

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

**KLINISCH STUMME MIKROEMBOLI
IN DER VENA SUBCLAVIA
UND ARTERIA CEREBRI MEDIA
WÄHREND DER HÄMODIALYSE UND
HÄMODIAFILTRATION**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Karsten Kühne
aus Hamm
2003

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Dirk W. Droste
 2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schaefer
- Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2003

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -
Referent: PD Dr. med. Dirk W. Droste
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer**

Zusammenfassung

KLINISCH STUMME MIKROEMBOLI IN DER VENA SUBCLAVIA UND ARTERIA CEREBRI MEDIA WÄHREND DER HÄMODIALYSE UND HÄMODIAFILTRATION

Karsten Kühne

Patienten, die mittels Hämodialyse und Hämodiafiltration behandelt werden, weisen häufig sowohl eine hohe pulmonale Morbidität als auch kognitive Veränderungen auf. Die hierzu führenden pathophysiologischen Zusammenhänge sind bis heute nicht vollständig geklärt. Eine chronische Mikroembolisation, die sich durch die gepulste Dopplersonographie darstellen lässt, könnte ein möglicher Grund für diese Veränderungen sein.

24 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurden während der Hämodialyse (n=21) und Hämodiafiltration (n=3) untersucht. In verschiedenen Phasen dieser Behandlungen beschallten wir mit einer gepulsten 2 MHz-Dopplersonde die der arteriovenösen Fistel nachgeschaltete V. subclavia. Bei zwei dieser Patienten und einem zusätzlichen Patienten leiteten wir mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie auch aus einer A. cerebri media während der extrakorporalen Therapie ab und testeten zusätzlich auf das Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts. Bei allen untersuchten Perioden der Hämodialyse und Hämodiafiltration (Ankopplung, Dialyse, Abkopplung) konnten wir zahlreiche Mikroembolisignale in der Vena subclavia nachweisen. Bei keinem der drei Patienten konnten Mikroembolisignale in der A. cerebri media nachgewiesen werden, und es wurde auch kein Rechts-Links-Shunt entdeckt. Die Zusammensetzung (gasförmig oder fest) und die Herkunft (aus dem Dialysator, der Pumpe oder dem Shunt) der Mikroemboli konnte nicht geklärt werden. Eine chronische Mikroembolisation könnte aber ein Grund für pulmonale und im Falle eines Rechts-Links-Shunts auch zerebrale Komplikationen sein. Die in dieser Arbeit beschriebene Technik kann helfen, die genutzten Geräte und Techniken zu optimieren.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2003

Meinen Eltern, Marianne und Ewald Kühne,
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung der Arbeit	10
2. Grundlagen	11
2.1 Die chronische Niereninsuffizienz	11
2.1.1 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	12
2.1.2 Pathophysiologie und Klinik	13
2.2 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz	15
2.2.1 Hämodialyse (HD)	16
2.2.2 Hämofiltration und Hämodiafiltration (HDF)	22
2.2.3 Peritonealdialyse	23
2.3 Komplikationen der HD/HDF	23
2.3.1 Auswirkungen auf die Hämostase	23
2.3.2 Pulmonale Komplikationen	25
2.3.3 Kardiovaskuläre und zerebrale Komplikationen	25
2.4 Grundlagen der vaskulären Ultraschalldiagnostik und der Mikroembolusdetektion	26
2.4.1 Sonographie	26
2.4.1.1 Streuung	27
2.4.1.2 Reflexion	27
2.4.1.3 Refraktion	28
2.4.1.4 Absorption	28
2.4.2 Dopplersonographie	29
2.4.2.1 Physikalische Grundlagen	29
2.4.2.2 Funktionsprinzip in vivo	30
2.4.2.3 Continuous Wave- und Pulsed Wave-Verfahren	31
2.4.2.4 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)	32
2.4.2.5 Mikroembolusdetektion	32
2.4.2.6 Sauerstoffinhalation zur Differenzierung von ME	33

2.4.2.7 Rechts-Links-Shunt (RLS)-Diagnostik mit der TCD	34
2.4.2.8 Signalanalyse und Eigenschaften von MES	35
3. Material, Methoden und Untersuchungsteilnehmer	38
3.1 Erhebung der Patientendaten	38
3.1.1 Patienten	38
3.2 HD und HDF	41
3.2.1 Geräte und Materialien	41
3.2.2 Vorbereitung und Durchführung der HD bzw. HDF	43
3.3 Dopplersonographische Untersuchungen	44
3.3.1 Mikroembolusdetektion in der V. subclavia	44
3.3.1.1 Untersuchungsablauf	45
3.3.2 Mikroembolusdetektion in der A. cerebri media	46
3.3.3 RLS-Diagnostik mit der TCD	47
3.3.4 Kriterien und Auswertung der MES-Detektion	48
3.4 Statistische Auswertung	48
4. Ergebnisse	49
4.1 Ergebnisse der Mikroembolusdetektion in der V. subclavia	49
4.1.1 Anzahl und Verteilung der MES	51
4.1.2 Relativer Intensitätsanstieg der MES	53
4.2 Ergebnis der TCD	54
4.3 RLS-Diagnostik	54
5. Diskussion	55
5.1 Diskussion der Ergebnisse für die V. subclavia	55
5.2 Diskussion der Mikroembolusdetektion in der ACM	63
6. Literaturverzeichnis	66
7. Lebenslauf	81
8. Danksagung	82

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1:	Arterio-venöse Fisteln	17
Abbildung 2:	Schema eines Kapillardialysators	19
Abbildung 3:	Gesamtflußschema eines Hämodialysegerätes	21
Abbildung 4:	Gerinnungssteigernde Effekte im Rahmen der Dialyse	24
Abbildung 5:	Schema der dopplersonographischen Untersuchung	31
Abbildung 6:	Beispiel eines transkraniellen Dopplerspektrums	35
Abbildung 7:	Beispiel eines MES in der Vier-Kanal-Technik	37
Abbildung 8:	Beispiel eines Artefaktes in der Vier-Kanal-Technik	37
Abbildung 9:	Situationsbeispiel für die transkranielle Mikroembolusdetektion	47
Abbildung 10:	Beispiel eines in der V. subclavia abgeleiteten MES in der Vier-Kanal-Technik	50
Abbildung 11:	PaO ₂ im Verlauf der HD-Therapie	58
Abbildung 12:	Durchschnittliche prozentuale Veränderungen des PaO ₂ , der peripheren Leukozyten (WBC) und der Thrombozyten (platelets) im Verlauf der HD-Therapie.	60
Tabelle 1:	Harnpflichtige Substanzen	18
Tabelle 2:	Übersicht über die patientenbezogenen Daten	39
Tabelle 3:	Übersicht über die verwendeten Geräte	42
Tabelle 4:	Anzahl der MES in der V. subclavia	52

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

- ACI - Arteria carotis interna, Aa. carotides internae
ACM - A.(e) cerebri media(e)
CW - „continuous wave“- Verfahren
FFT - „Fast Fourier Transform“ (schnelle Fourieranalyse)
HD - Hämodialyse
HDF - Hämodiafiltration
KM - Kontrastmittel
ME - Mikroembolus, Mikroemboli
MES - Mikroembolussignal, Mikroembolisignale
PaO₂ - arterieller Sauerstoffpartialdruck
PFO - persistierendes Foramen ovale
PW - „pulsed wave“ – Verfahren
RLS - Rechts-Links-Shunt
TCD - Transkranielle Dopplersonographie

1. Einleitung und Fragestellung der Arbeit

Hämodialyse (HD) und Hämodiafiltration (HDF) werden seit vielen Jahren in der Standardtherapie der terminalen Niereninsuffizienz eingesetzt. Jedoch sind mit dieser Therapieform eine Reihe von Risiken und Nebenwirkungen verbunden, wie z. B. das Auftreten von kognitiven Funktionseinschränkungen (Pliskin 1996, Burns 1998, Fazekas 1996, Brinkmann 1996, Sulic 1997, Kramer 1996) und pulmonale Funktionsstörungen (Chan et al. 1996, Fairshter et al. 1982). Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen diesen Veränderungen und der HD/HDF bzw. der terminalen Niereninsuffizienz sind noch nicht vollständig geklärt und vermutlich multifaktoriell. Als eine mögliche Mitursache, insbesondere für die pulmonalen Veränderungen, wird eine Mikroembolisation postuliert (Bischel et al. 1975, Morrison et al. 1980). Als Quelle für diese Mikroemboli (ME) könnten unter anderem Teile des extrakorporalen Dialysesystems verantwortlich sein. Speziell der Nachweis von ME durch die gepulste Dopplersonographie bei anderen extrakorporalen blutführenden Systemen wie z.B. Herzlungenmaschinen (Thiel et al. 1997) oder Kunstherzen (Buhre et al. 2000) ließen diese These wahrscheinlicher werden. Über Mikroembolisignale (MES) bei Dialysepatienten wurde erstmals 1999 in einem Abstract von F. Rollé et al. berichtet. Woltmann und Mitarbeiter veröffentlichten 2000 über das Auftreten von MES während der B-Mode Sonographie eines Dialyse-Shunts bei zwei Dialysepatienten. Bezüglich der Zusammensetzung der MES während der HD/HDF wurden bis dato noch keine Studien veröffentlicht, wobei eine Differenzierung zwischen soliden und gasförmigen Embolien mit Hilfe von Sauerstoffinhalation prinzipiell möglich ist (Droste et al. 1997b, Kaps et al. 1997).

Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe der gepulsten Dopplersonographie in der sogenannten Vier-Kanal-Technik ein mögliches Auftreten von MES in der dem Shunt nachgeschalteten Vena subclavia von Dialysepatienten nachzuweisen und zu klären, ob diese ME auch das zerebrale Gefäßsystem erreichen.

Im einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Sind MES in der V. subclavia während der HD/HDF nachweisbar?

- Gibt es zeitliche Unterschiede des Auftretens von MES während der HD/HDF oder sind sie gleichmäßig verteilt ?
- Handelt es sich hierbei um gasförmige oder solide ME?
- Treten MES auch ohne HD/HDF in der V. subclavia des Shuntarms auf?
- Treten MES auch in der A. cerebri media während der HD/HDF auf?

2. Grundlagen

2.1 Die chronische Niereninsuffizienz

Verschiedene Nierenerkrankungen unterschiedlicher Genese führen jährlich in etwa 120 Fällen pro 1 Mio. Einwohner in der Bundesrepublik Deutschland über eine chronische zu einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz (Ritz et al. 1998).

Zu den häufigsten Ursachen hierbei zählen die diabetische Nephropathie mit 40%, gefolgt von den Glomerulonephritiden mit 25% und der chronischen Pyelonephritis mit 15%. Zu 8% diagnostiziert man Zystennieren sowie in 5% eine Analgetikanephropathie, in weiteren 5% handelt es sich um hypertensive Nephropathien. 2% der terminalen Niereninsuffizienzen entfallen auf verschiedene Systemerkrankungen bzw. sind ungeklärter Ätiologie (Ritz et al. 1998).

Im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer Vielzahl von Stoffwechselstörungen, die sich schon in Form von beginnender exkretorischer und endokriner Funktionseinschränkung der Niere anbahnen und im weiteren Verlauf schließlich alle Organsysteme in unterschiedlicher Reihenfolge und unterschiedlichem Ausmaß befallen können (Henning et al. 1992). Die Störung des Organismus kommt im wesentlichen durch die Akkumulation retinierter organotoxischer harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure zustande. Des weiteren reichern sich auch Phenole, Guanidine, verschiedene aromatische Verbindungen und zahlreiche

nicht näher bekannte Substanzen mit einem Molekulargewicht zwischen 1200 und 3000 Dalton, die zu den klinisch wenig etablierten Urämietoxinen gehören, im Blut an (Gross et al. 1987, Losse et al. 1982). Für dieses Phänomen wurde erstmals 1840 der Begriff „Urämie“ in die Literatur eingeführt, welcher soviel wie „Harn im Blut“ bedeutet. Heute ist jedoch bekannt, daß neben der endogenen Intoxikation auch der Verlust biologisch wichtiger Stoffe, wie z. B. Elektrolyte oder Proteine mit anschließenden Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sowie die gestörte endokrine Funktion für Hormone, wie das Renin, das Erythropoetin oder Prostaglandine bei der Pathogenese des Urämiesyndroms, eine wichtige Rolle spielen (Herold et al. 1999). Zusätzlich sind der Katabolismus und die Inaktivierung von Peptidhormonen gestört und ein Defizit an essentiellen Aminosäuren, Vitaminen und Spurenelementen feststellbar.

2.1.1 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Klinisch wird der Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz aufgrund der Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Prognose in vier Stadien eingeteilt. Hierzu werden unter anderem die exkretorische Nierenfunktion, biochemische Parameter sowie klinische Symptome herangezogen (Gross et al. 1987).

Stadium I

Stadium der vollen Kompensation

Leichte Einschränkung der Kreatininclearance und der Konzentrationsfähigkeit bei noch normalen Retentionswerten (Serum-Kreatinin: < 1,5 mg/dl). Durch frühzeitiges Erkennen und kausale Therapie ist in diesem Stadium unter Umständen eine Restitutio möglich.

Stadium II Stadium der kompensierten Retention

Erhöhung der Serumkonzentration harnpflichtiger Substanzen ohne urämische Intoxikationszeichen – Azotämie (Serum-Kreatinin: ca. 1,5 bis 6 mg/dl). Durch konservative Therapie wird versucht, den Patienten möglichst lange in diesem Stadium zu halten.

Stadium III Präterminale Niereninsuffizienz

Kreatininerhöhung auf über 6 mg/dl Serumkonzentration. Bei Werten über 8 mg/dl treten urämische Symptome auf und es kommt zur dekompenzierten Retention. Häufig ist eine zumindest vorübergehende Rückführung des Patienten durch eine konservative Therapie in das Stadium der kompensierten Retention möglich.

Stadium IV Terminale Niereninsuffizienz / Urämie

Serum-Kreatinin-Konzentration über 10 mg/dl. Trotz Ausschöpfen konservativer Möglichkeiten kommt es zu einem Fortschreiten der urämischen Symptomatik mit drohendem Stoffwechselkoma. Eine Behandlung des Patienten durch regelmäßige Dialyse oder durch Transplantation ist angezeigt (Ritz et al. 1998, Herold et al. 1999).

2.1.2 Pathophysiologie und Klinik

Das Stadium der Urämie steht am Ende einer Entwicklung, welche mit einer eingeschränkten Nierenleistung begann und die kompensierte und dekompenzierte Retention durchlaufen hat (Gross et al. 1987). Diese Entwicklung kann sich im Laufe von Jahren bei chronischen Nierenleiden entwickeln oder aber auch über Tage bis Wochen, z. B. im Rahmen einer rapid-progressiven Glomerulonephritis, manifest werden. Bis zu einer Abnahme der glomerulären Filtration auf etwa 50% (entsprechend einer Serum-Kreatinin-Konzentration von ca. 1,5-2,0 mg/dl) sind in der Regel keine

wesentlichen Symptome zu erwarten, so daß es sich in diesem Stadium zu einem Großteil um Zufallsdiagnosen handelt.

Häufig sind eine Proteinurie, Erythrozyturie oder eine Hypertonie erste Hinweise auf eine Nierenkrankheit (Henning et al. 1992). Aber auch Symptome eines fortgeschrittenen Stadiums mit erhöhten Retentionsparametern (Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff, Serum-Harnsäure), Elektrolytstörungen (Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hyponaträmie, Hyperkaliämie) oder Störungen des Säure-Basen-Status, im Sinne einer metabolischen Azidose, können als erstes zur Entdeckung eines Nierenleidens führen (Ritz et al. 1998).

Bei stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion kommt es häufig zu einem Leistungsknick mit Müdigkeit und Inappetenz. Übelkeit und Erbrechen treten auf. Im Bereich des peripheren Nervensystems kann es durch Elektrolytstörungen zu einer Polyneuropathie mit verlangsamter Nervenleitgeschwindigkeit und abgeschwächten Reflexen kommen (Gross et al. 1987). Es wurden auch Persönlichkeitsveränderungen, Schlaflosigkeit, Gedächtnislücken, intellektueller Verfall, Depressionen und Psychosen beschrieben (Henning 1992). Häufig kommen Schädigungen im Herz-Kreislauf-System durch abakterielle Perikarditiden, Perikardergüsse und Herzinsuffizienz vor (Graefe et al. 1977). Urämische Gastroenteropathien sowie fibrinöse Pleuritiden sind weitere Beispiele für abakterielle Entzündungsvorgänge an den serösen Oberflächen des Organismus (Nitze et al. 1997).

Als weiteres sind retinierte und in die Haut eingelagerte Farbstoffe, sogenannte Urochrome, zusammen mit der durch eine fortschreitende renale Anämie bedingten Blässe für das charakteristisch fahlgraue Gesichts- und Hautkolorit verantwortlich. Durch mikrokristalline Kalziumeinlagerungen in der Haut kann es zu therapieresistentem Pruritus kommen (Henning et al. 1992). Auch treten toxische Gefäßschäden und Gerinnungsstörungen auf. Durch die Natriumretention, die häufig mit starkem Durst assoziiert ist, kommt es zu vermehrter Volumenbelastung und Ödemen. Häufig wird somit im Rahmen der Niereninsuffizienz eine Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Anämie erforderlich.

Schon in relativ frühen Stadien der Krankheit kann es zu einem Abfall des ionisierten Serum-Calciums aufgrund des in der insuffizienten Niere reduziert synthetisierten 1,25-

(OH)₂-D₃- Hormons kommen. Dies führt reaktiv zunächst zu einer Steigerung und später zu einer unkontrollierten Funktion der Nebenschilddrüsen. Dieser Pathomechanismus des sogenannten sekundären Hyperparathyreodismus ist von entscheidender Bedeutung bei der Entstehung der renalen Osteopathie. Symptome der Osteopathie wie analgetikabedürftige Knochenschmerzen, Frakturen, Deformitäten und Nekrosen kommen im ersten Dialysejahr bei 3% aller Patienten vor. Nach fünf dialysepflichtigen Jahren finden sich diese Zeichen bei 15% aller Patienten. Ob es sich hierbei um ganz oder teilweise dialysebedingte Störungen handelt, ist zur Zeit noch nicht geklärt. Der Ausgleich einer Hyperphosphatämie gehört jedoch zu den wichtigsten therapeutischen Maßnahmen (Slatopolsky et al. 1973).

Im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz kommt es auch zu gestörter Gonadenfunktion bei beiden Geschlechtern. Frauen sind häufig von einer Dysmenorrhoe oder Amenorrhoe betroffen. Bei Männern sind in der Regel erniedrigte Plasmatestosteronspiegel nachweisbar, die zur Hodenatrophie und schweren Störungen der Spermio-genese führen können (Henning et al. 1992).

Besonders hervorzuheben ist jedoch das Risiko für thrombembolische Komplikationen, wie z. B. ischämische Hirninfarkte, Myokardinfarkte sowie Shuntthrombosen (Lindner et al. 1974, Bradley et al. 1987, Degoulet et al. 1982), welches insgesamt zu einer 3-fach höheren Mortalität dialysepflichtiger Patienten verglichen mit der durchschnittlichen Population führt (Cohle 1985).

2.2 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz

Eine kausale Therapie der Niereninsuffizienz ist heute mit Ausnahme einer Nierenarterienstenosen-Dilatation, der operativen Korrektur einer Harnabflußstörung oder einer Nierentransplantation nur selten möglich. Die Therapie ist somit vornehmlich symptomatisch und hat zum Ziel, Komplikationen zu vermeiden. Ein wesentlicher Teil dieser Bemühungen beinhaltet eine Diät, welche darauf abzielt, eine Akkumulation von Metaboliten des Proteinstoffwechsels zu minimieren, ohne jedoch einen

Eiweißmangelzustand zu erzeugen. Häufig ist auch eine Bilanzierung des Wasser- und Elektrolythaushalts notwendig sowie eine medikamentöse Therapie der begleitenden Hypertonie bzw. Herzinsuffizienz (Henning et al. 1992).

2.2.1 Hämodialyse

Ist das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreicht, so muß mit einer Dialysebehandlung begonnen werden. Die Grundlagen dieses Verfahrens gehen in das Jahr 1913 auf John J. Abel von der Johns Hopkins Medical School in Baltimore zurück, der als erstes ein Dialysesystem im Tierversuch erprobte. 1926 dialysierte Georg Haas in Gießen erstmals einen Patienten mit akutem Nierenversagen (Haas 1923 und 1927). In den Anfängen der Dialyse war die Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf ein wesentliches Problem. Erst durch die Herstellung von hochgereinigtem Heparin gelang dem Niederländer Willem Kolff 1945 die erste erfolgreiche Dialysebehandlung am Menschen (Kolff 1946). 1960 begann der erste Langzeitpatient in den USA mit chronischem Nierenversagen eine HD-Behandlung. Er überlebte 11 Jahre und verstarb an einem Herzinfarkt. Weitere Probleme ergaben sich durch die Schaffung eines dauerhaften Zuganges zum Gefäßsystem der Patienten. Kolff und seine Mitarbeiter entnahmen anfangs venöse Bluteinzelportionen und brachten sie nach dem Dialysevorgang wieder ein (Kolff 1944). Später wurden auch Versuche mit periphervenösen Punktionen unternommen, die jedoch nur einen ineffektiven Blutfluß zuließen. Ein Meilenstein in der Evolution des Dialyseverfahrens war die Entwicklung einer Kunststoffgefäßprothese aus Silastic durch Scribner et al. 1960 (**Abbildung 1**), die erstmals einen relativ großen Blutfluß erlaubte sowie die Konstruktion einer künstlichen arteriovenösen Fistel durch Quinton und Mitarbeiter, die die Arteria radialis mit der Vena cephalica dauerhaft durch ein Teflonröhrchen verbanden. Dieses Röhrchen verlief teilweise oberhalb der Haut und konnte somit beliebig oft ohne erneute Punktion für den Anschluß an die künstliche Niere geöffnet werden. Gegenüber der periphervenösen Punktion bedeutete dieses einen enormen Fortschritt. Dem gegenüber standen aber Komplikationen wie Thrombosen am

Fremdmaterial und Infektionen, die an den durch die Haut ausgeleiteten Schläuchen entstehen konnten (Colombi 1991).

Durch die Entwicklung der Brescia-Cimino-Fistel 1966 (**Abbildung 1**) kam es zur weiteren Verbesserung der Gefäßzugänge. Hierbei wird eine subkutan verlaufende Vene mit einer Arterie anastomosiert, wobei es infolge des hohen Blutdurchsatzes zu einer Größenzunahme der Vene kommt und somit vielfache Direktpunktionen möglich sind (Brescia et al. 1966).

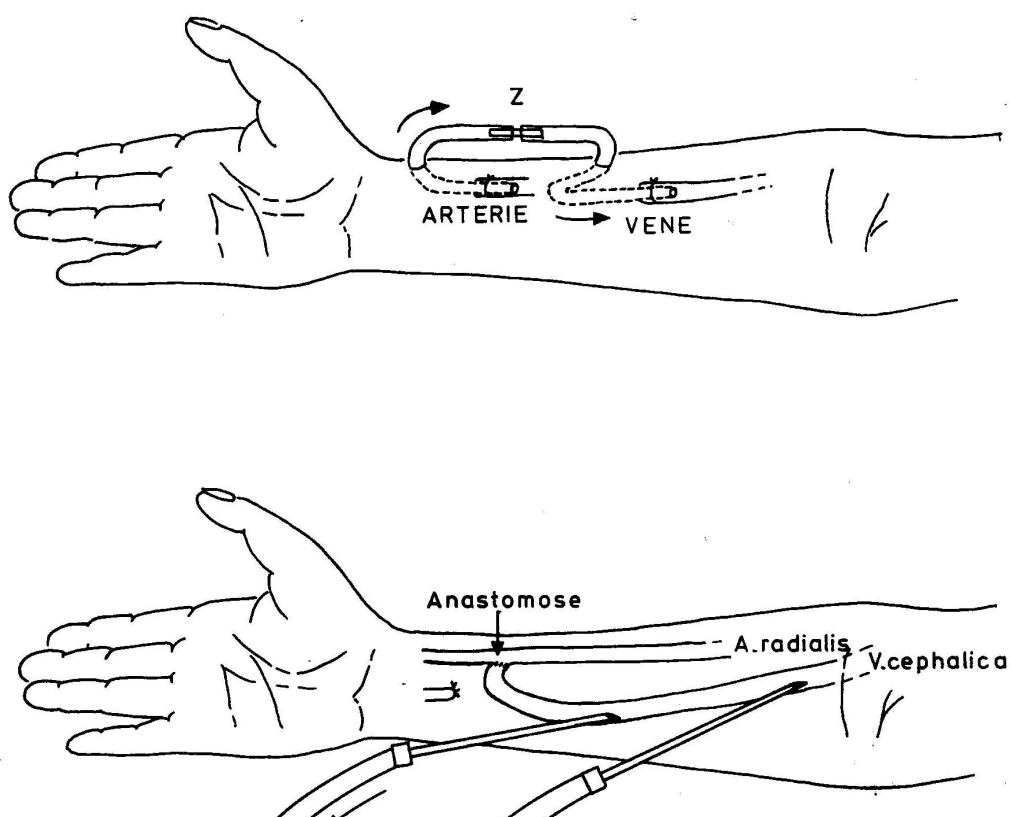


Abb. 1: Arterio-venöse Fisteln

Scribner-Shunt (oben): Jeweils ein arterieller und venöser Silasticschlauch werden durch die Haut geführt und extrakutan durch ein Röhrchen (Z) verbunden. Durch Öffnen und Schließen der Verbindung konnte der Patient erstmals beliebig oft an ein Hämodialysesystem angeschlossen werden.

Brescia-Cimino-Fistel (unten): Arterio-venöse Fistel mit aufgeweiteter Vene in Seit-zu-End-Anastomose (Colombi 1991).

Während der Dialysebehandlung wird das Blut des Patienten über einen Gefäßzugang entnommen und über ein Schlauchsystem außerhalb des Organismus einem Dialysator zugeführt. Dieser besteht aus einem Blut- und einem Dialysatkompartiment, welche durch eine semipermeable Membran getrennt sind. Entlang dieser synthetischen Membran fließen nun im Gegenstromprinzip das Blut und das Dialysat, welches im allgemeinen aus einer isotonischen, gepufferten Elektrolytlösung besteht. Aufgrund von Druck- und Konzentrationsgradienten über die semipermeable Membran hinweg kommt es in Abhängigkeit von Membranmaterial, Porengröße und Molekulargewicht durch Diffusion und Konvektion zur Elimination von im Blut gelösten Bestandteilen bzw. harnpflichtigen Substanzen (**Tabelle 1**). So können kleinmolekulare Stoffe von kleiner 500 Dalton ungehindert die Membran passieren. Sogenannte Mittelmoleküle passieren die Poren der Membranen langsamer, und Makromoleküle sind der Dialyse praktisch nicht mehr zugänglich. Bei einem Großteil der harnpflichtigen Substanzen handelt es sich um Polypeptide oder kleine Proteine, die normalerweise glomerulär filtriert und nach tubulärer Resorption in der Niere katabolisiert werden.

Tab.1: Harnpflichtige Substanzen (modifiziert nach Leber 1975)

Substanzklasse	Molekulargewicht in Dalton	Stoffe
Kleinmolekulare Substanzen	<500	Kreatinin, Harnstoff, Phenolderivate, Guanidine, Polyamine etc.
Mittelmoleküle	>500 und <5000	Inulin, Vasoaktive Peptide, Neurotoxische Peptide, Inhibitoren der DANN- Synthese etc.
Makromoleküle	>5000 bis 50000	β 2-Glykoproteine, Ribonuklease, Lysozym, retinolbindendes Protein, β 2-Mikroglobulin etc.

Die Effektivität eines Dialysators hängt von der Größe der Membranoberfläche, deren physikalischen Eigenschaften sowie der Dichte der Blut- und Wasserschichten ab. Viele Dialysmembranen bestehen aus Zellulose. Je nach technischem Umwandlungsverfahren entsteht hieraus Cellophan, Celluloseacetat oder Cuprammonium. Mittlerweile werden auch zunehmend andere, nicht auf Zellulosebasis hergestellte Membranen wie z. B. Polyacrylnitrilmembranen oder Polysulfone benutzt. Neben unterschiedlichen Membranmaterialien stehen zur Zeit auch drei verschiedene Dialysortypen zur Verfügung. Man differenziert hierbei zwischen Spulen-, Parallelfluß- und Kapillardialysatoren. Die am meisten verbreiteten und in dieser Studie verwendeten Kapillardialysatoren bestehen aus bis zu ca. 10 000 Hohlfasern, durch deren Lumen das zu dialysierende Blut fließt. Am Anfang und Ende der Kapillaren befindet sich jeweils eine kleine Kammer, welche den Hohlfasern das Blut zu- bzw. abführt. Der Raum, in dem die Hohlfasern liegen, ist durch die Kammern und durch die Außenwand des Dialysators begrenzt. Hier fließt das Dialysat vom Dialysateingang zum Dialysatausgang entgegengesetzt zur Blutflußrichtung und umströmt so den gesamten Bereich der Hohlfasern, wodurch es zu einer Oberflächenmaximierung mit besserem Stoffaustausch kommt (**Abbildung 2**). Das so dialysierte Blut wird nun über ein weiteres Schlauchsystem zum Patienten zurückgeführt. Voraussetzung für diese Prozedur ist die Herabsetzung der Blutgerinnung, im Regelfall durch Heparin oder niedermolekulare Heparine.

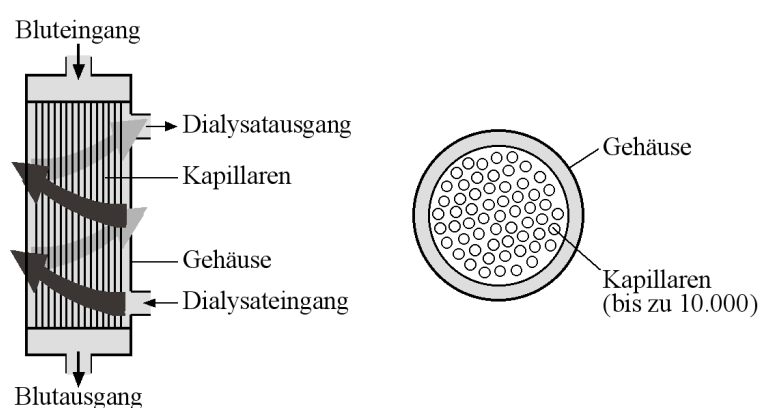


Abb. 2: Schema eines Kapillardialysators. Das zu dialysierende Blut fließt durch die Lumina der Kapillaren. Um diese fließt das Dialysat in entgegengesetzter Richtung zum Blut (Gegenstromprinzip).

Neben der „Entgiftung“ des Körpers leistet die Dialyse ebenfalls eine Elimination von im Dialyseintervall angehäufter überschüssiger Körperflüssigkeit. Dieses geschieht durch Erzeugung eines transmembranen Druckgradienten zwischen der Blut- und Dialysatseite und wird im allgemeinen als Ultrafiltration bezeichnet. Diese ist unter anderem auch vom bauartbedingtem Ultrafiltrationskoeffizienten des Dialysators abhängig. Dieser gibt die Wasserdurchlässigkeit der Membran in ml/mmHg/h an. Bei einem Wert über 10 wird von high-flux-Dialysatoren gesprochen, bei Werten unter 10 von low-flux-Dialysatoren.

Das zur Dialyse benötigte Dialysat wird von den Dialysegeräten durch Mischung aus dem sogenannten Permeat, welches in großer Menge durch Umkehrosmose zur Verfügung steht, und einem Bicarbonat- bzw. Säurekonzentrat hergestellt. Eine weitere Möglichkeit stellt die Zuführung von Acetatkonzentrat zum Permeat dar. Die Dosierung der einzelnen Bestandteile des Dialysats kann je nach Gerätetyp volumengesteuert oder leitfähigkeitsgesteuert nach Ionenkonzentration erfolgen und inter-individuell variiert werden.

Sämtliche zuvor beschriebenen Vorgänge werden von einem Hämodialysegerät kontrolliert, welches das extrakorporale System (bestehend aus Schlauchsystemen und dem Dialysator) trägt. Grob unterteilt man das extrakorporale System in eine „Blutseite“ und eine „Dialysatseite“.

Auf der Blutseite wird das Blut vom arteriellen Gefäßzugang kommend über ein flexibles Schlauchsystem unter ständiger Druckmessung und Zuführung von Heparin entlang einer Quetschklemme zur Blutpumpe geführt, welche in der Regel als okklusive Zwei-Rollen-Klemmpumpe ausgeführt ist. Diese haben üblicherweise eine Förderleistung von 0 bis 500 ml/min. Von hier aus wird das Blut weiterhin druckkontrolliert durch den Dialysator sowie eine Luftfalle geführt und erreicht nach Passage durch einen Luftdetektor, welcher das Blut auf ungelöste Gase kontrolliert, über eine weitere Quetschklemme den venösen Gefäßzugang des Patienten (**Abbildung 3**). Falls einer der gemessenen Parameter (z. B. Druck oder Gasblasen im System) außerhalb des Sollbereiches liegt, stoppt das Hämodialysegerät die Blutpumpe sofort und löst Alarm aus.

Auf der „Dialysatseite“ wird eine bestimmte Menge A des aufbereiteten und erwärmten Dialysats (standardmäßiger Dialysatfluß: 500 ml/min) durch ein Bilanzierungssystem in

den Dialysator befördert. Aus dem Dialysator tritt wiederum die Menge $A + B$ (entsprechend dem Dialysat + Ultrafiltrat) aus. Das Bilanzierungssystem ermittelt anschließend die Menge B des Ultrafiltrates (ml/h) und kontrolliert ständig das Ist und Soll des eingestellten Flüssigkeitsentzuges, bevor das „verbrauchte“ Dialysat entsorgt wird. Die Gesamtmenge des Ultrafiltrates ist zu jedem Zeitpunkt am Dialysegerät ablesbar und wird in der Regel zu Beginn eines Dialysezyklus vorgegeben. Um im Falle eines Membranlecks einen größeren Blutverlust zu vermeiden, stoppt ein Blutleckdetektor den Dialysatfluß.

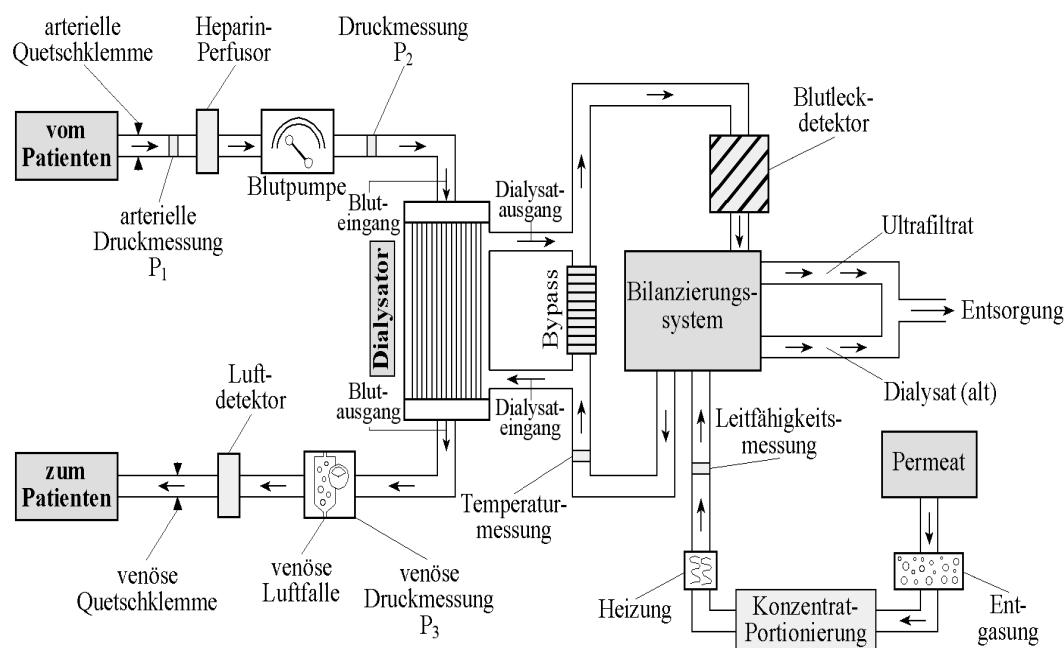


Abb. 3: Gesamtflußschema eines Hämodialysegerätes

Abweichend von der oben beschriebenen Methode der HD mit je einem permanenten venösen und arteriellen Gefäßzugang gibt es auch noch das sogenannte „Single-needle“-Verfahren. Hierbei wird über eine Spezialnadel nur ein Gefäßzugang geschaffen, über den sowohl der arterielle als auch der venöse Schenkel des extrakorporalen Systems über Ventile kontrolliert Zugang zum Gefäßsystem des Patienten erhalten. Der Blutfluß innerhalb des Dialysegerätes wird durch das Zusammenspiel von einer arteriellen und einer venösen Blutpumpe mit Expansionskammern erreicht. Nachteil dieser Methode ist der im Vergleich zur Zweinadelmethode geringere Gesamtblutfluß.

2.2.2 Hämofiltration und HDF

Ein weiteres mit der Dialyse verwandtes Verfahren zur Nierenersatztherapie stellt die Hämofiltration dar. Hierbei wird im Gegensatz zur Dialyse nicht durch Diffusion zwischen Blut und Dialysat entgiftet, sondern durch Ultrafiltration Plasmawasser über eine Membran abgepreßt. Die Urämietoxine werden durch die Konvektion mit dem Ultrafiltrat mitgerissen. Gleichzeitig wird der Flüssigkeitsentzug durch eine der Extrazellulärflüssigkeit entsprechende sterile Elektrolytlösung substituiert. Vorteile dieser Therapieform gegenüber der Hämodialyse ist die bessere Beherrschbarkeit von Kreislaufinstabilität und Hypertonie, sowie die bessere Elimination von Mittelmolekülen bei aber gleichzeitig schlechterer Entfernung von Kleinmolekülen.

Eine Therapieform, welche die Vorteile sowohl der Hämofiltration als auch der HD zu vereinen versucht, ist die HDF. Bei diesem Verfahren wird zum einen das Blut durch Diffusionsvorgänge mit dem Dialysat entgiftet, es wird aber auch gleichzeitig eine größere Menge Plasmawasser über die Membran ultrafiltriert, so daß ebenfalls Elektrolytlösung substituiert werden muß. Sowohl bei der HDF als auch bei der Hämofiltration kommen high-flux-Dialysatoren zum Einsatz, um eine entsprechende Ultrafiltrationsrate zu erreichen.

Bei beiden Techniken besteht die Möglichkeit, die Substitutionslösung vor oder nach dem Dialysator dem Blut zuzuführen. Man spricht hierbei von der Prä- bzw. Postdilution. Der besseren Effektivität und den höheren Clearance-Werten im mittel- und hochmolekularen Bereich bei der Postdilution steht jedoch die Gefahr der Gerinnselbildung bei hohen Ultrafiltrationsraten entgegen, so daß trotz des hohen Flüssigkeitsbedarfs heute oft die Prädilution angewandt wird.

2.2.3 Peritonealdialyse

Alternativ zu den bereits erwähnten Verfahren steht heute dem niereninsuffizienten Patienten auch noch die Möglichkeit der Peritonealdialyse zur Verfügung. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts hatte man durch tierexperimentelle Untersuchungen herausgefunden, daß sich das Peritoneum wie eine semipermeable Membran zwischen Blut und Peritonealraum verhält und es nach Instillation einer Flüssigkeit in die Bauchhöhle zu einer Anpassung der osmotischen und chemischen Zusammensetzung ähnlich der des Blutplasmas kommt. 1923 wurde erstmals ein Mensch mit diesem Prinzip durch Ganter bei urämischen Stoffwechselstörungen behandelt. Die Einführung von Stilettkathetern als Zugang zur Peritonealhöhle verbesserte dieses Verfahren deutlich (Weston et al. 1965). Aber erst 1968 wurde durch den Einsatz von Dauerkathetern aus Silastic durch Tenckhoff und Schechter die Peritonealdialyse als Behandlungsmethode der terminalen Niereninsuffizienz etabliert (Tenckhoff et Curtis 1970). Popovich und Oreopoulos setzten diese Entwicklung fort und führten das Verfahren der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse ein (Popovich et al 1978). Die Qualität von Hämodialyse und Peritonealdialyse ist heute weitgehend auf vergleichbarem Niveau (Nolph et al. 1981 und 1992, Nube et al. 1993). Bei der Peritonealdialyse können jedoch häufiger lebensbedrohliche Peritonitiden auftreten (Henning et al. 1992).

2.3 Komplikationen der HD/HDF

2.3.1 Auswirkungen auf die Hämostase

Im Rahmen der HD/HDF kommt es zu einem ausgedehnten Kontakt zwischen dem Blut und den synthetischen Materialien des extrakorporalen Systems. Trotz der Bemühungen, möglichst biokompatible Materialien einzusetzen, zeigt die heute noch unverzichtbare Verwendung von Heparin während der HD/HDF, daß eine Antithrombogenität, wie sie durch Endothelzellen bekannt ist, noch nicht erreicht ist (Andrassy et al. 1987). Vielmehr kommt es über verschiedene Mechanismen zur

Aktivierung der Gerinnung. So konnte gezeigt werden, daß durch die Dialysemembranen der Hagemannfaktor (F.XII) und das Komplementsystem aktiviert werden und es folglich zu vermehrter Thrombinaktivität kommt (Schulmann et al. 1986). Über die Bildung einer Proteinschicht an den Membranen des Dialysators wird eine Fixierung und Aggregation von Thrombozyten bewirkt, die eine Aktivierung des Thrombins nach sich zieht (Andrassy et al. 1987). Die Freisetzung von Adenosindiphosphat und von Phospholipiden aus Erythrozyten, die durch die Rollenpumpe geschädigt werden, steigert zusätzlich die Gerinnungsaktivität (Bommer 1990). Eine Heparinisierung hebt diese Thrombinaktivierungen nicht vollständig auf, es lassen sich sogar fortschreitende Fibrinnetzungen nachweisen (Andrassy et al. 1987). **Abbildung 4** skizziert die Aktivierungswege der Hämostase durch die HD/HDF.

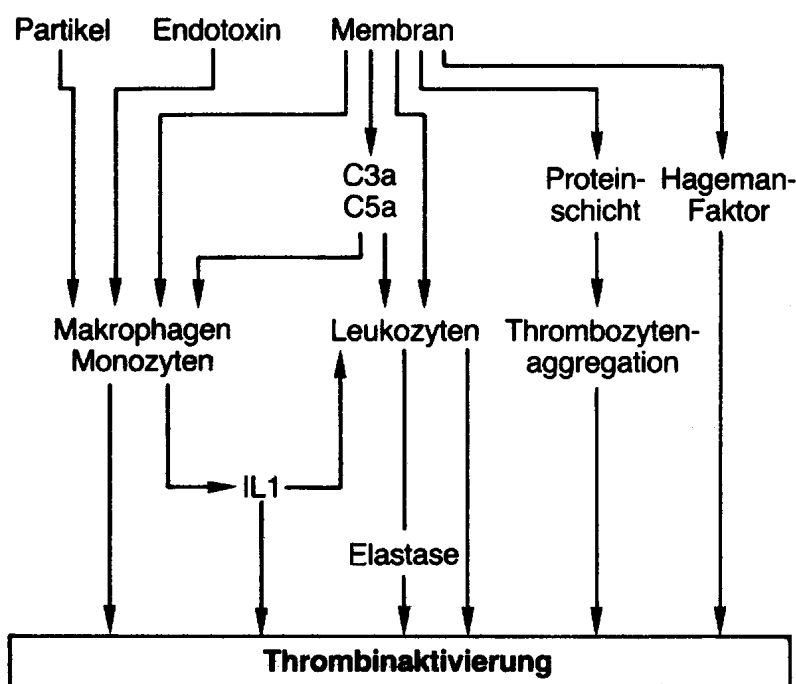


Abb. 4: Gerinnungssteigernde Effekte im Rahmen der Dialyse. Durch den Kontakt des Blutes mit den Materialien der Dialysemembran und den Schläuchen kommt es zu zahlreichen Reaktionen, die insgesamt in einer Steigerung der Thrombinaktivität münden (Bommer 1990).

Embolien durch Shuntthrombosen und gerinnungsbedingte Verschlüsse des Dialysators sind Folgen dieser komplexen hämostasiologischen Zusammenhänge. Andererseits zählen auch heparininduzierte bzw. durch Heparin verstärkte Blutungen (z. B. gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Perikardergüsse, Blutungen aus den Gefäßzugängen, heparininduzierte Thrombozytopenien etc.) zu den häufigen Komplikationen (Henning 1992).

2.3.2 Pulmonale Komplikationen

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise auf eine erhöhte pulmonale Morbidität von Dialysepatienten. Häufige Befunde sind parenchymale Umbauprozesse, Narben und Fibrosen sowie Pleuraergüsse und Stauungen (Coskun et al. 1998). Hämorrhagische Veränderungen, sowie Thrombembolien und Kalzifikationen wurden ebenfalls vermehrt festgestellt (Fairshter et al. 1982).

Den Grund für diese Veränderungen sehen die Autoren sowohl zum Teil in den Folgen der HD/HDF als auch direkt durch die terminale Niereninsuffizienz bedingt.

2.3.3 Kardiovaskuläre und zerebrale Komplikationen

Artherosklerotische Komplikationen sind die Haupttodesursache chronisch dialysierter Patienten (Henning 1992). Einige Autoren sehen in der Urämie selbst den Hauptgrund für eine beschleunigte Artherosklerose (Jungers et al. 1999). Unabhängig hiervon kommt es aber auch zu therapiebedingten Komplikationen. Heparinverstärkte zerebrale Hämorrhagien und paradoxe Embolien durch thrombosierte Shunts bzw. undichte HD/HDF-Systeme können als Beispiele genannt werden (Briefel et al. 1999, Yu et al. 1997). Das Dysequilibrium-Syndrom, das vermehrte Auftreten von Subduralhämatomen sowie die Wernicke-Enzephalopathie werden teilweise als dialysebedingte Komplikationen gesehen (Burn et al. 1998). Das Problem der Dialyse-Demenz, in den 70er Jahren eine häufige Komplikation, konnte durch die Verwendung von aluminiumfreien Dialysat weitgehend beseitigt werden. Die Entwicklung kognitiver

Defizite unter langjähriger HD-Therapie stellt jedoch weiterhin ein verbreitetes Problem dar (Kramer et al. 1996). Dabei handelt es sich vermutlich um ein multifaktorielles Geschehen, das jedoch primär als urämiebedingt gesehen wird (Sujic et al. 1997).

2.4 Grundlagen der vaskulären Ultraschalldiagnostik und der Mikroembolusdetektion

2.4.1 Sonographie

Die Sonographie bedient sich des Ultraschalls, welcher wie der Schall eine longitudinale Wellenbewegung darstellt. Diese Bewegungen bestehen aus mechanischen Schwingungen von Molekülen eines Mediums, die sich mit einer bestimmten Geschwindigkeit fortpflanzen. Die Frequenz respektive die Tonhöhe des Schalls resultiert aus der Anzahl der Molekülschwingungen pro Zeiteinheit und wird in Hertz (Schwingungen/Sekunde) angegeben. Der für das menschliche Ohr nicht mehr hörbare Bereich liegt oberhalb von 20 kHz und wird als Ultraschall bezeichnet (Boenninghaus et al. 1996). Die medizinische Diagnostik verwendet heute aufgrund physikalischer Gegebenheiten Ultraschallfrequenzen zwischen 1 MHz und 20 MHz (von Reutern et al. 2000, Widder 1999). In Abhängigkeit von der Masse, dem Abstand und der Kohäsion der Moleküle eines Mediums verändert sich die Geschwindigkeit einer Ultraschallübertragung. Sie sinkt mit steigender Masse und erhöht sich bei zunehmender Kohäsion der Partikel. Die Zusammenhänge zwischen der Schallgeschwindigkeit und den physikalischen Eigenschaften des durchschallten Mediums lassen sich mit folgender Gleichung darstellen:

$$c = \sqrt{(K/\rho)}$$

c = Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Ultraschalls (m/s)

K = Elastizität bzw. Steifigkeit des Mediums ($\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-2}$)

$\rho = \text{Dichte (kg/m}^3\text{)}$

Weitere Parameter, welche die Ultraschallwelle beeinflussen, werden als Dämpfung zusammengefaßt und bestehen im einzelnen aus Reflexion, Streuung, Absorption und Refraktion. Die Dämpfung bewirkt eine Abschwächung des Ultraschallsignals, das mit zunehmender Eindringtiefe und Schallfrequenz exponentiell abnimmt, so daß Signale aus tieferen Schichten verstärkt werden müssen, um eine ausgewogene Bildqualität aus allen Tiefen zu erreichen. Die Dämpfung wird in dB angegeben, wobei die Einheit dB als das 10fache des Logarithmus des Verhältnisses zweier Intensitäten (P) definiert ist ($\text{dB} = 10 \times \log (P_1 / P_2)$).

2.4.1.1 Streuung

Das Phänomen der Streuung tritt durch das Auftreffen eines Schallstrahls auf eine rauhe Oberfläche auf. Dies geschieht ebenso bei der Passage des Schalls durch ein Medium, das aus vielen kleinen Partikeln besteht. Die Rückstreuung des Schalls wird mit abnehmender Größe des Zerstreuers und der Höhe der Schallfrequenz intensiver, ist jedoch von der Form des Zerstreuers unabhängig, so daß die Streuung für die Darstellung von Gewebsstrukturen der wichtigste Faktor ist. Ein möglichst differenziertes Streuungsmuster (z. B. durch eine höhere Ultraschallfrequenz) ist somit die Grundlage für eine möglichst hochauflösende Darstellung.

1.4.1.2 Reflexion

Reflexion tritt an glatten Oberflächen wie z. B. der Gefäßinnenfläche auf und setzt voraus, daß die Größe der darzustellenden Struktur mindestens der Wellenlänge des Ultraschalls entspricht. Die akustische Impedanz der Medien und der Einfallswinkel des Schallstrahls beeinflussen den Grad der Reflexion. Da der Ausfallswinkel dem Einfallswinkel entspricht, können nur annähernd senkrecht auf eine Oberfläche fallende Schallstrahlen nach Reflexion wieder erfaßt werden.

2.2.1.3 Refraktion

Die Brechung eines Schallstrahls beim Passieren einer Grenzfläche zwischen zwei Medien mit unterschiedlicher Schallfortpflanzungsgeschwindigkeit wird als Refraktion bezeichnet und durch folgendes Gesetz von Snell beschrieben:

$$\sin \alpha_e / \sin \alpha_r = c_1 / c_2 = \mu$$

α_e = Einfallswinkel

α_r = Refraktionswinkel

c_1 und c_2 = Schallgeschwindigkeit in den unterschiedlichen Medien

μ = Refraktionsindex

Der Grad der Refraktion ist somit von der Differenz der Schallgeschwindigkeiten in den verschiedenen Medien abhängig. Der Schallstrahl wird von der Senkrechten weggebrochen, wenn die Geschwindigkeit im zweiten Medium höher ist und umgekehrt.

2.2.1.4 Absorption

Absorption bedeutet die Umwandlung der Schallenergie in Wärmeenergie. Besonders Knochen und mineralische Salze (z. B. Nieren- und Gallensteine) absorbieren besonders viel Ultraschallenergie, so daß diese häufig einen sogenannten Schallschatten erzeugen, hinter dem kein Gewebe mehr darstellbar ist.

2.4.2 Dopplersonographie

2.4.2.1 Physikalische Grundlagen

1842 legte der österreichische Mathematiker Christian Doppler (1803-1852) durch die Entdeckung des nach ihm benannten physikalischen Phänomens die Grundlage für die heutige Dopplersonographie. Er stellte fest, daß Wellen ihre Frequenz verändern, wenn sich Sender und Empfänger in relativer Bewegung zueinander befinden bzw. eine Wellenreflexion von in Bewegung stehenden Objekten stattfindet (Doppler 1842). Die Frequenz nimmt zu, wenn sich das Objekt in Richtung des Empfänger bewegt und nimmt ab, wenn sich das Objekt wieder entfernt. Gut nachvollziehbar ist dieses Prinzip anhand eines Beispiels des täglichen Lebens: Die Zunahme der Tonhöhe eines heranfahrenden Krankenwagens und der anschließende Abfall der Tonhöhe beim Entfernen.

Die relative Frequenzverschiebung wird als Dopplershift bezeichnet und läßt sich nach folgender Formel berechnen:

$$\Delta f = \frac{2 f_0 \cdot v \cos \alpha}{c}$$

Δf = Dopplerfrequenzverschiebung

f_0 = Sendefrequenz

v = Geschwindigkeit der relativen Bewegung zwischen Sender und Empfänger
bzw. zwischen Reflektor und Sender/Empfänger

α = Winkel der Reflektor-Empfänger-Achse zur Bewegungsrichtung

c = Schallgeschwindigkeit (abhängig vom durchschallten Medium)

Durch Umsetzung der Formel läßt sich somit die Geschwindigkeit anhand der Höhe der Frequenzänderung berechnen (Widder 1999, von Reutern 2000):

$$v = \frac{\Delta f \cdot c}{2 f_0 \cdot \cos \alpha}$$

2.4.2.2 Funktionsprinzip in vivo

Durch die Anwendung des Dopplerprinzips in der Ultraschalldiagnostik, besonders in Kombination mit der konventionellen B-Mode-Ultraschalltechnik, ergaben sich neue Diagnosemöglichkeiten. Speziell im angiologischen Bereich konnte nun auch erstmals nicht-invasive, funktionelle Diagnostik betrieben und Gefäßverläufe bzw.

Blutströmungsgeschwindigkeiten dargestellt werden. 1960 wurde das erstmalig über die Bestimmung von Blutströmungsgeschwindigkeiten mit Hilfe von Ultraschallwellen in extrakraniellen Blutgefäßen berichtet und damit die Anwendung der

Dopplersonographie in das medizinische Feld eingeführt (Satomura et al. 1960).

Hierbei lassen sich folgende Parameter des Doppler-Phänomens auf die klinische Untersuchung übertragen (**Abbildung 5**):

- f_0 = Sendefrequenz der Ultraschallsonde
- Sender und Empfänger der Ultraschallwellen ist die Dopplersonde
- Zerstreuung bzw. Reflektor sind die korpuskulären Blutbestandteile
- α entspricht dem Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Blutströmungsrichtung im Gefäß

Der Winkel α sollte hierbei jedoch möglichst 0° angenähert werden, da nur so eine exakte Bestimmung der Blutströmungsgeschwindigkeit möglich ist. Beträgt $\alpha 90^\circ$, trifft also der Schallstrahl senkrecht auf das Gefäß, kann die Blutströmungsgeschwindigkeit nicht bestimmt werden, da der Kosinus von 90° null beträgt.

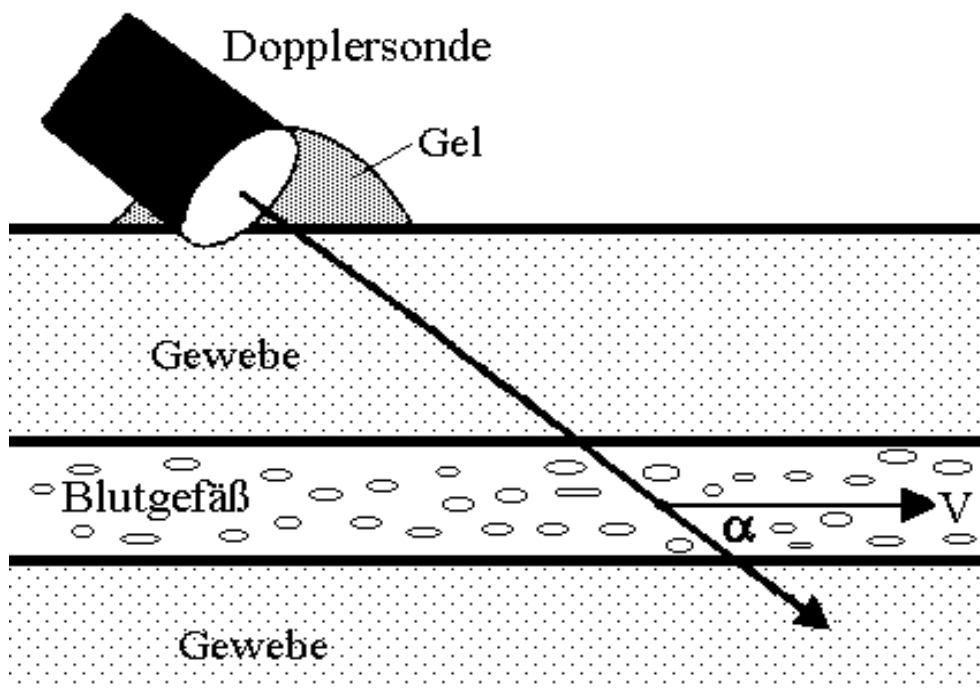


Abb. 5: Schema der Dopplersonographischen Untersuchung
 V = Blutströmungsgeschwindigkeit und Strömungsrichtung
 α = Winkel zwischen Ultraschallstrahl und Blutströmungsgeschwindigkeit
 (aus Widder 1999)

2.4.2.3 Continuous Wave- (CW) und Pulsed Wave- (PW) Verfahren

In der Dopplersonographie differenziert man heute zwischen zwei Techniken, dem CW- und dem PW-Verfahren. Bei der CW-Technik befinden sich in der Ultraschallsonde ein Schallsender und ein Schallempfänger, welche kontinuierlich Schallsignale aussenden bzw. empfangen. Hierbei werden sämtliche Signale aus allen Gewebstiefen gleichzeitig registriert, so daß eine Aussage über Signale aus einer bestimmten Tiefe nicht möglich ist. Dieses bereitet im besonderen Probleme bei der Untersuchung von eng benachbarten Gefäßen bzw. großen Organen wie dem Herz oder Gehirn, da Überlagerungen verschiedener Flußsignale die Folge sind.

Bei diesen Problemen bietet die PW-Technik eine Lösung. In der PW-Sonde befinden sich in der Regel piezoelektrische Elemente, welche als Schallwandler in regelmäßigen Intervallen Ultraschallimpulse senden und empfangen. Da der Schall mit zunehmender Tiefe eine längere Strecke zurücklegt und somit mehr Zeit benötigt, erreichen reflektierte bzw. rückgestreute Signale aus größeren Tiefen die Schallsonde später als

solche aus oberflächlichen. Durch Modulation der Sende- und Empfangsdauer respektive des Empfangszeitpunktes lassen sich somit Aussagen über genau bestimmte Tiefen machen. Der Tiefenbereich, aus welchem Signale detektiert werden, wird als Meßvolumen bezeichnet und ist gewöhnlich zwischen 4 und 15 mm Breite einstellbar.

2.4.2.4 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Bei der TCD werden hauptsächlich 2-2,5 MHz PW-Dopplersonden verwendet, da diese aufgrund ihres geringeren Dämpfungsverhaltens im Vergleich zu höherfrequenten Dopplersonden eine bessere Penetration in das Schädelinnere ermöglichen. Da das Innere des knöchernen Schädels aufgrund der Dämpfung des Knochens nur schwer zu beschallen ist, verwendet man die natürlichen Foramina des Schädels bzw. Stellen von nur geringer Knochendichte, die sogenannten „akustischen Fenster“ oder auch „Schallfenster“. Grundsätzlich stehen ein transorbitales Fenster, ein transforaminales und ein subokzipitales Fenster zur Darstellung der basalen Hirngefäße zur Verfügung (Aaslid et al. 1982, Spencer et al. 1986, Arnolds et al. 1986). In unserer Studie verwendeten wir aufgrund der besseren Zugänglichkeit und der damit verbundenen Möglichkeit, längere Zeit den Hauptstamm der A. cerebri media (ACM) ableiten zu können, das transtemporale Fenster. Vor der Einführung der TCD konnten die intrakraniellen Gefäße nur invasiv-angiographisch mit dem Risiko von Kontrastmittelallergien, Blutungen und Embolien dargestellt werden.

Im Vergleich zur Angiographie handelt es sich bei der TCD um ein im wesentlichen nebenwirkungsfreies und risikoarmes Untersuchungsverfahren.

2.4.2.5 Mikroembolusdetektion

1990 beschrieben Spencer et al. erstmals klinisch stumme, zirkulierende MES während TCD-Untersuchungen an der ACM von Patienten mit vorgelagerter Stenose der A. carotis interna (ACI) als Emboliequelle. **Abbildung 6** zeigt ein Beispiel eines solchen

MES. Nach Karotis-Endarteriektomien bei Patienten mit Stenose der ACI konnte eine signifikante Reduktion von MES nachgewiesen werden (Siebler et al. 1993, van Zuilen et al. 1995). Dies war ein deutlicher Hinweis darauf, daß die ME wirklich von der Stenose herrühren. MES wurden ebenfalls bei einer Vielzahl anderer Emboliequellen (z. B. Vorhofflimmern, mechanische Herzklappen, bakterielle Endokarditis, zerebrale Arteriographien) nachgewiesen (Droste et al 1999c). Normalpersonen weisen in der Regel keine MES auf (Droste et al. 1999c). Anhand von Tier- und Röhrenmodellen wurde festgestellt, daß sowohl gasförmige als auch feste Partikel zu charakteristischen MES führen (Markus et al. 1993b und 1995, Droste et al. 1994a und 1994b). Die Größe der ME schätzt man zwischen 1 µm, (eher gasförmig), und 300 µm (eher solide, also artheromatöser oder thrombotischer Herkunft) (Russel et al. 1991, Markus et al. 1994c). Aufgrund unterschiedlicher akustischer Impedanz zwischen Blut und ME kommt es zu einer Änderung im Dopplerfrequenzspektrum, wobei größere ME intensivere MES als kleinere erzeugen (Markus et al. 1994c, Russel et al. 1991) und gasförmige ME wesentlich stärkere MES als feste Emboli gleicher Größe verursachen (Markus et al. 1994c). Ebenfalls wirkt sich die Zusammensetzung der festen Partikel auf die Signalintensität aus. Atherompartikel verursachen beispielsweise intensivere Signale als Thrombozytenaggregate gleicher Größe (Markus et al. 1993c). Diese Zusammenhänge bedingen, daß eine Einschätzung von Größe und Zusammensetzung im Einzelfall unmöglich ist (Droste et al. 1999b).

2.4.2.6 Sauerstoffinhalation zur Differenzierung von ME

Durch Kavitation an mechanischen Herzklappen entstehen kleine Mikrobblasen, die als ME im zerebralen Gefäßbett nachgewiesen werden können (Droste et al. 1997b). Unter Inhalation von 100% Sauerstoff kam es bei Patienten mit mechanischen Herzklappen zu einer signifikanten Reduktion von MES im Vergleich zur Raumluftatmung (Kaps et al. 1997). Die Autoren schlossen daher, daß ein Großteil der ME bei diesen Patienten gasförmig sind und die Entstehung von Gasblasen durch Kavitation bei Sauerstoffinhalation reduziert wird bzw. sich die Mikrobblasen schneller im Blut wieder lösen (Droste et al. 1997b).

Als Ursache dafür betrachtet man unter anderem die Verdrängung des im Blut gelösten Stickstoffs, durch dessen physikalische Eigenschaften es zu einer leichteren Blasenbildung kommt (Georgiadis et al. 1997). Im Gegensatz hierzu lassen sich solide ME nicht durch Sauerstoffinhalation unterdrücken, weshalb diese Verfahrensweise als einfache Methode zur Unterscheidung zwischen soliden und gasförmigen ME gesehen wird (Droste et al. 1997b). Bei Bioprothesen-Herzklappen liegt die Prävalenz für MES deutlich niedriger.

2.4.2.7 Rechts-Links-Shunt Diagnostik mit der TCD

Paradoxe Embolien aus thrombotischem Material können aus dem venösen System über einen kardialen oder nichtkardialen Rechts-Links-Shunt (RLS) in die zerebralen Arterien gelangen und folglich Ursache zerebraler Insulte sein (Droste et al. 2002). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei den RLS um ein persistierendes Foramen ovale (PFO), seltener um Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekte (Leung et al. 1995). In etwa elf Prozent der Fälle weisen die Patienten nichtkardiale RLS auf, vermutlich überwiegend pulmonale Shunts (Droste et al. 1999f). Seit einiger Zeit wird die TCD auch zur Detektion von RLS benutzt (Teague et Sharma 1991). Den Patienten wird ein nicht lungengängiges Ultraschall-Kontrastmittel (KM) (z. B. aufgeschüttelte NaCl-Lösung oder Echovist[®]), welches Luftbläschen definierter Größe enthält, (Echovist[®] - Bläschendurchmesser etwa 3 µm) intravenös injiziert (Droste et al. 1999d). Diese Bläschen passieren üblicherweise nicht das Lungenstrombett und können somit nur im Fall eines Septumdefektes auf atrialer oder ventrikulärer Ebene respektive eines pulmonalen Shunts als MES im zerebralen Gefäßsystem nachgewiesen werden. Hierbei erhöht die Durchführung eines Valsalva-Manövers den rechtsatrialen Druck und kann einen vorhandenen RLS verstärken, einen latenten RLS demaskieren oder einen Links-Rechts-Shunt sogar umkehren (Droste et al. 2002). Durch zahlreiche Vergleiche mit Ergebnissen der transoesophagealen Echokardiographie konnte diese Technik validiert werden (Nemec et al. 1991, Droste et al. 1999c und 2000).

2.4.2.8 Signalanalyse und Eigenschaften von MES

Da die zellulären Bestandteile des Blutes als Zerstreuer mit unterschiedlicher Geschwindigkeit fungieren, empfängt die Dopplersonde ein Rohsignal aus diversen Frequenzen. Diese werden mittels der Fourier-Analyse in einzelne, reine Frequenzen zerlegt, welche die jeweiligen Geschwindigkeiten darstellen (Fast Fourier Transform = FFT). Gleichzeitig wird die Intensität der einzelnen Frequenzen gemessen und farbkodiert als Spektrallinie auf dem Monitor abgebildet. Jede dieser FFT-Spektrallinien beinhaltet somit die Information über Geschwindigkeit und Intensität innerhalb einer bestimmten Zeitperiode. Durch Aneinanderreihung der einzelnen FFT-Spektrallinien entlang einer x-Achse wird nun der Verlauf der Blutströmungsgeschwindigkeiten und Intensitäten in Bezug zur Zeit gesetzt. Da jede FFT-Säule aus einer gewissen Anzahl von Punkten besteht, wird die Auflösung des Signals durch die Punktzahl pro Säule bestimmt, im Regelfall zwischen 64 und 256 Punkten. Passiert nun ein ME das Meßvolumen des Dopplers, kommt es zu einem Impedanzsprung an der Grenzfläche zwischen Embolus und Blut. Die verstärkte Rückstreuung des Ultraschalls führt so zu einem relativen Intensitätsanstieg, der in Dezibel meßbar ist und farblich (meistens: rot = hohe Intensität) im Dopplerspektrum zur Darstellung kommt.

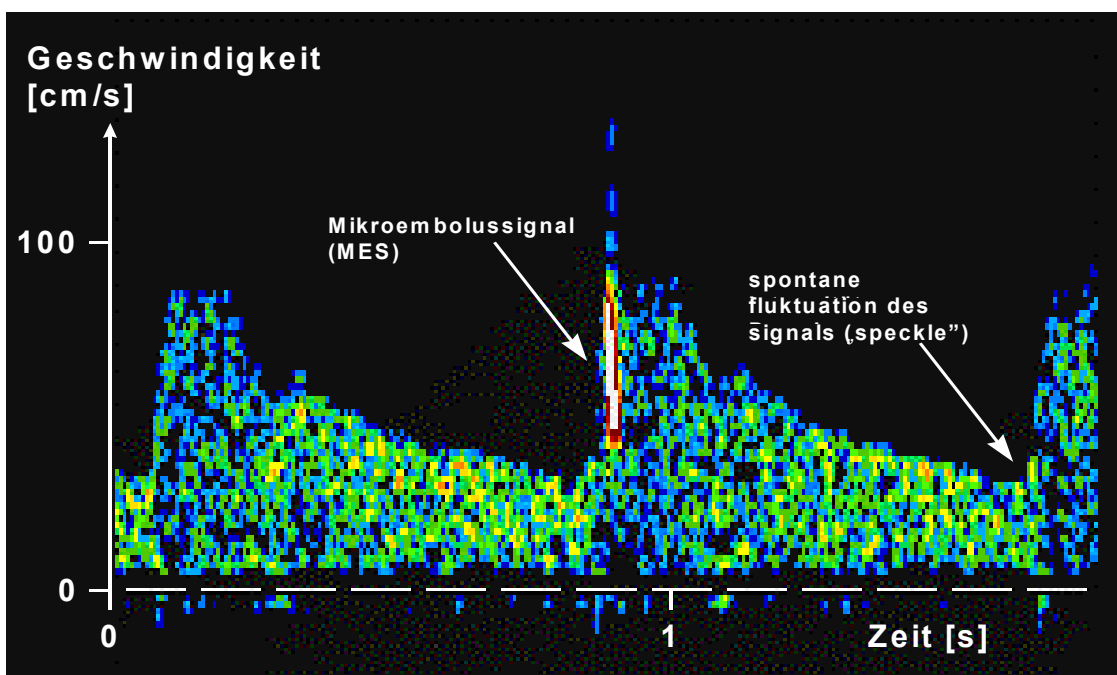


Abb.6: Beispiel eines transkraniellen Dopplerspektrums mit einem MES und einem „speckle“ (Droste und Ringelstein 1999).

Markus et al. konnten 1994 belegen, daß es aufgrund der niedrigeren Impedanz und der hierdurch stärkeren Schallstreuung gasförmiger Embolien zu höheren Intensitätsanstiegen kommt als bei festen Embolien (Markus et al. 1994c) Wenig später wurden dann durch verschiedene Consensus-Gruppen Richtlinien zur Embolusdetektion bzw. Eigenschaften von MES wie folgt definiert (Babikian et al. 1995, Ringelstein et al. 1998):

- MES sind meist kürzer als 300 Millisekunden.
- Die Intensität eines MES liegt mindestens 3 dB über der des Hintergrundspektrums und ist abhängig von der Beschaffenheit des jeweiligen Embolus.
- Es handelt sich um ein unidirektionales Signal, also nur ober- oder unterhalb der Nulllinie auftretend.
- MES treten innerhalb des Herzzyklus zufällig verteilt auf.
- MES verursachen ein spezifisches „Klick-, Zirp- oder Blupp-Geräusch“.

Alle Intensitätsanstiege, die diese Kriterien nicht erfüllen, sind in der Regel als Artefaktsignale zu deuten und entstehen meistens durch Bewegungen an der Dopplersonde (Markus et al. 1993a). Weitere Sicherheit bzgl. der Differenzierung zwischen MES und Artefakt bietet die Mehrkanaltechnik (Droste et al. 1999c und 1999d). Hierbei werden bis zu 4 Meßvolumina wenige Millimeter hintereinander im untersuchten Gefäß plaziert. Ein Embolus im Gefäßstrom passiert nun die Meßvolumina nacheinander. Da die Meßvolumina zeitlich versetzt durchflossen werden, kommt es zu einem Zeitversatz innerhalb der Doppler-Rohdaten. MES stellen sich in der Regel im Rohsignal spindelförmig und in der post-FFT-Darstellung unidirektional dar, d.h. mit Schwerpunkt ober- oder unterhalb der Grundlinie (**Abbildung 7**). Ein Artefaktsignal ist hingegen in allen Kanälen zeitgleich zu finden und weist üblicherweise im Dopplerrohsignal keine Spindelform und weniger Nulldurchgänge auf.

Nach Verarbeitung durch den FFT-Prozessor stellt es sich zumeist bidirektional dar (Abbildung 8).

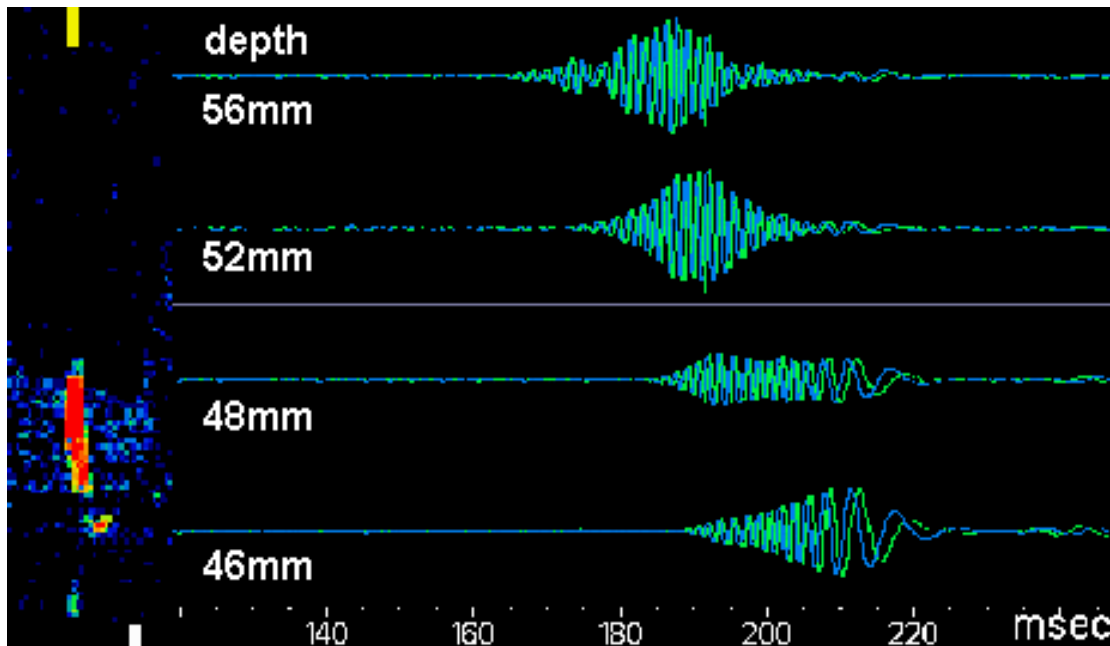


Abb. 7: Beispiel eines MES in der 4-Kanal-Technik Links: Unidirektionales MES im Dopplerspektrum. Rechts: Zeitversatz in den Dopplerrohdaten (Droste et al. 1999c).

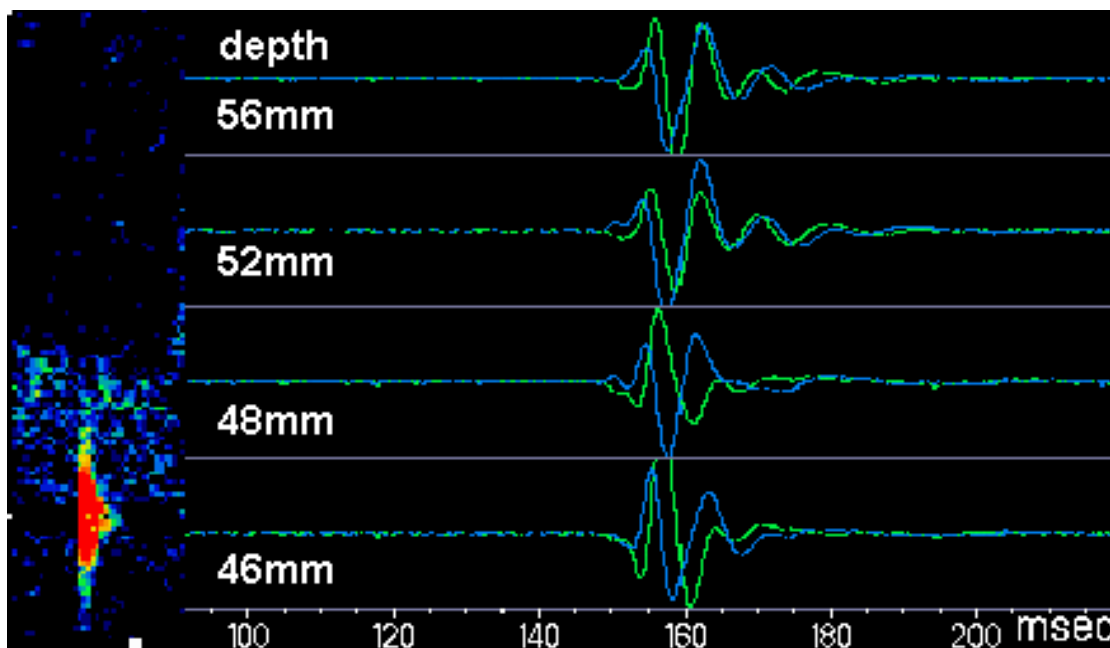


Abb. 8: Beispiel eines Artefaktsignals in der 4-Kanal-Technik Links: Deutlich bidirektionales Artefaktsignal im Dopplerspektrum. Rechts: Kein Zeitversatz in den Dopplerrohdaten (Droste et al. 1999c). Die Tiefe (depth) entspricht dem Abstände der einzelnen Meßvolumina vom Schallkopf.

3. Material , Methoden und Untersuchungsteilnehmer

3.1 Erhebung der Patientendaten

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden vorher über die Ziele und die Durchführung der Studie informiert und bzgl. einer freiwilligen Teilnahme aufgeklärt.

Als weiteres wurde eine ausführliche und standardisierte Anamnese und Befragung jedes einzelnen Patienten mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogrammes (Excel® 5.0 for Windows®, Microsoft Corporation, USA) durchgeführt und statistisch ausgewertet. Vorliegende medizinische Untersuchungsergebnisse wurden berücksichtigt. Zeigte sich im Dopplerspektrum eine Arrhythmia absoluta, wurde dies notiert. **Tabelle 2** gibt eine Übersicht über die im einzelnen erfaßten Daten.

3.1.1 Patienten

Für diese Studie wurden 25 Patienten (12 Frauen und 13 Männer) mit terminaler Niereninsuffizienz im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in den Universitätskliniken Münster zufällig ausgewählt. Die Teilnehmer waren zwischen 31 und 75 Jahre alt (Altersdurchschnitt 53 Jahre) und wurden in verschiedenen Langzeit-Dialyseprogrammen, unabhängig von dieser Studie, bereits zwischen 2 Monaten und 13 Jahren therapiert. Nach ausführlicher Aufklärung erteilten alle ihre Zustimmung zur Studienteilnahme. Keiner der Patienten hatte eine künstliche Herzklappe. Sechs Patienten hatten bereits einen Insult erlitten, und bei vier Personen fand sich eine koronare Herzkrankheit. Acht Teilnehmer nahmen Aspirin, drei Ticlopidin und zwei weitere Phenprocoumon. Keiner der Studienteilnehmer hatte eine künstliche Shuntprothese. Alle Patienten bis auf einen (Pat. 25) hatten einen Cimino-Shunt (siehe auch Grundlagen 2.2.1). Patient 25 wurde über einen Shaldon-Katheter dialysiert.

Tab. 2: Übersicht über die patientenbezogenen Daten, die mit Excel® 5.0 for Windows® (Microsoft Corporation, USA) aufgezeichnet und bearbeitet wurden.

Datum und Uhrzeit der Untersuchung
Patientenname
Geburtsdatum
Alter des Patienten
Geschlecht
Untersuchungsdauer:
Ableitungsdauer der ACM
Ableitungsdauer der V. subclavia während Ankopplung an die Dialyse
Ableitungsdauer der V. subclavia während der Dialyse ohne O ₂ -Inhalation
Ableitungsdauer der V. subclavia während der Dialyse bei O ₂ -Inhalation
Ableitungsdauer der V. subclavia während der Abkopplung von der Dialyse
Ableitungsdauer der V. subclavia ohne Dialyse
Medikamentenanamnese:
ASS
Heparin s.c.
Heparin i.v.
Ticlopidin
Marcumar
Erythropoetin
Andere Medikamente
Kardiovaskuläre Risikofaktoren:
Nikotinkonsum
Arterielle Hypertonie
Diabetes mellitus
Hyperlipidämie
Herzinfarkt
Angina pectoris/koronare Herzkrankheit
Claudicatio intermittens
Ischämische Hirninfarkte mit oder ohne permanentem Defizit
Dialysebezogene Daten:
Zeitraum der Dialysepflichtigkeit
Verwendetes Dialysegerät
Typ des Kapillardialysators
Blutflußgeschwindigkeit an der Blutpumpe
Seite und Höhe des Shunts
Single needle
Zugangsnadel

Forsetzung Tab. 2

Shuntprothese
Heparinbolus bei Dialysebeginn
Heparindosis des Dialyseperfusors
Dialysemodus (Dialyse oder Diafiltration)
Ultrafiltrationsrate
Shaldonkatheter
Echokardiographiebefunde:
Erweiterter linker Vorhof
Thrombus im linken Vorhof
Thrombus im linken Ventrikel
Aneurysma des linken Ventrikels
Spontanoffenes PFO
Ventiloffenes PFO
Vorhofseptumdefekt
Ventrikelseptumdefekt
Mitralklappenitium
Aortenklappenitium
Mitralklappenersatz (Bio- oder Kunstklappe)
Aortenklappenersatz (Bio- oder Kunstklappe)
RLS im TCD
Labor:
Fibrinogen
Thrombozyten
Hämatokrit

An allen Patienten wurde nur während einer einzigen HD- bzw. HDF-Behandlung abgeleitet.

Sechs weitere Patienten konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Bei einem Teilnehmer ließ sich die V. subclavia nicht darstellen, einer hatte kein zufriedenstellendes temporales Schallfenster, in zwei Fällen waren die Patienten unruhig und nicht kooperativ, zwei weitere verweigerten die Teilnahme an der Studie, und bei einem Patienten mußte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes die Untersuchung abgebrochen werden.

3.2 HD und HDF

3.2.1 Geräte und Materialien

Insgesamt 22 der 25 Teilnehmer wurden mittels HD und drei durch HDF behandelt. Hierfür wurden verschiedene Geräte der Hersteller Gambro[®] Medizintechnik (München, Deutschland), Fresenius Medical Care[®] (Bad Homburg, Deutschland) und B. Braun Melsungen[®] AG (Melsungen, Deutschland) mit den entsprechenden Blutschlauchsystemen des jeweiligen Geräteherstellers verwendet (Details in **Tabelle 2**). Bei allen HD-Patienten wurde der gleiche low-flux-Kapillardialysator (Hemoflow F6HPS, Fresenius Medical Care[®], Bad Homburg, Deutschland) verwendet, während bei den HDF ein high-flux-Kapillardialysator (Hemoflow F60, Fresenius Medical Care[®], Bad Homburg, Deutschland) genutzt wurde. Beide Kapillarmembranen bestehen aus Polysulfone[®] und werden nicht vorgefüllt, sondern trocken geliefert.

In 19 der untersuchten Fälle wurden je zwei Nadeln (Diacan[®] V17G/ A17G 1,5*20mm, B. Braun Melsungen[®] AG, Melsungen, Deutschland) zur Shuntpunktion verwendet. Fünf weitere Patienten wurden jeweils mit nur einer Nadel (Bionic 652T 1,6mm, Bionic[®] Medizintechnik, Friedrichsdorf, Deutschland) im Single-Needle-Modus behandelt, und bei einem Patienten (25) wurde mit Hilfe eines doppelumigen Shaldon-Katheters (Dualyse-Cath 32/11, Vygon, Aachen, Deutschland) in der rechten Vena jugularis der Anschluß an das Gefäßbett geschaffen. Bei allen 25 Patienten wurde ein Bicarbonat-Dialysat (Acid concentrate for bicarbonate hemodialysis SK-F, Fresenius Medical Care[®], Bad Homburg, Deutschland) verwendet.

Tab. 3: Übersicht über die verwendeten Geräte, sowie die dazugehörigen Blutschlauchsysteme des jeweiligen Geräteherstellers, die Kapillardialysatoren und der Blutreinigungsmodus. Die Patienten sind nach der Reihenfolge der Teilnahme geordnet.

Patient	HD/HDF-Gerät	Kapillar-Dialysator	Blutschlauchsystem	Verfahrenstyp	Zugangsart
1	Fresenius 4008b	F6HPS	FV234B/ FA204B	HD	2-Nadel
2	Gambro AK100	F6HPS	V-5,201-B8/ A-5,204-B8	HD	1-Nadel
3	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
4	Fresenius 2008c	F6HPS	FV502B/ FA204B	HD	2-Nadel
5	Braun HD-Secura	F6HPS	V602/ A 503	HD	2-Nadel
6	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
7	Braun Dialog	F6HPS	A412/V440	HD	2-Nadel
8	Fresenius 4008	F6HPS	FV234B/ FA204B	HD	2-Nadel
9	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
10	Fresenius 2008c	F6HPS	FV502B/ FA204B	HD	1-Nadel
11	Fresenius 4008s	F60 Highflux	FV234B/ FA204B	HDF	2-Nadel
12	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
13	Fresenius 4008	F6HPS	FV234B/ FA204B	HD	2-Nadel
14	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
15	Fresenius 4008b	F6HPS	FV234B/ FA204B	HD	1-Nadel
16	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
17	Fresenius 4008s	F6HPS	FV234B/ FA204B	HD	2-Nadel
18	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
19	Fresenius 4008s	F60 Highflux	FV234B/ FA204B	HDF	2-Nadel
20	Gambro AK100	F6HPS	V-978-X/ A-841-B	HD	2-Nadel
21	Gambro AK100	F6HPS	V-5,201-B8/ A-5,204-B8	HD	1-Nadel
22	Fresenius 4008b	F6HPS	FV234B/ FA204B	HD	2-Nadel
23	Fresenius 2008c	F6HPS	FV502B/ FA204B	HD	2-Nadel
24	Fresenius 4008s	F60 Highflux	FV234B/ FA204B	HDF	1-Nadel
25	Fresenius 2008c	F6HPS	FV502B/ FA204B	HD	Shaldon

3.2.2 Vorbereitung und Durchführung der HD bzw. der HDF

Alle HD/HDF-Systeme wurden entsprechend den Herstellerangaben mit den Blutschlauchsystemen bzw. Kapillardialysatoren vom Fachpersonal der Dialysestation aufgebaut, mit physiologischer Kochsalzlösung entlüftet und gespült. Anschließend überprüfte das Personal die Systeme bzgl. der Dichtigkeit und der ordnungsgemäßen Funktionsfähigkeit. Die Patienten wurden dann wie folgt an das System angeschlossen: Nach fachgerechter Desinfektion der Punktionsstellen wurden die Zugangskanülen im venösen Schenkel der Fistel platziert (Pat. 1-24) und durch Aspiration mit zwei Spritzen entlüftet. Darauf folgte die Injektion eines Heparinbolus von 1000 IE bis 5000 IE in die Kanülen. Anschließend wurde die „arterielle Nadel“ respektive der „arterielle Teil“ der Single-Needle bzw. des Shaldon-Katheters (Pat. 25) mit dem entsprechenden Blutschlauch des Dialysesystems verbunden. Beide Seiten waren hierbei entlüftet und abgeklemmt. Mit Hilfe der langsam laufenden Blutpumpe füllten sich nun das Schlauchsystem und die Kapillare mit Blut. Nachdem das Blut die „venöse“ Konnektionsstelle des Blutschlauchsystems erreicht hatte, wurde unter kurzem Pumpenstopp und abermaligem Abklemmen des Schlauchs die Verbindung zur „venösen“ Nadel bzw. dem „venösen“ Schenkel des Shaldon-Katheters oder der Single-Needle hergestellt. Nach dem Öffnen der Klemmen stellten wir die Blutflußgeschwindigkeit der Pumpe auf 200-280 ml/min ein (Durchschnittsgeschwindigkeit 213 ml/min). Während der Behandlung wurden über den systemeigenen Perfusor zusätzlich zu den Anfangsboli zwischen 2000 IE und 8000 IE Heparin appliziert. Die Ultrafiltrationsraten entsprachen dem individuell gewünschten Flüssigkeitsentzug und lagen zwischen 100 ml/h und 1000 ml/h (Durchschnitt: 525 ml/h).

Alle Patienten entgifteten zwischen 180 min und 300 min (Durchschnitt: 235 min). Zu keinem Zeitpunkt kam es zu einem Luftalarm an den Geräten.

3.3 Dopplersonographische Untersuchungen

3.3.1 Mikroembolusdetektion in der Vena subclavia

Bei den Patienten 1 bis 24 wurde die der arteriovenösen Fistel nachgeschaltete V. subclavia in der Fossa infraclavicularis aufgesucht und die Sonde mit der Hand durch den Untersucher gehalten. Wir leiteten hierzu mit einer 2-MHz-Sonde des PW-Dopplergerätes (Pioneer TC4040, Nicolet/EME, Kleinostheim, Deutschland) in der Vier-Kanal-Technik ab. Die vier Meßvolumina wurden in den Beschallungstiefen 56 mm, 52 mm, 48 mm und 46 mm hintereinander in der Vene plaziert. Um Embolien besser vom Hintergrundspektrum diskriminieren zu können, wurde das Meßvolumen auf 4 mm Länge eingestellt und eine möglichst niedrige Eingangsempfindlichkeit („Gain“) bzw. Sendeleistung („Power“) gewählt, bei der das Blutströmungssignal gerade noch zu erkennen war (Ringelstein et al. 1998). Aufgrund der Strömungsverhältnisse in der arterialisierten V. subclavia wählten wir eine Geschwindigkeitsskala von -70 bis $+70$ cm/s. Die Puls-Repetitionsfrequenz lag bei 4,17 kHz, und der Hochpaßfilter wurde bei 120 Hz festgelegt. Um die Intensitäten des empfangenen Dopplersignals farbkodiert darzustellen, nutzten wir die 128-Punkt-FFT des Dopplergerätes. Die Zeitabschnittsdauer der FFT lag bei 12 ms und die Überlappung dieser Abschnitte bei 67 %. Um ein MES zu erkennen, wurde die mitgelieferte Software („SoundTrak[®]“, Version 2.30, Nicolet-EME, Kleinostheim, Deutschland) verwendet. Diese Software vergleicht die mittleren Intensitätsanstiege jedes FFT-Zeitabschnitts mit den mittleren Intensitätsanstiegen der vorangehenden und errechnet aus den Unterschieden dieser mittleren Intensitätsanstiege einen Dezibelwert für jedes Signal. Wir legten eine Detektionsschwelle von ≥ 5 dB fest, so daß „SoundTrak[®]“ alle Signale oberhalb dieser Schwelle mitsamt der vor- und nachgeschalteten FFT als visuelle und akustische Signale inklusive der dB-Angaben auf der Festplatte abspeicherte. Um Artefaktsignale zu unterdrücken, nutzt die Software einen Algorithmus, der unter anderem die charakteristische Bidirektionalität der Störsignale von den unidirektionalen MES unterscheidet. Außer der Aufzeichnung der durch „SoundTrak[®]“ erkannten Signale auf Festplatte, wurde das gesamte Dopplersignal mit einem Acht-Kanal Digital-

Audio-Tape-Rekorder (TA-88, TEAC Corporation, Japan) mit normaler Geschwindigkeit auf Hi8[®]-Videobändern aufgezeichnet .

3.3.1.1 Untersuchungsablauf

Die MES-Detektionen der V. subclavia wurden wie folgt durchgeführt:

1. Periode:

Aus organisatorischen Gründen war es bei nur 14 Patienten möglich, während der Konnektionsphase an das Blutschlachsystem der HD/HDF-Geräte bzw. während des Beginns der Therapie abzuleiten. Diese erste Periode dauerte bei den einzelnen Patienten zwischen 7 und 13 min (Mittelwert 9 min).

2. Periode/3. Periode:

Nachdem die HD/HDF-Behandlung bereits zehn Minuten stattfand, zeichneten wir bei allen 24 Patienten für genau zehn Minuten auf. Nach einer weiteren Pause von 5 min beschallten wir zusätzlich exakt weitere zehn Minuten. Hierbei wurde den Patienten durch Randomisierung entweder in der zweiten oder dritten Periode und jeweils fünf Minuten vorher Sauerstoff mit 6 l/min durch eine locker Mund und Nase umschließende Maske zugeführt (Methode nach Droste et al. 1997b). Die zweite Pause wurde hierbei zum Auswaschen bzw. Aufsättigen des Patienten mit Sauerstoff genutzt.

4. Periode:

Bei allen 24 Patienten wurde während der Diskonnektion vom Schlauchsystem der HD/HDF beschallt. Dieses dauerte je nach Patient 3,5 bis 12 min (durchschnittlich 6,2 min).

5. Periode:

Nach der Diskonnektion und einer zehnminütigen Pause zum Abdrücken der Punktionsstellen leiteten wir für weitere zehn Minuten ohne HD/HDF-Behandlung ab. Bei den Patienten zwei und neun geschah dieses nicht unmittelbar nach der Therapie, sondern am darauffolgenden therapiefreien Tag.

Für die Intensitätsquantifizierung der MES wurde jede Aufzeichnungsperiode in fünf gleichlange Segmente zerlegt. Die von der Software automatisch aufgezeichneten Dezibelwerte der am nächsten an der Segmentgrenze gelegenen MES wurden ausgewählt, um jeweils genau vier Werte für die Intensitätsanstiege jeder Periode zu erhalten. Die aus diesen Zahlen gebildeten Mittelwerte nahmen wir in die statistische Analyse auf.

3.3.2 Mikroembolusdetektion in der ACM

Bei Patient 25 und während einer weiteren HD-Behandlung der Patienten 10 und 14 wurde eine MES-Detektion mit der TCD in der ACM durchgeführt. Wir bedienten uns hierbei einer bitemporalen Zwei-Kanal-Ableitung mit dem unter 3.3.1 beschriebenen Dopplergerät und der entsprechenden Software. Die beiden 2 MHz-Dopplersonden wurden mit Hilfe eines an einem verstellbaren Kopfband befestigten Sondenhalters so fixiert, daß eine 30-minütige simultane Ableitung beider ACM durch die temporalen Schallfenster möglich war. **Abbildung 9** gibt ein Beispiel für die Untersuchungssituation bzw. die Platzierung der Sonden. Die beiden Meßvolumina wurden jeweils in einem Abstand von 1 cm in den Hauptstämmen der ACM plaziert. Die Einstellungen des Gerätes und die Parameter zur MES-Detektion waren bis auf eine erhöhte Sendeleistung („Power“), um den Schädelknochen besser penetrieren zu können, mit denen unter 3.3.1 identisch.

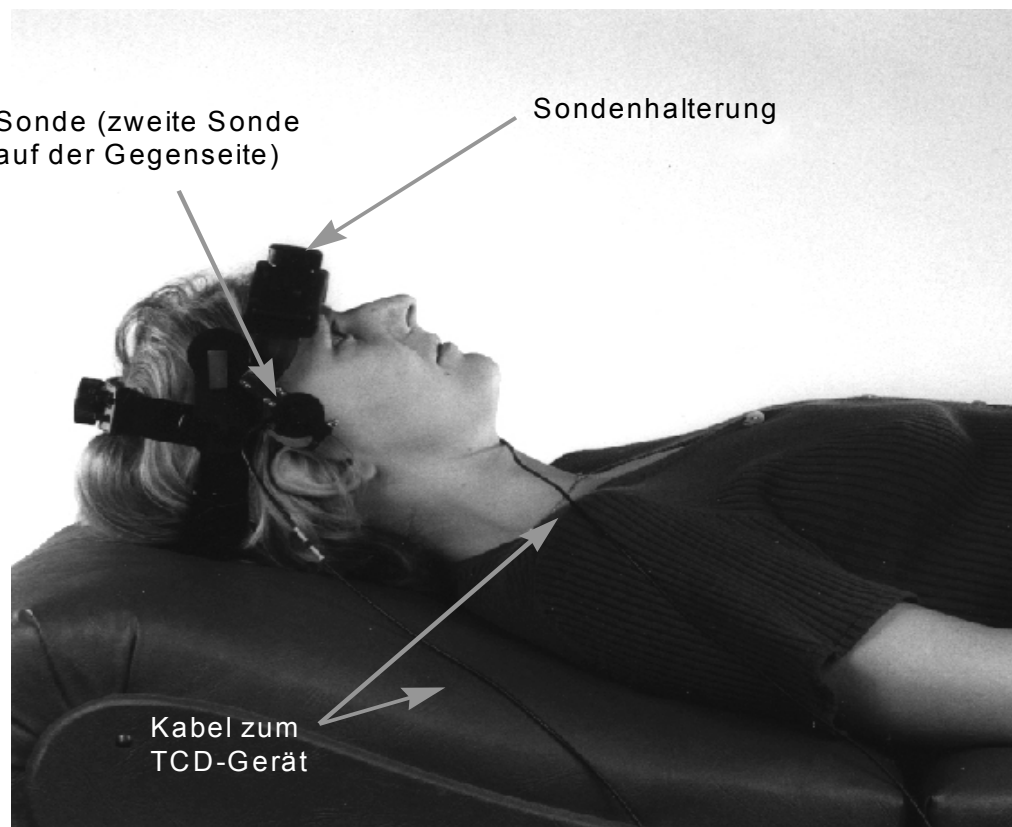


Abb. 9: Situationsbeispiel für die transkranielle Mikroembolusdetektion.
 Ein Proband mit im Bereich des temporalen Schallfensters fixierter Dopplersonde (aus Droste 1999h).

3.3.3 RLS-Diagnostik mit der TCD

Zusätzlich zur transkraniellen Ableitung wurde bei drei Patienten (10, 14, 25) eine funktionelle Untersuchung auf pulmonale oder kardiale RLS durchgeführt (Droste et al. 1999d und f). Ein Mikrobläschen enthaltendes KM wurde aus 10 ml physiologischer Kochsalzlösung und 1 ml Luft erzeugt, indem die beiden Medien zwischen zwei mit einem Drei-Wege-Hahn verbundenen 10ml Spritzen hin und her bewegt wurden. Anschließend wurde das so erzeugte KM unmittelbar als Bolus in die venöse Zugangsnadel injiziert. Fünf Sekunden nach Injektionsbeginn führten die Patienten das zuvor eingeübte Valsalvamanöver für fünf Sekunden, beginnend mit tiefer Inspiration und anschließendem Pressen, gegen die geschlossene Glottis durch. Eventuell

auftretende MES innerhalb der ersten 40 Sekunden nach Injektion wurden als Zeichen für einen RLS gewertet (Methode nach Droste et al. 1999d und 2002).

3.3.4 Kriterien und Auswertung der MES-Detektion

Zur Erfassung fraglicher MES wurden verschiedene Maßnahmen miteinander kombiniert.

Zum einen führte ein geschulter Untersucher die dopplersonographischen Aufzeichnungen durch und speicherte hierbei fragliche MES manuell ab („On-line“-Analyse). Zusätzlich sicherte die Software „SoundTrak[®]“ des Untersuchungsgerätes vermeintliche MES aufgrund der Intensitätsunterschiede auf der Festplatte.

Die so detektierten Ereignisse ≥ 5 dB wurden nun „Off-line“ audio-visuell durch einen erfahrenen Mitarbeiter analysiert bzw. diskutiert. Zusätzlich wurden die aufgenommenen Hi8-Bänder ohne Kenntnis des Beobachters über Zuordnung des Bandes zu Patient oder Untersuchungsperiode visuell und akustisch ausgewertet.

Strittige Ergebnisse wurden mehrfach kontrolliert

Als Kriterien zur eindeutigen Identifikation bedienten wir uns den unter 2.4.2.7 bereits definierten MES-Eigenschaften, wobei die „off-line“-Analyse der computergespeicherten Daten als Goldstandard betrachtet wurde.

3.4 Statistische Auswertung

Neben der beschreibenden Statistik bezüglich des Auftretens und der Intensitätsanstiege der MES verglichen wir mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Test die Anzahl der MES mit und die Anzahl der MES ohne Sauerstoff-Inhalation während der HD/HDF. Die statistische Signifikanz legten wir bei $<0,05$ fest.

Unter Verwendung des gleichen Tests verglichen wir die relativen Intensitätsanstiege der MES in den folgenden Perioden (vergleiche Kapitel 3.3.1.1):

- Konnektion an HD/HDF (*Periode 1*) mit HD/HDF ohne Sauerstoff-Inhalation
- Diskonnektion von HD/HDF (*Periode 4*) mit HD/HDF ohne Sauerstoff-Inhalation
- Phase ohne HD/HDF (*Periode 5*) mit HD/HDF ohne Sauerstoff-Inhalation

Da nicht für alle Patienten in jeder Periode der Untersuchung Daten vorlagen, wurden für jeden einzelnen statistischen Vergleich nur Patienten mit vorliegenden Daten berücksichtigt. Nachdem für multiple Testungen korrigiert wurde, legten wir die statistische Signifikanz bei $p < 0,0125$ fest.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Mikroembolusdetektion in der Vena subclavia

Alle dopplersonographischen Untersuchungen wurden von den Patienten gut toleriert, und es konnten keine Nebenwirkungen des Verfahrens festgestellt werden. Lediglich drei Patienten (12, 17 und 21) empfanden das Tragen der locker Nase und Mund umschließenden Sauerstoffmaske als unangenehm, akzeptierten diese jedoch für den Zeitraum der jeweiligen Untersuchungsperiode.

Bei keinem Patienten wurde eine Arrhythmia absoluta während der Ableitungen festgestellt.

Wir konnten in allen abgeleiteten Perioden MES in der V. subclavia des Shuntarms nachweisen. **Abbildung 10** gibt ein Beispiel für ein MES mit der typischen Zeitverschiebung zwischen den einzelnen Kanälen. Aufgrund der Thoraxexkursionen durch die Atmung der Patienten und die Untersuchung mit der handgehaltenen Sonde kam es zu zahlreichen Artefakt- und Störsignalen. Diese ließen sich jedoch spätestens in

der „Off-line“-Analyse aufgrund der verwendeten Vier-Kanal-Technik sicher von MES unterscheiden.

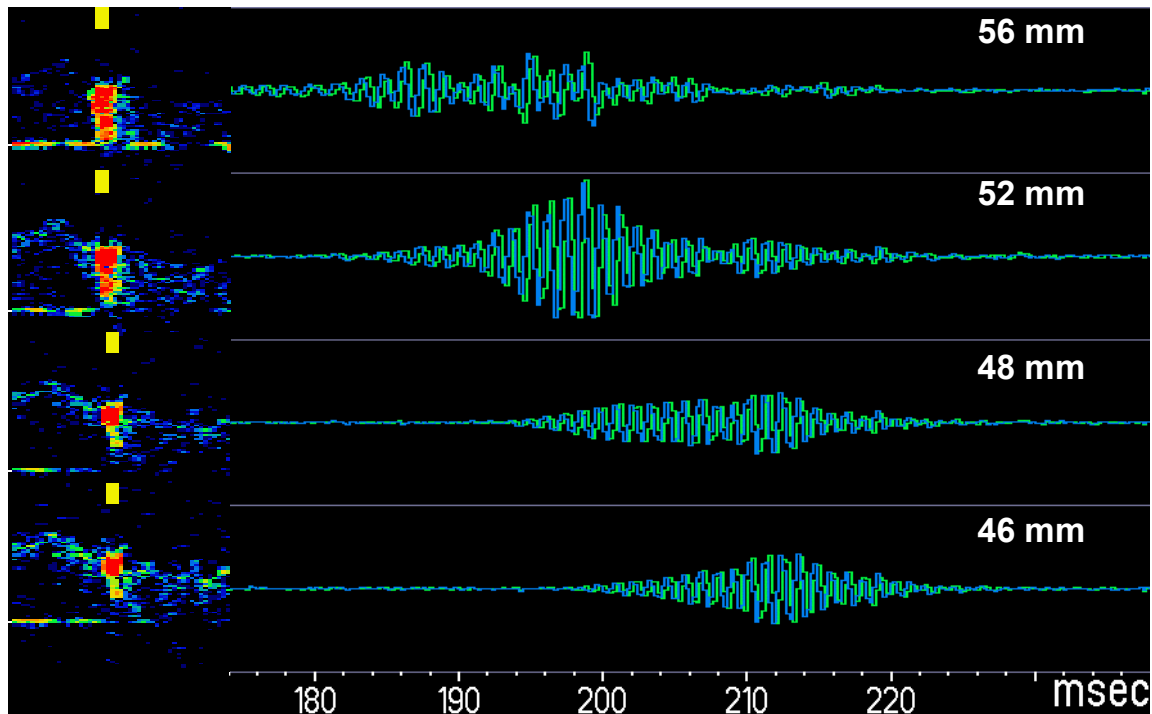


Abb. 10: Beispiel eines in der V. subclavia abgeleiteten MES in der Vier-Kanal-Technik. Die vier Meßvolumina wurden in unterschiedlichen Tiefen hintereinander in der Vene plaziert. Da der Embolus die Meßvolumina nacheinander durchläuft, kommt es zu einem typischen Zeitversatz, der jedoch nicht in den Spektren zu sehen ist (linker Bildbereich). Der Zeitversatz läßt sich jedoch durch die Darstellung der Dopplerrohdaten mit einer gestreckten Zeitskala nachweisen (rechter Bildbereich). MES-Aufzeichnung von Patient 16 während Hämodialyse mit Sauerstoffapplikation.

4.1.1 Anzahl und Verteilung der MES

Bei allen untersuchten Patienten konnten wir während der Ankopplung an die HD/HDF 19 bis 1542 MES (Durchschnitt \pm Standardabweichung: 398,1 MES \pm 105,3) aufzeichnen. Gerade in der Ankopplungsphase (1. Periode, vergleiche Kapitel 3.3.1.1) war teilweise ein salvenhaftes Auftreten von MES zu beobachten. Während der Insufflation von Sauerstoff wiesen wir 0 bis 640 MES (Durchschnitt \pm Standardabweichung: 82,67 MES \pm 33,15) und ohne Sauerstoff 0 bis 709 MES (Durchschnitt \pm Standardabweichung: 80,17 MES \pm 36,49) nach. In der Abkopplungsphase (4. Periode) detektierten wir 9 bis 589 MES (Durchschnitt \pm Standardabweichung: 136,8 MES \pm 31,9) und ohne HD/HDF (5. Periode) waren lediglich 0 bis 9 MES (Durchschnitt \pm Standardabweichung: 1,458 MES \pm 0,503) festzustellen. Die einzelnen Ergebnisse der untersuchten Patienten sind in **Tabelle 3** zusammengefaßt.

Tab.4 : Anzahl der MES in der V. subclavia während der unterschiedlichen Perioden, sowie verwendete Geräte, Dialysatoren und Blutflußgeschwindigkeit an der Blutpumpe. Die Anzahl der MES bezieht sich auf die einzelnen embolischen Ereignisse. Die Patienten sind nach der Reihenfolge der Teilnahme geordnet.

Ø = Untersuchung nicht durchgeführt

Patient	Hersteller und Gerät	Dialysator	Modus	Blutfluß (ml/min)	MES Ankoppelung	MES 10min, HD/HDF kein O ₂	MES 10min, HD/HDF mit O ₂	MES Abkoppelung	MES 10min, ohne HD/HDF
1	Fresenius 4008b	F6HPS	HD	220	624	9	26	213	3
2	Gambro AK100	F6HPS	HD	200	Ø	6	3	183	0
3	Gambro AK100	F6HPS	HD	200	Ø	0	5	41	1
4	Fresenius 2008c	F6HPS	HD	200	Ø	16	7	141	9
5	Braun HD-Secura	F6HPS	HD	200	107	5	3	29	0
6	Gambro AK100	F6HPS	HD	200	Ø	0	0	20	0
7	Braun Dialog	F6HPS	HD	200	Ø	7	7	20	2
8	Fresenius 4008	F6HPS	HD	200	193	2	2	86	0
9	Gambro AK100	F6HPS	HD	200	514	1	10	31	4
10	Fresenius 2008c	F6HPS	HD	200	241	0	2	175	0
11	Fresenius 4008s	F60 Highflux	HDF	211	1542	323	314	89	0
12	Gambro AK100	F6HPS	HD	200	482	8	0	246	0
13	Fresenius 4008	F6HPS	HD	230	Ø	3	5	12	3
14	Gambro AK100	F6HPS	HD	250	529	23	11	41	2
15	Fresenius 4008b	F6HPS	HD	280	671	66	81	400	8
16	Gambro AK100	F6HPS	HD	200	249	203	209	479	1
17	Fresenius 4008s	F6HPS	HD	200	Ø	6	244	589	1
18	Gambro AK100	F6HPS	HD	220	58	2	0	172	0
19	Fresenius 4008s	F60 Highflux	HDF	200	Ø	709	640	14	0
20	Gambro AK100	F6HPS	HD	230	246	31	11	100	0
21	Gambro AK100	F6HPS	HD	200	98	8	6	9	0
22	Fresenius 4008b	F6HPS	HD	220	19	11	8	33	1
23	Fresenius 2008c	F6HPS	HD	200	Ø	1	1	12	0
24	Fresenius 4008s	F60 Highflux	HDF	200	Ø	484	389	148	0
25	Fresenius 2008c	F6HPS	HD	270	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

4.1.2 Relativer Intensitätsanstieg der MES

Aufgrund der insgesamt hohen Anzahl von MES, die durch die Software und den Untersucher identifiziert wurden, verwendeten wir nicht alle Signalintensitäten, sondern unterteilten die einzelnen Aufzeichnungsperioden in fünf gleich lange Segmente. Die den Grenzen nächstgelegenen Dezibelwerte wählten wir aus und ließen deren Mittelwerte in die statistische Analyse einfließen.

Die relativen Intensitätsanstiege der Mikroemboliesignale in der Vena subclavia während der einzelnen Perioden verteilten sich wie folgt:

Ankopplungsperiode:	19,1 dB \pm 3,0 (Variationsbreite 14,8-24,0 dB)
HD/HDF ohne Sauerstoffapplikation:	14,0 dB \pm 9,2 (Variationsbreite 5,0-19,5 dB)
HD/HDF <i>mit</i> Sauerstoffapplikation:	10,7 dB \pm 4,3 (Variationsbreite 5,5-19,5 dB)
Abkopplungsperiode:	16,0 dB \pm 5,1 (Variationsbreite 7,8-29,5 dB)
Periode ohne HD/HDF:	8,4 dB \pm 3,6 (Variationsbreite 5,0-15,88 dB)

Wir verglichen mittels des nicht-parametrischen Wilcoxontests. Hierbei ergab sich lediglich für die Differenz zwischen der Ankopplungsphase an das Dialysegerät und der HD/HDF-Periode ohne Sauerstoffinhalation ein signifikantes Ergebnis mit $p = 0,003$.

4.2 Ergebnis der TCD

Bei der transkraniellen Ableitung über jeweils 30 Minuten konnte trotz guter Signalqualität bei keinem der drei teilnehmenden Patienten (10, 14, 25) MES festgestellt werden. Artefaktsignale kamen aufgrund der ruhigen Haltung des Kopfes und der Sondenfixation durch die Kopfhaltung deutlich weniger vor als während der Ableitung der V. subclavia.

Die MES-Detektion verlief somit negativ!

4.3 RLS-Diagnostik

Sowohl die Testungen mit als auch ohne Valsalvamanöver ergaben für keinen der untersuchten Teilnehmer einen Hinweis auf einen etwaigen RLS.

Paradoxe Embolisationen sind somit unwahrscheinlich, da kein Übertreten von Kontrastmittelbläschen beobachtet werden konnte.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse für die Mikroembolusdetektion in der Vena subclavia

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß es möglich ist mit Hilfe der Vier-Kanal-Technik und einer handgehaltenen PW-Dopplersonde ME in der V. subclavia zu identifizieren. Die Anordnung der Meßvolumina über eine Strecke von 1cm erwies sich als geeignet, um Signale aus vier verschiedenen Tiefen aus der V. subclavia ableiten zu können. Hierbei erleichterte die Anwendung der 4-Kanal-Technik die Differenzierung von MES und Artefaktsignalen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen eindeutig ein Auftreten von MES in der V. subclavia während der HD bzw. HDF. Es ist davon auszugehen, daß diese durch die extrakorporale Therapie entstehen bzw. aus den Systemen in das Gefäßbett gespült werden. Hierfür spricht, daß Rollé et al. (2000) im arteriellen Schenkel eines extrakorporalen Kreislaufes von der arteriellen Punktionsnadel bis hin zur Blutpumpe keine MES nachweisen konnten, jedoch wiesen sie im weiteren Verlauf der extrakorporalen Zirkulation jeweils unmittelbar hinter der Blutpumpe, dem Kapillardialysator und auch der venösen Luftfalle MES nach. Die ME wurden offensichtlich weder von der Luftfalle aufgefangen noch von den Luftdetektoren registriert, denn zu keiner Zeit wurde ein Luftalarm ausgelöst. Obwohl wir die ME lediglich in der V. subclavia nachweisen konnten, ist aufgrund der gegebenen anatomisch-physiologischen Voraussetzungen davon auszugehen, daß die ME letztendlich mit dem Blutstrom in das Kapillarbett der Lunge gelangen.

Die meisten MES konnten während der HDF unter Verwendung des F60 high flux-Dialysators nachgewiesen werden. Diese Tendenz könnte unter anderem hämorrheologisch bedingt sein, da es durch die höhere Ultrafiltrationsrate zu einer stärkeren Hämokonzentration im Kapillarbereich kommt und ein höheres Risiko zur Blutkoagelbildung besteht.

Unsere Ergebnisse bestätigen somit die Feststellungen von Rollé et al. (1999), die während Beginn und Ende der Dialyse durchschnittlich 190 bzw. 251 MES/min nachweisen konnten. Auch beschrieben Woltmann und Mitarbeiter (2000) das Auftreten

von MES während der B-Bild-Sonographie eines synthetischen Dialyse-Shunts bei zwei Patienten während der HD, berichteten jedoch nicht über ein mögliches Auftreten im proximalen, menschlichen Gefäßbett.

Die Zusammensetzung der nachgewiesenen Mikroembolien bleibt weiterhin unklar, wobei jedoch der hohe relative Intensitätsanstieg auf Gasbläschen hinweist (Droste et al. 1999c). Andererseits war keine signifikante Reduktion der MES durch Sauerstoffinhalation zu erreichen. Es ist bekannt, daß durch Kavitation an künstlichen Herzklappen kleinste Stickstoffbläschen entstehen, die mit der TCD als MES nachgewiesen werden können. Sauerstoffapplikation führt bei diesen Patienten üblicherweise zu einer deutlichen Verminderung der MES-Zahlen, da durch die Verdrängung des im Blut gelösten Stickstoffs durch den im Vergleich weniger schnell ausperlenden Sauerstoff weniger Mikrobläschen entstehen (Georgiadis et al. 1997, Droste et al. 1997b). Durch Kavitation, z. B. im Bereich der Rollenpumpe, könnten Gasbläschen ebenfalls bei der HD/HDF freigesetzt werden. Andererseits kann es sich hierbei auch um Bläschen handeln, die sich durch das Spülen und Entlüften nicht vollständig aus den Kapillaren oder Schläuchen entfernen ließen oder durch kleine Leckagen in das System gesaugt wurden und anschließend mit dem Blut in das Gefäßsystem gelangten. In diesem Fall würden die Bläschen analog der Luft bereits zu ca. 21% aus Sauerstoff bestehen, wohingegen die Mikrobläschen bei mechanischen Herzklappen überwiegend aus Stickstoff bestehen. Zusätzlich könnte die Größe der Gasblasen Einfluß auf den Übergang in den physikalischen Lösungszustand im Blut haben, so daß die Sauerstoffinhalation in beiden Fällen weniger effektiv wäre. Dieses könnte auch die unterschiedlichen MES-Zahlen in den verschiedenen Phasen erklären. Insbesondere beim Konnektieren konnten wir zahlreiche MES mit vergleichsweise hohen dB-Werten nachweisen (vergleiche Kapitel 4.1.2). Diese bestehen vermutlich aus Restluft im System und der nicht vorgefüllten Kapillare, die trotz vorherigen Spülens und Entlüftens während der HD/HDF an das Blut abgegeben wird. In unserer Studie lagen somit entweder Gasblasen, die mehr Zeit zum Übergang in den physikalischen Lösungszustand brauchen als gewöhnlich, oder große solide Teilchen vor.

Unter den festen Mikroembolien erzeugen insbesondere synthetische Teilchen höhere Dezibelwerte als kalzifiziertes Material oder Mikrothrombi (Moehring et al. 1994), so daß an Abrieb durch die Rollerpumpe oder Materialreste im Blutschlauchsystem gedacht werden muß. Aber auch große Mikrothromben, die im Blutschlauchsystem oder im Kapillardialysator entstanden sind, dürfen nicht außer acht gelassen werden. Eine weitere Möglichkeit ist auch das gemeinsame Auftreten von soliden und gasförmigen ME.

Laut Literatur weist die Lunge als das erste der V. subclavia nachgeschaltete Kapillarbett eine Reihe von häufig auftretenden Veränderungen bei Langzeit-Dialysepatienten auf. In Autopsiestudien wurden bei HD-Patienten unter den akuten Erkrankungen vermehrt Infektionen (Pneumonien, Lungenabzesse, Empyeme) und Lungenödeme gefunden. Unter den chronischen Prozessen war die interstitielle Lungenfibrose vorherrschend, aber auch Pleurafibrosen, Pleuritiden, pulmonale Arteriosklerose, hämorrhagische Veränderungen sowie Thrombembolien und Kalzifikationen wurden vermehrt gefunden (Fairshter et al. 1982, Haque et al. 1984, Pillay et al. 1972). Eine kürzlich veröffentlichte Studie berichtet über ein gehäuftes Vorkommen von computertomographisch diagnostizierten Atelektasen, Kardiomegalien, Pleuraergüssen, Stauungen, parenchymalen Umbauprozessen bzw. Narben und Fibrosen als auch Lymphadenopathien bei chronischen HD-Patienten (Coskun et al. 1998). Die meisten Autoren führen diese pathologischen Veränderungen auf eine infektiöse Genese oder die Flüssigkeitsbelastung der Patienten bzw. der Lungen der Patienten zurück. Über Makroembolien und fulminante Lungenembolien wurde ebenfalls berichtet. Diese entstanden vornehmlich durch Thromben, die sich an den Oberflächen von zentralvenösen Dialysekathetern gebildet hatten (Schmidt et al. 1972, Levi et al. 1970, Szeto et al. 1998). Auch Shuntthrombosen sind als Quelle von embolischen Ereignissen bekannt (Henning 1992).

Ein weiterer Faktor für die hohe pulmonale Morbidität könnte ebenfalls eine fortwährende Mikroembolisation in das Lungengefäßbett sein, da diese auch einen Teil der oben genannten Veränderungen miterklären würde. Mehrere Autoren beschäftigten sich bereits mit Veränderungen der Lungenfunktion während der HD.

Einige Studien stellten einen Abfall der Blutsauerstoffsättigung während der Dialyse im Vergleich zu Prädialysewerten fest. Ein Teil der Autoren führte dieses Phänomen auf physiologisch-pharmakologische Effekte der Acetat-Dialyse zurück (Quebbeman et al. 1984, Gilli et al. 1990), da es hierbei zu einem reduzierten Kohlendioxid-Partialdruck mit folgender Abschwächung des Atemreizes und konsekutiver Hypoventilation kommt (Germain et al. 1985).

Trotz des inzwischen bevorzugten Einsatzes von bikarbonathaltigen Pufferlösungen zur HD kommt es nach wie vor zu Hypoxie, vor allem während der initialen Phase der laufenden Therapie (Abu-Hamdan et al. 1984, Thews 1991, Nielsen et al. 1995).

Nielsen und Mitarbeiter (1995) beobachteten eine signifikante Abnahme des systemischen arteriellen Partialdruckes (PaO_2) unter einen allgemeinen Grenzwert von 80 mmHg während der ersten Stunde der laufenden HD mit bikarbonathaltigem Dialysepuffer, die ca. 45 Minuten nach Beginn der HD mit 77,7 mmHg ihr Minimum erreichte. In der Folgezeit stieg diese wieder bis fast auf den Ausgangswert an. Für Patienten mit limitierten kardialen Reserven und reduzierter Sauerstoffsättigung stellt die Hypoxie möglicherweise eine ernsthafte Komplikation der Hämodialysetherapie dar. **Abbildung 11** zeigt den Verlauf des PaO_2 während der HD.

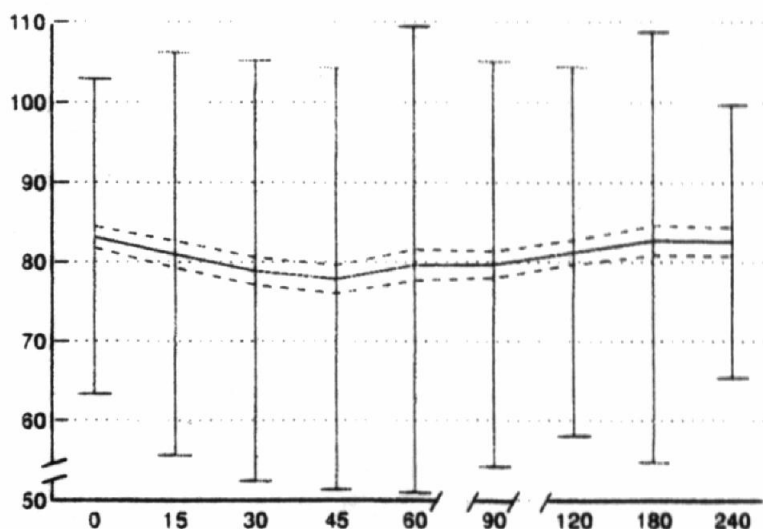


Abb.11: PaO_2 im Verlauf der HD-Therapie. X-Achse: Zeit in Minuten. Y-Achse: PaO_2 in mmHg. Durchgezogene Linie: Mittlerer PaO_2 . Gestrichelte Linie: $\pm 95\%$ Konfidenzintervall. Säulen: Standardabweichung (Nielsen et al. 1995).

Einige Autoren sahen nicht das Dialysat als Grund für einen Abfall der Sauerstoffsättigung, sondern vermuteten eine Mikroembolisation (Bischel et al. 1975, Morrison et al. 1980). Bischel fand durch Experimente mit verschiedenen Mikroemboliefiltern heraus, daß man erst durch den Einsatz von Filtern mit einer Porengröße von unter 40 µm ein deutliches Absinken der Sauerstoffsättigung verhindern konnte. Mit Filtern größerer Porendurchmesser konnte er keine Verbesserungen der Oxygenierung erreichen. Er folgerte daraus, daß die ME um 40 µm Durchmesser einen wichtigen Stellenwert haben.

Morrison (1980) stellte einen reduzierten kapillaren Blutfluß der Lunge sowie einen herabgesetzten Gasaustausch bei unveränderter Vitalkapazität während der HD fest und kam ebenfalls zu dem Schluß, daß eine Mikroembolisation ein möglicher Pathomechanismus für diese Veränderungen sein könnte.

In Tierexperimenten konnte bereits nachgewiesen werden, daß durch venöse Luftembolisation der pulmonale Kapillardruck sowie der Pulmonalarteriendruck chronisch gesteigert werden (Perkett et al. 1988) und es zu Schäden der Lungenkapillaren im Bereich der Basallamina mit Akkumulationen von neutrophilen Granulozyten kommt (Albertine et al. 1984). Untersuchungen an Schweinen nach venöser Infusion von Gasbläschen oder nach Dekompression (Bildung von Gasbläschen aus im Blut gelöstem Gas) zeigten, daß auch kleinere Mengen klinisch nicht sofort erkennbarer gasförmiger ME eine signifikante Reduktion der pulmonalen Diffusionskapazität auslösen können (Dujic et al. 1993, Thorsen et al. 1995).

Auch Craddock et al. veröffentlichten 1977 über den reduzierten Gasaustausch während der HD und beschrieben folgendes: Während der HD fanden sie bei 35 Patienten innerhalb der ersten 15 Minuten eine Leukopenie auf 20% des Ausgangswertes. Durch Tierexperimente konnten sie feststellen, daß es zusätzlich zu der Leukopenie zu einer Verlegung der Lungenkapillaren mit Leukozyten und zu einem interstitiellen Ödem kam. Diese Leukostase stellte sich als komplement-vermittelt durch die aktivierenden Membranen dar (Craddock et al. 1977, Blomquist et al. 1991). Ob es hierbei bereits im HD-System zur Leukozytenaggregation kommt oder ausschließlich eine Sequestration

in den Lungenkapillaren stattfindet, blieb jedoch unklar, so daß eine ME-Bildung durch diese Mechanismen ebenfalls denkbar ist.

Ein schwedisches Forscherteam bestätigte die Ergebnisse bzgl. der Leukozytenakkumulation in der Lunge (Martensson et al. 1990) und stellte als weiteres eine Thrombozytopenie mit Thrombozytensequestration fest, die ebenfalls zur Einschränkung der pulmonalen Funktion führte (Malmros et al. 1993). Laut Malmros war diese Thrombozytopenie bedingt temperaturabhängig und ließ sich durch Verwendung einer vorgewärmten Natriumchloridspüllösung deutlich reduzieren. Davenport und Mitarbeiter (1988) fanden heraus, daß es vor allem in der Frühphase der HD-Therapie (Minimum-Peak bei ca. 30 min.) zu dem oben beschriebenen Abfall der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen im peripheren Blut kommt.

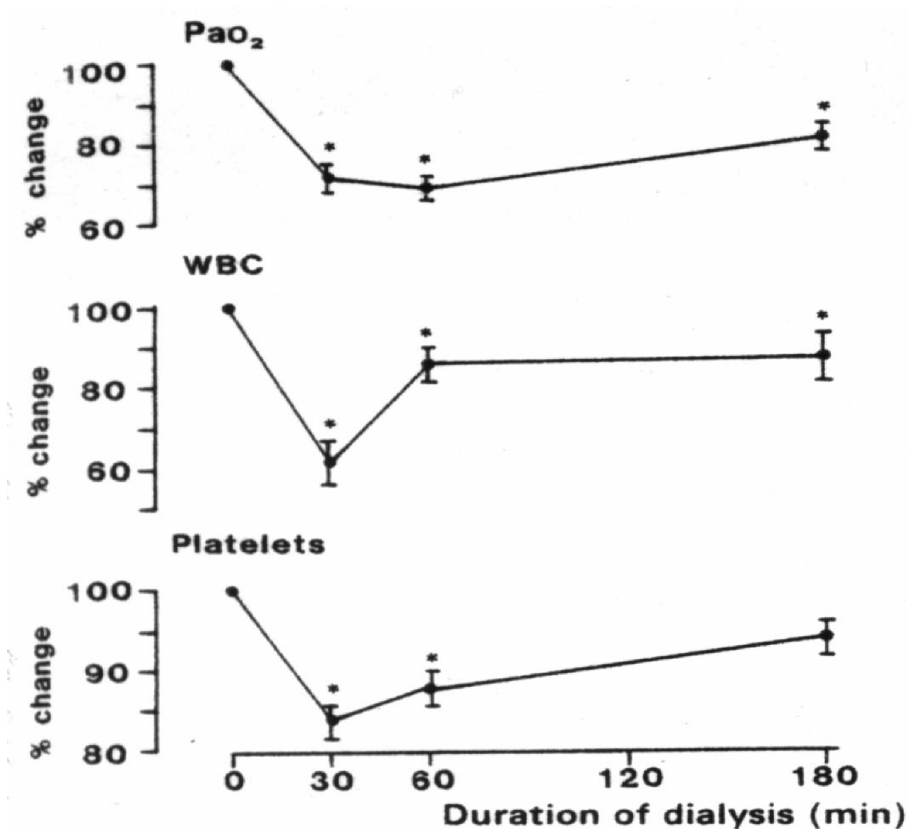


Abb. 12: Durchschnittliche prozentuale Veränderungen des PaO₂, der peripheren Leukozyten (WBC) und der Thrombozyten (platelets) im Verlauf der HD-Therapie. X-Achse: Zeit in Minuten. Y-Achse: Wert im Vergleich zum durchschnittlichen Ausgangswert bei Beginn der HD-Therapie in Prozent (Davenport et al. 1988).

Zusätzlich stellten sie einen zeitlich ähnlichen Verlauf der PaO₂-Kurve fest. **Abbildung 12** zeigt die zeitlichen Verläufe von PaO₂, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen während der HD-Therapie. Gerade durch den ausgedehnten Kontakt des Blutes während der extrakorporalen Therapie ist die Nutzung von möglichst biokompatiblen Materialien wichtig. Eine volle Biokompatibilität der angewandten Materialien ist bis heute noch nicht erreicht. Es besteht weiterhin eine Restthrombogenität, und über verschiedene Mechanismen kommt es nach wie vor z. B. zur Erhöhung der Körpertemperatur und zur Gerinnselbildung (vergleiche 2.3.1). Auch bei den von uns verwendeten Dialysatoren aus Polysulfon, die eine wesentlich geringere Aktivierung des Komplementsystems bzw. der zellulären Mechanismen bewirken und somit eine höhere Biokompatibilität als die von Martensson und Malmros verwendeten Cuprophanemembranen aufweisen (Haag-Weber et al. 1994), sind derartige humorale und zelluläre Reaktionen wahrscheinlich. Da der Kontakt mit Fremdmaterial die Gerinnungskaskade auf multiplen Wegen aktiviert (vergleiche 2.3.1, Abb. 4), läßt sich spekulieren, ob eine alleinige Heparinisierung des Blutes effektiv genug ist oder andere Maßnahmen zusätzlich notwendig sind. Weitere Eingriffe in die Hämostase könnten jedoch eine zusätzliche Erhöhung des Blutungsrisikos nach sich ziehen.

Mit radioaktiv markierten Thrombozyten konnte die Thrombogenität von Dialysemembranen nachgewiesen und quantifiziert werden (Dewanjee et al. 1992, 1993). Ein Teil der von uns detektierten MES könnten durch derartige Mikrothromben verursacht sein, falls sich diese von den Materialien gelöst haben und in die Zirkulation gespült wurden. Zirkulierende Thrombozytenaggregate aus den HD-Systemen wurden ebenfalls als möglicher Risikofaktor für eine Hypoxämie während der HD beschrieben (Knudsen et al. 1984). Diese These wird auch durch die Daten von Leithner und Mitarbeitern (1980) bestätigt, die zirkulierende Thrombozytenaggregate während der HD nachweisen konnten.

Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß es sich bei den abgeleiteten MES ausschließlich um Mikrothromben handelt, da der Großteil der relativen Intensitätsanstiege hierfür zu stark war. Zum einen verursachen größere ME intensivere MES als kleinere ME gleicher

Zusammensetzung, zum anderen rufen gasförmige Embolien einen höheren Impedanzsprung hervor (Markus et al. 1993c, Droste et al. 1999c).

In der Literatur finden sich auch Darstellungen, nach denen die nachgewiesenen MES auch synthetischen Ursprungs und damit Teilchen aus dem Dialysesystem sein könnten. Hinweise hierfür geben Studien, die Silikonteilchen in den Lungen und Lebern von HD-Patienten nachgewiesen haben. Diese Silikonteilchen wurden mit Hilfe von atomarer Absorptions-Spektrometrie und Elektronen-mikroskopischen Untersuchungen als Abrieb aus dem aus Silikon bestehenden Rollenpumpensegment des Blutschlauchsystems identifiziert (Leong et al. 1982). In weiteren Experimenten konnte durch Variation des Okklusionsdruckes der Rollenpumpe der Silikonabrieb reduziert, aber nicht gänzlich verhindert werden (Bommer et al. 1985). Weiterhin ist auch zu bedenken, daß gerade durch das Einlegen des Schlauchsystems in das Gerät Scherkräfte auf das Material ausgeübt werden. Dieses könnte zu zusätzlicher Freisetzung von Silikonpartikeln führen und die hohe Anzahl von MES zu Beginn der HD mit erklären. Auch stehen die hohen Dezibelwerte nicht im Widerspruch zu ME aus synthetischem Material (Moehring et al. 1994).

Durch das Auftreten einer geringen MES-Zahl auch ohne HD/HDF werden weitere Fragen aufgeworfen. Einige ME könnten sich beispielsweise für einige Zeit in den Venen halten und erst später das proximale Gefäßbett erreichen. Auch könnten sich Kavitationsblasen durch die plötzlich veränderten Strömungsverhältnisse im Shunt bilden. Eine andere Möglichkeit wäre eine laufende Thrombosierung innerhalb der Fistel, die durch die häufigen Punktionen und der damit verbundenen Einbringung von gerinnungsfördernden Gewebefaktoren unterhalten wird. Shuntthrombosen sind als Quelle embolischer Ereignisse durchaus bekannt (Henning 1992). Da wir bei Patient 14 selbst einen Tag nach der HD noch vier MES nachweisen konnten und es bei diesem Patienten keine andere bekannte Emboliequelle gab, spräche dies eher für die letztere Hypothese.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß die genaue Zusammensetzung der MES ungeklärt bleibt, sie jedoch im Rahmen der HD/HDF entstehen und über die

arteriovenöse Fistel die V. subclavia erreichen. Es gibt zahlreiche Hinweise auf mögliche Folgen einer chronischen Mikroembolisation in das venöse Gefäßbett respektive die Lunge. Im Hinblick auf die unter anderem hohe pulmonale Morbidität sollten in weiteren Studien die Genese und Zusammensetzung der ME sowie deren Einfluß auf die Morbidität der HD/HDF-Patienten geklärt werden.

5.2 Diskussion der ME-Detektion in der ACM

Das Gehirn weist eine hohe Vulnerabilität gegenüber Embolisation auf. Thrombotische und atheromatöse Makroembolien sind die Hauptursache für retinale und zerebrale Insulte. Klinisch stumme zirkulierende ME im zerebralen Gefäßbett sind ein Indikator dieser Makroembolien (Babikian et al. 1995, Markus et al. 1995, Valton et al. 1997).

In den ACM der von uns untersuchten Patienten konnten wir keine MES nachweisen, allerdings verliefen auch die Untersuchungen auf einen RLS negativ. Bei Patienten mit einem derartigen Shunt, speziell mit einem großen atrialen Septumdefekt, wäre ein Auftreten von MES in der TCD während der HD/HDF denkbar. Unsere Ergebnisse können somit die Feststellungen von Rollé et al. (1999) nicht bestätigen, die eine geringe Anzahl von MES auch in der ACM während der Dialyse nachweisen konnten. Dieses mag an den niedrigen Fallzahlen unserer Studie liegen. Rollé et al. untersuchten nicht systematisch das Vorhandensein von RLS.

Alan und Mitarbeiter beschrieben 1997 einen Fall, bei dem durch Manipulation an einem zentralen Venenkatheter eine paradoxe zerebrale Luftembolie ausgelöst wurde. In der näheren Untersuchung zeigte sich ein offenes Foramen ovale als Grund für einen RLS. Eine Forschungsgruppe um Briefel beschrieb 1999 eine zerebrale Embolie durch einen intermittierenden RLS während der Thrombolyse einer Dialysefistel. In einer Autopsiestudie an Leichenherzen lag die Prävalenz eines derartigen Shunts bei 27% (Hagen et al. 1984). Dieser ist in der Regel anatomisch sondierbar, meistens aber funktionell geschlossen. Wenn nun aber der Druck im rechten Atrium den im linken übersteigt, z. B. durch Husten oder Pressen, kommt es zum Shuntphänomen und einem

möglichen Übertreten von Mikro- oder Makroembolien. RLS sind ebenfalls auf pulmonaler Ebene bekannt. Oft handelt es sich um kongenitale oder erworbene asymptomatische arterio-venöse Fisteln, bei denen eine pulmonale Arterie ohne zwischengeschaltetes Kapillarbett direkt mit einer Vene verbunden ist (Pick et al. 1999). Über diesen Weg können venöse Embolien zu paradoxen Embolien werden.

Paradoxe Embolien müssen nicht notwendigerweise zu akuten ischämischen Insulten führen, sondern können die Grundlage für sich langsam entwickelnde kognitive Defizite sein, wie sie auch unter Langzeit-HD-Patienten häufig vorkommen.

So werden asymptomatische zerebrale ischämische Infarkte durch computer- und magnetresonanztomographische Untersuchungen häufig unter HD-Patienten gefunden (Kameyama et al. 1994). Derartige Infarkte konnten wiederum unabhängig vom Auftreten bei HD/HDF- Patienten mit einem intellektuellen Verfall korreliert werden (Fushimi et al. 1994).

HD-Patienten schnitten ebenfalls signifikant schlechter in Kognitivitätstests wie dem Minimal Mental State oder dem Mattis Demenz Rating ab. Diese Defizite konnten jedoch nicht mit den gefundenen regionalen Störungen der zerebralen Perfusion korreliert werden (Fazekas et al. 1996). Kramer und Mitarbeiter stellten 1996 zusätzlich eine veränderte P300-Latenz evozierter Potentiale fest. Dieser objektive Marker der kognitiven Hirnfunktion verbesserte sich nach erfolgreicher Transplantation. Die meisten Autoren führen die kognitiven und neurologischen Veränderungen auf eine multifaktorielle Genese zurück. Es ist jedoch schwierig, eindeutig zwischen den Folgen der Niereninsuffizienz und den Auswirkungen der HD/HDF zu unterscheiden. Eine Mikroembolisation in das Zerebrum durch die HD/HDF könnte jedoch eine ähnlich wichtige Rolle spielen wie bei anderen extrakorporalen Systemen. Darüber hinaus ist eine zerebrale Hypoxie aufgrund der im vorangegangenen dargelegten Veränderungen denkbar.

Die Verknüpfung von einer Mikroembolisation in das Gehirn, dem intellektuellen Verfall und den anatomisch-pathologischen Veränderungen sind im Zusammenhang mit mechanischen Herzklappen (Braekken et al. 1995), intraoperativ verwendeten

Herzlungenmaschinen (Thiel et al. 1997) sowie Herzunterstützungspumpen (Buhre et al. 2000) bereits gut dargestellt worden (Deklunder et al. 1998).

Eine derartige Kausalkette zwischen der Mikroembolisation während der HD/HDF und dem häufig auftretenden kognitiv-intellektuellen Veränderungen ist ebenfalls denkbar. Weitere Untersuchungen mit einem großen Patientenkollektiv speziell im Blick auf einen RLS sind erforderlich. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, neuropsychologische Tests und radiologische Bildgebungen mit TCD-Ergebnissen zu vergleichen, um mögliche Zusammenhänge zwischen HD-bedingten MES und kognitiven Veränderungen auswerten zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Aaslid R, Markwalder TH, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57: 769-774, 1982
- Abu-Hamdan DK, Desai SG, Mahajan SK, Muller BF, Briggs WA, Lynne-Davies P, McDonald FD. Hypoxemia during hemodialysis using acetate versus bicarbonate dialysate. *Am J Nephrol* 4: 248-253, 1984
- Albert A, Hetzel A, Muller HR. Optimized transcranial Doppler technique for the diagnosis of cardiac right-to-left shunts. *J Neuroimaging* 7: 159-163, 1997
- Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Koike K, Staub NC. Quantification of damage by air emboli to lung microvessels in anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 57: 1360-1368, 1984
- Andrassy K, Ritz E, Bommer J. Effekts of hemodialysis on platelets. *Contr Nephrol* 59: 26-34, 1987
- Arnolds BJ, von Reutern GM. Transcranial Doppler-sonography. Examination technique and normal reference values. *Ultrasound Med. Biol* 12: 115-123, 1986
- Babikian VL, Georgiadis D, Russell D, Siebler M, Spencer MP, Stump D, Ackerstaff RGA. Consensus committee of the 9th international cerebral hemodynamics symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. *Stroke* 26: 1123, 1995
- Bischel MD, Scoles BG, Mohler JG. Evidence for pulmonary microembolization during hemodialysis. *Chest* 67: 335-337, 1975
- Blomquist S, Malmros C, Martensson L, Thorne J. Absence of lung reactions after complement depletion during dialysis. An experimental study in pigs. *Artif Organs* 15: 397-401, 1991

- Boenninghaus HG, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg,-New York. 10.Aufl.: 30-37, 1996
- Bommer J. Biokompatibilität in: Franz HE (Hrsg.) Blutreinigungsverfahren, Technik und Klinik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 4. Aufl., 1990
- Bommer J, Pernicka E, Kessler J, Ritz E. Reduction of silicone particle release during haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 21: 287-290, 1985
- Bradley JR, Evans DB, Calne RY. Long-term survival in haemodialysis patients. *Lancet* 1(8528): 295-296, 1987
- Braekken SK, Russel D, Brucher R, Svennewig J. Incidence and frequency of cerebral embolic signals in patients with a similar bileaflet mechanical heart valve. *Stroke* 26: 1225-1230, 1995
- Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venapuncture and surgically created arteriovenous fistula. *New Engl J Med* 275: 1089-1093, 1966
- Briefel GR, Regan F, Petronis JD. Cerebral embolism after mechanical thrombolysis of clotted hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 34: 341-343, 1999
- Brickman AL, Yount SE, Blaney NT, Rothberg S, De-Nour AK. Pathogenesis of cognitive complaints in patients on hemodialysis. *Gen Hosp Psychiatry* 18: 36-43, 1996
- Buhre W, Buhre K, Aleksic I, Zenker D, Sonntag H, Weyland A. Doppler-sonographic evidence of cerebral microembolism originating from biventricular assist device. *Thorac Cardiovasc Surg* 48: 300-302, 2000

Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurosurg Psychiatry* 65: 810-821, 1998

Chan CH, Lai CK, Li PK, Leung CB, Ho AS, Lai KN. Effect of renal transplantation on pulmonary function in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 16: 144-148, 1996

Cohle S, Graham MA. Sudden death in hemodialysis patients. *Journal of Forensic Sciences* 30: 158-166, 1985

Colombi A. Hämodialysekurs für Ärzte und Pflegepersonal. Enke, Stuttgart. 5. Aufl.: 43-118, 1991

Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 296: 769-774, 1977

Davenport A, Williams AJ. Fall in peak expiratory flow during haemodialysis in patients with chronic renal failure. *Thorax* 43: 693-696, 1988

Degoulet P, Legrain M, Reach I. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the "diaphane" collaborative study. *Nephron* 31: 103-110, 1982.

Deklunder G, Roussel M, Lecroart LJ, Prat A, Gautier C. Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Stroke* 26: 1225-1230, 1995

Dewanjee MK, Kapadvanjwala M, Cavagnaro FC. Evaluation of comparative thrombogenicity of cellulose acetate hemodialyzer in in-vitro and in-vivo systems with radiolabeled platelets. *Trans ASAIO* 21: 114-116, 1992

Dewanjee MK, Kapadvanjwala M, Ruzius K, Serafini AN, Zilleruelo GE, Sfakianakis GN. Quantitation of thrombogenicity of hemodialyzer with Technetium-99m and Indium-111 labeled platelets. *Nucl. Med. Biol* 20: 579-587, 1993

Doppler, Christian. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandlungen der k. Böhmisches Gesellschaft der Wissenschaften*. Prag 1842. V. Folge, 2. Band: 465-482. Abgedruckt in: Grössing H. (Hg.). *Perspektiven der Wissenschaftsgeschichte*. 1992 Böhlau, Wien-Köln-Weimar. Band 9, Teil 3 von P. Schuster. 172-189

Droste DW. La détection des embolies cérébrales par le Doppler transcrânien. *J E M U* 15: 193-198, 1994a

Droste DW, Markus HS, Nassiri D, Brown MM. The effect of velocity on the appearance of embolic signals studied in transcranial Doppler models. *Stroke* 25: 986-991, 1994b

Droste DW, Decker W, Siemens H, Kaps M, Schulte-Altendorneburg G. Variability in occurrence of embolic signals in long term transcranial Doppler recordings. *Neurol Res* 18: 25-30, 1996a

Droste DW, Schlossberg R, Hagedorn G, Kaps M. Detection of clinically silent circulating emboli by transcranial Doppler ultrasound: an updated review and own results. *J E M U* 17: 185-191, 1996b

Droste DW, Hagedorn G, Nötzold A, Siemens H, Sievers HH, Kaps M. Bigated transcranial Doppler for the detection of clinically silent circulating emboli in normal persons and patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 28: 588-592, 1997a

Droste DW, Hansberg T, Kemény V, Hammel D, Schulte-Altendorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheld HH, Ringelstein EB. Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 28: 2453-2456, 1997b

Droste DW, Karl M, Bohle RM, Kaps M. Comparison of ultrasonic and histopathological features of carotid artery stenosis. *Neurol Res* 19: 380-384, 1997c

Droste DW, Nabavi D, Hansberg T, Ritter M, Kemény V, Ringelstein EB. Detection of clinically silent circulating emboli by transcranial Doppler ultrasound: technical and clinical aspects. In Klingelhöfer J et al. (Hrsg.): *New trends in cerebral hemodynamics*. Amsterdam, Elsevier Science, pp. 393-397, 1998a

Droste DW, Schlossberg R, Mitusch R, Kaps M. Low frequency of clinically silent circulating emboli in patients with mitral valve prolapse or patent foramen ovale detected by transcranial Doppler ultrasound. *Neurol Res* 20: 499-503, 1998b

Droste DW, Ringelstein EB. Detection of high intensity transient signals (HITS): How and why? *Eur J Ultrasound* 7: 23-29, 1998c

Droste DW, Dittrich R, Hermes S, Kemény V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Four-gated transcranial Doppler ultrasound in the detection of circulating microemboli. *Eur J Ultrasound* 9: 117-125, 1999a

Droste DW, Dittrich R, Kemény V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 525-528, 1999b

Droste DW, Kaps M, Nabavi D, Kemény V, Dittrich R, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Embolusdetektion mit der transkraniellen Dopplersonographie. *Dt Ärztebl* 8: A-478-A-482, 1999c

Droste DW, Kriete J, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 30: 1827-1832, 1999d

Droste DW, Nabavi DG, Ringelstein EB. Neurosonology in acute stroke. *Stroke Review* 3: 5-10, 1999e

Droste DW, Reisener M, Kemény V, Dittrich R, Schulte-Altendorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 30: 1014-1018, 1999f

Droste DW, Ritter M, Mönnig G, Kemény V, Breithardt G, Ringelstein EB. Abundance of microembolic signals detected by transcranial Doppler ultrasound in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Cerebrovasc Dis* 9: 334-336, 1999g

Droste DW. Die Mikroembolusdetektion mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie. Habilitationsschrift an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 1999h

Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemeny V, Wichter T, Kühne K, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left-shunts. *Stroke* 31: 1640-1645, 2000

Droste DW, Freund M, Wichter T, Stypmann J, Mesters RM, Ritter M, Henningsen H, Nabavi DG, Dittrich R, Heindel W, Ringelstein EB. Paradoxe Hirnembolien als Ursache des Schlaganfalls. *Dt Arztebl* 99: 281-291, 2002

Droste DW, Ringelstein EB. Was gibt es Neues in der Neurologie? Ultraschall. *Akt Neurologie*, 1999

Dujic Z, Eterovic D, Denoble P, Krstacic G, Tocilj J, Gosovic S. Effect of a single air dive on pulmonary diffusion capacity in professional divers. *J Appl Physiol* 74: 55-61, 1993

Fairshter RD, Vaziri ND, Mirahmadi MK. Lung pathology in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 5: 97-100, 1982

Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Flooh E, Valetitsch H, Kapeller P, Krejs GJ, Pattern of cerebral blood flow and cognition in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Nucl Med Commun* 17: 603-608, 1996

Fushimi H, Inoue T, Yamada Y, Udaka F, Kameyama M. Asymptomatic lacunes and their relationship to intellectual disturbances. *Intern Med*, 33: 317-320, 1994

Georgiadis D, Wenzel A, Lehmann D, Linder A, Zerkowski HR, Zierz S, Spencer MP. Influence of oxygen ventilation on Doppler microembolic signals in patients with artificial heart valves. *Stroke*, 28: 2189-2194, 1997

Germain MJ, Burke EJ, Braden GL, Firtzgibbons JP. Amelioration of hemodialysis-induced fall in PaO₂ with exercise. *Am J Nephrol* 5: 351-354, 1985

Gessler U. Klinik der Urämie. in: Losse H (Hrsg). *Klinische Nephrologie*. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York., Bd. 1: 432-438, 1977

Gilli Y, Binswanger U. Continuous pulse-oxymetry during haemodialysis. *Nephron* 55: 368-371, 1990

Graefe U, Schmitt C. Die urämische Polyneuropathie. in: Losse H (Hrsg). *Klinische Nephrologie*. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, Bd. 1: 432-438, 1977

Gross R, Schlömerich P, Gerok W. Lehrbuch der inneren Medizin. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 7. Aufl.: 919-935, 1987

Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, Lees KR. Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* 24: 1922-1924, 1993

Haag-Weber M, Mai B, Deppisch R, Gohl H, Horl WH. Studies of biocompatibility of different dialyzer membranes: role of complement system, intracellular calcium and inositol-triphosphate. *Clin Nephrol* 41: 245-251, 1994

Haas G, Dialysieren des Strömenden Blutes am Lebenden. *Klin Wschr* 2: 1888-1891, 1923

Haas G. Über Versuche mit Blutwaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. *Arch Pharmakol* 120: 371-373, 1927

Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 59: 17-20, 1984

Henning HV. Chronische Niereninsuffizienz-Urämie. in: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD. Lehrbuch der inneren Medizin. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 3. Aufl.: 532-536, 1992

Herold G, Kindler J und Mitarbeiter. Innere Medizin-Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Herold G (Eigenverlag), Köln, 516-521, 1999

Jungers P, Khoa TN, Massay ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Man NK. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 14: 898-902, 1999

Kameyama M, Sakaguchi K, Nishinaka K, Tsujimura T, Udaka F, Fushimi H. Cerebrovascular disease in patients under chronic hemodialysis. *J Jpn Soc Dial Ther* 27: 1363-1371, 1994, zit. n. Kawayamura et al. 1998

Kaps M, Hansen J, Weiher M, Tiffert K, Kayser I, Droste DW. Clinically silent microemboli in patients with artificial prothetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid. *Stroke* 28: 322-325, 1997

Knudsen F, Nielsen AH, Stoffersen E, Kornerup HJ, Dyerberg J. Circulating platelet aggregates. A contributing factor to hemodialysis hypoxemia? *Contrib Nephrol* 41: 367-370, 1984

Kolff WJ, Berk HTJ, ter Welle M, v.d. Ley JW, Dijk EC, v. Nordwijk J. The artificial kidney: a dialyzer with a great area. *Acta Med Scand* 117: 121ff., 1944

Kolff WJ. Die künstliche Niere. Dissertation an der Universität Groningen, 1946

Kramer L, Madl C, Stockenhuber F, Yeganehfar W, Eisenhuber E, Derfler K, Lenz K, Schneider B, Grimm G. Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney Int* 49: 833-838, 1996

Leber HW, Baumgarten C, Goubeaud G, Matthias R, Schütterle G, Globin synthesis in uraemia. *Proc Europ Dial Transpl Ass* 12: 355-361, 1975

Leithner C, Silberbauer K, Sinziger H, Klein K, Stachelbergern H, Stummvoll HK, Wolf A. Die Interaktion zwischen Thrombozyten und Kapillarniere im Rahmen der Hämodialyse. *Wien Klin Wschr* 92: 476-480, 1980 zit. n. Andrassy K, Ritz E, Bommer J. Effects of hemodialysis on platelets. *Contrib Nephrol* 59: 26-34, 1987

Leong AS, Disney AP, Gove DW. Spallation and migration of silicone from blood-pump tubing in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 21, 145-40, 1982

Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-702, 1974

Losse H, Renner E. Klinische Nephrologie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, Band I & II, 1982

Malmros C, Blomquist S, Martenson L, Throne J. Increased pulmonary platelet sequestration due to infusion of cold saline during extracorporeal circulation. *Nephron* 65: 449-453, 1993

Markus HS, Brown MM. Differentiation between different pathological cerebral embolic materials using transcranial Doppler in an in vitro model. *Stroke* 24: 1-5, 1993c

Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM. Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke* 25: 2403-2406, 1994a

Markus HS, Droste DW, Brown MM. Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet* 343: 1011-1012, 1994b

Markus HS, Loh A, Brown MM. Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound. *Stroke* 24: 1667-1672, 1993a

Markus HS, Loh A, Brown MM. Detection of circulating cerebral emboli using Doppler ultrasound in a sheep model. *J Neurol Sci* 122: 117-124, 1994c

Markus HS, Loh A, Israel D, Buckenham T, Clifton A, Brown MM. Microscopic air embolism during cerebral angiography and strategies for its avoidance. *Lancet* 341: 784-787, 1993b

Markus HS, Thomson ND, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain* 118: 1005-1011, 1995

- Martensson L, Blomquist S, Jahr J, Throne J. Dynamic pulmonary accumulation of labelled neutrophils by blood membrane contact in the pig. *Nephron* 56: 86-91, 1990
- Moehring MA, Klepper JR. Pulsed Doppler ultrasound detection, characterization and size estimation of emboli in flowing blood. *Trans Biomed Eng* 41: 35-44, 1994
- Morrison JT, Wilson AF, Vaziri ND, Brunsting L, Davis J. Determination of pulmonary tissue volume, pulmonary capillary blood flow and diffusing capacity of the lung before and after hemodialysis. *Int J Artif Organs* 3: 259-262, 1980
- Nemec JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Davison MB, Chimowitz MI, Litowitz H, Salcedo EE. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 68: 1498-1502, 1991
- Nielsen AL, Jensen HA, Hegbrant J, Brinckenfeldt H, Thunedborg P. Oxygen status during haemodialysis. The Cord-Group. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107:195-200, 1995
- Nizze H. Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. in: Böcker W (Hrsg.), Denk H, Heitz U. Pathologie. Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1. Aufl.: 736, 1997
- Nolph KD, Boen FST, Farrell PC, Pyle KW. Continuous ambulatory dialysis in Australia, Europe and the United States 1981. *Kidney Int.* 23: 3-8, 1983
- Nolph KD. What's new in peritoneal dialysis. An overview. *Kidney Int* 42: Suppl. 38: 148-152, 1992
- Nube MJ, De-Vet JA, Steffens A, Van-Geelen JA. Long-term results of continuous ambulatory peritoneal dialysis: the first hundred patients. *Neth J Med* 42: 112-121, 1993

Perkett EA, Brigham KL, Meyrick B. Continuous air embolization into sheep causes sustained pulmonary hypertension and increased pulmonary vasoreactivity. *Am J Pathol* 132: 444-454, 1988

Pick A, Deschamps C, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistula: presentation, diagnosis, and treatment. *World J Surg* 23: 1118-1122, 1999

Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 49: 1435-1440, 1996

Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Gohds AJ, Twardowski ZJ. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 88: 449-454, 1978

Quebbeman EJ, Maierhofer WJ, Piering WF. Mechanisms producing hypoxemia during hemodialysis. *Crit Care Med* 12: 359-363, 1984

Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Amer Soc Artif Intern Org* 6: 104-106, 1960

Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russel D, Siebler M. International consensus group on microembolus detection, consensus on microembolus detection by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 29: 725-729, 1998

Ritz E, Andrassy K. Erkrankungen der Niere. in: Schettler G, Gretten H. Innere Medizin. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 9. Aufl.:221-274, 1998

Rollé F, Pengloan J, Abazza M, Laskar M, Pourcelot L. Detection des signaux microemboliques au cours de l' hemodialyse. (Abstract). *J E M U* 20: 211 1999

- Rollé F, Pengloan J, Abazza M, Halimi JM, Laskar M, Poucelot L, Tranquart F. Identifikation of microemboli during haemodialysis using Doppler ultrasound *Nephrol Dial Transplant* 15: 1420-4, 2000
- Russell D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA. Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 22: 253-258, 1991
- Russell D. The detection of cerebral emboli using Doppler ultrasound. in: Newell DW und Aaslid R (Hrsg.). *Transcranial Doppler*. Raven Press, New York: 52-58, 1992
- Schulz W. Pathophysiologie und Klinik der renalen Osteopathie. in: Losse H (Hrsg.). *Klinische Nephrologie*. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, Bd. 1: 432-438, 1977
- Satomura S, Kaneko Z. Ultrasonic blood rheograph. Proceedings of the 3rd international conference on medical electronics: 254-258, 1960
- Schulman G, Arias R, Diehl S, Siverberg M, Arbeit LA. A comparison of the ability of dialysis membranes to activate Hageman factor (HF). (Abstract) *Kidney Int* 29: 224, 1986
- Scribner BH, Buri R, Cancer JEZ, Hegstrom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent dialysis. *Trans Amer Soc Artif Org* 6: 114-117, 1960
- Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D, Steinmetz H. Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. *Brain* 116: 1005-1015, 1993
- Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int*, 4: 141-144, 1973
- Spencer MP, Whisler D. Transorbital doppler diagnosis of intracranial arterial stenosis. *Stroke* 17: 916-921, 1986

Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography.

Stroke 21: 415-423, 1990

Sujic R, Vukovic M. Cognitive disorders in patients with chronic renal insufficiency.

Vojnosanit Pregl 54(6): 555-563, 1997

Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 25: 2138-2141, 1994

Tenckhoff H, Curtis F K. Experience with maintenance peritoneal dialysis in the home.

Trans Amer Soc Artif Intern Org 16: 90-91, 1970

Thews O. Computer analysis of hypoxemia during hemodialysis. *Artif Organs* 15: 454-461, 1991

Thiel A, Zimmer M, Stertmann WA, Kaps M, Hempelmann G. Microembolizations during heart surgery under extracorporeal circulation. *Anesthesiol Intensivmed*

Notfallmed Schmerzther 32: 715-720, 1997

Thorsen E, Risberg J, Segadal K, Hope A. Effects of venous gas microemboli on pulmonary gas transfer function. *Undersea Hyperb Med* 22: 347-353, 1995

van Zuilen EV, Moll FL, Vermeulen FE, Mauser HW, van Gijn J, Ackerstaff RG.

Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy. *Stroke* 26: 210-213, 1995

Valton L, Larrue V, Vavy Le Traon A, Geraud G. Cerebral microembolism in patients with stroke or transient ischaemic attack as a risk factor for early recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 784-787, 1997

von Reutern GM, Kaps M, von Büdingen HJ. Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien: Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien, Duplex-Sonographie. Dritte, völlig überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 2000

Weston RE, Roberts M. Clinical use of stylet catheter for peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 115: 657-661, 1965

Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Fünfte, aktualisierte und erweiterte Auflage. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1999

Woltmann D, Fatica RA, Rubin JM, Weitzel W. Ultrasound detection of microembolic signals in hemodialysis accesses. *Am J Kidney Dis* 35: 526-528, 2000

Yu ASL, Levy E. Paradoxical cerebral air embolism from a hemodialysis catheter. *Am J Kidney Dis* 29: 453-455, 1997

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Karsten Kühne
 Geburtsdatum: 08.03.1975
 Geburtsort: Hamm / Westf.
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern:

Vater: Ewald Kühne
 Geburtsdatum: 19.01.1936
 Mutter: Marianne Regina Kühne (geb. Schmitt)
 Geburtsdatum: 12.02.1944

Geschwister:

Schwester: Liane Greiß (geb. Kühne)
 Geburtsdatum: 15.06.1968

Schulbildung:

1981- 1985 Grundschule Welper, Kreis Soest
 1985- 1995 Freiherr- v.- Stein- Gymnasium, Hamm
 06/ 1995 Abitur

Studium:

10/ 1995 Beginn des Medizinstudiums an der Westfälischen Wilhelms-
 Universität Münster
 08/ 1997 Physikum
 08/ 1998 1. Staatsexamen
 08/ 2000 2. Staatsexamen
 04/ 2002 3. Staatsexamen im St. Johannes-Stift-Krankenhaus, Paderborn
 Seit 06/ 2002 Arzt i. Praktikum in der Inneren Medizin des St. Elisabeth-
 Hospitals, Beckum

Danksagung:

Mein besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Dirk W. Droste für die Überlassung dieses Themas und die vorbildliche Betreuung von Anfang an. Ohne seine Ideen und Förderung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Als weiteres möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Roland M. Schaefer und dem Pflorgeteam der Dialysestation der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster danken, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Herrn Prof. Dr. med. E. Bernd Ringelstein möchte ich für die Bereitstellung der Geräte und die Unterstützung bei dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.

Darüber hinaus gilt meine Dankbarkeit Frau Ruth Lerch, Frau Britta Nientiedt und Herrn Dr. Vendel Kemény, die mir bei technischen und organisatorischen Problemen immer zur Seite standen, als auch Frau Katrin L. Wagner für die Hilfe bei der Literaturbesorgung und Herrn Ingo W. Hessing für graphische Umsetzungen. Zusätzlich möchte ich mich noch bei den Doktoranden des neurosonologischen Labors für ihre Unterstützung und Zusammenarbeit bedanken.

Großer Dank gilt auch Frau Sabine M. Hessing, die mich insbesondere bei der Aufarbeitung des Themas aktiv und emotional unterstützt hat, sowie meiner Schwester und meinen Eltern für die jahrelange ideelle und finanzielle Förderung.