

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München  
Vorstand Komm. Direktor Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

## **Einfluss der Hämodialyse auf die Lungenfunktion**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Anja Becker  
aus  
München  
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. R. M. Huber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Samtleben
Mitbetreuung durch:	Prof. Dr. med. H. Schiffl, PD Dr. med. S. Lang
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	11. Dezember 2003

## **Meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Niereninsuffizienz</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1 Ursachen, Progression und terminale Stadien der chronischen Niereninsuffizienz</b>	<b>1</b>
<b>1.1.2 Langzeitkomplikationen der Urämie unter substitutiver Nierenersatztherapie</b>	<b>2</b>
1.1.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	2
1.1.2.2 Neuromuskuläre Veränderungen	2
1.1.2.3 Veränderungen des Skelettsystems	2
1.1.2.4 Hämatologische Veränderungen	3
1.1.2.5 Störungen der Immunkompetenz	3
<b>1.1.3 Veränderungen der Lungenfunktion und des Lungengewebes unter substitutiver Nierenersatztherapie</b>	<b>3</b>
1.1.3.1 Auswirkungen auf die Ventilation	3
1.1.3.2 Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt	4
1.1.3.3 Dialyse-induzierte Hypoxämie	4
<b>1.1.4 Dialysemembranen</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Fragestellung</b>	<b>6</b>
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Durchführung der chronischen Hämodialyse</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Studiendesign</b>	<b>11</b>
<b>2.4 Methodik</b>	<b>13</b>
2.4.1 Blutgasbestimmung	13
2.4.2 Spirometrie	13
2.4.3 $R_{occ}$	13
2.4.4 Impuls-Oszillometrie (IOS)	14
<b>2.5 Statistische Auswertung</b>	<b>15</b>

<b>3 Ergebnisse</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Patientencharakteristika</b>	<b>16</b>
3.1.1 Geschlechterverteilung	17
3.1.2 Lebensalter bei Datenerhebung	17
3.1.3 Dialysetechnische Daten	18
3.1.4 Rauchgewohnheiten	18
3.1.5 Komorbidität	18
3.1.6 Medikation	19
3.1.7 Renale Grunderkrankungen	20
<b>3.2 Lungenfunktion</b>	<b>20</b>
3.2.1 Daten vor der Dialyse	21
3.2.2 Daten während der Dialyse	23
3.2.3 Daten nach der Dialyse	24
3.2.4 Veränderungen im Verlauf einer Dialysesitzung	26
<b>4 Diskussion</b>	<b>31</b>
<b>4.1 Methodik</b>	<b>31</b>
4.1.1 Standardisierung der Messbedingungen	31
4.1.2 Spirometrie	32
4.1.3 IOS	32
<b>4.2 Ergebnisse</b>	<b>33</b>
4.2.1 Spirometrie	34
4.2.2 IOS und $R_{occ}$	35
4.2.3 Blutgasanalyse	35

<b>4.3 Dialyse-induzierte Lungenerkrankungen in der Literatur</b>	<b>36</b>
<b>4.4 Stellenwert der Membranbioinkompatibilität</b>	<b>37</b>
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>38</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>40</b>
<b>7 Anhang</b>	<b>45</b>
<b>Abstracts</b>	<b>47</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>48</b>
<b>Danksagung</b>	<b>49</b>

# **1 Einleitung**

Der Einfluss der substitutiven Nierenersatztherapie, der Hämodialyse, auf die Lungenfunktion von chronisch niereninsuffizienten Patienten ist trotz zahlreicher Studien zu diesem Thema nicht hinreichend bekannt. Ebenso wenig ist geklärt, zu welchen Veränderungen der Lungenfunktion der urämische Zustand, in dem sich Hämodialysepatienten intermittierend befinden, führt.

Das technische Verfahren, auf dem die Dialyse basiert, wurde im Laufe der Zeit immer weiter verbessert und die Zusammensetzung des Dialysats optimiert. Heutzutage findet das Konzept der Bioinkompatibilität der verwendeten Materialien große Beachtung, wobei bei der extrakorporalen Nierenersatztherapie die eingesetzte Membran die größte Rolle spielt. Obwohl die Lebenserwartung und die Prognose dieser Patienten sich ständig verbessert hat, gibt es im Moment noch kein Membranmaterial, das vollständig ohne Auswirkungen auf den Organismus ist.

Um das Dialyseverfahren und die verwendeten Materialien auch in Zukunft weiter zu verbessern, ist von großer Bedeutung, die Mechanismen, die den Reaktionen auf das Fremdmaterial zugrunde liegen, zu erforschen. Ebenso müssen die aus diesen Unverträglichkeiten entstehenden Konsequenzen für den menschlichen Organismus objektiv nachgewiesen und erfasst werden.

## **1.1 Niereninsuffizienz**

### **1.1.1 Ursachen, Progression und terminale Stadien der chronischen Niereninsuffizienz**

Die Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz hat verschiedene Ursachen, zu den häufigsten zählen die primären und sekundären Glomerulopathien (vor allem die diabetische Nephropathie), chronische tubulo-interstitielle Erkrankungen (Analgetikanephropathie) und vaskuläre Nephropathien (bei Hypertonie) sowie die polyzystische Nierendegeneration.

Fällt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 20-30 ml/min, so führt der rasche Verlust der Nierenrestfunktion, unabhängig von der Ursache der Niereninsuffizienz auch nach Ausschaltung der Noxe oder Therapie der Grundkrankheit, zu terminaler Niereninsuffizienz und damit zur Dialysepflichtigkeit.

### **1.1.2 Langzeitkomplikationen der Urämie unter substitutiver Nierenersatztherapie**

Der Begriff der Urämie umfasst die Summe an systemischen Veränderungen, die durch den Wegfall der Hauptaufgaben der Nieren entstehen: der Ausscheidung von Endprodukten des Stickstoffmetabolismus, Regulation des Wasser- und Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts und spezifischer endokriner Funktionen.

Während sich Abweichungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes bereits in einem frühen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz feststellen lassen, entwickeln sich klinische Störungen erst bei weit fortgeschrittener Funktionseinschränkung.

Zur Therapie der terminalen Niereninsuffizienz stehen bis heute außer der Nierentransplantation, die Anwendung der „künstlichen Niere“, also der extrakorporalen intermittierenden Hämodialyse und deren artverwandter Verfahren sowie die Peritonealdialyse zur Verfügung. Während durch eine transplantierte Niere die Gesamtheit der Nierenfunktionen übernommen wird, ersetzt die überwiegend verwendete extrakorporale Dialyse nur die exkretorische Funktion.

#### **1.1.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Ein wesentlicher Teil der Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz leidet an kardiovaskulären Komplikationen, wie koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie arterieller Hypertonie.

#### **1.1.2.2 Neuromuskuläre Veränderungen**

Zu den Veränderungen, die das periphere und zentrale Nervensystem betreffen, zählen die urämische Polyneuropathie, die urämische Enzephalopathie und die Myopathie.

#### **1.1.2.3 Veränderungen des Skelettsystems**

Ossäre Veränderungen, die im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftreten, werden unter dem Begriff renale Osteopathie zusammengefasst. Hierunter fallen Ostitis fibrosa, Osteomalazie, aplastische Knochenerkrankungen, sowie gemischte Störungen. Gelenkerkrankungen, bedingt durch Kristallablagerungen in den Gelenken oder periartikulär (sekundäre Gicht durch Hyperurikämie, Pseudogicht durch Calciumpyrophosphatablagerungen, Hydroxyapatitablagerungen) oder durch

Entwicklung einer Amyloidose, stellen einen weiteren Teil der den Knochenapparat betreffenden Komplikationen dar.

#### 1.1.2.4 Hämatologische Veränderungen

Klinische Bedeutung haben vor allem die renale Anämie und die urämische Blutungsneigung. Die renale Anämie, wovon praktisch alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz betroffen sind, ergibt sich aus dem Zusammenwirken einer gestörten Erythropoese (bedingt durch Erythropoetinmangel), einer verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit (urämisches Milieu) und auftretenden Blutverlusten (Blutentnahmen, Schleimhautblutungen, Verluste in Dialysatoren).

Die urämische Blutungsneigung ist durch die bei Niereninsuffizienz verlängerte Blutungszeit bedingt.

#### 1.1.2.5 Störungen der Immunkompetenz

Verantwortlich für eine Beeinträchtigung der Immunkompetenz sind sowohl das bestehende urämische Milieu, sowie therapeutische Interventionen (Immunsuppression, Eisenüberladung, Hämodialyse, etc.). Es ist die humorale und zelluläre Abwehr gestört, wodurch es unter anderem zur eingeschränkten Interferonproduktion, verzögerten Migration von Leukozyten zum Infektionsort und gestörter Phagozytose von Leukozyten und Monozyten kommt. Weitere Ursachen (neben den oben Genannten) für die veränderte Immunlage und dem damit verbundenen vermehrten Auftreten von bakteriellen und viralen Infektionen sind Anämie, Vitaminmangel und Bioinkompatibilität [32].

### **1.1.3 Veränderungen der Lungenfunktion und des Lungengewebes unter substitutiver Nierenersatztherapie**

Die Dialysebehandlung scheint ebenfalls Auswirkungen auf das Lungengewebe und damit auf die Lungenfunktion zu haben. Sowohl langfristige als auch kurzfristige Veränderungen wurden nachgewiesen.

#### 1.1.3.1 Auswirkungen auf die Ventilation

Bei Dialysepatienten, die sich längere Zeit (mindestens acht Jahre) einer extrakorporalen Nierenersatztherapie unterzogen hatten, wurden langfristig mittelschwere bis schwere restriktive Lungenfunktionsstörungen festgestellt [49].

Unmittelbar nach Durchführung der Dialyse ergab sich jedoch in verschiedenen Studien ein Anstieg der Diffusionskapazität, eine bessere Belüftung der tieferen Lungenabschnitte und bei Patienten mit Lungenödem ein Anstieg der Vitalkapazität, was sich am ehesten durch eine Reduktion von Flüssigkeit in der Lunge erklären lässt [6,47,56]. Die Daten dieser Studien sind jedoch nicht unwidersprochen geblieben.

Bush et al. führten an einer Gruppe von Hämodialysepatienten spirometrische Messungen durch und konnte nur geringfügige Veränderungen der Lungenfunktionsparameter nachweisen. Es zeigte sich ein leicht reduziertes Residualvolumen, die Werte für die Vitalkapazität lagen im Normbereich. Nur acht von 20 Patienten boten ein von der Norm abweichendes FEV 1 [7].

#### 1.1.3.2 Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt

Im Körper des Dialysepatienten akkumulieren im Verlauf der interdialytischen Phase  $H^+$ -Ionen, wodurch sich eine respiratorisch kompensierte metabolische Azidose ausbildet. Im Rahmen der Dialysesitzung und der damit verbundenen Elimination der sauren Äquivalente stellt sich für den Patienten eine milde metabolische Alkalose und eine unter anderem dadurch induzierte Hypoventilation ein [21].

#### 1.1.3.3 Dialyse-induzierte Hypoxämie

Hypoxämie ist eines der akuten intradialytisch auftretenden Phänomene bei Azetathämodialyse und kann für die zum großen Teil durch verschiedene Grunderkrankungen bereits beeinträchtigten Dialysepatienten ein nicht unerhebliches Problem darstellen [47]. Neben den bereits erwähnten Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes liegt der Grund für eine intradialytisch auftretende Hypoxämie auch in einer Komplement-induzierten Hämoinkompatibilitätsreaktion: der direkte Kontakt der Zellen mit der nicht-biologischen Oberfläche der Dialysemembran führt zur Komplementaktivierung und damit zur Aktivierung der peripheren Leukozyten. Dabei sind überwiegend Granulozyten und Monozyten und weniger T- und B-Lymphozyten betroffen [30]. Die aktivierten Granulozyten exprimieren Adhäsionsmoleküle und werden neben anderen Gefäßen hauptsächlich in der Lunge als dem ersten kapillären Gefäßbett sequestriert. Dort setzen die aktivierten Zellen proteolytische Enzyme und Sauerstoffradikale frei, die Proteine, Lipide und umgebende Zellen schädigen können [10]. Aktivierte Monozyten setzen außerdem potente proinflammatorische, den

Katabolismus und das Immunsystem regulierende Proteine und Zytokine (Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor) frei [23].

Betrachtet man die möglichen lang- und kurzfristigen Auswirkungen der Dialyse auf die Lungenfunktion, stellt sich die Frage, ob sich der Anteil Lungenkranker im Kollektiv der Dialysepatienten von dem der restlichen Bevölkerung unterscheidet. Abgesehen von einzelnen Fallstudien sind darüber jedoch keine Daten in der Literatur zu finden.

#### 1.1.4 Dialysemembranen

Die zur Hämodialyse verwendeten Membranen bestehen aus Zellulose, halbsynthetischen Zellulosederivaten und synthetischen Polymeren.

Zellulose-basierte Membranen sind bis heute die gebräuchlichsten Membranen. Sie bestehen aus sich wiederholenden Polysaccharideinheiten [9,25]. Synthetische hochpermeable Membranen aus Polyacrylonitril (PAN), Polymethylmethacrylat (PMMA) und Polysulfon (PS) weisen eine hohe Biokompatibilität auf [11].

Verschiedene Membrantypen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Membrantypen [42]**

Membran-Typ	Beispiel/ Membran- Name	High- oder Low-flux	Biokompatibilität (*)
<i>Zellulose</i>	Cuprophane	Low-flux	-
<i>Semisynthetische Zellulosederivate</i>			
Zellulosediazetat	Zellulosediazetat	High- oder Low-flux	+
Zellulosetriazetat	Zellulosetriazetat	High-flux	++
Diäthylaminoäthyl substituierte Zellulose	Hämophane	High-flux	+
<i>Synthetische Polymere</i>			
Polyacrylnitrilmethylsulfonat Copolymer	PAN/AN-69	High-flux	++
Polymethylmethacrylat	PMMA	High- oder Low-flux	++
Polysulfon	PS	High- oder Low-flux	++ oder +

\*) Biokompatibilität ist definiert auf der Basis der Komplement-Aktivierung (nachgewiesen durch in vivo Plasmaspiegel von C3a). Das Minuszeichen zeigt an, dass die Membran bioinkompatibel ist, das Pluszeichen (+ bis ++) gibt den Grad der Biokompatibilität an

## **1.2 Fragestellung**

Ziel der prospektiven Studie war es zwei offensichtlich nicht geklärte Fragestellungen näher zu untersuchen.

Verändert sich die Lungenfunktion von Hämodialysepatienten nach Reduktion des urämischen Zustandes?

Geht der Einsatz bioinkompatibler Membranen verglichen mit biokompatiblen Membranen mit unterschiedlichen Effekten auf die Lungenfunktion einher?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Nach ausführlicher Aufklärung über Zweck, Charakter und Ausmaß der Untersuchungen gaben 16 Patienten (11 Männer, 5 Frauen, Alter 20 – 80 Jahre, Durchschnitt 60 Jahre) mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ihr Einverständnis an der Studie teilzunehmen. Der klinische Zustand aller Patienten war zum Zeitpunkt der Messung der Lungenfunktionsparameter stabil.

Die Dialysetherapie wurde im KfH Dialyse-Zentrum München-Laim in der Elsenheimerstraße durchgeführt.

Zwei der ursprünglich eingeschlossenen Patienten mussten im Verlauf der Messung ausgeschlossen werden: eine Patientin erhielt innerhalb des Untersuchungszeitraums eine Nierentransplantation, ein weiterer Patient musste sich einer stationären Behandlung unterziehen.

Zu den Ein- und Ausschlusskriterien zählten:

- a) Einleitung der Dialyse vor mindestens sechs Monaten
- b) kein akuter pulmonaler Infekt
- c) keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- d) keine volumenresezierenden thoraxchirurgischen Eingriffe in der Vorgeschichte

Zigarettenrauchen führte nicht zum Ausschluss aus der Studie (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Demographische Charakteristika der Patienten**

Pat. ID	Geschlecht	Alter [Jahre]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Zig./d / kumulative pack-years
1	m	71	24,0	0/0
2	w	64	23,7	0/6,5
3	m	64	24,0	0/1
4	w	48	19,1	10/52
5	m	63	20,2	0/78
6	m	69	21,5	0/12,5
7	m	20	23,8	10/3
8	m	63	25,5	0/10,5
9	m	49	20,7	20/35
10	w	79	24,7	0/0
11	m	72	26,4	0/46
12	w	80	23,4	0/7,5
13	m	39	22,2	0/0
14	m	64	25,3	0/0

Zig/d: Zigaretten pro Tag

Vier der 14 in die Analyse eingehenden Patienten waren Nie-Raucher, sieben Ex-Raucher und drei Raucher. Die kumulativen pack-years bei den Rauchern und Ex-Rauchern lagen zwischen drei und 78 (1 pack-year = 1 Schachtel/Tag x Anzahl der Jahre).

Nach klinischen und radiologischen Untersuchungen, labortechnischen Ergebnissen oder bioptischen Befunden führten unterschiedliche chronische Nierenparenchymerkrankungen zum definitiven Verlust der exkretorischen und endokrinen Nierenfunktion. Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, waren chronische tubulo-interstitielle Nephritiden gefolgt von chronischen Glomerulonephritiden führende Ursachen des chronischen Nierenversagens.

**Tabelle 3: Renale Charakteristika der Patienten**

<b>Pat. ID</b>	<b>renale Grunderkrankung</b>	<b>Dialysebeginn</b>	<b>Hb [g/dl]</b>	<b>Reguläre Dialysefilter</b>
1	chron. tubulo-interstitielle Nephropathie (Balkan-Nephritis)	11/94	11,4	H 4 (high flux)
2	chron. tubulo-interstitielle Nephropathie	7/98	11,4	F 8 (high flux)
3	chron. Glomerulonephritis	9/96	9,8	FLX 18 (high flux)
4	chron. tubulo-interstitielle Nephropathie	10/95	11,2	F 8 (high flux)
5	chron. tubulo-interstitielle Nephropathie	3/95	11,4	F 60 S (high flux)
6	chron. Glomerulonephritis	3/94	12,1	Nephral (high flux)
7	chron. tubulo-interstitielle Nephropathie	7/97	11,3	F 60 S (high flux)
8	chron. tubulo-interstitielle Nephropathie	9/98	10,9	F 60 S (high flux)
9	chron. Glomerulonephritis	3/93	8,2	H 4 (high flux)
10	Unbekannt	3/93	11,6	F 60 S (high flux)
11	chron. Glomerulonephritis	12/95	11,3	H 4 (high flux)
12	chron. tubulo-interstitielle Nephropathie	6/88	11,4	F 60 S (high flux)
13	chron. Glomerulonephritis	1/78	11,0	H 4 (high flux)
14	Unbekannt	12/95	10,2	F 80 S (high flux)

Die terminale Niereninsuffizienz war bei der Mehrheit der Patienten mit einer substitutionsbedürftigen renalen Anämie vergesellschaftet und ging gehäuft mit einer renalen Hypertonie und einem sekundären Hyperparathyreoidismus einher.

Das hohe Durchschnittsalter und das ausgeprägte Risikofaktorenprofil bedingten überdurchschnittlich häufige Manifestationen einer kardiovaskulären, zentralen oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Komorbidität der Patienten**

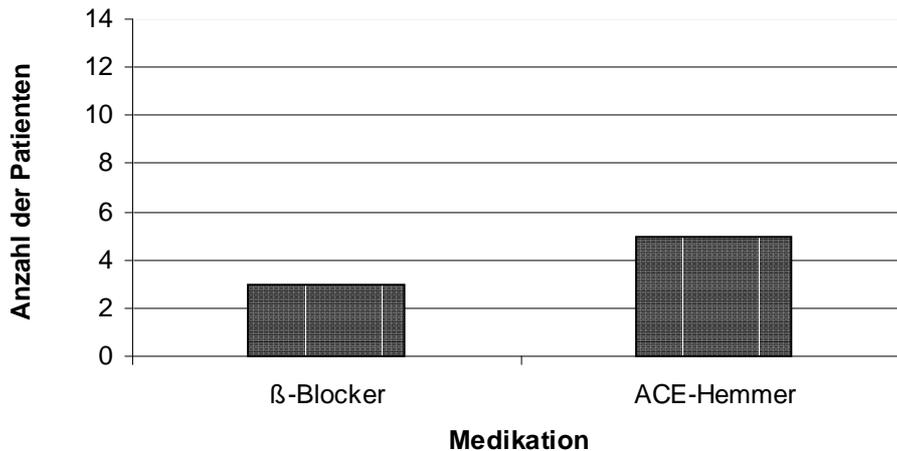
Patienten ID	Begleiterkrankungen
1	renale Anämie
2	renale Anämie, sek. HPT
3	renale Anämie, Z.n. Magenkarzinom, sek. HPT, renale Hypertonie
4	renale Anämie
5	arterielle Hypertonie, KHK
6	renale Anämie, periph. Polyneuropathie
7	renale Anämie, arterielle Hypertonie
8	Z.n. Herztransplantation, pAVK Stadium II
9	renale Anämie, renale Hypertonie, Z.n. Parathyroidektomie bei sek. HPT, Hepatopathie, periph. Polyneuropathie
10	renale Anämie, multifokale Schilddrüsenautonomie
11	renale Anämie, renale Hypertonie, Arteriosklerose bei Hypercholesterinämie IIa mit Z.n. cerebralem Insult, KHK bei Z.n. Myokardinfarkt, pAVK Stadium II, Struma multinodosa
12	Z.n. Implantation Herzschrittmacher, Z.n. Hemikolektomie bei Adenokarzinom, PTA der A. femoralis re bei pAVK Stadium II
13	renale Anämie, sek. HPT, Z.n. Nierentransplantation mit folgender Transplantatfunktionsreduktion
14	arterielle Hypertonie, sek. HPT, Z.n. GI-Blutung, Z.n. PRIND, Nephrolithiasis

HPT: Hyperparathyreoidismus; KHK: koronare Herzkrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PRIND: progressive, reversible ischaemic neurological defect

Bei drei Patienten lagen Begleiterkrankungen vor, die möglicherweise Einfluss auf die Lungenfunktion haben: bei den Patienten Nr. 1 und 5 war aus der Vorgeschichte eine erfolgreich behandelte Lungentuberkulose bekannt, Patient Nr. 8 litt an einer globalen Herzinsuffizienz.

Bei der Erhebung der Medikamentenanamnese sind vor allem Medikamente mit Auswirkungen auf die Lungenfunktion, wie  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer von Bedeutung.  $\beta$ -Blocker führen über Blockierung der  $\beta_2$ -Rezeptoren zu Bronchokonstriktion, während ACE-Hemmer vermutlich durch Kumulation von Bradykininen in der Bronchialschleimhaut zu bronchialer Hyperreagibilität führen. In der Therapie der renalen Hypertonie kamen bei 5 Patienten ACE-Hemmer und bei 3 Patienten  $\beta$ -Blocker zum Einsatz (Abb. 1).

**Abbildung 1: Medikamente mit Einfluss auf die Lungenfunktion**



Die vollständige Medikation der Probanden ist im Anhang aufgeführt.

## **2.2 Durchführung der chronischen Hämodialyse**

Die extrakorporale Detoxikationstherapie wurde bei allen Patienten dreimal pro Woche durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Messung der Lungenfunktionsparameter lag die Erstdialyse bis zu 255 Monate zurück (Mittelwert 63 Monate). Eine Hämodialyse (Prinzip der Detoxifikation: Diffusion) wurde bei acht Patienten, eine Hämodiafiltration (Prinzip der Detoxifikation: Diffusion + Konvektion) bei sechs Patienten durchgeführt. Die Dauer der Sitzungen pro Woche betrug zwischen neun und 13,5 Stunden (im Mittel 12 Stunden). Die Therapie wurde ausschließlich an Geräten der Fa. Fresenius, Typ 4008, mit volumetrisch kontrollierter Ultrafiltration durchgeführt, um ein korrektes Anstreben des sogenannten Trockengewichtes zu erreichen. Das Trockengewicht definiert ein enddialytisches Gewicht, das mit Normotonie und Ödemfreiheit einhergeht. Alle Patienten erhielten Bikarbonat zur Korrektur der renalen Azidose, die Dialysedosis lag bei allen Patienten im Bereich gegenwärtiger Empfehlungen zur Therapie chronischer Hämodialysepatienten ( $Kt/V > 1,2$ ).

Vor Beginn der Studie wurden die Probanden mit Kapillardialysatoren dialysiert. Es handelte sich dabei um vollsynthetische high-flux Membranen aus den Materialien Polysulfon, Polyacryl-Ethersulfon (PAES) und Acrylnitrat. Bei den im Rahmen der Studie zum Vergleich eingesetzten Zellulosefiltern handelte es sich um die low-flux Cuprophanmembran Discap 150 SE der Fa. Hospal, ebenfalls ein Kapillardialysator (Tabelle 5).

Weitere Charakteristika der Detoxifikationsbedingungen der Patienten finden sich im Anhang.

**Tabelle 5: Daten zu den verwendeten Dialysemembranen**

Name/ Hersteller	Material	Gesamt- ober- fläche [m <sup>2</sup> ]	UF- Faktor [ml/min]	Clearance-Werte		
				Kreatinin [ml/min]	Vit. B12 [ml/min]	Phosphat [ml/min]
F 8 (Fresenius)	Polysulfon	1,80	11,1	175	102	156
F 60 S (Fresenius)	Polysulfon	1,30	40,0	172	118	170
F 80 S	Polysulfon	1,80	55,0	180	135	177
H 4 (Hospal)	Polyacryl- Ethersulfon	1,40	62,0	175	124	167
Nephral 500 XT (Hospal)	Acrylnitrat	2,15	65,0	184	126	168
Discap 150 SE (Hospal)	Cuprophan (regenerierte Zellulose)	1,21	5,3	161	49	135

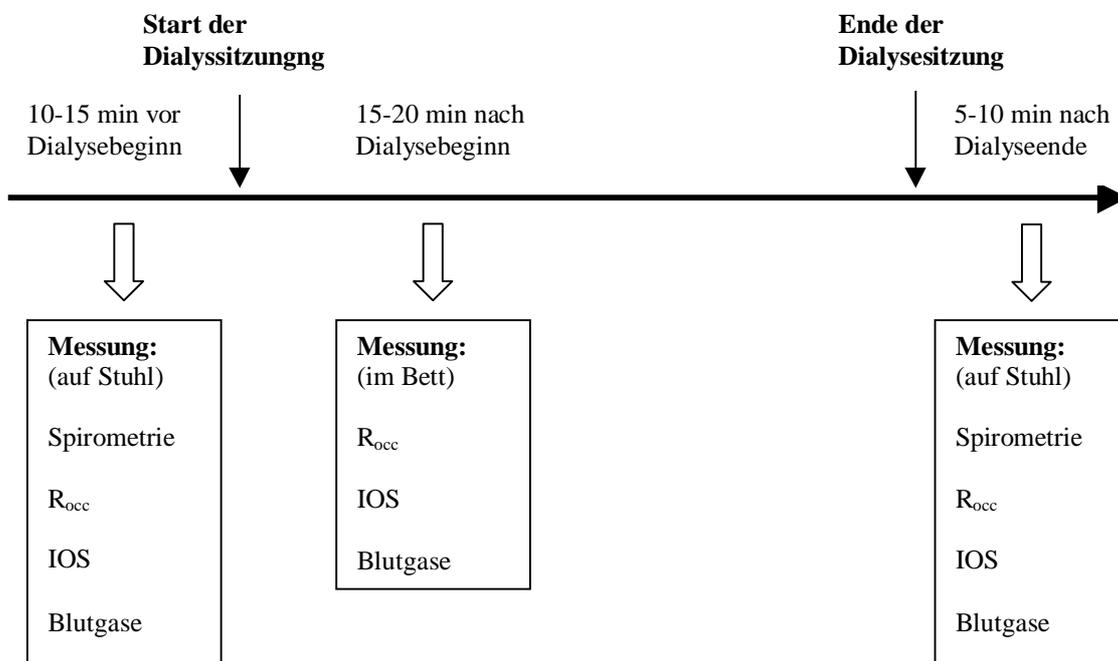
### 2.3 Studiendesign

Ziel der prospektiven Untersuchung war der direkte Vergleich der Auswirkungen einer zellulosischen (Cuprophan) mit einer synthetischen Membran auf Parameter der Lungenfunktion bei ausgewählten Dialysepatienten. Die Untersuchungen wurden nicht-geblindet durchgeführt. Gemäß dem Studienprotokoll wurde jeder Patient erst mit der synthetischen Membran dann zu einem späteren Zeitpunkt mit der zellulosischen Membran dialysiert. Der Vergleich der Membranen wurde jeweils nach dem kurzen dialysefreien Intervall durchgeführt. Die beiden gewählten Membranen unterschieden sich deutlich in ihrer Komplement- und Zellaktivierung (Hämokompatibilität). Wenngleich die Patienten in der Vergangenheit ausschließlich mit Kapillardialysatoren behandelt wurden, so unterschieden sich die Dialysatorenmembranen in ihrer chemischen Zusammensetzung (zellulosische vs. synthetische Membranen) und ihrer Wasserpermeabilität (Membranen mit Ultrafiltrationsfaktor (UF) > 10 werden als high flux, < 10 als low flux Membranen bezeichnet).

Die Messungen erfolgten an vier Tagen in identischer Weise:

die Spirometrie wurde 10 bis 15 Minuten vor Dialysebeginn beim sitzenden Patienten durchgeführt und die Resistance in Form des Okklusionswiderstandes  $R_{occ}$ , als auch durch Impuls-Oszillometrie (IOS) gemessen. Nachdem der Patient im Bett lag und der Shunt punktiert worden war, wurde aus dem „arteriellen“ Teil des Gefäßzuganges eine Blutprobe zur Bestimmung der Blutgase entnommen. 15 bis 20 Minuten nach Dialysestart wurde wiederum im Bett die Resistance mit Hilfe von  $R_{occ}$  und IOS bestimmt und eine weitere Blutprobe entnommen. Die dritte Blutentnahme erfolgte wenige Minuten vor Dialyseende. Nach Sistieren der Blutung der Punktionsstelle setzte sich der Patient zur erneuten Messung der Spirometrie und der Resistance ( $R_{occ}$ , IOS) auf den Stuhl (Abb. 2).

**Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf und Untersuchungen eines Messtages**



## **2.4 Methodik**

### **2.4.1 Blutgasbestimmung**

Das Blut wurde sofort nach Entnahme mit einem Hämoximeter (Fa. Radiometer Kopenhagen, Dänemark) analysiert. Der Sauerstoffpartialdruck, der Partialdruck des Kohlendioxids und der pH-Wert wurden an diesem Gerät direkt gemessen und daraus die Werte für die Sauerstoffsättigung, Standardbicarbonat und Base-Excess bestimmt. Der Standard-PaO<sub>2</sub> wurde nach der Formel  $\text{PaO}_{2\text{korrt}} = \text{PaO}_{2\text{ist}} - 1,66 \cdot (40 - \text{PaCO}_{2\text{ist}})$  berechnet. Für die Sollwerte wurden die Tabellen von Ulmer herangezogen [50].

### **2.4.2 Spirometrie**

Die spirometrischen Daten wurden pneumotachographisch im offenen System mit Hilfe des Gerätes Masterscope der Fa. Jaeger/Würzburg erhoben. Das Gerät befand sich zusammen mit einem Laptop auf einem fahrbaren Tisch, der vor dem Bett des zu messenden Patienten platziert wurde. Die erhobenen Daten wurden mittels der nötigen Software gespeichert und ausgewertet. Der Abstufung der Schweregrade obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörungen lagen allgemein übliche Kriterien zugrunde [39]. Eine obstruktive Ventilationsstörung bestand demzufolge bei einer Verminderung des Tiffeneau-Indexes und eine restriktive Ventilationsstörung bei einer Verminderung der Vitalkapazität. Die zur Interpretation der erhobenen Lungenfunktionsparameter verwendeten Sollwerte basierten auf den Normwertformeln basierend auf der Arbeit der Expertenkommission der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl [44].

Die Patienten saßen in aufrechter Haltung immer auf dem gleichen Stuhl. Ihre Nase war durch eine Nasenklemme verschlossen. Es wurden grundsätzlich drei (mindestens zwei) aufeinander folgende Versuche durchgeführt. Dabei wurden die Werte für VC<sub>max</sub>, FVC, FEV1, FEV1 % VC<sub>max</sub>, PEF, MEF75 und MEF25 erfasst.

### **2.4.3 R<sub>occ</sub>**

Der R<sub>occ</sub> wurde anhand der Unterbrecher-Technik ermittelt. Dazu wurde dasselbe Gerät benutzt, das auch für die Spirometrie verwendet wurde. Vor und nach der Dialyse befanden sich die Probanden dazu in der gleichen Position auf dem Stuhl wie für die Spirometrie. Während der Dialyse im Bett nahmen die Patienten eine sitzende Position ein, indem das Kopfteil des Bettes in die maximal mögliche aufrechte Stellung gebracht wurde. Den Messkopf hielt der Untersucher. Es wurden wieder drei (mindestens zwei) Versuche durchgeführt.

#### 2.2.4 Impuls-Oszillometrie (IOS)

Zur Ermittlung von Atemwegswiderständen gibt es neben der Ösophagusdruck-Messung, der Unterbrecher-Technik und der Ganzkörperplethysmographie seit einiger Zeit die Impuls-Oszillometrie (IOS). Verwendet wurde das Gerät der Firma Viasys (Jaeger, Würzburg, Deutschland).

Bei der konventionellen Funktionsdiagnostik wird der Atemwegswiderstand der Spontanatmung aus der Relation von Druck und Strömung ermittelt. Im Gegensatz dazu wird bei der IOS als Kraftquelle nicht die Atemmuskulatur, sondern ein externer Lautsprecher benutzt, durch den der Atmung Flowoszillationen überlagert werden. Die Druck-Antwort der Flowoszillationen wird im Anschluss an die Messung analysiert. Entsprechend der Beschaffenheit der Lunge ergibt sich daraus eine charakteristische Relation von Impulsdruck und -strömung.

Zu den ermittelten Parametern gehören die Resistance R, differenziert in die zentrale Resistance  $R_z$  und die periphere Resistance  $R_p$ , und die Reactance X. Bei  $R_z$  handelt es sich um die fixen Resistance-Anteile der oberen Atemwege und der Brustwand, während unter  $R_p$  die funktionell variablen Resistance-Anteile der dehn- und kollabierbaren kleinen Atemwege zusammengefasst sind. Aus den beiden Werten Resistance R und Reactance X ergibt sich ein komplexer Atemwiderstand, genannt Impedance Z.

Diese Methode ist im Gegensatz zu den oben Genannten weitgehend unabhängig von der Mitarbeit des Patienten und es genügen wenige normale Atemzüge, um die Untersuchung durchzuführen. Der Patient saß hierzu vor und nach der Dialyse wieder in aufrechter Position auf dem Stuhl und fixierte mit den Händen die Wangen. Auf diese Weise wurde über 30 Sekunden bei Spontanatmung gemessen. Während der Dialyse saß der Patient - wie auch zur  $R_{occ}$ -Messung zu diesem Zeitpunkt - aufrecht mit maximal erhöhtem Kopfteil im Bett. Zur Fixierung der Wangen konnte jetzt nur eine Hand benutzt werden (Finger auf der einen Seite, der Daumen auf der anderen), da der Shuntarm nicht abgeknickt werden durfte. Der Untersucher hielt das Messgerät ruhig in der passenden Höhe vor den Probanden und es wurde wieder über 30 Sekunden gemessen. Eine Übersicht über die erhobenen Parameter bietet Tabelle 6.

**Tabelle 6: Übersicht über die erhobenen Parameter**

	<b>Messparameter</b>		<b>Einheit</b>
<b>Spirometrie</b>	VCmax	Vitalkapazität	l
	FVC	forcierte Vitalkapazität	l
	FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde	l
	PEF	expiratorischer Spitzenfluss	l/s
	MEF 75	maximal expiratorischer Fluss bei 75% der Vitalkapazität	l/s
	MEF 25	maximal expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität	l/s
	MEF 25-75	Quotient aus MEF 25 und MEF 75	l/s
<b>IOS</b>	R bei 5 Hz	Resistance bei 5 Hz	kPa/l/s
	R bei 20 Hz	Resistance bei 20 Hz	kPa/l/s
	X bei 5 Hz	Reactance bei 5 Hz	kPa/l/s
	Zrespir	Atemwiderstand; Impedance	kPa/l/s
<b>R<sub>occ</sub></b>	R <sub>occ</sub>	Atemwegswiderstand; oszillatorische Resistance	kPa*s/l
<b>Blutgase</b>	pH	Wasserstoffionenkonzentration	-
	pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck	mmHg
	pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck	mmHg
	O <sub>2</sub> -%	Sauerstoffsättigung	%

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software SPSS for Windows, Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois 60606).

Es wurde eine Datenbank erstellt und von den zu vergleichenden Daten wurden die statistischen Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Die Datenbank enthält die demographischen Daten der Patienten, die selbst gemessenen Lungenfunktionsparameter und Laborwerte, sowie die daraus gebildeten Mittelwerte. Mittels der Einwegvarianzanalyse wurden alle Werte auf Signifikanz überprüft.

Bei geringer Patientenzahl erfüllen die Messdaten nicht die Kriterien einer Normalverteilung. Parametrische Tests zum Vergleich der Daten sind deshalb nicht zulässig. Die Veränderung der Parameter wurde mittels des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests verglichen. Zwei Parameter unterscheiden sich dann signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit für Fehler der ersten Art weniger als 5% beträgt ( $P < 0,05$ ).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Von den ursprünglich in die Studie eingeschlossenen elf Männern und fünf Frauen gingen am Ende die Daten von zehn Männern und vier Frauen in die Auswertung ein; eine Patientin wurde innerhalb des Messungszeitraumes transplantiert, ein Patient musste in dieser Zeit stationär aufgenommen werden und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Übersicht über die Patientendaten**

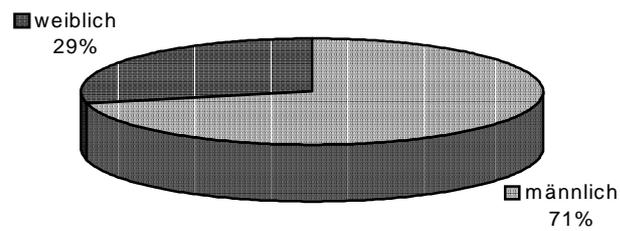
<b>Pat. ID</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Dialysedauer [Monate]</b>	<b>Zig./d / kumulative pack-years</b>
1	m	71	53	0/0
2	w	64	9	0/6,5
3	m	64	31	0/1
4	w	48	42	10/52
5	m	63	49	0/78
6	m	69	61	0/12,5
7	m	20	21	10/3
8	m	63	7	0/10,5
9	m	49	73	20/35
10	w	79	71	0/0
11	m	72	40	0/46
12	w	80	130	0/7,5
13	m	39	255	0/0
14	m	64	40	0/0

Zig/d: Zigaretten pro Tag

### 3.1.1 Geschlechterverteilung

Im Patientenkollektiv überwogen die männlichen Patienten mit 11 Männern (71%) zu 4 Frauen (29%) (Abb. 3).

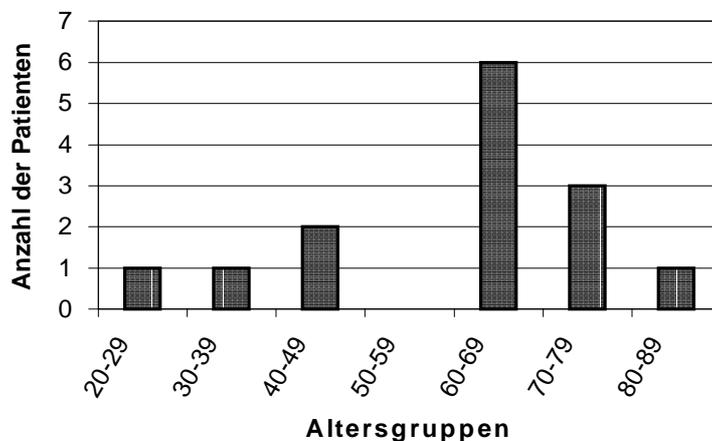
Abbildung 3: Geschlechterverteilung



### 3.1.2 Lebensalter bei Datenerhebung

Das Alter der Studienteilnehmer lag zu Messbeginn bei  $60 \pm 16$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Der jüngste Patient war zu dem Zeitpunkt 20, der Ältteste 80 Jahre alt (Abb. 4).

Abbildung 4: Altersverteilung



### **3.1.3 Dialysetechnische Daten**

Die Dialysestundenzahl pro Woche bewegte sich zwischen minimal neun und maximal 13,5 Stunden, wobei der Mittelwert bei zwölf Stunden lag. Im Mittel lag der Dialysebeginn 63 Monate zurück (mindestens sieben und höchstens 255 Monate).

Der Mittelwert des Trockengewichts der Patienten betrug 66,4 kg (Minimum 57,0 kg; Maximum 75,5 kg). Bezogen auf die Körpergröße entsprach das einem mittleren Bodymassindex (BMI) von 23,2 kg/m<sup>2</sup> (Minimum 19,1 kg/m<sup>2</sup>; Maximum 26,4 kg/m<sup>2</sup>). Der Normalbereich für den BMI liegt zwischen 19 – 25 kg/m<sup>2</sup> [27].

### **3.1.4 Rauchgewohnheiten**

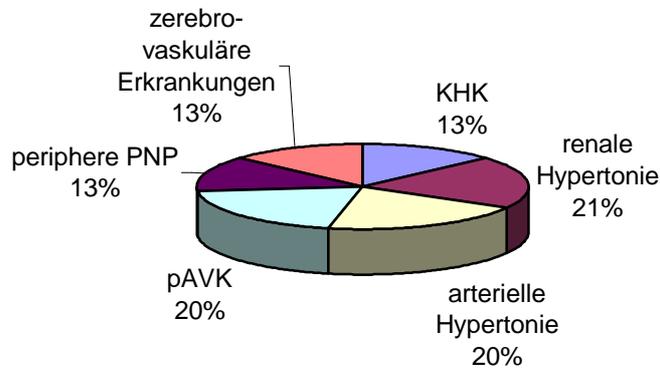
Von den 14 Patienten waren vier Personen Nie-Raucher. Die Anzahl der kumulativen pack-years bei den Rauchern und Ex-Rauchern betrug zwischen drei und 78 (pack-year = 1 Schachtel/Tag \* Anzahl der Jahre).

### **3.1.5 Komorbidität**

Begleiterkrankungen, die möglicherweise Einfluss auf die Lungenfunktion besitzen, lagen bei drei Patienten vor: bei den Patienten Nr. 1 und 5 war aus der Vorgeschichte eine erfolgreich behandelte Lungentuberkulose bekannt, Patient Nr. 8 litt an einer globalen Herzinsuffizienz.

In Abbildung 5 wird der prozentuale Anteil der Begleiterkrankungen verdeutlicht. Gefäßerkrankungen bildeten einen Großteil der Begleiterkrankungen. 46% der Patienten wiesen arteriosklerotische Gefäßveränderungen auf, wobei von den betroffenen Personen zwei (13%) an einer koronaren Herzkrankheit (KHK), drei (20%) an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und zwei (13%) an einer zerebro-vaskulären Erkrankung litten. Ein Hypertonus lag bei insgesamt 41% der Patienten vor. Es wurde dabei zwischen renaler Hypertonie (21%) und arterieller Hypertonie (20%) unterschieden. Inwiefern es sich jedoch bei der arteriellen Hypertonie wirklich um eine essentielle Hypertonie und nicht doch um eine Folge der Niereninsuffizienz handelte, ist schwierig zu beurteilen, da eine genaue Anamnese über Dauer und Höhe der Blutdruckwerte nicht immer zu erheben war. Bei zwei (13%) Patienten war eine periphere Polyneuropathie (PNP) bekannt.

**Abbildung 5: Begleiterkrankungen**



### 3.1.6 Medikation

Die Medikation umfasste Antihypertensiva (fünf Patienten), die Behandlung des Kalziumstoffwechsels (12 Patienten), sowie andere Medikamente.

Die zum Zeitpunkt der Messungen bestehende Medikation ist in Tabelle 8 aufgeführt.

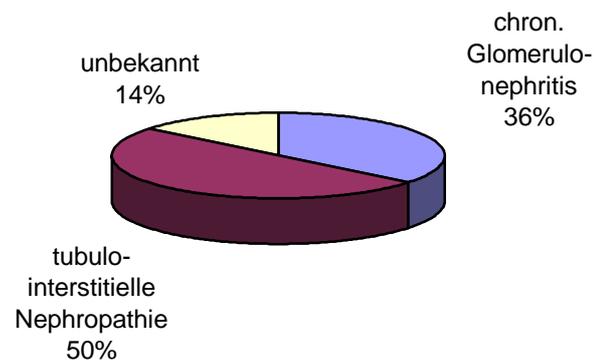
**Tabelle 8: Vollständige Medikation**

Patienten ID	Medikation
1	CaCO <sub>3</sub> , Dreisavit, Lasix, Rocaltrol
2	Allopurinol, CaCO <sub>3</sub> , Dreisavit
3	Adalat, Antiphosphat, Calciumacetat, Dreisavit, Pres, Propulsin
4	Allopurinol, ASS 100, Calciumacetat, Euthyrox, Mevinacor, Renovit, Rocaltrol
5	ASS 100, Beloc, Captopril, Catapresan, Corvaton
6	Antiphosphat, ASS100, CaCO <sub>3</sub> , Fenistil, Magnesium, Nacom, Rocaltrol
7	Antiphosphat, ASS 100, Calciumacetat, Catapresan, Dreisavit, Metoprolol, Norvasc, Xanef
8	ASS 100, Calciumacetat, Decortin, Imurek, Lasix, Mevinacor, Rocaltrol, Sandimmun
9	Beloc, Calciumacetat, Catapresan, Dreisavit, Lonolox, Pres, Rocaltrol
10	α-Thyroxin, Rocaltrol
11	Calciumacetat, Furorese, Isoptin, Magnesium, Novothyral
12	CaCO <sub>3</sub> , Corvaton, Dreisavit, Lanicor, Tegretal, Tiklyd
13	Allopurinol, Calciumacetat, Renavital, Rocaltrol, Tegretal
14	Calciumacetat, Lopirin, Madopar

### 3.1.7 Renale Grunderkrankungen

Die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz lag in einer chronischen tubulo-interstitiellen Nephropathie (50%) begründet, gefolgt von der chronischen Glomerulonephritis (36%). Bei zwei Patienten (14%) konnte die Ursache nicht ermittelt werden (Abb. 6).

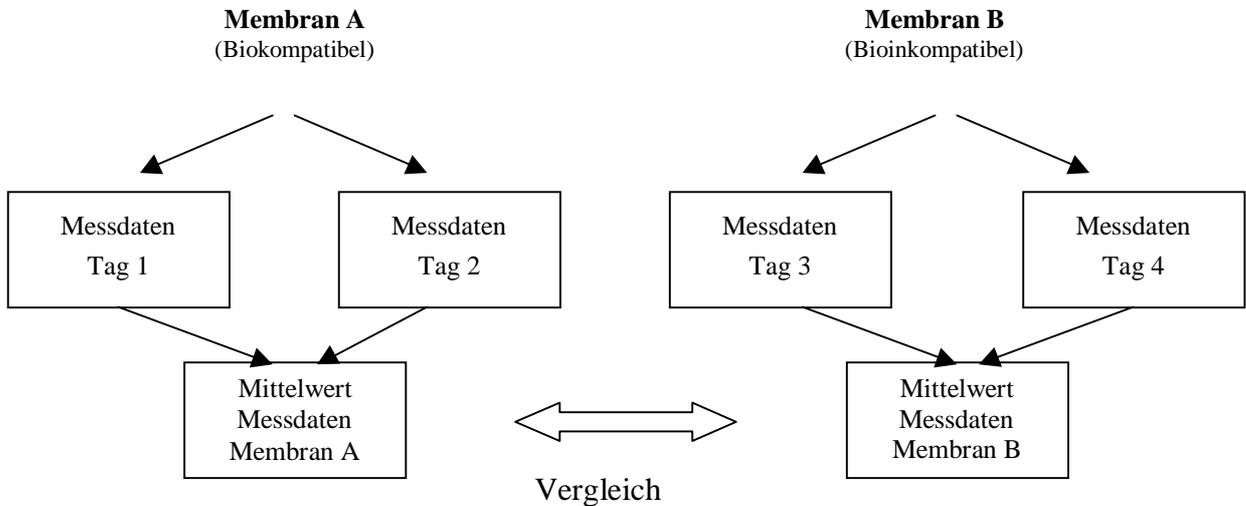
Abbildung 6: Renale Grunderkrankung



### 3.2 Lungenfunktion

Messungen der Lungenfunktionsparameter mit ein und derselben Membran zeigten eine hohe Reproduzierbarkeit, es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Messdaten an den zwei Dialysetagen. Es konnte daher für jeden Patienten ein Mittelwert für die korrespondierenden Werte gebildet und anhand dieser Mittelwerte die weitere Auswertung durchgeführt werden (siehe Abb. 7).

**Abbildung 7: Vorgehensweise bei der Auswertung**



### 3.2.1 Daten vor der Dialyse

Vor Durchführung der Dialyse unter Verwendung der biokompatiblen Membran zeigten sechs der 14 Patienten nach Auswertung der spirometrischen Ergebnisse geringe bis mäßige restriktive Veränderungen, bei einem Patienten lag eine starke Restriktion vor. Ein Patient war geringfügig obstruktiv, ein weiterer wies eine starke Obstruktion auf.

Vor Einsatz der bioinkompatiblen Cuprophanmembran fanden sich bei neun Patienten eine geringe bis mäßige restriktive Ventilationsstörung (VS), wiederum nur bei einem Patienten eine geringgradige und bei einem eine mäßige Obstruktion. Die kapillären Blutgase lagen bei allen Patienten sowohl für die biokompatible als auch für die bioinkompatible Membran im Normbereich (Tabelle 9). Bei einem Patienten wurden keine Messungen vor der Dialyse durchgeführt.

**Tabelle 9: Bewertung der Lungenfunktion und Blutgase vor der Dialysesitzung anhand spirometrischer Daten**

Membran BK

Patienten -ID	FEV1/VC [%]	VC <sub>max</sub> [%Soll]	Standard-PaO <sub>2</sub> [mmHg]
1	115,75	87,70	83,5
2	105,40	108,30	73,2
3	110,10	131,90	83,3
4	80,60	85,50	95,1
5	100,85	53,25	95,3
6	103,60	77,75	81,1
7	106,80	92,00	111,4
8	117,80	46,90	81,2
9	96,75	69,85	75,3
10	118,35	106,45	81,5
11	97,25	97,30	--
12	48,70	97,90	72,4
13	97,00	66,80	93,0
14	95,65	116,95	93,1

BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel  
Standard-PaO<sub>2</sub> bei PaCO<sub>2</sub> von 40 mmHg

Membran BIK

Patienten -ID	FEV1/VC [%]	VC <sub>max</sub> [%Soll]	Standard-PaO <sub>2</sub> [mmHg]
1	111,95	85,75	77,4
2	108,85	110,85	76,5
3	113,10	131,35	96,4
4	101,45	87,50	83,9
5	100,65	60,70	88,1
6	112,40	87,45	81,8
7	106,80	79,55	109,1
8	110,25	50,20	86,5
9	96,50	68,75	84,5
10	120,35	106,05	86,6
11	112,20	75,35	75,5
12	71,65	90,70	82,6
13	107,05	65,15	82,8
14	102,10	114,05	83,2

BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel  
Standard-PaO<sub>2</sub> bei PaCO<sub>2</sub> von 40 mmHg

In der Gruppe der biokompatiblen Membran zeigten sich vor Dialyse bei der  $R_{occ}$ -Messung bei neun Patienten eine geringe bis mäßige Obstruktion, bei einem Patienten lag eine starke obstruktive Veränderung vor.

Vor Einsatz der bioinkompatiblen Membran hatten 10 Patienten im Rahmen der  $R_{occ}$ -Messung geringe bis mäßige Obstruktionsstörungen, bei einem fanden sich starke obstruktive Veränderungen.

Die spirometrischen Daten sowie Werte für  $R_{occ}$  und IOS vor Dialyse sind in den Tabellen 10 und 11 aufgeführt.

**Tabelle 10: Spirometrische Daten vor der Dialysesitzung**

	$VC_{max}$ [%Soll]	FEV1 [l]	FEV1/VC [%]	PEF [%Soll]	MMEF75- 25 [l/s]
Membran BK	88,47±24,02	2,54±1,00	99,61±17,86	87,74±20,99	2,68±1,30
Membran BIK	89,12±26,04	2,72±1,10	105,38±11,53	94,41±22,92	2,89±1,36

Angabe in Mittelwert±Standardabweichung  
BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel

**Tabelle 11:  $R_{occ}$  und IOS-Messdaten vor der Dialysesitzung**

	$R_{occ}$ [kPa*s/l]	R bei 5Hz [kPa*s/l]	R bei 20Hz [kPa*s/l]
Membran BK	0,47±0,14	0,48±0,16	0,34±0,10
Membran BIK	0,44±0,13	0,51±0,23	0,36±0,14

Angabe in Mittelwert±Standardabweichung  
BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel

### 3.2.2 Daten während der Dialyse

Während der Dialysesitzung ergaben die Messungen für  $R_{occ}$  bei 10 Patienten mäßige und geringe, bei einem Patienten starke Obstruktionsstörungen, sowohl für die biokompatible, als auch für die bioinkompatible Membran.

Die Mittelwerte für  $R_{occ}$  und R bei 5Hz und R bei 20Hz finden sich in Tabelle 12.

**Tabelle 12:  $R_{occ}$  und IOS-Messdaten während der Dialysesitzung**

	$R_{occ}$ [kPa*s/l]	R bei 5Hz [kPa*s/l]	R bei 20Hz [kPa*s/l]
Membran BK	0,52±0,14	0,48±0,14	0,32±0,08
Membran BIK	0,51±0,15	0,48±0,19	0,33±0,10

Angabe in Mittelwert±Standardabweichung  
BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel

### 3.2.3 Daten nach der Dialyse

Die Durchführung der Spirometrie nach der Dialyse ergab nach Einsatz der biokompatiblen Membran bei sieben der 14 Patienten geringe bis mäßige restriktive Veränderungen, nach Verwendung der bioinkompatiblen Membran lagen bei acht Patienten geringe oder mäßige restriktive Ventilationsstörungen vor. Jeweils ein Patient in jeder Gruppe zeigte eine starke Restriktion nach Dialyse. Geringgradig obstruktiv war in beiden Gruppen ein Patient. In der Gruppe mit der biokompatiblen Membran zeigte sich ein weiterer Patient mäßig obstruktiv, während in der Gruppe mit der bioinkompatiblen Membran ein Patient eine starke Obstruktion aufwies.

Die Werte für den Standard- $PaO_2$  waren wie schon bei den Messungen vor Dialyse für alle Patienten und beide Membrantypen unauffällig und es konnte wiederum für einen Patienten keine Messung erhoben werden (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Bewertung der Lungenfunktion und Blutgase nach der Dialysesitzung anhand spirometrischer Daten**

Membran BK			
Patienten -ID	FEV1/VC [%]	VC <sub>max</sub> [%Soll]	Standard- $PaO_2$ [mmHg]
1	101,25	89,55	81,2
2	95,00	113,65	87,5
3	120,95	140,30	83,1
4	98,65	91,90	97,4
5	108,25	50,10	88,9
6	124,70	75,70	81,7
7	115,35	70,10	102,7
8	119,60	46,70	83,6
9	92,05	67,00	81,0
10	120,10	102,40	80,7
11	104,10	88,50	--
12	65,80	98,20	78,4
13	73,60	70,60	76,4
14	103,25	111,50	75,6

BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel  
Standard- $PaO_2$  bei  $PaCO_2$  von 40 mmHg

Membran BIK

Patienten -ID	FEV1/VC [%]	VC <sub>max</sub> [%Soll]	Standard-PaO <sub>2</sub> [mmHg]
1	120,05	85,75	79,5
2	102,35	110,85	72,1
3	113,60	131,35	86,5
4	100,50	87,50	82,7
5	104,50	60,70	84,6
6	116,15	87,45	79,9
7	111,25	79,55	130,5
8	109,35	50,20	89,2
9	89,90	68,75	73,3
10	118,55	106,05	78,7
11	104,95	75,35	64,7
12	62,55	90,70	72,5
13	118,80	65,15	73,4
14	100,75	114,05	72,2

BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel  
Standard-PaO<sub>2</sub> bei PaCO<sub>2</sub> von 40 mmHg

Die Auswertung von R<sub>occ</sub> wies bei elf von 14 Patienten nach Einsatz der biokompatiblen Membran geringe und mäßige obstruktive Veränderungen auf, für die bioinkompatible Membran lag laut R<sub>occ</sub> bei elf Patienten eine obstruktive Beeinträchtigung vor, bei einem davon stark.

Die Werte für R bei 5Hz waren nach Dialyse mit der biokompatiblen Membran bei sechs Patienten, für R bei 20Hz bei drei Patienten erhöht. Für die bioinkompatible Membran fand sich eine Erhöhung und damit eine obstruktive Veränderung bei drei Patienten für R bei 5Hz und bei zwei Patienten für R bei 20Hz.

Die spirometrischen Daten nach Dialyse, sowie die Mittelwerte für R<sub>occ</sub> und IOS sind in Tabelle 14 und 15 aufgeführt.

**Tabelle 14: Spirometrische Daten nach der Dialysesitzung**

	VC <sub>max</sub> [%Soll]	FEV1 [l]	FEV1/VC [%]	PEF [%Soll]	MMEF75- 25 [l/s]
Membran BK	86,87±25,74	2,56±0,88	103,05±17,53	86,74±28,34	2,54±1,28
Membran BIK	86,67±22,69	2,66±1,06	105,23±15,02	94,14±21,55	2,88±1,47

Angabe in Mittelwert±Standardabweichung  
BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel

**Tabelle 15:  $R_{occ}$  und IOS-Messdaten nach der Dialysesitzung**

	$R_{occ}$ [kPa*s/l]	R bei 5Hz [kPa*s/l]	R bei 20Hz [kPa*s/l]
Membran BK	0,48±0,13	0,47±0,16	0,34±0,10
Membran BIK	0,48±0,15	0,48±0,18	0,33±0,09

Angabe in Mittelwert±Standardabweichung  
BK: Biokompatibel; BIK: Bioinkompatibel

### 3.2.4 Veränderungen im Verlauf einer Dialysesitzung

Betrachtet man die Mittelwerte der spirometrischen Messungen, so unterschieden sich diese zwischen der biokompatiblen synthetischen Membran und der bioinkompatiblen zellulosischen Membran praktisch nicht. Das Gleiche gilt für die gemessenen Werte für  $R_{occ}$  und IOS (Tabellen 16 und 17).

**Tabelle 16: Vergleich der Lungenfunktionsparameter vor und nach Dialyse mit biokompatibler und bioinkompatibler Membran**

	Biokompatible Membran	Bioinkompatible Membran
<b>VC<sub>max</sub> [%Soll]</b>		
vor Dialyse	88,47±24,02	89,12±26,04
nach Dialyse	86,87±25,74	86,67±22,69
<b>FEV1 [l]</b>		
vor Dialyse	2,54±1,00	2,72±1,10
nach Dialyse	2,56±0,88	2,66±1,06
<b>FEV1/VC [%Soll]</b>		
vor Dialyse	99,61±17,86	105,38±11,53
nach Dialyse	103,05±17,53	105,23±15,02
<b>PEF [%Soll]</b>		
vor Dialyse	87,74±20,99	94,41±22,91
nach Dialyse	86,74±28,34	94,14±21,55
<b>MMEF 75-25 [l/s]</b>		
vor Dialyse	2,68±1,30	2,89±1,36
nach Dialyse	2,54±1,28	2,88±1,47

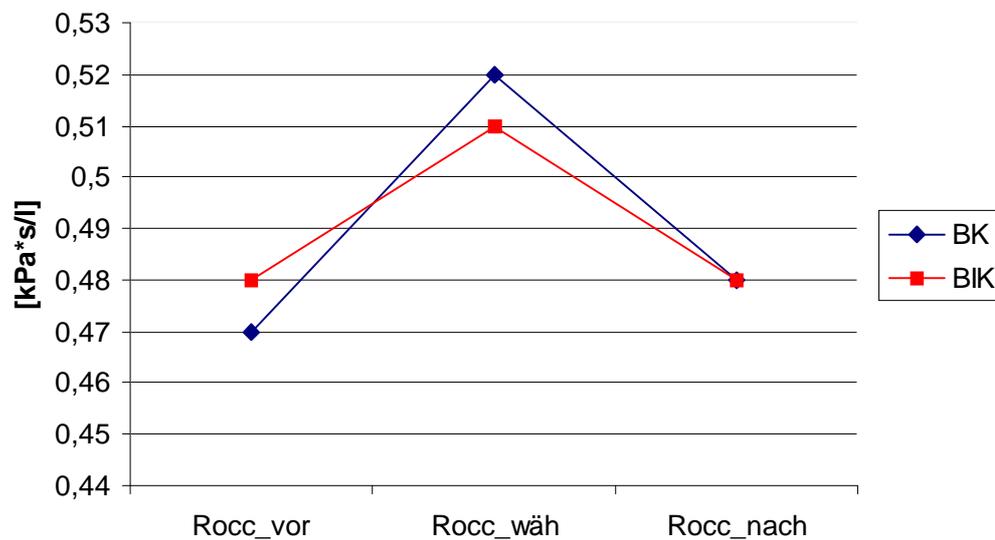
Angabe in Mittelwert±Standardabweichung

**Tabelle 17: Vergleich  $R_{occ}$  und IOS vor, während und nach Dialyse mit biokompatibler und bioinkompatibler Membran**

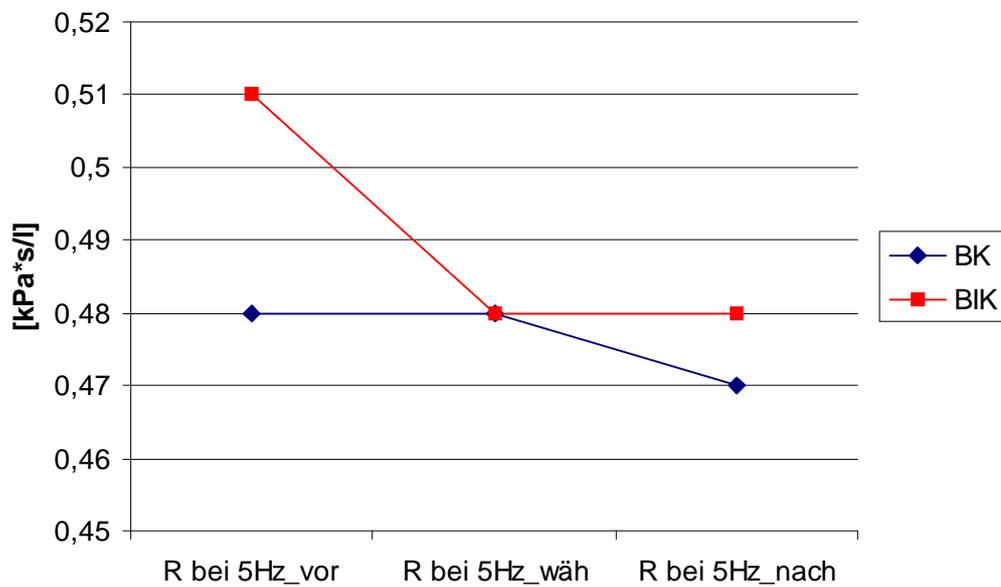
	Biokompatible Membran	Bioinkompatible Membran
<b><math>R_{occ}</math> [kPa*s/l]</b>		
vor Dialyse	0,47±0,14	0,48±0,13
während Dialyse	0,52±0,14	0,51±0,15
nach Dialyse	0,48±0,13	0,48±0,15
<b>R bei 5Hz [kPa*s/l]</b>		
vor Dialyse	0,48±0,16	0,51±0,23
während Dialyse	0,48±0,14	0,48±0,19
nach Dialyse	0,47±0,16	0,48±0,18
<b>R bei 20Hz [kPa*s/l]</b>		
vor Dialyse	0,34±0,10	0,36±0,14
während Dialyse	0,32±0,08	0,33±0,10
nach Dialyse	0,34±0,10	0,33±0,09

Der Verlauf von  $R_{occ}$  und R bei 5Hz ist in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

**Abbildung 8: Mittelwerte für  $R_{occ}$  im Verlauf**



**Abbildung 9: Mittelwerte für R bei 5Hz im Verlauf**



Die Differenzen der Mittelwerte gemessen im Verlauf der Dialyse innerhalb einer Gruppe (biokompatible Membran oder bioinkompatible Membran) unterschieden sich bei statistischer Auswertung nicht signifikant.

Auch der Vergleich der Werte zwischen den zwei Membrantypen zu jeweils entsprechenden Zeitpunkten ergab keinen signifikanten Unterschied. (Tab. 18 und 19)

**Tabelle 18: Unterschiede der Messwerte für die Spirometrie zwischen biokompatibler und bioinkompatibler Membran**

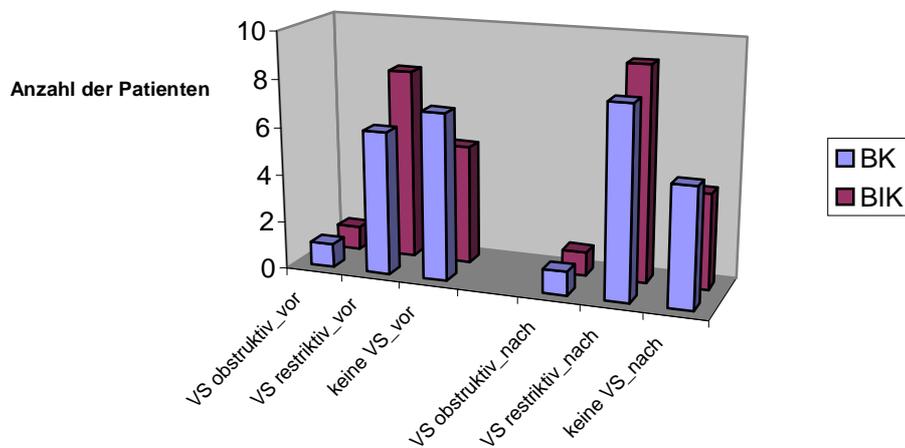
	<b>ΔBiokompatible/Bioinkompatible Membran</b>	<b>p</b>
<b>ΔVC<sub>max</sub> [%Soll]</b>		
vor Dialyse	0,65±25,03	n.s.
nach Dialyse	-0,20±24,22	n.s.
<b>ΔFEV1 [l]</b>		
vor Dialyse	0,18±1,05	0,019
nach Dialyse	0,10±0,97	n.s.
<b>ΔFEV1/VC [%Soll]</b>		
vor Dialyse	5,77±14,70	0,046
nach Dialyse	2,18±16,23	n.s.
<b>ΔPEF [%Soll]</b>		
vor Dialyse	6,67±21,95	n.s.
nach Dialyse	7,40±24,95	n.s.
<b>ΔMMEF 75-25 [l/s]</b>		
vor Dialyse	0,21±1,33	n.s.
nach Dialyse	0,34±1,38	n.s.
<b>ΔR<sub>occ</sub> [kPa*s/l]</b>		
vor Dialyse	-0,03±0,04	n.s.
nach Dialyse	0,00±0,14	n.s.

**Tabelle 19: Unterschiede der Messwerte für R<sub>occ</sub>, R bei 5Hz und R bei 20Hz zwischen biokompatibler und bioinkompatibler Membran**

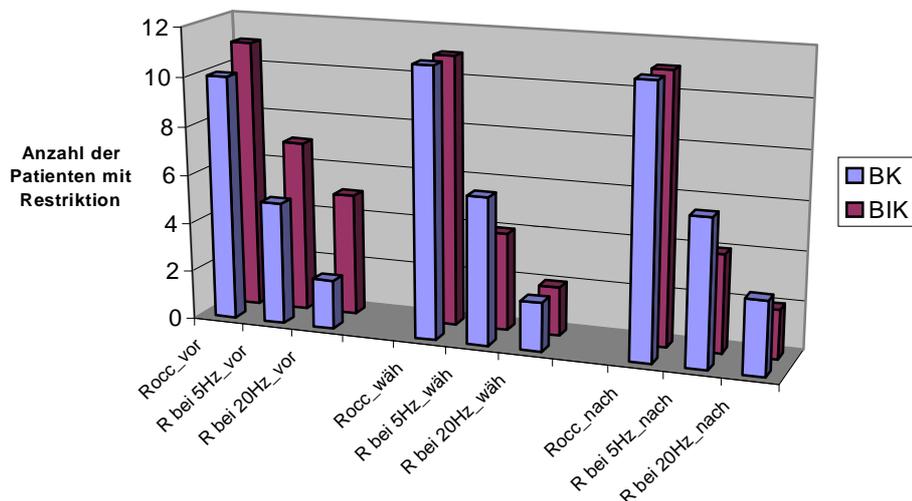
	<b>ΔBiokompatible/Bioinkompatible Membran</b>	<b>p</b>
<b>ΔR<sub>occ</sub> [kPa*s/l]</b>		
vor Dialyse	-0,03±0,04	n.s.
während Dialyse	-0,01±0,15	n.s.
nach Dialyse	0,00±0,14	n.s.
<b>ΔR bei 5Hz [kPa*s/l]</b>		
vor Dialyse	0,03±0,20	n.s.
während Dialyse	0,00±0,17	n.s.
nach Dialyse	0,01±0,17	n.s.
<b>ΔR bei 20Hz [kPa*s/l]</b>		
vor Dialyse	0,02±0,12	n.s.
während Dialyse	0,01±0,09	n.s.
nach Dialyse	-0,01±0,10	n.s.

Graphisch lässt sich die Übereinstimmung der Ergebnisse für die Spirometrie,  $R_{occ}$  und IOS in den Abbildung 10 und 11 sehen. Zwar fallen die Messwerte für die Atemwiderstände gemessen mit der Unterbrecher-Technik ( $R_{occ}$ ) jeweils höher aus als für die Impulsoszillometrie (IOS), dies trifft jedoch sowohl für die Messungen mit der biokompatiblen als auch für die Messungen mit der bioinkompatiblen Membran zu.

**Abbildung 10: Gegenüberstellung der Spirometriemesswerte für die biokompatible und die bioinkompatible Membran**



**Abbildung 11: Gegenüberstellung von  $R_{occ}$  und IOS für die biokompatible und die bioinkompatible Membran**



## **4 Diskussion**

Ziel der prospektiven Studie war es, den Einfluss biokompatibler versus bioinkompatibler Membranen auf die Lungenfunktion von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu untersuchen. Außerdem wurde geprüft, ob sich Veränderungen der Urämie und Hypervolämie durch Dialyseverfahren auf die Lungenfunktion auswirken.

### **4.1 Methodik**

#### **4.1.1 Standardisierung der Messbedingungen**

Die Messungen wurden nach dem kürzeren dialysefreien Intervall durchgeführt, um eine Beeinflussung der Messergebnisse aufgrund unterschiedlicher Dialyseintervalle auszuschließen. Die Untersuchungen fanden nicht im Lungenfunktionslabor statt, sondern es lagen quasi Feldbedingungen vor.

Die Erhebung der Lungenfunktion erfolgte stets auf die gleiche Weise, in aufrecht sitzender Position und/oder sitzend auf einem Stuhl. Die Patienten konnten für die Messungen während der Dialyse das Bett nicht verlassen. Je nach Lage des Shunts waren sie durch die gleichzeitig laufende Dialyse in ihrer Bewegungsfreiheit mehr oder weniger beeinträchtigt.

Die meisten Autoren, die Untersuchungen zur Lungenfunktion an Dialysepatienten durchführten beschränkten ihre Messungen auf die Zeitpunkte vor und nach der Dialyse [4,20,43,52]. Davenport et al. führten in zwei Studien Peak-Flow Messungen auch während der Dialysesitzung durch [14,15], ebenso wie Navarro et al., der das Atemzugvolumen und die Einsekundenkapazität während der Dialyse bestimmte [37]. Diese Ergebnisse sind jedoch nur mit großen Einschränkungen zu werten, da Atemwegswiderstand, Peak-Flow und FEV1 stark von der Körperlage und Mitarbeit des Patienten abhängig sind. Nicht angegeben wurde zudem, inwieweit die individuelle Ermüdung der Patienten durch den Dialysevorgang die Messungen beeinflusste.

Kleine aber signifikante Schwankungen des Atemwegswiderstandes können mit Peak-Flow und FEV1 nicht ausreichend erfasst werden. Verbesserungen der Lungenfunktion könnten auch durch einen Gewöhnungseffekt und die damit verbesserte Mitarbeit der Patienten bei der Wiederholung der Untersuchung bedingt sein.

Der Vorteil der direkten Bestimmung des Atemwegswiderstandes durch  $R_{occ}$  und IOS ist jedoch, dass diese Untersuchungen von der Mitarbeit der Patienten weitgehend unabhängig sind, da sie keine forcierten Manöver benötigen.

Der Einfluss verschiedener Patientencharakteristika, wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen etc. wurde weitgehend ausgeschlossen, da jeder Patient sowohl in der Gruppe mit der bioinkompatiblen als auch in der Gruppe mit der biokompatiblen Membran untersucht wurde und somit als seine eigene Kontrolle diente.

Bei jedem Patienten wurden vier Messungen durchgeführt, zwei bei Verwendung der synthetischen und zwei bei der inkompatiblen zellulosischen Membran. Die Werte der korrespondierenden Tage wurden miteinander verglichen. Die Messungen waren reproduzierbar, ein signifikanter Unterschied lag nicht vor.

#### **4.1.2 Spirometrie**

Peak-Flow und Lungenfunktion unterliegen einer zirkadianen Rhythmik. Schwankungen bis zu 15% sind als normal anzusehen. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, wurden die Messungen jeweils in der gleichen Schicht und damit zum gleichen Tageszeitpunkt durchgeführt. Fehlende signifikante Unterschiede der erhobenen Daten zwischen der bioinkompatiblen und der biokompatiblen Membran sind demnach nicht methodisch bedingt.

#### **4.1.3 IOS**

Bei der Impulsoszillometrie handelt es sich um eine relativ neue Untersuchungsmethode. Sehr breite Erfahrungen, wie sie mit der Ganzkörperplethysmographie vorliegen, sind noch nicht vorhanden. Es liegen deshalb auch noch keine genau definierten Sollwerte vor. Eine Unterscheidung zwischen normal und pathologisch ist mit dieser Methode jedoch reproduzierbar möglich.

Der Vorteil der Impulsoszillometrie liegt neben ihrer schnellen und ortsunabhängigen Einsatzmöglichkeit vor allem in ihrer Objektivität. Von den untersuchten Patienten ist keine nennenswerte Kooperation erforderlich. Da die Messung bei Ruheatmung, d. h. ohne forcierte Manöver durchgeführt wird, können Atemwegsobstruktionen bereits bei normaler Atmung festgestellt werden [17].

Die Methode ist zum Screening geeignet, handelt es sich jedoch um stärkere Grade der Atemwegsobstruktion, so können diese nur ungenau quantitativ erfasst werden. Ein weiterer Nachteil ist die notwendige Ergänzung der Atemwiderstandsmessung durch spirometrische Daten (mitarbeitsabhängig), da für eine Basis-Lungenfunktionsdiagnostik die Bestimmung von Atemvolumina unerlässlich ist. Von den wenigen bisher veröffentlichten Arbeiten zum Thema Impulsoszillometrie und deren Vergleich

mit standardisierten Methoden fanden Li und Zhao bei den 150 von ihnen untersuchten Patienten mit verschiedenen Lungenerkrankungen eine gute Korrelation zwischen den üblicherweise bestimmten Lungenfunktionsparametern und den durch IOS erhobenen Werten [33]. 57 Patienten mit COPD wurden von Wang et al. sowohl der herkömmlichen Messung der Lungenfunktion als auch der Impulsoszillometrie unterzogen. Die Gruppe befand aufgrund der hohen Übereinstimmung der Ergebnisse die Impulsoszillometrie als geeignete Methode zur Diagnostik bei COPD. Zu ähnlich positiven Ergebnissen kamen Witte et al.. Diese Autoren untersuchten 23 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und konnten eine hohe Korrelation der mit Impulsoszillometrie ermittelten Werte mit den spirometrischen Zahlen nachweisen [53,55]. Zwei weitere Studien zeigten jedoch eine weniger gute Entsprechung der verschiedenen Techniken. Hellinckx et al. stellten die Impulsoszillometrie der Forced Oscillation Technique (FOT) und der Ganzkörperplethysmographie gegenüber. Während die Zahlen von IOS und FOT sich weitgehend entsprachen, zeigte die Ganzkörperplethysmographie teilweise abweichende Ergebnisse [28]. Bei Untersuchungen an gesunden Rauchern und Nichtrauchern fanden Kohlhäufel et al. zwar einen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern für die impulsoszillometrischen Daten, diese waren jedoch nicht immer im Einklang mit den spirometrischen Werten [31].

Im Rahmen unserer Untersuchungen korrelierten die Werte für IOS gut mit den erhobenen  $R_{occ}$  Werten.

## **4.2 Ergebnisse**

Die Ergebnisse des Vergleichs der Membranen unserer prospektiven Studie zeigen, dass mit der verwendeten Methode kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der gemessenen Lungenfunktionsparameter zwischen dem Einsatz der bioinkompatiblen und der biokompatiblen Membran besteht. Auch die Beseitigung des urämischen Zustandes und der Hypervolämie hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf die Lungenfunktion.

### 4.2.1 Spirometrie

Die 14 untersuchten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung vor Dialysebeginn mit der biokompatiblen und der bioinkompatiblen Membran vergleichbare Werte bei der Spirometrie. Diese Aussage gilt auch für den Anteil der Patienten, die pathologische Werte (mehrheitlich geringe Veränderungen) aufwiesen.

Die beiden Gruppen unterschieden sich auch nach der Dialyse in Bezug auf die spirometrischen Ergebnisse nicht signifikant, was gegen den Einfluss der unterschiedlichen Membranen spricht.

Auch die Gegenüberstellung der Messergebnisse vor Dialysebeginn und nach Beendigung der Dialyse innerhalb einer Gruppe zeigte für beide Gruppen konstante Werte. Die Beseitigung des urämischen Zustandes und der Hypervolämie trug nicht zu einer Verbesserung der Lungenfunktion bei.

Zidulka [56] führte ebenso wie Myers [35] vor und nach Dialyse Lungenfunktionsmessungen durch und beide Autoren konnten keine signifikanten Änderungen feststellen. Ferrer et al. [20] fand bei der Überprüfung der Lungenfunktion vor und nach einer Dialysesitzung erhöhte maximale expiratorische Flussraten, deren Ausmaß mit dem Verlust an Körpergewicht korrelierte. Ebenfalls durchgeführte Provokationstests zeigten jedoch keine bronchiale Hyperreagibilität. Bei diesen Autoren spielte die Wahl der verwendeten Membran keine Rolle.

Davenport [14] registrierte den Peak Expiratory Flow (PEF) vor Dialysebeginn und über die Dauer der Dialyse in regelmäßigen Abständen. Dies wurde ausschließlich bei Patienten mit neuen Cuprophanmembranen und Azetat-Dialysat durchgeführt und zeigte einen signifikanten Abfall des PEF 30 Minuten nach Beginn der Dialyse. Davenport führte diesen Effekt auf die Bioinkompatibilität der Cuprophanmembran und der damit verbundenen Freisetzung von Entzündungsmediatoren zurück. Er sah sich durch eine weitere Studie in dieser Hypothese bestätigt [15], als der Abfall des PEF bei wiederverwendeten Cuprophanmembranen geringer ausfiel. Vanholder et al. [51] fand ebenfalls eine verbesserte Lungenfunktion und erniedrigte Komplementaktivierung bei der Wiederverwendung von Cuprophanmembranen. Die Ergebnisse von Davenport sind jedoch zu hinterfragen, da der Wechsel der Körperposition unberücksichtigt blieb und die Mitarbeit der Patienten bei Durchführung des PEF 30 Minuten nach Beginn der Dialyse schwierig zu beurteilen ist.

De Backer [16] und Navarro [37] stellten den direkten Vergleich zwischen synthetischen und zellulosischen Membranen und ihre unterschiedliche Wirkung auf die

Lungenfunktion an. In vorausgegangenen Arbeiten war die Hypothese aufgestellt worden, dass veränderte Lungenfunktionsparameter entweder ausschließlich auf intrapulmonale Leukostase durch Komplementaktivierung zurückzuführen seien [12,13] oder aber auf die Zusammensetzung des Dialysats [2,18]. De Backer verglich unterschiedliche Membranen und unterschiedliche Dialysatzusammensetzungen und fand, dass beide Faktoren von Bedeutung sind, wobei er im Gegensatz zu unseren Ergebnissen deutliche Unterschiede zwischen der synthetischen und der zellulosischen Membran feststellen konnte. Seine Ergebnisse beruhten jedoch auf der Auswertung des alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten während der Dialyse. Navarro erfasste das Atemmuster bei Patienten, die sowohl mit Cuprophanmembranen als auch mit Polysulfonmembranen dialysiert wurden und stellte fest, dass Apnoephasen und Hypoxämie während des Einsatzes der synthetischen Membran deutlich geringer ausfielen.

#### **4.2.2 IOS und $R_{occ}$**

Die anhand der Impulsoszillometrie ermittelten Werte unterschieden sich im Verlauf einer Dialysesitzung weder für die biokompatible noch für die bioinkompatible Membran signifikant. Auch die Gegenüberstellung der Daten der zwei Membranen zu den einzelnen Messzeitpunkten (vor, während, nach Dialyse) ergab keinen signifikanten Unterschied. Dasselbe traf für die  $R_{occ}$ -Messungen zu, wobei die mittels der Unterbrecher-Technik erhobenen Zahlen durchgehend etwas höher als die IOS-Werte ausfielen. Wie bereits früher erwähnt, liegen bisher nur wenige Studien vor, die sich mit der klinischen Etablierung der Impulsoszillometrie befassen. Anstatt von festgelegten Grenzwerten gibt es daher nur orientierende Zahlen. Die impulsoszillometrisch erfassten Ergebnisse korrelieren jedoch gut mit den Ergebnissen der herkömmlichen  $R_{occ}$ -Methode, weshalb sich zusammen mit den Vorteilen der Impulsoszillometrie diese Methode als interessante Möglichkeit zum Einsatz für Screening bzw. Vorfelddiagnostik anbietet.

#### **4.2.3 Blutgasanalyse**

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse zeigten für alle Patienten sowohl vor Einsatz der unterschiedlichen Membranen als auch danach stets Werte im Normbereich. Bei unserem Kollektiv fand sich jedoch auch unmittelbar nach Beendigung der Dialyse keine Blutgasanalyse außerhalb des Normbereichs, wie dies von verschiedenen Autoren

beschrieben wird. Die intradialytischen Veränderungen spiegeln unterschiedliche kontrovers diskutierte Mechanismen wie die pulmonale Mikroembolisation [2,3], Veränderungen des Sauerstofftransportes (Bohr-Effekt) und der Belüftung durch Beseitigung der Azidose [16,22,54], Hypoventilation durch erniedrigten respiratorischen Quotienten während des Azetat-Metabolismus [40,46], und die direkte Auswirkung von Azetat auf das zentrale Atemzentrum [29,38] wider. Hakim und Lowrie [26] zeigten, dass nicht ein einzelner Mechanismus für die Änderung des PaO<sub>2</sub> verantwortlich ist, sondern neben anderen sowohl die Dialysatzusammensetzung, als auch die Wahl der Membran. Die multifaktorielle Genese der Hypoxämie wurde auch von weiteren Autoren bestätigt [11,16]. Die intradialytischen Veränderungen der Blutgase waren deshalb nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

### **4.3 Dialyse-induzierte Lungenerkrankungen in der Literatur**

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lungenerkrankungen und der Dialysebehandlung wurde bisher nicht erschöpfend untersucht. Es gibt keine Studien, ob etwa der Prozentsatz Lungenkranker im Kollektiv der dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein anderer ist, als der im Durchschnitt der Bevölkerung. Sureka [49] fand jedoch bei acht von elf Dialysepatienten, die sich seit mindestens acht Jahren einer extrakorporalen Nierenersatztherapie unterzogen hatten, mäßige bis schwere restriktive Lungenfunktionsstörungen, die über den zu erwartenden Werten lagen. Dieses Ergebnis könnte auf langfristige Veränderungen der Lunge durch die Dialysebehandlung hinweisen. Bronchiale Hyperreaktivität ist möglicherweise eine weitere Komplikation. Während Ferrer et al. [20] keine erhöhte bronchiale Reagibilität auf Metacholin feststellten, ermittelte Bazzi [4] mit seinen Mitarbeitern eine signifikant erhöhte Reaktion bei Patienten mit länger zurückliegendem Dialysebeginn, gemessen an einer vergleichbaren Gruppe mit späterem Dialysebeginn. Bazzi führte seine von Ferrer abweichenden Ergebnisse auf die unterschiedliche Dauer der gesamten Dialysebehandlung zurück.

Auch zwei Fälle von Asthma sind beschrieben. Aljama et al. [1] berichteten über die akute Exazerbation zuvor sehr mild verlaufender Asthmasymptome einer Patientin, die nicht auf herkömmliche Allergene, aber auf die Einnahme von Salicylaten leicht reagiert hatte. Die dramatische Verschlechterung ihrer Symptome während der Dialyse konnte durch den Ersatz der verwendeten Cuprophanmembran mit einer synthetischen

Membran behoben werden. Aljama vermutete daher den Auslöser des Asthmas in dem durch die Cuprophanmembran aktivierten Komplementsystem oder durch pulmonale Leukostase freigesetzte bronchokonstriktorische Substanzen. Bei dem von Ei [19] und Mitarbeitern beschriebenen Asthmafall kam es bei einem Patienten ohne asthmatische Erkrankungen in der Familienanamnese und Vorgeschichte zu Asthmaanfällen ausschließlich während der Dialyse. Hier verschwanden die Anfälle durch den Austausch des Azetat-Dialysats mit Bicarbonat-Lösung.

#### **4.4 Stellenwert der Membranbioinkompatibilität**

Trotz zahlreicher Studien zum Thema Biokompatibilität in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz ist es schwierig zu zeigen, ob sich durch die Blut-Dialysator-Interaktionen akute Komplikationen oder Langzeiterkrankungen für die Patienten ergeben. Dafür gibt es verschiedene Gründe. Die Zahl der an Niereninsuffizienz Erkrankten ist relativ niedrig und die betroffenen Patienten unterscheiden sich durch Grunderkrankung bzw. andere koexistente Erkrankungen voneinander. Ob es sich bei auftretenden Komplikationen um eine Folge der Urämie oder eine Bioinkompatibilitätsreaktion handelt, ist nicht immer eindeutig zuzuordnen. Auch bei den möglichen positiven Effekten der Verwendung biokompatibler high-flux Membranen besteht das Problem darin, zu differenzieren, ob die Effekte wirklich der fehlenden Zellaktivierung oder Plasmaprotein-Transformation zuzuschreiben sind, oder durch die vermehrte Durchlässigkeit bekannter oder nicht definierter Substanzen, die diesen Membranen zu eigen ist, bedingt sind [48]. Außerdem ist nicht nur das Ausmaß der Aktivierung von z. B. Komplementfaktoren von Bedeutung, sondern auch die Fähigkeit des jeweiligen Membranmaterials diese Mediatoren zu adsorbieren. PAN-Membranen zum Beispiel binden diese Faktoren weit stärker als zellulose Membranen [11].

Hakim verglich verschiedene klinische Studien zu den Auswirkungen von Blut-Membran Interaktionen [24]. In Bezug auf die Langzeitfolgen zeigte sich dabei, dass Patienten, die mit biokompatiblen Membranen dialysiert wurden, eine vergleichsweise geringere Hospitalisierungsrate aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen oder Infektionen aufwiesen [5,8,45].

In unserer Studie konnten keine Auswirkungen der Bioinkompatibilität auf die gemessenen Lungenfunktionsparameter nachgewiesen werden.

## 5 Zusammenfassung

Lungenfunktionsstörungen finden sich gehäuft bei Langzeit-Dialysepatienten, die Ursachen sind jedoch nicht vollständig geklärt. Die terminale Niereninsuffizienz führt zu dem klinischen Erscheinungsbild der Urämie, mit daraus resultierenden Veränderungen nahezu aller Organe. Jedoch auch die Therapie des Nierenversagens mit Fremdmaterialien beinhaltet die Gefahr von Organdysfunktionen durch potentielle Bioinkompatibilitätsreaktionen, die als Folge von Wechselwirkungen zwischen dem Blut des Patienten und den künstlichen Oberflächen des extrakorporalen Kreislaufes, insbesondere der Dialysatormembran, auftreten. Die wenigen publizierten Studien zum Einfluss der Dialyse auf die Lungenfunktion führten durch den Einsatz verschiedener, zum Teil stark mit arbeitsabhängiger Messmethoden zu unterschiedlichen Ergebnissen und Aussagen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es mit standardisierten spirometrischen Messungen vor Beginn, während und am Ende einer Hämodialysesitzung den akuten Einfluss der metabolischen Konsequenzen des chronischen Nierenversagens einerseits, und des Unterschiedes der physikochemischen Eigenschaften der Dialysemembran andererseits, auf die Lungenfunktion von Hämodialysepatienten zu untersuchen.

14 stabile, unselektierte Dialysepatienten (10 Männer, 4 Frauen, durchschnittliches Alter 60 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. Das Kollektiv hatte typische Begleiterkrankungen wie renale Anämie, Hypertonie und sekundärer Hyperparathyreoidismus und wiesen eine ausgeprägte Komorbidität auf. Die extrakorporale Detoxikationstherapie wurde bei allen Patienten dreimal pro Woche durchgeführt. Die Dauer der Sitzungen pro Woche betrug zwischen neun und 13,5 Stunden. Verglichen wurden zwei Dialysemembranen: die low-flux Cuprophanmembran und eine synthetische (Polysulfon) Membran, die sich in ihrem Potential die Generierung von Komplementkomponenten und Aktivierung zirkulierender Zellen auszulösen, deutlich unterscheiden. Jeder Patient wurde zuerst zweimal mit der synthetischen Membran dann zu späteren Zeitpunkten zweimal mit der zellulosemembran dialysiert. Die Spirometrie wurde 10 bis 15 Minuten vor Dialysebeginn und nach Beendigung der Dialyse beim sitzenden Patienten durchgeführt und die Resistance in Form des Okklusionswiderstandes  $R_{occ}$ , als auch durch Impuls-Oszillometrie (IOS bei 5Hz und 20Hz) gemessen. 15 bis 20 Minuten nach Dialysestart wurde die Resistance mit Hilfe von  $R_{occ}$  und IOS bestimmt.

Bei 7 Patienten lagen bereits vor Beginn der Dialyse obstruktive sowie restriktive Veränderungen vor. Die Messungen der Lungenfunktionsparameter an den Tagen 1 und 2 bzw. 3 und 4 zeigten eine gute Übereinstimmung. Die gebildeten Mittelwerte der spirometrischen Messungen unterschieden sich für die synthetische (biokompatible) und die zellulosische (bioinkompatible) Membran nicht signifikant. Die gleiche Aussage gilt für die gemessenen Werte von  $R_{occ}$  und IOS. Für  $R_{occ}$  ergab sich für beide Membranen ein vorübergehender, klinisch nicht relevanter Anstieg der Werte während der Dialyse.

Trotz Feldbedingungen bei den spirometrischen Messungen zeichneten sich die erhobenen Daten durch lediglich geringe, nicht statistisch signifikante Abweichungen der Werte des gleichen Tages und an verschiedenen Tagen aus. Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren, die nur zu wenigen Zeitpunkten der Dialyse und mit mitarbeiters- und körperpositionsabhängigen Methoden, z.B. Peak Flow, arbeiteten liegt der Vorteil der impulsoszillometrischen Messungen und der Erfassung des  $R_{occ}$  darin, dass die Untersuchung von der Mitarbeit der Patienten weitgehend unabhängig ist. Der fehlende Unterschied zwischen den beiden Membranen erklärt sich somit nicht durch methodische Probleme sondern reflektiert den fehlenden Einfluss der Biokompatibilität auf die gemessenen Lungenfunktionsparameter.

Naturgemäß ist es aufgrund der gewählten Studienanordnung nicht möglich Langzeiteffekte, die über Jahre hinweg auftreten können, zu erfassen.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Aljama P, Brown P, Turner P, Ward MK, Kerr DNS. Haemodialysis-triggered asthma. **Br. Med. J.** **1978**; 2: 251-2
- [2] Aurigemma NM, Feldman NT, Gottlieb M, Ingram RH, Lazarus JM, Lowrie EG. Arterial oxygenation during hemodialysis. **N. Engl. J. Med.** **1977**; 297:871-873
- [3] Bischel MD, Soles BG, Mohler JG. Evidence for pulmonary microembolization during hemodialysis. **Chest.** **1975**; 67:335
- [4] Bazzi C, Amaducci S, Arrigo G, Colombo B, Moreni E, D'Amico G. Bronchial responsiveness in patients on regular hemodialysis treatment of very long duration. **Am. J. Kidney Dis.** **1994**; 24:802-805
- [5] Bok DV, Pascual L, Herberger C, Levin NW. Effect of multiple use of dialyzers on intradialytic symptoms. **Proc. Clin. Dial. Transplant. Forum** **1980**; 10:92-98
- [6] Brigham KL, Bernard G. Pulmonary complications of chronic renal failure. **Semin. Nephrol.** **1981**; 1:188-197
- [7] Bush A, Gabriel R. Pulmonary function in chronic renal failure: effects of dialysis and transplantation. **Thorax.** **1991**; 46:424-428
- [8] Chanard J, Brunois JP, Melin JP, Lavaud S, Toupance O. Long-term results of dialysis therapy with a highly permeable membrane. **Artif. Organs** **1982**; 6:262-266
- [9] Chenoweth DE. Anaphylatoxin formation in extracorporeal circuits. **Complement.** **1986**; 3:152-165
- [10] Cheung AK. Complement activation as index of haemodialysis membrane biocompatibility: the choice of methods and assays. **Nephrol. Dial. Transplant.** **1994**; 9 (Suppl 2):96-103
- [11] Cheung AK, Chenoweth DE, Otsuka D, Henderson LW. Compartmental distribution of complement activation products in artificial kidneys. **Kidney Int.** **1986**; 30:74-80
- [12] Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kroneberg R, Jacobs HS. Complement and leucocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. **N. Engl. J. Med.** **1977**; 296:670-774

- [13] Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KI, Jacobs HS. Hemodialysis leucopenia: Pulmonary vascular leucostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. **J. Clin. Invest.** **1977**; 59:879-888
- [14] Davenport A, Williams AJ. Fall in peak expiratory flow during haemodialysis in patients with chronic renal failure. **Thorax.** **1988**; 43:693-696
- [15] Davenport A, Williams AJ. The effect of dialyzer reuse on peak expiratory flow rate. **Respiratory Medicine.** **1990**; 84:17-21
- [16] De Backer WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Vermeire PA, Lins RR, De Broe ME. Hypoxemia during hemodialysis: Effects of different membranes and dialysate compositions. **Kidney Int.** **1983**; 23:738-743
- [17] Deutsche Atemwegsliga. Durchführung von Lungenfunktionsprüfungen in der Praxis. **Pneumologie.** **1994**; 48:292-295
- [18] Dumler F, Levin NW. Leucopenia and hypoxemia: unrelated effects of hemodialysis. **Arch. Intern. Med.** **1979**; 139:1103-1106
- [19] Ei K, Hanai I, Horiuchi T, Hanai J, Gotoh H, Hirasawa Y, Gejyo F, Aizawa Y. Hemodialysis-associated asthma in a renal failure patient. **Nephron** **1979**; 25:247-248
- [20] Ferrer A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, López-Pedret J, Revert L. Bronchial reactivity in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. **Eur. Respir. J.** **1990**; 3:387-390
- [21] Gheuens E, Daelemans R, De Broe ME. Pulmonary problems in hemodialysis and peritoneal dialysis. **In: Complications of Dialysis.** Lameire N, Ravindra LM (eds), Marcel Dekker Inc., New York, **2000**; 485-496
- [22] Hampl H, Paeper H, Unger V, Fischer CH, Resa I, Kessel M. Hemodynamic changes during hemodialysis, sequential ultrafiltration and hemofiltration. **Kidney Int.** **1980**; 18:83-88
- [23] Haeffner-Cavaillon N, Kazatchkine MD. Methods for assessing monocytic cytokine production as an index of biocompatibility. **Nephrol. Dial. Transplant.** **1994**; 9 (Suppl 2):112-115
- [24] Hakim RM. Recent advances in the biocompatibility of haemodialysis membranes. **Nephrol. Dial. Transplant.** **1995**; 10 (Suppl 10):7-11
- [25] Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: effects of chronic complement activation. **Kidney Int.** **1984**; 26:194-210

- [26] Hakim RM, Lowrie EG. The relative effect of leucopenia and dialysate composition on the dialysis-associated hypoxemia. **Proc. Clin. Dial. Transplant. Forum** **1980**; 10:190-5
- [27] Harrison's Principles of Internal Medicine. 14<sup>th</sup> Edition, Volume 1, **1999**
- [28] Hellinckx J, Cauberghs M, De Boeck K, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. **Eur. Respir. J.** **2001**; 18(3):564-70
- [29] Heyrman RM, De Backer WA, Van Waeleghem JP, De Broe ME. The effect of acetate on ventilation in haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.** **1989**;4:1060-1064
- [30] Kaplow LS, Goffinet JA. Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. **JAMA**, **1968**; 203:1135-1137
- [31] Kohlhäufel M, Brand P, Scheuch G, Schulz H, Haussinger K, Heyder J. Impulse oscillometry in healthy nonsmokers and asymptomatic smokers: effects of bronchial challenge with methacholine. **J. Aerosol. Med.** **2001**; 14(1):1-12
- [32] Kuhlmann U, Machleidt C, Mettang T. Chronische Niereninsuffizienz. **In: Nephrologie.** Kuhlmann U (ed), 3. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, **1998**; 249-298
- [33] Li C, Zhao L. Clinical application of impulse oscillometry. **Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi** **1999**;22(5):296-8
- [34] Man NK, Zingraff J, Jungers P. **Long-term Hemodialysis.** Kluwer Academic Publishers, **1995**; 1-10
- [35] Myers BD, Rubin AHE, Schey G, Bruderman I, Pokroy NR, Levi J. Functional characteristics of the lung in chronic uremia treated by renal dialysis therapy. **Chest.** **1975**; 68:2, 191-194
- [36] Nath K. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal failure. **Amer. J. Kidney Dis.** **1992**; 20:1
- [37] Navarro J, Serrano C, Donna E, Perez GO. Disordered breathing patterns during bicarbonate hemodialysis in COPD. **ASAIO J.** **1992**; 38:811-814
- [38] Nissenson A. Prevention of dialysis induced hypoxemia by bicarbonate dialysis. **Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.** **1980**; 26:339-341
- [39] Nolte D. Abgestufte Lungenfunktionsprüfung. **Dtsch. Arztebl.** **1984**; 84:B 1929-1936

- [40] Oh MS, Uribarri J, Del Monte MI, Heneghan WF, Kee CS, Friedman EA, Carroll HJ. A mechanism of hypoxemia during hemodialysis: consumption of CO<sub>2</sub> in metabolism of acetate. **Am. J. Nephrol.** **1985**; 5:366
- [41] Ong A, Fine L. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect. **Kidney int.** **1994**; 45:345
- [42] Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. **N. Engl. J. Med.** **1998**; 338:1428-37
- [43] Putnam JS. The effect of hemodialysis on lung function, gas exchange, and response to carbon dioxide stimulation in chronic uremia. **Am. J. Med. Sci.** **1977**; Jan-Feb;273(1):87-93
- [44] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. **Eur. Respir. J.** **1993**; 6 Suppl. 16, 5-40
- [45] Robson MD, Charoenpanich R, Kant KS et al. Effect of first and subsequent use of hemodialyzers on patient well being. **Am. J. Nephrol.** **1986**; 6:101-106
- [46] Romaldini H, Stabile C, Faro S, Lopes dos Santos M, Ramos OL, Ribeiro O. Pulmonary ventilation during hemodialysis. **Nephron.** **1982**; 32:131
- [47] Ross EA, Nissenso AR. Dialysis hypoxemia. **In: Dialysis Therapy.** Nissenson AR, Fine R (eds), 2<sup>nd</sup> ed, Hanley & Belfus, Philadelphia, **1993**; 130-131
- [48] Schiffl H, Fischereder M, Sitter T. Biokompatibilität der Nierenersatztherapie. **Internist**, **1999**; (1) S 37-48
- [49] Sureka SB, Shanhjahan MH, Avram MM, Cutler SS. Pulmonary function and arterial blood gas in the long-term hemodialysis patient. In: Avram MM (ed). **Prevention of kidney disease and long-term survival.** New York, Plenum Med Book Co, **1982**; 211-222
- [50] Ulmer WT, Reichel G, Nolte D, Islam MS. **Die Lungenfunktion: Physiologie und Pathophysiologie, Methodik.** 5. Auflage ed. Thieme, **1991**
- [51] Vanholder RC, Pauwels RA, Vandebogaerde JF, Lamont HH, Van der Straeten ME, Ringoir SM. Cuprohan reuse and intradialytic changes of lung diffusion capacity and blood gasses. **Kidney Int.** **1987**; Vol 32 117-122
- [52] Walshaw MJ, Lim R, Ahmad R, Hind CRK. Bronchial reactivity in patients undergoing long-term haemodialysis for chronic renal failure. **Blood Purif.** **1991**; 9:70-73

- [53] Wang M, Niu S, Li Y, Zhang Z, Bai C. The diagnostic value of total respiratory impedance by impulse oscillometry in chronic obstructive lung disease. **Chin. Med. J.** **1999**; 112(11):982-4
- [54] Wathen RL, Ferris FZ, Nagar D, Keshaviah P. An alternative explanation for dialysis-induced arterial hypoxemia. **Kidney Int.** **1978**; 14:689
- [55] Witte K, Morice A, Clark AL, Cleland JG. Airway resistance in chronic heart failure measured by impulse oscillometry. **J. Card. Fail.** **2002**; 8(4):225-31
- [56] Zidulka A, Despas PJ, Milic-Emili J, Anthonisen NR. Pulmonary function with acute loss of excess lung water by hemodialysis in patients with chronic uremia. **Am. J. Med.** **1973**; Aug;55(2):134-41

## 7 Anhang

### Charakteristika der Detoxikationsbedingungen der Patienten

<b>Patienten ID</b>	<b>Dialysedauer [Monate]</b>	<b>Stundenzahl pro Woche</b>	<b>Art der extrakorporalen Nierenersatztherapie</b>	<b>Regulär verwendeter Filter</b>
1	53	13,5	HD	H 4
2	9	9	HD	F 8
3	31	12	HD	FLX 18
4	42	9	HD	F 8
5	49	12	HDF	F 60 S
6	61	12	HDF	Nephral
7	21	13,5	HD	F 60 S
8	7	12	HDF	F 60 S
9	73	12	HD	H 4
10	71	12	HD	F 60 S
11	40	12	HDF	H 4
12	130	13,5	HDF	F 60 S
13	255	13,5	HD	H 4
14	40	10,5	HDF	F 80 S

## Vollständige Medikation

Patienten ID	Medikation
1	CaCO <sub>3</sub> , Dreisavit, Lasix, Rocaltrol
2	Allopurinol, CaCO <sub>3</sub> , Dreisavit
3	Adalat, Antiphosphat, Calciumacetat, Dreisavit, Pres, Propulsin
4	Allopurinol, ASS 100, Calciumacetat, Euthyrox, Mevinacor, Renovit, Rocaltrol
5	ASS 100, Beloc, Captopril, Catapresan, Corvaton
6	Antiphosphat, ASS100, CaCO <sub>3</sub> , Fenistil, Magnesium, Nacom, Rocaltrol
7	Antiphosphat, ASS 100, Calciumacetat, Catapresan, Dreisavit, Metoprolol, Norvasc, Xanef
8	ASS 100, Calciumacetat, Decortin, Imurek, Lasix, Mevinacor, Rocaltrol, Sandimmun
9	Beloc, Calciumacetat, Catapresan, Dreisavit, Lonolox, Pres, Rocaltrol
10	α-Thyroxin, Rocaltrol
11	Calciumacetat, Furorese, Isoptin, Magnesium, Novothyral
12	CaCO <sub>3</sub> , Corvaton, Dreisavit, Lanicor, Tegretal, Tiklyd
13	Allopurinol, Calciumacetat, Renavital, Rocaltrol, Tegretal
14	Calciumacetat, Lopirin, Madopar

## **Abstracts**

- (1) Lang SM, Becker A, Stratakis D et al. Veränderungen der Lungenfunktion bei Dialysepatienten. **Pneumologie** 55, Suppl.1, S67. **2001**.
- (2) Lang SM, Becker A, Stratakis DF et al. Lung function in patients with end-stage renal disease: acute effects of uremia and the artificial membrane. **Eur. Respir. J.** **2000**. Suppl.

# Lebenslauf

Anja Becker

**Geburtstag und -ort** 27. September 1972 in München

**Familienstand** ledig

**Staatsangehörigkeit** deutsch

## AUSBILDUNG

### Schule

1983-1993 Franz-Marc-Gymnasium  
in Markt Schwaben

### Universität

1993-1995 Studiengang Wirtschaftsingenieurwesen  
an der FH-München

1995-2001 Studium der Humanmedizin  
an der LMU-München

seit 01.09.2002 AIP Anästhesie  
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Huber und Herrn Prof. Dr. Schiffl danke ich für die Überlassung des Themas und ihre fortwährende Unterstützung und Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Lang für die lehrreichen Fachgespräche, Ratschläge und Anregungen und die unmittelbare und unkomplizierte Betreuung.

Dr. Fischer möchte ich für seine Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Daten danken.