
Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. R. Arnold
Klinik für Innere Medizin, SP Nephrologie

**Intravasalvolumen und vasoaktive Hormone bei
unterschiedlichen thermischen Energieflüssen des
extrakorporalen Systems während der Hämodialyse des
Menschen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Georg Janßen
aus Wesel
Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am
06.05.2004

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Maisch

Referent: PD Dr. Kuhlmann

Korreferent: Prof. Dr. Seyberth

Inhaltsverzeichnis

1). Einleitung	4
1.1). Dysäquilibrium und Hypotonie	4
1.2). Körpertemperatur, thermischer Energiefluß und Kreislaufstabilität während der Hämodialyse des Menschen	5
1.3). Meßmethode des Intravasalvolumens	6
1.4). Hormonale Reaktion bei Minderung des Intravasalvolumens	8
1.5). Fragestellung	13
2). Material und Methodik	14
2.1). Patienten	14
2.2). Dialyseregime	15
2.3). Dialyseverfahren	16
2.4). Filtratgewinnung	16
2.5). Klinisch-chemische Parameter	19
2.6). Statistische Auswertung	20
3). Ergebnisse	20
3.1). Filterqualität	21
3.2). Mittelwertsverläufe der Refraktionsmessung	24
3.3.1). Intravasalvolumen	24
3.3.2). Intravasalvolumen und Refraktion	25
3.4). Intravasalvolumen und thermischer Energiefluß	26
3.5). Intravasalvolumen und Hormonkonzentrationsänderungen	29
3.6). Blutdruckverhalten und Herzfrequenz	33

	3
4). Diskussion	34
5). Zusammenfassung	39
6). Literatur	40
7). Lebenslauf	49
8). Akademische Lehrer	50
9). Danksagung	51
10). Ehrenwörtliche Erklärung	52

1). Einleitung:

1.1). Dysäquilibrium und Hypotonie

Die Hämodialysebehandlung des Menschen kann mit Nebenwirkungen verbunden sein, die durch den Eingriff ins innere Milieu des Menschen verursacht werden. Eine Reihe der Beschwerden sind unter dem Begriff Dysäquilibriumsyndrom zusammengefaßt worden. Darunter versteht man leichte Symptome, wie zum Beispiel Kopfschmerz, Übelkeit, Müdigkeit und Erbrechen, aber auch schwerwiegendere Symptome wie Desorientiertheit, erhöhte Krampfneigung und Koma (57). Ebenso sind pathologische Veränderungen im EEG beschrieben worden (57). Die häufigste akute Komplikation bei der Hämodialyse des Menschen ist die Hypotonie. Sie kann bei bis zu circa 20 % der Dialysebehandlungen beobachtet werden; besonders betroffen sind ältere Menschen und Frauen (42). Die Verbesserungen in der Dialysebehandlung, wie die Einführung der Bicarbonat-Hämodialyse, Anwendung von Dialysaten mit physiologischem Natrium Gehalt, Einsatz von biokompatiblen Membranen, Verringerung des Ungleichgewichtes von Elektrolyten im Serum und Dialysat durch Anwendung einer Computer modulierten Profil-Hämodialyse (9, 29) u.a., konnte das Auftreten von dialysebedingten Hypotonien vermindern, aber nicht vollständig beseitigen (37).

Als Ursache für dialysebedingte Hypotonien können Regulationsstörungen des autonomen Nervensystems, kardiale Insuffizienz und Vasodilatation durch endogene Erwärmung angesehen werden (26, 5, 39). Ebenso kann ein nicht ausreichendes „refilling“ des Intravasalkompartimentes, verursacht durch eine inadäquate Ultrafiltration, eine Hypotension hervorrufen (66).

Die gestörte Vasokonstriktion wird auf den Verlust von Katecholaminen über den Filter, der peripheren Polyneuropathie und die Erhöhung der Körpertemperatur während der Dialyse zurückgeführt (5).

1.2). Körpertemperatur, thermischer Energiefluß und Kreislaufstabilität während der Hämodialyse des Menschen

Die Körpertemperatur von Dialysepatienten ist im Vergleich zu Gesunden niedriger, ebenfalls ist die Temperatur der Peripherie geringer als die Kerntemperatur (37).

Die Körpertemperatur der Patienten während der Dialyse bei standardmäßiger Verwendung einer Dialyselösung mit 37 °C erhöht sich. Hierfür werden ein positiver thermischer Energiefluß vom Dialysat in das Blut, eine verminderte Wärmeabgabe durch Vasokonstriktion und eine Erhöhung des endogenen Energieumsatzes als Ursache diskutiert (16, 32, 38). Es wurde geschlossen, daß eine positive thermische Energiebilanz bei der Dialyse zu einer peripheren Vasodilatation führt und eine negative Energiebilanz eine Vasokonstriktion bedingt (38). Folglich zeigte sich eine verbesserte Kreislaufstabilität bei Verwendung von < 37 °C kaltem Dialysat, die durch eine Steigerung des peripheren Widerstandes bei Wärmeentzug erklärt wurde (38). Eine andere Studie stellte das Modell des „Wärmeschocks“ vor, bei dem die Ultrafiltration ursächlich für die Erhöhung der Körpertemperatur sei (16). Messungen des Energieumsatzes zeigten, daß ein Anstieg dessen mit einem Anstieg der Körpertemperatur einherging (34). Die genauen Ursachen für den Anstieg des Energieumsatzes bei Patienten während der Hämodialyse sind bisher unbekannt (34). Einen weiteren Erklärungsansatz bietet das Modell der Bioinkompatibilität gegenüber den im extrakorporalen System verwendeten Materialien. Die „pyogene Reaktion“ des Körpers führt zu einer Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes mit der Folge des Abfalls des mittleren arteriellen Drucks. Um einer Hypotension vorzubeugen wird das Herzzeitvolumen kompensatorisch gesteigert (21).

Andere Studien konnten eine bessere Kreislaufstabilität bei Dialysattemperaturen zwischen 34,5 und 35,5 °C nachweisen (26, 41). Ein Vergleich der Serum-Katecholaminspiegel von Dialysepatienten bei einer Dialysattemperatur von 37 °C und 35 °C wies nach, daß bei niedrigeren Dialysattemperaturen ein deutlicher Anstieg des Adrenalin- und Noradrenalinspiegels nach der Dialyse zu verzeichnen war (26).

1.3). Meßmethoden des Intravasalvolumens

Hohe Ultrafiltrationsraten, Flüssigkeitsverschiebungen vom extrazellulären zum intrazellulären Raum und inadäquates „refilling“ des Intravasalkompartimentes durch interstitielle Flüssigkeit sind Faktoren für Hypotonien und Disäquilibrium der Dialysepatienten (40, 46). Durch kontinuierliche Messung des intravasalen Kompartimentes können diese Flüssigkeitsverschiebungen kontrolliert und die Ultrafiltrationsrate gesteuert und Hypotonien vermieden werden (62). T. Kenner maß 1977 in einer Studie kontinuierlich die Dichte des Blutes mittels des Prinzips eines mechanischen Oszillator: Er zeigte, daß diese Methode mit hoher Präzision die Dichte des Blutes und damit Flüssigkeitsverschiebungen im fließenden Blut von anästhesierten Tieren erfaßte (28). E. Mancini et al. entwickelten ein optoelektronisches Instrument, daß nicht invasiv während der Dialyse prozentuale Änderungen des Blutvolumens maß. Das Prinzip des Instrumentes basierte auf der Tatsache, daß Blut Licht absorbiert welches einen direkten Bezug zur Hämoglobinkonzentration hat (40). O. Aziz führte als erster die kontinuierliche IVV Messung bei der HD des Menschen durch (4). Mittels einer Vollblut- und Ultrafiltrationsmeßzelle, die parallel zum arteriellen Schenkel der künstlichen Niere geschaltet wurden zeigte er auf, daß die Beziehung zwischen Vollblutleitfähigkeit und Hämatokrit linear ist (4).

Die massive Reduzierung des Blutvolumens durch hohe Ultrafiltrationsraten ist nach Mancinis Ansicht eine Ursache der Hypotension während der Dialysebehandlung. Einen ähnlichen Ansatz hatte J.-P.P.M. de Vries in seiner Studie von 1992. Er nutzte nicht den absorbierten Anteil eines Lichtstrahls der durchs Blut geschickt wurde, sondern den reflektierten Anteil. Die Größe dieses Anteils korrelierte direkt mit dem Hämoglobingehalt des Blutes (75). Er entwickelte einen optischen Monitor, der es ermöglichte durch kontinuierliche Hämoglobinbestimmung mittels Lichtreflektion Blutvolumenänderungen zu erkennen und Hypotensionen bei der Dialyse zu vermeiden. Auch de Vries betonte, daß Änderungen im Blutvolumen eine Ursache für Hypotensionen sind und diese Änderungen anhand von Änderungen des Protein- oder Hämoglobingehaltes im Blut oder der Blutdichte zu erkennen wäre.

Ziel einer Studie von J.H. Meijer im Jahre 1989 war es, eine Methode zu präsentieren, die intra- und extrazelluläre Flüssigkeitsmengen maß und hieraus auf die transzellulären

Flüssigkeitsverschiebungen schloß. Die Methode nutzt die elektrische Leitfähigkeit von menschlichen Geweben und die unterschiedlichen Reaktionen vom Intrazellular- und Extrazellularraum auf verschiedene Frequenzen. Diese Technik wandten auch C.G. Olthoff (52) und J.-P.P.M. de Vries (76) an. Meijer postulierte, daß Flüssigkeitsverschiebungen vom Extrazellular- in den Intrazellularraum mögliche Ursachen für das Dysäquilibriumssyndrom bei Hämodialysepatienten sein könnten (46). Der Grund für die Flüssigkeitsverschiebung ist ein osmotischer Unterschied zwischen den Kompartments, welcher verursacht wird durch eine Verminderung der extrazellulären Konzentration von Harnstoff (46).

J.M. Roob beschreibt in seiner 1990 veröffentlichten Studie (63) eine Ultraschallmethode, die zur kontinuierliche Messung von Blutvolumenänderungen während der Hämodialyse dienen soll. Die Methode beruht auf dem Prinzip, daß die Schallgeschwindigkeit im Blut mit zunehmendem Gesamtproteingehalt ansteigt (65) und somit Proteinänderungen im Blut kontinuierlich erfaßt werden können. Diese Änderungen ermöglichen die Berechnung der relativen Blutvolumenänderung.

Schon im Jahr 1901 wurde von E. Reiß die Methode der Refraktometrie angewandt, um den Proteingehalt im Blutserum zu bestimmen (60). Er zeigte, daß der Proteingehalt im Serum den Hauptanteil des refraktometrischen Werts ausmacht. Die Refraktometrie beruht auf dem Prinzip der Lichtbrechung. Ein Lichtstrahl wird an der Grenze zu einem flüssigen Medium zum Teil reflektiert, zum Teil geht der Strahl durch das Medium hindurch und wird auf charakteristische Weise gebrochen. Diese Refraktion des Lichtstrahls verhält sich gesetzmäßig und ist für viele Medien, wie auch Gemischen, spezifisch (61).

E. Reiß kam zu dem Ergebnis, daß andere Stoffe als Protein im Blutserum in physiologischen Mengen mit der Proteinrefraktion nicht wesentlich interferieren. Harnstoff, Glukose, Lipide und Bilirubin können in pathologischen Situationen die Messung beeinflussen (75). In seiner Studie von 1985 kam O. Aziz zu dem Schluß, daß die Refraktionsmessung als Mittel benutzt werden kann, um in einem Plasmafiltrat die Änderung des Proteingehalts zu messen (3). Weiter führt er an, daß bis auf massive und rapide Änderungen der Zusammensetzung des Blutserums bei experimentellen Interventionen, die refraktometrischen Messungen auch von z.B. Lipiden oder Bilirubin nicht wesentlich negativ beeinflußt werden, da die Konzentration dieser Stoffe praktisch konstant ist oder sie sich in gleicher Proportion wie der Proteingehalt ändert.

Außerdem fand er eine Spezifität der Refraktion zur Proteinkonzentration und erkannte, daß sich Refraktion und Hämatokritwert gleichsinnig ändern (32). Er führte an, daß zu einer Verbesserung der Genauigkeit der refraktometrischen Messungen Glucosesensoren im Filtratstrom genutzt werden könnten (32).

Einen anderen Weg um das relative Intravasalvolumen auszurechnen wandte W. van Beaumont (1972) an. Er berechnete die relative Intravasalvolumenänderung anhand von Konzentrationsberechnungen des Hämatokrits und des Proteingehalt des Blutes.

Er kam zu dem Schluß, daß dies möglich sei, räumte aber ein, daß die prozentuale Änderung des Intravasalvolumens, wenn man sie anhand von Konzentrationsmessungen des Hämatokrits und des Proteingehaltes im Serum direkt errechnet, geringer ist als die tatsächliche Änderung in vivo. Er begründet dies mit dem Einstrom von Protein aus dem Extravaskularraum in das Blut. Um dies zu korrigieren benutzte er einen Proportionalitätsfaktor $[100 / (100 - \text{Hkt})]$ (6). Zu dem gleichen Ergebnis kam auch W. Heinrichs in seiner Studie von 1987. Er zeigte, daß Hämatokritwert und Gesamteiweißkonzentration den Flüssigkeitsverlust unterschätzen, da die Beziehung der Faktoren untereinander keine lineare Funktion ist (19). Dennoch sieht er eine signifikante Korrelation dieser Parameterveränderungen und einem Flüssigkeitsverlust (19). Auch andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß es durchaus möglich ist, Intravasalvolumenänderungen indirekt über Hämatokrit- und Proteinkonzentrationsänderungen zu berechnen (51).

Allen diesen oben erwähnten Studien und Methoden ist die Zielvorstellung gemeinsam, daß extreme Flüssigkeitsverschiebungen durch kontinuierliche Messung des intravasalen Kompartiments registriert und dadurch bedingte Hypotonien durch geeignete gegenregulatorische Maßnahmen vermieden werden könnten.

Die relative Veränderung des IVV wird in der hier vorliegenden Studie anhand von Konzentrationsänderungen des Hämatokrits (Hk) und des Proteins im Blut errechnet. Zur Kontrolle und zur Gewährleistung der kontinuierlichen IVV Minderung wurde bei einem Teil der Patienten eine kontinuierliche Refraktionsmessung durchgeführt.

1.4). Hormonale Reaktion bei Minderung des Intravasalvolumens

Eine positive Korrelation zwischen Blutvolumen und dem ANP und Adrenalin, sowie eine negative Korrelation zwischen Blutvolumen und Noradrenalin, Aldosteron, Renin und dem ADH wurde beschrieben (20).

Das ANP ist ein volumenaktives Hormon. Es wurde 1956 von Kisch in Myokardzellen von Meerschweinchen entdeckt (30) und 1974 von Huet und Cantin als ein Peptid identifiziert (22). De Bold et al. (8) beschrieb im Jahre 1981 an Ratten die biologische Funktion des Peptids : Es wirkt diuretisch und natriuretisch.

Später konnte das Peptid auch beim Menschen isoliert und synthetisiert werden. Die aktive Form des ANP besteht beim Menschen aus 28 Aminosäuren. In den Vorhofmyokardzellen wird eine aus 151 Aminosäuren bestehende Vorstufe synthetisiert, von der bei der Speicherung in spezifischen Granula und bei der exozytischen Freisetzung die Aminosäuren 1-123 abgespalten werden (77).

Sekretionsreiz des ANP ist die Dehnung der Vorhofmyokardzellen durch Anstieg des Vorhofvolumens durch Volumenexpansion. Das ANP wirkt einer intravasalen Volumenexpansion mit einer akuten Natriurese und Diurese entgegen und steigert die glomeruläre Filtrationsrate (15). Außerdem hemmt es die Synthese und die Freisetzung von Aldosteron (15) und ADH und bewirkt eine Volumenverschiebung in den extravasalen Raum (13). In klinischen Studien wurde eine erhöhte Konzentration von ANP bei chronisch Niereninsuffizienten gegenüber Gesunden aufgezeigt (58, 59, 64). Als Grund hierfür gilt die chronische Hypervolämie durch Ansammlung von Wasser und Natrium beim Patienten zwischen den Dialysen und einem daraus resultierenden erhöhten transmuralen Druck im Herzvorhof (58, 64). Als zweite mögliche Ursache wird der veränderte Metabolismus des ANP bei chronisch Niereninsuffizienten aufgrund einer Abnahme der Nierenparenchymfunktion diskutiert (58, 59).

Der ANP Wert beim Menschen wird durch Hypertension, Ödeme, Schwangerschaft, Volumenbelastung (43), kardialer Status und auch Alter (64) beeinflusst. Aufgrund der engen Korrelation des ANP Spiegels mit dem Intravasalvolumen wurde vorgeschlagen, diese Spiegel bei Dialysepatienten zur Aufdeckung von Überwässerungen zu bestimmen (10).

Das BNP wurde zuerst im Schweinehirn (71) und dann auch im Schweineherz (1) identifiziert. Später konnte es, mit Hilfe der entschlüsselten DNA-Sequenz der BNP Vorstufe, aus dem menschlichen Herzventrikel isoliert (72) und dessen Aminosäuresequenz bestimmt werden (27). Die Vorstufe des wirksamen BNP hat 108 Aminosäuren (72), das eigentliche Peptid hat 28 Aminosäuren, welche den Aminosäuren 77-108 der Vorstufe entsprechen (22).

Es wird, im Gegensatz zum ANP, vorwiegend im Herzventrikel sezerniert (47), hat aber nicht nur homologe Sequenzen im Vergleich zum ANP, sondern auch ähnliche periphere und zentrale Wirkungen (14). Die diuretische und hypotensive Wirkung ist geringer als beim ANP (25) und der Plasmaspiegel niedriger (48). Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz ist aber der BNP-Spiegel gegenüber Gesunden erhöht (31, 24).

Endothelin (ET) ist ein vasokonstriktorisches Peptid, bestehend aus 21 Aminosäuren (45). Es wurde entdeckt und isoliert in einer Kultur von Gefäßendothelzellen eines Schweines (78). Weitere Analysen des Genoms von menschlichem Endothelin beschrieben drei Isoformen des Endothelins : ET-1, ET-2 und ET-3 (22). ET-1 ist identisch mit dem menschlichem Endothelin. Weiterführende Experimente zeigten, daß alle drei Isoformen in verschiedenen Mengen und auch in unterschiedlichen Geweben und Zellen produziert werden und zwar nicht nur in Zellen des Gefäßsystems, sondern auch in Neuronen, Nebenniere und Niere (44). ET-1, welches in der vorliegenden Studie untersucht wurde, wird ausschließlich von Endothelzellen produziert (45).

Wichtigste biologische Funktion des Peptids ist die Vasokonstriktion. Es kann, abhängig von der Konzentration im Plasma und der Dichte der Rezeptoren für ET-1 an der Gefäßmuskulatur, vasodilatatorisch wirken (45). Volumenexpansion resultiert in einem Anstieg des Plasmaspiegels von ET-1, der direkten Bezug zum gleichzeitigen Anstieg des Blutdrucks hat, was die Vermutung zuläßt, daß dieser Blutdruckanstieg ein Sekretionsreiz für das Endothelin darstellen kann (67). Ebenso kann eine Abnahme des IVV zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von ET-1 führen (67). Diese Erkenntnis bestätigt die Hypothese, daß ET-1 beiträgt zum Zusammenspiel von IVV und der Gefäßwand (67). Auf den Plasmaspiegel von Endothelin hat das Alter und Geschlecht der Patienten keinen Einfluß (68). Wohl aber fand man erhöhte Plasmaspiegel von ET-1 bei Hypertonikern (68) und bei dialysepflichtigen Patienten (50).

Die Struktur des Vasopressins, dem antidiuretischen Hormon (ADH) wurde 1954 vom amerikanischen Biochemiker V. du Vigneaud geklärt und synthetisiert (73). Zuvor hatten schon im Jahre 1895 die englischen Physiologen G. Oliver und E.A. Schaefer einen Stoff mit blutdruckerhöhender Wirkung in der Hypophyse entdeckt, dessen antidiuretischen Effekt von den Klinikern F. Farini (Venedig) und R. von den Velden (Düsseldorf) unabhängig voneinander 1913 gefunden wurde (73).

Das ADH besteht aus 9 Aminosäuren und wird im Hypothalamus in Neuronen von verschiedenen Kernen produziert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert (33). Dort wird es bei Bedarf in die umliegenden Blutgefäße sezerniert. Der wichtigste Sekretionsreiz für das Hormon ist der Anstieg des osmotischen Drucks des Blutes, der von Rezeptoren im Hypothalamus registriert wird (73). Die bedeutendsten Wirkungen sind Kontraktion aller Gefäße (73) und Erhöhung der Rückresorption von Wasser in der Niere (73). Die Höhe des Plasmaspiegels von ADH unterliegt einer großen individuellen Variation (20). Bei hämodialysepflichtigen Patienten ist er im Vergleich mit Gesunden (2, 69), aufgrund der ebenfalls erhöhten Plasmaosmolalität erhöht (12). Geringe Volumenänderungen bei den Patienten während der Hämodialyse haben keinen Einfluß auf den ADH Spiegel, wohl aber die Abnahme der Osmolalität, die einen Abfall des Spiegels bewirkt (12). Sind Volumenänderungen aber so bedeutend, daß sie mit einer Hypotension einhergehen, so kommt es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels des ADH (18, 53).

1905 wurde das Adrenalin (AD) von Fürth und Abel, Takamine und Aldrich und Stolz und Dakin isoliert, dessen Struktur geklärt und auch synthetisiert (33). 1945 wurde dann von Holtz, Credner und Kronenberg das Noradrenalin (NAD) entdeckt. Wegen ihrer Grundstruktur, dem Brenzkatechin, werden diese beiden Hormone als Katecholamine (KAT) bezeichnet. Synthetisiert werden die KAT nicht nur im Nebennierenmark (NNM), sondern auch im Gehirn, im chromaffinen Gewebe und an den Nervenendigungen des Sympathicus (33). Sie sind in unwirksamer Form in den Zellen des NNM in membrangebundenen Granula gespeichert und können sowohl auf physikalischem, wie auch auf chemischem oder neuralem Wege freigesetzt werden. Während das Sympathische Nervensystem ständig eine geringe Menge NAD freisetzt, schüttet das NNM die Hormone erst auf eine Reizung des Sympathicus hin aus. Es wird aber auch eine stetige basale Sekretion der KAT vom NNM diskutiert. Ein Rückkopplungsmechanismus auf neuralem und humoralem Wege steuert auch die KAT Sekretion. Inaktiviert werden die KAT durch Wiederaufnahme in die Granula der Nervenendigungen oder indem sie durch die Enzyme Katecholamin-O-Methyltransferase und Monoaminoxidase zu Vanillinmandelsäure abgebaut und ausgeschieden werden.

AD und NAD haben gleichsinnige, aber auch gegensinnige Wirkungen, die sich Dosis abhängig ändern können.

AD steigert die Pulsfrequenz, das Minutenvolumen und den systolischen Blutdruck, senkt aber den peripheren Widerstand. NAD beeinflusst das Minutenvolumen nicht, senkt die Pulsfrequenz und steigert den peripheren Widerstand und damit den diastolischen Blutdruck (33). Gleichsinnig wirken die KAT auf die Niere, indem sie die Hämodynamik der Nieren beeinflussen und so indirekt die Nierenfunktion ändern. Bei der Hämodialyse des Menschen wurde eine positive Korrelation von Blutvolumen und AD und eine inverse Korrelation von Blutvolumen und NAD festgestellt (20). Die Katecholaminkonzentrationen unterliegen einer großen Variationsbreite (20).

Das proteolytische Enzym Renin wird vorwiegend am vaskulärem Pol der Glomeruli gebildet und kann auch aus Nierengewebe extrahiert werden (33). Es verläßt die Niere bei Bedarf auf dem Blut-, Lymph- oder Urin-Weg. Renin spaltet im Blutplasma vom Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I ab, welches wiederum vom im Plasma vorhandenen *converting enzyme* in das aktive Oktapeptid Angiotensin II umgewandelt wird. Dieses ist stark vasokonstriktorisch, und bewirkt einen Anstieg des peripheren Widerstandes und somit des Blutdruckes. Auch bewirkt Angiotensin II eine Freisetzung von Aldosteron. Renale und extrarenale Faktoren beeinflussen die Produktion und Sekretion von Renin. Für die renale Regulation gibt es zwei Theorien. Die Barorezeptoren-Theorie, die davon ausgeht, daß ein Druckabfall von Rezeptoren in der Wand der afferenten Glomerulus-Arteriole registriert wird und so die Renin-Produktion steigert. Die Macula densa-Theorie sieht Veränderungen der Urinzusammensetzung im distalen Tubulus als Ursache für Veränderungen der Renin-Produktion; hierbei würden die Macula-densa Zellen als Chemorezeptoren fungieren, die Natrium-Veränderungen registrieren können. Hyponatriämie führe dann zur Reninausschüttung.

Das Aldosteron (ALD) ist ein Steroid, dem Cortisol ähnlich, das seinem Namen aufgrund einer Aldehyd-Gruppe bekam. Es wird in der äußeren Schicht der Nebennierenrinde, der *zona glomerulosa*, gebildet. Die Sekretion wird hauptsächlich durch Veränderungen des Natrium- und Kaliumgehaltes des Blutes und durch das zirkulierende Volumen beeinflusst. Die Niere spielt dabei eine wichtige Rolle, da sie bei Hyponatriämie Renin produziert und somit die Bildung von Angiotensin II unterstützt, welches die Aldosteron-Sekretion erhöht (73).

Bei erhöhtem Kaliumgehalt im Blut wird die Sekretion von ALD direkt gesteigert (73). Ebenso steht die Ausschüttung von ALD unter Kontrolle der Hormone des

Hypophysenvorderlappens. An Glucuronsäure gebunden wird das ALD und seine Metaboliten im Harn ausgeschieden. Die wichtigste Wirkung von ALD ist die Minderung der Natrium- und die Steigerung der Kaliumausscheidung durch die Niere. In den distalen *tubuli contorti* wird Natrium rückresorbiert, wobei Natrium gegen Kalium ausgetauscht wird.

Somit wirkt das sogenannte Renin-Aldosteron-System (RAS) blutdrucksteigernd und regulierend auf den Elektrolythaushalt. Wie bei den KAT besteht ein grosser Unterschied zwischen den individuellen Anfangswerten von Renin und ALD (20). Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Werten von ALD und Renin (20).

Das Cortisol ist das wichtigste von der Nebennierenrinde des Menschen produzierte Steroidhormon, dessen Gruppe sich dadurch kennzeichnet, daß sie aus einem Pregnanskelett von 21 Kohlenstoffatomen und wenigstens 3 Sauerstoffatomen besteht (73). Es ist dem Cortison ähnlich. Es wird vermutet, daß es die aktive Form von Cortison ist (73). Cortisol wird in den beiden Innenschichten der Nebennierenrinde produziert und ist im Plasma zu 90% an ein Alpha-Globulin gebunden und liegt nur zu einem kleinen Teil in freier und somit dialysierbarer Form vor. Das Cortisol ist ein Glucocorticoid, hat aber auch mineralcortioide Eigenschaften, die aber weit unter der des ALD stehen. Die Wirkung auf den Stoffwechsel ist katabol, die Gluconeogenese wird gefördert, die glomeruläre Filtration wird gefördert (33). Somit steht auch Cortisol im Zusammenhang mit Volumenveränderungen und Blutdruckregulation.

1.5). Fragestellung

Ziel der Studie war einen Zusammenhang zwischen einem thermischen Energieflusses vom Dialysat zum Blut des Patienten während der Dialyse und der Änderung des IVV zu erfassen. Alle oben erwähnten Hormone reagieren direkt oder indirekt auf Volumenänderungen im Intravasalraum und wirken mit bei der Kreislaufregulation des Menschen. Speziell bei der Hämodialyse des Menschen, wo in kurzer Zeit eine deutliche Volumenreduzierung erzielt wird, bewirken diese Hormone im Zusammenspiel mit anderen Faktoren eine Aufrechterhaltung des Blutdrucks. Die Hormonkonzentrationsänderung wurde erfaßt und in Zusammenhang mit der IVV Änderung analysiert.

2) Material und Methodik :

2.1). Patienten

An dieser Studie, die von der Kommission für Ethik in der medizinischen Forschung am 22.3.1994 genehmigt worden ist, nahmen 28 Patienten mit chronischer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz teil (13 w, 15 m, Alter $55,4 \pm 18,3$ Jahre). Sie wurden vorher in schriftlicher und mündlicher Form über Ablauf, Bedeutung und Ziel der Studie aufgeklärt und die Einwilligung wurde von den Patienten schriftlich erteilt. Die Diagnose, die zur Entwicklung der terminalen Niereninsuffizienz führte war in 14 Fällen chronische Glomerulonephritis, in 10 Fällen diabetische Nephropathie, 3 Patienten waren an Reflux-Nephritis erkrankt, 1 Patient hatte eine Analgetika-Nephropathie.

Die Patienten waren durchschnittlich seit 26,1 .Monaten in chronischer Hämodialysebehandlung (mindestens seit 1, längstens seit 74 Monaten). Die medikamentöse Therapien der Patienten wurden während der Studie beibehalten. Nicht erlaubt war eine Begleittherapie mit Antihypotonika. Die Patienten durchliefen in randomisierter Reihenfolge 3 unterschiedliche thermische Behandlungsregime. Es wurden 84 Dialysen gemessen, in die Auswertung kamen 76 Dialysen, 8 Messungen während der Dialysen wurden wegen technischer Probleme abgebrochen.

Um die Vergleichbarkeit der Stoffwechselsituation der Patienten zu gewährleisten wurden nur Dialysen mit 48 Stunden interdialytischem Intervall in die Auswertung aufgenommen.

Bei einer Stichprobe von 15 dieser Patienten (9 w, 6 m, Alter $54,6 \pm 13,9$ Jahre) wurden pro Dialyseregime jeweils eine Refraktionsmessung durchgeführt. Die Messung erfolgte im Zeitraum von Dialysebeginn bis 180 Behandlungsminuten , um eine Vergleichbarkeit zwischen den Dialysen von unterschiedlicher Dauer zu erhalten. Von den gemessenen 45 Dialysen kamen 44 in die Auswertung, eine Messung wurde aufgrund technischer Probleme abgebrochen.

2.2). Dialyseregime :

Während der Studie wurden drei verschiedene Dialyseregime angewand.

- „Hypertherm“: Bei diesem Regime wurde dem Patienten 40 kJ/h pro 70 kg KG zugeführt.
- „Hypotherm“: Hierbei wurde dem Patienten 100 kJ/h pro 70 kg KG entzogen .
- „Isotherm“: Es wurde die anfängliche Körpertemperatur des Patienten konstant gehalten.

Die Regelung und die Erfassung des thermischen Energieflusses wurde vom Bluttemperaturmonitor (BTM) (Fa. Fresenius AG, Deutschland) übernommen.

Der BTM wurde entwickelt, um kontinuierlich die Blut- bzw. Körpertemperatur unter definierten Wärmeströmen zwischen Dialysat und Blut des Patienten zu erfassen und zu regulieren (55). Die Patienten wurden unter der Bedingung eines positiven Wärmeflusses, eines negativen Wärmeflusses und der Vorgabe der Konstanterhaltung der Körpertemperatur in randomisierter Reihenfolge dialysiert. Der BTM wurde auch schon in anderen Studien angewandt, um die thermische Energiebilanz und die Körpertemperatur zu erfassen (34).

Der BTM mißt nicht invasiv die Temperatur im arteriellen und venösen Teil des Blutschlauchsystems und errechnet unter Kenntnis des Blutflusses die thermische Energiebilanz (Abbildung 1).

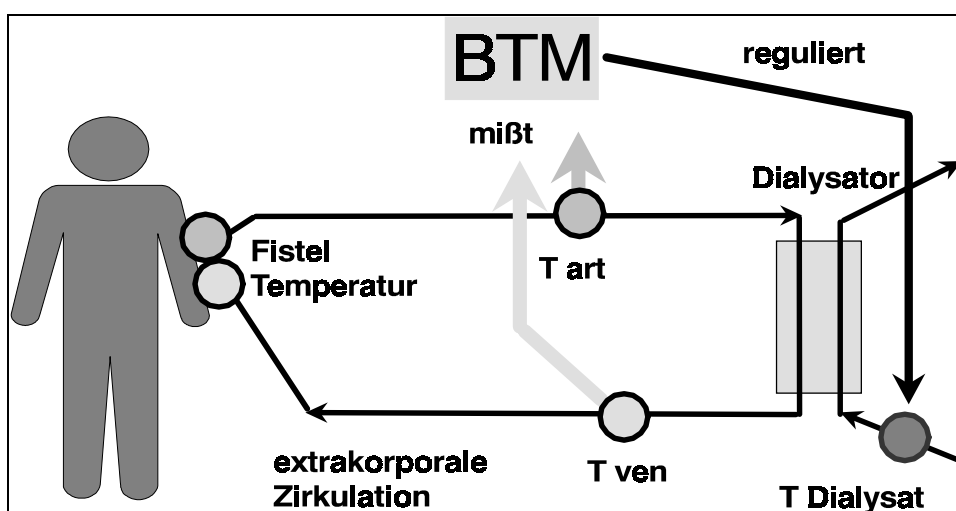


Abb. 1: Schema der BTM-Funktionsweise

2.3). Dialyseverfahren :

Die Dialysen wurden mit dem Dialysegerät der Serie 2008 E der Fa. Fresenius durchgeführt. Es wurde ein dampfsterilisierter Polysulfon-Dialysator der Fa. Fresenius verwendet (F8HPS, 1,8 qm Oberfläche). Als Schlauchsysteme dienten die dampfsterilisierten Fabrikate FA 124 (arteriell) und FV 127 (venös) der Fa. Fresenius (Ø 8mm). Die arteriellen und venösen Nadeln waren von der Fa. Bionic GmbH, Deutschland (Ø 1,6 mm/16 G). Bei der Dialyse wurde als Säurekomponente D210 und als Bikarbonatkomponente D200 (Fa. Fresenius AG, Deutschland) verwendet (Zusammensetzung in mmol/l: Natrium 138,00, Kalium 3,00, Calcium 1,75, Magnesium 0,50, Chlorid 115,50, Bicarbonat 28,00, Acetat 2,00). Die Dialysen erfolgten unter Na-Adaptation, d.h. die Na-Konzentration im Dialysat lag 2 mmol/l über der initialen Konzentration im Serum des Patienten. Die Dialysezeit betrug im Durchschnitt $247,8 \pm 42,6$ min, die durchschnittliche Ultrafiltration $0,16$ ml/min/kgKG. Die Dialysezeit der Refraktionsstichprobe betrug $237,95 \pm 42,74$ Minuten, die Ultrafiltration war dort $0,15 \pm 0,06$ ml/min/kgKG. Während der ganzen Dialysezeit betrug der Dialysatfluß 500 ml/min und der Blutfluß lag bei durchschnittlich $215,3 \pm 19,6$ ml/min. Für die Antikoagulation wurde unfraktioniertes Heparin verwendet und die Dosis wurde individuell festgelegt. Initial erhielten die Patienten 1000 IE Heparin, anschließend wurden 500-1250 IE/h gegeben. 20 Minuten vor Therapieende wurde die Gabe von Heparin beendet.

2.4). Filtratgewinnung :

Das Plasmafiltrat wurde kontinuierlich aus dem arteriellen Schenkel des extrakorporalem Blutsystems über einen Mikrofilter gewonnen.

In diesem Filter befanden sich 11 Filtrationskapillaren (Enka Plasmaphan P1 LX, innerer Durchmesser 330 µm, Wandstärke 150 µm, Länge 35 cm, Porengröße 0.4 - 0.6 µm, Fa. Meise, Deutschland), die am Ende verschlossen sind und frei im Blutstrom schwimmen. Über ein Y-Stück, das mit einem Standard Luer-Konnektor abschließt, werden die Kapillaren aus dem Schlauchsystem herausgeführt. Die Filtration erfolgt ins Innere der Kapillaren.

Vor Beginn der Dialyse wurde der Mikrofilter mit 5 ml 96 %igen Alkohol gespült, um die Durchgängigkeit der Poren zu gewährleisten. Über eine Roller-Pumpe (Ismatec SA MS Reglo, Fa. Ismatec, Deutschland) wurde das Filtrat in eine Tropfkammer geleitet, um so einen gleichmässigen Filtratfluß zum Refraktometer und die elektromechanische Entkoppelung der Patienten zu gewährleisten.

Von der Tropfkammer wurde das Filtrat mit einer Flußgeschwindigkeit von 0.2 ml/min in die Küvette eines Differentialrefraktometers geleitet (Knauer Differential Refraktometer 98.00, Fa. Knauer, Deutschland) und nach Passage der Küvette verworfen. Die Leitungen, die vom Mikrofilter zur Tropfenkammer und von dort zum Refraktometer führten, waren handelsübliche Perfusorleitungen (Fa. B. Braun Melsungen AG, Deutschland), die vor jeder Messung erneuert wurden. Der schematische Aufbau der Filtratgewinnung ist in Abbildung 2 dargestellt.

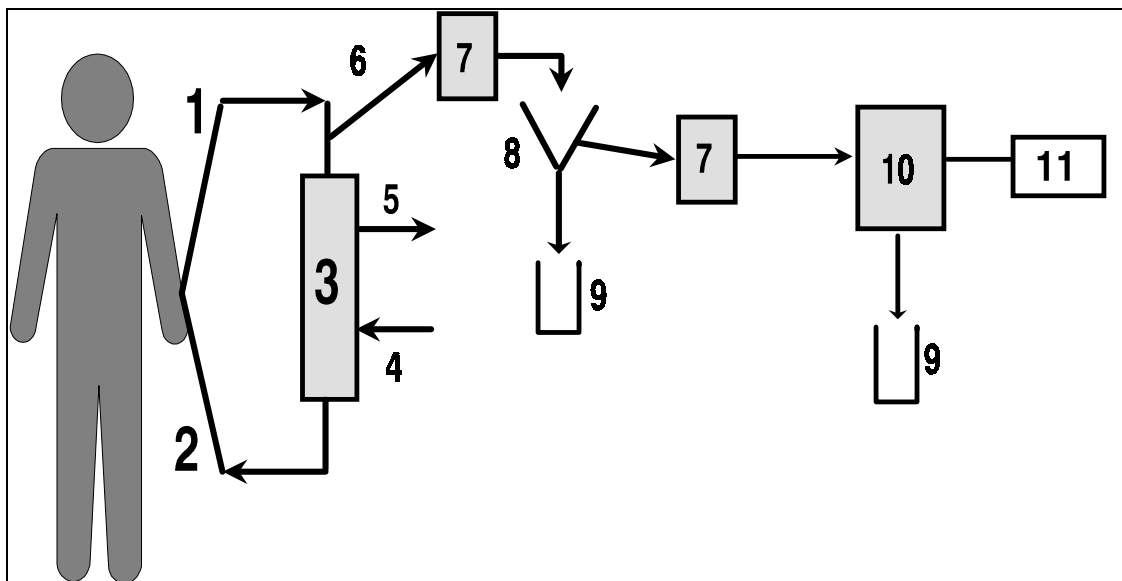


Abb. 2: Schema der Filtratgewinnung

In der Abbildung 2 bedeuten:

1: arterielles Schlauchsystem; **2:** venöses Schlauchsystem; **3:** Dialysator; **4:** Dialysatzufluß; **5:** Dialysatabfluß; **6:** Mikrofilter; **7:** Rollerpumpe; **8:** Tropfkammer; **9:** Sammelgefäß; **10:** Refraktometer; **11:** Display.

Der Refraktometer wandelt einen durch das Plasmafiltrat gebrochenen Lichtstrahl in elektronische Signale um, die auf einem digitalen Display angezeigt werden. Ändert sich die Brechkraft des Filtrates, änderte sich gleichsinnig die Werte der digitalen Anzeige, so daß man auf eine Zunahme oder Abnahme der Brechkraft, bedingt durch Konzentrationsänderungen, schliessen kann. Vor Beginn der Messung wurde der Refraktometer mit einer isotonischen 0,9%-NaCl-Lösung auf den Null-Wert abgeglichen. Nach Ende der Messungen wurden die Küvetten des Refraktometers mit destilliertem Wasser gespült und gereinigt. Das schematische Prinzip der Refraktometrie ist in Abbildung 3 dargestellt.

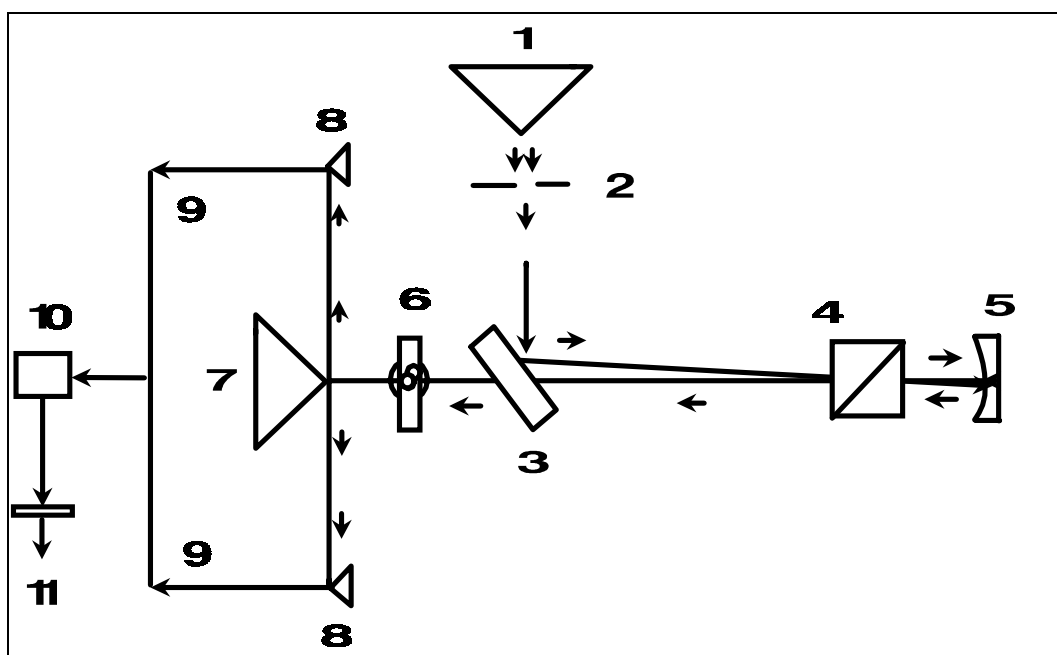


Abb. 3: Prinzip der Refraktometrie

In der Abbildung 3 bedeuten:

- 1:** Lichtquelle; **2:** Lichtschranke; **3:** Semipermeabler Spiegel; **4:** Küvette; **5:** Konkaver Spiegel; **6:** Nullabgleich; **7:** Prisma; **8:** Photodiode; **9:** Elektr. Spannung; **10:** Verstärker; **11:** Analoganzeige

2.5) . Klinisch- chemische Parameter :

Bei allen Dialysen wurde am Anfang und am Ende Blutproben in 10 ml Serum-Monovetten und 6 ml EDTA-Monovetten aus dem arteriellen Schenkel des extrakorporalen Systems genommen. Anhand dieser Proben wurden folgende Parameter bestimmt: Protein gesamt, Albumin, IgG, IgM und Hämatokrit bestimmt. Die Methoden entsprachen den optimierten Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (Tabelle 1).

Parameter	Methode	Gerät/Firma
Protein gesamt	Biuret	Hitachi747/BM
Albumin	Elektrophorese	Fraktoscan/Olympus
IgG	Nephelometrie	BNA/Behring
IgM	Nephelometrie	BNA/Behring
Hämatokrit	Widerstandsmessung	MAX-M/Coulter

Tabelle 1

Bei den Dialysen mit Refraktionsmessung wurden zusätzlich 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Dialysebeginn Blutproben entnommen und an diesen Zeitpunkten die gleichen Parameter im Filtrat bestimmt. Hierzu wurde das aus dem Refraktometer herausgeleitete Filtrat 10 Minuten (5 Minuten vor bis 5 Minuten nach Zeitpunkt der Blutentnahme) mit einer Geschwindigkeit von 0,2 ml/min in einer 10 ml Serum-Monovette gewonnen. Um zu überprüfen, ob die Filterqualität über den gesamten Versuchszeitraum konstant blieb wurden Filter- und Serumparameter miteinander verglichen. Weiterhin wurden mittels der auskultatorischen Methode nach Riva - Rocci - Korotkow der Blutdruck jeweils vor und nach der Dialyse gemessen, ebenso die Herzfrequenz mittels Palpation der Arteria radialis.

Für die Bestimmung der Hormonkonzentrationsveränderungen wurden am Anfang und am Ende der Dialyse Blutproben aus dem arteriellen Schenkel des extrakorporalen Blutsystems in jeweils zwei 10 ml EDTA-Monovetten, die 500 µl des Proteinasehemmstoffes Aprotinin (Trasylol) enthielten, entnommen.

Nach Abnahme wurden die Proben bei +4 C° und mit 2000 g für 20 Minuten zentrifugiert. Das Plasma wurde bei -80 C° eingefroren. Später wurde es im endokrinologischen Labor des Klinikums der Universität Marburg mittels C18 Sep-Pak Kartuschen (Fa. Millipore Corporation, Milford) extrahiert und durch handelsübliche Radioimmunassays der Hormongehalt nach Herstellerangaben bestimmt (Endothelin, ANP und ADH: Radioimmunassays der Fa. Nichols Institute Diagnostica GmbH, Deutschland, BNP Fa. Immundiagnostik GmbH, Deutschland, AD und NAD: mittels HPLC, Fa. Chromsystems, Deutschland). Renin wurde durch einen radioisotopen Assay der Fa. Nichols Institute Diagnostica GmbH, Deutschland, ALD durch einen Radioimmunoassay (Fa. Serono Diagnostica GmbH, Deutschland), COR durch ein Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay (Fa. Abbott GmbH, Deutschland) erfaßt.

Die Berechnung der relativen IVV-Änderung erfolgte über die relative Konzentrationsveränderungen vom Hkt und vom Protein im Serum. Die relative IVV-Änderung wurde mit der entsprechenden Hormonkonzentrationsänderung verglichen.

2.6) Statistische Auswertung :

Zur statistischen Berechnung wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Werte benutzt. Zur Berechnung von Korrelationen wurde der Produktmomentkorrelationstest angewandt. Errechnete Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die Varianzanalyse wurde bei Darstellung des Zusammenhanges der prozentualen Hormonkonzentration zur IVV Änderung angewendet. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei einem $p < 0.05$.

3). Ergebnisse

Bei 76 Dialysen wurde die relative IVV-Änderungen anhand von Protein- und Hämatokritwerten erfaßt und mit den Hormonkonzentrationsänderungen verglichen.

In die Berechnung von Refraktion und Filtratwerten kamen 42 von 45 Dialysen, da bei 2 Dialysen (jeweils hypertherme Dialysen) nach 120 Minuten der Mikrofilter okkludierte und 1 Dialyse wegen technischer Probleme abgebrochen werden mußte. Somit konnten bei 14 hyper-, 15 hypo- und 15 isothermen Dialysen die Protein- und Hämatokritwerte zur Berechnung der IVV-Änderung gemessen und bei 42 Dialysen mit den Refraktionswerten verglichen werden.

Das Ultrafiltrationsvolumen aller ausgewerteten Dialysen betrug im Mittel 34,87 ml/kg KG. Getrennt nach Gruppen waren es bei der hyperthermen Dialyse 31,32 ml/kg KG, bei der hypothermen Dialyse 36,75 ml/kg KG und bei der isothermen Dialyse 36,53 ml/kg KG. In der Varianzanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ultrafiltrationswerten der Gruppen.

3.1). Filterqualität :

Um zu überprüfen, ob der Proteingehalt im Filtrat dem im Serum entsprach, wurde eine Korrelation des Proteingehaltes im Blut mit dem Wert des Proteingehaltes im Filtrat zum selben Meßzeitpunkt erstellt.

Im Serum stieg die Proteinkonzentration von $62,68 \pm 4,41$ g/l auf $66,17 \pm 5,64$ g/l im Zeitraum von 30 Minuten nach Dialysebeginn bis 180 Minuten nach Beginn. Im selben Zeitraum stieg die Proteinkonzentration im Filtrat von $62,73 \pm 4,07$ g/l auf $66,86 \pm 5,04$ g/l. Proteinkonzentration im Blut und im Plasmafiltrat korrelierten signifikant (Korrelation $r = 0,910$; $p < 0,001$) (Abbildung 4).

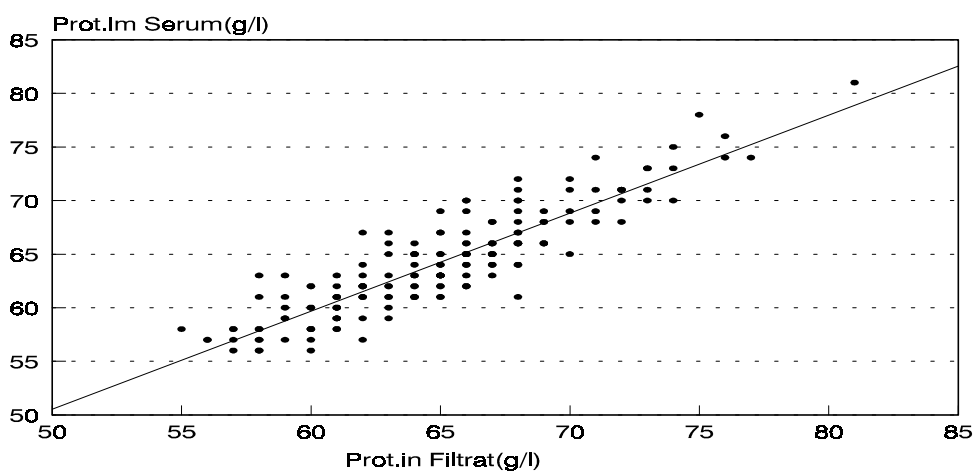


Abb. 4: Korrelation von Proteinwerten im Plasmafiltrat und im Serum

Zur Sicherung und Überprüfung der Filterqualität wurde die Konzentrationsdifferenz zwischen Serum und Filtrat von Eiweißkörpern unterschiedlicher Molekulargröße im Verlauf verglichen. Die Differenz der Proteinkonzentration zwischen Blut und Filtrat stieg vom Zeitpunkt 30 Minuten bis 120 Minuten an und sank zum Ende der Meßperiode.

Es wurde zu jedem Zeitpunkt mehr Protein im Filtrat gemessen als im Serum und die Differenz war bis auf den Zeitpunkt 30 Minuten signifikant (Abbildung 5; Tabelle 2).

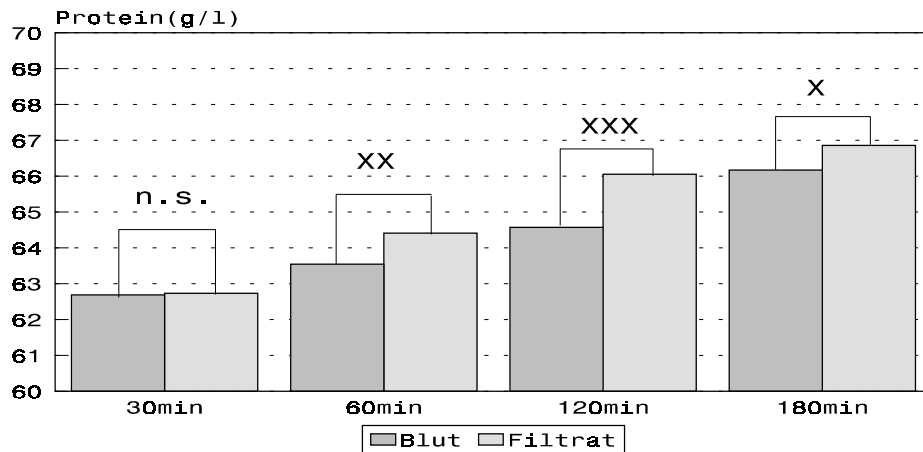


Abb. 5: Proteinkonzentrationsdifferenz zwischen Filtrat und Blut
(x = $p \leq 0,05$ / xx = $p \leq 0,01$ / xxx = $p \leq 0,001$)

Beim Albumin wurde eine höhere Konzentration im Serum als im Filtrat gemessen und der Unterschied war an jedem Meßzeitpunkt signifikant (Abbildung 6; Tabelle 2).

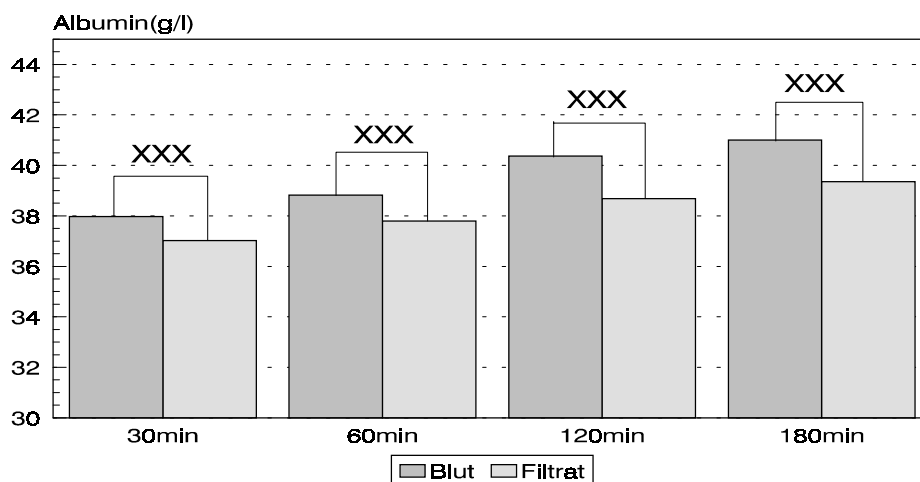


Abb. 6: Albuminkonzentrationsdifferenz zwischen Filtrat und Blut
(xxx = $p \leq 0,001$)

Bei IgG und IgM wurde auch an jedem Meßzeitpunkt eine signifikant höhere Konzentration im Serum gemessen als im Filtrat (Abbildung 7; Tabelle 2).

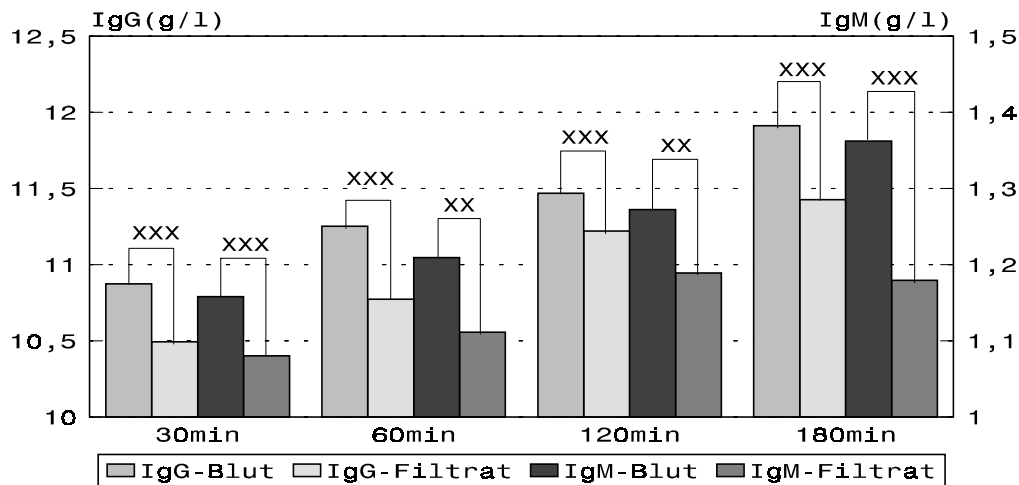


Abb. 7: IgG/IgM-Konzentrationsdifferenz zwischen Filtrat und Blut
(xx = $p \leq 0,01$ / xxx = $p \leq 0,001$)

Die Werte verstehen sich als Mittelwert mit Standardabweichung. Der p-Wert ist mit dem Wilcoxon-Test errechnet. Im einzelnen wurden für diese Parameter folgende Werte gemessen (Tabelle 2).

g/l	Protein	Albumin	IgG	IgM
30'	Blut 62,68 ±4,36	37,98 ±5,01	10,87 ±2,28	1,16 ±0,72
	Filtrat 62,73 ±4,02	37,02 ±4,85	10,49 ±2,18	1,08 ±0,67
	p ≤ n. s.	0,001	0,0001	0,0001
60'	Blut 63,55 ±4,37	38,82 ±4,67	11,25 ±2,28	1,21 ±0,73
	Filtrat 64,41 ±4,27	37,80 ±4,35	10,77 ±2,19	1,11 ±0,70
	p ≤ 0,01	0,0005	0,0001	0,001
120'	Blut 64,57 ±4,28	40,36 ±5,43	11,47 ±2,33	1,27 ±0,77
	Filtrat 66,05 ±4,26	38,68 ±4,52	11,22 ±2,34	1,19 ±0,73
	p ≤ 0,001	0,0001	0,0002	0,005
180'	Blut 66,17 ±5,64	41,00 ±5,47	11,91 ±2,57	1,36 ±0,77
	Filtrat 66,86 ±5,04	39,36 ±4,91	11,43 ±2,55	1,18 ±0,69
	p ≤ 0,05	0,0001	0,0001	0,0001

Tabelle 2

3.2). Mittelwertsverläufe der Refraktionsmessung

Die Refraktion aller 42 ausgewerteten Dialysen, errechnet als Mittelwert, zeigte vom Zeitpunkt 30 Minuten an, der als Nullpunkt (= 0 mV) gesetzt wurde, einen kontinuierlichen Anstieg auf $7,08 \pm 6,10$ mV bis zum Zeitpunkt 180 Minuten. Der Proteingehalt im Blut stieg im selben Zeitraum um $3,71 \pm 2,93$ g/l an und korrelierte mit der Refraktion ($r=0,34$, $p=0,014$). Der Hämatokrit (Hk) stieg um $1,74 \pm 1,24$ % (Korrelation zur Refraktion: $r=0,23$, $p=0,074$; Abbildung 8; Tabelle 3).

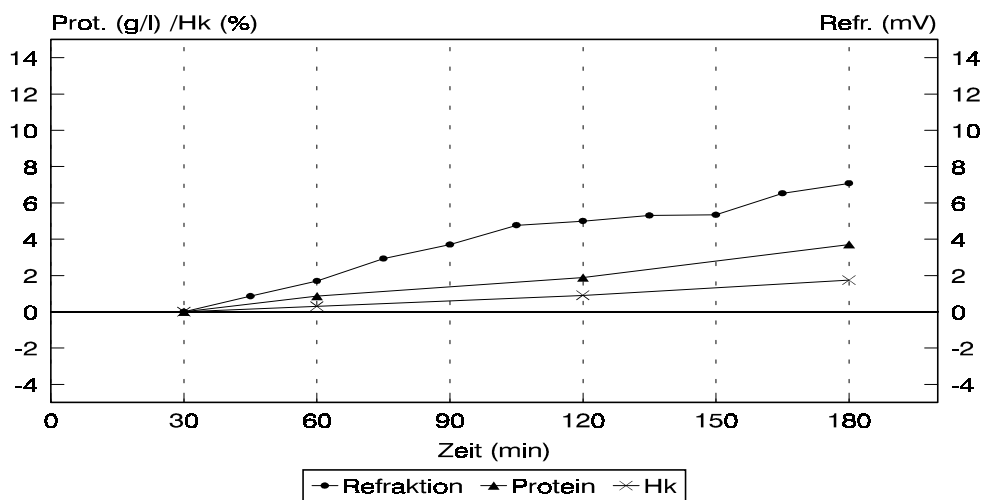


Abb. 8: Mittelwertsverläufe des Anstiegs von Refraktion, Protein im Blut und Hämatokrit

Zeitpunkt (min)	Refraktion (mV)	Protein (g/l)	Hämatokrit (%)
30	0	0	0
60	$1,70 \pm 2,90$	$0,87 \pm 1,88$	$0,30 \pm 0,89$
120	$5,00 \pm 4,85$	$1,89 \pm 2,07$	$0,91 \pm 0,97$
180	$7,08 \pm 6,10$	$3,71 \pm 2,93$	$1,74 \pm 1,24$

Tabelle 3

3.3.1). Intravasalvolumen

Zum Zeitpunkt 0 Minuten wurde das Intravasalvolumen (IVV) aller Patienten gleich 100 % gesetzt. Die der Hämatokritsteigerung entsprechenden IVV-Änderung wurde nach folgender Formel berechnet :

$$V(1) \cdot Hk(1) = V(2) \cdot Hk(2), \text{ umgewandelt zu } V(2) = V(1) \cdot Hk(1) / Hk(2).$$

Wobei gilt : V(1) : IVV bei 0 Minuten (=100%)

Hk(1) : Hämatokritwert bei 0 Minuten in %

V(2) : geändertes IVV zu einem bestimmten Zeitpunkt in %

Hk(2) : Hämatokritwert zum untersuchten Zeitpunkt in %

Analog wurde mit der Proteingehaltsänderung verfahren.

3.3.2). Intravasalvolumen und Refraktion

Um eine Vergleichsmöglichkeit mit den gemessenen Refraktionswerten zu erhalten, wurde hier das IVV zum Zeitpunkt 30 Minuten gleich 100 % gesetzt.

Auf der Grundlage der Hämatokritänderung errechnet, sank das IVV bis zum Zeitpunkt 180 Minuten auf $94,3 \pm 3,6$ %. Die Proteinänderung als Rechengrundlage ergab ein IVV nach 180 Minuten von $94,5 \pm 4,1$ %. Beide IVV-Werte sind Mittelwerte aller in die Auswertung genommenen 42 Dialysen mit Refraktionsmessung (Abbildung 9).

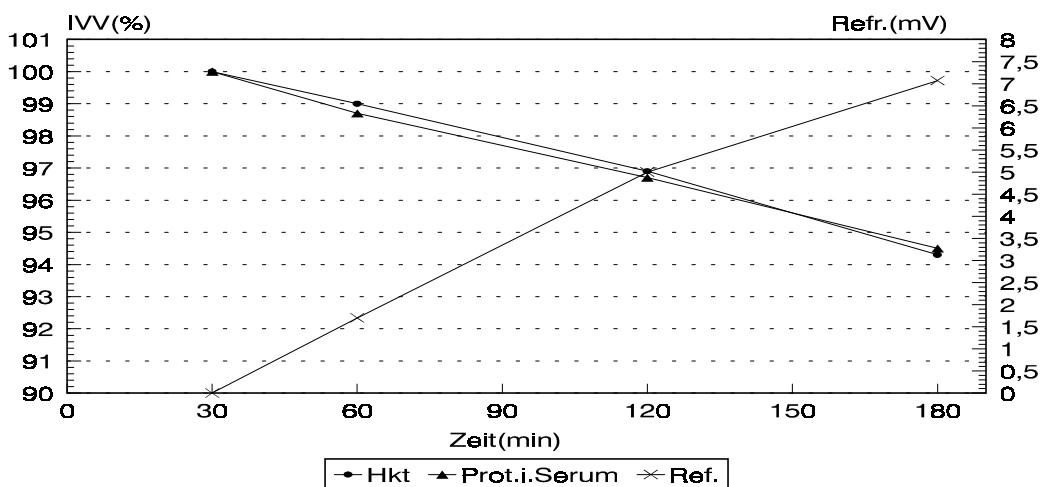


Abb. 9: IVV-Veränderung und Refraktometrie

Die beiden IVV-Kurven wurden auf der Rechengrundlage der Hämatokrit- und Proteinwertänderung gemittelt und auf die Refraktion bezogen. Hierbei zeigte sich, daß eine Refraktionsänderung von 1mV im Mittel aller Zeitpunkte einer prozentualen IVV-Änderung von 0,72 % entsprach (Tabelle 4).

Zeit	30 min	60 min	120 min	180 min	
IVV - Änderung Protein	0	1,43	3,23	5,81	%
IVV - Änderung Hk	0	1,08	3,17	5,98	%
IVV - Änderung Mittelwert: x	0	1,26	3,2	5,90	%
Refraktion	0	1,78	5,12	7,19	mV
x/Refraktion	0	0,71	0,63	0,82	% / mV

Tabelle 4

3.4). Intravasalvolumen und thermischer Energiefluß

Den kumulativen Energiefluß über den Dialysator bei den drei verschiedenen Dialyseregimen zeigt die Abbildung 10.

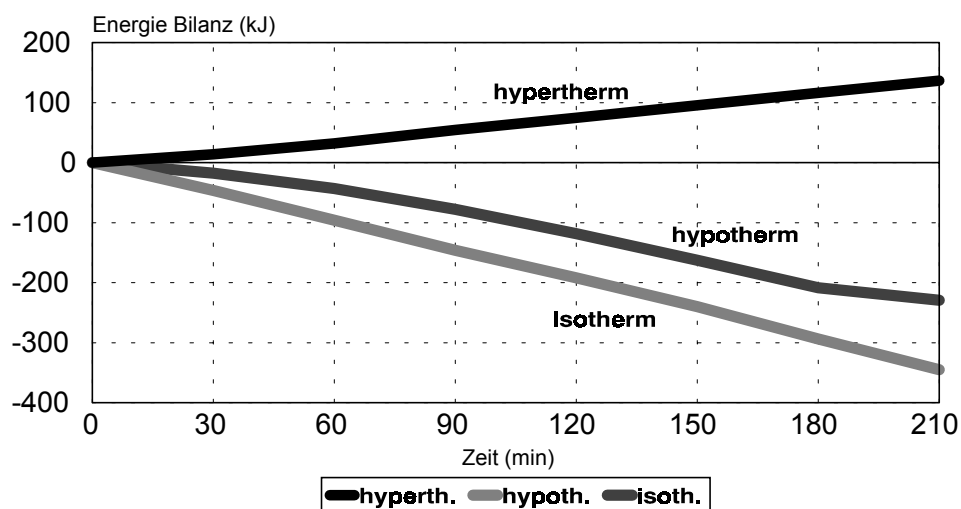


Abb. 10: Kumulativer Energiefluß

Bei den drei Dialyseregimen mit unterschiedlichem thermischen Energiefluß ergaben sich die in Tabelle 5 aufgeführten Mittelwerte. Für die Refraktion beziehen sich die Werte auf die Änderung der Anfangswerte im Verlauf von 180 Minuten nach Dialysebeginn und auf die Stichprobe der Patienten (n=42), bei denen eine Refraktionsmessung durchgeführt wurde (Abbildung 11). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten beim Meßzeitpunkt 180 Minuten, getrennt nach den verschiedenen Regimen.

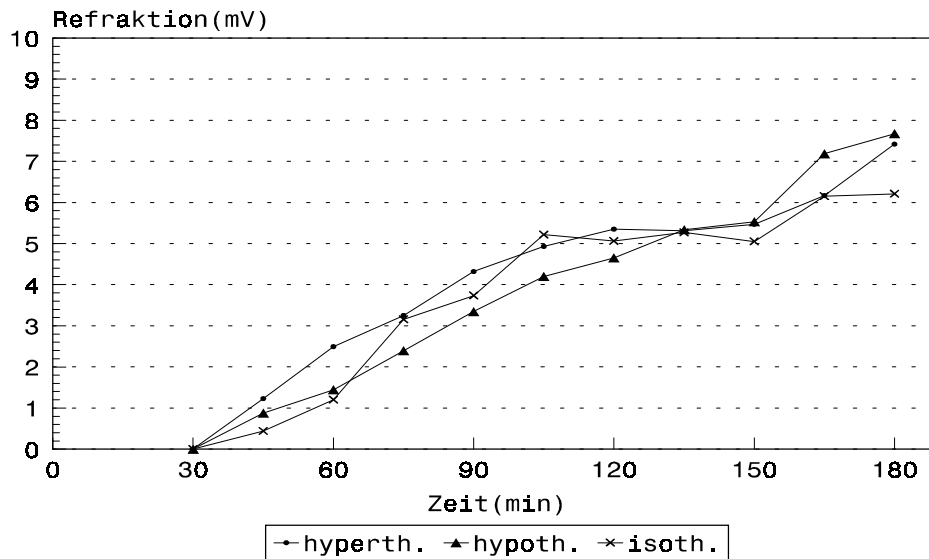


Abb. 11: Refraktionskurven nach Regimen getrennt

	hypertherm	hypotherm	isotherm
Refraktion (mV) (n=42)	7,42 ±3,44	7,67 ±6,18	6,21 ±7,28
delta Hk (%) (n=76)	2,41 ±2,58	2,20 ±2,38	2,06 ±2,19
delta Protein (g/l) (n=76)	6,66 ±8,26	6,49 ±5,33	6,39 ±5,28

Tabelle 5: Endwerte für Refraktion, Hämatokrit und Proteinveränderung nach 180 Minuten

Bei den Werten von Hk (Abbildung 12) und Protein (Abbildung 13) sind es die Werte bezüglich der Änderung der Ausgangswerte am Ende aller in die Auswertung aufgenommener Dialysen (n=76).

Auch zwischen den Endwerten des Hk, aufgespalten nach unterschiedlicher thermischer Belastung, gab es statistisch gesehen keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 12).

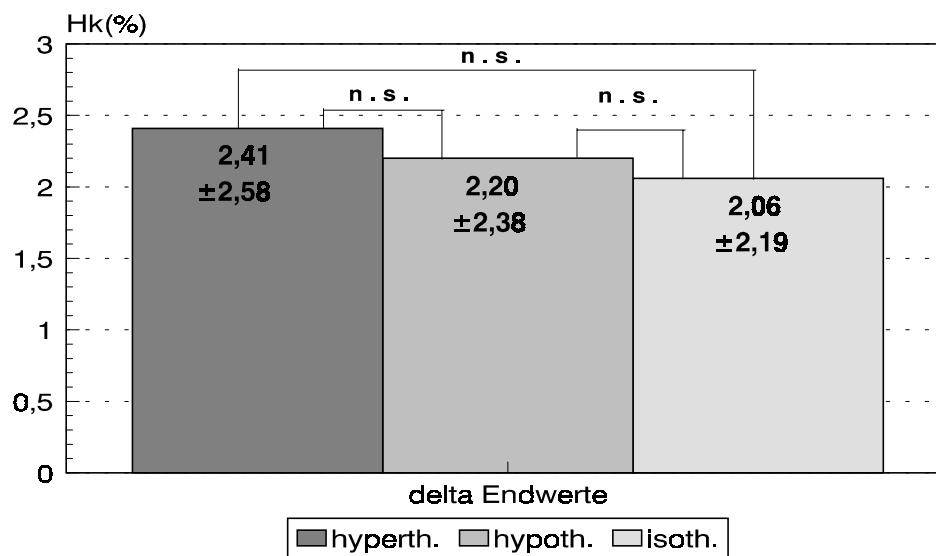


Abb. 12: Delta Endwerte Hk nach Regimen getrennt

Und auch die Endwerte des Proteingehaltes im Blut wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (Abbildung 13).

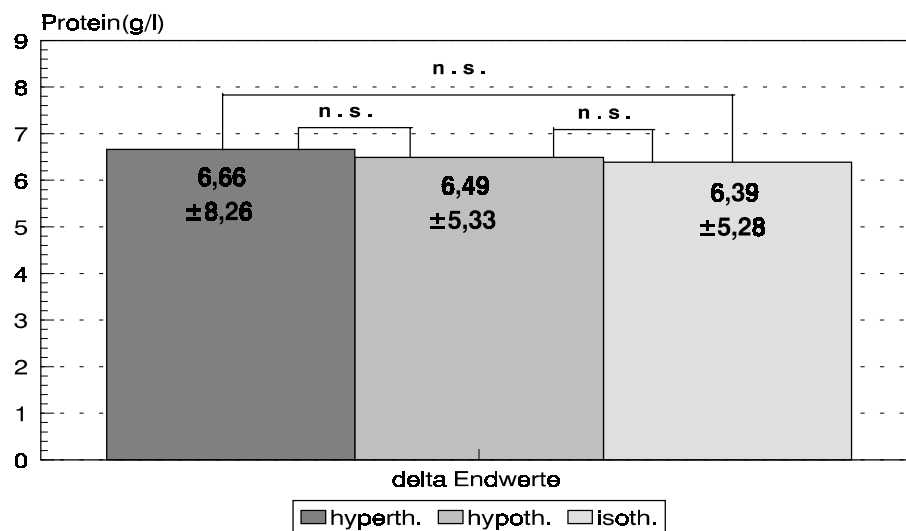


Abb. 13: Delta Endwerte Protein nach Regimen getrennt

Die IVV-Veränderungen, errechnet nach oben genannter Formel (für Hk und Protein) und abgeleitet nach 3.3.2 in Abhängigkeit von den Dialyseregimen stellt sich wie folgt dar (Abbildung 14, Tabelle 6).

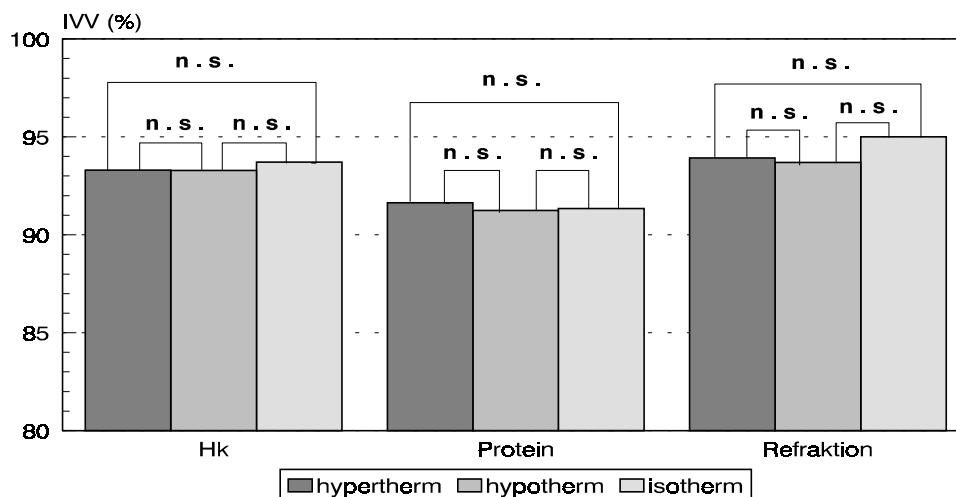


Abb. 14: IVV Änderung nach Regimen getrennt

Statistisch ergab sich bei den einzelnen Parametern zwischen den verschiedenen Regimen kein signifikanter Unterschied gemäß dem Wilcoxon-Test.

% IVV	IVV nach Hk (n=76)	IVV nach Protein im Serum (n=76)	IVV nach Refrak- tion (n=42)
hypertherm	93,30 ± 7,21	91,63 ± 10,55	93,93 ± 3,10
hypotherm	93,28 ± 6,80	91,25 ± 6,91	93,69 ± 5,56
isotherm	93,71 ± 6,72	91,35 ± 6,65	95,01 ± 6,55
Mittelwert	93,44 ± 6,89	91,40 ± 8,08	94,21 ± 0,57
Wilcoxon Test			
hyperth./hypoth.	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.
hyperth./isoth.	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.
hypoth./isoth.	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.

Tabelle 6

3.5). Intravasalvolumen und Hormonkonzentrationsänderungen

Bei Errechnung der IVV-Änderung anhand der Hämatokrit- und Proteinänderung nach oben genannter Formel (siehe 3.3), ergab sich für das Kollektiv aller 76 gemessenen Dialysen folgende Mittelwerte :

Der Hämatokrit stieg von $28,38 \pm 5,38$ % zu Beginn der Dialyse auf $30,37 \pm 6,23$ % am Ende der Dialyse. Das daraus errechnete IVV sank auf $93,44 \pm 6,89$ %. Der Proteingehalt im Blut stieg von $62,31 \pm 10,65$ g/l auf $68,66 \pm 13,15$ g/l. Demnach sank das IVV auf $91,40 \pm 8,08$ % (Abbildung 15, 16).

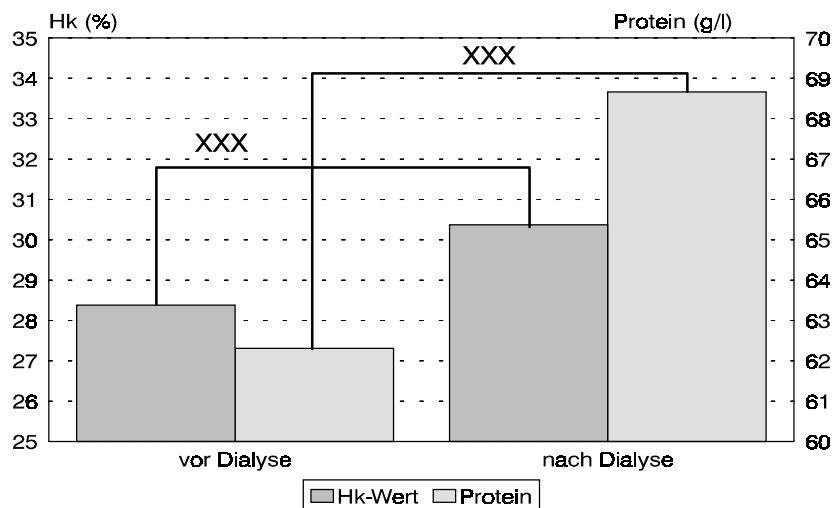


Abb. 15: Hk-/Proteinwerte vor/nach Dialyse. xxx = $p \leq 0,001$.

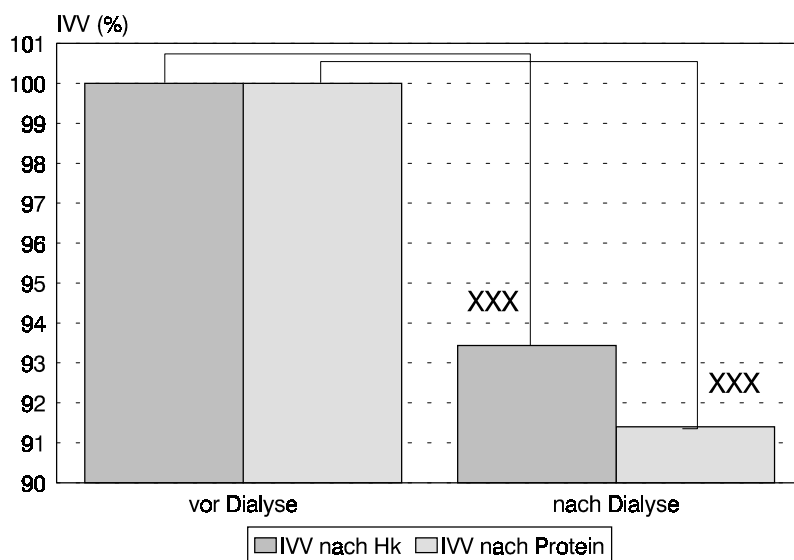


Abb. 16: IVV-Änderung nach Hk-/Proteinwerten. xxx = $p \leq 0,001$.

Die IVV-Minderung errechnet aus der Hämatokritänderung und aus der Proteinkonzentrationsänderung korrelierten miteinander ($r=0,73$; $p<0,001$). Die prozentuale Änderung des IVV wurde nach der Größe der IVV-Änderung in vier Kategorien eingeteilt: bis 6 %, 12 %, 18 % und bis zu 24 % Minderung. Die dazugehörigen Mittelwerte der Hormonkonzentrationsänderungen ergaben für das ANP folgende Graphiken (Abbildungen 17, 18; Tabelle 7).

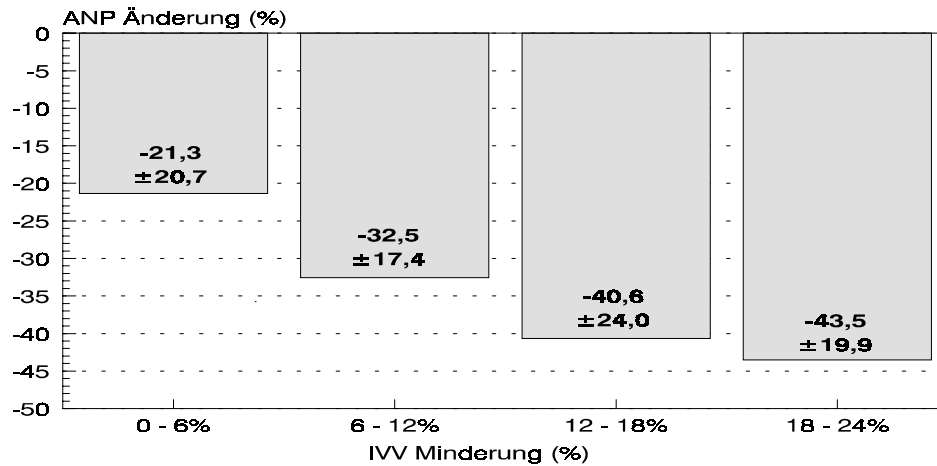


Abb. 17: ANP/IVV nach Hk

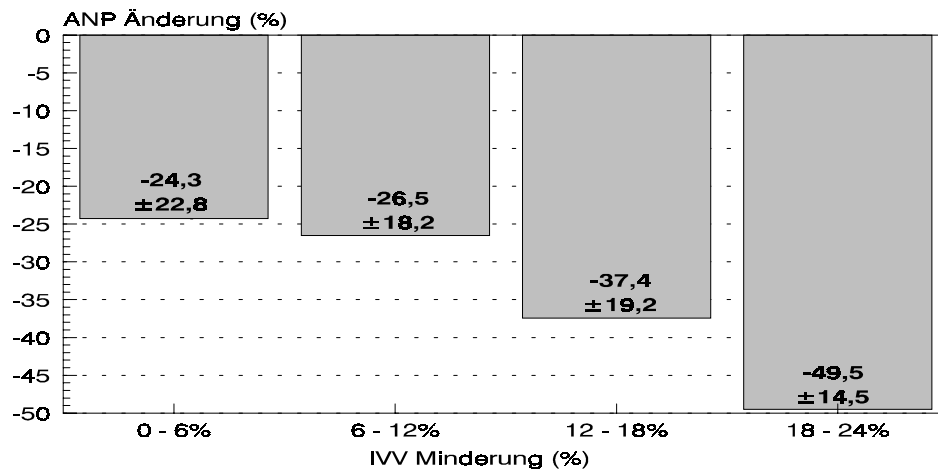


Abb. 18: ANP/IVV nach Protein

Die Hormonkonzentrationsänderungen für das BNP bezüglich der vier IVV-Kategorien sehen graphisch folgendermassen aus (Abbildungen 19, 20; Tabelle 7):

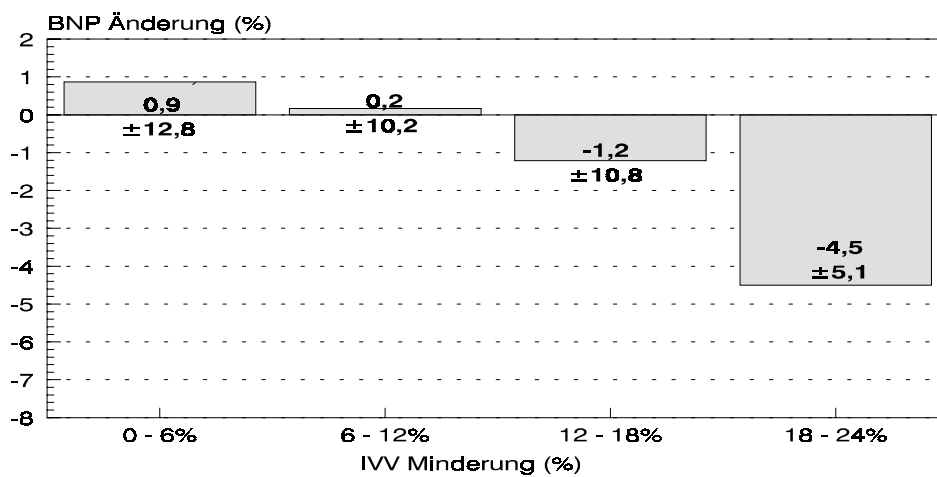


Abb. 19: BNP/IVV nach Hk

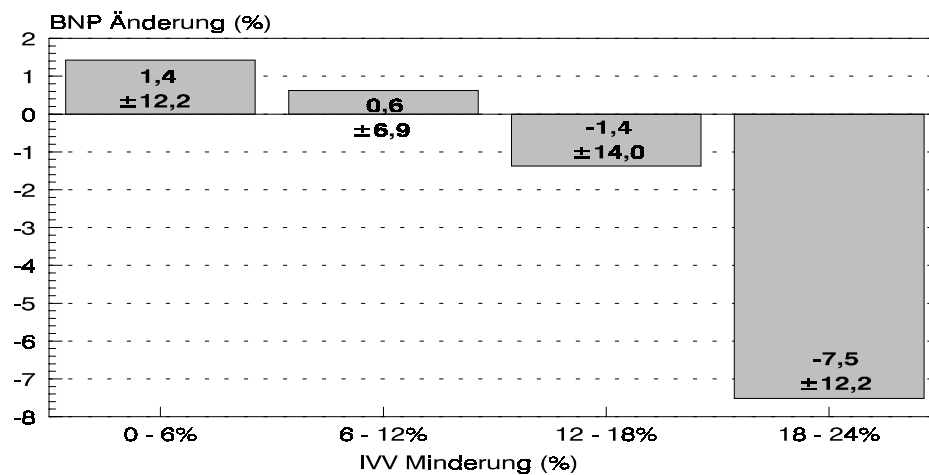


Abb. 20: BNP/IVV nach Protein

Für die Hormone wurden folgende Mittelwerte der prozentualen Konzentrationsänderung gemessen (Tabelle 7):

%-Werte	ANP	BNP	ADH	ET	AD	NAD	RE	ALD	COR
IVV% Hk 100-95 %	-21,3 ±20,7	0,9 ±12,8	-17,1 ±2,0	-22,3 ±12,2	31,7 ± 89,3	-20,0 ±32,4	37,5 ±91,5	-26,6 ±29,2	-12,8 ±55,4
94-89 %	-32,5 ±17,4	0,2 ±10,2	-12,5 ±1,6	-22,1 ±14,6	82,6 ±132,0	-5,0 ±51,1	29,2 ±60,5	-23,5 ±38,9	-18,6 ±38,9
88-83 %	-40,6 ±24,0	-1,2 ±10,8	6,2 ±1,5	-18,5 ±19,5	-0,3 ± 39,9	21,3 ±48,8	52,0 ±69,0	-5,2 ±41,5	-20,4 ±21,7
82-77 %	-43,5 ±19,9	-4,5 ±5,1	-31,1 ±0,8	-23,0 ±10,5	20,5 ±124,4	-4,6 ±41,1	22,9 ±19,9	-51,2 ±16,9	-24,2 ±2,4
Varianz Analyse	p < 0.05	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
IVV%Prot 100-95 %	-24,3 ±22,8	1,4 ±12,2	-14,5 ±40,3	-20,1 ±15,1	109,5 ±154,3	-28,8 ±40,6	6,3 ±40,6	-24,7 ±32,2	-19,9 ±36,5
94-89 %	-26,5 ±18,2	0,6 ±6,9	-10,7 ±30,8	-23,9 ±18,5	47,9 ±113,4	-3,4 ±56,6	4,3 ±55,9	-40,4 ±24,1	-9,2 ±51,9
88-83 %	-37,4 ±19,2	-1,4 ±14,0	-5,0 ± 25,2	-23,4 ±10,9	42,4 ±70,5	-5,1 ±20,3	78,4 ±83,1	-4,0 ±37,4	-27,2 ±27,2
82-77%	-49,2 ±14,5	-7,5 ±12,2	11,7 ±65,1	-24,1 ±15,1	38,1 ±106,3	27,7 ±53,5	59,1 ±58,4	-9,4 ± 37,3	-17,8 ±10,6
Varianz Analyse	p < 0,01	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tabelle 7

Allein bei den Werten des ANP gab es bei der Varianzanalyse signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Kategorien. Bei den anderen Werten gab es keine Signifikanz.

3.6). Blutdruckverhalten und Herzfrequenz

Es wurden jeweils Mittelwerte der systolischen (sys), diastolischen (dia) und mittleren arteriellen (MAD) Blutdrücke vor und nach der HD errechnet (Tab. 8). Mittels Wilcoxon-Test wurden die Ergebnisse der unterschiedlichen Dialyseregime gesamt auf Signifikanz geprüft. Es zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten vor und nach Dialyse. Ebenso wurde mit den Ergebnissen der Herzfrequenzmessungen verfahren (Tab. 9). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der HF vor und nach Dialyse.

mmHg	hypertherm	hypotherm	isotherm	gesamt
RR sys vor HD	129 ± 16	142 ± 20	141 ± 23	137 ± 20
RR sys nach HD	123 ± 21	142 ± 28	141 ± 19	135 ± 23
RR dia vor HD	67 ± 6	77 ± 5	75 ± 8	73 ± 6
RR dia nach HD	65 ± 7	77 ± 8	72 ± 6	71 ± 7
MAD vor HD	88 ± 9	98 ± 9	97 ± 7	94 ± 8
MAD nach HD	84 ± 9	98 ± 8	97 ± 7	93 ± 8

Tabelle 8

l / min	hypertherm	hypotherm	isotherm	gesamt
HF vor HD	69 ± 6	77 ± 10	77 ± 9	74 ± 3
HF nach HD	73 ± 8	75 ± 10	81 ± 10	76 ± 9

Tabelle 9

4). Diskussion

Die unterschiedlichen thermischen Energieflüsse im extrakorporalem System erbrachten keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Refraktion und der Verminderung des Intravasalvolumens (Abb. 14, Tab. 6). Da zudem bei moderater Ultrafiltration die IVV-Minderung nur gering war (<10 %), bestand keine Notwendigkeit des Körpers für Kreislaufreaktion im Sinne der Wärmeschocktheorie. Hiernach wäre es, wie bei der Studie von Gotch dargestellt (33), bei deutlicher IVV-Minderung zunächst zur Vasokonstriktion, Minderung der Hautdurchblutung und des Wärmeverlustes und somit zu einer Erhöhung der Körpertemperatur gekommen. Diese hätte letztendlich eine Vasodilatation und ein Absinken des peripheren Widerstandes bewirkt und wäre in einer Hypotension gemündet. Hierauf wäre es dann zu Kreislaufgegenregulationsmechanismen gekommen, wie zum Beispiel Hormonausschüttung.

Die geringe Ultrafiltrationsrate könnte somit die nicht signifikanten Unterschiede bei den Hormonreaktionen in der vorliegenden Studie bezüglich der unterschiedlichen thermischen Energieflüsse im extrakorporalem System erklären (Tab. 7).

Die Methode Proteinkonzentrationen mittels Refraktometrie zu bestimmen ist erprobt (61) und der Zusammenhang zwischen Proteinkonzentration und Plasmavolumen gilt als gesichert.

Der zur Überprüfung der Filterqualität gemessene Vergleich von Proteinkonzentration im Blut und im Filtrat zeigte eine gute Korrelation (Abb. 4; $n=60$; $r=0,91$). Dies erlaubt exakte Rückschlüsse von Änderungen der Proteinkonzentration im Filtrat auf Änderungen der Proteinkonzentration im Serum und somit auf IVV Änderungen.

Die Tatsache, daß zu jedem Meßzeitpunkt mehr Protein im Filtrat als im Serum gemessen wurde (Abb. 5) läßt sich dadurch erklären, daß trotz Heparinisierung der Patienten in der Plasmamonovette Gerinnungsprozesse abgelaufen sind. Der bei der Gerinnung gebildete Thrombus enthielt alle für diesen Prozeß notwendigen Proteine und er wurde im Laufe der Blutprobenverarbeitung abzentrifugiert. Somit fehlen bei den Proteinkonzentrationswerten des Serums der Anteil dieser an der Gerinnung beteiligter Proteine.

In den Proberöhrchen des Filtrats jedoch liefen solche Gerinnungsprozesse nicht ab, da die großen Moleküle der Blutgerinnungskaskade wie z.B. Fibrinogen nicht durch die Poren (Grösse: $0,4 - 0,6 \mu\text{m}$) des Mikrofilter gelangten. Ohne Beteiligung des Fibrinogen ist ein Gerinnungsprozeß nicht möglich.

Daher waren bei den Proteinkonzentrationswerten der Filtratproben die Werte der Proteine enthalten, die sonst an der Gerinnung beteiligt sind und, wie bei den Serumproben, abzentrifugiert werden. Die Annahme, daß Gerinnungsprozesse zu einer Differenz zwischen den Serumproben und den Filtratproben bezüglich der Proteinkonzentrationen geführt haben, wird dadurch bestärkt, daß bei Proben, bei denen eine längere Zeitspanne zwischen der Entnahme und der Verarbeitung gelegen hatte, eine grössere Differenz beim Proteingehalt im Serum und im Filtrat aufwiesen. Davon betroffen waren die Proben der Meßzeitpunkte 60 und 120 Minuten. Denn bei diesen Proben konnte es, begünstigt durch eine längere Liegezeit bis zur Verarbeitung im Labor im verstärkten Maße zu Gerinnungsprozessen im Serum kommen. Die längeren Liegezeiten waren einerseits bedingt durch unterschiedliche Abtransportzeiten der Proben, aber auch durch unterschiedliche Verarbeitungszeiten im Labor.

Albumin (MG: 66000 Dalton) gelangte ebenso wie das Fibrinogen nicht vollständig durch die Poren des Filters (Siebkoeffizient kleiner 1). Daher war der gemessene Albumingehalt im Filtrat stets geringer als der im Serum (Abb. 6).

Gleichermaßen wurden auch das IgG und IgM durch die Poren des Mikrofilters zurückgehalten, was den stets niedrigeren Gehalt dieser Parameter im Filtrat gegenüber dem im Serum erklärt (Abb. 7). Die genaue refraktometrische Bestimmung der Proteinkonzentrationsänderung im Filtrat ist aber möglich, weil die Siebkoeffizienten der Substanzen konstant sind.

Daher ist es theoretisch möglich, anhand der Refraktionsmessung über die Art und den Verlauf der IVV Änderung eine Aussage zu machen.

Die Mittelwertskurve der Refraktion zeigt von 30 bis 180 Minuten nach Beginn der Dialyse einen gleichmässigen Anstieg (Abb. 8). Gleichsinnig stiegen auch die Kurven von Hkt ($r=0,23$; $p=0,074$) und Protein ($r=0,34$; $p=0,014$) im Serum. Der gleichmäßige Anstieg der Refraktionskurve zeigt somit, daß in dem Patientenkollektiv dieser Studie das IVV linear abnimmt, so daß Kompensationsmechanismen zur Gegenregulation zur IVV Abnahme frühzeitig und kontinuierlich greifen konnten. Dies zu dokumentieren war die Absicht der Refraktionsmessung. Das kontinuierliche Absinken des IVV könnte Ausdruck der konstanten Ultrafiltration sein. Bei einem Dialyseregime mit intermittierender, gepulster Ultrafiltration hätte das Profil der IVV Abnahme anders ausgesehen, da dieses von der Ultrafiltrationsrate abhängt (70).

Die anhand der Formel errechneten IVV Veränderung bezüglich Hkt und Protein verliefen nahezu gleich (Abb. 9; Korrelation: $r=0,55$; $p < 0,001$). Parallel stieg der Wert der Refraktion, als Ausdruck der Veränderung des IVV.

Das ANP fiel signifikant und reagierte damit auf die IVV Änderung (Abb. 17, 18). Die Einteilung der IVV Änderung in Kategorien zeigte, daß geringe IVV Minderung auch geringere Minderung des ANP Spiegels zur Folge hat. Deutlich wurde ebenso, daß je größer die IVV Minderung ist, desto grösser ist auch die prozentuale Abnahme des ANP Spiegels. Der Plasmaspiegel des ANP nimmt signifikant ab, da das IVV sinkt und damit auch der rechte Vorhofdruck im Herzen abnimmt und somit der Sekretionsreiz zur ANP-Ausschüttung verloren geht. Dieser Zusammenhang wurde schon in einer anderen Studie beschrieben (79).

Diese Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Volumenbelastung der Dialysepatienten und deren Plasmaspiegel von ANP.

Die Patienten kommen unterschiedlich hydriert zur Dialysebehandlung und haben dadurch einen erhöhten ANP Spiegel (59, 64). Durch die Entwässerung und die damit korrigierte Hypervolämie während der Dialyse (54), und nur zu einem geringen Anteil durch die Abfiltration über den Dialysator (64, 11), nimmt der ANP Wert ab, er erreicht aber dennoch nicht den Normalwert, wie auch eine andere Studie zeigte (59).

Der BNP Spiegel verhält sich ähnlich (Abb. 19, 20), jedoch war die Reaktion des BNP Spiegels, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer anderen Studie (7), wesentlich geringer als die des ANP Spiegels. Dieses Ergebnis entspricht der Tatsache, daß die Plasmaspiegel von ANP und BNP positiv miteinander korrelieren (47). Der Spiegel des BNP sinkt stark bei großer IVV Minderung, was zeigt, daß durch die IVV Minderung auch der Druck im rechten Herzventrikel abgenommen hat.

Das läßt den Schluß zu, daß eine gemäßigte IVV Minderung (hier <10%) und moderate Ultrafiltration eine Antwort der auf Volumenminderung reagierenden Hormone ANP und BNP hervorruft. Die schon früher beschriebene große Variabilität der ANP und BNP Plasmaspiegel bei Hämodialysepatienten (53) spiegelt sich auch hier in der großen Standardabweichung wieder (Tab. 7).

Von den übrigen gemessenen Hormonen (ET, ADH, KAT, ALD, COR, RE) ist bekannt, daß deren Plasmaspiegel zwischen Hämodialysepatienten sehr variabel ist (20). Daher sind auch hier die gemessenen Standardabweichungen sehr groß (Tab. 7). Die Serumspiegel dieser Hormone ändern sich während der Dialysebehandlung nicht signifikant (Tab. 7), wenn man deren Konzentrationsänderungen im Verlauf zunehmender IVV Minderung betrachtet.

Dieses Ergebnis kann dadurch erklärt werden, daß die IVV Minderung (hier <10%) zu gering war, um eine Gegenregulation bezüglich der Kreislaufsituation durch die Hormone hervorzurufen. Dies wird auch belegt durch die Herzfrequenz, die nicht signifikant von 74 ± 8 auf 76 ± 9 Schläge pro Minute anstieg und durch den mittleren arteriellen Blutdruck, der stabil blieb (94 ± 8 mm/Hg vor Dialyse; 93 ± 8 mm/Hg nach Dialyse). Betrachtet man das Verhalten des ADH während einer Dialysebehandlung, so wird deutlich, daß der ADH Spiegel sich im Verlauf einer Dialyse nicht signifikant ändert (2). Volumenveränderungen ohne Hypotension haben keinen Einfluß auf die ADH Freisetzung, wohl aber wenn Hypotension die Volumenänderung begleitet (12).

Hier jedoch waren selbst die größeren IVV Minderungen nicht groß genug, um den Blutdruck zu beeinflussen und die Ausschüttung von ADH zu stimulieren.

Die bei Hämodialysepatienten erhöhten Spiegel von ET im Plasma (50) sind hier (Tab. 7) bei allen IVV Kategorien während der Dialyse gesunken. Dies entspricht dem Ergebnis anderer Studien (50), die diese Tatsache damit erklärten, daß bei Verwendung von sogenannten high-flux Membranen, zu denen auch die in dieser Studie verwandte F8HPS, Fa. Fresenius AG zählt, eine effizientere Beseitigung erzielt oder daß das Endothel hierbei weniger ET produziert (50). Auch wurde schon aufgezeigt, daß Flüssigkeitsentzug bei der Dialyse den ET Spiegel senkte (36). Statistisch gesehen bestand aber kein signifikanter Unterschied bei den gesunkenen ET Spiegeln zwischen den einzelnen Kategorien. Dies mag damit zu erklären sein, daß die Volumenminderung nie groß genug war, um zu irgendeinem Zeitpunkt eine Ausschüttung von ET notwendig zu machen. Dies wäre der Fall bei eintretender Hypotension, wo dann der vasokonstriktive Effekt von ET zum Tragen kommen könnte.

Der Plasmaspiegel des Renins stieg während der Dialyse an. Diese Tatsache entspricht den Erfahrungen anderer Studien (54, 17). Doch die zwischen den einzelnen IVV Kategorien nicht signifikanten Unterschiede der Reninspiegel nach der Dialyse (Tab. 7) weisen daraufhin, daß größere Volumenminderungen noch keine Gegenregulation des Renin-Aldosteron-Systems erforderte. Daher zeigte auch der Plasmaspiegel des Aldosterons keine signifikanten Unterschiede bei unterschiedlicher Volumenminderung (Tab. 7).

Der Spiegel des Cortisols sank während der Dialysebehandlung, zeigte aber auch keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die unterschiedliche Volumenminderung, was ebenfalls dafür spricht, daß diese Minderung nicht das physiologische Maß überschritten hat. Bei den Katecholaminspiegeln sah man, daß der Adrenalinspiegel nach der Dialyse gestiegen war, wohingegen der Noradrenalinspiegel gesunken war.

Diese Erkenntnis ist auch in anderen Studien zu sehen (20, 49). Spaltet man die Veränderung der Plasmaspiegel nach den IVV Kategorien auf, so lassen sich ebenfalls keine eindeutigen Unterschiede feststellen.

Da die Katecholamine zur Blutdruckstabilisierung beitragen und hier aber, wie auch schon in anderen Studien (20, 49) beschrieben, der Blutdruck (94 ± 8 mm/Hg vor Dialyse versus 93 ± 8 nach Dialyse) stabil blieb und ebenso die Herzfrequenz (74 ± 8 1/min versus 76 ± 9 1/min), erklären sich so die nicht signifikanten Unterschiede.

5). Zusammenfassung

Bei der Hämodialysebehandlung des Menschen kommt es häufig zu Nebenwirkungen, bedingt durch den Eingriff ins innere Milieu, wobei die am meisten erfaßte Nebenwirkung die Hypotonie ist (26, 57). Unter anderem wird hierfür eine Erhöhung der Körpertemperatur während der Dialyse diskutiert. Diese steigt bei einer Verwendung einer Dialyselösung mit 37 °C, wofür zum einem der positive Energiefluß vom Dialysat zum Blut, zum anderem eine verminderte Wärmeabgabe durch Vasokonstriktion und eine Erhöhung des endogenen Energieumsatzes als Erklärung diskutiert wird (16, 32, 38).

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen Zusammenhang zwischen einem thermischen Energiefluß vom Dialysat zum Blut des Patienten während der Hämodialyse und der Änderung des Intravasalvolumens (IVV) zu erfassen. Es wurden Konzentrationsänderungen von Hormonen erfasst, die auf Volumenänderungen im Intravasalraum reagieren und die Kreislaufregulation beeinflussen.

In der Studie wurden drei verschiedene Dialyseregime angewandt: Beim hyperthermen Regime wurden ein positiver thermischer Energiefluß über den Dialysator erreicht, beim der hypothermen Dialyse wurde dem Patienten Energie entzogen, beim dritten Regime (isotherm) wurde die Körpertemperatur des Patienten beibehalten. Die Regelung des Energieflusses wurde vom Bluttemperaturmonitor (BTM) (Fa. Fresenius AG, Deutschland) übernommen.

Es wurden von 28 Patienten 76 Dialysen ausgewertet. Bei einer Stichprobe von 44 Dialysen wurde die Refraktionsmessung zur Bestimmung der IVV-Änderung durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die unterschiedlichen thermischen Energieflüsse im extrakorporalen System keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Refraktion und der Verminderung des IVV erbrachten. Es war bei moderater Ultrafiltration und nur geringer IVV-Minderung zu keinen signifikant unterschiedlichen Hormonausschüttungen gekommen bezüglich der verschiedenen Dialyseregime. Dies zeigt, dass es nicht zu Kreislaufreaktionen im Sinne einer Wärmeschocktheorie gekommen ist, wie sie in einer anderen Studie beschreiben worden sind (33).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Anwendung von unterschiedlicher exogener thermischer Energiebilanz über den Dialysator in der vorliegenden Studie keinen ausreichenden Anreiz für eine Veränderung des Intravasalraumes darstellt.

Die Reaktion von ANP und tendentiell von BNP spiegelte von allen geprüften Hormonen (ET, ADH, Katecholamine, Cortisol, Renin, Aldosteron) am deutlichsten die Minderung des IVV wider.

6). Literatur :

1. Aburaya M., Minamino N., Kangawa K., Tanaka K., Matsuo H.:
Distribution and molecular forms of brain natriuretic peptide in porcine heart and blood. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 165: 872-879, 1989
2. Andersson U., Sylven C., Lindvall K., Theodorsson E., Norée L.-O.:
Cardiac function and cardiovascular hormone balance during hemodialysis with special reference to atrial natriuretic peptide. *Clinical Nephrology*
Vol.30 No. 6: 303-307, 1988
3. Aziz O., Lindt H.O., Möisinger H.-J.:
Continuous simultaneous measurement of plasma protein concentration and hematocrit in the alert rat. *Bas.Res.in Card.* 80: 677-681, 1985
4. Aziz O., Schmidt W., Lange H., Dennhardt R., Schindler J.G., Herchen U.:
Untersuchungen im strömenden Blut wacher Versuchstiere und des Menschen.
*Res.exp.Med.*172: 143-154, 1978
5. Bazzato G., Coli U., Landini S., Lucatello S., Fracasso A., Morachiello P., Righetto F., Scanferla F.:
Temperature monitoring in dialysis-induced hypotension.
Kidney Int. 28 Suppl. 17: 161-165, 1985
6. Beaumont van W., Greenleaf J.E., Juhos L.:
Disproportional changes in hematocrit, plasma volume, and proteins during exercise and bed rest. *Journal of Applied Phys.* 33: 55-61, 1972

7. Corboy J.C., Walker R.J., Simmonds M.B., Wilkins G.T., Richards A.M., Espiner E.A.:
Plasma natriuretic peptides and cardiac volume during acute changes in intravascular volume in haemodialysis patients. *Clin. Sci. Colch.* 87(6): 679-684, 1994
8. De Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H.:
A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci.* 28: 89-94, 1981
9. Ebel H., Saure B., Laage Ch., Dittmar A., Keuchel M., Stellwaag M., Lange H.:
Influence of computer-modulated profile haemodialysis on cardiac arrhythmias. *Nephrol. Dial. Transplant Suppl.* 1: 165-166, 1990
10. Eisenhauer T., Talartschik J., Quentin E., Kreutzfeldt W., Scheler F.:
Beeinflussung von atrialem natriuretischen Peptid (ANP) und zyklischem GMP durch Hämofiltration und Hämodialyse. *Klin. Wochenschr.* 66(18): 940-5, 1988
11. Elias A.N., Vaziri N.D., Pandian M.R., Kaupke J.:
Plasma concentrations of atrial natriuretic peptide, arginine vasopressin and hormones of the renin-angiotensin system in patients with end-stage renal disease. *Int. J. Artif. Organs.* 12(3): 153-8, 1989
12. Fasanella d'Amore T., Wauters J.P., Waeber B., Nussberger J., Brunner H.R.:
Response of plasma vasopressin to changes in extracellular volume and/or plasma osmolality in patients on maintenance hemodialysis. *Clinical Nephrology*
Vol.23 No.6: 299-302, 1985
13. Fluckinger J.P., Waeber B., Matsueda G., Delalaye B., Nussberger J., Brunner H.R.:
Effect of atriopeptin II on hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am.J.Physiol.* 521: H880-H883, 1986
14. Furuya M., Ohnuma M., Takehisa M., Hayashi Y., Ishihara T., Minamino N., Kandawa K., Matsuo H.:
Pharmacological activities of brain natriuretic peptides of human, porcine and rat origin. *Eur.J.Pharmacol.* 200: 233, 1991
15. Genest J.:
The atrial natriuretic factor. *Br.Heart J.* 56: 302-316, 1986

16. Gotch F.A., Keen M.L., Yarian S.R.:
An analysis of thermal regulation in hemodialysis with one and three compartment models. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 35: 622-624, 1989
17. Hegbrant J., Martensson L., Thysell H., Ekman R., Boberg U.:
Effects of sham hemodialysis on plasma levels of vasoactive peptides in patients with uremia. *ASAIO-J.*; 38(3): M197-200, 1992
18. Heidbreder E., Bahner U., Hess M., Geiger H., Götz R., Kirsten R., Rascher W., Heidland A.:
Durstregulation bei terminaler Niereninsuffizienz. *Klin. Wochenschr.* 68: 1127-1133, 1990
19. Heinrichs W., Fauth U., Wilimowski O.J., Halmágyi M.:
Kritische Bewertung der Änderung des zirkulierenden Blutvolumens, des Hämatokritwertes, der Hämoglobin- und Gesamteiweißkonzentration für die Berechnung der Menge normotoner Flüssigkeitsverluste. *Anaesthesist* 36: 615- 621, 1987
20. Heintz B., Königs F., Dakshinamurty K.V., Kierdorf H., Gladziwa U., Kirsten R., Nelson K., Wieland D., Riehl J., Mann H., Sieberth H.G.:
Response of vasoactive substances to intermittent ultrafiltration in normotensive hemodialysis patients. *Nephron* 65: 266-272, 1993
21. Henderson L.W.:
Symptomatic hypotension during hemodialysis. *Kidney Int.* 17: 571-576, 1980
22. Huet M., Cantin M.:
Ultrastructural cytochemistry of atrial muscle cells. II. Characterization of protein content of specific granules. *Lab. Invest.* 30: 525-532, 1974
23. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S., Kasuya Y., Miyauchi T., Goto K., Masaki T.:
The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86: 2863-2867, 1989
24. Ishizaka Y., Yamamoto Y., Fukunaga R., Kida O., Kitamura K., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H., Eto T.:
Plasma concentration of human brain natriuretic peptide (BNP) in patients on hemodialysis. *Am. J. Kid. Dis.* 24: 461, 1994

25. Ishizaka Y., Yamamoto Y., Tanaka M., Kato F., Ishizaka Y., Yokota N., Kato J., Kitamura K., Eto T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.:
Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clinical Nephrology*, Vol.43 No.4: 237-242, 1995
26. Jost C.M.T., Agarwal R., Khair-El-Din T., Grayburn P.A., Victor R.G., Heinrich W.L.:
Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in „problem“ dialysis patients. *Kidney Int.* 44: 606-612, 1993
27. Kambayashi Y., Nakao N., Mukoyama M., Saito Y., Ogawa Y., Shiono S., Inouye K., Yoshida N., Imura H.:
Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *Fed.Eur.Biochem.Soc. Lett.* 259: 341-345, 1990
28. Kenner T., Leopold H., Hinghofer-Szalkay H.:
The continuous high-precision measurement of the density of flowing blood. *Pflügers Arch.* 370: 25-29, 1977
29. Keuchel M., Dittmar A., Saure B., Laage C., Ebel H., Lange H.:
Fluid-shift during computer-modulated profile haemodialysis (CMP-HD). *Int. Journal of Artific. Organs* 14 (10): 630-633, 1991
30. Kisch B.:
Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp.Med.Surg.* 14: 99-112, 1956
31. Kohse K.P., Feifel K., Mayer-Wehrstein R.:
Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, Vol.40 No.2: 83-90, 1993
32. Kuhlmann U., Buuren F.V., Aziz O., Lange H.:
On-line monitoring of the intravascular volume during haemodialysis by continuous refractometry. *Int. Journal of Artific. Organs* Vol. 22 No. : 205-209, 1999
33. Labhart A.:
Klinik der inneren Sekretion. Springer Verlag, 3. Auflage, 1978
34. Lange H., Krautwald E., Krautwald G., Ebel H.:
The effect of extracorporeal haemodialysis on energy turnover. *Proc. EDTA-ERA* Vol. 22: 106-110, 1985

35. Levin N.W., Morris A.T., Lavarias V.A., Wang Y., Glabman M.B., Leung J.P., Yusuf S.A., LeVoci A.L., Polaschegg H.D., Kaufman A.M.:
Effects of body core temperature reduction on haemodynamic stability and haemodialysis efficiency at constant ultrafiltration. *Nephrol. Dial. Transplant* 11(Suppl. 2): 31-34, 1996
36. Lin S.Y., Chen L.Q., Wang Y.H., Zhou J.H.:
Influence of hemoultrafiltration and hemodialysis on endothelin. *Chin. Med. J. Engl.* 104(4): 288-91, 1991
37. Lindholm T., Thysell H., Yamamoto Y., Forsberg B., Gullberg C.A.:
Temperature and vascular stability in hemodialysis. *Nephron* 39: 130-133, 1985
38. Maggiore Q., Pizzarelli F., Zoccali C., Sisca S., Nicolo F., Parlongo S.:
Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc. EDTA* 18: 597-602, 1981
39. Maggiore Q.:
Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 523-527, 1982
40. Mancini E., Santoro A., Spongano M., Paolini F., Rossi M., Zucchelli P.:
Continuous On-Line Optical Absorbance Recording of Blood Volume Changes during Hemodialysis. *Art.Org.* 17(8): 691-694, 1993
41. Marcén R., Orofino L., Quereda C., Pascual J., Ortuno J.:
Effects of cool dialysate in dialysis-related symptoms. *Nephron* 54: 356-357, 1990
42. Marcén R., Quereda C., Orofino L., Lamas S., Teruel J.L., Matesanz R., Ortuno J.:
Hemodialysis with low-temperature dialysate: A long-term experience. *Nephron* 49: 29-32, 1988
43. Marumo F., Shichiri M., Emori T., Ando K.:
Circulating and excreted forms of atrial natriuretic peptide in healthy subjects and patients with renal diseases. *Clinical Nephrology* Vol.38 No.4: 203-208, 1992
44. Masaki T.:
Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. *Endocr.Rev.* 14: 256-268, 1993

45. Masaki T.:
Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone.
Annu. Rev. Pharmacol.-Toxicol. 35: 235-255, 1995
46. Meijer J.H., Vries de P.M.J.M., Goovaerts H.G., Oe P.L., Donker A.J.M.,
Schneider H.:
Measurement of transcellular fluid shift during haemodialysis Part 1: Method.
Med.&Biol. 27: 147-151, 1989
47. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K., Suga S., Saito Y., Ogawa Y., Shirakami G.,
Jougasaki M., Obata K., Yasue H., Kambayashi Y., Inouye K., Imura H.:
Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans.
J.Clin.Invest. 87: 1402-1412, 1991
48. Nakagawa O., Ogawa Y., Itoh H., Suga S., Komatsu Y., Kishimoto I., Nishino K.,
Yoshimasa T., Nakao K.:
Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic
peptide in cardiocyte hypertrophy. *J.Clin.Invest.* Vol. 96: 1280-1287, 1995
49. Nakajima S., Suzuki H., Kageyama Y., Ogata Y., Saruta T.:
Interrelationships among the renin-angiotensin system, sympathetic nervous
system and atrial natriuretic peptide in end-stage renal failure.
Nippon Jinzo Gakkai Shi. 32(3): 305-11, 1990
50. Niwa T., Fujishiro T., Uema K., Tsuzuki T., Tominaga Y., Emoto Y., Miyazaki T.,
Maeda K.:
Effect of hemodialysis on plasma levels of vasoactive peptides: Endothelin,
calcitonin gene-related peptide and human atrial natriuretic peptide.
Nephron 64:552-559, 1993
51. Novosadová J., :
The changes in hematocrit, hemoglobin, plasma volume and proteins during and
after different types of exercise. *Europ.J.Appl.Physiol.* 36: 223-230, 1977
52. Olthof C.G., Vries de P.M.J.M., Kouw P.M., Oe P.L., Gerlag P.G.G., Schneider H.,
Donker A.J.M.:
The recovery of the fluid balance after hemodialysis and hemofiltration.
Clin.Neph. 37: 135-139, 1992

53. Os I., Nordby G., Lyngdal P.T., Eide I.:
Plasma vasopressin, catecholamines and atrial natriuretic factor during hemodialysis and sequential ultrafiltration.
Scand.J.Urol.Nephrol. 27:93-99, 1993
54. Pace V., Barilla F., Ciccariello M., Vincenti G., Sagliaschi G.:
Variations of plasma renin in hemodialysis.
Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol. 14(2): 129-133, 1992
55. Plum J., Grabensee B.:
Atrial natriuretic peptide in dialysis patients under various conditions of volume homeostasis. J. Intern. Med. 229(3): 209-16, 1991
56. Polaschegg H.D.:
Verfahren und Vorrichtung zum Entziehen von Wärme aus Blut im extrakorporalen Kreislauf. European patent EP 0265795, priority 30.10.1986
57. Port F.K., Johnson W.J., Klass D.W.:
Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. Kidney Int. 3: 327-333, 1973
58. Predel H.-G., Bäcker A., Kipnowski R., Düsing R., Kramer H.J.:
Relationship of plasma concentrations of human atrial natriuretic peptide to renal function and blood pressure in patients with progressive chronic renal failure.
Klin.Wochenschr. 65 (Suppl.VIII): 127-132, 1987
59. Raine A.E.G., Bock A., Muller F.B., Erne P., Bolli P., Brunner F., Buhler F.R.:
Comparative effects of haemodialysis and haemofiltration on plasma atrial natriuretic peptide. Nephrol.Dial.Transplant 4: 222-227, 1989
60. Reiss E.:
Der Brechungskoeffizient des Blutserums als Indikator für den Eiweißgehalt.
Thesis Straßburg, 1902
61. Reiss E.:
Die refraktometrische Blutuntersuchung und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie des Menschen.
Erg. Inneren Med. und Kinderheilkunde X:531, 1913
62. Röckel A., Abdelhamid S., Fiegel P., Menth M., Walb D., Schneditz D.:
Characterization of „refilling types“ by continuous blood volume monitoring during hemodialysis. Kidney Int. 43: 67-69,1993

63. Roob J.M., Schneditz D., Haas G.M., Horina J.H., Pogglitsch H.:
Kontinuierliche Messung von Blutvolumenänderungen während der
Hämodialyse mit einer Ultraschallmethode.
Wiener klin. Wochenschrift Jg. 102, Heft 5: 131-136, 1990
64. Saxenhofer H., Gnädinger M.P., Weidmann P., Shaw S., Schohn D., Hess C.,
Uehlinger D.E., Jahn H.:
Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure.
Kidney Int. 32: 554-561, 1987
65. Schneditz D., Heimel H., Stabinger H.:
Sound Speed, Density and Total Protein Concentration of Blood .
J.Clin.Chem. 27: 803-806, 1989
66. Schneditz D., Robb J., Oswald M., Pogglitsch H., Moser M., Kenner T.,
Binswanger U.:
Nature and rate of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration.
Kidney Int. Vol. 42: 1425-1433, 1992
67. Serneri G.G.N., Modesti P.A., Cecioni I., Biagini D., Migliorini A., Costoli A.,
Colella A., Naldoni A., Paoletti P.:
Plasma endothelin and renal endothelin are two distinct systems involved in
volume homeostasis. Am.J.Physiol. 268: H1829-H1837, 1995
68. Shichiri M., Hirata Y., Ando K., Emori T., Ohta K., Kimoto S., Ogura M., Inoue A.,
Marumo F.:
Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure.
Hypertension 15: 493-496, 1990
69. Shimamoto K., Watari I., Miyahara M.:
A study of plasma vasopressin in patients undergoing chronic hemodialysis.
J.Clin.Endocrin.Metab. 45: 714-720, 1977
70. Stiller S., Thömmes A., Königs F., Schallenberg U., Mann H.:
Characteristic profiles of circulating blood volume during dialysis therapy.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, Vol. XXXV: 530-532, 1989
71. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.:
A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature (Lond.) 332: 78-81, 1988
72. Sudoh T., Maekawa K., Koijima M., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H.:
Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain
natriuretic peptide. Biochem.Biophys.Res.Comm. 159: 1427-1434, 1989

73. Tausk M., Thijssen J.H.H., Wimersma Greidanus, van T.B.:
Pharmakologie der Hormone. Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 1986
74. Tuckman J., Blumberg A.:
Serial measurements of total blood volume in patients on maintenance hemodialysis. *Klinische Wochenschrift* 54:735-738, 1976
75. Vries de J.-P.P.M., Olthof C.G., Visser V., Kouw P.M., Vries de P.M.J.M.:
Continuous measurement of blood volume using light reflection: method and validation. *Med.&Biol.* 31: 412-415, 1993
76. Vries de P.M.J.M., Langendijk J.W.G., Kuow P.M., Visser V., Schneider H.:
Implications of the dielectrical behaviour of human blood for continuous online measurement of haematocrit. *Med.&Biol. Eng.&Comput.* 31: 445-448, 1993
77. Weber M., Wambach G.:
Klinische Bedeutung der Messung des atrialen natriuretischen Peptids.
Klin.Lab. 38: 234-240, 1992
78. Yanagisawa M., Kurihara M., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T.:
A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.
Nature 332: 411-415, 1988
79. Zoccali C., Ciccarelli M., Mallamaci F., Delfino D., Salnitro F., Parlongo S., Maggiore Q.:
Effect of ultrafiltration on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in haemodialysis patients. *Nephrol.Dial.Transplant* 1:188-191, 1986

7.) Lebenslauf

Name: Georg Janßen
 Geburtsdatum: 13. Oktober 1969
 Geburtsort: Wesel
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig
 Schulausbildung: 1976 - 1980 Katholische Grundschule Ginderich
 1980 - 1989 Städtisches Stiftsgymnasium Xanten
 Zivildienst: 1989 - 1990 Marienhospital Wesel
 weiteres: 1990 - 1991 Beschäftigung als Krankenpflegehelfer im
 Marienhospital Wesel
 Studium: 1991 - 1997 Humanmedizin Philipps - Universität
 Marburg
 1997 -1998 Humanmedizin Heinrich - Heine Universität
 Düsseldorf
 Beruf: 1.6.1998 – 30.11.1999 Arzt im Praktikum
 und
 1.12.1999 – 31.12.2001 Assistenzarzt im Evangelischen
 Klinikum Duisburg, Abteilung für Innere Medizin
 1.1.2002 – 31.12.2002 Assistenzarzt im Marienhospital
 Wesel, Abteilung für Chirurgie
 seit 1.1.2003 Assistenzarzt zur Weiterbildung in der
 Praxis für Allgemeinmedizin von Herrn Dr. H. Wickum in
 Wesel

8). Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Berger, Besedovsky, Bien, Brilla, Cetin, Daut, Doss, Ehlenz, Eissele, Engel, Eschenbach, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Habermehl, Happle, Hasilik, Havemann, Herpertz-Dahlmann, Hartmann, Hilgermann, Hoffmann, Huffmann, Jones, Joseph, Kern, Klein, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Kuni, Küster, Lang, Lange, Lauer, Legrum, Lennartz, Lorenz, Lührmann, Maisch, Mannheim, Mc Gregor, Mennel, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neurath, Niessing, Noll, Oertel, Pohlen, Radsak, Remschmidt, Rheder, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifarth, Seitz, Seyberth, Slenczka, Steiniger, Stempel, Sturm, Thomas, Voigt, von Wichert, Weihe.

9). Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Lange danken für die Überlassung des Themas, für seine konstruktiven Anregungen und für seine Betreuung.

Besonderen Dank gebührt Herrn Dr. Uwe Kuhlmann für seine engagierte und produktive Unterstützung während der Studie und bei der Ausarbeitung.

Danken möchte ich auch Herrn. W. Herman für die freundliche Hilfestellung in der Studienphase.

Ein großes Dankeschön gilt allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, aber natürlich auch dem Pflegepersonal der Chronischen Hämodialysestation des Universitätsklinikums Marburg und des Heimdialysezentrums in Cappel und den da zuständigen Ärzten.

Dank auch den Mitarbeitern des endokrinologischen Labors des Universitätsklinikums Marburg und meinen Kommilitonen Charlotte Pahl und Oliver Peternely für ihre Hilfe bei den Laborarbeiten.

Schließlich danke ich auch dem Sponsor der Studie, der Fa. Fresenius AG, Deutschland, die mit ihren Mitteln die Studie unterstützten.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und für mich immer ein wichtiger Rückhalt waren.

10). Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Intravasalvolumen und vasoaktive Hormone bei unterschiedlichen thermischen Energieflüssen des extrakorporalen Systems während der Hämodialyse des Menschen“ im Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin SP Nephrologie unter der Leitung von Prof. Dr. med H. Lange ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.