

Aus dem
CharitéCentrum 13 für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt

Habilitationsschrift

Die Bestimmung des absoluten Blutvolumens bei chronischen Hämodialysepatienten in der klinischen Praxis

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Nephrologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Susanne Kron

Eingereicht: August 2018
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Girndt
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Helmut Geiger

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1 Volumenmanagement bei chronischer Hämodialysebehandlung	4
1.2 Methodische Probleme der Bestimmung des Blutvolumens bei Dialysepatienten	5
1.3 Veränderung des relativen des Blutvolumens während der Dialyse	6
1.4 Möglichkeiten der nicht-invasiven Bestimmung des absoluten Blutvolumens während der Dialysebehandlung	8
1.5 Aufgabenstellung	9
2. Eigene Arbeiten	10
2.1 Eine einfache und praktikable Methode zur Bestimmung des absoluten Blutvolumens in der klinischen Praxis	10
2.2 Bestimmung des kritischen Blutvolumens für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen	20
2.3 Vermeidbarkeit von volumenbedingten intradialytischen Komplikationen unter Kontrolle des absoluten Blutvolumens	27
2.4 Zusammenhang zwischen Ultrafiltration und Refilling	36
2.5 Intradialytische Komplikationen werden nicht durch unzureichendes Refilling verursacht	45
3. Diskussion	52
4. Zusammenfassung	58
5. Literaturverzeichnis	61
Danksagung	72
Erklärung	73

Abkürzungen

AUC	Area under the ROC curve
BVM	Blutvolumen-Monitor
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
RBV	relatives Blutvolumen
ROC	Receiver-operator-characteristics
UF	Ultrafiltration

1. Einleitung

1.1 Volumenmanagement bei chronischer Hämodialysebehandlung

Neben der Entgiftung ist die Aufrechterhaltung eines weitgehend ausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes eine der beiden Hauptfunktionen der chronischen Hämodialysebehandlung [1].

Für den Einfluss der Volumen-Kontrolle auf die Lebenserwartung von chronischen Dialysepatienten besteht eine deutlich stärkere Evidenz als für die Detoxikationsdosis [1]. Somit stellt ein ausgeglichener Flüssigkeitshaushalt den wichtigsten prognosebestimmenden Faktor für den chronischen Dialysepatienten dar.

Zentrale Zielgröße des Volumenmanagement bei der Dialysebehandlung ist das Blutvolumen des Patienten. Aufgrund der fehlenden oder stark reduzierten Urinausscheidung kumuliert die Flüssigkeit zwischen den Dialysebehandlungen, muss aber innerhalb weniger Stunden der Dialysebehandlung wieder entfernt werden. Dadurch unterliegt das Blutvolumen bei Dialysepatienten zum Teil extremen Schwankungen.

Sowohl ein Zuviel als auch ein Zuwenig an Blutvolumen können gravierende Komplikationen verursachen. Eine Volumenüberladung führt zu einer Belastung des Herz-Kreislauf-Systems, zur Hypertonie, links-ventrikulärer Hypertrophie und zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [2-5].

Wird andererseits das Blutvolumen während der Dialyse zu stark reduziert, kommt es zu intradialytischen Komplikationen [6]. Der volumen-bedingte Blutdruckabfall, verbunden mit Symptomen wie Unwohlsein, Schwäche, Bewusstseinsverlust, Krämpfen, Übelkeit oder Erbrechen, stellt die häufigste Komplikation während der Dialysebehandlung dar. Jeder dritte HD-Patient ist innerhalb eines Vierteljahres mindestens einmal davon betroffen [7]. Die Häufigkeit der intradialytischen Hypotension wird je nach Definition [8] und Dialyseeinrichtung [9] unterschiedlich hoch angegeben. In einer Analyse von ca. 45 000 Dialysebehandlungen traten während 17 % der Behandlungen intradialytische Hypotensionen auf. Die Häufigkeit schwankte in den beteiligten Zentren zwischen 11 und 26 % [9].

Patienten mit gehäuften intradialytischen Komplikationen haben damit nicht nur eine schlechtere Lebensqualität, sondern auch gehäufte kardiovaskuläre Komplikationen, häufigere Krankenhausaufenthalte und ein schlechteres Überleben [7-10]. Ursächlich führen Blutdruckabfälle zu einer Störung der Mikrozirkulation, zur Hypoxie und schließlich zu Endorganschäden, insbesondere am Myokard [11, 12].

Eine besonders schlechte Prognose haben Patienten, die zwischen den Dialysen zu viel Volumen einlagern, so dass während der Dialyse sehr viel Flüssigkeit entzogen werden muss [13], oft um den Preis von intradialytischen Komplikationen. Bei ihnen gestaltet sich das Volumenmanagement zu einer besonderen Herausforderung. Bei

diesen Patienten, die sich ständig zwischen Volumenüberladung und dem Stress der aggressiven Flüssigkeitsentfernung befinden, wären klinische und technische Innovationen zur besseren Abschätzung des aktuellen Volumenstatus besonders hilfreich [14].

Gegenwärtig basiert das Flüssigkeitsmanagement bei Dialysepatienten in der klinischen Praxis im Wesentlichen immer noch auf einer subjektiven Einschätzung des Volumenstatus als sogenanntes Trockengewicht [15-17]. Das Konzept des Trockengewichtes ist so alt wie die Dialysebehandlung selbst und ist mit der Zeit ständig weiterentwickelt worden [15]. Es wird definiert als das niedrigste postdialytische Gewicht, das der Patient tolerieren kann, ohne dass intradialytische Symptome oder Hypotensionen auftreten. Gleichzeitig sollen keine Zeichen der Volumenüberladung vorliegen und der Blutdruck sollte annähernd normal sein [16]. Im Prinzip ist diese Definition klar und eindeutig. Dennoch ergeben sich in der Praxis immer wieder Schwierigkeiten. Ein Patient kann sowohl Zeichen einer Volumenüberladung und einer Volumendepletion gleichzeitig aufweisen [17]. Die Behandlung mit Antihypertensiva macht die Einschätzung des Trockengewichtes noch schwieriger [15]. Durch saisonale Veränderungen von Fett- und Muskelmasse muss das Trockengewicht einem ständigen Anpassungsprozess unterzogen werden, der einer genauen und regelmäßigen Untersuchung des Patienten bedarf. Diese erfolgt jedoch in der alltäglichen Routine leider nicht immer ausreichend [17].

Deshalb kommt es in der Praxis häufig zu Fehleinschätzungen, woraus intradialytische Komplikationen resultieren können. Vergleicht man das nach klinischen Kriterien festgesetzte Trockengewicht mit den Ergebnissen der Bioimpedanz-Analyse, so bestehen bei etwa der Hälfte der Patienten erhebliche Diskrepanzen [18-19]. In einer Untersuchung an 370 chronischen HD-Patienten wiesen 30 % von ihnen nach Dialyse eine Volumendepletion auf und 21 % hatten immer noch eine signifikante Volumenüberladung [18]. Mit einer Ergänzung der rein subjektiven Beurteilung des Volumenstatus durch mehr objektive Methoden, könnte das Volumenmanagement deutlich verbessert werden [19, 20]. Insbesondere die Messung des Blutvolumens wäre hier vielversprechend [20].

1.2 Methodische Probleme der Bestimmung des Blutvolumens bei Dialysepatienten

Die Bestimmung des Blutvolumens ist derzeit nur für wissenschaftliche Fragestellungen auf experimentellem Weg möglich. Die Methodik beruht auf dem Prinzip der Indikator-Dilution, wobei als Goldstandard radioaktive Marker gelten, die sich im Plasma- und Erythrozytenvolumen verteilen [21]. Ebenfalls kommen Farbstoffe wie Indocyaningrün in Kombination mit der Hämatokrit-Messung zur Anwendung [22].

Für den gesunden Menschen gilt als Faustregel ein Blutvolumen von etwa 70 ml/kg oder etwa 1/13 des Körpergewichtes als normal, wobei je nach Alter, Geschlecht,

Fettanteil, Größe und Trainingszustand erhebliche individuelle Schwankungen bestehen können [23].

Da die Bestimmung des Blutvolumens eines erheblichen Aufwandes bedarf und als Routineuntersuchung nicht realisierbar ist, wurden verschiedene anthropometrische Formeln für die Normalbevölkerung entwickelt. Diese sind für Dialysepatienten auf Grund des sich ständig ändernden Volumenstatus jedoch nicht anwendbar [22]. Bei chronischen Dialysepatienten fanden sich vor Dialyse ca. 20 % höhere Blutvolumina bei direkter Messung mit Indocyaningrün im Verhältnis zu Berechnungen mit 4 unterschiedlichen anthropometrischen Formeln [22].

Für die Bestimmung des Blutvolumens bei Dialysepatienten liegen nur wenige experimentelle Studien mit nur geringen Patientenzahlen vor [22, 24-27], wobei zwischen den Messungen vor und nach Dialyse erwartungsgemäß erhebliche Schwankungen zu verzeichnen waren [25, 26]. So trat bei 7 Patienten während einer 4-stündigen Dialyse eine Abnahme des Blutvolumens um durchschnittlich 17 %, bei einem Patienten maximal um 23 % auf [25].

Für das Volumenmanagement während der Dialyse haben diese Methoden jedoch keine praktische Bedeutung, da sie nur unter experimentellen Bedingungen mit sehr großem Aufwand durchführbar sind.

1.3 Veränderung des relativen Blutvolumens während der Dialyse

Erste Versuche, die Veränderung des relativen Blutvolumens während der Dialyse über die Veränderung des Hämatokrit zu messen, gab es schon um 1980 [28]. Heute gehören Blutvolumen-Monitore zur kontinuierlichen nicht-invasiven Messung der Veränderung des RBV zur Standard-Ausstattung der modernen Dialysegeräte.

Das Prinzip der Messung basiert auf der Annahme, dass die „festen“ Blutbestandteile während der Dialyse im Blutkreislauf unverändert verbleiben. Auf Grund des Flüssigkeitsentzuges ändert sich aber ihre Konzentration im Plasmavolumen. Diese Konzentrationsänderungen lassen sich im Blut des extrakorporalen Blutschlauchsystems nicht-invasiv messen. Über einen Prozessor wird diese Konzentrationsänderung in das Verhältnis zur Verringerung des Blutvolumens übertragen und am Monitor angezeigt [29-32]. Die Konzentrationsänderungen werden entweder optisch [30-32] oder akustisch über Ultraschall [29] gemessen.

Bei der optischen Absorptions-Methode wird von einer Lichtquelle infrarot-nahes monochromatisches Licht durch das Blut geleitet und die Absorption des Lichtes gemessen. Die Menge des absorbierten Lichtes steht im direkten Verhältnis zur Hämoglobin-Konzentration. Der Flüssigkeitsentzug während der Dialyse führt zu einem Anstieg der Hämoglobin-Konzentration, was eine Zunahme der Lichtabsorption bewirkt [30]. Diese Technik kommt in den Dialysegeräten der Baxter-Gruppe (Integra, AK 200, Artis) zur Anwendung.

Die Geräte der Nikkiso-DBB-Serie verwenden eine ähnliche Technologie, nur dass hier der Anteil des reflektierten Lichtes gemessen wird [31]. Mit zunehmender Hämokonzentration wird ein höherer Anteil des Lichtes reflektiert.

Bei der Ultraschall-Methode werden Ultraschall-Impulse durch das Blut geleitet. Die Geschwindigkeit der Ultraschallwellen im Blut ist abhängig von der totalen Proteinkonzentration, der Summe von Plasma-Proteinen und Hämoglobin [29]. Der ultraschall-basierte BVM kommt in den Geräten von Fresenius Medical Care (4008, 5008, 6008) zur Anwendung.

Ferner ist noch ein Stand-By-Gerät auf dem Markt, das sich ebenfalls einer optischen Methode bedient, wobei gleichzeitig Licht mit unterschiedlichen Frequenzen verwendet wird [32]. Dieser Monitor ist gegenwärtig aber noch kein integraler Bestandteil eines Dialysegerätes.

Sowohl die optische Absorptions- und Reflexions- Methode als auch der ultraschall-basierte Monitor zeigen eine sehr hohe Übereinstimmung mit der direkten Hämoglobin- und Hämatokrit-Messung [31, 33, 34].

Mit der routinemäßig zur Verfügung stehenden Messung der Veränderung des RBV während der Dialysebehandlung zeigte sich, dass diese eine sehr große inter-individuelle und intra-individuelle Variabilität aufweist [35]. Auch fanden sich keine Zusammenhänge zwischen dem RBV und dem Blutdruck-Verhalten [35,36]. In einer Untersuchung an Patienten, die zu intradialytischen Komplikationen neigen, traten diese zwischen einem RBV von 100 und 71 % des Ausgangsniveaus auf, also einem Bereich, in dem fast alle Dialysebehandlungen enden. Somit ließ sich kein kritisches RBV für das Auftreten von Komplikationen definieren [37].

In einer kontrollierten randomisierten Studie an 443 Patienten konnte kein Vorteil eines RBV-Monitoring gegenüber einer konservativen Patientenbeobachtung nachgewiesen werden. Im Gegenteil hatten konventionell überwachte Patienten sogar eine signifikant geringere Hospitalisierungsrate und auch eine signifikant geringere Mortalität [38]. Auch wenn diese Arbeit einige Schwächen aufwies, so zeigte es sich doch, dass das RBV-Monitoring auch langfristig keine Vorteile bietet.

Die nicht-invasive Messung der Veränderung des RBV ist zwar außerordentlich einfach anwendbar und steht in der täglichen Praxis ständig zur Verfügung. Die Limitationen dieser Methode dürfen aber nicht übersehen werden [39]. Die RBV-Messung liefert leider nur Informationen über das relative, nicht aber über das absolute Blutvolumen. Da das absolute Blutvolumen am Beginn der Dialyse mit dem unterschiedlichen Volumenstatus des Dialysepatienten intraindividuell erheblich schwankt, kann trotz einer identischen Reduktion des RBV ein sehr unterschiedliches absolutes Blutvolumen vorliegen [39].

Da das RBV-Monitoring das Problem der intradialytischen Komplikationen nicht lösen konnte, wurde versucht, durch die Anwendung von Feedback-Programmen ein individuell empirisch festgesetztes kritisches RBV [37] nicht zu unterschreiten. Bei

diesen Feedback-Programmen wird bei einem zu starken Abfall des RBV die UF verringert oder gestoppt [40, 41]. Zusätzlich kann noch die Dialysat-Konduktivität und damit der Natrium- und Chlorid-Gehalt des Dialysats erhöht werden [41]. Mit diesen Feedback-Programmen konnte bei Patienten, die zur intradialytischen Hypotension neigen, zwar eine beträchtliche Reduzierung der Komplikationen um 61 % erreicht werden [42]. Eine Meta-Analyse aller bis 2011 durchgeführten kontrollierten Studien zeigte, dass sich mit der Anwendung von Feedback-Programmen die Anzahl der intradialytischen Hypotensionen von 65.9 % auf 40.2 % senken ließ [42]. Dennoch stellt auch dies keine Lösung des Problems dar, da Patienten mit mehr als 35 % intradialytischer Hypotensionen bereits nach einem Jahr eine signifikant niedrigere Überlebensrate aufweisen [9].

1.4 Möglichkeiten der nicht-invasiven Bestimmung des absoluten Blutvolumens während der Dialysebehandlung

Bereits vor etwa 30 Jahren begannen Versuche, über Veränderungen des relativen Blutvolumens auf nicht-invasive Weise das absolute Blutvolumen zu bestimmen. Damit sollte der Weg für eine klinische Anwendung vorbereitet werden [43-47].

Über eine durch ein definiertes UF-Volumen erzeugte Veränderung des RBV wurde versucht, das absolute Blutvolumen zu berechnen. Da aber gleichzeitig auch ein Refilling erfolgt, wurde die UF gestoppt und der jetzt durch Refilling einsetzende Anstieg des relativen Blutvolumens in die Berechnung einbezogen. Diese Methode erwies sich jedoch auf Grund der Kombination von UF und Refilling als zu kompliziert. Die Messwerte waren zu ungenau [47] und die Ergebnisse erschienen teilweise unplausibel [44]. Deshalb musste nach einer Alternative zur UF-induzierten Veränderung des relativen Blutvolumens gesucht werden [47].

Die Entwicklung von online-HDF-Geräten, mit denen über die Betätigung der Notfall-Taste ein definierter Volumen-Bolus als Postdilution direkt in den extrakorporalen Kreislauf infundiert werden kann, eröffnete neue Perspektiven. Statt einer Reduzierung des Blutvolumens durch UF, war es jetzt möglich, durch die Infusion von ultra-reinem Dialysat als Indikator das Blutvolumen zu vergrößern [48]. Nach der Infusion ließ sich am Blutvolumen-Monitor die Veränderung des relativen Blutvolumens ablesen und daraus das absolute Blutvolumen berechnen. Die Arbeitsgruppe um Schneditz in Graz untersuchte zunächst im Labor und in ersten klinischen Tests die Brauchbarkeit und Genauigkeit der neuen HDF-Geräte für die Bestimmung des absoluten Blutvolumens [48-52]. Die Methode erwies sich bei direkter Ableitung der Messwerte als sehr genau und praxistauglich [52].

Damit waren die theoretischen und experimentellen Entwicklungen abgeschlossen und die Überführung in die klinische Praxis stand als Aufgabe.

1.5 Aufgabenstellung

Ziel der vorgelegten Arbeiten war es, eine Methode zur Bestimmung des absoluten Blutvolumens bei chronischen Hämodialysepatienten zu etablieren, die sich in der klinischen Praxis mit der derzeit vorhandenen Dialysetechnik anwenden lässt.

Damit sollte zu einer Verbesserung des Volumenmanagements mit einer Reduzierung der volumen-bedingten intradialytischen Komplikationen beigetragen werden.

Insbesondere sollen die Arbeiten als Grundlage für die Entwicklung einer neuen Generation von Dialysegeräten dienen, mit denen volumen-bedingte intradialytische Komplikationen künftig automatisiert in der klinischen Praxis weitgehend vermieden werden können.

1. Ziel des ersten Schrittes war es eine Methode zu entwickeln, mit der ohne Veränderung der Hardware der gegenwärtig vorhandenen Dialysetechnik das absolute Blutvolumen in der täglichen Praxis bestimmt werden kann. Die klinische Praktikabilität und Anwendbarkeit, die Plausibilität der gemessenen Werte und die Genauigkeit der Methode sollten untersucht werden.

2. Der zweite Schritt bestand darin, ein kritisches absolutes Blutvolumen zu identifizieren, bei dessen Unterschreitung mit gehäuften intradialytischen Komplikationen zu rechnen ist.

3. Als Drittes sollte untersucht werden, inwieweit sich intradialytische Komplikationen durch ein am absoluten Blutvolumen orientierten Volumenmanagement reduzieren lassen.

4. Da die Kenntnis des absoluten Blutvolumens Voraussetzung für die Berechnung des Refilling-Volumens ist, können unter Anwendung der Methode neue Einsichten in den Prozess des vaskulären Refilling gewonnen werden.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Eine einfache und praktikable Methode zur Bestimmung des absoluten Blutvolumens in der klinischen Praxis

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice. Blood Purif 2014; 38: 180-187.

<https://doi.org/10.1159/000368157>

In einem ersten Schritt wurde mittels Indikator-Dilutions-Methode eine einfache Technik eingeführt, mit der das absolute Blutvolumen während der normalen Dialysebehandlung in der täglichen Praxis leicht bestimmt werden kann.

Diese Technik wurde an gegenwärtig kommerziell verfügbaren online-HDF-Geräten entwickelt, die mit einem Blutvolumen-Monitor und einer online Bolus-Funktion ausgestattet sind. Methodisch wurde dazu am Beginn der Dialysebehandlung ein definierter Bolus von 240 ml Dialysat über die Notfalltaste des HDF-Gerätes (5008, FMC) als Postdilution infundiert. Der nachfolgende Anstieg des relativen Blutvolumens wurde mit dem im Gerät integrierten BVM gemessen und das absolute Blutvolumen aus Bolus-Volumen und dem Anstieg des relativen Blutvolumens berechnet.

Bei 30 stabilen chronischen Hämodialysepatienten konnte gezeigt werden, dass es unter klinischen Routinebedingungen praktikabel ist, das absolute Blutvolumen zu bestimmen.

Das Blutvolumen betrug am Beginn der Dialysebehandlung 6.51 ± 1.70 l bzw. 80.1 ± 12.8 ml/kg Körpergewicht und fiel bis zum Ende auf 5.84 ± 1.61 l bzw. 72.0 ± 12.1 ml/kg ab. Das absolute Blutvolumen korrelierte signifikant mit dem klinisch eingeschätzten Volumenstatus, sowie mit den Ergebnissen der Bioimpedanz-Messung.

Sowohl klinisch als auch in einer zusätzlichen experimentellen Untersuchung mit Rinderblut wurde die Genauigkeit der Methode validiert. Bei direkter Auswertung der Daten des BVM zeigte sich experimentell eine hohe Übereinstimmung der gemessenen Volumina mit den tatsächlichen Volumina ($r^2 = 0.97$). Die Differenz, bezogen auf die klinischen Daten, entspricht weniger als 1 ml/kg Körpergewicht.

Mit den gegenwärtig kommerziell verfügbaren online-HDF-Geräten, die mit einem Blutvolumen-Monitor und einer online Bolus-Funktion ausgestattet sind, kann das

absolute Blutvolumen in der klinischen Praxis mit hoher Genauigkeit ohne Hardware-Änderung der Geräte einfach bestimmt werden. Die Methode ließe sich allein mit einer Software-Modifikation in die vorhandenen HDF-Geräte implementieren, so dass am Beginn einer jeden Dialysebehandlung das absolute Blutvolumen automatisch bestimmt werden könnte.

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 180

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 181

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 182

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 183

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 184

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 185

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 186

Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:

A simple and feasible method to determine absolute blood volume in clinical practice.

Blood Purif 2014; 38: 180-187.

DOI: 10.1159/000368157

Page 187

2.2 Bestimmung des kritischen Blutvolumens für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Czerny J, Aign S, Kron J:
Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events.
Hemodial Int 2016; 20: 321-326.
<https://doi.org/10.1111/hdi.12375>

In einem zweiten Schritt gelang es, ein kritisches absolutes Blutvolumen zu identifizieren, bei dessen Unterschreitung mit dem Auftreten von intradialytischen Komplikationen gerechnet werden muss.

Eine zu starke Absenkung des Blutvolumens durch die während der Behandlung notwendige Ultrafiltration ist die Hauptursache für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen. Mit der von uns entwickelten Methode sollte das absolute Blutvolumen während einer routinemäßigen Hämodialysebehandlung bei Patienten bestimmt werden, bei denen es gehäuft zu intradialytischen Komplikationen kam.

Dazu wurde bei 12 Patienten, bei denen in den vorherigen 2 Wochen 2 oder mehr Komplikationen auftraten, das absolute Blutvolumen bestimmt.

Bei 10 von 12 Patienten kam es bei einem absoluten Blutvolumen zwischen 65 und 56 ml/kg ($\bar{} 62$ ml/kg) zum Auftreten von symptomatischen Komplikationen. Somit scheint ein absolutes Blutvolumen von 65 ml/kg eine kritische Grenze für das Auftreten von volumen-bedingten intradialytischen Komplikationen darzustellen.

Für den Abfall des relativen Blutvolumens konnte hingegen kein Zusammenhang mit intradialytischen Komplikationen nachgewiesen werden.

Um künftig volumenbedingte Komplikationen zu vermeiden, ist es erforderlich, dieses kritische absolute Blutvolumen während der Dialysebehandlung möglichst nicht zu unterschreiten. Dies könnte durch eine Software-Modifikation der derzeit vorhandenen UF-Feedback-Programme der Dialysegeräte gesteuert werden.

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Czerny J, Aign S, Kron J:

Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2016; 20: 321-326.

DOI:10.1111/hdi.12375

Page 321

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Czerny J, Aign S, Kron J:

Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2016; 20: 321-326.

DOI:10.1111/hdi.12375

Page 322

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Czerny J, Aign S, Kron J:

Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2016; 20: 321-326.

DOI:10.1111/hdi.12375

Page 323

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Czerny J, Aign S, Kron J:

Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2016; 20: 321-326.

DOI:10.1111/hdi.12375

Page 324

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Czerny J, Aign S, Kron J:

Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2016; 20: 321-326.

DOI:10.1111/hdi.12375

Page 325

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Czerny J, Aign S, Kron J:

Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2016; 20: 321-326.

DOI:10.1111/hdi.12375

Page 326

2.3 Vermeidbarkeit von volumenbedingten intradialytischen Komplikationen unter Kontrolle des absoluten Blutvolumens

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:
Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events. *Hemodial Int* 2018; 22: 254-260.
<https://doi.org/10.1111/hdi.12582>

In einem dritten Schritt sollte untersucht werden, inwieweit sich intradialytische Komplikationen durch ein am absoluten Blutvolumen orientierten Volumenmanagement reduzieren lassen.

Dazu wurde das absolute Blutvolumen bei 45 Patienten bestimmt, bei denen in den 4 Wochen vor der Untersuchung insgesamt 66 intradialytische Komplikationen auftraten (12.2 %). Nach der Untersuchung wurde entsprechend der Ergebnisse der Bestimmung des absoluten Blutvolumens bei 32 Patienten das Trockengewicht verändert. Bei 19 Patienten mit einem Blutvolumen zum Zeitpunkt der Komplikationen von ≤ 65 ml/kg wurde das Trockengewicht um 0.9 kg (0.5 bis 1.5 kg) erhöht. In den folgenden 4 Wochen waren bei diesen Patienten keine intradialytischen Komplikationen mehr zu verzeichnen. Bei 5 Patienten mit einem Blutvolumen zum Dialyseende zwischen 66 und 68 ml/kg wurde das Trockengewicht ebenfalls um je 0.5 kg erhöht. Auch diese Patienten blieben in der Folgezeit symptomfrei. Bei 8 Patienten mit einem Blutvolumen > 80 ml/kg wurde das Trockengewicht um 2.0 kg (1.0 bis 5.0 kg) gesenkt. Bei einer Patientin traten in den nächsten 4 Wochen bei 2 Dialysebehandlungen leichte Krämpfe auf. Bei 2 Patienten mit einem Blutvolumen von 77 bzw. 78 ml/kg zum Dialyseende, bei denen keine Veränderung des Trockengewichtes vorgenommen wurde, wurden im gleichen Zeitraum insgesamt 3 Episoden einer symptomatischen Hypotension beobachtet.

Die Anzahl der intradialytischen Komplikationen fiel von 12.2 % in den 4 Wochen vor der Trockengewichts-Anpassung auf 0.9 % in den folgenden 4 Wochen ($p < 0.001$).

Die Sensitivität und die Spezifität eines kritischen Blutvolumens von 65 ml/kg für die Vorhersage einer intradialytischen Komplikation betrug 87 bzw. 100 %. In der ROC-Analyse erwies sich die Bestimmung des absoluten Blutvolumens gegenüber der Bioimpedanz-Analyse als besserer Parameter zur Vermeidung von intradialytischen Komplikationen (AUC 0.92 vs. 0.80).

Mit einem am absoluten Blutvolumen orientierten Volumenmanagement lassen sich volumenbedingte intradialytische Komplikationen erheblich reduzieren und fast vollständig vermeiden. Die von uns vorgenommenen Anpassungen im Volumenmanagement könnten mit den gegenwärtig kommerziell verfügbaren online-

HDF-Geräten, die mit einem Blutvolumen-Monitor und einer online Bolus-Funktion ausgestattet sind, auch automatisiert erfolgen. Die Methode ließe sich allein mit einer Software-Modifikation in die vorhandenen HDF-Geräte implementieren, so dass am Beginn einer jeden Dialysebehandlung das absolute Blutvolumen automatisch bestimmt werden könnte. Ferner ließe sich mit einer Modifikation der bereits vorhandenen Ultrafiltrationsprogramme die Unterschreitung eines kritischen Blutvolumens für intradialytische Komplikationen sicher vermeiden. Dies würde zu einer völlig neuen Qualität der Hämodialysebehandlung führen und dies, ohne zusätzliche Kosten zu verursachen.

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:

Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2018; 22: 254-260.

DOI: 10.1111/hdi. 12582

Page 254

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:

Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2018; 22: 254-260.

DOI: 10.1111/hdi. 12582

Page 255

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:

Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2018; 22: 254-260.

DOI: 10.1111/hdi. 12582

Page 256

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:

Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2018; 22: 254-260.

DOI: 10.1111/hdi. 12582

Page 257

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:

Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2018; 22: 254-260.

DOI: 10.1111/hdi. 12582

Page 258

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:

Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2018; 22: 254-260.

DOI: 10.1111/hdi. 12582

Page 259

Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:

Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the frequency of intradialytic morbid events.

Hemodial Int 2018; 22: 254-260.

DOI: 10.1111/hdi. 12582

Page 260

2.4 Zusammenhang zwischen Ultrafiltration und Refilling

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

<https://doi.org/10.1111/hdi.12417>

Ein Missverhältnis zwischen Ultrafiltration und Refilling kann zu einer zu starken Absenkung des Blutvolumens führen, was die Hauptursache für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen darstellt. Im Gegensatz zur UF war das Refilling-Volumen bisher kein messbarer Parameter in der klinischen Praxis. Die Kenntnis des absoluten Blutvolumens wäre dafür die Voraussetzung. Mit der von uns entwickelten Methode mit der das absolute Blutvolumen auch während einer routinemäßigen Dialysebehandlung bestimmt werden kann, ließe sich mit der Kenntnis des absoluten Blutvolumens jetzt auch das Refilling-Volumen beziffern.

Bei 30 stabilen chronischen Hämodialysepatienten wurde am Beginn der Dialyse ein absolutes BV von 6.51 ± 1.70 l und am Ende von 5.84 ± 1.61 l bestimmt. Bei konstanter UF-Rate betrug die UF 2.27 ± 0.71 l. Daraus ergibt sich ein Refilling-Volumen von 1.61 ± 0.58 l. Das Refilling/UF-Verhältnis war bei allen Patienten relativ konstant und betrug 70.6 ± 10.6 %. Das Refilling-Volumen korreliert streng mit dem UF-Volumen ($r^2=0.82$), nicht aber mit dem Grad der Volumenüberladung, bestimmt durch Bioimpedanz-Messung als auch als Messung des absoluten Blutvolumens in ml/kg vor der Dialyse.

In dieser ersten Untersuchung zur Quantifizierung des Refilling-Volumens während der Hämodialyse scheint das Refilling-Volumen von der Menge des UF-Volumens bestimmt zu werden. Unsere Daten können nicht die bisherige Annahme bestätigen, dass das Refilling vom Ausmaß der Flüssigkeitseinlagerung abhängig ist.

Mit der Bestimmung des absoluten Blutvolumens wird auch das Refilling-Volumen messbar. Dies führt zu einem besseren Verständnis des Refilling-Prozesses und zur Entwicklung von verbesserten Strategien zur Flüssigkeitsentfernung. Bei Patienten mit moderater Flüssigkeitseinlagerung reduziert sich das Blutvolumen pro Liter UF um etwa 300 ml. Dies ist zur Vermeidung von intradialytischen Komplikationen zu berücksichtigen.

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: 10.1111/hdi.12417

Page 484

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: [10.1111/hdi.12417](https://doi.org/10.1111/hdi.12417)

Page 485

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: [10.1111/hdi.12417](https://doi.org/10.1111/hdi.12417)

Page 486

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: [10.1111/hdi.12417](https://doi.org/10.1111/hdi.12417)

Page 487

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: [10.1111/hdi.12417](https://doi.org/10.1111/hdi.12417)

Page 488

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: [10.1111/hdi.12417](https://doi.org/10.1111/hdi.12417)

Page 489

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: [10.1111/hdi.12417](https://doi.org/10.1111/hdi.12417)

Page 490

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with moderate ultrafiltration requirements.

Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

DOI: [10.1111/hdi.12417](https://doi.org/10.1111/hdi.12417)

Page 491

2.5 Intradialytische Komplikationen werden nicht durch unzureichendes Refilling verursacht

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:
Vascular refilling is not reduced in dialysis sessions with morbid events.
Blood Purif 2017; 43: 309-314.
<https://doi.org/10.1159/000453441>

Es wurde bisher allgemein angenommen, dass ein unzureichendes Refilling zu einem zu starken Abfall des Blutvolumens während der Dialyse und damit zu intradialytischen Komplikationen führt. Sollte dies der Fall sein, könnte es dazu beitragen, dass es bei bestimmten Patienten zu einer Häufung von intradialytischen Komplikationen kommt. Da das Refilling-Volumen bisher kein messbarer Parameter war, lagen dazu bisher auch keine Daten vor.

Mit der von uns entwickelten Methode zur Bestimmung des absoluten Blutvolumens ist es jetzt möglich, den Refilling-Prozess bei Patienten mit intradialytischen Komplikationen in der Praxis zu untersuchen. In der vorliegenden Studie wird das Refilling von Patienten mit intradialytischen Komplikationen mit dem von stabilen Patienten mit normalem Blutvolumen gegenübergestellt.

Wir verglichen 10 Patienten, bei denen intradialytische Komplikationen auftraten mit 14 stabilen Patienten mit normalem Blutvolumen am Dialyseende (66 – 80 ml/kg). Patienten mit Komplikationen hatten am Beginn der Dialyse ein absolutes Blutvolumen von 69.6 ± 5.8 ml/kg und zum Zeitpunkt der Komplikation von $62.2 \pm 2,8$ ml/kg. Alle Komplikationen traten bei einem Blutvolumen von ≤ 65 ml/kg auf. Stabile Patienten mit normalem Blutvolumen hatten am Beginn der Dialyse ein Blutvolumen von 80.0 ± 6.7 ml/kg und 71.6 ± 5.3 ml/kg am Ende der Dialyse. Das Refilling-Volumen betrug 1.37 ± 0.66 l bzw. 1.58 ± 0.37 l. Die Refilling-UF-Rate war mit 73.8 ± 9.4 % bei Patienten mit Komplikationen sogar etwas (nicht signifikant) höher als bei stabilen Patienten mit normalem Blutvolumen (70.2 ± 6.4 %). Das Refilling-Volumen korreliert in beiden Gruppen signifikant mit der UF ($r^2 = 0.93$ bzw. $r^2 = 0.81$ bei stabilen Patienten).

Intradialytische Komplikationen sind durch ein Absinken des absoluten Blutvolumens unter eine kritische Schwelle von ≤ 65 mL/kg, nicht aber durch unzureichendes Refilling bedingt. Der Refilling-Prozess bei Patienten mit intradialytischen Komplikationen unterscheidet sich nicht gegenüber stabilen Patienten mit normalem Blutvolumen. Das Refilling ist in erster Linie von der UF abhängig und entspricht bei Dialysepatienten relativ einheitlich ca. 70% des UF-Volumens.

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is not reduced in dialysis sessions with morbid events.

Blood Purif 2017; 43: 309-314.

DOI: 10.1159/000453441

Page 309

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is not reduced in dialysis sessions with morbid events.

Blood Purif 2017; 43: 309-314.

DOI: 10.1159/000453441

Page 310

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is not reduced in dialysis sessions with morbid events.

Blood Purif 2017; 43: 309-314.

DOI: 10.1159/000453441

Page 311

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is not reduced in dialysis sessions with morbid events.

Blood Purif 2017; 43: 309-314.

DOI: 10.1159/000453441

Page 312

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is not reduced in dialysis sessions with morbid events.

Blood Purif 2017; 43: 309-314.

DOI: 10.1159/000453441

Page 313

Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:

Vascular refilling is not reduced in dialysis sessions with morbid events.

Blood Purif 2017; 43: 309-314.

DOI: 10.1159/000453441

Page 314

3. Diskussion

Wie unsere Ergebnisse zeigen, verfügen die gegenwärtig auf dem Markt befindlichen online-HDF-Geräte über das Potenzial zur Messung des absoluten Blutvolumens während des routinemäßigen klinischen Betriebes. Prinzipiell lässt sich während der Dialysebehandlung ohne Veränderung der Hardware der Geräte das absolute Blutvolumen bereits beim Ablesen der Daten vom BVM mit hinreichender Genauigkeit bestimmen. Mit einer direkten Ableitung der Volumenkurve [52, 53] wird sogar eine außerordentlich hohe Genauigkeit erreicht, wobei der Fehler zwischen dem gemessenen und dem tatsächlichen Blutvolumen weniger als 1 % beträgt [53]. Die Validierung an tatsächlichen Volumina von Rinderblut dürfte als „Goldstandard“ gelten, zumal andere Methoden zur Bestimmung des Blutvolumens einen Fehler zwischen 4,1 und 8,1 % aufweisen [22, 45].

Die Ergebnisse unserer Blutvolumenmessung sind mit den Daten von Dialysepatienten, die mit der Radioisotopen-Methode erhoben wurden, vergleichbar [25, 26]. Sie korrelieren sowohl mit der klinischen Einschätzung als auch mit den Ergebnissen der parallel durchgeführten Bioimpedanz-Messung [54].

Da die Untersuchungen nur mit FMC-Geräten durchgeführt wurden, kann die hohe Genauigkeit der Methode nur für die mit diesem BVM gemessenen Daten als belegt gelten. Ob die HDF-Geräte anderer Hersteller eine für den klinischen Einsatz hinreichende Genauigkeit bieten, müsste erst in weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Frühere Untersuchungen zeigten durchaus erhebliche Unterschiede zwischen den Messsystemen der einzelnen Hersteller [55-57]. Dasselaaar und Mitarbeiter verglichen den ultraschall-basierten BVM mit der optischen Absorptions-Methode über die Parallelmessung mittels des CritLine-stand-by-Monitors. Während zwischen den Messungen mit dem CritLine-System und dem ultraschall-basierten BVM keine wesentlichen Unterschiede bestanden, fanden sich signifikante Differenzen zwischen der CritLine-Messung und den Messergebnissen der optischen Absorptions-Methode [55]. Diese Untersuchungen wurden bei einer konstanten Dialysat-Natrium-Konzentration durchgeführt. Noch gravierender werden die Unterschiede zwischen den Systemen bei stärkeren osmotischen Veränderungen [56, 57]. Hierbei reagieren sowohl die optische Absorptions- als auch die optische Reflexions-Methode mit völlig unplausiblen Anstiegen bzw. Abfällen der angezeigten RBV-Werte [57]. Dies ist eine Schwäche der beiden optischen Systeme zur Bestimmung der Veränderungen des RBV, da sich unter osmotischen Veränderungen auch die Oberfläche der Erythrozyten verändert [58] und damit sowohl die Absorption als auch die Reflexion gestört wird. Die Ultraschall-Methode zeigt sich weniger störanfällig gegenüber osmotischen Veränderungen [56, 57]. Auch gegenüber dem CritLine-System fanden sich keine Differenzen zum Ultraschall-BVM unter osmotischen Veränderungen [59]. Optische Absorptions- und Reflexions-Systeme finden gegenwärtig in Feedback-Steuerungen der UF mit gleichzeitiger Steuerung der Dialysat-Konduktivität Anwendung. Blutvolumenmessungen mit

diesen Monitoren würden bei Änderung der Dialysat-Konduktivität nicht die erforderliche Genauigkeit bieten. Sie sollten deshalb nur mit konstanter Dialysat-Natrium-Konzentration zum Einsatz kommen.

Für unsere Untersuchungen haben wir uns deswegen für Geräte mit einem ultraschall-basierten BVM entschieden. Wie unsere Ergebnisse zeigen, kann dieser mit außerordentlich hoher Genauigkeit eingesetzt werden, zumal bei einer automatisierten Messung die Volumenkurve ohnehin direkt abgeleitet würde. Unsere Methode ermöglicht, dass nach einer Software-Modifikation zumindest mit dem untersuchten HDF-Gerät am Beginn einer jeden Dialysebehandlung das absolute Blutvolumen automatisiert bestimmt werden könnte.

Für die Vermeidung von intradialytischen Komplikationen ist die Identifikation eines kritischen Blutvolumens von großer praktischer Bedeutung. In unserer Untersuchung gelang es erstmals eine solche kritische Grenze zu quantifizieren. Bei der geringen Patientenzahl müssen unsere Ergebnisse allerdings zunächst noch als vorläufig angesehen werden. Auch in einer Dialyseeinheit mit über 200 Patienten ist es schwer, das absolute Blutvolumen in einer genügenden Zahl von Behandlungen mit Komplikationen zu bestimmen. Zur Bestätigung bedarf es deshalb einer größeren multizentrischen Studie an Patienten, die zu intradialytischen Komplikationen neigen, mit einer Vielzahl von Dialysebehandlungen, bei denen die Blutvolumen-Daten direkt abgeleitet und aufgezeichnet werden. Es ist auch zu erwarten, dass hinsichtlich einer kritischen Schwelle individuelle Unterschiede, je nach Begleitkrankheiten, Alter, Geschlecht, sowie Muskel- und Fettanteil, bestehen. Patienten mit einem höheren Body-Mass-Index haben ein geringeres spezifisches Blutvolumen (in ml/kg) [60]. Hier könnte, insbesondere bei Patienten mit sehr geringem oder sehr hohem Gewicht; eine Korrektur in Bezug auf die Körperoberfläche oder den Body-Mass-Index erforderlich werden [60, 61]. Diese Faktoren lassen sich aber erst mit einer großen Datenbasis analysieren. Dennoch könnte bereits jetzt in Feedback-Programmen zur UF-Kontrolle eine Software zur Anwendung kommen, die ein Erreichen der kritischen Schwelle von 65 ml/kg verhindert.

Der Hauptgrund für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen war bei unseren Patienten eine falsche Festsetzung des Trockengewichtes und damit ein zu hoch eingestelltes UF-Volumen. Die klinische Festsetzung des Trockengewichtes bedarf einer ständigen Nachjustierung. In der klinischen Routine entgehen jedoch saisonale Veränderungen von Fett- und Muskelmasse leicht der ärztlichen Aufmerksamkeit. In vielen Dialyseeinrichtungen gibt es nach Bernard Charra zusätzlich ein "relative lack of accuracy and a progressive lack of interest in bedside examination" [17]. Die Anpassung des Trockengewichtes wird oft bereits dem Pflegepersonal überlassen [62].

Hinzu kommt, dass bei adipösen HD-Patienten der Volumenüberschuss, im Vergleich zur Bioimpedanz-Analyse, klinisch oft überschätzt wird und damit als Folge

eine zu hohe UF verordnet wird [63]. So fanden auch wir bei Patienten mit intradialytischen Komplikationen einen signifikant höheren Body-Mass- und Fat-Tissue-Index, sowie einen niedrigeren Lean-Tissue-Index [64]. Der pastöse Habitus dieser Patienten scheint eine Flüssigkeitseinlagerung vorzutäuschen, die so nicht besteht. Dies könnte unsere fehlerhafte klinische Festsetzung des Trockengewichtes erklären.

Als Ergänzung der subjektiven klinischen Beurteilung wird deshalb nach mehr objektiven Methoden zur Einschätzung des Volumenstatus von Dialysepatienten gesucht. Die Messung der Veränderungen des RBV, Biomarker und die sonografische Messung des Vena-cava-Durchmessers haben sich nicht bewährt [20]. Während die Ultraschalluntersuchung der Lunge [65] noch sehr aufwändig ist, besonders geschulte Untersucher erfordert und deswegen noch keine wesentliche praktische Bedeutung erlangt hat [20], wird die Bioimpedanz-Analyse zunehmend in vielen Dialyseeinrichtungen genutzt. Eine mit Bioimpedanz gemessene Volumenüberladung hat sich als hoher Risikofaktor für das Überleben von HD-Patienten erwiesen [2, 5]. Erste kontrollierte randomisierte Interventionsstudien zeigten einen Vorteil in klinischen Endpunkten für ein nach Bioimpedanz-Daten geführtes Volumenmanagement [66, 67]. Die Bestimmung des Extrazellulärvolumens durch Bioimpedanz-Analyse hat sich als ausgezeichnete Methode zur Reduzierung eines Volumenüberschusses bewährt [19, 68].

Hinsichtlich der Vermeidung von intradialytischen Komplikationen scheint die Bioimpedanz-Analyse allerdings weniger geeignet zu sein. In einer Interventionsstudie von Moissl und Mitarbeiter konnte die Volumenüberladung zwar erheblich reduziert werden, nicht aber die Anzahl der intradialytischen Komplikationen [68]. Bei einem Volumenmanagement nach den Ergebnissen des absoluten Blutvolumens konnten wir hingegen die Häufigkeit von intradialytischen Komplikationen auf unter 1 % senken. Die Unterschiede beider Methoden könnten in der unterschiedlichen Verteilung der Flüssigkeit in den unterschiedlichen Kompartimenten liegen. Bei stabilen HD-Patienten mit moderatem Volumenüberschuss besteht eine enge Korrelation zwischen dem extrazellulären Volumen und dem Blutvolumen [69], da die überschüssige Flüssigkeit in Plasma und Interstitium weitgehend gleichmäßig verteilt ist. Bei Patienten mit intradialytischen Komplikationen fanden wir hingegen sogar eine negative Korrelation zwischen dem mit Bioimpedanz ermittelten Volumenüberschuss und dem absoluten Blutvolumen. Dies könnte charakteristisch für diese Patientengruppe sein. Für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen spielt das intravasale Volumen die entscheidende Rolle, nicht aber die gesamte extrazelluläre Flüssigkeit. So können Patienten, z.B. mit Herzinsuffizienz, zwar einen extrazellulären Volumenüberschuss eingelagert haben, aber trotzdem ein normales oder sogar reduziertes Blutvolumen aufweisen [70]. Bei nur geringgradigem Volumenüberschuss und Differenzen in der Verteilung zwischen Plasma und Interstitium kann leicht der intravasale Volumenanteil unterschätzt werden. Dieser Volumenstatus lag bei fast der Hälfte unserer Patienten mit intradialytischen Komplikationen vor. Allein aus der Bioimpedanz-Analyse hätten

wir bei ihnen keinen Grund zur Erhöhung des Trockengewichtes gesehen, wohl aber aus der Messung der absoluten Blutvolumina. Für das Volumenmanagement zur Verhinderung von volumen-bedingten intradialytischen Komplikationen hat die Bioimpedanz-Analyse somit eindeutige methodische Schwächen. Die Bestimmung des absoluten Blutvolumens, das die eigentliche Zielgröße des Volumenmanagement während der Dialyse darstellt, ist hierbei deutlich überlegen. Dies konnten wir mit der ROC-Analyse darstellen [64].

Optimal sollten Bioimpedanz-Analyse und die Messung des absoluten Blutvolumens in Kombination zur Anwendung kommen, da sich nur so die Lokalisation des Volumens erkennen lässt. Beide Methoden können aber die klinische Einschätzung des Volumenstatus nur ergänzen, aber nicht ersetzen [71]. Die klinische Untersuchung und die Auswertung der Dialyseprotokolle werden auch weiter die Hauptrolle bei der Festsetzung des Trockengewichtes spielen [72]. Zusätzliche Methoden können das Volumenmanagement aber weiter verbessern.

Zur Vermeidung von volumen-bedingten intradialytischen Komplikationen bietet sich die Kontrolle des absoluten Blutvolumens während der Dialyse besonders an. Bei automatisierter Anwendung in Feedback-Programmen können falsche klinische Einschätzungen, verbunden mit einem zu hohen UF-Volumen, gewissermaßen automatisch korrigiert werden. Ein zusätzlicher Aufwand während der Behandlung wäre dazu nicht erforderlich.

Die Anwendung der Methode zur Messung des absoluten Blutvolumens unterliegt allerdings einigen Limitationen. Sie setzt, wegen der Verteilung des Bolus-Volumens, einen Gefäßanschluss voraus, in dem bei kontinuierlichem Blutfluss keine Rezirkulation auftritt [52]. Für Patienten mit einem Single-Needle-Anschluss ist die Methode deshalb nicht, und für Patienten mit einem Katheter nur bedingt geeignet. Auch empfiehlt sich eine Kontrolle der Rezirkulation des Shunts, die aber mit dem von uns verwendeten Gerät automatisch mit dem Temperatur-Monitor bei jeder Behandlung erfolgte. Auch könnte sich die zusätzliche Volumenbelastung durch den Bolus von 240 ml bei Patienten mit hochgradigem Volumenüberschuss als zu hoch erweisen. Dazu können wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Aussage treffen, da bisher nur Patienten mit moderater Volumenüberladung in die Studien einbezogen wurden. Wie unsere Untersuchungen mit Rinderblut und direkter Ableitung der Volumenkurve zeigen [53], nimmt der Fehler bei einem geringeren Bolus-Volumen auf etwa 3 % zu, kann im Einzelfall aber bis zu 6 % betragen. Ob sich die Methode damit in der Praxis mit einer ausreichenden Genauigkeit auch bei Patienten mit einem erheblichen Volumenüberschuss mit einem geringeren Bolus-Volumen anwenden ließe, müssen klinische Untersuchungen zeigen.

Mit der Kenntnis des tatsächlichen Blutvolumens lassen sich, insbesondere in Kombination mit der Bioimpedanz-Analyse, neue Einsichten über die Verteilung der Flüssigkeit in den einzelnen Kompartiments und deren Dynamik gewinnen.

Insbesondere war das vaskuläre Refilling während der Dialysebehandlung wegen der fehlenden Möglichkeiten der Messung des absoluten Blutvolumens bisher nur wenig untersucht. Eine klinisch-experimentelle Arbeit aus dem Jahre 1984 wurde zudem nur zum Teil an chronischen HD-Patienten durchgeführt [73]. Unsere bisherigen Vorstellungen bezogen sich, neben dieser Arbeit, deshalb auf physiologische Modelle [74-76] oder wurden von den Veränderungen des RBV abgeleitet [77-80]. Mit unseren Arbeiten konnte erstmals das Refilling-Volumen und das Verhältnis zum UF-Volumen während der regulären chronischen HD-Behandlung quantitativ beziffert werden. Bei Patienten mit moderatem Volumenüberschuss ist das Refilling-Volumen in erster Linie von der UF abhängig und beträgt relativ konstant ca. 70 % des UF-Volumens. Das bedeutet für die klinische Praxis, dass mit jedem Liter UF das Blutvolumen um ca. 300 ml reduziert wird. Dies erklärt, warum UF-Raten von über 10 ml/kg/h nur schlecht toleriert werden und deshalb vermieden werden sollten [81].

Bisher galt die Vermutung, dass bei Patienten, die zu intradialytischen Komplikationen neigen, ein inadäquates Refilling vorliegen könnte. Dies konnten wir nicht bestätigen. Im Gegenteil fanden wir bei diesen Patienten sogar ein etwas, zwar nicht signifikant, höheres Refilling. Dies könnte durch eine kompensatorische Volumenmobilisation aus der Mikrozirkulation als Ausgleich für das Volumendefizit bedingt sein. Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch bei Patienten mit intradialytischen Komplikationen der Refilling-Prozess nach dem gleichen Prinzip wie bei stabilen Patienten abläuft.

Unsere Untersuchungen bezogen sich bisher nur auf Patienten mit einem moderaten Volumenüberschuss. Ob das Refilling bei stark überwässerten Patienten tatsächlich vom Grad der Flüssigkeitseinlagerung abhängig ist, wie bisher auf Grund einer älteren Arbeit vermutet [73], müssen weitere Untersuchungen klären. Unsere Methode eröffnet jetzt die Möglichkeit, den Refilling-Prozess in seinen Einzelheiten unter verschiedenen Behandlungsbedingungen eingehend zu untersuchen. Insbesondere der Einfluss von unterschiedlichen UF- und Natrium-Profilen [82-88] kann in Zukunft in ihrer Wirksamkeit auf eine mögliche Erhöhung des Refilling-Volumens erforscht werden.

Mit der Anwendung der Methode der Bestimmung des absoluten Blutvolumens lässt sich eine Vielzahl von interessanten wissenschaftlichen Fragestellungen erforschen. So kann die unterschiedliche Verteilung der Flüssigkeit in den unterschiedlichen Kompartiments über einen wöchentlichen Zyklus untersucht werden [89, 90]. Auch mögliche Besonderheiten der Verteilung des Volumens bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Diabetes [91] sollten wegen der großen praktischen Bedeutung Gegenstand weiterer Studien werden.

Die vorgelegten Arbeiten sollten in erster Linie als Grundlage für die Entwicklung einer neuen Generation von Dialysegeräten dienen, mit denen volumen-bedingte

intradialytische Komplikationen künftig automatisiert in der klinischen Praxis weitgehend vermieden werden können. Wie unsere Ergebnisse zeigen, ist dazu keine zusätzliche Veränderung der Hardware der Geräte erforderlich. Die Kosten für das Verbrauchsmaterial entsprechen denen für eine Dialyse mit einem Blutschlauchsystem zur kontinuierlichen RBV-Messung. Ein weiterer Vorteil der Methode besteht darin, dass auch bereits im klinischen Einsatz befindliche Geräte durch ein neues Software-Update nachgerüstet werden könnten.

Damit würde sich ohne Kostensteigerung eine erhebliche Verbesserung der Behandlungsqualität für die Patienten ergeben. Auch das Dialysepersonal würde durch eine Verringerung der Komplikationsraten deutlich entlastet. Dies könnte möglicherweise langfristig sogar Personalkosten senken.

Prinzipiell sind die Vorarbeiten für diese neue Generation von Dialysegeräten damit abgeschlossen. Die zukünftige Forschung muss sich jetzt auf die Testung solcher umgerüsteter Dialysegeräte konzentrieren. Dazu ist es erforderlich, dass die Gerätehersteller HDF-Geräte mit einer entsprechenden Software zur Verfügung stellen. In einer größeren kontrollierten multizentrischen Studie mit Patienten, die zu intradialytischen Komplikationen neigen, kann dann, z.B. in einer randomisierten Studie oder einer Crossover-Studie, das herkömmliche Volumenmanagement mit einer automatisierten blutvolumen-basierten Steuerung verglichen werden. Sollten sich hier deutliche Unterschiede zeigen, könnte die Methode dann allgemein eingeführt werden.

Auch die Anwendung bei Patienten mit einem erheblichen Volumenüberschuss, und damit einem hohen UF-Bedarf, kann dann speziell untersucht werden. Hier erhebt sich die Frage, wie bei diesen Patienten zu verfahren ist, wenn die UF wegen drohender Unterschreitung des kritischen Blutvolumens automatisch gestoppt wird, obwohl der Volumenüberschuss noch nicht beseitigt ist [46]. Wahrscheinlich ist dann die Verlängerung der Dialysezeit die einzige Option.

Eine weitere zukünftige Entwicklung könnte in einem Paradigmenwechsel vom Trockengewicht zu einem „Target-Blutvolumen“ liegen [45, 46]. Dabei würde ein Ziel-Blutvolumen eingestellt werden, das knapp oberhalb des kritischen Blutvolumens liegt und das über eine automatisierte UF-Steuerung immer erreicht würde. Dies würde nicht nur das Auftreten von intradialytischen Komplikationen verhindern, sondern auch einen möglichen post-dialytischen Volumenüberschuss. Dies könnte eine interessante Perspektive sein, die sich allerdings in einer kontrollierten randomisierten Studie mit harten Endpunkten bestätigen müsste [20].

Mit der Integration der Bestimmung des absoluten Blutvolumens in die Dialysegeräte könnten wir eine erhebliche Verbesserung des Volumenmanagements in der klinischen Praxis erreichen. Damit kommen wir der Erhaltung eines möglichst ausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes, dem bedeutendsten prognosebestimmenden Faktor für den chronischen Dialysepatienten, einen bedeutenden Schritt näher.

4. Zusammenfassung

Eine zu starke Absenkung des Blutvolumens stellt die Hauptursache für das Auftreten von intradialytischen Komplikationen dar. Das absolute Blutvolumen, die eigentliche Zielgröße für das Volumenmanagement bei der Hämodialysebehandlung, war bisher nur mit aufwändigen experimentellen Untersuchungen bestimmbar, nicht jedoch unter klinischen Routinebedingungen. Somit orientiert sich das Volumenmanagement in der Praxis immer noch empirisch an der klinischen Einschätzung des Trockengewichtes, gegebenenfalls ergänzt durch Bioimpedanz-Messung und dem Verlauf des relativen Blutvolumens. Auch die Entwicklung von Feed-back-Systemen zur Ultrafiltrationskontrolle konnte das Problem der volumenbedingten intradialytischen Komplikationen nur etwas reduzieren, aber nicht befriedigend lösen.

Ziel der Arbeiten war es deshalb, eine Methode zur Bestimmung des absoluten Blutvolumens für die klinische Praxis zu entwickeln, mit der es möglich wird, durch eine Modifikation der vorhandenen Dialysetechnik volumenbedingte intradialytische Komplikationen künftig zu vermeiden.

In einem ersten Schritt wurde mittels Indikator-Dilutions-Methode eine einfache Technik eingeführt, mit der das absolute Blutvolumen während der normalen Dialysebehandlung in der täglichen Praxis leicht bestimmt werden kann.

Diese Technik wurde an gegenwärtig kommerziell verfügbaren online-HDF-Geräten entwickelt, die mit einem Blutvolumen-Monitor und einer online Bolus-Funktion ausgestattet sind. Methodisch wurde dazu am Beginn der Dialysebehandlung ein definierter Bolus von 240 ml Infusat über die Notfalltaste des HDF-Gerätes (5008, FMC) als Postdilution infundiert. Der nachfolgende Anstieg des relativen Blutvolumens wurde mit dem im Gerät integrierten Blutvolumen-Monitor gemessen und das absolute Blutvolumen aus Bolus-Volumen und dem Anstieg des relativen Blutvolumens berechnet.

Bei 30 stabilen chronischen Hämodialysepatienten konnte gezeigt werden, dass es unter klinischen Routinebedingungen praktikabel ist, das absolute Blutvolumen zu bestimmen.

Das Blutvolumen betrug am Beginn der Dialysebehandlung 80.1 ± 12.8 ml/kg Körpergewicht und fiel bis zum Ende auf 72.0 ± 12.1 ml/kg ab. Das absolute Blutvolumen korrelierte signifikant mit dem klinisch eingeschätzten Volumenstatus, sowie mit den Ergebnissen der Bioimpedanz-Messung.

In einer zusätzlichen experimentellen Untersuchung mit Rinderblut wurde die Genauigkeit der Methode validiert. Bei direkter Auswertung der Daten des Blutvolumen-Monitors zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der gemessenen Volumina mit den tatsächlichen Volumina ($r^2 = 0.97$). Die Differenz, bezogen auf die klinischen Daten, entspricht weniger als 1 ml/kg Körpergewicht.

In einem zweiten Schritt gelang es, ein kritisches absolutes BV zu identifizieren, bei dessen Unterschreitung mit dem Auftreten von intradialytischen Komplikationen gerechnet werden muss.

Dazu wurde bei 12 Patienten, bei denen in den vorherigen 2 Wochen 2 oder mehr intradialytische Komplikationen auftraten, das absolute Blutvolumen bestimmt. Bei 10 von 12 Patienten kam es bei einem absoluten Blutvolumen zwischen 65 und 56 ml/kg (\bar{x} 62 ml/kg) zum Auftreten von symptomatischen Komplikationen. Somit scheint ein absolutes Blutvolumen von 65 ml/kg eine kritische Grenze für das Auftreten von volumen-bedingten intradialytischen Komplikationen darzustellen.

In der dritten Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich intradialytische Komplikationen durch ein am absoluten Blutvolumen orientiertes Volumenmanagement reduzieren lassen.

Dazu wurde das absolute Blutvolumen bei 45 Patienten bestimmt, bei denen in den 4 Wochen vor der Untersuchung insgesamt 66 intradialytische Komplikationen auftraten (12.2 %). Nach der Untersuchung wurde entsprechend der Ergebnisse der Bestimmung des absoluten Blutvolumens bei 32 Patienten das Trockengewicht verändert. Bei 24 Patienten mit einem Blutvolumen von ≤ 68 ml/kg am Dialyseende bzw. zum Zeitpunkt der Komplikation wurde das Trockengewicht um 0.8 kg (0.5 bis 1.5 kg) erhöht. In den folgenden 4 Wochen waren bei diesen Patienten keine intradialytischen Komplikationen mehr zu verzeichnen. Bei 8 Patienten mit einem Blutvolumen > 80 ml/kg wurde das Trockengewicht gesenkt. Die Anzahl der intradialytischen Komplikationen fiel von 12.2 % in den 4 Wochen vor der Trockengewichts-Anpassung auf 0.9 % in den folgenden 4 Wochen ($p < 0.001$).

Mit einer Software-Modifikation der Dialysegeräte ließe sich dieser Schritt des Volumenmanagements automatisieren, so dass volumenbedingte intradialytische Komplikationen fast vollständig vermeidbar würden.

Gegenstand der vierten und fünften Arbeit war die Erforschung des vaskulären Refilling während der Dialysebehandlung.

Ein Missverhältnis zwischen Ultrafiltration und Refilling kann zu einer zu starken Absenkung des Blutvolumens und damit zu intradialytischen Komplikationen führen. Im Gegensatz zur UF war das Refilling-Volumen bisher kein messbarer Parameter in der klinischen Praxis. Die Kenntnis des absoluten Blutvolumens ist dafür die Voraussetzung. Mit der von uns entwickelten Methode mit der das absolute Blutvolumen auch während einer routinemäßigen Dialysebehandlung bestimmt werden kann, ließ sich jetzt auch das Refilling-Volumen beziffern.

Bei 30 stabilen chronischen Hämodialysepatienten wurde ein Refilling-Volumen von 1.61 ± 0.58 l bestimmt. Das Refilling/UF-Verhältnis war bei allen Patienten relativ konstant und betrug 70.6 ± 10.6 %. Das Refilling-Volumen korreliert streng mit dem UF-Volumen ($r^2=0.82$), nicht aber mit dem Grad der Volumenüberladung.

In dieser ersten Untersuchung zur Quantifizierung des Refilling-Volumens während der Hämodialyse scheint das Refilling-Volumen nur von der UF abhängig zu sein. Unsere Daten können nicht die bisherige Annahme bestätigen, dass das Refilling vom Ausmaß des Volumenüberschusses abhängig ist.

Der Refilling-Prozess bei Patienten mit intradialytischen Komplikationen unterscheidet sich nicht gegenüber stabilen Patienten mit normalem Blutvolumen. Bei 10 Patienten, bei denen intradialytische Komplikationen auftraten, war die Refilling-UF-Rate mit 73.8 ± 9.4 % sogar etwas höher als bei stabilen Patienten mit normalem Blutvolumen. Das Refilling-Volumen korreliert auch bei Patienten mit Komplikationen signifikant mit der UF ($r^2 = 0.93$). Alle Komplikationen traten bei einem Blutvolumen von ≤ 65 ml/kg auf.

Intradialytische Komplikationen sind durch ein Absinken des absoluten Blutvolumens unter eine kritische Schwelle, nicht aber durch unzureichendes Refilling bedingt. Das Refilling entspricht auch bei Dialysepatienten mit intradialytischen Komplikationen relativ einheitlich ca. 70% des UF-Volumens. Dies ist zur Vermeidung solcher Komplikationen zu berücksichtigen.

Die vorgelegten Arbeiten dienen als Grundlage für die Entwicklung einer neuen Generation von Dialysegeräten, mit denen volumen-bedingte intradialytische Komplikationen künftig automatisiert in der klinischen Praxis weitgehend vermieden werden könnten.

Mit den gegenwärtig kommerziell verfügbaren online-HDF-Geräten, die mit einem Blutvolumen-Monitor und einer online Bolus-Funktion ausgestattet sind, kann das absolute Blutvolumen in der klinischen Praxis mit hoher Genauigkeit ohne Hardware-Änderung der Geräte einfach bestimmt werden. Die Methode ließe sich allein mit einer Software-Modifikation in die vorhandenen HDF-Geräte implementieren, so dass am Beginn einer jeden Dialysebehandlung das absolute Blutvolumen automatisch bestimmt werden könnte. Ferner ließe sich mit einer Modifikation der bereits vorhandenen Ultrafiltrationsprogramme die Unterschreitung eines kritischen Blutvolumens für intradialytische Komplikationen sicher vermeiden. Dies würde zu einer völlig neuen Qualität der Hämodialysebehandlung führen und dies, ohne zusätzliche Kosten zu verursachen.

Die Geräte-Hersteller wären jetzt in der Lage, durch eine Software-Modifikation diese neue Generation von Dialysegeräten zur Verfügung zu stellen und bereits vorhandene Geräte mit einer neuen Software nachzurüsten.

5. Literaturverzeichnis

1. Covic A, Voroneanu L, Locatelli F:
Uremic toxins versus volume and water as the major factor that matters with dialysis.
Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 58-62.
2. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D:
The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1574-1579.
3. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, Fonarow GC:
Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients.
Circulation 2009; 119: 671-679.
4. Agarwal R:
Hypovolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients.
Hypertension 2010; 56: 512-517.
5. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V:
Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 2404-2410.
6. Daugirdas JT:
Pathophysiology of dialysis hypotension: an update.
Am J Kidney Dis 2001; 38: (Suppl 4) S11-S17.
7. Stefansson BV, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, Jensen DE, Stalhammar NO:
Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease.
Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 2124-2132.
8. Flythe JE, Xue H, Lynch KE, Curhan GC, Brunelli SM:
Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension.
J Am Soc Nephrol 2015; 26: 724-734.

9. Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, Segal JH, Zabetakis P, Kotanko P, Maddux FW, Diaz-Buxo JA:
Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome.
Hemodial Int 2014; 18: 415-422.
10. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E:
Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients.
Kidney Int 2004; 66 :1212– 1220.
11. McIntyre CW:
Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease.
Blood Purif 2010; 29: 105-110.
12. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW:
Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes.
Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 914-920.
13. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM:
Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality.
Kidney Int 2011; 79: 250-257.
14. Huang SHS, Filler G, Lindsay R, McIntyre CW:
Euvolemia in hemodialysis patients: a potentially dangerous goal?
Semin Dial 2015; 28: 1-5.
15. Agarwal R, Weir MR:
Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients.
Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1255-1260.
16. Canaud B, Lertdumrongluk P:
Probing dry weight in haemodialysis patients: back to the future.
Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 2140-2143.
17. Charra B:
Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis.
Hemodial Int 2007; 11: 21-31.

18. Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K:
Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study.
Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 545-551.
19. Machek P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P:
Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 2009; 25: 538-544.
20. Zhu F, Rosales L, Kotanko P:
Techniques for assessing fluid status in patients with kidney disease.
Curr Opin Nephrol Hypertens 2016; 25: 473-479.
21. Moralidis E, Papanastassiou E, Arsos G, Chilidis I, Gerasimou G, Gotzamani-Psarrakou A.
A single measurement with ⁵¹Cr-tagged red cells or ¹²⁵I-labeled human serum albumin in the prediction of fractional and whole blood volumes: an assessment of the limitations.
Physiol Meas 2009; 30: 559-571.
22. Mitra S, Chamney P, Greenwood R, Farrington K:
Serial determinations of absolute plasma volume with indocyanine green during hemodialysis.
J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2345-2351.
23. Behrends JC: *Physiologie*. Georg Thieme, Stuttgart, 2010.
24. Kim KE, Neff M, Cohen B, Somerstein M, Chinitz J, Onesti G, Swartz C:
Blood volume changes and hypotension during hemodialysis.
ASAIO Transactions 1970; 16: 508-514.
25. Dasselaar JJ, Lub-de Hooge MN, Pruijm J, Nijhuis H, Wiersum A, de Jong PE, Huisman RM, Franssen CFM:
Relative blood volume changes underestimate total blood volume changes during hemodialysis.
Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 669-674.
26. Puri S, Park JK, Modersitzki F, Goldfarb DS:
Radioisotope blood volume measurement in hemodialysis patients.
Hemodial Int 2014; 18: 406-414.
27. Schneditz D, Haditsch B, Jantscher A, Ribitsch W, Krisper P:
Absolute blood volume and hepato-splanchnic blood flow measured by indocyanine green kinetics during hemodialysis.
ASAIO J 2014; 60: 452-458.

28. Stiller S, Mann H, Byrne T:
Continuous monitoring of blood volume during dialysis.
Proc Eur Soc Artif Organs 1980; 7: 167-171.
29. Schneditz D, Pogglitsch H, Horina J, Binswanger U:
A blood protein monitor for the continuous measurement of blood volume changes during hemodialysis.
Kidney Int 1990; 38: 342-346.
30. Mancini E, Santoro A, Spongano M, Paolini F, Rossi M, Zucchelli P:
Continuous on-line optical absorbance recording of blood volume changes during hemodialysis.
Artif Organs 17: 691-694, 1993.
31. Yoshida I, Ando K, Ando Y, Ookawara S, Suzuki M, Furuya H, Iimura O, Takada D, Kajiya M, Komada T, Mori H, Tabei K:
A new device to monitor blood volume in hemodialysis patients.
Ther Apher Dial 14: 560-565, 2010.
32. Steuer RR, Bell DA, Barrett:
Optical measurement of hematocrit and other biological constituents in renal therapy.
Advances in Renal Replacement Therapy 6: 217-224, 1999.
33. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Zucchelli P:
Blood volume monitoring and control.
Nephrol Dial Transplant 11 Suppl 2: 42-47, 1996.
34. Johner C, Chamney PW, Schneditz D, Krämer M:
Evaluation of an ultrasonic blood volume monitor.
Nephrol Dial Transplant 13: 2098-2103, 1998.
35. Krepel HP, Nette RW, Akcahüseyin E, Weimar W, Zietse R:
Variability of relative blood volume during haemodialysis.
Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 673-679.
36. Booth J, Pinney J, Davenport A:
Do changes in relative blood volume monitoring correlate to hemodialysis-associated hypotension?
Nephron Clin Pract 2011; 117: c179-c183.

37. Barth C, Boer W, Garzoni D, Kuenzi T, Ries W, Schaefer R, Schneditz D, Tsobanelis T, van der Sande F, Wojke R, Schilling H, Passlick-Deetjen J: Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: Is there a critical relative blood volume? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:1353-1360.
38. Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V, Lowrie EG, Lindsay RM, Himmelfarb J, Toto RD, Stivelman J, Winchester JF, Zillman LA, Califf RM, Owen WF: Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2162-2169.
39. Dasselaar JJ, van der Sande FM, Franssen CFM: Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis. *Blood Purif* 2012; 33: 177-182.
40. Gabrielli D, Kristal B, Katzarski K, Youssef M, Hachache T, Lopot F, Lasseur C, Gunne T, Draganov B, Wojke R, Gauly A: Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. *J Nephrol* 2009; 22: 232-240.
41. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Cavicchioli G, Bosetto A, Zucchelli P: Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 32: 739-748, 1998.
42. Nesrallah GE, Suri RS, Guyatt G, Mustafa RA, Walter SD, Lindsay RM, Akl EA: Biofeedback dialysis for hypotension and hypervolemia: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 182-191.
43. Schallenberg U, Stiller S, Mann H: A new method of continuous haemoglobinometric measurement of blood volume during haemodialysis. *Life Support Syst* 1987; 5: 293-305.
44. Leypoldt JK, Cheung AK, Steuer RR, Harris DH, Conis JM: Determination of circulating blood volume by continuously monitoring hematocrit during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 214-219.

45. Johnson DW, McMahon M, Campbell S, Wilkinson J, Kime N, Shannon G, Fleming SJ:
Non-invasive, optical measurement of absolute blood volume in hemodialysis patients.
Kidney Int 1996; 49: 255-260.
46. Thijssen S, Kappel F, Kotanko P:
Absolute blood volume in hemodialysis patients: why is it relevant, and how to measure it?
Blood Purif 2013; 35: 63-71.
47. Schneditz D, Roob JM, Vaclavik M, Holzer H, Kenner T:
Noninvasive measurement of blood volume in hemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1241-1244.
48. Schneditz D, Christmann H, Krämer M:
Indicator dilution by controlled infusion of ultra-pure dialysate
ASAIO J 2002; 48: 174.
49. Schneditz D, Wimmer J, Haditsch B, Holzer H:
Measurement of systemic blood flow by slow infusion of ultra-pure dialysate during hemodialysis.
J Am Soc Nephrol 2003; 14: 213A.
50. Wimmer J, Haditsch B, Holzer H, Schneditz D:
Measurement of central blood volume by slow infusion of ultra-pure dialysate during hemodialysis.
J Am Soc Nephrol 2003; 14: 851A.
51. Wimmer J, Kappel F, Volkwein S, Haditsch B, Holzer H, Schneditz D:
On-line identification of hemodynamic variables by dilution of ultrapure dialysate during hemodialysis.
Cardiovascular Engineering 2004; 4: 39-46.
52. Schneditz D, Schilcher G, Ribitsch W, Krisper P, Haditsch B, Kron J:
On-line dialysate infusion to estimate absolute blood volume in dialysis patients.
ASAIO J 2014; 60: 436-442.
53. Kron J, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron S:
A simple and feasible method to determine absolute blood volume in hemodialysis patients in clinical practice.
Blood Purif 2014; 38:180–187.

54. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosty-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegard L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ:
Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease.
Physiol Meas 2006; 27: 921–933.
55. Dasselaar JJ, Huisman RM, De Jong PE, Franssen CFM:
Relative blood volume measurements during hemodialysis: comparisons between three noninvasive devices.
Hemodialysis Int 11: 448-455, 2007.
56. Kron S, Wenkel R, Leimbach T, Aign S, Kron J:
Effects of sodium on measuring relative blood volume during hemodialysis differ by techniques.
ASAIO J 2013; 59: 612-616.
57. Kron S, Wenkel R, Leimbach T, Aign S, Kron J:
Effects of osmotic changes on measuring relative blood volume: comparison of three hemodialysis devices.
ASAIO J 2016;
58. Fleming SJ, Wilkinson JS, Aldridge C, Greenwood RN, Mugglstone SD, Baker LR, Cattell WR:
Dialysis-induced change in erythrocyte volume: effect on change in blood volume calculated from packed cell volume.
Clin Nephrol 1988; 29: 63-68.
59. Schneditz D, Schilcher G, Ribitsch W, Zierler E, Jantscher A:
Sensitivity of hematocrit to osmotic effects induced by changes in dialysate conductivity: implication for relative blood volume measurement and control.
ASAIO J 2015; 61: 583-588.
60. Lemmens HJM, Bernstein DP, Brodsky JB:
Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients.
Obes Surg 2006; 16: 773-776.
61. Daugirdas JT, Schneditz D:
Hemodialysis ultrafiltration rate targets should be scaled to body surface area rather than to body weight.
Semin Dial 2017; 30: 15-19.

62. Stenberg J, Lindberg M, Furuland H:
Clinical praxis for assessment of dry weight in Sweden and Denmark:
a mixed-methods study.
Hemodial Int 2016; 20: 111-119.
63. Ribitsch W, Stockinger J, Schneditz D:
Bioimpedance-based volume at clinical target weight is contracted in
hemodialysis patients with a high body mass index.
Clin Nephrol 2012; 77: 376-382.
64. Kron S, Schneditz D, Czerny J, Leimbach T, Budde K, Kron J:
Adjustment of target weight based on absolute blood volume reduces the
frequency of intradialytic morbid events.
Hemodial Int 2018; 22: 254-260.
65. Siroopol S, Hogas S, Voroneanu L, Onofriescu M, Apetrii M, Oleniuc M,
Sascau R, Covic A:
Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung
ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters.
Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 2851-2859.
66. Hur E, Usta M, Toz H, Asci G, Wabel P, Kahvecioglu S, Kayikcioglu M,
Demirci MS, Ozkahya M, Duman S, Ok E:
Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on
cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized
controlled trial.
Am J Kidney Dis 2013; 61: 957-965.
67. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L, Apetrii M, Nistor I, Kanbay M, Covic
AC:
Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis:
a pilot randomized controlled trial.
Am J Kidney Dis 2014; 64: 111-118.
68. Moissl U, Arias-Guillen M, Wabel P, Fontsero N, Carrera M, Campistol JM,
Maduell F:
Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients.
Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 1575-1582.
69. Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:
Vascular refilling is independent of volume overload in hemodialysis with
moderate ultrafiltration requirements.
Hemodial Int 2016; 20: 484-491.

70. Davis SJ, Davenport A:
The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessment in dialysis patients.
Kidney Int 2014; 86: 489-496.
71. Covic A, Onofriescu M:
Time to improve fluid management in hemodialysis: should we abandon clinical assessment and routinely use bioimpedance?
Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 1474-1475.
72. Daugirdas JT:
Bioimpedance technology and optimal fluid management.
Am J Kidney Dis 2013; 61: 861-864.
73. Koomans HA, Geers AB, Dorhout Mees EJ:
Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure.
Kidney Int 1984; 26: 848-854.
74. Schneditz D, Roob J, Oswald M, Poggitsch H, Moser M, Kenner T, Binswanger U:
Nature and rate of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration.
Kidney Int 1992; 42: 1425-1433.
75. De los Reyes V, Fuertringer DH, Kappel F, Meyring-Wösten A, Thijssen S, Kotanko P:
A physiologically based model of vascular refilling during ultrafiltration in hemodialysis.
Journal of Theoretical Biology 2016; 390: 146-155.
76. Pietribiasi M, Katzarski K, Galach M, Stachowska-Pietka J, Schneditz D, Lindholm B, Waniewski J:
Kinetics of plasma refilling during hemodialysis sessions with different initial fluid status.
ASAIO J 2015; 61: 350-356.
77. Mann H, Ernst E, Gladziwa U, Schallenberg U, Stiller S:
Changes in blood volume during dialysis are dependent upon the rate and amount of ultrafiltrat.
ASAIO Trans 1989; 35: 250-252.
78. Wizemann V, Leibinger A, Mueller K, Nilson A:
Influence of hydration state on plasma volume changes during ultrafiltration.
Artif Organs 1995; 19: 416-419.

79. Dasselaar JJ, de Jong PE, Huisman RM, Franssen CFM:
Effect of high and low ultrafiltration volume during hemodialysis on relative blood volume.
ASAIO J 2006; 52: 169-173.
80. Maduell F, Arias M, Masso E, Fontserè N, Carrera M, Vera M, Cases A, Campistol JM:
Sensitivity of blood volume monitoring for fluid status assessment in hemodialysis patients.
Blood Purif 2013; 35: 202-208.
81. Agar JWM:
Personal viewpoint: limiting maximum ultrafiltration rate as a potential new measure of dialysis adequacy.
Hemodial Int 2016; 20: 15-21.
82. Movilli E, Camerini C, Viola BF, Bossini N, Strada A, Maiorca R:
Blood volume changes during three different profiles of sodium variation with similar intradialytic sodium balances in chronic hemodialyzed patients.
Am J Kidney Dis 1997; 30: 58-63.
83. Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill DN:
Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms.
J Am Soc Nephrol 2001; 12: 151-156.
84. Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Lee SW, Kim MJ:
Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on maintenance of the Quality of dialysis and sodium and fluid balance.
J Am Soc Nephrol 2005; 16: 237-246.
85. Moret K, Aalten J, van den Wall Bake W, Gerlag P, Beerenhout C, van der Sande F, Leunissen K, Kooman J:
The effect of sodium profiling and feedback technologies on plasma conductivity and ionic mass balance: a study in hypotension-prone dialysis patients.
Nephrol Dial Transpl 2006; 21: 138-144.
86. Zhou YL, Liu HL, Duan XF, Yao Y, Sun Y, Liu Q:
Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension.
Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3231-3237.

87. Meira FS, Figueiredo AE, Zemiarczyk J, Pacheco J, Poli-de-Figueiredo CE, d'Avila DO:
Two variable sodium profiles and adverse effects during hemodialysis: a randomized crossover study.
Ther Apher Dial 2010; 14: 328-333.
88. Dunne N:
A meta-analysis of sodium profiling techniques and the impact on intradialytic hypotension.
Hemodial Int 2017; 21: 312–322.
89. Movilli E, Cancarini GC, Cassamali S, Camerini C, Brunori G, Maffei C, Maiorca R:
Inter-dialytic variations in blood volume and total body water in uraemic patients treated by dialysis.
Nephrol Dial Transpl 2004; 19: 185-189.
90. Dasselaar JJ, de Jong PE, Huisman RM, Franssen CFM:
Influence of ultrafiltration volume on blood volume changes during hemodialysis as observed in day-of-the-week analysis of hemodialysis sessions.
ASAIO J 2007; 53: 479-484.
91. Kron S, Schneditz D, Leimbach T, Aign S, Kron J:
Is there a different volume distribution in diabetic haemodialysis patients?
Nephrol Dial Transplant 2016; 31 (Suppl. 1): i489-502.

Danksagung

Mein besonderer und erster Dank gilt meinem Vater, Herrn Dr. med. Joachim Kron, für die inhaltliche, mentale und emotionale Unterstützung, sowie für die kontinuierliche kritische Begleitung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit. Seine wissenschaftliche Entdeckerfreude und tiefgreifende nephrologische Kompetenz, sowie seine engagierte Mitarbeit in den Studien haben ganz wesentlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus gilt meiner Mutter, Dr. med. Barbara Kron, mein tief empfundener Dank für ihre stete mentale, emotional-humorvolle und nicht zuletzt alimentäre Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses.

Ich danke ganz besonders herzlich Herrn Prof. Dr. Daniel Schneditz für seine hochkompetente, kontinuierliche und konstruktive Zusammenarbeit im gesamten Verlauf der Arbeit. Seine Expertise und unermüdliche kritische Wertung der Ergebnisse führten diese Arbeit erst zu ihrer optimalen und nachhaltigen Form.

Herrn Prof. Dr. med. Klemens Budde und Herrn Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt danke ich für die Bereitstellung wissenschaftlicher Freiräume und Ressourcen.

Mein Dank gilt ebenfalls den Ärzten und Schwestern des KfH-Nierenzentrums Berlin-Köpenick für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und ihr ganz besonderes Engagement bei der Patientenrekrutierung, Durchführung der Dialysetherapie, Studien-Prozeduren und Patientenbetreuung.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.