bei 5 ml/min. Da die mediane Plasmakonzentration des freien Hämoglobins zum Ende des Beobachtungszeitraums (62 mg/l) nahezu identisch mit dem Ausgangswert war scheint sich eine durch den extrakorporalen Kreislauf bedingte gesteigerte Hämolyse [35] im Rahmen zu halten. Vergleichbare Studien bezüglich Verlusten von freiem Hämoglobin durch Citrate-CVVHD sind in der Literatur nicht zu finden.

4.9 Schlussfolgerung

Bei den Mineralstoffen Calcium, Magnesium und anorganischem Phosphat kommt es bei Citrate-CVVHD zu signifikanten Verlusten über das Dialysat. Für die Deckung des täglichen Calciumbedarfs können nicht ohne weiteres die Empfehlungen der Leitlinien zur parenteralen Ernährung Erwachsener übernommen werden. Aufgrund der Kontinuität des Nierenersatzverfahrens und der Citratantikoagulation ist eine deutlich höhere Tageszufuhr erforderlich, in unserer Studie im Schnitt 100 mmol Calcium/d. Aufgrund des Antikoagulationsverfahrens kann es zu einem vermehrten Calciumverlust bei gesteigerter Dialysedosis kommen, weshalb prinzipiell eine Laborkontrollen gestützte

Calciumsubstitution erfolgen sollte. Durch die Verwendung von Dialysierflüssigkeiten mit physiologischem Magnesiumgehalt können die dialyseassoziierten Magnesiumverluste deutlich reduziert werden. Hierdurch ist keine gesteigerte Magnesiumsubstitution bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie mehr erforderlich und die allgemeinen Empfehlungen von 4-12 mmol Magnesiumzufuhr pro Tag in den Guidelines zur parenteralen Ernährung Erwachsener können angewendet werden. Die Kombination aus phosphatfreier Dialysierflüssigkeit und phosphatreicher Ernährung ermöglicht die Korrektion der durch die akute Nierenschädigung verursachten Hyperphosphatämie. Dabei sollte eine tägliche Phosphatzufuhr im oberen Bereich der von den Guidelines zur parenteralen Ernährung Erwachsener empfohlenen Phosphatmenge von 10-30 mmol/d erfolgen. Dennoch ist insbesondere beim Einsatz phosphatfreier Dialysierflüssigkeiten eine regelmäßige Kontrolle der anorganischen Phosphatspiegel im Blut zur Verhinderung iatrogener Hypophosphatämien obligat.

Die Spurenelemente Kupfer und Zink werden über das Dialysat eliminiert. Die Kupferverluste waren in unserer Studie so gering, dass eine weitere Untersuchung mit einem sensitiveren Messverfahren für eine weitere Klärung erforderlich ist. Aufgrund der Angaben in der Literatur und der Tatsache, dass sich die Kupferplasmaspiegeln bei unseren Studienpatienten durch die Therapie nicht veränderten, sollte entsprechend der Leitlinie zur parenteralen Ernährung eine Kupfersubstitution von 4,7-18,8 µmol/d erfolgen. Demgegenüber konnten für Zink signifikante Dialyse assoziierte Verluste nachgewiesen werden, die eine über die Empfehlungen der Leitlinie zur parenteralen Ernährung (38-61 µmol Zink/d) hinausgehende Zinkzufuhr erforderlich machen und in unserer Studie bei medianen 86 µmol/d lagen. Aufgrund der großen Bandbreite der Bilanzen und dem Faktum, dass bestimmte Patientengruppen ggf. eine erhöhten Zinkbedarf aufweisen, sollte die Zinksubstitution durch regelmäßige Bestimmungen der Zinkkonzentration im Blut kontrolliert und ggf. adaptiert werden.

Die fettlöslichen Vitamine Retinol und Tocopherol werden bei der Citrate-CVVHD nicht über das Dialysat eliminiert. Für die wasserlöslichen Vitamine Folsäure und Cyanocobalamin zeigen sich dagegen signifikante dialysebedingte Verluste. Aufgrund unserer Bilanzberechnungen scheint die in den Guidelines zur parenteralen Ernährung empfohlene Tageszufuhrmenge von 600 µg/d ausreichend, so dass bei Citrate-CVVHD

keine zusätzliche Substitution erfolgen muss. Auch für Cyanocobalamin ist laut unseren Bilanzberechnungen keine zusätzliche Substitution zu der von den Leitlinien zur parenteralen Ernährung empfohlenen Menge von 3689 pmol/d erforderlich.

Bei den nutritiven Komponenten lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Verlustmenge und der Filterstandzeit erkennen. Bei Folsäure zeichnet sich zwar eine Abnahme der Verluste mit zunehmender Filterstandzeit ab, allerdings scheint dies ein durch die abnehmende Folsäurekonzentration im Blut verursachter Effekt zu sein. Desweiteren scheint es doch eher unwahrscheinlich, dass sich der Filter mit zunehmender Standzeit in der Art und Weise verändert, dass nur Folsäure nicht mehr im vollen Maße dialysiert wird. Folglich bleiben die Filtereigenschaften auch mit zunehmender Filterstandzeit bis 72 h erhalten.

Mit Ausnahme für Calcium zeichnet sich für kein nutritives Substrat eine Korrelation zwischen der Verlustmenge und der Dialysedosis ab. Diese Tendenz lässt sich durch eine gesteigerte Calcium-Chlorid-Substitution bei zunehmender Dialysedosis und daraus resultierendem größeren Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Dialysierflüssigkeit erklären. Folglich kann die nutritive Bedarfsermittlung ohne spezielle Berücksichtigung der Dialysedosis erfolgen. Die Bedarfsdeckung sollte für Calcium mit Hilfe laborchemischer Kontrollen sichergestellt werden.

5. Zusammenfassung

Die Citrate-CVVHD (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit Citratantikoagulation) stellt heut zu Tage eine wichtige Therapiemaßnahme bei der Behandlung der akuten Nierenschädigung, insbesondere auf Intensivstationen, dar. Ziel der Studie war es, die Dialysebehandlung assoziierten nutritiven Verluste zu quantifizieren und einen Zusammenhang mit der Filterstandzeit und der Dialysedosis zu untersuchen.

Die prospektive klinische Studie wurde auf einer operativen Intensivstation eines deutschen Universitätsklinikums durchgeführt. Dabei wurden 40 kritisch kranke Patienten mit Zustimmung und nach positivem Votum einer Ethikkommission in der Studie untersucht.

Nach Diagnosestellung einer akuten Nierenschädigung und der Indikationsstellung einer Nierenersatztherapie wurden alle Patienten in einem Zeitraum von 11 Monaten (12/2009 bis 10/2010) in die Studie aufgenommen. Daraufhin wurde eine Citrate-CVVHD-Therapie mit der multifiltrate CiCa® der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61346 Bad Homburg, Deutschland) eingeleitet. Der erste Behandlungszyklus bei jedem Patienten wurde mit einer Dosierung von 100 ml/h mit 2000 ml/h Blut-/Dialysatfluss durchgeführt, anschließend weitere Zyklen mit 80 ml/min mit 1500 ml/h und/oder 120 ml/min mit 2500 ml/h Blut-/Dialysatfluss. Die Zyklen von in der Regel 72 h Dauer wurden in Behandlungsintervalle à 24 h unterteilt und für jedes Behandlungsintervall eine repräsentative Dialysatprobe gemischt und eingefroren. Die gesammelten Proben wurden dann auf die entsprechenden Parameter laborchemisch untersucht. Parallel dazu wurden die Patientendaten, die Patientenkurven und die Dialyseprotokolle dokumentiert und anschließend ausgewertet. Die Analyse wurde in Zusammenschau aller Daten und Messergebnisse durchgeführt.

Bei den 13 Frauen und 27 Männern (medianes Alter 65 Jahre, medianes Gewicht 80 kg) wurden 238 Behandlungsintervalle mit insgesamt 5330 Stunden Behandlungszeit untersucht. Deren mediane Filterstandzeit lag bei 24 h und die mediane effektive Behandlungszeit betrug 22,68 h. Die Dialysen wurden mit einer medianen Dosis von 27 ml kg^{-1} h^{-1} durchgeführt. Die Dialyse assoziierten medianen Verluste pro Tag waren

für Calcium 97 mmol, für Magnesium 6 mmol, für anorganisches Phosphat 53 mmol, für Zink 46 µmol, für Folsäure 268 nmol und für Cyanocobalamin 2060 pmol. Für die Vitamine A und E ließen sich keine Verluste nachweisen, für Kupfer war unser Messverfahren vermutlich zu ungenau. Für Zink (49 µmol), Calcium (12 mmol) und Magnesium (3 mmol) waren die medianen Bilanzen positiv, für Vitamin B12 (-1083 pmol), Folsäure (-12 nmol) und Phosphat (-24 mmol) waren sie negativ.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei Citrate-CVVHD signifikante Verluste über das Dialysat für die Mineralstoffe Calcium, Magnesium und anorganisches Phosphat nachweisbar sind. Auf Grund des Antikoagulationsverfahrens ist eine tägliche Calciumzufuhr von ca. 100 mmol erforderlich, wobei regelmäßige Konzentrationsbestimmungen im Blut obligat sind. Bezüglich Magnesium und anorganischem Phosphat kann den allgemeinen Empfehlungen der Leitlinie zur parenteralen Ernährung Folge geleistet werden. Für eine adäquate Spurenelementzufuhr können für Kupfer die Guidelines zur parenteralen Ernährung befolgt werden, wogegen für Zink eine höhere Zufuhr als die empfohlene Menge erforderlich ist. Die fettlöslichen Vitamine Retinol und Tocopherol werden bei der Citrate-CVVHD nicht über das Dialysat eliminiert und somit sollte eine Leitlinien orientierte Substitution erfolgen. Die wasserlöslichen Vitamine Folsäure und Cyanocobalamin werden im Gegensatz dazu zwar eliminiert, dennoch ist die Substitution gemäß der Leitlinie zur parenteralen Ernährung ausreichend. Die Filtereigenschaften verändern sich über die Zeit von 72 h nicht, so dass es bei zunehmender Filterstandzeit nicht zu einer Abnahme der Verluste dieser nutritiven Komponenten kommt. Bei der Bedarfsermittlung dieser nutritiven Komponenten ist eine Berücksichtigung der Dialysedosis nicht erforderlich. Eine Ausnahme hiervon stellt auf Grund der Citratantikoagulation das Calcium dar, weshalb hier laborchemische Konzentrationskontrollen erfolgen sollten.

6. Literaturverzeichnis

1 Amanzadeh J, Reilly R F: Hypophosphatemia: an evidance-based approach to its clinical consequences and management. Nat Clin Pract Nephrol 2: 136-148 (2006)

2 ATN The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky P M, Zhang J H, O'Connor T Z, Chertow G M, Crowley S T, Choudhury D, FInkel K, Kellum J A, Paganini E, Schein R M H, Smith M W, Swanson K M, Thompson B T, Vijayan A, Watnick S, Star R A, Peduzzi P: Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. N Engl J Med 359: 7-20 (2008)

3 B. Braun (Hrsg.): Isotonische Natriumchlorid-Lösung – Gebrauchsinformation. (Stand: 01/2010)

4 B. Braun (Hrsg.): Präzision in der Injektion – Spritzen, Kanülen & Entsorgung im Überblick. Melsungen (Stand: 07/2010)

5 Bagshaw S M, George C, Dinu I, Bellomo R: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 23: 1203-1210 (2008)

6 Barckow D: Ursachen und Prognose des akuten Nierenversagens. Med Klin Intensivmed Notfmed 40: 343-349 (2003)

7 Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, Mehta R L, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8: R204-R212 (2004)

8 Berger M M, Shenkin A, Revelly J-P, Roberts E, Cayeux M C, Baines M, Chioléro R L: Copper, selenium, zinc and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. Am J Clin Nutr 80: 410-416 (2004)

9 Biesalski H K, Bischoff S C, Boehles H J, Muehlhoefer, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine: Water, electrolytes, vitamins and trace elements – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 7. Ger Med Sci 7: Doc21 (2009)

10 Bouman C S C, Oudemans-van Straaten H M, Tijssen J G P, Zandstra D F, Kesecioglu J: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. Crit Care Med 30: 2205-2211 (2002)

11 Brain M, Parkes S, Fowler P, Robertson I, Brown A: Calcium flux in continuous venovenous haemodiafiltration with heparin and citrate anticoagulation. Crit Care Resusc 13: 72-81 (2011)

12 Casaer M P, Mesotten D, Schetz M R C: Bench-to-bedside review: Metabolism and nutrition. Crit Care 12: 222 (2008)

13 Churchwell M D, Pasko D A, Btaiche I F, Jain J C, Mueller B A: Trace element removal during in vitro and in vivo continuous haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 22: 2970-2977 (2007)

14 Cruz D N, Ricci Z, Ronco C: Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. Crit Care 13: 211 (2009)

15 Cutts M W J, Thomas A N, Kishen R: Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: the importance of filter life. Intensive Care Med 26: 1694-1697 (2000)

16 Dörner K: Klinische Chemie und Hämatologie. 6. Auflage, Thieme, Stuttgart New-York, S. 189-190, 458, 528-545 (2006)

17 Druml W: Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. Kidney Int Suppl 72: 56-61 (1999)

18 Druml W, Kierdorf H P, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine: Parenteral nutrition in patients with renal failure – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 17. Ger Med Sci 7: Doc11 (2009)

19 Eachempati S R, Wang J C L, Hydo L J, Shou J, Barie P S: Acute Renal Failure in Critically Ill Surgical Patients: Persistent Lethality Despite New Modes of Renal Replacement Therapy. J Trauma 63: 987-993 (2007)

20 Fortin M-C, Amyot S-L, Geadah D, Leblanc M: Serum concentrations and clearances of folic acid and pyridoxal-5'-phosphate during venovenous continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med 25: 594-598 (1999)

21 Fresenius Kabi (Hrsg.): Sodium Citrate 4% W/V Natrii Citras 4% - Gebrauchsanweisung. S. 6

22 Fresenius Medical Care (Hrsg.): DIALYSE KOMPAKT – Über Erfindung, Erforschung und Erfolg der künstlichen Niere.

23 Fresenius Medical Care (Hrsg.): Gebrauchsanweisung Ultraflux® AV 400 S / 600S / 1000S – Kapillarhämofilter für die akute Nierenersatztherapie.

24 Fresenius Medical Care (Hrsg.): Ultraflux® AV 400S / AV 600S / AV 1000S – Dampfsterilisierte Hämofilter. (2005)

25 Fresenius Medical Care (Hrsg.): Temporäre Dialysekatheter – Lieferprogramm. (2007)

26 Fresenius Medical Care (Hrsg.): multiFiltrate – Technische Daten. (2009)

27 Fresenius Medical Care (Hrsg.): Lieferübersicht. (Stand: 12/2009)

28 Fresenius Medical Care (Hrsg.): CiCa-Dialysate K2 – Gebrauchsanweisung. (Stand: 09.02.2009)

29 Fresenius Medical Care (Hrsg.): multiFiltrate Gebrauchsanweisung. (Stand 5/07.09)

30 Gervasio J M, Garmon W P, Holowatyi M R: Nutrition Support in Acute Kidney Injury. Nutr Clin Pract 26: 374-381 (2011)

31 Gesellschaft Deutscher Chemiker (Hrsg.): http://dev.gdch.de/strukturen/fg/lm/ag/ernaehrung/stellungnahmen/vitamin.pdf, 21.06.2012

32 Hafner S, Ehrmann U, Jentzmik F, Klingler W, Georgieff M, Froeba G: Fulminant rhabdomyolysis after prolonged radical prostatectomy managed with continuous veno-venous haemodialysis, regional citrate anticoagulation, and a polysulphone high-flux filter. Br J Anaesth 108: 702-703 (2012)

33 Institute for Healthcare Improvement (Hrsg.): http://www.ihi.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Measures/IntensiveCareUnitMortalityRate.htm, 24.11.2010

34 Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (Hrsg.): http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/013010.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0, 28.06.2012

35 Institut für Klinische Chemie Universitätsklinikum Ulm (Hrsg.): http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis.html, 09.11.2010

36 Institut für Klinische Chemie Universitätsklinikum Ulm (Hrsg.): Datenbank Referenzwerte (Stand: 12/2010)

37 John S, Eckardt K-U: Renal replacement strategies in the ICU. Chest 132: 1379-1388 (2007)

38 Kane S D (Hrsg.): http://clincalc.com/IcuMortality/SAPSII.aspx, 18.07.2012

39 Kalbitzer H R, Petrides P E: Proteine. In: Löffler G, Petrides P E, Heinrich P C (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 79 (2007)

40 Kellum J A, Angus D C, Johnson J P, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble W T: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. Intensive Care Med 28: 29-37 (2002)

41 Kellum J A, Ronco C: Dialysis: Results of RENAL – what is the optimal CRRT target dose?. Nat Rev Nephrol 6: 191-192 (2010)

42 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2: 1-138 (2012)

43 Kindgen-Milles D: Akutes Nierenversagen – Die Behandlung des akuten Nierenversagens mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. In: Fresenius Medical Care (Hrsg.): Akut-Therapie-Systeme. S. 5-15, 22 (2004)

44 Klein C J, Moser-Veillon P B, Schweitzer A, Douglass L W, Reynolds H N, Patterson K Y, Veillon C: Magnesium, Calcium, Zinc, and Nitrogen Loss in Trauma Patients During Continuous Renal Replacement Therapy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 26: 77-92 (2002)

45 Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S: Physiologie. 5. Auflage, Thieme, Stuttgart, S. 224 (2005)

46 Köhrle J, Petrides P E: Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: Löffler G, Petrides P E, Heinrich P C (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 855 (2007)

47 Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, Zimmermann J E: APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 13: 8818-829 (1985)

48 Kurtz A: Funktion der Nieren und Regulation des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts. In: Löffler G, Petrides P E, Heinrich P C (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 896 (2007)

49 Kutsogiannis D J, Gibney R T N, Stollery D, Gao J: Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. Kidney Int 67: 2361-2367 (2005)

50 Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F: A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA 270: 2957-2963 (1993)

51 Löffler G: Stoffwechsel von Phosphoglyceriden, Sphingolipiden und Cholesterin. In: Löffler G, Petrides P E, Heinrich P C (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 573-574 (2007)

52 Löffler G, Brigelius-Flohé R: Vitamine. In: Löffler G, Petrides P E, Heinrich P C (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 684 (2007)

53 Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Pharmakologie und Toxikologie. 16. Auflage, Thieme, Stuttgart New-York, S. 178-179 (2006)

54 Maursetter L, Kight C E, Mennig J, Hofmann R M: Review of the Mechanism and Nutrition Recommendations for Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. Nutr Clin Pract 26: 382-390 (2011)

55 Medve L, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek Z, Bencsik G, Kanizsai P, Gondos T: Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. BMC Nephrol 12: 43 (2011)

56 Mehta R L, McDonald B, Gabbai F B, Pahl M, Pascual M T A, Farkas A, Kaplan R M, Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. Kidney Int 60: 1154-1163 (2001)

57 Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, Molitoris B A, Ronco C, Warnock D G, Levin A, Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 11: R31 (2007)

58 Mitchell A, Daul A E, Beiderlinden M, Schäfers R F, Heemann U, Kribben A, Peters J, Philipp T, Wenzel R R: A new system for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis (CVVHD). Clin Nephrol 59: 106-114 (2003)

59 Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet J-L, Dubois B, Damas P: Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. Intensive Care Med 30: 260-265 (2004)

60 Morgera S, Haase M, Rückert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, Vergas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Pohlmeier R, Neumayer H-H: Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Hemodialysis – Acid-Base and Electrolyte Balance at an Increased Dose of Dialysis. Nephron Clin Pract 101: c211-c219 (2005)

61 Morgera S: Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca® – Grundlagen und klinische Durchführung. Fresenius Medical Care, S. 6-10 u. 22-23 (2009)

62 Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer H-H: A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. Crit Care Med 37: 2018-2024 (2009)

63 Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-Acquired Renal Insufficiency. AM J Kidney Dis 39: 930-936 (2002)

64 National Institute of Standards and Technology – U.S. Department of Commerce (Hrsg.): http://physics.nist.gov/cgi-bin/Compositions/stand_alone.pl?ele=&ascii=html&isotype=some, 14.07.2012

65 Olbricht C J, Huxmann-Nägeli D, Bischoff H: Substitutionslösungen zur kontinuierlichen Hämofiltration. Anasth Intensivther Notfallmed 25: 164-167 (1990)

66 Petrides P E: Häm und Gallenfarbstoffe. In: Löffler G, Petrides P E, Heinrich P C (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, Heidelberg, S. 621-624 (2007)

67 Premru V, Kovač J, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R: High Cut-Off Membrane Hemodiafiltration in Myoglobinuric Acute Renal Failure: A Case Series. Ther Apher Dial 15: 287-291 (2011)

68 Prowle J R, Schneider A, Bellomo R: Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care 25: 207 (2011)

69 Radiometer GmbH (Hrsg.): Referenzbereichsliste.

70 Radiometer Medical ApS (Hrsg.): ABL800 FLEX Referenzhandbuch ab Software-Version 4.12. Brønshøj, Denmark (2005)

71 Radiometer Medical ApS (Hrsg.): ABL800 FLEX – Technische Daten. Brønshøj, Denmark (2006)

72 Radiometer Medical ApS (Hrsg.): safePICO Probennehmer zur Aspiration – Bedienanleitung. Brønshøj, Denmark (2007)

73 Radiometer Medical ApS (Hrsg.): ABL800 FLEX Bedienerhandbuch – ab Software-Version 6.00. Brønshøj, Denmark (2008)

74 Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: Duale Reihe Biochemie. Thieme, Stuttgart, S. 272, 274-277, 279-281, 293-298, 311-313 (2008)

75 RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S: Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. N Engl J Med 361: 1627-1638 (2009)

76 Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, D'amico G, Rossi S, Alessandri E, Rocco M, Pietropaoli P: Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. Crit Care 10: R67 (2006)

77 Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. Lancet 355: 26-30 (2000)

78 Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin P Y: Adding dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. Kidney Int 70: 1312-1317 (2006)

79 Scurlock C, Raikhelkar J, Mechanick J I: Impact of new technologies on metabolic care in the intensive care unit. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 12: 196-200 (2009)

80 Serag-Wiessner (Hrsg.): Calciumchlorid 1 normal (0,5M) Infusionslösungskonzentrat – Gebrauchsinformation und Fachinformation. (Stand: 03/2008)

81 Sorrentino S A, Kielstein J T, Lukasz A, Sorrentino J-N, Gohrbandt B, Haller H, Schmidt B M W: High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. Crit Care Med 39: 184-186 (2011)

82 Story D A, Ronco C, Bellomo R: Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med 27: 220-223 (1999)

83 Suter P M: Checkliste Ernährung. 3. Auflage, Thieme, Stuttgart New-York, S. 117 (2008)

84 Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B: Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. Clin Nephrol 61: 134-143 (2004)

85 Tan H K, Uchino S, Bellomo R: Electrolyte Mass Balance During CVVH: Lactate vs. Bicarbonate-Buffered Replacement Fluids. Ren Fail 26: 149-153 (2004)

86 Tolwani A J, Campbell R C, Stofan B S, Lai K R, Oster R A, Wille K M: Standard versus High-Dose CVVHDF for ICU-Related Acute Renal Failure. J Am Soc Nephrol 19: 1233-1238 (2008)

87 Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, Thadhani R, Gill J: Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 7: 25 (2009)

88 Uchino S, Fealy N, Morimatsu H, Bellomo R: Continuous ist not continuous: the incidence and impact of circuit “down-time” on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. Intensive Care Med 29: 575-578 (2003)

89 Uchino S, Kellum J A, Bellomo R, Doig G S, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute Renal Failure in Critically Ill Patients – A Multinational, Multicenter Study. JAMA 294: 813-818 (2005)

90 Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum J A: Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Intensive Care Med 33: 1563-1570 (2007)

91 Universitätsklinikum Jena (Hrsg.): http://www.idir.uniklinikum-jena.de/kreatinin_clearance.html, 29.06.2012

92 Vesconi S, Cruz D N, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, Mariano F, Formica M, Marchesi M, René R, Livigni S, Ronco C, DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group): Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. Crit Care 13: R57 (2009)

93 Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessement) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 22: 707-710 (1996)

94 Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P M, Sprung C L, Colardyn F, Blecher S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of amulticenter, prospective study. Crit Care Med 26: 1793-1800 (1998)

95 Wooley J A, Btaiche I F, Good K L: Metabolic and Nutritional Aspects od Acute Renal Failure in Critically Ill Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy. Nutr Clin Pract 20: 176-191 (2005)

96 Zappitelli M, Juarez M, Castillo L, Coss-Bu J, Goldstein S L: Continuous renal replacement therapy amino acid, trace metal and folate clearance in critically ill children. Intensive Care Med 35: 698-706 (2009)

Anhang 1

ulm university universität **uulm** Ethikkommission

Universität Ulm • Ethikkommission • 89069 Ulm

Herrn
Prof. Dr. K. Träger
Klinische Anästhesiologie
Sektion Operative Intensivmedizin
Steinhövelstraße 9
89075 Ulm

Vorsitz: Prof. Dr. U.B. Brückner
Geschäftsstelle: Iris Seitz

Hausadresse:
Helmholtzstraße 20 (Oberer Eselsberg)
89081 Ulm
Telefon: +49 - (0)731 - 500-22052
Telefax: +49 - (0)731 - 500-22036
Email: ethik-kommission@uni-ulm.de
http://www.uni-ulm.de/ethikkommission/

Unser Zeichen	Durchwahl	Datum
312/09 – UBB/se.	22052	10.12.2009

n/an die Mitglieder der Ethikkommission der Universität Ulm

Antrag-Nr. 312/09 — Verlust nutritiver Komponenten, Vitamine und Spurenelemente bei CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) mit Zitrat-CVVHD (Continuous veno-venous Hemodialysis) unter unterschiedlichen Dosierungen

Sehr geehrter Herr Kollege Träger,

bei dem oben genannten Forschungsprojekt handelt es sich ausschließlich um wissenschaftliche Untersuchungen an Proben aus dem Dialysat nach kontinuierlicher Nierenersatztherapie zur Analyse verschiedener Komponenten.

Der für die Untersuchungen notwendige Übereignungsvertrag entspricht den Empfehlungen der Ethikkommission der Universität Ulm. Weiterhin geben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis, nachdem sie über Zweck und Inhalt der Untersuchung schriftlich informiert wurden.

Damit wird die Bewertung durch die Ethikkommission der Universität Ulm mit einer zustimmenden Stellungnahme abgeschlossen. Es bestehen keine ethisch begründbaren Bedenken gegen die Durchführung der geplanten Untersuchungen.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethikkommission betrifft diese Bewertung nur die *berufsethische und berufsrechtliche Beurteilung* der Konzeption, der geplanten Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projekts sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung.

Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt uneingeschränkt beim Projektleiter und den daran Mitwirkenden.

- Bitte teilen Sie uns jede Änderung in der Konzeption des Projekts mit. Es muss dann geklärt werden, ob die Beurteilung der Ethikkommission noch Bestand hat.
- Die Ethikkommission der Universität Ulm geht davon aus, dass nicht-ärztliche Mitarbeiter speziell auf Verschwiegenheit verpflichtet werden.
- Außerdem benötigt die Ethikkommission eine zeitnahe Nachricht über den Abschluss des Projekts und einen Bericht mit Mitteilung der gewonnenen Erkenntnisse.

Für die Ethikkommission der Universität Ulm

Prof. Dr. med. U.B. Brückner
Vorsitzender

Mitglieder der Kommission: Prof. Dr. U.B. Brückner (Vorsitz), Prof. Dr. J. Högel, Prof. Dr. P. Kern, Frau Prof. Dr. J. Kirchheiner, Dr. M. Kölch, Dr. iur. H.-D. Lippert (Stellv. Vorsitz), Prof. Dr. H. Schrezenmeier, Frau Prof. Dr. H. Suger-Wiedeck, Pfarrerin S. Thumm-Reutter

Anhang 2

Universitätsklinikum Ulm

Universitätsklinikum, Sektion Operative Intensivmedizin
Steinhövelstraße 9, D-89075 Ulm

Universitätsklinik für Anästhesiologie

Abteilung Klinische Anästhesiologie
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. M. Georgieff

Sektion Operative Intensivmedizin

Prof. Dr. Karl Träger

Steinhövelstraße 9
D-89075 Ulm (Donau)
Telefon (0731) 500 - 60224
Telefax (0731) 500 - 60052
E-Mail karl.traeger@uni-ulm.de

STUDIENINFORMATION

Titel der Studie:
Verlust von nutritiven Komponenten, Vitaminen und Spurenelementen bei CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) mit Zitrat-CVVHD (Continuous veno-venous Hemodialysis) unter unterschiedlichen Dosierungen.

Sehr geehrte Patientin / Sehr geehrter Patient

Ein akutes Nierenversagen kann bei 10 bis 23 % der Intensivpatienten auftreten und erfordert in ca. 70 % der Fälle eine Nierenersatztherapie. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie mittels kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse mit Zitratantikoagulation (CVVHD = Continuous Veno-Venous Hemodialysis) stellt hierfür eine adäquate Methode dar und wird im Universitätsklinikum Ulm angewandt.
Durch die Dialyse werden natürlich nicht nur schädliche Substanzen aus dem Blut entfernt, sondern auch Nährstoffe, Vitamine und Spurenelemente. Wie umfangreich dieser Verlust bei dieser Zitrat-CVVHD genau ist wurde aber bis jetzt nicht wissenschaftlich belegt. Entsprechende Daten sind allerdings die Voraussetzung entsprechende Verluste ggf. adäquat ersetzten zu können.
Auf Grund Ihres Krankheitszustandes ist/war es bei Ihnen erforderlich eine entsprechende Therapie durchzuführen. Zur Dialyse wird eine Dialysierflüssigkeit verwendet, die die Schadstoffe, aber auch Nährstoffe, Vitamine und Spurenelemente aus Ihrem Blut aufnimmt. Dieses entstehende Dialysat wird anschließend entsorgt.
In dieser Studie wollen wir aus dem entstehenden Dialysat, bevor es entsorgt wird, Proben entnehmen und im Labor auf die oben beschriebenen Komponenten analysieren lassen. Zusätzlich werden wir Ihre krankheitsspezifischen Daten in anonymisierter Form in Zusammenhang mit diesen Ergebnissen stellen.
Folglich ist der einzige Aufwand den Sie mit einer Teilnahme an der Studie haben die Erteilung der Einwilligungserklärungen zur Teilnahme. Richtlinien des Datenschutzes werden selbstverständlich eingehalten. Wir weisen darauf hin, dass die Teilnahme an der Studie absolut freiwillig ist und Daten nur in anonymisierter Form verwendet werden.
Die Teilnahme an der Studie ist für Sie absolut risikolos, da wir lediglich Abfallprodukte untersuchen und keinerlei invasiver Maßnahmen an Ihnen für die Studie durchgeführt werden.

FREIWILLIGKEIT:

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Alle bis dahin erhobenen Daten und Proben werden vernichtet.

ERREICHBARKEIT DES PROJEKTLEITERS:

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit folgenden Ansprechpartner unter der Telefonnummer erreichen:

Prof. Dr. Träger, 0731 - 500 60224

VERSICHERUNG:

Während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt genießen Sie Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen.

Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf die Untersuchung zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem Projektleiter.

SCHWEIGEPFLICHT/DATENSCHUTZ:

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Soweit es zur Kontrolle der korrekten Datenerhebung erforderlich ist, dürfen autorisierte Personen (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

.....

Datum Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

Universitätsklinikum Ulm

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Name der Studie:
Verlust nutritiver Komponenten, Vitamine und Spurenelemente bei CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) mit Zitrat-CVVHD (Continuous veno-venous Hemodialysis) unter unterschiedlichen Dosierungen.

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten hat mir Dr. ..... ausreichend erklärt.
Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten.
Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.
Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
(Name des Patienten)

....
Ort, Datum (Unterschrift des Probanden)

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....
(Name des Patienten)

....
Ort, Datum (Unterschrift des Probanden)

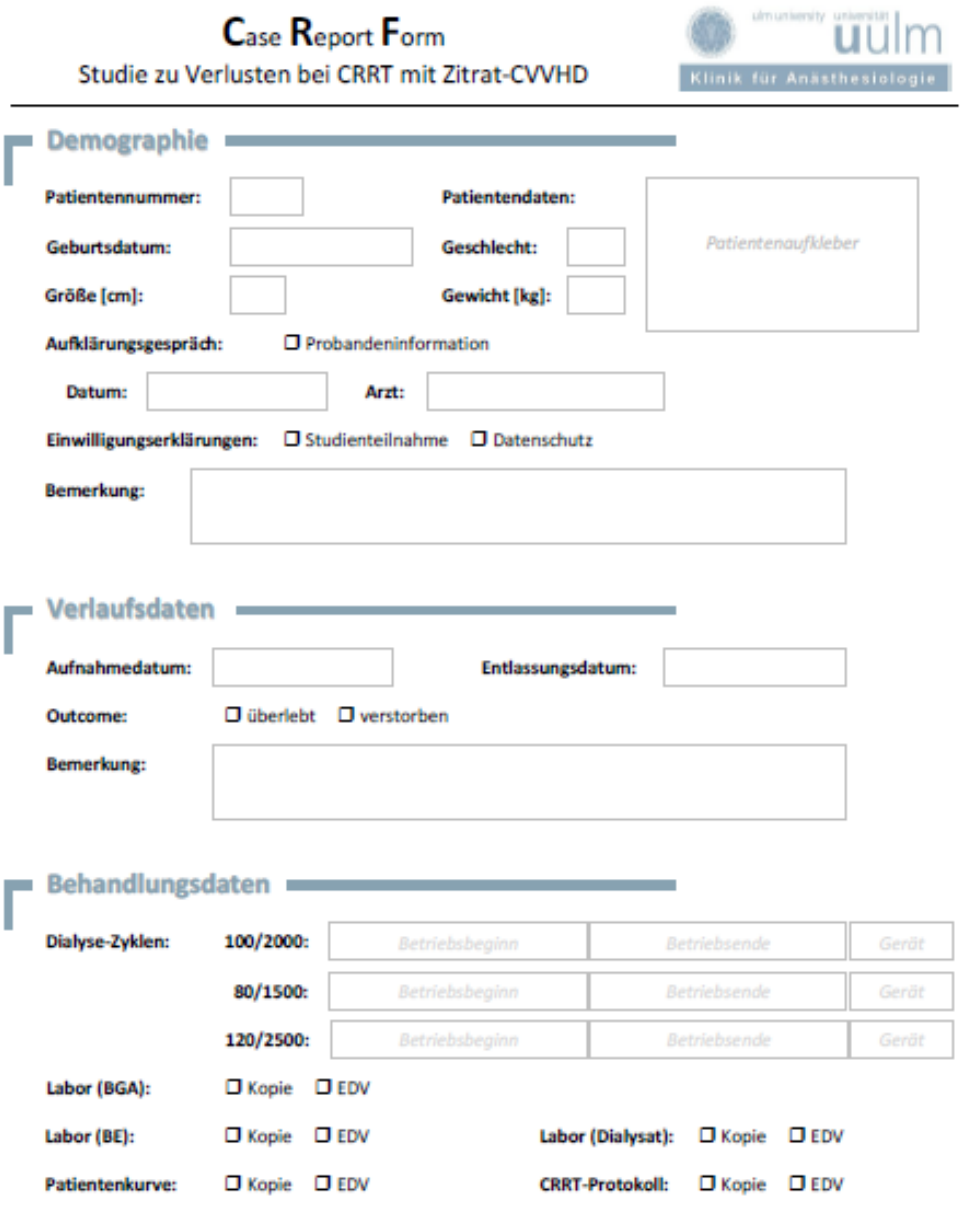
Universitätsklinikum Ulm
Anstalt des Öffentlichen Rechts
Sitz Ulm
UST-ID-Nummer DE147040060

Vorsitzender des Aufsichtsrates: Hartmut Schiede
Vorstand: Prof. Dr. Reinhard Marre (Vorsitzender),
Rainer Schoppik (Stellv.), Prof. Dr. Guido Adler,
Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin, Anne Marie Eisenschink

Baden-Württembergische Bank Ulm
Kto.-Nr. 7439500404, BLZ 600 501 01
IBAN: DE33 6005 0101 7439 5004 04
BIC: SOLADEST

Sparkasse Ulm
Kto.-Nr. 106478, BLZ 630 500 00
IBAN: DE16 6305 0000 0000 1064 78
BIC: SOLADES1ULM

Anhang 3



Case Report Form

Studie zu Verlusten bei CRRT mit Zitrat-CVVHD

uulm university universität ulm
Klinik für Anästhesiologie

Demographie

Patientennummer: ☐ **Patientendaten:** Patientenaufkleber

Geburtsdatum: ☐ **Geschlecht:** ☐

Größe [cm]: ☐ **Gewicht [kg]:** ☐

Aufklärungsgespräch: ☐ Probandeninformation

Datum: ☐ **Arzt:** ☐

Einwilligungserklärungen: ☐ Studienteilnahme ☐ Datenschutz

Bemerkung: ☐

Verlaufsdaten

Aufnahmedatum: ☐ **Entlassungsdatum:** ☐

Outcome: ☐ überlebt ☐ verstorben

Bemerkung: ☐

Behandlungsdaten

Dialyse-Zyklen:				
	100/2000:	Betriebsbeginn ☐	Betriebsende ☐	Gerät ☐
	80/1500:	Betriebsbeginn ☐	Betriebsende ☐	Gerät ☐
	120/2500:	Betriebsbeginn ☐	Betriebsende ☐	Gerät ☐

Labor (BGA): ☐ Kopie ☐ EDV

Labor (BE): ☐ Kopie ☐ EDV **Labor (Dialysat):** ☐ Kopie ☐ EDV

Patientenkurve: ☐ Kopie ☐ EDV **CRRT-Protokoll:** ☐ Kopie ☐ EDV

Case Report Form

Studie zu Verlusten bei CRRT mit Zitrat-CVVHD

uulm
Klinik für Anästhesiologie

Patientenkennzahlen

Diagnose(n):

Ursache(n) ANV:

Scores: SAPS II: ☐ EDV SOFA: ☐ EDV APACHE II: ☐ EDV

Sonstiges

Bemerkungen:

Bearbeitungsstatus

Dossier abgeschlossen:	*Datum*	*Unterschrift*
EDV abgeschlossen:	*Datum*	*Unterschrift*

Anhang 4

Checkliste Blutentnahme

Studie zu Verlusten bei CRRT mit Zitrat-CVVHD

ulm university universität uulm
Klinik für Anästhesiologie

Patientendaten

Patientennummer: ☐ **Patientendaten:** *Patientenaufkleber*

Blutentnahmen

Blut-/Dialysatfluss 100/2000

Ausgangssituation		Ende Tag 1 (24h)		Ende Tag 2 (48h)		Ende Tag 3 (72h)	
Datum		*Datum*		*Datum*		*Datum*	
Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend
Bilirubin direkt Albumin Myoglobin Freies Hb	☐ angefordert ☐ vorliegend					Bilirubin direkt Albumin Myoglobin Freies Hb	☐ angefordert ☐ vorliegend
Vitamin A Vitamin E Zink Kupfer Vitamin B12 Folsäure Vitamin B1 Vitamin B6	☐ angefordert ☐ vorliegend						

Hinweis: Als Analysegrundlage dient jeweils die Blutprobe für das tägliche Routinelabor um 5.00 Uhr

Laborergebnisse des gesamten 1. Zyklus: ☐ Kopie ☐ EDV

Checkliste **B**lutentnahme

Studie zu Verlusten bei CRRT mit Zitrat-CVVHD

ulm university universität **uulm**

Klinik für Anästhesiologie

Blut-/Dialysatfluss 80/1500

Ausgangssituation		Ende Tag 1 (24h)		Ende Tag 2 (48h)		Ende Tag 3 (72h)	
Datum		*Datum*		*Datum*		*Datum*	
Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend
Bilirubin direkt Albumin Myoglobin Freies Hb	☐ angefordert ☐ vorliegend					Bilirubin direkt Albumin Myoglobin Freies Hb	☐ angefordert ☐ vorliegend

Hinweis: Als Analysegrundlage dient jeweils die Blutprobe für das tägliche Routinelabor um 5.00 Uhr

Laborergebnisse des gesamten 2. Zyklus: ☐ Kopie ☐ EDV

Blut-/Dialysatfluss 120/2500

Ausgangssituation		Ende Tag 1 (24h)		Ende Tag 2 (48h)		Ende Tag 3 (72h)	
Datum		*Datum*		*Datum*		*Datum*	
Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend	Calcium Magnesium Phosphat anorg. Harnstoff Kreatinin	☐ angefordert ☐ vorliegend
Bilirubin direkt Albumin Myoglobin Freies Hb	☐ angefordert ☐ vorliegend					Bilirubin direkt Albumin Myoglobin Freies Hb	☐ angefordert ☐ vorliegend
						Vitamin A Vitamin E Zink Kupfer Vitamin B12 Folsäure Vitamin B1 Vitamin B6	☐ angefordert ☐ vorliegend

Hinweis: Als Analysegrundlage dient jeweils die Blutprobe für das tägliche Routinelabor um 5.00 Uhr

Laborergebnisse des gesamten 3. Zyklus: ☐ Kopie ☐ EDV

Anhang 5

Checkliste Patientenkurve

Studie zu Verlusten bei CRRT mit Zitrat-CVVHD

ulm university universität ulm
Klinik für Anasthesiologie

Patientendaten

Patientennummer: ☐ **Patientendaten:** Patientenaufkleber

Patientenkurve

	1. Zyklus (100/2000)			2.Zyklus (80/1500)			3.Zyklus (120/2500)		
Kopie Patientenkurve	☐Kopie	☐Kopie	☐Kopie	☐Kopie	☐Kopie	☐Kopie	☐Kopie	☐Kopie	☐Kopie
Input Nährlösungen enteral Nährlösungen parenteral Vitamine Insulin Calcium-Lösungen Glucose-Lösungen Kalium-Lösungen Phosphat-Lösungen Magnesium-Lösungen Bikarbonat-Lösungen	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV
Blutprodukte Erythrozytenkonzentrate (EK) Thrombozytenkonzentrate (TK) Fresh Frozen Plasma (FFP) Humanalbumin (HA)	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV
Output Katheterurin Ultrafiltration Dialyse	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV
Rahmenbedingungen	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV	☐EDV
Respiration: S = Spontanatmung, B = Beatmung	☐S ☐B	☐S ☐B	☐S ☐B	☐S ☐B	☐S ☐B	☐S ☐B	☐S ☐B	☐S ☐B	☐S ☐B
Katecholamine: J = Ja, N = Nein	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N
Corticosteroide: J = Ja, N = Nein	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N	☐J ☐N

Patientenkurve(gesamt): ☐ Kopie ☐ EDV

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich natürlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Karl Träger für seine unermüdliche Unterstützung und Geduld bedanken. Er schaffte eine angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, leitete mich auf meinem Weg, gab mir Unterstützung wo immer ich sie brauchte und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Desweiteren gilt mein Dank dem ganzen Team der anästhesiologischen Intensivstation. Frau Prof. Dr. med. Suger-Wiedeck, die mir die Durchführung in ihrer Sektion ermöglichte. Dr. Stahl für die Übernahme der weiteren Betreuung vor Ort und allen anderen Stationsärzten, die mich bei der Rekrutierung und Durchführung der Studie unterstützten. Ein ganz großes Dankeschön möchte ich auch insbesondere dem Pflegepersonal aussprechen, ohne dessen Hilfe die Umsetzung der Studie nicht möglich gewesen wäre. Auch allen anderen des Teams sei an dieser Stelle explizit gedankt. Aber nicht nur für die erbrachten Leistungen möchte ich mich herzlichst bedanken, sondern auch für die schönen Momente, den gemeinsamen Spaß, die nächtlichen Unterhaltungen und Gespräche.

Auch bei Dr. med. Steinbach und seinem Team von der Klinischen Chemie möchte ich mich für die labortechnische Beratung und die Analyse der vielen Dialysatproben bedanken.

Dem nuklearmedizinischen Stuhlkreis, den Verwaltungsmitarbeiterinnen, den MTRA und den ärztlichen Mitarbeitern möchte ich an dieser Stelle auch danken, insbesondere Frau Orth für die Betreuung und Frau Horn-Korge und Frau Volkhardt für die Gespräche.

Dr. rer. nat. Alexander Raschke sei für die EDV-technische Beratung gedankt.

Ein ganz großes Dankeschön gilt meiner Familie und meiner Freundin für ihre Unterstützung und vor allem ihr Verständnis.

Auch allen die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und jetzt nicht explizit erwähnt worden sind, sei an dieser Stelle herzlichst gedankt.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.