

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

Abteilung für Nephrologie

(Leiter: Univ.-Prof. Dr. U. Heemann)

**Optimierung der intermittierenden Citratdialyse**

Caroline Glöckl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann
2. Priv.-Doz. Dr. B. Kreymann

Die Dissertation wurde am 30.01.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.04.2010 angenommen.



## **Inhaltsverzeichnis**

INHALTSVERZEICHNIS.....	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	5
1 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG .....	7
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	9
2.1 Dialyse - eine allgemeine Betrachtung .....	9
2.2 Antikoagulation.....	12
2.2.1 Blutgerinnung.....	12
2.2.2 Heparin .....	13
2.2.2.1 Allgemeine Informationen.....	13
2.2.2.2 Nebenwirkungen von Heparin .....	14
2.2.3 Alternative Antikoagulantien .....	16
2.2.3.1. Alternative Heparinantikoagulation.....	16
2.2.3.2 Thrombin-Inhibitoren .....	17
2.2.3.3 Prostacyclin.....	17
2.2.4 Citrat .....	19
2.2.4.1 Allgemeine Informationen.....	19
2.2.4.2 Citrat in der Nierenersatztherapie.....	20
2.3 Citratdialyse.....	21
2.3.1 Vorteile der Citratdialyse.....	21
2.3.2 Nachteile der Citratdialyse .....	23
2.3.2.1 Calciumhomöostase.....	23
2.3.2.2 Metabolische Störungen.....	25
2.3.2.3. Kostenpunkt .....	25
3 UNTERSUCHUNGSABLAUF UND METHODEN .....	26
3.1 Material.....	26
3.2 Patienten .....	27
3.3 Parameter.....	27
3.4 Studiendesign.....	29
3.5 Statistische Methoden .....	29
4 AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE .....	30
4.1 Auswertung .....	30
4.1.1 Retrospektive Analyse .....	30
4.1.2 Beurteilung der Calciumwerte .....	34

4.1.3 Gerinnungsexperiment.....	36
4.2 Neuer Algorithmus.....	38
4.2.1 Citrat .....	38
4.2.2 Calcium.....	38
4.3 Mögliche Fehlerquellen .....	47
5 DISKUSSION.....	48
5.1 Auswertung .....	48
5.1.1 Retrospektive Analyse .....	48
5.1.2 Beurteilung der Calciumwerte .....	49
5.1.3 Gerinnungsexperiment.....	50
5.2 Neuer Algorithmus.....	51
5.2.1 Citrat .....	51
5.2.2 Calcium.....	53
5.2.3 Vergleich altes vs. neues Schema.....	55
6 ZUSAMMENFASSUNG .....	58
TABELLENVERZEICHNIS .....	61
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	62
LITERATURVERZEICHNIS.....	63
ANHÄNGE .....	71
ERKLÄRUNG ZUR URHEBERSCHAFT .....	74
DANKSAGUNG .....	75
LEBENS LAUF.....	76

**Abkürzungsverzeichnis**

aPTT	aktivierte, partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin III
ACT	Aktivierte Koagulationszeit
BE	Base Excess, Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
CaCl	Calciumchlorid
CO <sub>2</sub>	Kohlensoffdioxid
Da	Dalton
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
HIT	Heparin induzierte Thrombocytopenie
IE	Internationale Einheiten
IgG	Immunglobulin G
ion.	ionisiert
KCL	Kaliumchlorid
LMWH	Low-molecular-weight-Heparin, niedermolekulares Heparin
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
PFH4/H-Antikörper	Heparin-Plättchen-Faktor 4 - Antikörper
Quasi	Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie
SD	Standard deviation, Standardabweichung
US\$	US-Dollar

## Einheiten

---

### **Einheiten**

mg	Milligramm
g	Gramm
G / L	Gramm pro Liter
ml	Milliliter
ml / h	Milliliter pro Stunde
ml / min	Milliliter pro Minute
mmol/l	Millimol pro Liter
IE / ml	Internationale Einheiten pro Milliliter

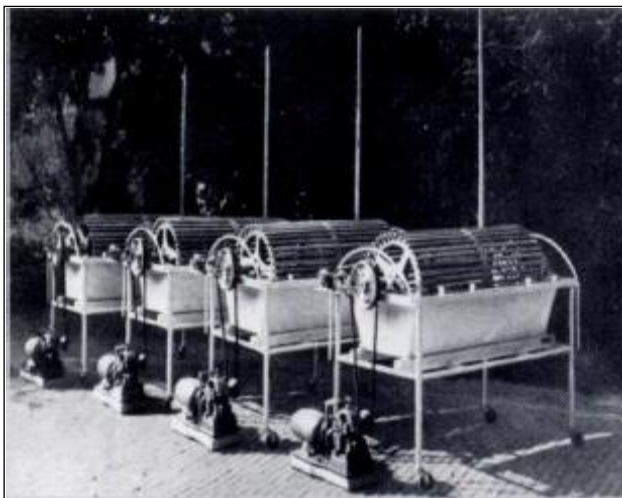
## **1 Einleitung und Aufgabenstellung**

Die Dialyse ist ein Verfahren zur Reinigung des Blutes und übernimmt bei nierenkranken Personen die Ausscheidungsfunktion der Nieren. Für Millionen von Patienten mit chronischem Nierenversagen ist sie bereits seit Jahrzehnten lebensrettend und hat sich inzwischen zu einer effektiven und gut tolerierten Therapieform entwickelt (60).

Aus aktuellen Daten des Projektes *Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie* (QuaSi Niere) geht hervor, dass in Deutschland im Jahr 2006 66.508 Patienten dialysepflichtig waren. Die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) lag bei 17.548 Patienten. 88% des Patientenkollektives wurden durch das Verfahren der Hämodialyse behandelt, während die Bauchfelldialyse mit knappen fünf Prozent vertreten war. Die verbleibenden Patienten wurden mit anderen Nierenersatztherapien (Hämodiafiltration, Hämofiltration) behandelt. 2005 sind rund 11.000 Patienten auf Grund ihrer Niereninsuffizienz verstorben. Zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz wurden knapp 3.000 Nieren transplantiert (76).

Die Geschichte der Nierenersatztherapie reicht bis ins Jahr 1912 zurück, als Abel, Rowntree und Turner erstmals die Dialyse an Tieren testeten. 1945 gelang es dann Willem J. Kolff, mit Hilfe einer künstlichen Niere einem Patienten das Leben zu retten. Die Dialysemaschine bestand damals noch aus einem 30 Meter langen Zellophan-Schlauch (53).

**Abbildung 1. Die künstliche Niere 1945**



Quelle: Kolff et al. 1997 (53)

Erst durch Shields und Gentry wurde 1960 in Seattle die Dialyse als langfristiges Instrument zur Behandlung Nierenkranker gesehen (60).

Als es 1966 Cimino und Brescia gelang, eine dauerhafte arteriovenöse Gefäßfistel (Cimino-Shunt) anzulegen, wurde die Durchführung der Dialyse erheblich erleichtert. 1961 beschrieben Morita et al. erstmals die Methode der Citratdialyse (75), fanden damit allerdings kaum Beachtung. Zu mehr Popularität gelangte die Citratdialyse 1983, als Pinnick et al. die Erfolge ihrer Studie mit einem calciumfreien Dialysat publizierten. In ihrer Testreihe mit 15 Patienten beobachteten sie keine unerwünschten Nebeneffekte (84). Danach wurden viele Studien veröffentlicht, die sich mit den Vorteilen der Citratantikoagulation in der Nierenersatztherapie beschäftigten und diese unter verschiedenen Gesichtspunkten beleuchteten (45), (48), (69), (73), (82), (89), (93), (96).

In vielen Dialysezentren wird inzwischen neben Heparin auch Citrat als Antikoagulans eingesetzt. Hier steht allerdings die kontinuierliche Dialyse intensivpflichtiger Patienten ganz im Vordergrund. Obwohl die Citratdialyse einige Vorteile bietet und es zahlreiche Studien über diese Methode gibt, hat sie sich in den wenigsten Zentren schon als Methode zur Routinedialyse durchgesetzt und es gibt daher kaum einheitliche Modelle für ihre Anwendung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Ablauf der intermittierenden Citratdialysen im Klinikum Rechts der Isar München zu analysieren, zu optimieren und zu vereinheitlichen. Es sollte ein neues Citrat-Antikoagulations-Protokoll mit calciumfreien Dialysat entwickelt werden und im Hinblick auf Umsetzbarkeit, Anwendungssicherheit und Nebenwirkungen evaluiert werden. Dabei sollte der Algorithmus für den Großteil der Dialysepatienten universell anwendbar und für das Pflegefachpersonal einfach umsetzbar sein, ohne dabei schwerwiegende Nebenwirkungen und Komplikationen hervorzurufen.



## **2 Theoretische Grundlagen**

### **2.1 Dialyse - eine allgemeine Betrachtung**

#### **Entwicklung der Dialysepopulation**

Die Zahl der dialysepflichtigen Patienten steigt weltweit beträchtlich an (64). Seit 1997 liegt der jährliche Zuwachs der Prävalenz der Behandlungsbedürftigen in der chronischen Nierenersatztherapie durchschnittlich bei 4,4%, wobei jährlich 5,1% Neuerkrankte hinzukommen (76). Gründe hierfür sind die Zunahme von chronischen Nierenerkrankungen vor allem im Rahmen des metabolischen Syndroms, die Zunahme der Lebenserwartung mit der Folge von multimorbiden Patienten, die bessere medizinische Versorgung von anderen Grunderkrankungen und nicht zuletzt die technischen Verbesserungen auf dem Gebiet der Nierenersatztherapie (60).

#### **Vielfältigkeit der Dialyse**

Die heutige Dialyse ist an die klinischen Bedürfnisse eines breiten Spektrums an Erkrankungen angepasst und behandelt die verschiedensten Diagnosen. Die Dialyserisiken sind dabei durch technische, chemische und mikrobielle Verbesserungen, die Wahl verschiedener Dialysemembranen und das gute Monitoring erheblich verringert worden (60).

Eine Vielzahl von unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten steht heute für die Dialyse zur Verfügung. Es gibt kontinuierliche versus intermittierende Verfahren und vielfältige Möglichkeiten bei der Wahl der Antikoagulantien. Neben verschiedenen Heparinen können Thrombin-Inhibitoren, Prostacyclin, Citrat oder auch gar kein Antikoagulans eingesetzt werden (98).

Bei der Auswahl des Verfahrens gilt es, die Vor- und Nachteile der verschiedenen Techniken beim einzelnen Patienten gegeneinander abzuwägen.

#### **Die Dialysemaschine**

Die Dialyse ist ein physikalisches Verfahren, bei dem das Blut eines Patienten durch eine semipermeable Membran im Austausch gegen die Dialysierflüssigkeit gefiltert und „gereinigt“ wird. Dadurch werden die Elektrolytkonzentrationen im Blut, die durch den Ausfall der Nieren aus dem Normbereich geraten sind, wieder normalisiert und harnpflichtige Substanzen ausgeschieden. Der Stoffaustausch über die Membran erfolgt durch Diffusion

und Osmose, Ultrafiltration von Wasser und Ausgleich des osmotischen Druckgradienten. Dabei werden die gelösten Stoffe in Abhängigkeit von ihrer Größe und Form filtriert. Durch die semipermeable Membran gelangen nur die Moleküle, deren Durchmesser geringer ist als der Durchmesser der Poren. So können beispielsweise Elektrolyte und Harnstoff frei passieren, größere Proteine werden dagegen im Blut des Patienten zurückgehalten. Je nach Zusammensetzung des Dialysats können unterschiedlich hohe Konzentrationen von Elektrolytverschiebungen ausgeglichen werden (86). Eine Blutgasentnahme vor Beginn der Dialyse gibt Auskunft über den Elektrolyt- und Säure-Basen-Status des Patienten: danach kann entschieden werden, ob das Dialysat beispielsweise wenig Kalium enthalten soll, um eine Hyperkaliämie des Patienten auszugleichen.

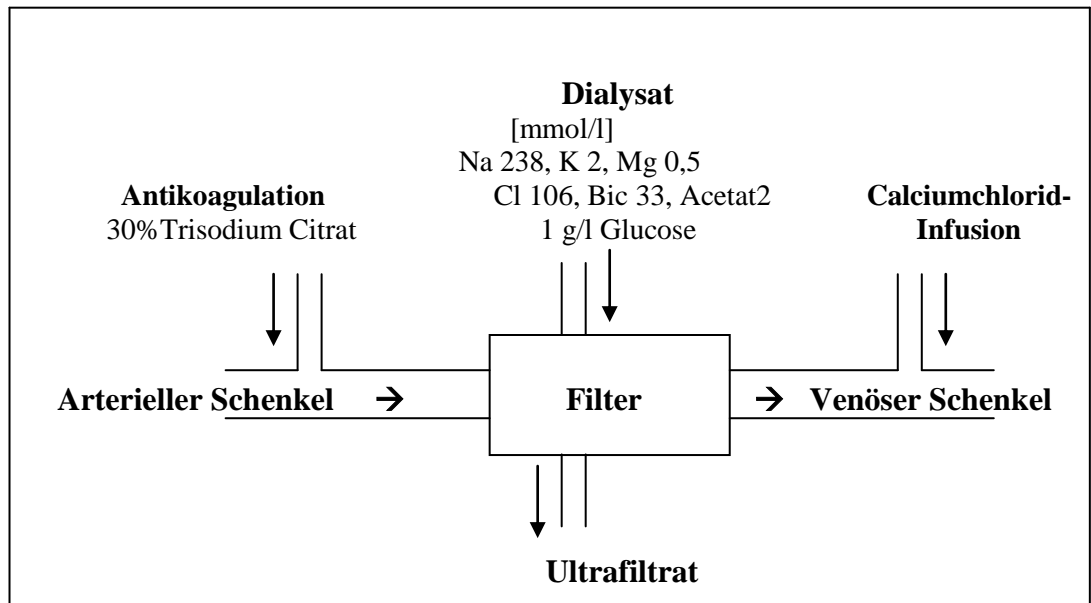
Der Dialysefilter ist das Herzstück einer Dialysemaschine und besteht je nach Hersteller und Art des Gerätes aus Hohlfaserbündeln (Kapillardialysator) oder Schichten (Plattendialysator) von semipermeablen Membranen, durch die das Blut fließt. Die Membranen bestehen aus unterschiedlichen Materialien wie beispielsweise Zellulose oder Polysulfon. Das Dialysat wird nach dem Gegenstromprinzip außen an den Kapillaren am Blut, das sich in den Kapillaren befindet, vorbeigeleitet, da bei dieser Methode höchstmögliche Konzentrationsdifferenzen zwischen Blut- und Wasserseite erreicht werden können. Das Blut fließt aus einem Shuntgefäß des Patienten über einen Katheter in das extrakorporale Schlauchsystem, wird durch die Kapillaren im Dialysator gepresst und gelangt nach der Reinigung zurück in den Kreislauf des Patienten. Die Blutflussgeschwindigkeit beeinflusst dabei die Ausscheidungsrate (Clearance) der harnpflichtigen Substanzen. Das Blutvolumen des Patienten fließt während einer Dialysebehandlung ca. 15-mal durch den Dialysator (86). Eine effektive Dialyse wird üblicherweise drei Mal pro Woche für jeweils ca. 4,5 – 6 Stunden durchgeführt (86).

### Ablauf der Citratdialyse

Das Citratdialysesystem besteht aus einem Filter (dem Dialysator), dem die Dialysierflüssigkeit zugeführt wird. Hierfür wird meist calciumfreies Dialysat verwendet, um die Gerinnelbildung im Schlauchsystem zu unterbinden. Das Blut des Patienten fließt über einen „arterieller“ Schenkel zum Filtersystem und

gelangt über den „venösen“ Schenkel zurück in den Kreislauf des Patienten. Zusätzlich wird Calciumchlorid zum Ausgleich des Calciumverlustes beigefügt.

Abbildung 2. Schema einer Citratdialyse



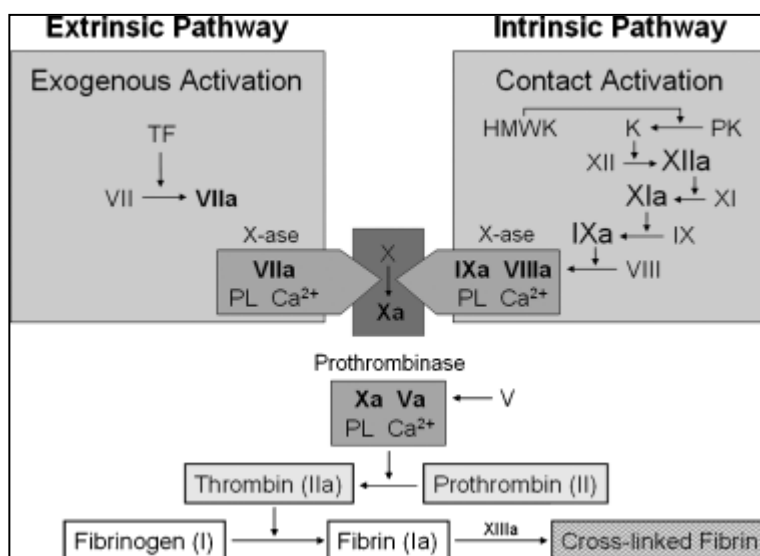
## 2.2 Antikoagulation

Um zu verhindern, dass das Blut des Patienten im Schlauchsystem der Dialysemaschine gerinnt, muss dem Blut während der Dialyse ein Antikoagulans zugeführt werden. Dafür können verschiedene gerinnungshemmende Substanzen zum Einsatz kommen, die nachfolgend kurz erläutert werden.

### 2.2.1 Blutgerinnung

Folgendes Schema zeigt die an der Blutgerinnung beteiligten Faktoren:

Abbildung 3. Schema der Blutgerinnung



Quelle: Fischer 2007 (31)

Das hämostatische Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse ist ein gemeinsamer Prozess von Blutgefäßreaktion, Thrombozytenfunktion und plasmatischer Gerinnung (20),(100). Der komplexe Vorgang läuft in zwei Stufen ab: innerhalb kürzester Zeit bildet sich bei der primären Hämostase ein Pfropf aus Thrombozyten, der sich an die Gefäßwand heftet. Bei der sekundären Hämostase wird das plasmatische Gerinnungssystem aktiviert. Aus löslichem Fibrinogen wird durch proteolytische Spaltung ein Netzwerk aus unlöslichem Fibrin gebildet, das den Thrombozytenpfropf stabilisiert. Das ionisierte Calcium ist dabei notwendig für die Bildung der Tenase- und Prothrombinase-Komplexe, die zur Aktivierung von Thrombin führen (14).

Bei Nierenpatienten ist auf Grund der urämischen Toxine das hämostatische Gleichgewicht der Blutgerinnung häufig gestört: einerseits haben sie durch Dysfunktion der Thrombozyten und Endothelstörungen eine erhöhte Blutungsneigung, andererseits besteht durch Aktivierung der Plättchen und Mangel an natürlichen Antikoagulantien wie Antithrombin und Protein C eine gesteigerte Thromboseneigung (31), (79).

Fließt das Blut in einen extrakorporalen Kreislauf, fehlt zum effektiven Gleichgewicht von Gerinnung und Fibrinolyse die endotheliale Komponente, so dass die pro-koagulatorischen Faktoren überwiegen und es so schnell zu Plättchenaggregation und Gerinnung kommt (31), (100).

### **2.2.2 Heparin**

#### **2.2.2.1 Allgemeine Informationen**

In den meisten Dialysezentren wird bei Routinedialysen überwiegend Heparin zur Antikoagulation eingesetzt (79). Das 1916 durch McLean entdeckte Heparin (100) ist ein Glycosaminoglycan, das sich aus D-Glukuronsäure und D-Glukosamin zusammensetzt. Es hat eine Halbwertszeit von 30 bis 60 Minuten (43) und seine Dosierung wird in Internationalen Einheiten (IE) angegeben (80). Heparin bindet an das in der Leber synthetisierte Glykoprotein Antithrombin III und bewirkt so dessen Konformationsänderung in eine aktive Form. Heparin verstärkt die Wirkung von Antithrombin um das 1000- bis 4000-fache (31). Antithrombin III gehört zu den Serinproteasen-Inhibitoren und hemmt Thrombin, Faktor X a und Faktor IX a der plasmatischen Gerinnung durch die Bildung von inaktiven Komplexen. Die Wirkung von Heparin kann bei Patienten mit niedrigen Antithrombin III Spiegeln, beispielsweise verursacht durch schwere Leberschäden, eingeschränkt oder aufgehoben sein (16), (66).

Des Weiteren führen unspezifische elektrostatische Interaktionen zur Bildung eines Komplexes aus Heparin, Thrombin und Antithrombin (80).

Heparin wird oral nicht absorbiert, weswegen es intravenös oder subkutan verabreicht werden muss. Für die Dialyse kommt nur erstere Applikationsform in Frage, um einen ausreichenden Antikoagulationsschutz zu gewährleisten (43). Für die Antikoagulation in der Nierenersatztherapie kommen zwei Typen von Heparin zum Einsatz: das unfraktionierte Heparin mit einem Molekulargewicht von 5000 bis 30000 Dalton und das niedermolekulare (=low-

molecular-weight) Heparin mit einem Molekulargewicht zwischen 4000 und 5000 Da, das eine längere Halbwertszeit hat (43). Eine Meta-Analyse über 13 Studien von Dolovich et al. zeigte zwischen der Verwendung von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin keinen Unterschied im Hinblick auf die Effektivität der Gerinnungshemmung bei der Behandlung von Thrombosen und dem Auftreten von Blutungen (25).

Zur effektiven Gerinnungshemmung erfolgt zu Beginn der Dialyse eine Heparin-Bolusinjektion als Initialdosis, anschließend durch einen Perfusor eine Erhaltungsdosis nach Körpergewicht pro Stunde, die individuell dosiert wird (31).

### 2.2.2.2 Nebenwirkungen von Heparin

Durch die Anwendung von Heparin kann es zu Nebenwirkungen und Komplikationen kommen, die auch lebensgefährlich für den Patienten sein können. Neben zum Teil schweren Blutungskomplikationen können Haarausfall, Hautläsionen und allergische Reaktionen mit Urtikaria, Rhinitis, Konjunktivitis und auch Schock auftreten.

Das Risiko für eine Blutung ist besonders in den ersten Behandlungstagen erhöht, steigt mit der verabreichten Heparindosis, mit dem Alter des Patienten und bei zusätzlicher Gabe von anderen gerinnungshemmenden Substanzen wie etwa Aspirin. (2), (20), (50), (58), (59), (90).

Besonders gefährdet für Blutungen sind Patienten nach chirurgischen Eingriffen, mit bereits bestehenden Gerinnungsstörungen wie beispielsweise einer Thrombocytopenie, oder Patienten mit Grunderkrankungen wie Hypertonie, Magenerkrankungen, Perikarditis oder Neoplasien (12), (43). Die Inzidenz der Blutungsereignisse bei Heparindialysen liegt bei 10 bis 30 % (90). Generell neigen Patienten mit Nierenversagen zu erhöhter Blutungsneigung. Die Urämie löst zum einen Abweichungen der biochemischen Aktivitäten der Blutplättchen aus, zum anderen verändern sich die Plättchen-Gefäßwand-Interaktionen und zudem ist häufig auch die Plättchenzahl erniedrigt. Aus diesem Grund ist bei der Antikoagulation der dialysepflichtigen Patienten besondere Vorsicht geboten (31), (63).

Des Weiteren greift Heparin in das Stoffwechselgeschehen ein, so dass durch Induktion der Lipoproteinlipase Fettstoffwechselstörungen auftreten können (101), sowie Hypoaldosteronismus als Folge der Heparin-induzierten Hemmung

der Aldosteronsynthese (43). Auch Osteoporose kann durch die Anwendung von Heparin entstehen, da Heparin an die Osteoblasten bindet und dadurch den Knochenabbau aktiviert (28).

Ein besonders schwerwiegendes Krankheitsbild ist die Heparin-induzierte Thrombocytopenie (HIT), von der zwei Formen bekannt sind. HIT I beginnt während der Heparin-gabe oder innerhalb der ersten 2 Tage nach Heparinexposition und äußert sich in einem milden Abfall der Thrombozyten. Häufig findet eine Spontanremission statt. Die HIT II beginnt 5 bis 14 Tage nach Heparinexposition und ist immunologisch bedingt. Die Diagnose wird hauptsächlich klinisch gestellt (5). Die Plättchen fallen dramatisch auf unter 50% des Ausgangsniveaus ab, so dass es zu Blutungsereignissen kommen kann (88), (99). Dworschak et al. berichteten von einem Patienten, bei dem die Thrombozyten von 103 g/L auf 41 g/L abgefallen waren (27).

Ursache für HIT II sind IgG-Antikörper gegen den Heparin-Plättchen-Faktor 4 (PF4/H-Antikörper), die zu Thrombozytenaggregation und dadurch zu thrombotischen Ereignissen führen. Das Paradoxe der Erkrankung ist, dass ein größerer Abfall von Thrombozyten zu einem höheren Risiko von Thrombosen führt. So kann eine gerinnungshemmende Therapie Gerinnsel auslösen (37). PF4/H-Antikörper kommen bei 0 bis 12% der Dialysepatienten vor, wobei deren Vorkommen nicht zwangsläufig die Diagnose einer HIT zur Folge hat (77). Die häufigsten Manifestationen sind tiefe Beinvenenthrombosen, es kann auch zu Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Mesenterialinfarkten kommen (21). Teilweise kommt es zu systemischen Reaktionen wie akuter Lungenfunktionsstörungen, einer transienten globalen Ischämie oder zu Herzstillstand. HIT II kann sich auch in den Symptomen Fieber, Tachykardie, Kopfschmerzen oder Dyspnoe äußern.

Die Häufigkeit von HIT I wird mit 10 bis 20% angegeben, dagegen liegt sie bei HIT II um die 3% (17), (99). Dabei hängt die Erkrankungswahrscheinlichkeit von der Art des verwendeten Heparins ab: bei niedermolekularem Heparin erkranken unter 1% der Heparinexponierten, während bei unfraktioniertem Heparin 3 bis 5% betroffen sind (21). Die Therapie bei HIT ist ein sofortiges Beenden der Heparinzufuhr, die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, eventuell eine thrombolytische Therapie und die Umstellung auf andere Antikoagulantien (17), (88).

### **2.2.3 Alternative Antikoagulantien**

Die Nebenwirkungen der Heparintherapie haben dazu geführt, dass neue Methoden zur Gerinnungshemmung entwickelt wurden. Neben Heparin und Citrat können eine Vielzahl anderer Antikoagulantien eingesetzt werden, die hier nur kurz abgehandelt werden sollen, da sie in den meisten Dialysezentren nicht routinemäßig zum Einsatz kommen.

#### **2.2.3.1. Alternative Heparinantikoagulation**

##### **Niedermolekulares Heparin**

Neben dem üblicherweise verwendeten unfraktionierten Heparin kann auch niedermolekulares Heparin (LMWH, low-molecular-weight-Heparin) verwendet werden. Es besteht aus Fragmenten von unfraktioniertem Heparin, wird durch enzymatische oder chemische Spaltung hergestellt und besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 5 Kilodalton. Wie auch unfraktioniertes Heparin bindet LMWH an Antithrombin, so dass der plasmatische Gerinnungsfaktor Xa gehemmt wird (43). Gemessen wird die Wirksamkeit an der Plasma-Antifaktor-Xa-Aktivität mit einer Zielgröße von 0,4 bis 0,5 IE/ml. Die Laborüberwachung ist allerdings in vielen Kliniken kein Standardverfahren oder gar nicht möglich. Die Dosis besteht wegen der langen Halbwertszeit in einer einmaligen Gabe vor der Dialyse, die an das Körpergewicht des Patienten angepasst ist (25). Ein massiver Nachteil des LMWH ist der Preis, da es im Schnitt zehn bis zwanzigmal teurer ist als unfraktioniertes Heparin (28), (80), (85).

##### **Regionale Heparinisierung**

Bei der regionalen Heparinisierung wird die Wirkung von Heparin mit dem Protein Protamin aufgehoben, indem stabile Komplexe gebildet werden. Dabei benötigt man für 100 IE Heparin 1 mg Protaminchlorid. Problematisch bei diesem Verfahren ist die so genannte Rebound-Antikoagulation, bei der es zwei bis zehn Stunden nach Ende der Dialyse zu einem antikoagulatorischen Effekt kommt, da der Heparin-Protamin-Komplex nach dieser Zeit im retikuloendothelialen System gespalten und freigesetzt wird (8), (50). Durch den Einsatz von Protamin kann es außerdem zu Hypotonie, pulmonaler Vasokonstriktion und anaphylaktischen Reaktionen kommen (46).



### 2.2.3.2 Thrombin-Inhibitoren

#### Danaparoid

Das Heparinoid besteht aus einer Mischung von Heparan-, Dermatan- und Chondroitinsulfaten und weist eine Halbwertszeit von 24 Stunden auf (27). Danaparoid benötigt kein Antithrombin III als Cofaktor, sondern interagiert direkt mit dem Faktor Xa. Das Monitoring erfolgt wie bei LMWH (5), (80). Bei 10 bis 20% der Patienten lassen sich Kreuzreaktionen mit PF4/H-Antikörpern nachweisen. Danaparoid wird renal eliminiert, es ist kein Antidot vorhanden (31), (77).

#### Hirudin

Bereits 1924 wurde Hirudin erstmals als Antikoagulans bei der Dialyse eingesetzt. Hirudin ist ein Protein des Blutegels und bildet mit Thrombin einen inaktiven Komplex im Verhältnis 1:1 und greift so in das Gerinnungssystem ein (55), (80). Als direkter Thrombin-Inhibitor benötigt es keine Co-Faktoren wie AT III. Die Halbwertszeit beträgt 90 Minuten und es gibt kein Antidot. Hirudin wird ausschließlich renal eliminiert, weshalb bei Niereninsuffizienz die Halbwertszeit extrem verlängert sein kann. Bei ca. 40% der Patienten treten nach längerer Behandlung Antihirudin-Antikörper auf (77). Die Effektivität der Antikoagulation wird mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit überprüft (5), (36).

#### Argatroban

Das synthetische Derivat von L-Arginin ist ebenfalls ein direkter Thrombin-Inhibitor mit einer Halbwertszeit von ca. 40 Minuten. Das Antikoagulans hat ein Molekulargewicht von 600 Da, wird nach dem Körpergewicht dosiert und hepatisch eliminiert (37), (41), (77).

### 2.2.3.3 Prostacyclin

Der im Körper natürlich vorkommende Arachidonsäuremetabolit hemmt die Plättchenaggregation und ist ein Vasodilatator mit einer kurzen Halbwertszeit von drei bis fünf Minuten (63), (66), wobei der plättchenhemmende Effekt für ca. zwei Stunden anhält (79). Nebenwirkungen sind Flush-Symptomatik, Kopfschmerzen und dosisabhängige Hypotonie (19), (50), (87). Des Weiteren steht für Prostacyclin kein Antidot zur Verfügung und die Antikoagulation ist im Vergleich zu Heparin sehr teuer (7).

### 2.2.3.4 Dialyse ohne Antikoagulantien

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Nierenersatztherapie ohne Antikoagulantien, die 1980 von Glaser et al. eingeführt wurde (50). Dabei wird der extrakorporale Kreislauf periodisch mit Kochsalzlösung gespült. Die Dialyse gänzlich ohne Gerinnungshemmer führt jedoch häufig zu Gerinnselbildung im Schlauchsystem (12% in der Studie von Ward und Mehta, (98) und 27% in der Studie von Caruana et al. (15)). Zusätzlich kommt es zu schnellem Filterverlust (7) und die Dialyse weißt einen hohen Blutfluss als Voraussetzung auf, der nicht von allen Patienten toleriert wird. (15), (55), (63). Zudem muss die Ultrafiltrationsrate an die zusätzliche Flüssigkeit durch die Kochsalzspülungen angepasst werden (15).

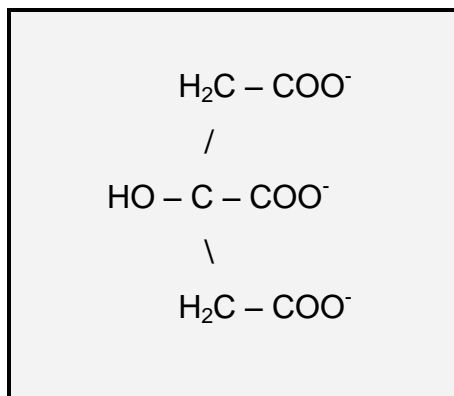
Die alternativen Möglichkeiten zur Antikoagulation sind allerdings nur begrenzt einsetzbar. Sie haben sich in der Routinedialyse wegen ihrer hohen Kosten, der hohen Komplikationsrate, des zum Teil erschwerten Monitorings und der technisch schwierig Umsetzbarkeit nicht durchgesetzt.

## **2.2.4 Citrat**

### **2.2.4.1 Allgemeine Informationen**

Citrat ist ein körpereigener Metabolit des Krebs-Zyklus (Citratzyklus, Tricarbonsäurezyklus), der in den Mitochondrien der Körperzellen zur Energiegewinnung in Form der Reduktionsäquivalente NADH/H<sup>+</sup> und FADH<sub>2</sub> stattfindet.

**Abbildung 2. Die Strukturformel von Citrat**



*Quelle: Löffler et al. 2005 (61)*

Gewebearten mit hoher Mitochondriendichte wie beispielsweise die Leber, die Nieren und die Skelettmuskulatur spielen deshalb eine wichtige Rolle in der Synthese und Verstoffwechslung von Citrat (12). Im Blutplasma lassen sich nur geringe Spiegel von Citrat (0,09 bis 0,14 mmol/l) nachweisen (1). Dabei tritt das Citrat überwiegend in Komplexen mit den Kationen Calcium, Magnesium und Natrium auf (40), (49). Das von den Nieren aufgenommene Citrat wird durch Oxidation vor allem im proximalen Nierentubulus zu CO<sub>2</sub> metabolisiert. Für diese Reaktion werden ca. 10% des renalen Sauerstoffbedarfs benötigt. Die Resorption, Metabolisierung und Konzentration von Citrat in den Nieren, sowie die Ausscheidung im Urin wird hauptsächlich vom Säure-Basen-Haushalt beeinflusst, der bei Niereninsuffizienz häufig pathologisch verändert ist. So steigt bei metabolischer Alkalose die Citratausscheidung im Urin an, während Metabolismus und Reabsorption abnehmen. Durch verminderte Komplexbildung von Calcium kann es bei Patienten mit erniedrigter Urin-Citratkonzentration zur Bildung von Harnsteinen kommen (6), (40), (65).

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Lebererkrankungen einen gestörten Citratmetabolismus aufweisen, was sich in verlängerten

Eliminationshalbwertszeiten, verminderter Citratclearance und erhöhtem basalen Citratspiegel äußert. So lag bei einer Studie von Apsner et al. der Citratspiegel bei Leberkranken bei 1,73 mmol/l im Vergleich von 0,99 mmol/l der Kontrollgruppe (4), (42), (54). Auch bei Lebertransplantationen tritt die Hypocalcämie als typische Stoffwechseleränderung auf, da während der anhepatischen Phase die für den Abbau von Citrat notwendige Leberfunktion fehlt. (23), (24). Ein prognostischer Marker hierfür ist die Rate von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium, die eine erste Abschätzung der zu erwartenden metabolischen Komplikationen zulässt. Liegt dieser Quotient über 2,5, ist das ein frühes Warnzeichen für leberkranke Patienten, die Gefahr laufen, auf Grund des gestörten Citratmetabolismus eine Hypocalcämie zu entwickeln (68).

### 2.2.4.2 Citrat in der Nierenersatztherapie

Citrat bildet stabile Komplexe mit Calcium und senkt so nach Zugabe von Citrat ins Blut die Konzentration von ionisiertem Calcium. Da freies Calcium ein essentieller Bestandteil der enzymatischen Gerinnungskaskade ist, tritt durch die Erniedrigung der Calciumkonzentrationen eine Gerinnungshemmung ein. Seit Citrat Anfang des 20. Jahrhunderts für die Transfusionsmedizin entdeckt wurde, macht man sich dieses Prinzip zur Antikoagulation von Blutkonserven zu Nutze (12), (70). Auch für die Gerinnungshemmung im Dialysesystem kann dieser Effekt eingesetzt werden. Der antikoagulatorische Effekt wird in dem Moment aufgehoben, in dem das Blut aus dem extrakorporalen Kreislauf wieder mit dem Calcium im Blut des Patienten in Kontakt kommt.

Morgera et al. stellten fest, dass das ionisierte Calcium im Dialysesystem unter 0,5 mmol/l liegen sollte, um einen antikoagulatorischen Effekt zu erreichen (74). Morita et al. machten 1961 erstmals den Vorschlag, die Koagulation in der Nierenersatztherapie durch den Zusatz von Citrat zu verhindern (75). Sie stellten in ihrer Arbeit die Vorteile der regionalen Antikoagulation mit Citrat vor: es traten keine Blutungsereignisse auf, keine Gerinnung im Schlauchsystem, es ist kein Antidot zum Abbau von Citrat notwendig und es wird anschließend im Körper zu Bicarbonat verstoffwechselt.

Seither wird die Methode der Citratdialyse eingesetzt, modifiziert und verbessert. Viele verschiedene Methoden und Dosierungsvorschläge wurden getestet und nach unterschiedlichen Gesichtspunkten ausgewertet.

Einige Studien dosierten die Citratzufuhr nach dem ionisierten Calcium im Schlauchsystem (nach dem Filter gemessen), wobei unterschiedliche Zielwerte angestrebt wurden (19), (27), (45), (69), (71), (73), (89), (93). Andere Studien passten die Calciumzufuhr an das ionisierte Calcium, das vor dem Filter gemessen wurde, an (16), (19), (35), (39). Es wurden Dialysen durchgeführt, bei denen das Citrat gemeinsam mit der Dialysatlösung verabreicht wurde (26), (35), (82), (92). Und schließlich wurde in einigen Studien zur besseren Wirkung von Citrat Calcium- und Magnesiumfreie Dialysate für die Blutwäsche empfohlen (92), (48).

### 2.3 Citratdialyse

#### 2.3.1 Vorteile der Citratdialyse

Für die Citratdialyse wird dem „arteriellen“, afferenten Schenkel des Dialysesystems eine Citratlösung zugeführt, gegen ein calciumfreies Dialysat dialysiert und am Ende des extrakorporalen Kreislaufs in den „venösen“, efferenten Schenkel Calcium refundiert.

Dabei stellten Hocken et al. fest, dass das efferente Schlauchsystem bei der Citratantikoagulation im Vergleich zu Heparin eine kürzere Gerinnungszeit aufweist. Dieser Effekt kommt dadurch zustande, dass ein Teil des Citrats (35-50%), das durch das niedrige Molekulargewicht frei filtrierbar ist (16), durch den Dialysator wieder entfernt wird und dadurch weniger Citrat in den Körper gelangt (44), (89). Das Citrat, das dennoch in den Körper gelangt, wird durch die Leber binnen kurzer Zeit wieder auf ein normales Level gebracht. Bereits nach 5 Minuten sind die Werte annähernd wie vor der Dialyse (29).

Bei der Citratdialyse bleiben die Gerinnungsparameter aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), ACT (aktivierte Koagulationszeit) und die Anti-Xa-Faktor-Aktivität unverändert, was beweist, dass die Antikoagulation nur regional stattfindet und nicht im Körperkreislauf (47). Trotzdem ist die Antikoagulation sehr effektiv - Swartz et al. beobachteten bei den Dialysen mit Heparin fünfmal so häufig eine Gerinnsel-Bildung im Filter wie bei den Citratdialysen (89).

Gritters et al. stellten 2007 fest, dass Citrat im Vergleich zu Heparin kaum zu einer Aktivierung der Thrombozyten führt. Die beobachteten Plättchen-Oberflächen-Marker CD62P und der Plättchen-Faktor 4 blieben während der Citratdialyse unverändert, was zu geringerer Ausbildung von Gerinnseln führte (38). Auch wurde weniger Mikroadhäsion an der Filteroberfläche festgestellt, wenn Citrat statt Heparin zur Antikoagulation verwendet wurde (45).

Flanigan et al. verglichen in ihrer Studie die Blutungsinzidenz bei Dialysen mit Heparin versus Citrat und stellten fest, dass unter Citrat bei 18% der Dialysen Blutungskomplikationen auftraten, während es bei Heparin mit 50% deutlich mehr waren (32). Ward und Mehta hatten bei Heparindialysen eine Blutungsinzidenz von 26%, während bei Citrat keine Blutungen auftraten (98). Faber et al. konnten durch den Wechsel auf die Citratdialyse bei einigen Patienten Blutungsereignisse stoppen, die während der Nierenersatztherapie mit Heparin aufgetreten waren (29).

Ein weiterer Vorteil der Anwendung von Citratantikoagulation ist eine verlängerte Überlebensdauer der Dialysefilter (56). Swartz et al. belegten in ihrer Studie eine dreimal längere Filterüberlebenszeit bei Citrat im Vergleich zu Heparin, bei Mehta et al. war sie etwa doppelt so lang (67), (89). Hofmann et al. stellten fest, dass nach 48 Stunden Dialyse mit Citrat 70% der Filter noch funktionsfähig waren, während es bei der Dialyse ohne Antikoagulantien lediglich 16% waren. Dabei war die Abnahme des ionisierten Calciums (nach dem Filter gemessen) proportional zu einer längeren Filterüberlebenszeit (45). Durch die verlängerte Filterüberlebenszeit hat sich der Zeitaufwand des Dialysepflegepersonals in etwa halbiert (89).

Auch steigt die Wiederverwendbarkeit der Dialysatoren, in einigen Ländern eine gängige Praxis, bei Citrat im Vergleich zu Heparin um 19% an (3).

Zusätzlich werden bei der Citratdialyse im Gegensatz zu Heparin deutlich weniger Bluttransfusionen benötigt (32), (35), (71), (81).

Ein weiterer Vorteil der Citratdialyse ist die Hemmung der calciumabhängigen Aktivierung von Entzündungsmediatoren, die bei chronischen Dialysepatienten zu erhöhtem Infektionsrisiko führen (9).

So ist insgesamt die Methode der Citratdialyse ein einfaches und sicheres Dialyseverfahren und eignet sich besonders zum Einsatz bei blutungsgefährdeten, postoperativen Patienten oder bei Patienten, bei denen

eine HIT aufgetreten war: Citrat antikoaguliert nicht systemisch sondern nur regional im Schlauchsystem, weist weniger Blutungsereignisse als bei Heparin auf, wird schnell abgebaut und im Körper zu Bicarbonat verstoffwechselt und wirkt nicht immunogen (39), (95). Selbst bei Kindern kann man die Citratdialyse bedenkenlos einsetzen (16).

### **2.3.2 Nachteile der Citratdialyse**

Dennoch können bei der Citratdialyse unerwünschte Nebeneffekte auftreten, die ein genaues Monitoring notwendig machen: Störungen des Calciumhaushaltes und das Auftreten einer metabolischen Alkalose sind häufige Komplikationen der Citratdialyse. Besondere Vorsicht ist bei leberkranken Patienten geboten, da Citrat hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt und abgebaut wird.

#### **2.3.2.1 Calciumhomöostase**

Dialysepatienten haben häufig Störungen des Calciumhaushaltes; so stellten Tan et al. fest, dass bereits die Hälfte ihres Patientenkollektives vor der Dialyse Abweichungen der normalen Calciumkonzentration aufwies (91).

Komplikationen können durch eine veränderte Calciumhomöostase auftreten, die beispielsweise durch eine falsch eingestellte Citratzufuhr entsteht.

Calcium kommt im Körper in drei verschiedenen Fraktionen vor: 40% sind an Plasmaproteine gebunden, 13% bilden Komplexe mit Anionen wie Citrat oder Laktat und 47% liegen in ionisierter Form vor (12), (18).

An der Regulierung der Calciumhomöostase sind die Nieren, der Darm, die Nebenschilddrüsen und die Knochen beteiligt. Calciumaufnahme, -stoffwechsel und -ausscheidung werden durch das Zusammenwirken von Vitamin D, Parathormon und Thyreocalcitonin erreicht (34). Das freie, ionisierte Calcium ist die biologisch aktive Form. Das Gleichgewicht zwischen den Calciumfraktionen hängt dabei von der Konzentration der Plasmaproteine, v. a. Albumin als stärkster Bindungspartner (72) und dem pH-Wert ab (33), (83) : bei niedriger Proteinkonzentration dominiert die ionisierte Form und bei Azidose ist die Bindungsfähigkeit an Albumin vermindert (102).

Wird zu viel Citrat zugeführt, kommt es durch Chelation des ionisierten Calciums zu einer Hypocalcämie. Dieser Effekt zeigt sich zum Beispiel bei

rascher und massiver Bluttransfusion, da die Blutkonserven mit Citrat antikoaguliert werden (1), (22), (78). Das Gesamtcalcium wird dadurch nicht beeinflusst (13), (22), (74).

Calciummangel äußert sich in neuromuskulären Funktionsstörungen wie Parästhesien, Hyperreflexie und tetanischen Muskelkrämpfen, sowie in kardiovaskulären Ereignissen wie Bradykardie, Hypotonie, Verlängerung der QT-Strecke im EKG und verminderte Kontraktilität des Herzens bis hin zum Herzstillstand (12), (94). Auch Übelkeit, Erbrechen und gastrointestinale Krämpfe können auftreten (42).

Solange das ionisierte Calcium (Normwert 1,1 bis 1,3 mmol/l) über 1 mmol/l liegt, treten keine schweren klinischen Symptome auf (10). Kardiovaskuläre Symptome treten meist erst ab einem Citrat-Plasmalevel von 2 bis 4 mmol/l auf (Normwert 0,09 bis 0,41 mmol/l) (1), (84), (97). Die Klinik korreliert allerdings nicht mit dem Ausmaß des gesunkenen Calciumspiegels im Blut - bei gleich niedrigen Calciumspiegeln variieren die Symptome von Proband zu Proband stark (57). Beispielsweise sind Änderungen im EKG kein zuverlässiger Aussagewert für eine Hypocalcämie. Ladenson et al. stellten in ihrer Studie fest, dass trotz Abfall des ionisierten Calciums (bei einem Probanden um nahezu 40%) keine Veränderungen im EKG nachweisbar waren.

Hocken et al. evaluierten 1987, dass mindestens ein Citratfluss von 60 ml/h gewährleistet sein muss, um Gerinnsel im Schlauchsystem zu verhindern, es aber ab einem Citratfluss von über 65 ml/h bereits zu Parästhesien und anderen neuromuskulären Symptomen kommt (44).

Auch psychische Symptome wie Verwirrung, Angst und Psychosen können auftreten und in seltenen Fällen kann es zu einem Broncho- oder Laryngospasmus kommen (11), (102).

Da einige der genannten Symptome lebensbedrohlich sein können, ist es unerlässlich, während der Citratdialyse den Serumcalciumspiegel im Auge zu behalten und eine Hypocalcämie gegebenenfalls auszugleichen. Auch um mögliche Fehlerquellen zu vermeiden, ist das Calciummonitoring sinnvoll; so kann es beispielsweise vorkommen, dass nur Citrat oder nur Calcium zugeführt wird, was fatale Folgen haben kann (51), (89).



### 2.3.2.2 Metabolische Störungen

Eine metabolische Alkalose tritt häufig als Nebenwirkung der Citratdialyse auf, da die Bikarbonat-Werte während der Citratdialyse ansteigen (26), (52), (62), (97). Kelleher und Mitarbeiter berichteten von zwei schweren Fällen, bei denen sich unter Citratantikoagulation während der Dialyse eine metabolische Alkalose mit pH-Werten von 7,56 bzw. 7,58 entwickelte. Faber et al. sprachen die Empfehlung aus, das Bicarbonat in der Dialysatlösung auf unter 35 mmol/l zu halten (29), van der Meulen et al. empfahlen sogar 25 mmol/l (96), um diese Komplikation zu vermeiden.

Als Folge einer Citratintoxikation bzw. -Akkumulation ist auch die Ausbildung einer metabolischen Azidose möglich, beispielsweise bei bestehendem Leberschaden (69), (82).

Durch den Einsatz von hypertonen Natrium-Citratlösungen kann es auch zu Hypernatriämien kommen. Durch Verminderung der Natriumkonzentration im Dialysat kann diese Nebenwirkung verhindert werden (19), (62).

### 2.3.2.3. Kostenpunkt

Ein weiterer Nachteil der Citratdialyse sind die Kosten: für 24 Stunden kontinuierlicher Dialyse mit Citrat wurden in einer Studie von Gabutti et al. 2002 ca. 215 US\$ benötigt, während für eine Heparindialyse ca. 121 US\$ beanschlagt wurden (35). Dagegen berechneten Cointault et al. 2004 nur 25 Euro zusätzlich, wenn Citrat statt Heparin verwendet wird (19).

Die genauen Kosten variieren aber sicherlich abhängig vom Dialysezentrum, so dass sich daraus keine genaue Kostenkalkulation ableiten lässt. Breiterman-White merkt an, dass sich das Kosten-Nutzen-Verhältnis ausgleicht, wenn man bedenkt, wie vielen Menschen mit Blutungsrisiko durch den Einsatz von Citrat das Leben gerettet werden kann (12).

### **3 Untersuchungsablauf und Methoden**

#### **3.1 Material**

Die Citratdialysen fanden in der Dialysestation, Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München im Klinikum Rechts der Isar, unter Verwendung folgender Materialien statt:

##### **Calcium- und Citratlösung**

Die Calcium- und Citratlösungen waren Eigenherstellungen der Apotheke des Klinikums Rechts der Isar und wurden nach dem europäischen Arzneibuch hergestellt.

Die 30-Prozentige Citratlösung wurde aus 22 g Trinatriumcitrat-Dihydrat und 8 g Citronensäuremonohydrat auf 100 ml sterile Lösung hergestellt. Die fertigen Lösungen wurden in Flaschen a 500 ml abgefüllt.

Die Calciumlösung wurde aus 73,5 g Calciumchlorid-Dihydrat auf 1000 ml sterile Lösung produziert und enthielt als gebrauchsfertiges Konzentrat eine Füllmenge von 250 ml.

##### **Das Dialysat**

Die calciumfreie Bicarbonat-Dialysierflüssigkeit wurde von *Fresenius Medical Care®* (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) geliefert. Das calciumfreie Dialysat setzte sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

**Tabelle 1. Zusammensetzung des Dialysats**

Natrium: 238 mmol/l	Chlorid: 106 mmol/l
Kalium: 2 mmol/l	Glucose: 1 g/l
Bicarbonat: 33 mmol/l	Acetat: 2 mmol/l
Magnesium: 0.5 mmol/l	

##### **Verwendete Geräte**

Die eingesetzten Dialysemaschinen Typ 4008 H stammen von der Firma *Fresenius Medical Care®* (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland).

Die Blutgasanalysen fanden mit Hilfe des Analysegerätes *Rapidpoint 400®* von *Bayer* (Siemens, Fernwald, Deutschland) statt.

### Das Gerinnungsexperiment

Zur Durchführung unseres Gerinnungsexperiments wurden citratgefüllten Monovetten von *Sarstedt*® (Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) benutzt, die standardisiert 0,5 ml Citrat mit einer Konzentration von 106 mmol/l enthalten. Zur Herstellung der Verdünnungsreihe wurde *Ringer-Lösung*® von Delta-Select GmbH (physiologische Kochsalzlösung aus Natriumchlorid-Lösung) verwendet (Delta-Select GmbH, Dreieich, Deutschland).

### 3.2 Patienten

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit wurden 500 Dialyseprotokolle gesichtet, dokumentiert und ausgewertet. In die klinische Untersuchung wurden Patienten einbezogen, die vom 24.10.2003 bis zum 20.4.2005 eine intermittierende Citratdialysebehandlung im Klinikum Rechts der Isar erhielten. Die Krankenunterlagen stammten von 104 dialysepflichtigen Patienten und wurden randomisiert ausgesucht. 58% der Patienten waren männlich, 42% weiblich. Der Altersmittelwert lag bei 63,5 Jahren (Median 67), wobei der jüngste Dialysepatient 25 Jahre alt war, der Älteste 92. Aus den Befunden der Einzelpersonen wurden zufällig ein bis 30 Dialyseprotokolle ausgewählt.

Im Anschluss an die Auswertung der 500 Protokolle wurde ein neuer Algorithmus erstellt und an 29 Probanden erprobt. Dabei wurden durch Zufall insgesamt 50 Dialyseprotokolle ausgewählt und gesichtet, von denen 41% von weiblichen und 59% von männlichen Probanden stammten. Der älteste Patient war dabei 86 Jahre alt, der jüngste 32. Das mittlere Alter lag bei 62 Jahren (Median 65). Die Patienten waren zwischen dem 18.01.2006 und 19.03.2007 zur Dialysebehandlung im Klinikum Rechts der Isar.

### 3.3 Parameter

#### Der Dialysebogen

Zu den auf dem Dialysebogen erfassten Parametern gehörten Substanzen, die während der Dialyse zugeführt wurden, sowie im Blut ermittelte Messwerte (siehe Anhang Dialyseprotokoll). Auf den Dialyseprotokollen wurden neben dem Namen des Patienten, dem Behandlungsdatum und der Uhrzeit folgende Werte dokumentiert:

**Tabelle 2. Dokumentation auf dem Dialysebogen**

Dem Dialysesystem zugeführt:	Im Blut gemessen:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citrat in ml/h</li> <li>▪ Calcium in ml/h</li> <li>▪ Blutfluss in ml/min</li> <li>▪ Kaliumchlorid in mmol/h</li> <li>▪ Bicarbonat in mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pH-Wert</li> <li>▪ Bicarbonat in mmol/l</li> <li>▪ Base Excess in mmol/l</li> <li>▪ Kalium in mmol/l</li> <li>▪ Calcium vor und nach dem Filter in mmol/l</li> </ul>

Bei allen Dialysen wurde der Dialysatfluss auf 500 ml/min eingestellt. Die auf den Dialyseprotokollen festgelegten Elektrolytwerte wurden durch eine Blutgasanalyse (BGA) ermittelt. Dabei wurde den Patienten zu Beginn sowie mehrmals während der Dialyse venöses Blut entnommen, in dem Blutgasanalysegerät *Rapidpoint 400* (Siemens, Fernwald, Deutschland) ausgewertet und anschließend dokumentiert.

Normwerte

Bei der Betrachtung der Messdaten galten folgende Normwerte:

**Tabelle 3. Normwerte des nephrologischen Labors**

Messgröße	Normwerte
pH-Wert	7,37 bis 7,45
Bicarbonat	20 bis 27 mmol/l
Base Excess	-3 bis +3
Calcium (ionisiert)	1,0 bis 1,3 mmol/l
Calcium (gesamt)	2,2 bis 2,65 mmol/l

Als Messgröße zur Beurteilung der Wirksamkeit diene das ermittelte Calcium. Calcium-Werte der ionisierten Form von 1,0 bis 1,3 mmol/l galten als optimal. Das Gesamtcalcium sollte zwischen 2,2 und 2,65 mmol/l liegen, das

gemessene ionisiert Calcium nach dem Dialysefilter wurde als effektiv eingestuft, wenn der Wert unter 0,3 mmol/l lag.

### 3.4 Studiendesign

Zu Beginn der Arbeit wurden 500 Dialysebogen randomisiert ausgewählt und retrospektiv ausgewertet. Anschließend wurde ein neuer Algorithmus für die intermittierenden Citratdialysen erstellt und in einer klinischen Testreihe erprobt.

### 3.5 Statistische Methoden

Die Aufstellung und statistische Auswertung der Daten erfolgte nach Erfassung auf EDV-Basis mit der Tabellenkalkulation Microsoft Excel für Windows XP, mit dem auch die Abbildungen erstellt wurden.

Für die systematische Literaturrecherche wurden PubMed und die Referenzangaben der im Literaturverzeichnis aufgeführten Publikationen benutzt.

Zur statistischen Auswertung wurden folgende Methoden verwendet:

Von den Messdaten wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen bestimmt, die jeweils auf zwei Dezimalen gerundet wurden. Um den Erfolg der Algorithmen abzuschätzen, wurden zwischen den Messgrößen Calciumzufuhr, Citratzufuhr und Blutfluss Korrelationskoeffizienten gebildet und dazugehörige Diagramme erstellt. Dabei wurden folgende Annahmen getroffen: Der Koeffizient nimmt Werte zwischen -1 und +1 an. Liegt der Wert über 0,8, spricht man von einer stark positiven Korrelation (30). Die Korrelationskoeffizienten wurden dabei einheitlich auf drei Dezimalen gerundet.

Die erstellten Diagramme enthalten Trendlinien, die den tendenziellen Verlauf der Wertereihe darstellen.

Um die Messwerte zu veranschaulichen, wurde die statistische Größe der relativen Abweichung in Prozent verwendet.

## **4 Auswertung und Ergebnisse**

### **4.1 Auswertung**

#### **4.1.1 Retrospektive Analyse**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 500 Dialyseprotokolle der Dialysestation des Klinikums Rechts der Isar, München, randomisiert ausgewählt und retrospektiv analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte dabei mittels Korrelationskoeffizienten, Mittelwerten, Standardabweichungen und relativer Abweichung mit folgenden Ergebnissen:

**Tabelle 4. Statistische Auswertung der Dialyseprotokolle**

<b>Messwerte</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>SD</b>	<b>Wert max.</b>	<b>Wert min.</b>
<b><i>Citrat</i></b>	29,36 ml/h	7,44	100 ml/h	10 ml/h
<b><i>Calcium</i></b>	22,76 ml/h	5,77	50 ml/h	5 ml/h
<b><i>Blutfluss</i></b>	221 ml/min	36,77	350 ml/min	140 ml/min
<b><i>Calcium ion. vor Filter</i></b>	1,07 mmol/l	0,23	2,41 mmol/l	0,41 mmol/l
<b><i>Calcium ion. nach Filter</i></b>	0,29 mmol/l	0,12	2,33 mmol/l	0,12 mmol/l
<b><i>pH-Wert</i></b>	7,426	0,06	7,590	7,000
<b><i>Bicarbonat</i></b>	23,92 mmol/l	2,74	38,9 mmol/l	13,1 mmol/l
<b><i>BE</i></b>	0,05 mmol/l	2,63	+ 20,9 mmol/l	- 12,2 mmol/l

**Tabelle 5. Relative positive und negative Abweichung von den Mittelwerten**

<b>Messwerte</b>	<b>Max. pos. Abweichung</b>	<b>Max. neg. Abweichung</b>
Citrat	+ 241 %	- 66 %
Calcium	+ 120 %	- 78 %
Blutfluss	+ 58%	- 37%
Calcium ion. vor Filter	+ 125 %	- 62 %
Calcium ion. nach Filter	+ 703 %	- 59 %
pH-Wert	+ 2 %	- 6 %
Bicarbonat	+ 63 %	- 45 %

## Auswertung und Ergebnisse

---

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt, die sich bei der Betrachtung der Messwerte zu Beginn und nach der Dialyse ergaben:

**Tabelle 6. Die Werte vor und nach der Dialyse**

<b>Messwerte</b>	<b>Zu Beginn der Dialyse</b>	<b>Nach der Dialyse</b>
Calcium ion. vor Filter	1,12 mmol/l	1,07 mmol/l
Calcium ion. nach Filter	0,28 mmol/l	0,28 mmol/l
pH-Wert	7,406	7,431
Bicarbonat	22,48 mmol/l	24,33 mmol/l
BE	- 1,55 mmol/l	+ 0,53 mmol/l

Die errechneten Korrelationskoeffizienten der 500 Dialyseprotokolle lieferten folgende Werte:

**Tabelle 7. Korrelationskoeffizienten**

<b>Korrelationskoeffizienten</b>	<b>Werte</b>
Blutfluss/ Citrat	0,093
Blutfluss/ Calcium	0,405
Citrat/ Calcium	0,114



Graphische Darstellung:

Abbildung 3. Korrelation von Blutfluss und Citrat

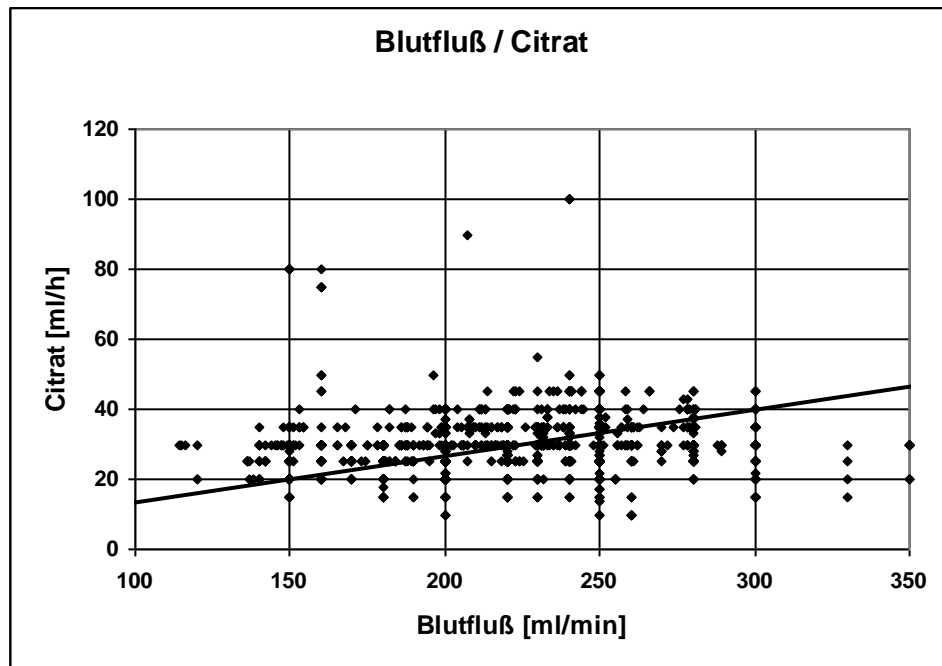


Abbildung 4. Korrelation von Blutfluss und Calcium

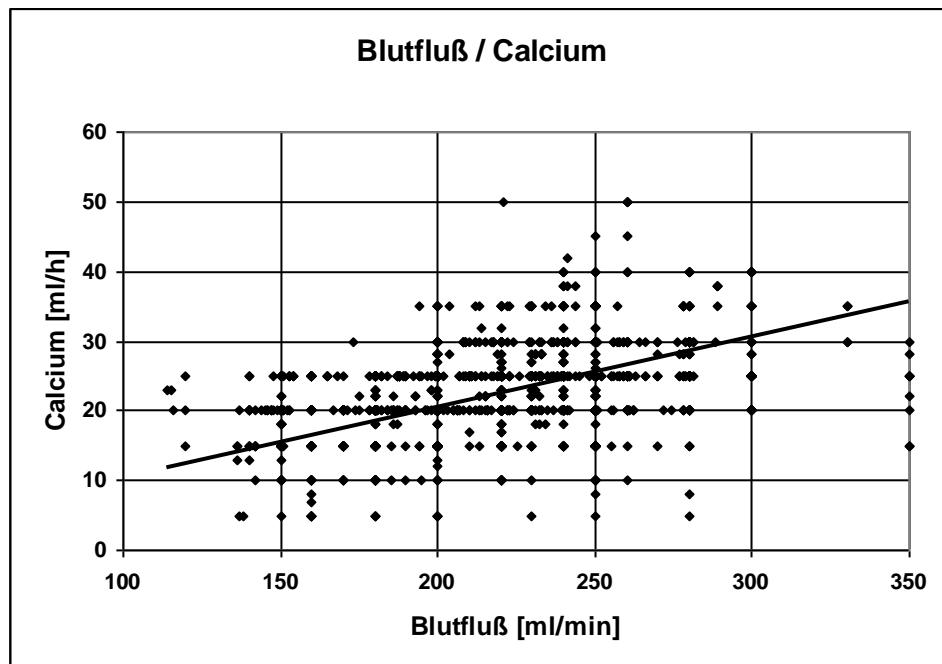
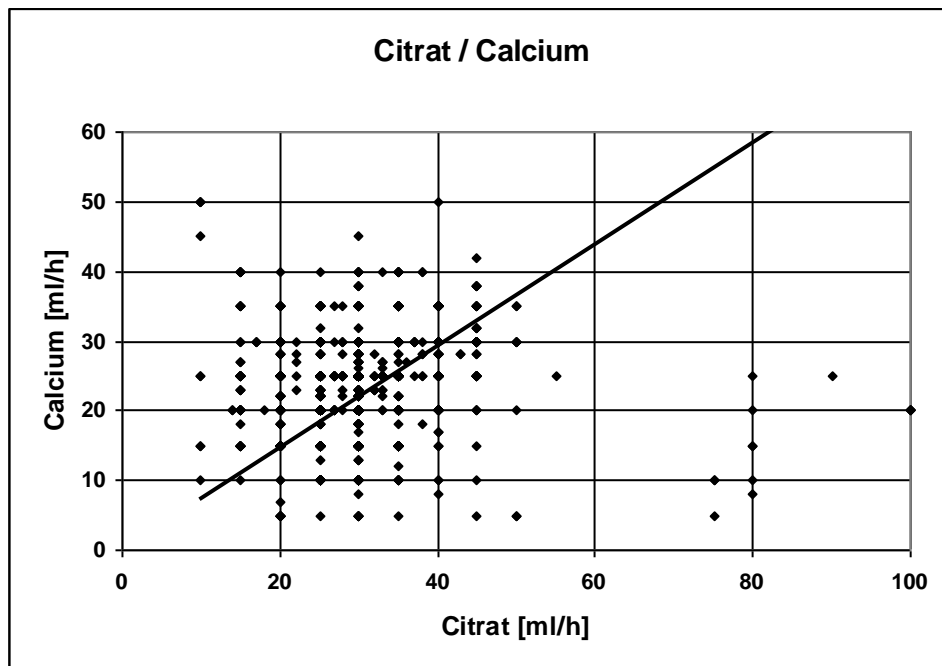


Abbildung 5. Korrelation von Citrat und Calcium



Bei der Auswertung zeigte sich, dass die intermittierenden Citratdialysen nicht nach einem einheitlichen Schema abliefen. Um die Anwendung für das Dialysepflegepersonal zu vereinfachen, sollte ein neuer Algorithmus gefunden werden, der für die Mehrheit der Patienten anwendbar ist.

#### 4.1.2 Beurteilung der Calciumwerte

Da die Calciumwerte als Messgröße zur Feststellung der Effektivität der Citratdialysen dienten, wurden zunächst jene der 500 Dialyseprotokolle betrachtet und ausgewertet, bei denen die in der Blutgasanalyse gemessenen Calciumwerte der Norm entsprachen. Tabelle 8 bis 10 zeigen die Ergebnisse. Der erste, zu Beginn der Dialyse gemessene Calciumwert vor dem Filter sollte dem Normbereich entsprechen (s. Tabelle 3). Die darauf folgenden Messwerte (meist stündliche Blutentnahmen) sollten nicht mehr als  $\pm 5\%$  vom ersten Wert abweichen. Insgesamt blieben 55 Wertepaare übrig, die diese Bedingungen erfüllten.

**Tabelle 8. Korrelationskoeffizienten bei Calcium vor dem Filter in der Norm**

<b>Korrelationskoeffizienten</b>	<b>Werte</b>
Blutfluss/ Citrat	0,297
Blutfluss/ Calcium	0,312
Citrat/ Calcium	0,543

*Calciumwerte: 1,0 bis 1,3mmol/l  $\pm$  5%*

Um eine effektive Gerinnung zu gewährleisten, sollten die Calciumwerte nach dem Filter auf unter 0,3 mmol/l gehalten werden. Dies galt für 349 Patientenprotokolle.

**Tabelle 9. Korrelationskoeffizienten bei Calcium nach dem Filter in der Norm**

<b>Korrelationskoeffizienten</b>	<b>Werte</b>
Blutfluss/ Citrat	0,031
Blutfluss/ Calcium	0,367
Citrat/ Calcium	0,108

*Calciumwerte nach dem Filter unter 0,3 mmol/l*

Es blieben 42 Wertepaare übrig, die beide Bedingungen erfüllten.

**Tabelle 10. Korrelationskoeffizienten bei Calcium vor und nach dem Filter in der Norm**

<b>Korrelationskoeffizienten</b>	<b>Werte</b>
Blutfluss/ Citrat	0,152
Blutfluss/ Calcium	0,300
Citrat/ Calcium	0,469

*Calciumwerte vor und nach dem Filter im Normbereich*

Die Auswertung der bis dahin gewonnenen Ergebnisse zeigte, dass sich trotz der gut eingestellten Calciumwerte die Korrelationskoeffizienten kaum zum Positiven änderten.

### **4.1.3 Gerinnungsexperiment**

Um einen anderen Ansatz für den neuen Algorithmus zu finden, wurde daraufhin ein Gerinnungsexperiment mit den handelsüblichen, citratgefüllten Monovetten zur Blutentnahme durchgeführt. Die Monovetten von *Sarstedt* enthalten 0,5 ml Citrat und werden mit 4,5 ml Blut auf insgesamt 5 ml aufgefüllt. Das Citrat ist auf 106 mmol/l konzentriert.

Für die Gerinnungsexperimente wurde eine Verdünnungsreihe mit dem Blut einer gesunden, nicht dialysepflichtigen Probandin angefertigt, um festzustellen, wie viel Citrat notwendig ist, um die Probe nicht gerinnen zu lassen. Dabei wurde den standardisiert gefüllten Monovetten mittels Pipette eine definierte Menge Citrat entnommen und mit der gleichen Menge Natriumchlorid-Lösung von *Ringer* aufgefüllt. So wurden acht Proben mit unterschiedlicher Citrat-Konzentration hergestellt und anschließend mit jeweils 4,5 ml Blut gefüllt. Die fertigen Proben wurden beobachtet und die Zeit gestoppt, bis eine sichtbare Gerinnung (Festwerden des Blutes in der Monovette) eintrat.

Die Testreihe zur Gerinnung mit unterschiedlichen Citratkonzentrationen wurde im nephrologischen Labor des Klinikums Rechts der Isar in München durchgeführt.

**Tabelle 11. Verdünnungsreihe des Gerinnungsexperiments**

<b>Nr.</b>	<b>Citrat</b>	<b>NaCl-Ringer</b>	<b>Blut</b>	<b>Gerinnung</b>
1	0,5 ml	0 ml	4,5 ml	Nein
2	0,2 ml	0,3 ml	4,5 ml	Nein
3	0,18 ml	0,32 ml	4,5 ml	Nein
4	0,15 ml	0,35 ml	4,5 ml	Nein
5	0,12 ml	0,38 ml	4,5 ml	Ja
6	0,1 ml	0,4 ml	4,5 ml	Ja
7	0,05 ml	0,45 ml	4,5 ml	Ja
8	0 ml	0,5 ml	4,5 ml	Ja

Bei den Versuchen 5 bis 8 fand eine Gerinnung nach jeweils unterschiedlicher Zeitdauer statt, während die Proben eins bis vier nicht gerannen: Bei Probe Nummer 8 gänzlich ohne Citrat trat die Gerinnung nach 35 Minuten ein, bei Probe 7 dauerte der Prozess 53 Minuten, bei Nummer 6 waren es 70 Minuten und bei der fünften Probe 120 Minuten.

Ab einer Citratkonzentration von 0,15 ml fand keine Gerinnung mehr statt.

Die Ergebnisse des Gerinnungsexperimentes konnten jedoch nicht auf die Citratdialyse allgemein übertragen werden und Aufschluss über die Gerinnungssituation im Schlauchsystem der Dialyse geben, da die entscheidende Größe des Blutflusses bei den Monovetten-Versuchen unberücksichtigt blieb.

## 4.2 Neuer Algorithmus

Um vereinfachte Arbeitsbedingungen zu erreichen, wurde anhand von Literaturrecherche und der gesammelten und ausgewerteten Dialyseprotokolle ein neuer Algorithmus für die Zufuhr von Citrat und Calcium erstellt.

### 4.2.1 Citrat

Citrat sollte dem Dialysesystem blutflussabhängig zugeführt werden. Der neue Algorithmus sollte mit 30 ml/h Citrat gestartet werden und nach folgendem Schema laufen:

**Tabelle 12. Neues Citratschema**

<b>Blutfluss</b>	<b>Citratzufuhr</b>
180 ml/min	22 ml/h
200 ml/min	24 ml/h
220 ml/min	26 ml/h
250 ml/min	30 ml/h
280 ml/min	34 ml/h
300 ml/min	36 ml/h

### 4.2.2 Calcium

Für den neuen Calciumalgorithmus wurde als Zusatzgröße der Wert des im Blut der Patienten gemessenen Gesamtcalciums eingeführt, da sich der Spiegel des ionisierten Calciums abhängig vom pH-Wert ändern kann, ohne dass sich die Änderung im Gesamtcalciumwert widerspiegelt (siehe oben). Dafür wurde den Probanden vor und nach der Dialyse vom Pflegefachpersonal Blut abgenommen und im nephrologischen Labor untersucht. Als Normwert für Gesamtcalcium galt 2,2 bis 2,65 mmol/l.

#### Erster Calcium-Algorithmus

Für den neuen Calciumalgorithmus sollte die Calciumzufuhr an die im Blut gemessenen, ionisierten Calciumwerten vor dem Filter angepasst werden.

Je nach Ausgangswert in der ersten Blutgasanalyse sollte die Calciumzufuhr verändert werden. Als Normwert wurde für das ionisierte Calcium 1,0 bis 1,3 mmol/l angestrebt.

Ausgehend von den Normwerten sollten bei Calciumwerten unter 1,0 mmol/l je 2 ml/h mehr zugeführt werden, um das gemessene, ionisierte Calcium um 0,1 mmol/l zu steigern. Bei Werten über 1,3 mmol/l sollte je um 2 ml/h weniger Calciumchlorid zugeführt werden. Lag der Calciumspiegel bei der ersten Blutgasanalyse bereits im Normbereich, so konnte die eingestellte Calciumchlorid-Zufuhr beibehalten werden.

Tabelle 13 gibt das Schema für die Calciumzufuhr wieder.

**Tabelle 13. Calciumschema 1**

<b>Gemessenes Calcium</b>	<b>Zugeführtes Calcium</b>
0,7 mmol/l	+ 8 ml/h
0,8 mmol/l	+ 6 ml/h
0,9 mmol/l	+ 4 ml/h
1,0 mmol/l	+ 2 ml/h
1,1 mmol/l	± 0 ml/h
1,2 mmol/l	± 0 ml/h
1,3 mmol/l	± 0 ml/h
1,4 mmol/l	- 2 ml/h
1,5 mmol/l	- 4 ml/h

Der neue Calcium-Algorithmus wurde mit dem oben geschilderten Citrat-Algorithmus an 16 Patienten getestet, von denen insgesamt 33 Dialyseprotokolle ausgewertet wurden. 37,5% der Dialyseprotokolle konnten dabei weiblichen, 65,5% männlichen Probanden zugeordnet werden.

Bei der Auswertung mit Mittelwerten, Standardabweichungen und Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 14. Auswertung des ersten Algorithmus

<b>Messwerte</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>SD</b>	<b>Wert max.</b>	<b>Wert min.</b>
<b>Citrat</b>	28,52 ml/h	2,69	36 ml/h	24 ml/h
<b>Calcium</b>	23,44 ml/h	1,64	29 ml/h	20 ml/h
<b>Blutfluss</b>	238 ml/min	22,29	300 ml/min	200 ml/min
<b>Calcium ion. vor Filter</b>	1,07 mmol/l	0,08	1,38 mmol/l	0,95 mmol/l
<b>Calcium ion. nach Filter</b>	0,28 mmol/l	0,04	0,43 mmol/l	0,20 mmol/l
<b>Calcium ges. vor Dialyse</b>	2,25 mmol/l	0,18	2,58 mmol/l	1,84 mmol/l
<b>Calcium ges. nach Dialyse</b>	2,23 mmol/l	0,19	2,67 mmol/l	1,85 mmol/l
<b>pH-Wert</b>	7,392	0,07	7,517	7,220
<b>Bicarbonat</b>	24,54 mmol/l	2,69	43,1 mmol/l	16,8 mmol/l
<b>BE</b>	- 0,50 mmol/l	2,41	+ 5,7 mmol/l	- 8,8 mmol/l

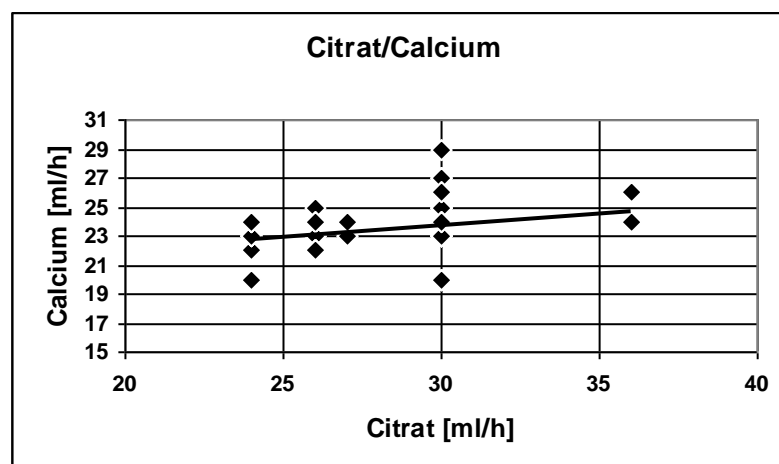
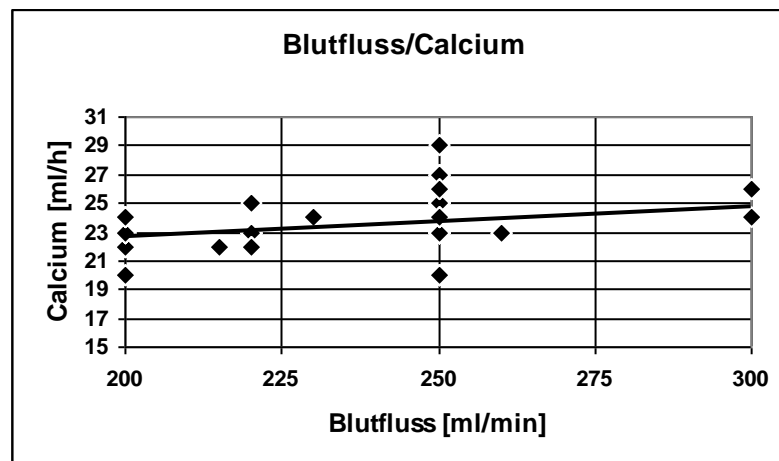
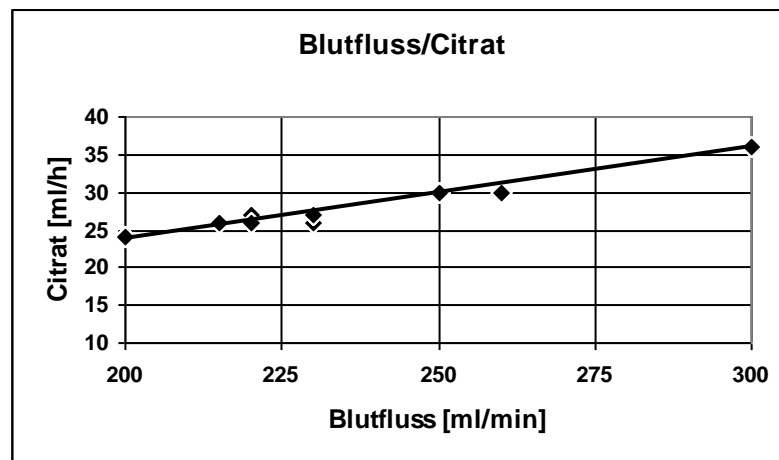
Tabelle 15. Korrelationskoeffizienten

<b>Korrelationskoeffizienten</b>	<b>Werte</b>
Blutfluss/ Citrat	0,993
Blutfluss/ Calcium	0,285
Citrat/ Calcium	0,282



Graphische Darstellung:

Abbildung 6. Graphische Darstellung der Korrelationen



Hier zeigte sich eine signifikante Steigerung des Korrelationskoeffizienten zwischen den Messwerten Blutfluss und Citrat, während die Koeffizienten zwischen Blutfluss und Calcium bzw. Citrat und Calcium nahezu gleich blieben. Die notwendige Umrechnung von gemessenem zu zugeführtem Calcium erforderte mehr Zeit, weshalb das vorgegebene Schema häufig nicht beachtet wurde. Bei der Einstellung der Citratzufuhr ergaben sich dagegen keine Probleme. Folglich sollte der Algorithmus noch einmal überarbeitet werden, mit besonderer Rücksicht auf ein einfaches und gut durchführbares Calcium-Schema.

### Zweiter Calcium-Algorithmus

Wie auch Citrat sollte nun Calcium vom Blutfluss abhängig gemacht werden. Dabei wurde folgendes Schema vorgegeben:

**Tabelle 16. Calciumschema 2**

<b>Blutfluss</b>	<b>Calciumzufuhr</b>
180 ml/min	18 ml/h
200 ml/min	20 ml/h
220 ml/min	22 ml/h
250 ml/min	25 ml/h
280 ml/min	28 ml/h
300 ml/min	30 ml/h

Der neue Calcium-Algorithmus wurde mit dem bereits bewährten Citrat-Algorithmus bei 50 Dialysen eingesetzt und erprobt.

Die Auswertung mit Mittelwerten, Standardabweichungen, Korrelationskoeffizienten und relativer Abweichung wird im Folgenden dargestellt:

**Tabelle 17. Auswertung des neuen Algorithmus**

<b>Messwerte</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>SD</b>	<b>Wert max.</b>	<b>Wert min.</b>
<b><i>Citrat</i></b>	28,35 ml/h	2,51	35 ml/h	22 ml/h
<b><i>Calcium</i></b>	23,60 ml/h	2,06	25 ml/h	18 ml/h
<b><i>Blutfluss</i></b>	236 ml/min	20,41	250 ml/min	180 ml/min
<b><i>Calcium ion. vor Filter</i></b>	1,10 mmol/l	0,10	1,54 mmol/l	0,82 mmol/l
<b><i>Calcium ion. nach Filter</i></b>	0,31 mmol/l	0,05	0,43 mmol/l	0,20 mmol/l
<b><i>Calcium ges. vor Dialyse</i></b>	2,27 mmol/l	0,20	2,69 mmol/l	1,84 mmol/l
<b><i>Calcium ges. nach Dialyse</i></b>	2,31 mmol/l	0,25	2,78 mmol/l	1,53 mmol/l
<b><i>pH-Wert</i></b>	7,399	0,07	7,565	7,280
<b><i>Bicarbonat</i></b>	25,1 mmol/l	2,34	32,4 mmol/l	17,8 mmol/l
<b><i>BE</i></b>	0,24 mmol/l	2,46	+ 5,8 mmol/l	- 8,0 mmol/l

**Tabelle 18. Relative Abweichung von den Mittelwerten**

Messwerte	Max. pos. Abweichung	Max. neg. Abweichung
Citrat	+ 24 %	- 22%
Calcium	+ 6 %	- 24 %
Blutfluss	+ 6 %	- 24 %
Calcium ion. vor Filter	+ 40%	- 25 %
Calcium ion. nach Filter	+ 39 %	- 35 %
Calcium ges. vor Dialyse	+ 19 %	- 19 %
Ca. ges. nach Dialyse	+ 20 %	- 34 %
pH-Wert	+ 2 %	- 2 %
Bicarbonat	+ 29 %	- 29 %

**Tabelle 19. Die Werte vor und nach der Dialyse**

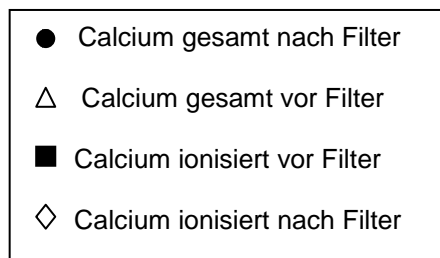
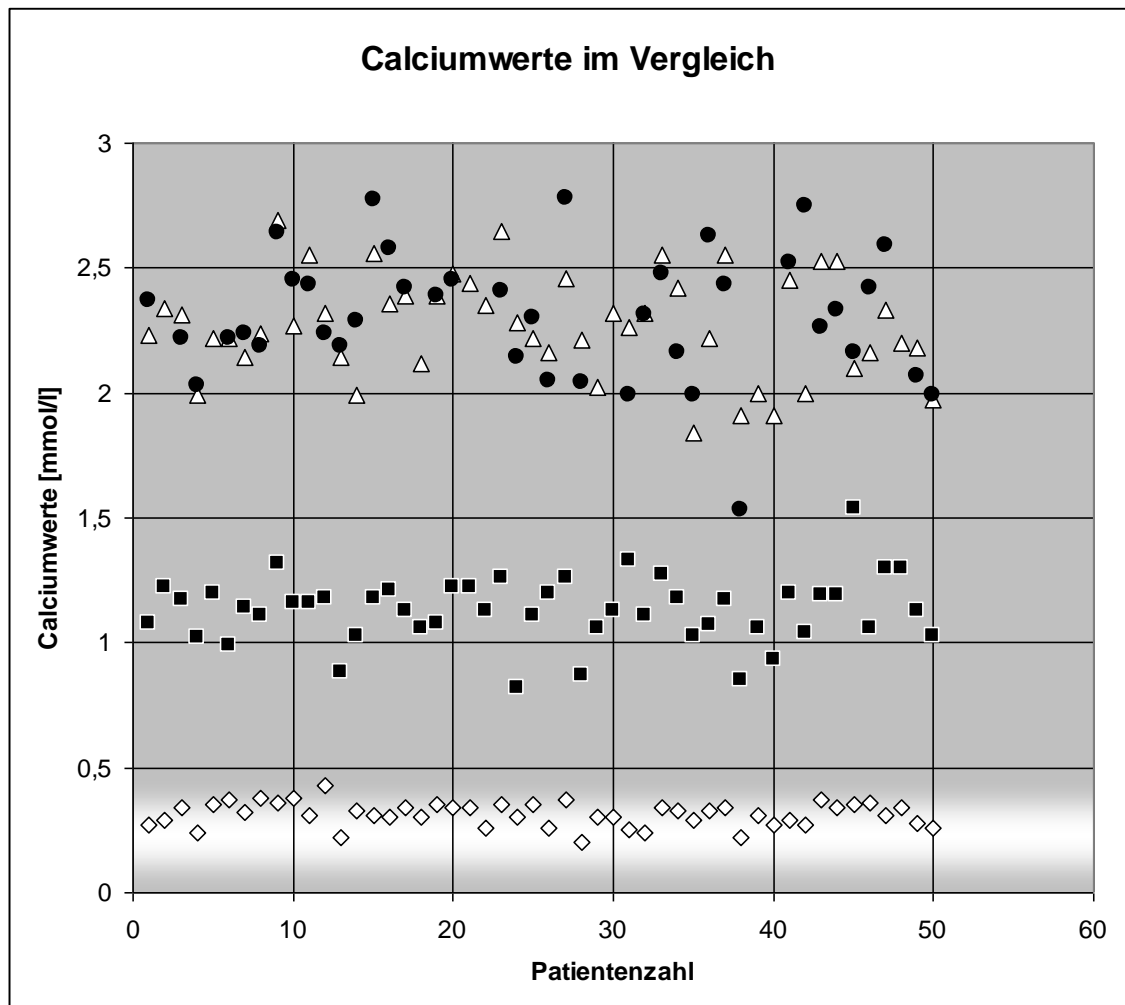
Messwerte	Zu Beginn der Dialyse	Nach der Dialyse
Calcium ion. vor Filter	1,13 mmol/l	1,09 mmol/l
Calcium ion. nach Filter	0,31 mmol/l	0,30 mmol/l
Calcium gesamt	2,27 mmol/l	2,32 mmol/l
pH-Wert	7,379	7,412
Bicarbonat	23,0 mmol/l	26,2 mmol/l
BE	- 1,8 mmol/l	+ 1,4 mmol/l

**Tabelle 20. Die Korrelationskoeffizienten**

Korrelationskoeffizienten	Werte
Blutfluss/ Citrat	0,922
Blutfluss/ Calcium	0,981
Citrat/ Calcium	0,866

Die folgende Abbildung zeigt eine Zusammenschau der Calciumwerte jeweils vor und nach dem Filter. Dabei wird in ionisiertes und Gesamtcalcium unterschieden.

Abbildung 7. Die Calciumwerte in der Übersicht



Graphische Darstellung:

Abbildung 8. Korrelation von Blutfluss und Citrat

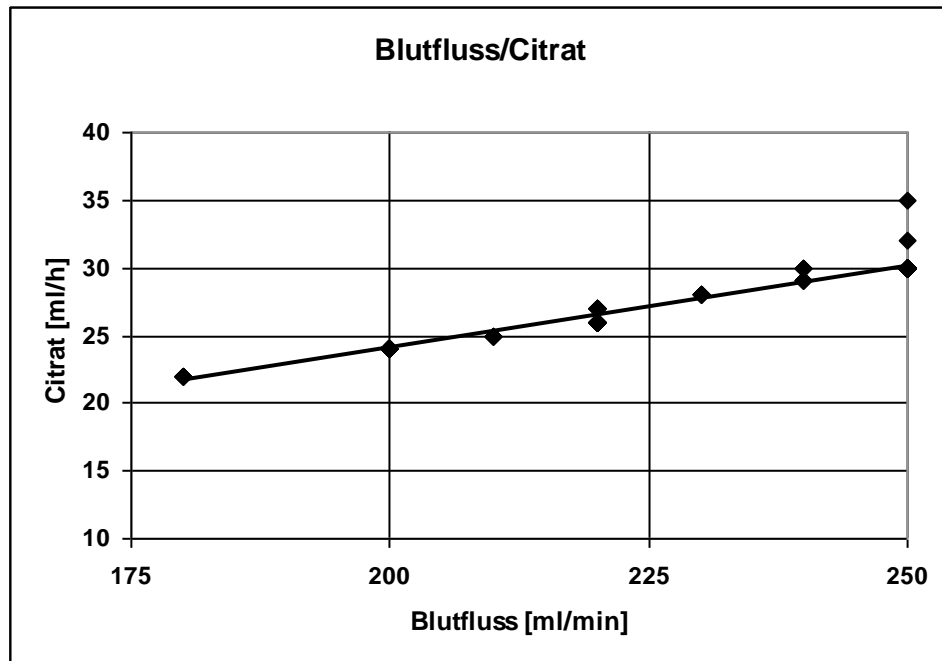


Abbildung 9. Korrelation von Blutfluss und Calcium

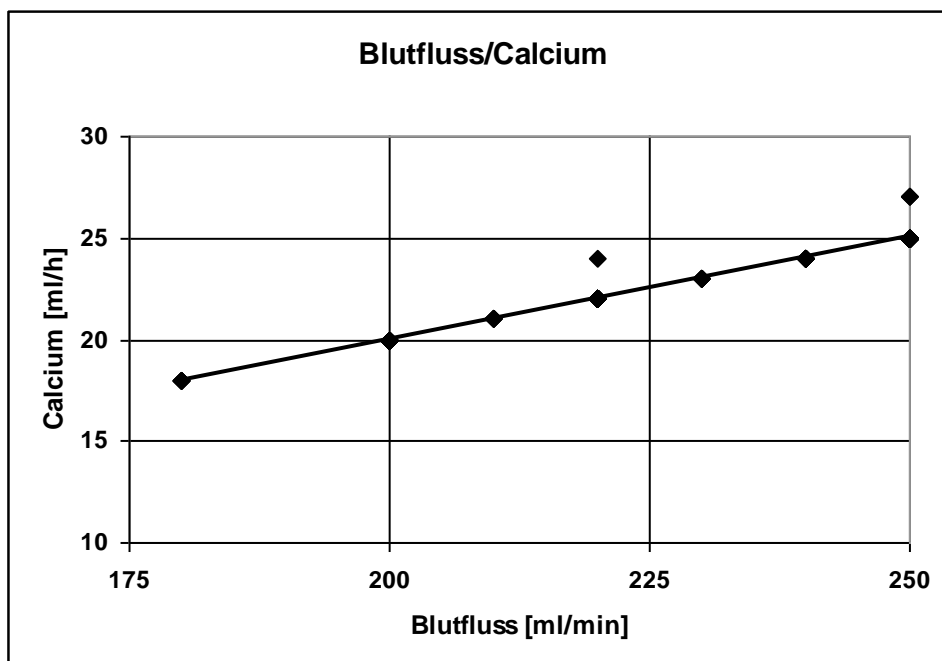
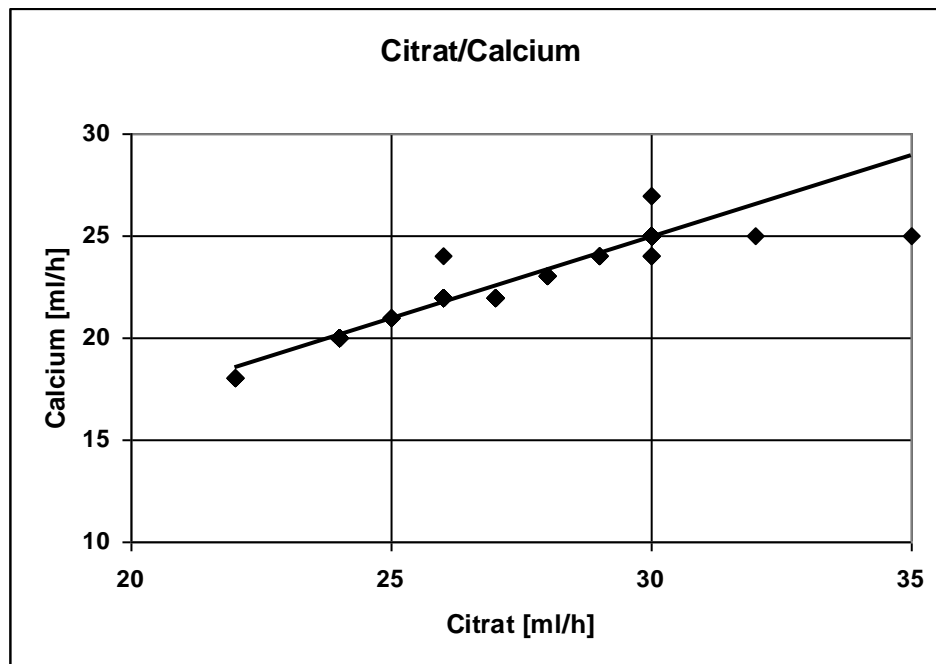


Abbildung 10. Korrelation von Citrat und Calcium



#### 4.3 Mögliche Fehlerquellen

Die Dokumentation der Daten kann gegebenenfalls durch fehlerhaftes Aufschreiben bzw. Übertragen der Daten verfälscht worden sein.

Als weitere mögliche Fehlerquelle ist die nicht exakte Befolgung der neuen Algorithmen für die Citratdialyse zu werten.

Nicht-optimale Bedingungen bei der Blutgasanalyse durch beispielsweise veränderte Temperatur der Proben oder Veränderung der Calciumwerte durch Azidose/Alkalose verfälschen möglicherweise die Messwerte. Des Weiteren mögen durch falsche Blutentnahme-Techniken die Elektrolytwerte verändert worden sein.

Kritisch anzumerken ist auch die Auswahl des Probandenguts. Die Zusammenstellung der Dialysebogen gestaltete sich als methodisch schwierig, da Patienten, die häufig Citratdialyse erhalten, auch häufiger ausgewählt werden. Selektionsbias kann dazu führen, dass die Stichprobe statistisch nicht repräsentativ ist.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Auswertung**

#### **5.1.1 Retrospektive Analyse**

Zu Beginn dieser Arbeit wurden 500 Dialyseprotokolle von insgesamt 104 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2003 bis April 2005 eine intermittierende Citratdialysebehandlung im Klinikum Rechts der Isar erhielten, retrospektiv analysiert. Die in der Arbeit gewählten klinischen Parameter (s. Tabelle 2) waren dabei vergleichbar mit den in anderen Arbeiten gewählten Beurteilungskriterien (29), (51), (71). Auch die Auswertung durch Mittelwerte, Standardabweichungen und der Schwankungsbereich der Werte entsprach den in der Literatur gewählten Methoden (32), (44), (68), (84).

Da Citrat und Calcium abhängig vom Blutfluss beigefügt wurden, wurde jeweils zwischen Citrat bzw. Calcium und dem Blutfluss eine Korrelation gebildet und der Korrelationskoeffizient ausgerechnet. Da mit vermehrter Citratzufuhr der Calciumspiegel sinkt und deshalb mit Calciumchloridinfusion ausgeglichen werden muss, sind auch Citrat und Calcium voneinander abhängig und können durch einen Korrelationskoeffizienten dargestellt werden. Die Werte der jeweiligen Korrelationskoeffizienten lagen deutlich unter dem angestrebten Wert von 0,8 (siehe Tabelle 7). Diese Ergebnisse unterstreichen die Feststellung, dass es kein einheitliches Schema gab, bei dem pro bestimmten Blutfluss eine definierte Menge Citrat bzw. Calcium zugeführt wurde.

Das ionisierte Calcium, jeweils vor und nach dem Filtersystem gemessen, gibt Auskunft über einen ausreichenden Antikoagulationsschutz und zeigt ein Ungleichgewicht der Elektrolytwerte und metabolische Störungen als Komplikation der Citratdialyse auf. Um die metabolischen Aspekte untersuchen zu können, wurde während der Citratdialyse durch eine Blutgasanalyse mehrmals der pH-Wert, der Basenüberschuss (Base Excess) und der Bicarbonat Spiegel kontrolliert.

Betrachtet man die 500 analysierten Dialysen, lag das ionisierte Calcium vor und nach dem Filter im Normbereich. Auch die Auswertung der pH-Werte, des Base Excess und des im Blut gemessenen Bicarbonats ergab, dass alle Messwerte in den Normbereichen lagen (s. Tabelle 3 u. 4).



Die Werte der zugeführten Substanzen schwankten allerdings stark. Die Citratzufuhr lag zwischen 10 ml/h und 100 ml/h, die Calciumzufuhr betrug zwischen 5 ml/h und 50 ml/h. Auch der Blutfluss variierte zwischen 140 ml/min und 350 ml/min. Dementsprechend schwankten auch die Messwerte im Blut und deren relative Abweichung vom errechneten Mittelwert (s. Tabelle 4 u. 5). Mit den starken Differenzen der Elektrolytwerte werden die Dialysen schwer steuerbar, da man schlecht eine Voraussage treffen kann, ob und wann ein Elektrolytwert durch Umstellungen der Dialysatzusammensetzung ausgeglichen werden muss.

Entsprechend einiger Literaturstellen kann man die einzelnen Werte auch vor und nach der Dialyse vergleichen (48), (62), (96), (101). Das ionisierte Calcium sank während unserer Dialysen etwas ab, während pH-Wert, Bicarbonat Spiegel und BE anstiegen (siehe Tabelle 6). Dieser Trend wird in der Literatur bestätigt (48), (74).

Die starken Schwankungen der Elektrolytwerte und zugeführten Parameter, die großen Unterschiede der Werte vor und nach der Dialyse, so wie die niedrigen Werte der drei Korrelationskoeffizienten zeigten an, dass das Dialysefachpersonal bei den intermittierenden Citratdialysen kein einheitliches Schema verwendete. Die Einstellung der Citrat- und Calciumzufuhr erfolgte nach subjektiver Einschätzung. Das führte zu einem hohen personellen, zeitlichen und finanziellen Aufwand.

Um die Anwendung der Citratdialyse für das Dialysepflegepersonal zu vereinfachen, sollte anhand von Literaturrecherche und der Analyse der vorliegenden 500 Dialyseprotokolle ein neuer Algorithmus sowohl für die Calcium- als auch für die Citratzufuhr gefunden werden, der eine einheitliche Arbeitsweise gewährleisten sollte, für die Mehrheit der Patienten Gültigkeit besitzt und für eine adäquate Einstellung der Elektrolytparameter und für Wohlbefinden bei den Erkrankten sorgt.

### **5.1.2 Beurteilung der Calciumwerte**

Da Calcium als Messgröße zur Beurteilung sowohl der Wirksamkeit der Antikoagulation, als auch der metabolischen Komplikationen diente, wurden zunächst jene von den 500 Dialyseprotokollen analysiert und ausgewertet, bei

denen die in der Blutgasanalyse gemessenen Calciumwerte exakt den Normwerten entsprachen.

Für den ersten, zu Beginn der Dialyse gemessenen Calciumwert vor dem Filter galten die Normbereiche für ionisiertes Calcium zwischen 1,0 und 1,3 mmol/l. Um die Protokolle mit stabilem Verlauf der Calciumspiegel zu beurteilen, sollten die darauf folgenden Messwerte (meist stündliche Blutentnahmen) nicht mehr als um  $\pm 5\%$  vom ersten Calciumwert abweichen. Insgesamt blieben von den 500 Dialysen 55 Wertepaare übrig, die diese Bedingungen erfüllten. Lagen die Calciumwerte nach dem Filter unter 0,3 mmol/l, wurden sie als gut interpretiert. Diese Bedingung erfüllten 349 Patientenprotokolle. Anschließend wurden die Patientenbögen beurteilt, bei denen beide Bedingungen zutrafen. Dies galt für 42 der 500 Protokolle.

Die statistische Auswertung der jeweiligen Wertepaare ergab, dass sich die Korrelationskoeffizienten trotz der optimalen Calciumwerte nicht zum Positiven änderten (siehe Tabellen 8-10), so dass die Dialyseprotokolle mit den optimalen Calciumwerten keinen Anhalt für optimale Dialysebedingungen geben konnten.

### **5.1.3 Gerinnungsexperiment**

Daraufhin sollte getestet werden, wie viel Citrat notwendig ist, um Blut ungerinnbar zu machen. Pekelharing stellte bereits 1892 fest, dass Blut mit Citrat gemischt flüssig bleibt. 1914 wurde dann Citrat erstmals für eine Transfusion beim Menschen benutzt (70). Und auch heute werden die Blutkonserven und Blutproben in der Klinischen Chemie mit Citrat flüssig gehalten.

Unser Gerinnungsexperiment wurde mit handelsüblichen, citratgefüllten Monovetten zur Blutentnahme und dem Blut einer gesunden Probandin durchgeführt. Es wurde eine Verdünnungsreihe mit acht Proben hergestellt, wobei das entnommene Citrat mit der gleichen Menge Natriumchlorid-Lösung aufgefüllt wurde. Die fertigen Proben enthielten zwischen 5 ml und gar kein Citrat auf 4,5 ml Blut. Citrat hemmt die Blutgerinnung dosisabhängig (14). Bei unserer Testreihe ergab sich, dass eine Citratkonzentration von 0,12 ml auf 4,5 ml Blut ausreicht, um die Gerinnung zu hemmen (siehe Tabelle 11).

Calatzis et al. führten im Jahr 2001 Gerinnungsexperimente mit einer Citratlösung, die 75 mmol/l Trisodiumcitrat enthielt, durch und stellten dabei

fest, dass ab einer Citratkonzentration von 5,65 mmol pro Liter Blut eine unendliche Gerinnungszeit induziert wird, also keine Gerinnung mehr stattfindet (14). Pinnick et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ab einer Citratkonzentration von 10 mmol pro Liter Blut keine Gerinnung mehr abläuft. Dabei war zwischen dem Blut von urämischen Patienten und gesunden Probanden kein Unterschied feststellbar (84).

Die Ergebnisse unseres Gerinnungsexperimentes konnten allerdings keinen Einblick in die Gerinnungssituation im Schlauchsystem der Dialyse geben, da der Blutfluss unberücksichtigt blieb. Die Blutmenge in den Monovetten konnte nicht auf den Blutfluss bei der Dialyse umgerechnet werden, da hier statische Bedingungen herrschten, im Gegensatz zum Fluss im Dialyseschlauch.

Darüber hinaus ist unser Gerinnungsexperiment nur eingeschränkt aussagekräftig, da nur eine Probandin untersucht wurde und somit kein allgemeingültiger Rückschluss auf die Dialysepopulation zulässig ist.

## 5.2 Neuer Algorithmus

### 5.2.1 Citrat

Der Dialysatfluss unserer Dialysen wurde, übereinstimmend mit einigen Literaturstellen, auf 500 ml/min eingestellt (12), (62), (84), (96). Wir verwendeten das für die Citratdialyse übliche calciumfreie Dialysat, wie es bei den meisten Studien auch angewendet wurde (32), (35), (67), (84), (98), (101). Einige Autoren empfehlen zur besseren Wirksamkeit sogar ein calciumfreies Dialysat ohne Magnesium, da beide Ionen mit Citrat Komplexe ausbilden (48), (49).

Der Blutfluss unserer Dialysen sollte zwischen 150 ml/min und 250 ml/min liegen. Damit stimmen unsere Vorgaben mit den in der Literatur genannten Vorschlägen überein. Janssen et al. setzten den Blutfluss auf die gleichen Werte fest, Faber et al. schlugen 200 ml/min vor (29), (47).

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über die Konzentration der verwendeten Citratlösungen: sie lag zwischen 2% bei Tolwani et al., 15% bei Faber et al. und 40% bei Morita et al. (29), (75), (93). Die Konzentration unserer eigenen Citratlösung lag bei 30%. Sie wurde aus 22 g Trinatriumcitrat-Dihydrat und 8 g Citronensäuremonohydrat hergestellt.

Für die Zufuhr von Citrat sind in der Literatur verschiedene Möglichkeiten vorgestellt. Einige Gruppen gaben das Citrat in einer Lösung gemeinsam mit dem Dialysat zu (26), (35), (82), (92). Gabutti et al. empfahlen, die Citratzufuhr an den pH-Wert anzupassen (35). Fischer et al. stellten die Citratzufuhr auf 50 ml/h ein, während Mehta et al. diese auf 100 ml/h festsetzten (44), (67). Nach einer Studie von Pinnick et al. im Jahr 1983 sollte der Citratfluss mit 2,5 bis 7,5% des Blutflusses erfolgen (84).

Allen Literaturstellen gemein ist die blutfluss-abhängige Citratzufuhr (12), (44), (49), (67), (74), (79) (89) (101).

Ziel für unser neues Schema war es, die Citratkonzentration so hoch wie nötig, aber so gering wie möglich zu halten. Das bedeutet, das Blut im Dialyseschlauchsystem sollte ausreichend antikoaguliert sein, mögliche Nebenwirkungen des Citrats wie beispielsweise eine Hypocalcämie sollten aber verhindert werden.

Um Gerinnseln im Schlauchsystem vorzubeugen, bestand beim Dialysefachpersonal grundlegend eher die Tendenz, mehr Citrat zuzuführen, als es zur effektiven Gerinnung notwendig gewesen wäre. Die Intention des neuen Algorithmus bestand also darin, die Citratzufuhr auf ein geeignetes Maß zu drosseln. Aus der vorausgegangenen Auswertung ging hervor, dass bei einem durchschnittlichen Blutfluss von 220 ml/min das Citrat auf 29 ml/h eingestellt wurde. Bei einem hypothetisch angenommenen Blutfluss von 250 ml/min lag bei den bisherigen Dialysen also die Citratzufuhr bei 33 ml/h. Der neue Algorithmus sollte bei einem Blutfluss von 250 ml/min mit 30 ml/h Citrat auskommen. Entsprechend der unterschiedlichen Blutflussraten wurde ein Schema erstellt (siehe Tabelle 12).

Das Schema ist einfach umsetzbar und die Citratzufuhr anhand der Tabelle leicht zu berechnen. Es wurden 50 Dialysen mit diesem Schema durchgeführt. Monchi et al. verfahren nach dem gleichen Prinzip und erarbeiteten ebenfalls ein Schema, in dem abhängig vom Blutfluss die Citrat- und die Calciumrate geändert werden sollte (71).

### **5.2.2 Calcium**

In der Literatur sind verschiedene Methoden für die Zufuhr von Calciumchlorid beschrieben, einige Gruppen arbeiten sogar gänzlich ohne Calciumreinfusion (69), (74). In einigen Studien wurde die Zufuhr des Calciums an die gemessenen ionisierten Calciumwerte nach dem Filter angepasst, wobei unterschiedliche Zielwerte angestrebt wurden:

**Tabelle 21. Calciumwerte in verschiedenen Studien**

<b>Studie/Journal</b>	<b>Jahr</b>	<b>Calcium ion. nach Filter</b>
Tolwani et al. <i>Kidney int (93)</i>	2001	< 0,5 mmol/l
Hofmann et al. <i>Renal failure (45)</i>	2002	< 0,3 mmol/l
Swartz et al. <i>Clin Nephrol (89)</i>	2004	< 0,4 mmol/l
Gupta et al. <i>AJKD (39)</i>	2004	0,25 bis 0,5 mmol/l
Morgera et al. <i>Nephron (73)</i>	2005	0,25 bis 0,35 mmol/l
Oudemans et al. <i>Int care med (79)</i>	2006	< 0,35 mmol/l

Für unseren neuen Calciumalgorithmus sollte die Calciumzufuhr an den im Blut gemessenen, ionisierten Calciumwerten vor dem Filter angepasst werden. Einige Studien arbeiteten nach dem gleichen Prinzip, wobei unterschiedliche Zielwerte festgelegt wurden (bei Dorval et al. zwischen 1,0 und 1,3 mmol/l, bei Gabutti et al. zwischen 0,95 bis 1,05 mmol/l) (26), (35).

Bei unserem Algorithmus sollte je nach Ausgangswert in der ersten Blutgasanalyse die Calciumzufuhr verändert werden, um eine optimale Calciumkonzentration von 1,0 bis 1,3 mmol/l zu erreichen. Wie auch bei Gabutti et al. und Palsson et al. wurde ein festes Schema vorgegeben, bei dem ausgehend von einem bestimmten Calciumwert in der BGA eine entsprechende Steigerung oder Reduzierung der Calciumzufuhr erfolgen sollte (35), (82). Lag der Calciumspiegel bei der ersten Blutgasanalyse bereits im Normbereich, so konnte die eingestellte Calciumchlorid-Zufuhr beibehalten werden (siehe Tabelle 13).

Der neue Calcium-Algorithmus wurde mit dem oben geschilderten Citrat-Algorithmus mit insgesamt 33 Dialyseprotokollen ausgewertet. Bereits nach wenigen Dialysen wurde klar, dass der neue Algorithmus durch die notwendige Umrechnung von gemessenem zu zugeführtem Calcium zeitaufwändiger war und daher kaum umgesetzt wurde. Die meisten Dialysen liefen nach wie vor uneinheitlich und nicht nach dem vorgegebenen Schema ab, wie eine mündliche Befragung des Pflegefachpersonals ergab. So sollte das Calcium-Schema einfacher und besser durchführbar werden.

Wie die Citratzufuhr sollte nun auch die Calciumzufuhr vom Blutfluss abhängig gemacht werden. Unser Vorschlag fand gute Übereinstimmung mit den Literaturangaben, da viele Autoren nach dem gleichen Schema verfahren (12), (26), (47), (67), (73), (96). Entsprechend dem Citratschema wurde für Calcium ein Schema erstellt, bei dem sich die Zufuhr an die unterschiedlichen Blutflussraten anpasst (s. Tabelle 16). Mit dem oben genannten Citrat-Algorithmus wurden 50 Dialysen durchgeführt und ausgewertet.

Mit diesem neuen Schema wurden bei einem mittleren Blutfluss von 236 ml/min 28 ml/h Citrat und 24 ml/h Calcium zugeführt.

Auch bei dem neuen Algorithmus wurden die metabolischen Aspekte bewertet und jeweils in Werte zu Beginn und nach der Dialyse unterteilt, sowie je die höchsten und niedrigsten Messwerte beurteilt (s. Tabelle 17).

Zu Beginn der Dialyse lag der ionisierte Calciumwert unserer Versuchsreihe vor dem Filter im Mittel bei 1,13 mmol/l, am Ende bei 1,09 mmol/l. In einer Studie von Kaye et al. betrug der ionisierte Calciumwert vor dem Filter durchschnittlich 1,22 mmol/l vor und 1,25 mmol/l nach den Dialysen (51). Für das ionisierte Calcium unserer Studie nach dem Filter wurde sowohl vor als auch nach den Dialysen im Mittel ein Wert von 0,3 mmol/l ermittelt. Das gesamte Calcium lag vor der Dialyse durchschnittlich bei 2,27 mmol/l, nach der Dialyse bei 2,32 mmol/l. Bei Janssen et al. ergaben sich Werte von 2,35 mmol/l vor und 2,28 mmol/l nach der Dialyse (48), bei Faber et al. betrug sie vorher 2,25 mmol/l und im Anschluss an die Dialysen 2,30 mmol/l (29). Die Calciumwerte unserer Studie befanden sich damit genau in dem vorher festgelegten Normbereich und entsprachen dem Trend der in der Literatur genannten Werte.

Bei den metabolischen Komponenten ergaben sich folgende Werte: der pH-Wert lag zu Beginn der Dialyse im Schnitt bei 7,38, die letzte Messung lag bei 7,41. In einer Studie von Morgera et al. wurden die mittleren pH-Werte von 27 Probanden vor den Dialysen mit 7,35, nach den Dialysen mit 7,39 angegeben (74). Der Mittelwert des im Blut gemessenen Bicarbonats lag vor der Dialyse bei 23,0 mmol/l, nach der Dialyse bei 26,2 mmol/l. Janssen et al. maßen vor der Dialyse im Mittel einen Bicarbonatspiegel von 22,8 mmol/l, während dieser nach der Dialyse im Schnitt bei 25,0 mmol/l lag (48). Unsere Messergebnisse stimmen also mit den Befunden anderer Autoren überein. Der Bicarbonatspiegel und der pH-Wert steigen im Lauf der Dialysen mit Citratantikoagulation an. Alle gemessenen Werte entsprachen den Normwerten.

So kann man abschließend feststellen, dass unser neues Schema für intermittierende Citratdialysen, bei dem Citrat und Calcium blutflussabhängig zugeführt werden, in unserer Testreihe nicht zu metabolischen Komplikationen führte. Sowohl der pH- Wert, der BE als auch der Bicarbonatspiegel lagen im Bereich der Normwerte.

### **5.2.3 Vergleich altes versus neues Schema**

Vergleicht man nun die bisherigen Dialysen mit dem neuen Schema, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Das Patientenkollektiv der ersten Daten und das des neuen Algorithmus waren in etwa gleich zusammengesetzt, mit einem etwas größeren Anteil an männlichen Patienten (58 % bzw. 59% männlich zu 42 % bzw. 41% weiblich). Auch das mittlere Alter war vergleichbar (63,5 Jahre gegen 62 Jahre). Das durchschnittliche Alter im eigenen Patientenkollektiv gleicht dem mittleren Alter in verschiedenen Studien. Auch die Geschlechterverteilung ist in der Literatur etwa unseren Probanden entsprechend (45), (69), (71), (81), (89).

Beim Vergleich der Daten stellten wir fest, dass bei dem neuen Algorithmus die Schwankungen zwischen dem am höchsten und dem am niedrigsten gemessenen Wert deutlich geringer waren als bei den zu Beginn ausgewerteten Dialysen und somit auch die relativen Abweichungen von den Mittelwerten. Bei dem für unsere Auswertung als wichtiger Beurteilungsfaktor

definierten ionisierten Calciumwert vor dem Filter betrug die relative Abweichung bei dem neuen Schema maximal 40 %, während es bei den bisherigen Dialysen bis zu 125 % waren. Bei anderen Werten ist die Differenz sogar noch signifikanter gewesen (s. Tabelle 5 u. 18).

Die hohen Werte der Korrelationskoeffizienten zeigen, dass der neue Algorithmus für die intermittierenden Citratdialysen von den Dialysefachpflegekräften gut umgesetzt wird. Während die Koeffizienten vorher unter 0,5 lagen, waren sie bei dem neuen Schema deutlich über dem angestrebten Wert von 0,8. Die Korrelation zwischen Blutfluss und Citrat ergab einen Wert von 0,92, zwischen Blutfluss und Calcium 0,98 und zwischen Citrat und Calcium 0,87. (s. Tabellen 7 u. 20).

Auch zeigt sich bei der Betrachtung der Werte vor und nach der Dialyse der Trend der Literatur bestätigt: während das Calcium im Verlauf der Dialyse geringfügig abnimmt, steigen pH-Wert und Bicarbonat etwas an (siehe oben).

In dieser Studie wurde bei der Analyse der Daten der Schwerpunkt auf die metabolischen Folgen und Komplikationen der Citratdialyse gelegt. Typische Komplikationen bei der Citratantikoagulation sind metabolische Alkalose und Hypocalcämie, so dass die Calciumwerte, der pH-Wert und der BE ermittelt und ausgewertet wurden. Durch die Auswertung konnten wir nachweisen, dass sich die metabolischen Parameter bei den Citratdialysen durch ein einheitliches Schema verbessern lassen.

Nicht in die Untersuchung der Citratdialysen eingeschlossen wurden Parameter, die über die Gerinnung des Blutes Auskunft geben, wie beispielsweise die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) oder die Anti-Xa-Faktor-Aktivität. Auch das Filterüberleben, bzw. die Gerinnselbildung im Filtersystem wurden nicht analysiert.

So empfehlen wir weitere Studien mit dem getesteten Citrat- und Calciumalgorithmus, die sich mit den Gerinnungsparametern und dem Filterüberleben beschäftigen sollten.

Auch bei der Beurteilung der metabolischen Folgen unseres Schemas sollten ein längerer Beobachtungszeitraum und größere Fallzahlen gewählt werden, um eventuell auftretende Komplikationen besser beurteilen zu können.



Wir folgern auf Grund der vorliegenden Daten, dass intermittierende Dialysen mit Citrat effizient, sicher und leicht anzuwenden sind. Citrat antikoaguliert nur regional und nicht systemisch, es ist kein Antidot notwendig und Citrat wird im Körper zu Bikarbonat verstoffwechselt. Die Methode der Citratdialyse ist für einen Großteil der Patienten relativ problemlos und sicher umsetzbar und bietet vor allem bei Risiko- und Blutungsgefährdeten Patienten Vorteile.

Trotzdem können Komplikationen wie metabolische Störungen und Elektrolytentgleisungen entstehen. Das Risiko von Komplikationen und Dosierungsfehlern sinkt aber mit vermehrter Erfahrung des Dialysepersonals, so dass ein gut trainiertes und geschultes Team eine Citratdialyse ohne Probleme durchführen kann (35). So ist die Citratdialyse bei sorgfältigem Monitoring bei blutungsgefährdeten Patienten zur Nierenersatztherapie gut geeignet.

Sicherlich sind auf dem Gebiet der Citratdialyse noch Verbesserungen möglich und auch weitere Studien empfehlenswert. Auch bei der technischen Umsetzung sind weitere Innovationen denkbar. So schlagen beispielsweise Oudemans et al. vor, für die Citratdialyse ein eigenes Dialysegerät herzustellen, bei dem die Pumpen miteinander gekoppelt sind, so dass z.B. die Citratzufuhr automatisch stoppt, wenn die Blutpumpe stoppt. So könnte noch mehr Sicherheit erreicht werden (79).

## **6 Zusammenfassung**

Hintergrund: In Deutschland sind zurzeit über 60.000 Patienten dialysepflichtig, die Tendenz ist steigend. Für die heutige Dialyse stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Sie ist für unterschiedliche Erkrankungen einsetzbar und für viele Patienten eine notwendige und lebensverlängernde Therapiemöglichkeit.

In den meisten Dialysezentren wird zur Antikoagulation routinemäßig Heparin eingesetzt, um die Blutgerinnung im Schlauchsystem der Dialysemaschine zu verhindern. Da Heparin zum Teil sehr schwere Nebenwirkungen hervorrufen kann, wie beispielsweise die Heparin-induzierte-Thrombozytopenie, und bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko kontraindiziert ist, werden immer häufiger alternative Antikoagulantien benutzt. Dabei findet vor allem Citrat weltweit immer mehr Verwendung.

Citrat ist ein körpereigener Metabolit, der mit ionisiertem Calcium stabile Komplexe bildet und dadurch die enzymatische Gerinnungskaskade hemmt. Vorteil dabei ist, dass Citrat nicht systemisch antikoaguliert, sondern nur regional in der Dialysemaschine, wodurch die Blutungsinzidenz sinkt. Zudem verlängert Citrat die Überlebensdauer der Dialysefilter und verringert die Anzahl der notwendigen Bluttransfusionen.

Fragestellung: Obwohl die Citratdialyse gegenüber der Heparindialyse einige Vorteile bietet und bereits zahlreiche Protokolle über diese Methode entwickelt und publiziert wurden, gibt es kein einheitliches Modell für ihre Anwendung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die intermittierende Citratdialyse im Klinikum Rechts der Isar zu untersuchen und den Ablauf der Dialyse zu optimieren und zu standardisieren. Dabei sollte der neue Algorithmus einfach anwendbar sein und möglichst wenige Nebenwirkungen aufweisen.

Methoden: Für die Erstellung des neuen Algorithmus wurden anfangs 500 Dialyseprotokolle der Dialysestation des Klinikums Rechts der Isar retrospektiv ausgewertet. Übereinstimmend mit der gängigen Literatur wurden als Bewertungskriterien Mittelwerte, Standardabweichungen und Korrelations-

koeffizienten verwendet. Anschließend wurde anhand von Literaturrecherche und der ausgewerteten Protokolle ein neuer Algorithmus erstellt und prospektiv bei 50 Dialysen erprobt.

Ergebnisse: Die retrospektive Analyse der 500 Protokolle ergab, dass das Dialysefachpersonal bei den intermittierenden Citratdialysen kein einheitliches Schema verwendete. Dafür sprachen die starken Schwankungen sowohl der zugeführten, als auch der im Blut gemessenen Parameter und die niedrigen Werte der Korrelationskoeffizienten zwischen Calcium, Citrat und dem Blutfluss. Um zu testen, wie viel Citrat notwendig ist, um Blut ungerinnbar zu machen, führten wir anschließend ein Gerinnungsexperiment mit einer Verdünnungsreihe durch. Unsere Ergebnisse konnten allerdings nicht auf das Dialysesystem übertragen werden, da bei unserem Versuch der Blutfluss unberücksichtigt blieb.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über die Zufuhr von Citrat und Calcium in das Dialysesystem. Für die Citratzufuhr wählten wir schließlich die blutflussabhängige Zufuhr und erstellten hierfür ein Schema entsprechend der unterschiedlichen Blutflussraten (siehe Tabelle 12). Für den Calciumalgorithmus sollte die Zufuhr entsprechend der im Blut gemessenen, ionisierten Calciumwerte vor dem Filter angepasst werden (s. Tabelle 13). Hierbei zeigte sich schnell, dass die Korrelationskoeffizienten nahezu gleich niedrig blieben und durch den zeitlichen Mehraufwand bei der Umrechnung von gemessenem zu zugeführtem Calcium das neue Schema häufig nicht korrekt umgesetzt wurde. Zur Vereinfachung wurde nun auch die Calcium-Zufuhr vom Blutfluss abhängig gemacht (s. Tabelle 16). Unser Algorithmus fand dabei gute Übereinstimmungen mit den Literaturangaben.

Mit dem neuen Testschema lagen alle Messwerte im Normbereich und die Schwankungen der Parameter waren im Vergleich zu den vorherigen Dialysen deutlich reduziert. Es traten keine metabolischen Komplikationen während den Dialysen auf. Die hohen Werte der Korrelationskoeffizienten zeigten, dass der neue Algorithmus von den Dialysepflegekräften gut umgesetzt wurde (s. Tabelle 20).

Schlussfolgerung: Auf Grund der vorliegenden Daten lässt sich feststellen, dass die intermittierende Citratdialyse effizient, sicher und leicht anzuwenden ist. Bei unserer Studie traten keine metabolischen Komplikationen auf. Vor allem für blutungsgefährdete Patienten bietet die Citratdialyse damit eine Reihe von Vorteilen.

Da in unsere Studie keine Daten über die Blutgerinnung eingeflossen sind, empfiehlt es sich, den vorgestellten Algorithmus für die intermittierende Citratdialyse in weiteren Studien unter diesen Gesichtspunkten zu untersuchen.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammensetzung des Dialysats .....	26
Tabelle 2. Dokumentation auf dem Dialysebogen.....	28
Tabelle 3. Normwerte des nephrologischen Labors.....	28
Tabelle 4. Statistische Auswertung der Dialyseprotokolle.....	30
Tabelle 5. Relative positive und negative Abweichung von den Mittelwerten ...	31
Tabelle 6. Die Werte vor und nach der Dialyse.....	32
Tabelle 7. Korrelationskoeffizienten .....	32
Tabelle 8. Korrelationskoeffizienten bei Calcium vor dem Filter in der Norm....	35
Tabelle 9. Korrelationskoeffizienten bei Calcium nach dem Filter in der Norm .	35
Tabelle 10. Korrelationskoeffizienten bei Calcium vor und nach dem Filter in der Norm .....	35
Tabelle 11. Verdünnungsreihe des Gerinnungsexperiments .....	36
Tabelle 12. Neues Citratschema.....	38
Tabelle 13. Calciumschema 1 .....	39
Tabelle 14. Auswertung des ersten Algorithmus.....	40
Tabelle 15. Korrelationskoeffizienten .....	40
Tabelle 16. Calciumschema 2.....	42
Tabelle 17. Auswertung des neuen Algorithmus.....	43
Tabelle 18. Relative Abweichung von den Mittelwerten .....	44
Tabelle 19. Die Werte vor und nach der Dialyse.....	44
Tabelle 20. Die Korrelationskoeffizienten.....	44
Tabelle 21. Calciumwerte in verschiedenen Studien .....	53

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Die künstliche Niere 1945.....	7
Abbildung 2. Schema einer Citratdialyse.....	11
Abbildung 3. Die Strukturformel von Citrat.....	19
Abbildung 4. Korrelation von Blutfluss und Citrat.....	33
Abbildung 5. Korrelation von Blutfluss und Calcium.....	33
Abbildung 6. Korrelation von Citrat und Calcium.....	34
Abbildung 7. Graphische Darstellung der Korrelationen.....	41
Abbildung 8. Die Calciumwerte in der Übersicht.....	45
Abbildung 9. Korrelation von Blutfluss und Citrat.....	46
Abbildung 10. Korrelation von Blutfluss und Calcium.....	46
Abbildung 11. Korrelation von Citrat und Calcium.....	47

## Literaturverzeichnis

1. **Abbott T. R.** 1983. *Changes in serum calcium fractions and citrate concentrations during massive blood transfusions and cardiopulmonary bypass.* Br J Anaesth 55:753-760.
2. **Abramson S., Niles J. L.** 1999. *Anticoagulation in continuous renal replacement therapy.* Curr Opin Nephrol Hypertens 8 (6):701-707.
3. **Ahmad S., Callan R., Cole J., Blagg Ch.** 2005. *Increased dialyzer reuse with citrate dialysate.* Hemodial Int 9:264-267.
4. **Apsner R., Schwarzenhofer M., Derfler K., Zauner Ch., Ratheiser K., Kranz A.** 1997. *Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure.* Wien Klin Wochenschr 109/4:123-127.
5. **Baglin T. P.** 2001. *Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment.* J Clin Pathol 54:272-274.
6. **Baruch S. B., Burich R. L., Eun Ch K., King V. F.** 1975. *Renal metabolism of citrate.* Med Clin North Am 59 (3).
7. **Bellomo R., Teede H., Boyce N.** 1993. *Anticoagulant regimes in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study.* Intensive Care Med 19:329-332.
8. **Blaufox M. D., Hampers C. L., Merrill J. P.** 1966. *Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis.* ASAIO Trans 12 (1):207-209.
9. **Böhler J., Schollmeyer P., Dressel B., Dobes G., Hörl W. H.** 1996. *Reduction of granulocyte activation during hemodialysis with regional citrate anticoagulation: dissociation of complement activation and neutropenia from neutrophil degranulation.* J Am Soc Nephrol 7:S. 234-241.
10. **Bolan C. D., Cecco S. A., Wesley R. A., Horne D., Ying Yau Y., Remaley A. T., Childs R. W., Barrett A. J., Rehak N. N., Leitman S. F.** 2002. *Controlled study of citrate effects and response to IV calcium administration during allogenic peripheral blood progenitor cell donation.* Transfusion 42:935-946.
11. **Braun J., Renz-Polster H.** 2001. *Basislehrbuch Innere Medizin, kompakt- greifbar- verständlich, vol. 2. Auflage.* Urban & Fischer Verlag, München.
12. **Breiterman-White R.** 1995. *Sodium citrate use for anticoagulation in hemodialysis* ANNA Journal 22 (6):607-609.

13. **Bunker J. P., Benedixen H. H., Murphy A. J.** 1962. *Hemodynamic effects of intravenously administered sodium citrate.* N Engl J Med 266 (8).
14. **Calatzis A., Toepfer M., Schramm W., Spannagl M., Schiffli H.** 2001. *Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation.* Nephron 89:233-236.
15. **Caruana R. J., Raja R. M., Bush J. V., Kramer M. S., Goldstein S. J.** 1987. *Heparin free dialysis: comparative data and results in high risk patients.* Kidney Int 31:1351-1355.
16. **Chadha V., Garg U., Warady B. A., Alon U. S.** 2002. *Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy.* Pediatr Nephrol 17:819-824.
17. **Charif R., Davenport A.** 2006. *Heparin-induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy.* Hemodial Int 10:235-240.
18. **Clase C. M., Norman G. L., Beecroft M. L., Churchill D. N.** 2000. *Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant 15 (11):1841-1846.
19. **Cointault O., Kamar N., Bories P., Lavayssiere L., Angles O., Rostaing L., Genestal M., Durand D.** 2004. *Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions.* Nephrol Dial Transplant 19:171-178.
20. **Coon W. W., Willis P. W., Arbor A.** 1974. *Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy.* Arch Intern Med 133:386-392.
21. **Davoren A., Aster R. H.** 2006. *Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis.* Am J Hematol 81:36-44.
22. **Denlinger J. K., Nahrwold M. L., Gibbs P. S., Lecky J. H.** 1976. *Hypocalcaemia during rapid blood transfusion in anaesthetized man.* Br J Anaesth 48:995-1000.
23. **Diaz J., Acosta F., Parrilla P., Sansano T., Bento M., Cura S., Contreras R. F., Belmonte J. G., Bueno F. S., Robles R.** 1994 *Citrate intoxication and blood concentration of ionized calcium in liver transplantation.* Transplant Proc 26 (6):3669-3670.
24. **Diaz J., Acosta F., Parrilla P., Sansano T., Contreras R. F., Bueno F. S., Martínez P.** 1995. *Correlation among ionized calcium, citrate and total calcium levels during hepatic transplantation.* Clin Biochem 28 (3):315-317.



25. **Dolovich L. R., Ginsberg J. S., Douketis J. D., Holbrook A. M., Cheah G.** 2000. *A meta-analysis comparing low-molecular-weight-heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism.* Arch Intern Med 160:181-188.
26. **Dorval M., Madore F., Courteau S., Leblanc M.** 2003. *A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous hemodiafiltration.* Intensive Care Med 29:1186-1189.
27. **Dworschak M., Hiesmayr J. M., Lassnig A.** 2002. *Lifesaving citrate anticoagulation to bridge to danaparoid treatment.* Ann Thorac Surg 73:1626-1627.
28. **Eikelboom J. W., Hankey G. J.** 2002. *Low molecular weight heparins and heparinoids.* Med J Aust 177 (7):379-383.
29. **Faber L. M., de Vries P. M., Oe P. L., van der Meulen J., Donker A. J.** 1990. *Citrate haemodialysis.* Neth J Med 37:219-224.
30. **Fahrmeir L., Künstler R., Pigeot I., Tutz G.** 2004. *Statistik, Vol. 5. Auflage.* Springer Verlag, Berlin.
31. **Fischer K. G.** 2007. *Essentials of anticoagulation in hemodialysis.* Hemodial Int 11:178-189.
32. **Flanigan M. J., von Brecht J., Freeman R. M., Lim V. S.** 1987. *Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation.* Am J Kidney Dis 9 (2):147-153.
33. **Fogh-Andersen N.** 1977. *Albumin/Calcium association at different pH, as determined by potentiometry.* Clin Chem 23 (11):2122-2126.
34. **Fukagawa M., Kurokawa K.** 2002. *Calcium homeostasis and imbalance.* Nephron 92, Suppl. (1):41-45.
35. **Gabutti L., Marone C., Colucci G., Duchini F., Schönholzer C.** 2002. *Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge.* Intensive Care Med 28.
36. **Gajra A., Vajpayee N., Smith A., Poiesz B. J., Narsipur S.** 2007. *Lepirudin for anticoagulation in patients with heparin-induced-thrombocytopenia treated with continuous renal replacement therapy.* Am J Hematol 82:391-393.
37. **Greinacher A., Warkentin Th. E.** 2006. *Recognition, treatment and prevention of heparin-induced-thrombocytopenia: review and update.* Thromb Res 118:165-176.

38. **Gritters M., Borgdorff P., Grooteman M. P. C., Schoorl M., Bartels P. C. M., Tangelder G. J., Nubé M. J.** 2007. *Reduction in platelet activation by citrate anticoagulation does not prevent intradialytic hemodynamic instability.* Nephron Clin Pract 106:9-16.
39. **Gupta M., Wadhwa N. K., Bukovsky R.** 2004. *Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate.* Am J Kidney Dis 43 (1):67-73.
40. **Hamm L. L.** 1990. *Renal handling of citrate.* Kidney Int 38:728-735.
41. **Harenberg J., Fenyvesi T.** 2004. *Heparine, Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren.* Hämostaseologie 24 (4):261-278.
42. **Hester J., McCullough J., Mishler J., Szymanski I.** 1983. *Panel IV: Dosage regimens for citrate anticoagulation.* J Clin Apher 1:149-157.
43. **Hirsh J., Raschke R., Warkentin T. E., Dalen J. E., Deykin D., Poller L.** 1995. *Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety.* Chest 108 (4).
44. **Hocken A., Hurst P.** 1987. *Citrate regional anticoagulation in haemodialysis.* Nephron 46:7-10.
45. **Hofmann R. M., Maloney Ch., Ward D. M., Becker B. N.** 2002. *A novel method for citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF).* Renal Failure 24 (3):325-335.
46. **Horror J. Ch.** 1985. *Protamine: a review of its toxicity.* Anesth Analg 64:348-361.
47. **Janssen M. J. F. M., Deegens J. K., Kapings T. H., Beukhof J. R., Huijgens P. C., van Loenen A. C., van der Meulen J.** 1996. *Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients.* Kidney Int 49:806-813.
48. **Janssen M. J. F. M., Huijgens P. C., Bouman A. A., Oe P. L., Donkerr A. J., van der Meulen J.** 1993. *Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant 8.
49. **Janssen M. J. F. M., Huijgens P. C., Bouman A. A., Oe P. L., van der Meulen J.** 1994. *Citrate anticoagulation and divalent cations in hemodialysis.* Blood Purif 12:308-316.
50. **Janssen M. J. F. M., van der Meulen J.** 1996. *The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients.* Neth J Med 48:198-207.
51. **Kaye M., Barber E., Vasilevsky M., Langer K.** 1989. *Calcium-free dialyzate: development and applications.* Clin Nephrol 31 (3):132-138.

52. **Kelleher S., Schulman G.** 1987. *Severe metabolic alkalosis complicating regional Citrate hemodialysis.* Am J Kidney Dis 9 (3):235-236.
53. **Kolff W. J., Berk H. Th., ter Welle M., van der Ley A. J., van Dijk E. C., van Noordwijk J.** 1997. *The artificial kidney: a dialyser with a great area.* J Am Soc Nephrol 8 (12):1959-1965.
54. **Kramer L., Bauer E., Joukhadar Ch., Strobl W., Gendo A., Madl C., Gangl A.** 2003. *Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients.* Crit Care Med 31 (10).
55. **Künstle Th., Maulhardt S., Grünberger M., Rothe K. F.** 2000. *Heparin-induzierte Thrombozytopenie und Hämofiltration: regionale Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs mit Natriumcitrat.* Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 35:115-118.
56. **Kutsogiannis D. J., Mayeers I., Wu Dat Nin Chin, Gibney N.** 2000. *Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration* Am J Kidney Dis 35 (5):S. 802- 811
57. **Ladenson J. H., Miller W. V., Sherman L. A.** 1978. *Relationship of physical symptoms, ECG, free calcium and other blood chemistries in reinfusion with citrated blood.* Transfusion Nov-Dec.
58. **Landefeld C. S., Beyth R. J.** 1993. *Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention.* Am J Med 95.
59. **Levine M. N., Raskob G., Landefeld S., Kearon C.** 2001. *Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.* Chest 119:108-121.
60. **Locatelli F., Vecchio L., Pozzoni P., Manzoni C.** 2006. *Nephrology: main advances in the last 40 Years.* J Nephrol 19 (1):6-11.
61. **Löffler G.** 2005. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, Vol. 6.* 6.auflage. Springer Verlag, Heidelberg.
62. **Lohr J. W., Slusher S., Diederich D.** 1989. *Safety of regional citrate hemodialysis in acute renal failure.* Am J Kidney Dis 13 (2):104-107.
63. **Lohr J. W., Schwab S. J.** 1991. *Minimizing hemorrhagic complications in dialysis patients.* J Am Soc Nephrol 2:961-975.
64. **Lysaght M. J.** 2002. *Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications.* J Am Soc Nephrol 13 Suppl. 1:37-40.
65. **Marangella M., Vitale C., Manganaro M., Cosseddu D., Martini C., Petrarulo M., Linari F.** 1991. *Renal handling of citrate in chronic renal insufficiency.* Nephron 57:439-443.

66. **Martin P.-Y., Chevolet J.-C., Suter P., Favre H.** 1994. *Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study.* Am J Kidney Dis 24 (5):806-812.
67. **Mehta R. L., McDonald B. R., Aguilar M. M., Ward D. M.** 1990. *Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients.* Kidney Int 38:976-981.
68. **Meier-Kriesche H.-U., Gitomer J., Finkel K., DuBose Th.** 2001. *Increased total to ionized calcium ration during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation.* Crit Care Med 29 (4).
69. **Mitchell A., Daul A. E., Beiderlinden M., Schälfers R. F., Heemann U., Kribben A., Peters J., Philipp T., Wenzel R. R.** 2003. *A new system for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis.* Clin Nephrol 59 (2):106-114.
70. **Mollison P. L.** 2000. *Historical review: the introduction of citrate as an anticoagulant for transfusion and of glucose as a red cell preservative.* Br J Haematol 108:13-18.
71. **Monchi M., Berghmans D., Ledoux D., Canivet J.-L., Dubois B., Damas P.** 2004. *Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study.* Intensive Care Med 30:260-265.
72. **Moore E. W.** 1970. *Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes.* J Clin Invest 49:318-334.
73. **Morgera S., Haase M., Rückert M., Krieg H., Kastrup M., Krausch D., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Peters H., Pohlmeier R., Neumayer H. H.** 2005. *Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis- acid-base and elektrolyte balance at an increased dose of dialysis.* Nephron Clin Pract 101 (4).
74. **Morgera S., Scholle C., Melzer C., Slowinski T., Liefeld L., Baumann G., Peters H., Neumayer H. H.** 2004. *A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for Genius dialysis system in acute renal failure.* Nephron Clin Pract 98 (1):35-40.
75. **Morita Y., Johnson R. W., Dorn R. E., Hall D. S.** 1961. *Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate.* Am J Med Sci:32-43.
76. **Niere, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie,** Internet: [www.quasi-niere.de](http://www.quasi-niere.de)
77. **O'Shea S., Ortel T. L., Kovalik E. C.** 2003. *Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia.* Semin Dial 16 (1):61-67.

78. **Olinger G. N., Hottehrott C., Mulder D. G., Maloney J. V., Miller J., Patterson R. W., Sullivan S. F., Buckberg G. D.** 1976. *Acute clinical hypocalcemic myocardial depression during rapid blood transfusion and postoperative hemodialysis.* J Thorac Cardiovasc Surg 72 (4):503-511.
79. **Oudemans-van Straaten H. M., Wester J. P. J., de Pont A. C. J. M., Schetz M. R. C.** 2006. *Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidenced based?* Intensive Care Med 32:188-202.
80. **Ouseph R., Ward R. A.** 2000. *Anticoagulation for intermittent hemodialysis.* Semin Dial 13 (3):181-187.
81. **Palsson R., Laliberte K. A., Niles J. L.** 2006. *Choice of replacement solution and anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration.* Clin Nephrol 65 (1):34-42.
82. **Palsson R., Niles J. L.** 1999. *Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding.* Kidney Int 55:1991-1997.
83. **Pedersen O. K.** 1971. *Binding of calcium to serum albumin: Stoichiometry and intrinsic association constant at physiological pH, ionic strength and temperature* Scand J Clin Lab Invest 28 (4):S. 459- 469.
84. **Pinnick R. V., Wiegmann T. B., Diederich D. A.** 1983. *Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding.* N Engl J Med 3.
85. **Saltissi D., Morgan C., Westhuyzen J., Healy H.** 1999. *Comparison of low-molecular-weight-heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation.* Nephrol Dial Transplant 14:2698-2703.
86. **Schönweiss G.** *Dialysefibel*, 2.Auflage, Abakiss Verlag.
87. **Smith M. C., Danviriyasup K., Crow J. W., Cato A. E., Park G. D., Hassid A., Dunn M. J.** 1982. *Prostacyclin substitution for heparin in long-term hemodialysis.* Am J Med 73:669-678.
88. **Spinler S. A.** 2006. *New concepts in heparin-induced-thrombocytopenia: diagnosis and management.* J Thromb Thrombolysis 21 (1):17-21.
89. **Swartz R., Pasko D., O'Toole J., Starmann B.** 2004. *Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation.* Clin Nephrol 61 (2):134-143.
90. **Swartz R. D.** 1981. *Hemorrhage during high-risk hemodialysis using controlled heparinization.* Nephron 28:65-69.

91. **Tan H. K., Bellomo R., M'Pisi D. A., Ronco C.** 2002. *Ionized serum calcium levels during acute renal failure: intermittent hemodialysis vs. continuous hemodiafiltration.* Renal Failure 24 (1):19-27.
92. **Thoenen M., Schmid E. R., Binswanger U., Schuepbach R., Aerne D., Schmidlin D.** 2002. *Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients.* Wien Klin Wochenschr 114 (3):108-114.
93. **Tolwani A. J., Campbell R. C., Schenk M. B., Allon M., Warnock D. G.** 2001. *Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy.* Kidney Int 60:370-374.
94. **Toyoshima S., Fukuda T., Masumi S., Nakashima Y., Kawaguchi Y., Nakayama M.** 2006. *Maximum acceptable infusion rate of citrate. relationship between blood ionized calcium levels and cardiovascular effects in anesthetized rats.* Clin Nutr 25:653-660.
95. **Unver B., Sunder-Plassmann G., Hörl W. H., Apsner R.** 2002. *Long-term citrate anticoagulation for high-flux haemodialysis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia type II.* Acta Med Austriaca 4:146-148.
96. **van der Meulen J., Janssen M. J. F. M., Langendijk P. N. J., Bouman A. A.** 1992. *Citrate anticoagulation and dialysate with reduced buffer content in chronic hemodialysis.* Clin Nephrol 37 (1):36-41.
97. **von Brecht J. H., Flanigan M. J., Freemann R. M., Lim V. S.** 1986. *Regional anticoagulation: hemodialysis with hypertonic trisodium citrate.* Am J Kidney Dis 8 (3):196-201.
98. **Ward D. M, Mehta R. L.** 1993. *Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding.* Kidney Int 43, Suppl 41:237-244.
99. **Warkentin Th. E., Chong B. H., Greinacher A.** 1998. *Heparin-induced-thrombocytopenia: towards consensus.* Thromb Haemost 79.
100. **Webb A. R., Mythen M. G., Jacobson D., Mackie I. J.** 1995. *Maintaining blood flow in the extracorporeal circuit: haemostasis and anticoagulation.* Intensive Care Med 21 (1):84-93.
101. **Wiegmann T. B., Mac Dougall M. L., Diederich D. A.** 1987. *Long-term comparison of citrate and heparin as anticoagulants for hemodialysis.* Am J Kidney Dis 9 (5):430-435.
102. **Zaloga G. P.** 1992. *Hypocalcemia in critically ill patients.* Crit Care Med 20 (2).

Anhänge

Dialysebogen im Original

CITRATDIALYSE

NAME: \_\_\_\_\_  
Behandlungsdatum 11.05.06 Unterschrift: \_\_\_\_\_

Uhrzeit	11 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	16 <sup>00</sup>	17 <sup>00</sup>	18 <sup>00</sup>		
Citrat 30% ml/h	36	36	32	32	32		
KCL mmol/h	2	2	2	2+	2+		
Ca % ml/h	23	23	25+	27	27		
Blutfluß ml/min	300	300	300	250	250		
Dialysatfluß ml/min	500	500	500	500	500		
Bicarbonat + - mmol/l	-4	-11	-4	-6	-6		
VOR FILTER:							
pH	7,373	7,401	7,443	7,45	7,477		
HCO 3	18,9	21,0	22,6	22,9	22,6		
BE	-5,5	-3,2	-1,6	-1,0	-0,3		
Ca	1,06	0,86	0,91	0,92	0,91		
K+	5,45	4,67	4,45	4,21	4,04		
NACH FILTER		0,26	0,35	0,31	—		

## Anhänge

---

### Excel-Tabelle

<b>Nr.</b>	<b>Datum</b>	<b>Uhrzeit</b>	<b>Citrat 30% ml/h</b>	<b>Ca ml/h</b>	<b>Blutfluss ml/min</b>
1	13.10.2004	10:15	25	20	180
		11:15	25	20	180
		12:15	30	20	180
		13:15	30	20	180
2	15.10.2004	09:55	30	20	250
		10:45	30	25	250
		11:45	30	25	250
		12:45	30	25	250
		14:00	30	25	250
		14:50	30	30	250
3	18.10.2004	09:50	30	20	230
		10:45	35	20	230
		12:00	35	20	230
		13:15	35	20	230
4	20.10.2004	10:25	30	15	220
		11:25	30	20	220
		12:45	30	25	220
		13:45	35	25	220
5	25.10.2004	10:15	35	25	211
		11:30	35	25	211
		12:30	35	30	212
6	27.10.2004	10:30	25	20	174
		11:30	25	20	184
		12:30	25	20	184
		13:30	25	25	184
		14:30	25	30	173
		15:00	25	30	218
7	28.10.2004	15:45	30	25	214
		16:45	35	20	214
		17:45	35	20	213
		18:45	40	15	213
8	30.10.2004	10:50	40	20	200
		12:00	40	20	200
		13:00	40	20	200
		14:00	40	20	200
9	01.11.2004	10:45	40	20	200
		11:10	40	20	200
		12:20	40	20	200
		14:00	40	20	200
		14:30	40	20	200
10	02.11.2004	09:55	40	20	200
		11:00	40	20	200
		12:00	40	20	200
		13:00	40	20	200
		14:15	40	20	200



## Anhänge

Nr.	KCL mmol/h	Bicarbonat	pH	HCO <sub>3</sub>	BE	K	ion Ca vor Filter	ion Ca nach Filter
1	2	-2	7,395	26,1	0,9	5,37	1,03	0,00
	2	-4	7,386	25,4	0,2	4,73	1,04	0,22
	2	-4	7,422	26,3	1,7	3,93	1,00	0,24
	3	-6	7,393	26,3	1,0	4,27	0,99	0,24
2	3	-4	7,440	25,9	1,9	4,68	1,11	0,00
	3	-6	7,500	24,8	2,5	4,34	0,90	0,32
	3	-6	7,480	24,1	1,4	4,14	0,97	0,27
	3	-6	7,470	22,6	0,0	4,08	0,98	0,30
	3	-6	7,400	22,3	-1,9	3,96	1,09	0,32
	3	-6	7,380	23,2	1,6	4,35	1,07	0,35
3	2	0	7,390	16,5	-6,7	4,68	1,14	0,00
	2	-4	7,450	22,5	-0,5	3,87	0,94	0,31
	3	-4	7,440	25,0	1,0	3,60	0,94	0,21
	3	-4	7,440	24,8	1,1	3,70	0,92	0,04
4	3	-2	7,370	18,2	-5,8	4,36	1,17	0,00
	4	-4	7,450	22,7	-0,5	3,83	0,95	0,24
	3	-5	7,450	22,9	-0,3	4,19	1,02	0,28
	3	-5	7,390	22,4	-1,9	3,83	1,09	0,34
5	3	0	7,390	20,4	-3,5	4,10	1,10	0,24
	3	-2	7,430	22,2	-1,3	4,13	1,06	0,26
	3	-2	7,450	22,5	-0,7	4,01	1,18	0,30
6	2	0	7,392	19,3	-4,6	4,45	1,13	0,00
	2	0	7,481	21,1	-1,1	4,04	1,07	0,24
	2	-4	7,458	20,5	-2,0	3,71	1,01	0,33
	3	-6	7,450	20,4	-2,2	3,92	0,90	0,30
	3	-6	7,444	22,3	-1,0	3,84	1,06	0,30
	3	-8	7,446	22,4	-0,8	3,84	1,06	0,00
7	4	0	7,450	33,0	7,7	3,69	1,21	0,00
	4	0	7,460	33,2	8,2	4,12	1,14	0,36
	3	-6	7,440	30,8	5,8	3,91	1,30	0,34
	3	-6	7,410	31,2	5,5	3,93	1,11	0,31
8	4	-6	7,480	31,6	7,3	4,58	1,24	0,00
	3	-6	7,460	28,3	4,3	4,64	1,06	0,25
	2	-6	7,458	26,5	2,7	4,03	1,05	0,23
	2	-7	7,410	26,0	1,3	4,02	1,06	0,26
9	3	-2	7,440	24,0	0,3	4,28	1,18	0,00
	3	-4	7,440	22,2	-1,0	4,10	1,09	0,20
	2	-6	7,460	22,3	1,1	4,00	1,07	0,24
	2	-6	7,430	23,1	-0,5	3,77	1,01	0,28
	2	-8	7,480	24,1	1,3	3,74	1,02	0,26
10	3	-4	7,490	21,9	0,0	4,01	1,22	0,00
	3	-6	7,420	23,4	-0,4	3,88	1,10	0,23
	3	-6	7,450	24,6	1,0	4,00	1,08	0,24
	3	-6	7,420	24,3	0,1	3,94	1,06	0,24
	3	-8	7,450	24,3	0,9	3,85	1,07	0,24

## **Erklärung zur Urheberschaft**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind.

Die Dissertation wurde bisher nicht für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung oder Promotion an einer anderen Hochschule oder für einen ähnlichen Zweck eingereicht.

Ich versichere, dass ich die vorstehenden Angaben nach bestem Wissen vollständig und der Wahrheit entsprechend gemacht habe.

Bischofswiesen, 2008

.....

Caroline Mrosek

## **Danksagung**

Mein Dank gilt dem Leiter der Abteilung Innere Medizin für Nephrologie des Universitätsklinikums München, Herrn. Prof. Dr. med. U. Heemann, für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung, freundliche Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Promotionsarbeit.

Bei Frau Hollweg aus dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München bedanke ich mich für Ihre Beratung in Fragen der statistischen Datenauswertung.

Weiterhin danke ich Frau Gittermann, Frau Staak und dem Ärzte- und Pflegefachteam der Dialyse im Klinikum Rechts der Isar für tatkräftige Hilfe, Organisation, geduldige Erklärungen und Unterstützung bei der Befundauswertung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner für die geduldige Unterstützung und die aufmunternden Worte danken.

# LEBENS LAUF

CAROLINE  
MROSEK

## **Persönliche Daten**

---

Name Caroline Mrosek  
Adresse Dr.-Elschner-Str. 5  
D- 83483 Bischofswiesen

Geburtsdatum/ -Ort 09.07.1981, München  
Nationalität Deutsch

## **Ausbildung**

---

### Schule

Sept 1992 - Jun 2001 Gymnasium Grafing  
Jun 2001 Abitur

---

### Universität

Okt 2001 – Apr 2004 Studium der Humanmedizin  
an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
*Frankfurt am Main*

Sept 2003 Physikum

Okt 2004 – Juni 2008 Studium der Humanmedizin  
an der Technischen Universität  
*München*

April- Juni 2008 Ärztliche Prüfung

## **Beruf**

---

Seit Aug 2008 Assistenzärztin der Inneren Medizin im  
Kreiskrankenhaus Bad Reichenhall