

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken -

Hämolyse bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie  
Ein Vergleich zwischen Baxter BM 11/14 und Hospal Prisma CFM

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

**Jansen, Jens Uwe**

aus Gronau (Westfalen)

2004

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

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

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Chem. C. Goeters

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Walter

Tag der mündlichen Prüfung: 14. April 2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken –  
Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Chem. C. Goeters  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Walter

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Hämolyse bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie  
Ein Vergleich zwischen Baxter BM 11/14 und Hospal Prisma CFM  
Jens Uwe Jansen

Die vorliegende Untersuchung befasste sich mit der Fragestellung, ob während des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens eine klinisch relevante Hämolyse stattfindet.

Es wurden zwei verschiedene Systeme (Hospal Prisma CFM, Baxter BM 11/14) miteinander verglichen, die in der täglichen Routine im Universitätsklinikum Münster eingesetzt werden. Als Parameter für eine relevante Hämolyse wurden das freie Hämoglobin, Haptoglobin, Laktatdehydrogenase und Kalium erfaßt.

Es wurden 54 Messungen bei 21 Patienten vorgenommen. Eine klinisch relevante Hämolyse ließ sich nicht nachweisen, noch konnten Unterschiede bezüglich des Hämolyseverhaltens zwischen den Geräten Hospal Prisma CFM und Baxter BM 11/14 nachgewiesen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. April 2005

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methode	3
2.1	Einführung in die kontinuierlichen Nierenersatztherapien	3
2.1.1	Verfahren mit reiner Ultrafiltration	4
2.1.2	Verfahren mit kombinierter Ultrafiltration und Dialyse	5
2.1.3	Prä- und Postdilution	6
2.2	Technischer Aufbau der Geräte	6
2.2.1	Grundprinzip	6
2.2.2	Drucküberwachungen und Alarmer	7
2.3	Untersuchte Geräte	8
2.3.1	Schlauchsystem und Hämofilter	9
2.3.2	Blutpumpen	10
2.3.3	Drücke	11
2.4	Studiendesign	11
2.4.1	Patientengut	11
2.4.2	CRRT-Verfahren	12
2.4.3	Blutfluß	12
2.4.4	Probenentnahmen	12
2.4.5	Untersuchungen in Vollblut, Serum und Filtrat	16
2.4.6	Weitere dokumentierte Werte	20
2.5	Statistische Auswertung	21
3.1	Untersuchungen des freien Hämoglobins	23
3.1.1	Ausschluß besonderer Proben	23
3.1.2	Filtratproben	24
3.1.3	Statistische Auswertung	24
3.2	Haptoglobin	25
3.3	C-reaktives Protein	26
3.4	Druckverhältnisse	26
3.5	Laktatdehydrogenase	27
3.6	Schweregradklassifikationssysteme	27
3.7	Verwendungsdauer des Hämofilters	27
3.8	Erythrozytenkonzentrate	28
3.9	Kalium-Messungen	28
4	Diskussion	29
4.1	Untersuchung des freien Hämoglobins	29
4.1.1	Unterschiede im freien Hämoglobin vor und nach dem CRRT-Gerät	29
4.1.2	Unterschiede im freien Hämoglobin vor und nach der Blutpumpe	31
4.1.3	Filtratprobe	32
4.1.4	Wertung der Ergebnisse	33
4.2	Untersuchung des Haptoglobins	39
4.2.1	Diskussion besonderer Meßwerte	39
4.2.2	Analytische Statistik	43
4.2.3	Berücksichtigung der CRP-Werte	43
4.2.4	Wertung der Ergebnisse	45
4.3	Druckverhältnisse	47
4.4	Laktatdehydrogenase	48
4.5	Schweregradklassifikationssysteme	48
4.6	Verwendungsdauer der Hämofilter	49
4.7	Erythrozytenkonzentrate	49
4.8	Kalium-Messungen	49
5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis	52
7	Abkürzungsverzeichnis	61
8	Danksagung	63
	Anhang 1: Anamnesebogen	64
	Anhang 2: Ergebnisse	65

# 1 Einleitung

Mit der Entdeckung des Heparins zu Beginn des 20. Jahrhunderts und der Entwicklung der technischen Voraussetzungen im Laufe des 20. Jahrhunderts konnte eine extrakorporale Blutzirkulation verwirklicht werden (1). Wichtige Anwendungsgebiete sind die Herzchirurgie (Ersatz der Pumpleistung des Herzens und der Sauerstoffanreicherung des Blutes durch die Lungen) sowie die Hämodialyse (Ersatz der Blutreingung durch die Nieren). Extrakorporale Blutkreisläufe sind heute etablierte Verfahren in der operativen Medizin und der Intensivmedizin (2).

Bei extrakorporalen Blutkreisläufen kommt das Blut mit künstlichen Oberflächen in Kontakt. Dies führt zu einer Aktivierung des Komplement- und des Gerinnungssystems (3). Diese fällt je nach den verwendeten Materialien - z. B. verschiedene Hämofiltrations- oder Dialysemembranen - unterschiedlich aus (4, 5). Das Blut wird durch Kreislumpen oder Rollenpumpen fortbewegt. Dabei wird das Blut Sog-, Druck- und Scherkräften ausgesetzt. Hieraus resultiert eine mechanische Schädigung der korpuskulären Bestandteile des Blutes (6-11). Der extrakorporale Blutkreislauf ist somit als Noxe anzusehen, die potentiell eine Hämolyse hervorrufen kann.

Bei der Herz-Lungen-Maschine wirkt diese Schädigung in der Regel für einen begrenzten Zeitraum auf das Blut des Patienten ein. Frühere Untersuchungen ergaben, daß durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine das Blut geschädigt wird. So finden sich in der Literatur Hinweise auf eine Hämolyse (12-16) und eine Komplementaktivierung (3, 15, 17, 18).

Bei der intermittierenden Hämodialyse wird der Patient meist zwei- bis dreimal pro Woche für mehrere Stunden an die extrakorporale Zirkulation angeschlossen. Die Noxe wirkt somit wiederholt und für längere Zeit auf das Blut ein. Mehrere Autoren haben untersucht, ob es hierbei zu einer mechanischen Hämolyse kommt (16, 19-30). Die Untersuchungen zeigen, daß eine leichte Hämolyse stattfindet, die jedoch - von einzelnen Ausnahmen abgesehen (31-36) - für den Patienten nicht relevant ist.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Verfahren wird bei den kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT - Continuous Renal Replacement Therapy) die extrakorporale Zirkulation

über mehrere Tage, u. U. über Wochen, durchgeführt. Daher besteht hier ein besonderer Bedarf, die Auswirkungen des extrakorporalen Kreislaufes auf das Blut zu untersuchen. In einem Artikel über Komplikationen bei der Anwendung von CRRT erwähnen Ronco und Bellomo (37) das Thema Hämolyse gar nicht. Sieberth und Kierdorf (38) bezeichnen die Hämolyse als „klinisch bedeutungslos“, ohne jedoch eine Quelle hierfür zu nennen. Bislang ist nur eine klinische Studie bekannt, die sich mit der Hämolyse bei CRRT beschäftigt (39).

In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden CRRT-Geräte untersucht, die auf den Intensivtherapiestationen I und II der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster (UKM) eingesetzt werden: Das Gerät Prisma CFM der Firma Hospal und das Gerät BM 11/14 der Firma Baxter. Es wurde untersucht, ob im Rahmen einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit diesen Geräten eine für die Patienten relevante Hämolyse stattfindet.

Die Schlauchsysteme der beiden Geräte unterscheiden sich erheblich. Deshalb wurde in einem Vergleich der beiden Geräte geprüft, ob sie eine unterschiedlich starke Hämolyse verursachen.

Bei dem Gerät Prisma CFM besteht zusätzlich die Möglichkeit, unmittelbar vor und hinter der Blutpumpe Blutproben zu entnehmen. Daher wurde bei diesem Gerät zusätzlich die Gelegenheit genutzt, isoliert den hämolytischen Effekt der Blutpumpe zu ermitteln.

## 2 Material und Methode

### 2.1 Einführung in die kontinuierlichen Nierenersatztherapien

Bei der herkömmlichen Hämodialyse durchströmt das Blut die semipermeablen Kapillaren eines Hohlfaserdialysators. Die Außenseite der Kapillaren wird im Gegenstromprinzip von einer Dialyseflüssigkeit umspült (s. Abb. 1). Die Reinigung des Blutes beruht im wesentlichen auf dem Prinzip der Diffusion.

Bei der klassischen Hämofiltration wird keine Dialyseflüssigkeit verwendet. Über den perikapillären Raum fließt dann Plasmawasser ab, das aufgrund des hydrostatischen Druckes innerhalb der Kapillaren aus dem Blut abgepreßt wird. Das wesentliche Prinzip der Blutreinigung ist somit die Konvektion, d. h. das Hinüberströmen bzw. Ausströmen von Plasmawasser aus dem Blut.

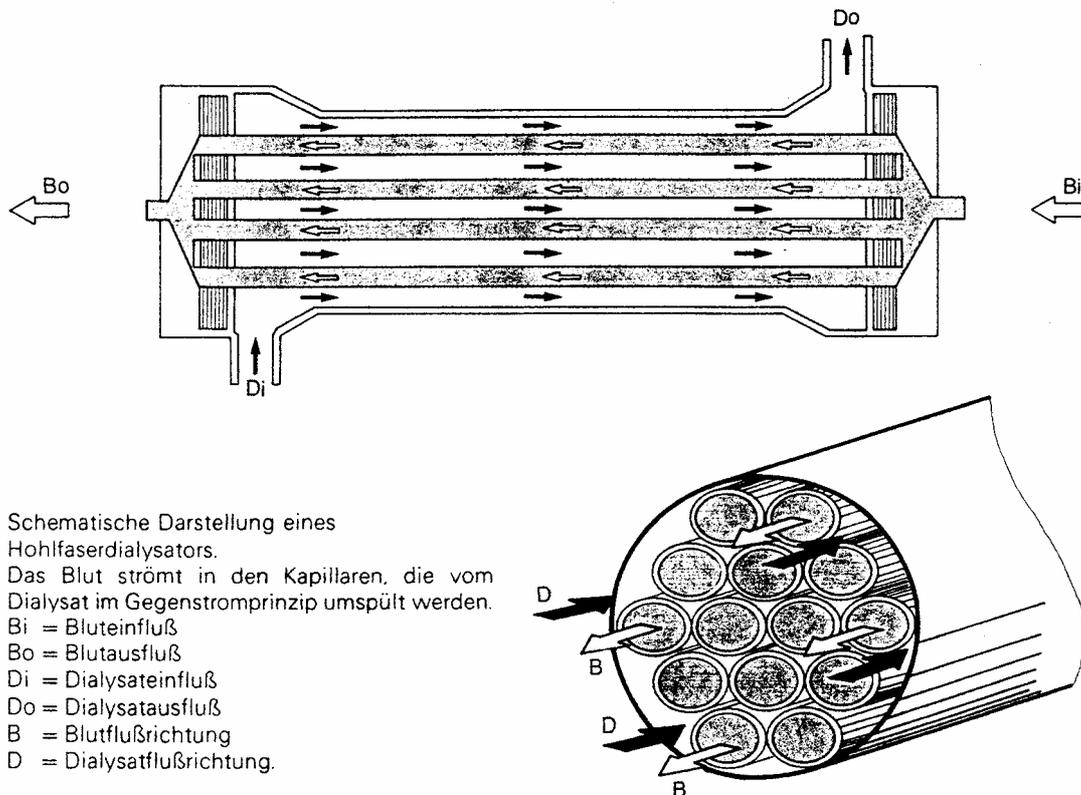


Abbildung 1 (aus: Hans Eduard Franz, Blutreinigungsverfahren, 4. Auflage)

Bei den kontinuierlichen Nierenersatzverfahren werden mehrere Formen unterschieden. Einerseits gibt es arterio-venöse und veno-venöse Verfahren. Die arterio-venösen Verfahren machen sich den Druckunterschied zwischen dem arteriellen und dem venösen System im menschlichen Körper zunutze. Hierdurch kommen diese Verfahren ohne Blutpumpe aus, da der Druckunterschied als treibende Kraft genutzt wird. Diese Verfahren bleiben im weiteren unberücksichtigt.

Desweiteren werden die Verfahren unterteilt in Verfahren mit reiner Ultrafiltration und Verfahren mit kombinierter Ultrafiltration und Dialyse. Innerhalb dieser Gruppen wird unterschieden zwischen Verfahren mit und ohne Substitution von Plasmawasser (40).

## 2.1.1 Verfahren mit reiner Ultrafiltration

### 2.1.1.1 Ultrafiltration ohne Substitution: Langsame kontinuierliche Ultrafiltration (SCUF)

Bei der reinen Ultrafiltration beruht die Reinigung des Blutes auf einem konvektiven Stofftransport: Das Blut fließt durch einen semipermeablen Kapillarfilter. Durch den Druckunterschied zwischen dem Innenraum des Filters und dem den Filter umgebenden Raum (transmembranärer Druck - TMP) wird Plasmawasser abgepreßt (Konvektion). Die Eigenschaften des Filters bestimmen, bis zu welcher Molekülgröße im Plasmawasser gelöste Stoffe mit abfiltriert werden („Cut-off“). Der Grenzwert liegt zwischen 25.000 und 50.000 Dalton (41). Im Filtrat sind diese Stoffe in der gleichen Konzentration wie im Plasma vorhanden. Harnpflichtige Stoffe wie Harnstoff, Kreatinin und Bilirubin können somit dem Körper entzogen werden.

### 2.1.1.2 Ultrafiltration mit Substitution: Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)

Um harnpflichtige Substanzen in ausreichender Menge dem Körper zu entziehen, ist häufig ein Umsatz von 20-30 Litern pro Tag erforderlich. Bei der CVVH wird das abgepreßte Plasmawasser durch Elektrolytlösungen substituiert. Bei modernen Hämofiltrationsgeräten werden sowohl die dem Körper entzogene Flüssigkeitsmenge als auch die substituierte Flüssigkeitsmenge durch Pumpen gesteuert und über Waagen kontrolliert. Somit ist ein bilanzierter Flüssigkeitsentzug möglich. Patienten, die zwar noch eine ausreichende Nierenfunktion aufweisen, bei denen aber z. B. wegen einer Schocklunge kontrolliert

Flüssigkeit entzogen werden muß, können auf diese Weise schonend negativ bilanziert werden.

## 2.1.2 Verfahren mit kombinierter Ultrafiltration und Dialyse

### 2.1.2.1 Ultrafiltration und Dialyse ohne Substitution: Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)

Bei der CVVHD wird, basierend auf dem Aufbau der SCUF, eine Dialyseflüssigkeit im Gegenstromverfahren durch den perikapillären Raum des Hämofilters geleitet. Die Dialyseflüssigkeit hat eine niedrigere Osmolarität als das Blutplasma. Hierdurch entsteht perikapillär ein hypoosmolares Milieu, welches die Diffusion von im Blut gelösten Stoffen in den Perikapillarraum fördert. Dieses Verfahren ist insbesondere im niedermolekularen Bereich effektiver als die Blutreinigung über Ultrafiltration.

Am Dialysatauslaß tritt somit ein Gemisch aus Dialyseflüssigkeit und Ultrafiltrat aus dem Hämofilter aus.

Wenn die Pumpen für Dialysatzufuhr und Dialysatabfluß gleich schnell laufen, herrscht im perikapillären Raum der gleiche Druck wie innerhalb der Kapillaren, es findet keine Ultrafiltration statt. In diesem Fall stellt die CVVHD ein reines Dialyseverfahren dar.

### 2.1.2.2 Ultrafiltration und Dialyse mit Substitution: Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF)

Bei der CVVHDF wird in größerem Umfang Ultrafiltration zugelassen. Die verlorene Flüssigkeit wird entsprechend den Bilanzzielen ersetzt. Die CVVHDF verbindet die Vorteile der Ultrafiltration mit den Vorteilen einer Dialyse: der diffusive Stofftransport der Dialyse eliminiert überwiegend niedermolekulare Substanzen, während durch den konvektiven Stofftransport der Ultrafiltration verstärkt höhermolekulare Substanzen dem Blut entzogen werden.

### 2.1.3 Prä- und Postdilution

Bei der CVVH und der CVVHDF wird das abgepreßte Plasmawasser - zumindest teilweise - durch eine Elektrolytlösung ersetzt. Normalerweise erfolgt dies, nachdem das Blut den Hämofilter durchflossen hat (Postdilution). Vorteilhaft an dieser Methode ist, daß die Ultrafiltration den größtmöglichen Effekt hat: Die harnpflichtigen Stoffe sind im Ultrafiltrat in derselben Konzentration vorhanden wie im Blutplasma. Am Ende des Hämofilters ist das Blut dann allerdings relativ stark eingedickt. Es besteht die Gefahr des Verstopfens von Filterkapillaren durch eine verstärkte Gerinnungsneigung (sog. "Clotting").

Wenn sich das Clotting nachteilig bemerkbar macht, kann man auf die Prädilution ausweichen. Hierbei wird die Substitutionsflüssigkeit dem Blut bereits vor der Filtereinheit zugeführt. Die Gefahr des Clottens wird dadurch verringert. Allerdings ist die Ultrafiltration dadurch nicht mehr so effektiv, da die Konzentration der harnpflichtigen Stoffe im Ultrafiltrat unter der im unverdünnten Plasma liegt. Außerdem steigen bei diesem Verfahren die Behandlungskosten, da mehr Substitutionsflüssigkeit benötigt wird. Bei der partiellen Prädilution wird nur ein Teil der Substitutionslösung vor dem Hämofilter appliziert. Dadurch sollen die Vorteile beider Verfahren verknüpft werden.

Von den beiden Geräten, die in dieser Studie untersucht werden, bietet nur das Gerät Prisma CFM die Möglichkeit der Prädilution. Eine partielle Prädilution ist hierbei nicht möglich.

## 2.2 Technischer Aufbau der Geräte

### 2.2.1 Grundprinzip

Zur veno-venösen Hämofiltration wird ein großlumiges venöses Gefäß, meist die V. femoralis, mit einem doppelumigen Katheter nach *Shaldon* punktiert (14,5 F). Die Leitung, die vom Patienten zum Gerät führt, wird - in Anlehnung an die arterio-venösen Verfahren - "arterieller" Schenkel genannt. Der für die Filtration notwendige Druck wird nun von einer Rollenpumpe aufgebaut. Um die Verstopfung des Filters und des extrakorporalen Systems durch gerinnendes Blut ("Clotting") zu verhindern, wird vor dem Filter über eine Spritzenpumpe kontinuierlich Heparin in das Blut gegeben. Nach dem Filter wird die abfiltrierte Flüssigkeit ersetzt. Hierdurch besteht die Möglichkeit, den Patienten positiv oder negativ zu bilanzieren. Die Bilanz wird von den CRRT-Geräten nach den Vorgaben des

Benutzers automatisch überwacht. Nach dem Passieren einer Luftfalle und eines Luftdetektors fließt das Blut über den "venösen" Schenkel zurück zum Patienten. Eine venöse Klemme verhindert, daß mit Luft kontaminiertes Blut in den Kreislauf gelangt.

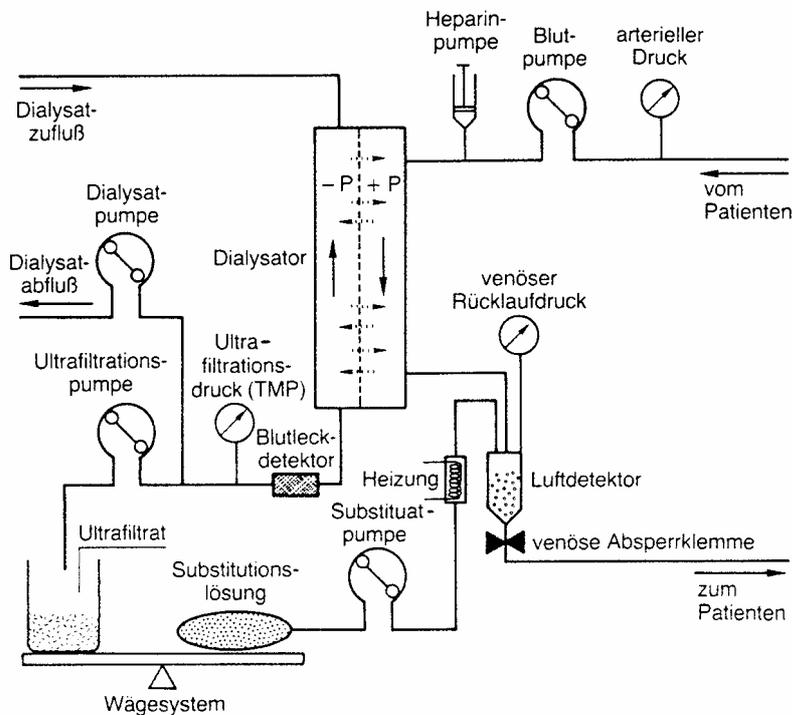


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hämodiafiltration (aus: Hans Eduard Franz, Blutreinigungsverfahren, 4. Auflage)

## 2.2.2 Drucküberwachungen und Alarme

Vom Gerät werden kontinuierlich die Drücke an verschiedenen Stellen des extrakorporalen Kreislaufs überwacht. Bei Überschreiten vorgegebener Grenzen alarmiert das System den Bediener. Bei Überschreiten der Grenzwerte werden alle Pumpen sofort angehalten und die venöse Klemme geschlossen.

Über die Drucküberwachungen und den Luftdetektor können Diskonnektionen der Schläuche, Verstopfen des Filters oder des Katheters sowie abgeknickte Schlauchleitungen erkannt werden. Außerdem überwacht ein Blutleckdetektor die Dichtigkeit der Filtermembran. Die meisten der gemessenen Drücke werden ständig angezeigt.

### **2.3 Untersuchte Geräte**

Es wurden die beiden CRRT-Geräte untersucht, die an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universitätsklinik Münster routinemäßig verwendet werden:

- BM 11/14 der Firma Baxter
- Prisma CFM der Firma Hospal

(siehe Abbildungen 3 und 4).

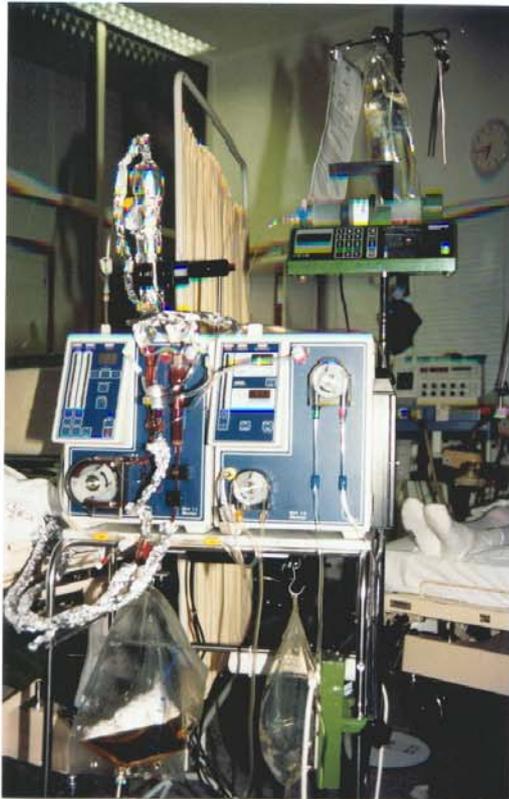


Abbildung 3: BM 11/14

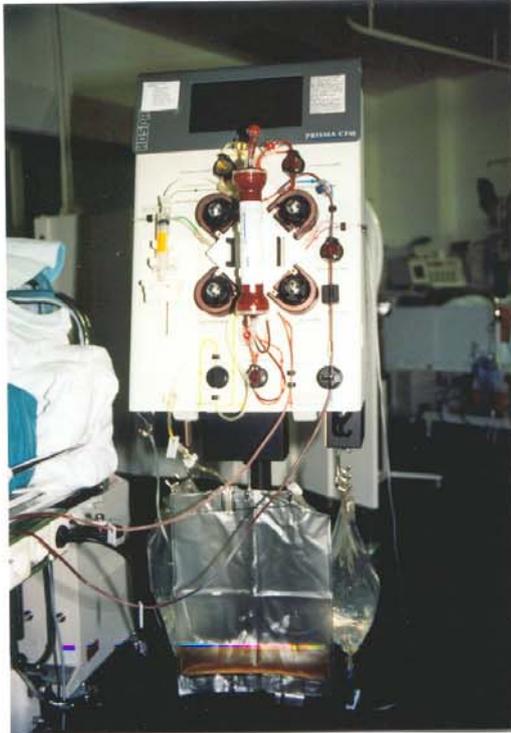


Abbildung 4: Prisma CFM

Im folgenden werden die wesentlichen Unterschiede zwischen den Geräten dargestellt.

### 2.3.1 Schlauchsystem und Hämofilter

Das Schlauchsystem für das Gerät BM 11/14 läßt sich mit verschiedenen Filtern kombinieren. Im Rahmen dieser Studie wurde der Filter Ultraflux<sup>®</sup> AV 600S der Firma Fresenius verwendet. Bei den Patienten 2, 16 und 39 wurde anstelle des Filters Ultraflux<sup>®</sup> AV 600S der Filter FH 66 D der Firma Gambro<sup>®</sup> verwendet.

Das Schlauchsystem und der Hämofilter werden für das Gerät Prisma CFM nur in Komplettsystemen angeboten. Hierdurch bedingt kommt bei der Prisma CFM nur ein Hämofilter zur Verwendung („M 100 Set“ und „M 100 Pre Set“). Die beiden Systeme unterscheiden sich nur dadurch, daß beim „M100 Pre Set“ eine Prädilution durchgeführt wird.

Die verfügbaren technischen Daten der Systeme sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

	Prisma CFM (M 100 Set)	BM 11/14 mit Ultraflux AV 600S	BM 11/14 mit FH 66 D
Kapillarmaterial	AN69 <sup>®</sup> Polyacrylonitril (Acrylonitril und Natrium-Methallyl-Sulfonat-Copolymer)	Fresenius Polysulfon <sup>®</sup>	Polyamid
Kapillaren	6.000	9.000 <sup>1)</sup>	6.000 <sup>1)</sup>
Innendurchmesser der Kapillaren	240 µm	220 µm	220 µm
Aktive Länge der Kapillaren	ca. 22,5 cm	23 cm	14,5 cm
Aktive Oberfläche	0,90 m <sup>2</sup>	1,4 m <sup>2</sup>	0,6 m <sup>2</sup>
Material der blutführenden Schläuche	PVC	PVC	PVC
Innendurchmesser der blutführenden Schläuche	3,2 mm	4,3 mm, im Bereich der Rollenpumpe 6,3 mm	4,3 mm, im Bereich der Rollenpumpe 6,3 mm
Gesamtlänge der blutführenden Schläuche	ca. 5,0 m	1,8 m	1,8 m
Sterilisation	Ethylenoxid	Filter: Dampf	Filter: Ethylenoxid

Quelle: Herstellerangaben

1) Quelle: Ronco C 1994 (1)

Tabelle 1

Beide Geräte verfügen an den Schlauchleitungen über Durchstechstopfen, durch die Blutproben aus den Schlauchleitungen entnommen werden können. Bei dem Gerät BM 11/14 ist dies nur an den zu- und abführenden Blutleitungen der Fall, während bei dem Gerät Prisma CFM insgesamt sechs solcher Durchstechstopfen zur Verfügung stehen: Neben den zu- und abführenden Blutleitungen außerdem in der Blutleitung auf der "arteriellen" Seite zwischen Blutpumpe und Hämofilter an zwei Stellen, sowie in der Filtratleitung vor und nach dem Blutleckdetektor.

### 2.3.2 Blutpumpen

Bei beiden Geräten wird der notwendige Druck mit Hilfe einer Rollenpumpe aufgebaut. Die Pumpen beider Geräte verfügen über zwei Rollen. Der Radius der Blutpumpe des Gerätes BM 11/14 ist deutlich größer als derjenige des Gerätes Prisma CFM. Hierdurch - und durch die unterschiedlichen Innendurchmesser der Schlauchsysteme - bedingt dreht sich die Rollenpumpe bei dem Gerät Prisma CFM erheblich schneller als diejenige des Gerätes BM 11/14. Bei einem Blutfluß von 100 ml/min dreht sich die Pumpe bei dem Gerät BM 11/14 ca.

17mal pro Minute, bei dem Gerät Prisma CFM ca. 100 mal pro Minute. (Im Betrieb gemessen sowie Herstellerangaben)

### 2.3.3 Drücke

Das Gerät Prisma CFM zeigt ständig den Zulaufdruck („arteriell“, vor der Rollpumpe), den Filtereingangsdruck (zwischen Rollpumpe und Filter), den Rückflußdruck („venös“), sowie den Ablaufdruck (Filtrat) auf einem Bildschirm an. Die Drücke werden mit einer Genauigkeit von 1 mmHg angezeigt. Die Meßgenauigkeit beträgt  $\pm 10\%$  (Herstellerangabe). Nicht angezeigt wird der transmembranäre Druck (TMP). Hierbei handelt es sich um die Druckdifferenz zwischen den Flüssigkeiten auf der Innen- und der Außenseite der Kapillaren. Der TMP kann nach der Formel (*Filtereingangsdruck – Filterausgangsdruck*) : 2 – *Ablaufdruck* berechnet werden. Der Einfluß des onkotischen Druckes bleibt dabei unberücksichtigt. Der Ablaufdruck wird, sofern er über 50 mmHg liegt, nur als ”>50” angezeigt.

Das Gerät BM 11/14 zeigt den ”arteriellen”, den ”venösen” und den transmembranären Druck an. Dies geschieht kontinuierlich mit Hilfe von Balkendiagrammen aus Leuchtdioden. Die Ablesegenauigkeit beträgt dabei ca. 10 bis 20 mmHg.

## 2.4. Studiendesign

### 2.4.1 Patientengut

Es wurden bei Patienten, die auf den Intensivtherapiestationen mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie behandelt wurden, Blutproben aus dem extrakorporalen Kreislauf entnommen. Wenn Patienten über mehrere Tage mittels CRRT behandelt wurden, konnten im Verlauf der Behandlung mehrere Probensätze entnommen werden, bis zu zweimal täglich.

Ausgenommen von der Untersuchung wurden die Patienten, bei denen unabhängig von der CRRT eine außergewöhnlich starke Hämolyse vorliegen könnte: Patienten mit

- künstlichen Herzklappen
- links- oder rechtsventrikulären Unterstützungssystemen (”Kunstherzen”)
- extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

- Z. n. Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM).

Drei Tage nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation (HLM oder ECMO) konnten die o. g. Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

#### 2.4.2 CRRT-Verfahren

Es wurden alle CRRT-Verfahren, die in der Praxis auf den beiden Intensivtherapiestationen angewendet werden, in die Studie aufgenommen, also die CVVH, CVVHD und die CVVHDF.

#### 2.4.3 Blutfluß

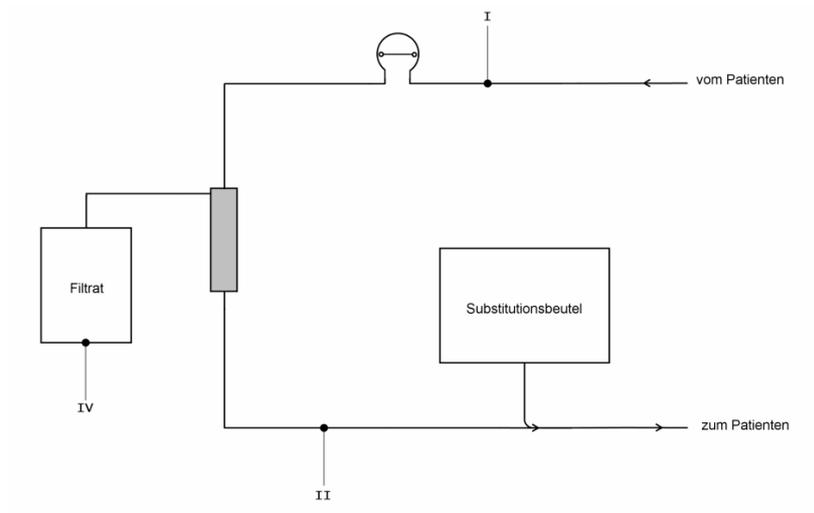
Um die Untersuchungsbedingungen zu vereinheitlichen, wurde der Blutfluß einige Minuten vor der Entnahme von Blutproben immer auf 100 ml/min eingestellt. Dieser Blutfluß wird auf den beiden Intensivtherapiestationen ohnehin in den meisten Fällen verwendet und stellt somit ein realistisches Maß dar. Lediglich in zwei Fällen betrug der Blutfluß bei der Probenentnahme 90 ml/min (Proben 16 und 19).

#### 2.4.4 Probenentnahmen

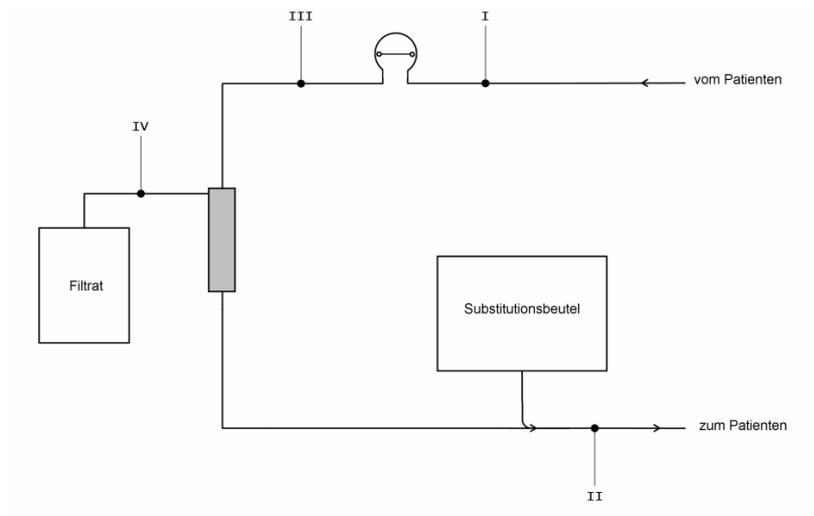
Alle Blutproben wurden aus den hierfür vorgesehenen Durchstechstopfen entnommen. Diese wurden vor der Entnahme mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel eingesprüht und nach 1-2 Minuten mit einem sterilen Tupfer abgewischt. Um die Hämolyse während der Probenentnahme möglichst gering zu halten, erfolgte die Punktion mit großlumigen Kanülen (18 Gauge). Die Aspiration des Blutes erfolgte möglichst langsam und gleichmäßig. Jeder Probensatz bestand aus vier Proben:

##### 2.4.4.1 Arterielle Probe (Probe I)

Aus der „arteriellen“ Leitung vom Patienten zum CRRT-Gerät wurde die Probe I entnommen. Das Blut hat zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Blutpumpe passiert (siehe Abbildung 5).



Baxter BM 11/14



Hospal Prisma CFM

Abbildung 5: Entnahmepunkte der Proben I - IV

#### 2.4.4.2 Venöse Probe (Probe II)

Die „venöse“ Probe wurde entnommen, nachdem das Blut den Hämofilter passiert hat und zum Patienten zurückfließt. Bei dem Gerät BM 11/14 befindet sich der entsprechende Durchstechstopfen noch vor dem Substitutionsschenkel (siehe Abbildung 5), d. h. das filtrierte Plasmawasser wurde noch nicht ersetzt. Bei dem Gerät Prisma CFM ist die Substitution an dieser Stelle bereits erfolgt.

Die daraus resultierende unterschiedlich starke Konzentrierung des Blutes an dieser Stelle wird durch die Berücksichtigung des Hämatokrits in allen Blutproben ausgeglichen (s. Kap. 2.4.5.4).

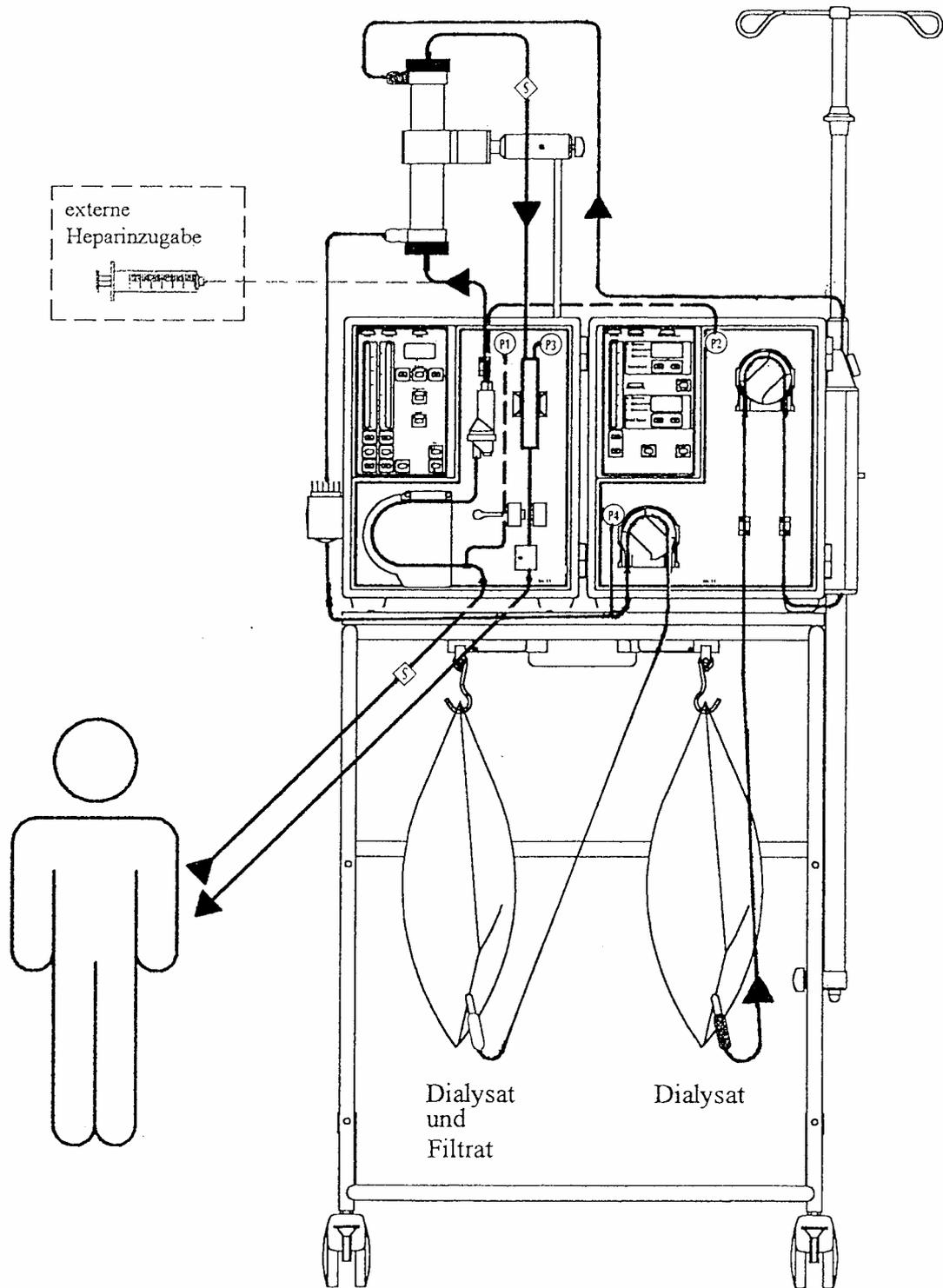
Bei dem Gerät BM 11/14 wird die Substitutionslösung dem Blut in einer Tropfkammer zugefügt. Diese dient gleichzeitig als Luftfalle. Bei dem Gerät Prisma CFM existiert keine Tropfkammer, hier wird die Substitutionsleitung direkt mit der blutführenden Leitung zusammengeführt.

#### 2.4.4.3 Zusätzliche Probe bei dem Gerät Prisma CFM (Probe III)

Bei dem Gerät Prisma CFM besteht zusätzlich zu den o. g. Proben noch die Möglichkeit, zwischen Blutpumpe und Hämofilter eine Blutprobe zu entnehmen (siehe Abbildung 5). Dies ist Probe III. Dadurch besteht bei dem Gerät Prisma CFM die Möglichkeit, isoliert die durch die Blutpumpe verursachte Hämolyse zu beurteilen. Hierfür werden die Konzentrationen des freien Hämoglobins und des freien Kaliums an den Meßpunkten I und III miteinander verglichen (s. Kap. 2.4.5.3 ff).

#### 2.4.4.4 Filtratprobe (Probe IV)

Die Probe IV entspricht dem Filtrat bzw. dem Gemisch aus Filtrat und Dialysat (siehe Abbildung 2). Bei dem Gerät Prisma CFM wurde diese Probe aus einem Durchstechstopfen in der Filtratleitung entnommen. Diese Möglichkeit ist bei dem Gerät BM 11/14 nicht gegeben. Hier wurde die Filtratleitung kurzzeitig diskonnektiert, wenige Milliliter Filtrat in einem sauberen Gefäß aufgefangen und dann in eine Urin-Monovette<sup>®</sup> übernommen.



- (P1) BLUTZUGANGS-DRUCKAUFNEMER   
 (P2) FILTEREINGANGS-DRUCKAUFNEMER   
 (P3) BLUTRÜCKFÜHRUNGS-DRUCKAUFNEMER   
 (P4) ABLAUF-DRUCKAUFNEMER   
 (S) PROBENENTNAHMESTELLE

Abbildung 6: Flußdiagramm des Gerätes BM 11/14 im CVVHD-Modus mit Kennzeichnung der Probenentnahmestellen. (Bildquelle: Hersteller)

Im CVVHDF-Modus erfolgt die Zugabe des Dialysates über einen Infusomaten® in den perikapillären Raum des Filters.

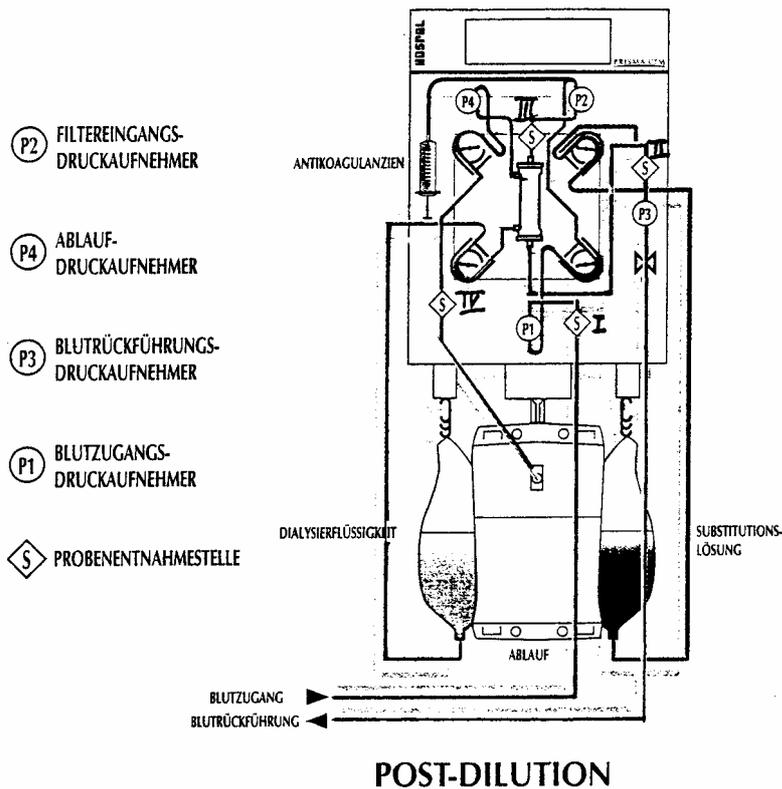


Abbildung 7: Flußdiagramm des Gerätes Prisma CFM mit Kennzeichnung der Probenentnahmestellen. (Bildquelle: Hersteller)

## 2.4.5 Untersuchungen in Vollblut, Serum und Filtrat

### 2.4.5.1 Freies Hämoglobin

Um eine Hämolyse direkt im Einflußbereich des CRRT-Gerätes nachweisen zu können, wurde das freie Hämoglobin gemessen. Durch den Vergleich der Konzentration an freiem Hämoglobin an den Meßpunkten I und II kann beurteilt werden, ob im Einflußbereich von Blutpumpe und Hämofilter eine Hämolyse auftritt. Zusätzlich kann bei dem Gerät Prisma CFM durch den Vergleich der Konzentration des freien Hämoglobins zwischen den Entnahmepunkten I und III die hämolytische Wirkung der Blutpumpe – ohne den Einfluß des Hämofilters - beurteilt werden.

Die Messung des freien Hämoglobins erfolgte aus den Serum-Proben. Nach der Blutentnahme wurden die Serum-Proben zunächst zehn Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde in Cryotubes<sup>®</sup> übernommen und bei -20 °C eingefroren. Die Messungen wurden im Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriums-

medizin des UKM durchgeführt. Hierfür wurde ein Behring Nephelometer Analyzer II verwendet. Der Referenzbereich liegt zwischen 2 und 8 mg/dl.

Die Nachweisgrenze für freies Hämoglobin liegt bei dem verwendeten Nephelometer bei 1,41 mg/dl. Bei Trübungen der Serumproben (z. B. ikterische oder lipämische Proben) wurden die Proben vom Nephelometer automatisch verdünnt werden. Hierdurch wird die Nachweisgrenze angehoben, auf 5,63 oder 28,10 mg/dl. Bei starken Störeinflüssen wurden die Proben gegebenenfalls von Hand vorverdünnt.

Hämoglobin ist ein Tetramer aus 4 gleichen Untereinheiten. Die Untereinheiten haben ein Molekulargewicht von jeweils 16.125 Dalton. Im Serum liegt das freie Hämoglobin als Dimer und als Tetramer vor. Zwischen beiden Formen besteht eine Gleichgewichtsreaktion ( Thomas, S. 811). Aufgrund des Molekulargewichtes von 32.250 bzw. 64.500 Dalton ist zu erwarten, daß freies Hämoglobin kaum oder gar nicht filtriert wird. Um dies zu verifizieren, wurde zusätzlich die Konzentration des freien Hämoglobins im Filtrat bestimmt.

#### 2.4.5.2 Hämatokrit

Bei dem Vergleich der Konzentration des freien Hämoglobins zwischen den Entnahmepunkten I und II muß die Beeinträchtigung durch Konzentrations- und Dilutionseffekte berücksichtigt werden. Da die Menge der korpuskulären Blutbestandteile – selbst im Fall einer geringgradigen Hämolyse – praktisch konstant bleibt, kann der Hämatokrit zur Quantifizierung von Konzentrations- und Dilutionseffekten herangezogen werden. Hierfür wurde an allen Meßpunkten der Hämatokrit bestimmt.

Um die Meßwerte für die Konzentration des freien Hämoglobins an den Entnahmepunkten II und III auf den Hämatokrit am Entnahmepunkt I zurückzurechnen, wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{freies Hb II (Hkt-korr.)} = (\text{fr. Hb II} \times \text{Hkt I}) : \text{Hkt II}$$

$$\text{freies Hb III (Hkt-korr.)} = (\text{fr. Hb III} \times \text{Hkt I}) : \text{Hkt III}$$

Bei allen weiteren Berechnungen wurden nur die Hämatokrit-korrigierten Werte verwendet.

Der Hämatokrit wurde aus dem EDTA-Blut nach der Mikrohämatokritmethode (42) bestimmt. Hierfür wurde zunächst eine geringe Menge Blut in eine Kapillare aufgenommen.

Die Kapillare wurde am äußeren Ende mit Wachs abgedichtet und 5 Minuten bei 15.000 U/min in der Zentrifuge Sigma<sup>®</sup> 101 M zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurde der Hämatokrit mit einem Hawksley Micro-hematocrit reader abgelesen. Alle Komponenten dieses Verfahrens sind aufeinander abgestimmt.

#### 2.4.5.3 Haptoglobin

Haptoglobin ist ein Glykoprotein der  $\alpha_2$ -Fraktion. Es werden drei Haupttypen unterschieden: Hp 1-1, Hp 2-1 und Hp 2-2, die in unterschiedlicher Häufigkeit in der Bevölkerung vorkommen. Das Molekulargewicht beträgt mindestens 100.000 Dalton (43). Haptoglobin wird von der Leber synthetisiert (44). Bei hämolytischen Reaktionen bindet es freies Hämoglobin (43). Der Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex wird dann innerhalb weniger Minuten von der Leber aus dem Blutkreislauf entzogen (43, 45). Ein erniedrigter Haptoglobinspiegel ist somit ein Hinweis auf eine Hämolyse (42). Allerdings kann die Ursache für eine erniedrigte Haptoglobin-Konzentration auch in einer verminderten Syntheseleistung der Leber liegen, so bei akuten oder chronischen Lebererkrankungen (42). Der Normbereich für Haptoglobin beträgt 0,50 - 3,20 g/l (46). Will man eine nur leichte Hämolyse anhand der Haptoglobin-Konzentration erkennen, so ist eine Bestimmung des vorliegenden Haptoglobintyps notwendig, da die Normbereiche für die einzelnen Typen leicht variieren (42).

Die Haptoglobin-Konzentration wurde in der Serumprobe der Entnahmestelle I, welche einer zentralvenösen Probe entspricht, bestimmt. Eine Bestimmung des Haptoglobins an der Entnahmestelle II ist nicht sinnvoll, da es erst durch den Abbau in der Leber zu einem Absinken der Haptoglobin-Konzentration im Serum kommt.

Die Haptoglobin-Konzentration wurde im Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universität Münster nephelometrisch gemessen. Hierzu wurde das Gerät Nephelometer 100 Analyzer der Firma Behring verwendet.

#### 2.4.5.4 C-reaktives Protein

Haptoglobin wird im Rahmen der akut-Phase-Reaktion vermehrt synthetisiert (42). Somit kann trotz Hämolyse die Haptoglobin-Konzentration innerhalb oder oberhalb des Referenzbereiches sein.

Zur Abschätzung des Ausmaßes der akut-Phase-Reaktion wird die Konzentration des C-reaktiven-Proteins (CRP) als Referenzwert herangezogen.

Die CRP-Konzentration wurde ebenfalls aus der Serumprobe der Entnahmestelle I nephelometrisch im Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin mit dem Nephelometer 100 Analyzer der Firma Behring bestimmt. Der Referenzbereich liegt unterhalb von 5 mg/l (46).

#### 2.4.5.5 Laktatdehydrogenase

Bei starker Hämolyse ist die Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut erhöht (42, 47). Das Isoenzym LDH<sub>1</sub>, welches in Erythrozyten überwiegt, hat eine Halbwertszeit von 113 ± 60 Stunden (47).

Auf beiden Intensivtherapiestationen wurde die LDH-Aktivität bei jedem Patienten zweimal am Tag bestimmt. Die Messungen wurden im Institut für klinische Chemie des UKM mit dem kinetischen UV-Test (optimierte Standardmethode der DGKC) durchgeführt.

Es wurde aus den Akten jeweils die letzte LDH-Messung vor Beginn der CRRT und die erste LDH-Messung nach Beginn der CRRT ermittelt. LDH-Messungen nach Beendigung der CRRT wurden aufgrund der großen Halbwertszeit der LDH<sub>1</sub> nicht berücksichtigt.

Der Referenzbereich für die Aktivität der LDH beträgt 120 - 240 U/l.

#### 2.4.5.6 Ionisiertes Kalium

Bei einer Hämolyse wird außer Hämoglobin u. a. auch Kalium aus den Erythrozyten freigesetzt. Deshalb wurde als Maß für die Hämolyse durch die Rollenpumpe die Kalium-Konzentration (K<sup>+</sup>) im Blut an den Entnahmepunkten I und III mit Hilfe einer ionensensitiven Elektrode bestimmt.

Die Analysen wurden unmittelbar nach der Probenentnahme mit dem Blutgasanalysator ABL System 625 der Firma Radiometer Copenhagen durchgeführt. Für die Blutentnahme wurden spezielle Spritzen à 1 ml der Firma Radiometer Copenhagen verwendet. Diese Spritzen enthalten ein Plättchen mit 50 I. E. Heparin.

## 2.4.6 Weitere dokumentierte Werte

### 2.4.6.1 Parameter der CRRT

Auf einem Erfassungsbogen (s. Anhang 1) wurden der Entnahmezeitpunkt, das verwendete CRRT-Gerät, die Blutflußrate, die Bilanzierungsdaten, die angezeigten Drücke, der verwendete Hämofilter sowie dessen Verwendungsdauer festgehalten.

### 2.4.6.2 Patientendaten

Die Patientendaten mit den wichtigsten Diagnosen wurden auf dem Erfassungsbogen festgehalten.

Um eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Schwere der Grunderkrankungen der Patienten machen zu können, wurden alle Patienten retrospektiv mit drei intensivmedizinischen Schweregradklassifikationssystemen (48) beurteilt. Diese Systeme erfassen ausgewählte physiologische und therapeutische Parameter. Diese werden mit Punkten bewertet. Die Summe der Punkte lässt in gewissem Umfang eine Beurteilung der Schwere der Erkrankung zu. Es wurden der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II (APACHE II) (49), der Multiple-Organ-Failure-Score (MOFS) (50) und der Sepsis-related organ failure assessment score (SOFA) (51) jeweils für den Zeitpunkt der Blutentnahme ermittelt.

Erythrozytenkonzentrate enthalten immer auch Erythrozyten, die gegenüber mechanischen Einflüssen nicht mehr so resistent sind wie normale Erythrozyten. Um den Einfluß der applizierten Erythrozytenkonzentrate bewerten zu können, wurde die Anzahl der in den letzten 72 Stunden vor Blutentnahme verabreichten Erythrozythenkonzentrate ermittelt.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Programms SPSS<sup>®</sup> an einem Personalcomputer durchgeführt. Die Auswertung erfolgt getrennt nach den CRRT-Geräten. Die Patienten der beiden Behandlungsgruppen stellen keine verbundenen Stichproben dar. Deshalb wurden folgende Parameter mit dem T-Test auf Mittelwertgleichheit untersucht:

- Konzentration des freien Hämoglobins an den Entnahmepunkten I und II
- Differenz der Konzentrationen des freien Hämoglobins an den Meßpunkten I und II
- Konzentration des Haptoglobins
- Konzentration des C-reaktiven Proteins
- "arterieller" und "venöser" Druck
- LDH-Aktivität vor und nach Beginn der CRRT
- APACHE-II-, MOF- und SOFA-Score
- Verwendungsdauer des Hämofilters
- Anzahl der in den letzten 72 Stunden applizierten Erythrozytenkonzentrate.

Mit Hilfe des Friedman-Tests wurde untersucht, ob sich die Konzentrationen des freien Hämoglobins zwischen den Meßpunkten I und II (getrennt für die beiden CRRT-Geräte) bzw. I und III signifikant unterscheiden.

Mit univariaten Varianzanalysen wurde geprüft, ob Abhängigkeiten bestehen zwischen

- der Differenz der Konzentrationen des freien Hämoglobins zwischen den Meßpunkten I und II und der Verwendungsdauer des Filters
- der Konzentration des Haptoglobins und der Konzentration des freien Hämoglobins am Entnahmepunkt I
- der Konzentration des freien Hämoglobins am Meßpunkt I und dem "arteriellen" Druck
- der Konzentration des freien Hämoglobins am Meßpunkt I und der Anzahl der in den letzten 72 Stunden applizierten Erythrozytenkonzentrate.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs werden die Kalium-Messungen nur deskriptiv ausgewertet.

Bei allen analytischen Testverfahren wurde als Signifikanzniveau 0,05 gewählt.

### 3 Ergebnisse

Zwischen April 1997 und Mai 1998 wurden bei 21 Patienten insgesamt 54 Sätze von Blutproben entnommen. Jeder Probensatz besteht aus Blutproben von zwei verschiedenen Entnahmestellen (in der Gruppe Baxter BM 11/14), bzw. drei verschiedenen Entnahmestellen in der Gruppe Hospal Prisma CFM. Außerdem gehört zu jedem Probensatz eine Filtratprobe.

Tabelle 2 zeigt eine Liste der Hauptdiagnosen der in die Studie aufgenommenen Patienten.

Probe	Patient	Hauptdiagnosen
1	KHB	Rektumperforation nach Koloskopie, Peritonitis, Sepsis, Akutes Lungenversagen
2	MS	Akutes Nierenversagen nach ACB, hyperkaliämisch bedingte Asystolie, CPR, ischämische Ileitis, Enterokokkensepsis, MOV
3	HS	ACB, postoperativ low cardiac output syndrome, Akutes Nierenversagen
4, 5	CS	Tonsillogene Sepsis, Pericarditis, Herzversagen
6-12	BS	Cholaskos, SIRS, verselbständigtes ARDS, Herzversagen
13	HHen	Urosepsis, MOV, Herzversagen
14	GM	ACB, ACVB, postoperativ low cardiac output syndrome, MOV
15	EP	Y-Prothese + Nephrektomie + Splenektomie, ANV, ischämische Kolitis mit Darmperforation/kotiger Peritonitis, MOV
22	DL	Transplantatabstoßung nach Herztransplantation, Herzversagen
23	RT	Multiorganversagen nach Herztransplantation
24, 26, 28-32	WH	Multiorganversagen nach ACVB
25, 27	KHP	nach Lebertransplantation ARDS, HIT II, V. cava inf.-Thrombose, Cholestase, Transplantatabstoßung, gastrointestinale Blutungen, Varizella-Zoster-Infektion
33, 34	JS	nach Lebertransplantation Milznekrose, SIRS, respiratorische Insuffizienz
35, 36	JS	nach nekrotischem Zerfall der Transplantatleber erneute Lebertransplantation
37, 38	SL	Leberzirrhose. ACB + ACVB. Postoperativ Gerinnungsstörungen, low-cardiac-output-syndrome
39	IG	Implantation eines bioklappentragenden Aortenkonduits, perioperative Hirnischämie
40, 42, 45	BB	Whipple-OP bei Ca. der Papilla duodeni, 4 Re-Laparotomien, Leberabszeß, ANV, allgemeine EEG-Veränderungen
41, 43, 46	HH	Herz-Lungen-Transplantation
47	BrS	ACB, ACVB, postoperativ Multi-Organ-Versagen
48, 49	KS	Subarachnoidalblutung, zentrale Dysregulation, MOV, SIRS
50, 51	MD	Gefäßverschluß während Koronarangiographie, Herzversagen, ANV, respiratorische Insuffizienz, HIT II
52 - 54	OW	ACB, Wundinfektion, Sepsis, MOV

Tabelle 2

Die Meßergebnisse der einzelnen Blutuntersuchungen sind im Anhang dargestellt.

## **3.1 Untersuchungen des freien Hämoglobins**

### **3.1.1 Ausschluß besonderer Proben**

Bei den Proben 7, 33 und 34 lag der Wert des freien Hämoglobins vor dem CRRT-Gerät unterhalb bzw. an der Nachweisgrenze. Die korrespondierenden Proben nach dem CRRT-Gerät ergaben Werte, die auf massive unsystematische Störartefakte schließen lassen und damit keine Bestimmung des Laborparameters erlauben.

Bei der Probe Nr. 1 mußte die nach dem CRRT-Gerät entnommene Serumprobe aufgrund einer außergewöhnlichen Konsistenz mehrfach zentrifugiert werden. Der in dieser Probe zu beobachtende Anstieg der Konzentration des freien Hämoglobins könnte durch die mehrfache Zentrifugation bedingt sein.

Die Proben 1, 7, 33 und 34 werden deshalb von den weiteren Untersuchungen ausgenommen.

Bei den Proben Nr. 6 und 8 liegt der gemessene Wert am Meßpunkt II (nach dem CRRT-Gerät) unterhalb der Nachweisgrenze von 5,63 mg/dl. Für die Auswertung wird als schlechtest möglicher Fall ein Meßwert von 5,63 mg/dl angenommen.

Bei einigen Messungen wurde vom Nephelometer eine "Trübung" angegeben. Wenn diese Fehlermeldung bei allen Messungen innerhalb eines Meßzeitpunktes - also sowohl vor als auch nach dem CRRT-Gerät - angegeben wurde, so wurde angenommen, daß die Messungen in gleicher Weise beeinträchtigt werden.

Bei der Probe Nr. 9 wurde die Trübung nur am Meßpunkt II angegeben. Da der ermittelte Wert unterhalb des Wertes vor dem CRRT-Gerät lag, konnte ausgeschlossen werden, daß die Trübung eine Hämolyse vortäuschte.

Bei den Proben Nr. 11, 27 und 45 wurde ebenfalls nur am Meßpunkt II eine Trübung angegeben. Die Meßwerte am Meßpunkt II dieser Proben liegen deutlich über denen am Meßpunkt I. Der Anstieg war bei der Probe Nr. 11 besonders ausgeprägt (von 4,65 auf 20,68 mg/dl). Die Probe mit dem hohen Meßwert war makroskopisch als hämolytisch zu erkennen. Ein derart starker Anstieg in der Konzentration des freien Hämoglobins war also durchaus zu erwarten

und nicht nur auf eine Trübung zurückzuführen. Die Meldung “Trübung” wurde bei der Auswertung der Meßergebnisse bei diesen drei Fällen vernachlässigt.

### 3.1.2 Filtratproben

In keiner Filtratprobe war freies Hämoglobin nachweisbar.

### 3.1.3 Statistische Auswertung

#### 3.1.3.1 Unterschiede im freien Hämoglobin vor und nach dem CRRT-Gerät

Bis auf sieben von 49 Proben liegen am Meßpunkt I alle Proben im Normalbereich für freies Hämoglobin.

In der BM 11/14-Gruppe beträgt der Mittelwert des freien Hämoglobins vor dem Gerät (Meßpunkt I) 5,01 mg/dl ( $\sigma=2,49$  mg/dl), nach dem Gerät (Meßpunkt II) 8,20 mg/dl ( $\sigma=5,85$ ). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,101$ ). In der Prisma CFM-Gruppe steigt der Mittelwert von 6,55 mg/dl ( $\sigma=5,85$  mg/dl) auf 7,07 mg/dl ( $\sigma=7,18$  mg/dl;  $p=0,282$ ). Alle Mittelwerte liegen im Normalbereich für freies Hämoglobin.

Bezüglich des freien Hämoglobins gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geräten (Meßpunkt I:  $p=0,231$ ; Meßpunkt II:  $p=0,542$ ).

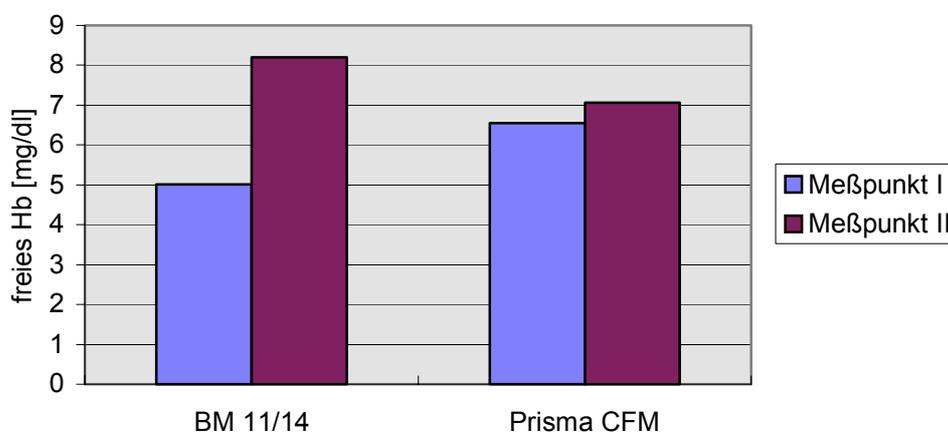


Diagramm 1. Konzentration des freien Hämoglobins an den Meßpunkten I und II. Gegenüberstellung von BM 11/14 und Prisma CFM.

Bei der Betrachtung der Änderung der Konzentration des freien Hämoglobins zwischen dem Meßpunkt I und dem Meßpunkt II ergibt sich in der Gruppe Baxter BM 11/14 ein Anstieg um 3,17 mg/dl ( $\sigma=5,94$  mg/dl), in der Prisma CFM-Gruppe um 0,53 mg/dl ( $\sigma=3,21$  mg/dl). Dieser Unterschied ist mit  $p=0,053$  nicht signifikant.

Die Verwendungsdauer des Hämofilters hat keinen signifikanten Einfluß auf den Anstieg des freien Hämoglobins ( $p=0,776$ ).

### 3.1.3.2 Unterschiede im freien Hämoglobin vor und nach der Rollpumpe

In der Gruppe Prisma CFM konnte kein signifikanter Anstieg des freien Hämoglobins zwischen den Entnahmestellen I (6,55 mg/dl;  $\sigma=5,85$  mg/dl) und III (6,08 mg/dl;  $\sigma=5,23$  mg/dl) nachgewiesen werden ( $p=0,242$ ).

### 3.1.3.3 Einflüsse auf die Hämoglobin-Konzentration vor dem CRRT-Gerät

Mit univariaten Varianzanalysen wurde der Einfluß verschiedener Meßgrößen auf die Konzentration des freien Hämoglobins am Meßpunkt I untersucht.

Der negative („arterielle“) Ansaugdruck hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Konzentration des freien Hämoglobins am Meßpunkt I ( $p=0,648$ ).

Die Anzahl der in den letzten 72 Stunden applizierten Erythrozytenkonzentrate hat ebenfalls keinen signifikanten Einfluß ( $p=0,355$ ).

## **3.2 Haptoglobin**

In der BM 11/14-Gruppe beträgt die Haptoglobin-Konzentration im Durchschnitt 3,18 g/l ( $\sigma=1,77$  g/l), in der Prisma CFM-Gruppe 1,05 g/l ( $\sigma=1,06$  g/l). Dieser Unterschied ist signifikant ( $p<0,001$ ). In beiden Gruppen liegen die Mittelwerte im Normalbereich für Haptoglobin.

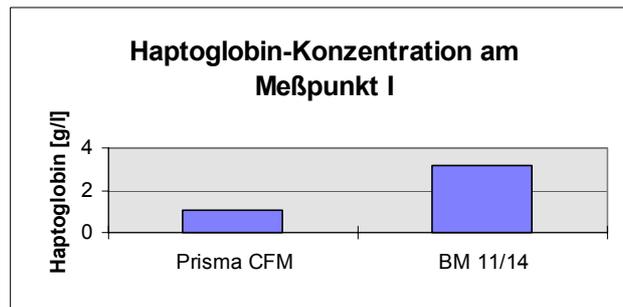


Diagramm 2: Konzentration von Haptoglobin am Meßpunkt I bei Prisma CFM und BM 11/14.

In einer univariaten Varianzanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration des freien Hämoglobins am Meßpunkt I und der Konzentration des Haptoglobins nachgewiesen werden ( $p=0,180$ ).

### 3.3 C-reaktives Protein

Bei allen Patienten liegt die Konzentration des C-reaktiven Proteins oberhalb des Referenzbereiches. In der BM 11/14-Gruppe beträgt die durchschnittliche CRP-Konzentration 167,6 mg/l ( $\sigma=84,2$  mg/l), in der Prisma CFM-Gruppe 150,8 mg/l ( $\sigma=71,1$  mg/l). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant ( $p=0,462$ ).

### 3.4 Druckverhältnisse

Der "arterielle" Druck beträgt bei dem Gerät BM 11/14 im Mittelwert -24,4 mmHg ( $\sigma=28,29$  mmHg), bei dem Gerät Prisma CFM -74,7 mmHg ( $\sigma=26,0$  mmHg). Dieser Unterschied ist signifikant ( $p<0,001$ ).

Bei dem "venösen" Druck findet sich mit  $p<0,001$  ein signifikanter Unterschied. In der BM 11/14-Gruppe liegt er im Mittelwert bei 88,8 mmHg ( $\sigma=30,1$  mmHg), in der Prisma CFM-Gruppe bei 141,4 mmHg ( $\sigma=48,5$  mmHg).

### **3.5 Laktatdehydrogenase**

In der Gruppe BM 11/14 weist die Aktivität der Laktatdehydrogenase im Durchschnitt vor dem Beginn der kontinuierlichen Nierenersatztherapie einen Wert von 1489 U/l ( $n=6$ ,  $\sigma=2879$  U/l), nach dem Beginn der Therapie einen von 785 U/l ( $\sigma=1154$  U/l) auf. Bei dem Gerät Prisma CFM steigt die Konzentration von 1103 U/l ( $n=11$ ,  $\sigma=1553$  U/l) vor Beginn der CRRT auf 1753 U/l ( $\sigma=2661$  U/l) nach Beginn der CRRT.

### **3.6 Schweregradklassifikationssysteme**

Für 22 Probensätze der Gruppe BM 11/14 und für 19 Probensätze der Gruppe Prisma CFM konnten die korrespondierenden Scores bestimmt werden.

In der Klassifikation des APACHE-II-Scores ergab sich für die Patienten, die mit dem Gerät BM 11/14 behandelt wurden, ein Mittelwert von 24,5 Punkten ( $\sigma=7,0$ ), für die Patienten, die mit dem Gerät Prisma CFM behandelt wurden, ein Wert von 27,0 Punkten ( $\sigma=9,0$ ).

Beim MOF-Score zeigte sich ein mittlerer Wert von 9,4 ( $\sigma=2,2$ ) für die BM 11/14-Patienten und ein Mittelwert von 10,2 ( $\sigma=2,6$ ) für die Prisma CFM-Patienten.

Beim SOFA-Score beträgt der Mittelwert in der BM 11/14-Gruppe 15,2 Punkte ( $\sigma=4,3$ ) und in der Prisma CFM-Gruppe 16,1 Punkte ( $\sigma=4,0$ ).

Bei allen drei Schweregradklassifikationssystemen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### **3.7 Verwendungsdauer des Hämofilters**

Bei dem Gerät BM 11/14 ( $n=22$ ) wurde der Filter zum Zeitpunkt der Probenentnahme im Durchschnitt seit 15,7 Stunden ( $\sigma=16,4$  Stunden) verwendet, bei dem Gerät Prisma CFM ( $n=26$ ) seit 14,9 Stunden ( $\sigma=18,0$  Stunden). Hier gibt es keinen signifikanten Unterschied.

### **3.8 Erythrozytenkonzentrate**

Die Patienten der BM 11/14-Gruppe (n=17) haben in den letzten 72 Stunden vor der Blutentnahme im Durchschnitt 4,9 Erythrozytenkonzentrate ( $\sigma=7,3$ ), die der Prisma CFM-Gruppe (n=18) 5,3 Erythrozythenkonzentrate ( $\sigma=4,2$ ) erhalten. Der Unterschied ist nicht signifikant.

### **3.9 Kalium-Messungen**

Ein Vergleich der Kalium-Konzentration kann nur zwischen den Meßpunkten I und III erfolgen, da die Werte am Meßpunkt II durch Ultrafiltration, Dialyse und Substitution zu stark verfälscht werden. Dasselbe gilt, wenn eine Prädilution stattfindet, da diese zwischen den Meßpunkten I und III erfolgt.

Es konnten insgesamt neun Proben auf die Änderung der Kaliumkonzentration zwischen den Meßpunkten I (vor der Blutpumpe) und III (direkt nach der Blutpumpe) untersucht werden. Vor der Blutpumpe beträgt der Mittelwert 4,6 mmol/l ( $\sigma=1,1$  mmol/l), nach der Blutpumpe 4,9 mmol/l ( $\sigma=0,5$  mmol/l). In vier Fällen ändert sich die Kalium-Konzentration überhaupt nicht, in weiteren vier Fällen ändert sie sich um 0,1 mmol/l. Nur in einem Fall ändert sich die Kalium-Konzentration um mehr als 0,1 mmol/l, hier nimmt sie um 0,6 mmol/l ab.

## 4 Diskussion

### 4.1 Untersuchung des freien Hämoglobins

#### 4.1.1 Unterschiede im freien Hämoglobin vor und nach dem CRRT-Gerät

Im Durchschnitt nimmt die Konzentration des freien Hämoglobins im Verlauf des CRRT-Gerätes - also zwischen Meßpunkt I und II - zu. Der Anstieg ist nicht signifikant. Weder innerhalb einer Gruppe noch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied.

Es zeigt sich ein Trend, daß der Konzentrationsanstieg in der Gruppe BM 11/14 stärker ausfällt als in der Gruppe Prisma CFM. Durch die vorhandenen großen Standardabweichungen (s. Kap. 3.1.3.1) ist die Aussagekraft des Trends deutlich abgeschwächt.

Die hohen Standardabweichungen sind u. a. dadurch bedingt, daß teilweise die Konzentration des freien Hämoglobins nach dem CRRT-Gerät geringer ist als vor dem CRRT-Gerät. Dies geht bis zu einer Abnahme von 7,07 mg/dl. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Elimination von freiem Hämoglobin während der Passage des Blutes durch den Hämofilter.

Denkbare Mechanismen dafür sind die Filtration und die Adsorption des freien Hämoglobins.

Eine Filtration erscheint unwahrscheinlich, da das Molekulargewicht des freien Hämoglobins über dem Cut-off des Hämofilters liegt. Durch den fehlenden Nachweis von freiem Hämoglobin im Ultrafiltrat konnte eine relevante Elimination des freien Hämoglobins über diesen Weg ausgeschlossen werden. Andere Studien über die Filtration von freiem Hämoglobin über die bei der CRRT verwendeten Membranen liegen nicht vor, hingegen wurde die Filtration von Zytokinen untersucht. Bellomo et al. (52) konnten 1993 im Rahmen der CVVHDF bei Patienten mit Sepsis TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  im Ultradiafiltrat nachweisen. Bouman et al. fanden (53) 1998 bei der Untersuchung verschiedener Membranen zwar keine Filtration von TNF- $\alpha$ , jedoch von IL-6 und IL-8, die Siebkoeffizienten waren kleiner als 0,15. Diese Zytokine sind mit 17 bis maximal 30 kD (54, 55) allesamt kleiner als Hämoglobin

Beim Kontakt des Blutes mit den Membranen der Hämofilter werden Proteine und andere Stoffe aus dem Blut an den Membranen adsorbiert und sedimentiert. Das Ausmaß der

Adsorption und Sedimentation hängt von den physiko-chemischen Eigenschaften und der Geometrie der Membran sowie dem Aufbau des Hämofilters ab (56). Es wäre denkbar, daß durch diesen Effekt auch freies Hämoglobin aus dem Blut entfernt wird.

Die Angaben, über welchen Zeitraum dieser Effekt von Relevanz ist, schwanken. Reinhardt et al. (56) führen dazu nur aus, daß dieser Effekt „beim ersten Kontakt des Blutes mit der Membran“ auftritt. Näher untersucht wurde dieser Effekt speziell für freies Hämoglobin noch nicht. Spezifische Untersuchungen gibt es für Zytokine. Hier konnte eine relevante Elimination von Proteinen über mehrere Stunden nach Beginn der Hämofiltration nachgewiesen werden.

Bouman et al. untersuchten 1998 in einem in-vitro-Versuch die Adsorption von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8 während vierstündiger Hämofiltration an Polysulfon-, Polyacrylonitril-, Polyamid- und Cellulose-Triacetat-Membranen. Die Autoren fanden einen erheblichen Einfluß der Adsorption auf die Konzentration der untersuchten Proteine. Am deutlichsten war dieser Effekt durchweg bei der Polyacrylonitril (PAN)-Membran AN69<sup>®</sup>, die auch in der vorliegenden Studie Anwendung fand. Innerhalb von vier Stunden wurden bis zu 95% des IL-8 durch die PAN-Membran adsorbiert.

Untersuchungen des Adsorptionsverhaltens über einen längeren Zeitraum als vier Stunden finden sich in den Übersichtsartikeln von Silvester (57) und Swinford et al. (58). Die Arbeit von Silvester zeigt, daß TNF von PAN- und von Polysulfon (PS)-Membranen in erheblichem Umfang adsorbiert wird, wobei die PAN-Membran der PS-Membran darin deutlich überlegen ist; Polyamid (PA)-Membranen zeigen dagegen keine Adsorption von TNF. Für Interleukin 1 $\beta$  konnten ähnliche Verhältnisse gezeigt werden. Für Interleukin 6 und Interleukin 8 gibt es nur wenige Daten. Diese deuten jedoch auch darauf hin, daß die Adsorptionsfähigkeit in der Reihenfolge PAN - PS - PA abnimmt.

Sowohl Silvester als auch Swinford et al. zitieren die Arbeitsgruppe um Gasche, die 1996 eindrucksvoll die Adsorption von Faktor D an die AN69<sup>®</sup>-Membran zeigen konnte: Innerhalb weniger Stunden nach Beginn einer Hämofiltration fiel bei einem Patienten der Plasma-Spiegel von Faktor D um circa 50 Prozent. Offensichtlich infolge der Sättigung der Membran blieb der Plasma-Spiegel nach dem initialen Abfall stabil, bis eine neue AN69<sup>®</sup>-Membran eingesetzt wurde. Daraufhin zeigte sich wiederum innerhalb der ersten Stunden ein Abfall um

circa 50 Prozent, gefolgt von einer Plateauphase. Als dritte Membran wurde eine Polyamid-Membran eingesetzt, woraufhin der Plasmaspiegel von Faktor D rapide anstieg.

Die in der Arbeit von Silvester vorgestellten Ergebnisse zeigen, daß die untersuchten Proteine innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der CRRT in unterschiedlichem Ausmaß an die Membran des Hämofilters gebunden werden und dadurch ihre Plasmakonzentration zum Teil erheblich verringert wird.

Swinford et al. berichten, daß im Rahmen einer Sitzung intermittierender Hämodialyse mit einer AN69<sup>®</sup>-Membran die Faktor D-Konzentration im Blut um 80% Prozent abnimmt. Dieser Effekt beruht zu 98% auf einer Adsorption von Faktor D an die Membran. Auch andere Mediatoren werden von der AN69<sup>®</sup>-Membran gut adsorbiert. Diese Mediatoren sind Proteine in einer Größenordnung von zehn bis 55 kDa, einem Bereich, in dem sich auch das freie Hämoglobin befindet.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit dafür, daß die Konzentration des freien Hämoglobins am Meßpunkt II teilweise niedriger ist als am Meßpunkt I, wäre, daß die Meßwerte noch im Bereich der Meßgenauigkeit des Versuchsaufbaus liegen. Eine abschließende Bewertung, welcher Effekt für die gemessenen Konzentrationsabnahmen verantwortlich ist, ist im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich.

#### 4.1.2 Unterschiede im freien Hämoglobin vor und nach der Blutpumpe

Durch die Messung der Konzentration des freien Hämoglobins vor und nach der Blutpumpe wird isoliert der hämolytische Effekt der Blutpumpe in der Prisma CFM-Gruppe untersucht. Falls diese Blutpumpe eine relevante Hämolyse verursachen sollte, müsste hier ein deutlicher Konzentrationsanstieg zu sehen sein.

Dies ist nicht der Fall. In der Prisma CFM-Gruppe nimmt die Konzentration des freien Hämoglobins vom Entnahmepunkt I zum Entnahmepunkt III im Durchschnitt geringfügig ab (von 6,55 auf 6,11 mg/dl). Der Unterschied ist nicht signifikant.

Die im statistischen Durchschnitt gemessene Abnahme des freien Hämoglobins wäre in diesem Abschnitt nicht zu erklären, da hier keine Möglichkeit des Abbaus oder der

Entfernung von freiem Hämoglobin aus dem Serum gegeben ist. Es ist davon auszugehen, daß die Werte im Bereich der Meßgenauigkeit des Versuchsaufbaus liegen. Diese Hypothese wird durch die hohen Standardabweichungen (s. Kap. 3.1.2.2) gestützt.

Eine Möglichkeit der Beeinflussung der Meßwerte könnte in dem Umstand liegen, daß am Meßpunkt I ein negativer Druck im extrakorporalen Kreislauf herrscht, während am Meßpunkt III ein positiver Druck vorliegt. Somit ist bei der Gewinnung der Probe I ein stärkerer Sog notwendig als bei der Gewinnung der Probe III. Dies könnte bei der Probe I zu einer leichten Hämolyse in der Kanüle oder in der Monovette® führen.

Besonders ausgeprägt ist die Abnahme der Konzentration des freien Hämoglobins bei den Proben Nr. 13 und 29. Hier nimmt die Konzentration ungefähr um die Hälfte ab. Allerdings weichen die arteriellen Drücke bei diesen beiden Proben nur unwesentlich bzw. gar nicht vom durchschnittlichen arteriellen Druck in der Prisma CFM-Gruppe ab (-82 bzw. -75 mmHg, Durchschnitt: -75 mmHg). Dies spricht gegen die These einer vermehrten Hämolyse im Rahmen der Gewinnung der Probe I.

Anhand der Untersuchungen des freien Hämoglobins kann keine Hämolyse im Bereich der Blutpumpe in der Prisma CFM-Gruppe nachgewiesen werden. Die gemessene leichte Abnahme der Konzentration ist am ehesten Ausdruck einer Meßgenauigkeit.

#### 4.1.3 Filtratprobe

Aufgrund des hohen Molekulargewichtes des freien Hämoglobins (siehe Kap. 2.4.4.3) und der Tatsache, daß in den ersten 22 Filtratproben kein freies Hämoglobin nachweisbar war (siehe Kap. 3.1.2), kann davon ausgegangen werden, daß freies Hämoglobin nur in vernachlässigbar kleinem Umfang bzw. gar nicht filtriert wird.

Von Bormann et al. (59) gingen 1992 in einer in-vitro-Studie der Frage nach, ob eine Aufbereitung des in der Gefäßchirurgie intraoperativ abgesaugten Blutes mittels Hämofiltration der etablierten Aufbereitung mittels Hämo-separation (Zentrifugation) gleichwertig ist. Dabei wurde auch das freie Hämoglobin untersucht. Die durchschnittliche Konzentration an freiem Hämoglobin lag bei den zehn untersuchten Patienten vor Narkoseeinleitung bei 7,8 mg/dl, im Saugerreservoir (mit 40 µm-Filter) bei 397 mg/dl. In der Blutaufbereitung mit Zentrifugation

konnte die Konzentration auf 180 mg/dl gesenkt werden, trotz einer Konzentrierung des Blutes - gemessen am Hämatokrit - um den Faktor drei bis vier. Bei der Aufbereitung mittels Hämofiltration hingegen stieg die Konzentration des freien Hämoglobins - trotz einer geringeren Konzentrierung - auf 885 mg/dl an. In der Retransfusionsflüssigkeit sind über 70% des im Saugerreservoir befindlichen freien Hämoglobins enthalten. Dabei wurde nicht näher untersucht bzw. ausgeführt, wodurch die restlichen ca. 30% eliminiert wurden. Denkbar wären eine Adsorption an die Membran, eine Filtration durch die Membran oder schlicht ein Verlust durch Verwerfen von Flüssigkeit. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Konzentration des freien Hämoglobins durch die Hämofiltration „nur unwesentlich vermindert“ wird.

#### 4.1.4 Wertung der Ergebnisse

Insgesamt läßt sich feststellen, daß sich durch die Untersuchungen des freien Hämoglobins keinerlei signifikante Hämolyse nachweisen ließ. Dies gilt sowohl für die Geräte insgesamt (von Meßpunkt I nach Meßpunkt II), als auch isoliert für die Rollenpumpe des Gerätes Prisma CFM.

Bierer et al. (39) untersuchten 1998, ob im Zusammenhang mit CRRT eine Hämolyse stattfindet - gemessen am freien Hämoglobin im Plasma - und ob die Zunahme des freien Hämoglobins korreliert mit Clotting im Hämofilter, hohen Drücken im extrakorporalen System oder dem Hämatokrit. Zur Anwendung kam das Monitorsystem BMM10-1 der Firma Gambro in Kombination mit dem Schlauchsystem Multiflow 60 der Firma Hospal, der Filter verfügte über eine AN69<sup>®</sup>HF-Membrane mit einer aktiven Oberfläche von 0,75 m<sup>2</sup>. Der Blutfluß betrug 200 ml/min. Unmittelbar vor und nach dem Hämofilter wurden zusätzliche T-Stücke zur Druckmessung eingebaut. Es erfolgte eine kontinuierliche Druckmessung, wobei aus der pulswellenförmigen Druckkurve elektronisch ein Mitteldruck errechnet wurde. Aufgrund einer früheren Studie galt eine Druckdifferenz von mehr als 26 mmHg zwischen Filtereingang und -ausgang als „Clotting“. Die Entnahme von Blutproben fand im venösen Schenkel des extrakorporalen Systems statt. Proben wurden entnommen beim Start eines neuen extrakorporalen Systems, bei dessen Beendigung, wenn der Druck am Ausgang des Hämofilters 250 mmHg überschritt sowie routinemäßig einmal täglich während des Betriebes. Die Anzahl der applizierten Blutkonserven wurde registriert. Acht Patienten mit insgesamt 26 extrakorporalen Systemen wurden in die Studie einbezogen. Der durchschnittliche

Spitzendruck betrug 194 mmHg ( $\sigma=45$  mmHg), der höchste gemessene Druck 323 mmHg. Die Konzentration des freien Hämoglobins beim Start des extrakorporalen Systems variierte erheblich, zwischen 0,8 und 54 mg/dl, im Durchschnitt 10,3 mg/dl ( $\sigma=13$  mg/dl) (Normalbereich: bis 5 mg/dl). Zur Beurteilung einer Hämolyse wurde deshalb die Zunahme des Absolutwertes an freiem Hämoglobin herangezogen. Eine signifikante Zunahme der Konzentration des freien Hämoglobins konnte nur bei extrakorporalen Systemen beobachtet werden, deren Standzeit zwischen 50 und 100 Stunden betrug ( $p<0,001$ ). Clotting im Hämofilter, der Druck im extrakorporalen System sowie der Hämatokrit zeigten keine signifikante Korrelation zu einem Anstieg des freien Hämoglobins. Auch bei einer Standzeit bis zu 50 Stunden konnte keine signifikante Zunahme der Konzentration des freien Hämoglobins beobachtet werden, im Durchschnitt zeigte sich sogar eine Abnahme um 3,8 mg/dl. Auch in der Gruppe der Systeme mit einer Standzeit über 50 Stunden gab es trotz der im Durchschnitt signifikanten Zunahme Fälle, in denen die Konzentration des freien Hämoglobins um bis zu 24,2 mg/dl abnahm. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß bei Standzeiten bis zu 50 Stunden keine Hämolyse nachgewiesen werden kann, auch nicht bei hohen Drücken oder bei einem Clotting des Filters. Bei Standzeiten über 50 Stunden raten die Autoren aufgrund der geringen Fallzahl in ihrer Studie weiterhin zur Vorsicht. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz ziehen Bierer et al. den Vergleich zur extrakorporalen Membranoxygenierung. Funakubo et al. definieren in diesem Zusammenhang einen Anstieg des freien Hämoglobins um 4 mg/dl als Nachweis für keine signifikante Hämolyse, Bartlett et al. sprechen erst ab einem Anstieg von mehr als 100 mg/dl von einer exzessiven Hämolyse. Unter Zugrundelegung dieser Kriterien sehen Bierer et al. in ihrer Studie keinen Fall von klinisch signifikanter Hämolyse. Bierer et al. haben in ihrer Studie nicht die Konzentration des Haptoglobin bestimmt. Hierdurch sehen die Autoren die Möglichkeit, die tatsächliche Hämolyse eventuell unterschätzt zu haben. Sie postulieren jedoch, daß sie mit der Messung des freien Hämoglobins den entscheidenden nephrotoxischen Parameter gemessen haben und die Aussagekraft der Studie somit unverändert erhalten bleibt. Dies ist allerdings eine Feststellung, die über die eigentliche Fragestellung der Studie - eine Quantifizierung der Hämolyse - hinausgeht, zumal die Nephrotoxizität von freiem Hämoglobin z. B. von von Bor-mann et al. angezweifelt wird: Nach deren Meinung ist posttraumatisches oder postoperatives Nierenversagen stets eine Folge gestörter Hämodynamik und Mikrozirkulation, das freie Hämoglobin sei dabei nur ein Epiphänomen. Die Möglichkeit der Elimination von freiem Hämoglobin durch Filtration oder Adsorption wird von Bierer et al. nicht erwähnt, auf die Tatsache, daß teilweise eine Abnahme der Konzentration des freien Hämoglobins beobachtet wurde, ge-

hen die Autoren nicht ein. Die wesentlichen Eckpunkte der hier vorliegenden Studie und der Studie von Bierer et al. werden in Tabelle 3 zusammengefaßt.

<b>Bierer et al.</b>	<b>Jansen</b>
Blutfluß 200 ml/min	Blutfluß 100 ml/min
Probennahme nur einmal im extrakorporalen Kreislauf	mehrere Proben innerhalb des extrakorporalen Kreislaufes
8 Patienten, 26 extrakorporale Systeme, keine Angaben über die Gesamtzahl der Proben	21 Patienten, 54 Probensätze
Bestimmung des freien Hb im Plasma, Normalbereich bis 5 mg/dl	Bestimmung des freien Hb im Serum, Normalbereich 2 bis 8 mg/dl
keine weiteren Laborparameter bestimmt	zusätzlich Kalium, LDH, Haptoglobin, CRP
Es wurde der Konzentrationsanstieg des freien Hb im Verlauf der Behandlung, ggf. über Tage, gemessen.	Es wurde der Anstieg des freien Hb innerhalb des extrakorporalen Kreislaufes gemessen.
Durchschnittlicher Maximaldruck 194 mmHg ( $\sigma=45$ mmHg)	Durchschnittlicher venöser Druck: BM 11/14: 88,8 mmHg ( $\sigma=30,1$ mmHg) Prisma CFM: 141,4 mmHg ( $\sigma=48,5$ mmHg)
Die extrakorporalen Systeme wurden im Durchschnitt nach 31 Std. ( $\sigma=38$ Std.) gewechselt	Standzeit des extrakorporalen Systems zum Zeitpunkt der Probennahme: BM 11/14: 15,7 Std. ( $\sigma=16,4$ Std.) Prisma CFM: 14,9 Std. ( $\sigma=18$ Std.)
Konzentration des freien Hb bei Beginn der Behandlung: 10,28 mg/dl ( $\sigma=13,04$ mg/dl), von 0,8 bis 54 mg/dl	Freies Hb an Meßpunkt I: BM 11/14: 5,01 mg/dl ( $\sigma=2,49$ mg/dl), von 3,12 bis 10,8 mg/dl Prisma CFM: 6,55 mg/dl ( $\sigma=5,85$ mg/dl), von 3,2 bis 24,9 mg/dl
Zunahme des freien Hb im Verlauf der Behandlung: bis 50 Std.: -3,8 mg/dl, nicht signifikant über 50 Std.: 5,6 mg/dl, $p<0,001$	Zunahme des freien Hb von Meßpunkt I nach II: BM 11/14: 3,17 mg/dl ( $\sigma=5,94$ mg/dl), n.s.* Prisma CFM: 0,53 mg/dl ( $\sigma=3,21$ mg/dl), n.s.*
Signifikante Zunahme des freien Hämoglobins nur bei einer Standzeit des Systems über 50 Std.	Keinerlei signifikante Zunahme des freien Hämoglobins; die Standzeit des extrakorporalen Systems liegt nur in zwei Fällen über 50 Std.
Teilweise Abnahme des freien Hämoglobins im Verlauf der Behandlung	Teilweise Abnahme des freien Hämoglobins innerhalb des extrakorporalen Kreislaufes

Tabelle 3

\* nicht signifikant

Aufgrund der unterschiedlichen Methodik können die beiden Studien nicht direkt miteinander verglichen werden. Der höhere Druck im extrakorporalen System in der Studie von Bierer et al. ist möglicherweise auf den höheren Blutfluß zurückzuführen. Die Konzentrationen des freien Hämoglobins liegen in beiden Studien in den gleichen Größenordnungen. In beiden Studien findet sich teilweise eine Abnahme der Konzentration des freien Hämoglobins, die

nicht erwartet wurde. Gleichzeitig sind die Meßwerte in beiden Studien mit hohen Standardabweichungen behaftet. Dies zeigt, daß bei beiden Studien der Stichprobenumfang zu gering ist, um definitive Aussagen treffen zu können.

Heilmann et al. (20) untersuchten 1975 die mechanische Hämolyse bei 22 chronischen Hämodialyse-Patienten. Zur Anwendung kamen zwei verschiedene Plattendialysatoren. Bis auf eine Ausnahme waren alle Dialyseverfahren pumpengetrieben. Zielgröße war die Konzentration des freien Hämoglobins im Plasma vor und nach achtstündiger Dialyse, der Normalbereich betrug 5 bis 40 mg/dl. Vor Beginn der Dialyse lag bis auf eine Ausnahme bei allen Patienten die Konzentration des freien Hämoglobins im Normalbereich. Nach der Dialysebehandlung war ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) der Konzentration des freien Hämoglobins zu verzeichnen. Nur bei drei von 22 Patienten lag die Konzentration noch im Normalbereich. Der stärkste Anstieg (auf ca. 150 mg/dl) lag bei dem Patienten mit nicht-pumpengetriebener Dialyse vor. In einer späteren Studie kam Heilmann nochmal zu einem vergleichbaren Ergebnis (21). Die Autoren bewerten die Ergebnisse als „eine leichte intravasale Hämolyse“, deren Ausmaß „jedoch als gering zu betrachten“ sei. Aufgrund der niedrigen Konzentrationen an freiem Hämoglobin postulieren sie, daß die Bindung an Haptoglobin bei diesem Ausmaß an Hämolyse noch nicht gestört ist und somit ein problemloser Abtransport des freien Hämoglobins in das retikuloendotheliale System erfolgen kann. Die Patienten der hier vorliegenden Studie wurden vor der Probennahme im Durchschnitt bereits weitaus länger als acht Stunden mit einer CRRT therapiert, trotzdem lag nur in sieben Fällen die Konzentration des freien Hämoglobins am Meßpunkt I - der einer venösen Blutprobe entspricht - außerhalb des Referenzbereiches, also über acht mg/dl. Dies deutet auf eine - im Vergleich zu den Studien von Heilmann et al. - wesentlich geringere Hämolyse hin.

Ing et al. (60) führten 1981 bei chronischen Hämodialyse-Patienten eine einstündige isolierte Ultrafiltration mit einem Blutfluß von 250 ml/min durch. Es wurde ein Cuprophan-Dialysator mit einer Oberfläche von 1,86 m<sup>2</sup> verwendet. Bei zwölf Patienten wurde nach einstündiger Ultrafiltration u. a. die Konzentration von Haptoglobin und freiem Hämoglobin im Plasma bestimmt. Die Konzentration des freien Hämoglobins änderte sich nicht signifikant, sie blieb in der Größenordnung von 1 mg/dl. Die Konzentration des Haptoglobins stieg leicht von ungefähr 1,2 auf 1,4 g/l ( $p < 0,05$ ). Die Autoren konnten somit keinen Hinweis auf eine wesentliche Hämolyse finden.

Weitaus höhere Konzentrationen an freiem Hämoglobin werden bei Patienten mit kardiopulmonalem Bypass erreicht. Hier kommen weitere auf das Blut schädigend wirkende Einflüsse hinzu. Der hämolytische Einfluß des OP-Saugers wurde bereits in der Studie von von Bormann et al. (59) dargestellt.

Die Rollenpumpen leisten bei der Herz-Lungen-Maschine einen wesentlich höheren Blutfluß als bei der CRRT. Murakami et al. (11) stellten 1997 eine Herz-Lungen-Maschine ohne Rollenpumpen vor. Bei dieser Maschine wurde das Blut angesogen über ein Vakuum im venösen Reservoir. Der arterielle Druck wurde über eine Kreislumpumpe aufgebaut. Die Autoren verglichen dies mit einer Herz-Lungen-Maschine, die an beiden Stellen Rollenpumpen verwendete, die Oxygenierung fand in beiden Fällen mit einem Membranoxygenator statt. Hierzu bestimmten sie bei aortokoronaren Bypass-Operationen intraoperativ mehrfach die Konzentration des freien Hämoglobins und des Haptoglobins sowie die Aktivitäten von GOT, LDH, CK und CK-MB aus dem peripheren arteriellen Blut. Einige Patienten erhielten Haptoglobin-Infusionen, wenn sie eine Makrohämaturie zeigten. In beiden Gruppen zeigte sich bereits fünf Minuten nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses ein signifikanter Anstieg der Konzentration des freien Hämoglobins. Die Konzentration des freien Hämoglobins und die LDH-Aktivität waren in der Gruppe mit Rollenpumpen signifikant höher als in der Gruppe ohne Rollenpumpen. Die Haptoglobin-Spiegel waren in der Gruppe ohne Rollenpumpen höher als in der Kontrollgruppe, änderten sich intraoperativ aber in beiden Gruppen nicht. Diese Studie zeigt, daß Rollenpumpen einen hämolytischen Effekt haben können. Im kardiopulmonalen Bypass herrschen aber deutlich andere Bedingungen als unter CRRT. Durch den Einfluß des Membranoxygenators, das Ansaugen von Blut über einen offenen OP-Sauger und den wesentlich höheren Blutfluß wirken zusätzliche Noxen auf die Erythrozyten ein, so daß der hämolytische Effekt der Rollenpumpen unter Umständen aggraviert wird (61). In der Gruppe ohne Rollenpumpen betrug die durchschnittliche Konzentration des freien Hämoglobins im Plasma ca. 75 mg/dl, in der Kontrollgruppe über 125 mg/dl. Diese Werte liegen um eine Zehnerpotenz über den Werten in der hier vorliegenden Studie. Die Haptoglobin-Konzentrationen liegen bei 0,5 bis 1 g/l, was derselben Größenordnung wie in der vorliegenden Studie entspricht. Da genauere Angaben über die applizierte Haptoglobin-Menge fehlen, kann hieraus kein Rückschluß gezogen werden.

Die unterschiedlichen Auswirkungen des Einsatzes von Rollenpumpen und Kreislumpen beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersuchten auch Jakob et al. (13) 1991. Bei 50 aortokoronaren Bypass-Operationen verwendeten sie für den Aufbau des arteriellen Druckes in der HLM bei jeweils der Hälfte der Patienten eine Rollen- bzw. eine Kreislumpen. Nach 120 Minuten extrakorporaler Zirkulation war die Konzentration des freien Hämoglobins in der Rollenpumpen-Gruppe mit über 150 mg/dl doppelt so hoch wie in der Kreislumpen-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Nach 90 Minuten lag die Konzentration weit über 100 mg/dl. Trotzdem kommen die Autoren - ohne nähere Begründung - zu dem Schluß, daß bei extrakorporalen Kreislaufzeiten bis zu 90 Minuten Rollenpumpen problemlos weiter eingesetzt werden können.

Für die CRRT bietet sich der Einsatz von Kreislumpen derzeit nicht an, da die Rollenpumpen einen kontrollierten Blutfluß gewährleisten und gleichzeitig teilweise die Funktion der Bilanzierung übernehmen. Die Konzentrationen des freien Hämoglobins erreichen bei der CRRT nur einen Bruchteil der Konzentrationen, die bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine beobachtet werden, meistens liegen sie noch im Normalbereich. Dadurch ist die Notwendigkeit einer Alternative zu den Rollenpumpen bei der CRRT nicht gegeben.

Wesentlich länger als im Rahmen der Herzchirurgie wird die extrakorporale Zirkulation im Rahmen der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) angewandt. Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise mehrere Tage und ist vergleichbar mit derjenigen bei der CRRT. Steinhorn et al. (62) untersuchten 1989 die Hämolyse bei sechs Neugeborenen und einem Säugling, die durchschnittlich 224 Stunden mit einer ECMO therapiert wurden. Die ECMO wurde veno-arteriell durchgeführt und getrieben von einer Kreislumpen mit maximal 2500 U/min. Nach anfänglich moderaten Steigerungen der Konzentration des freien Hämoglobins zeigte sich nach einigen Tagen ein abrupter Anstieg. Nach ungefähr 95 Stunden verdoppelten sich ungefähr die Konzentrationen des freien Hämoglobins, es kam zu einer Hämoglobinurie. Bei sechs Patienten wurde insgesamt sieben mal das komplette extrakorporale System gewechselt. Dadurch kam es zu einer schlagartigen Verminderung der Hämolyse. Die Konzentration des freien Hämoglobins verringerte sich signifikant innerhalb von 24 Stunden von durchschnittlich 232 mg/dl ( $\pm 123$  mg/dl) auf 26 mg/dl ( $\pm 28$  mg/dl) und der Urin entfärbte sich.

Vor Einführung der Membranoxigenatoren fand der Gasaustausch bei extrakorporaler Zirkulation in Bubble-Oxigenatoren statt. Das Blut wurde dabei von Sauerstoff-Bläschen durchströmt. Dies führte zu einer weitaus intensiveren Hämolyse als bei Membran-Oxigenatoren. Van Oeveren et al. (63) untersuchten 1985 eine Reihe hämatologischer Parameter bei koronaren Bypass-Operationen unter Einsatz eines Bubble- oder eines Membran-Oxigenators. Das Blut von jeweils sechs Patienten wurde gepoolt und kolorimetrisch auf freies Hämoglobin im Plasma untersucht, jeweils vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses sowie nach 30 und nach 90 Minuten extrakorporaler Zirkulation. In der Gruppe, die unter Einsatz eines Membran-Oxigenators operiert wurde, stieg die Konzentration des freien Hämoglobins von 1,5 über 13 auf 17 mg/dl, in der Bubble-Oxigenator-Gruppe von 2 über 22 auf 60 mg/dl. Die Autoren machten keine Aussage darüber, ob dieser um den Faktor 3,5 stärkere Anstieg in der Bubble-Oxigenator-Gruppe statistisch signifikant ist, verwiesen jedoch auf frühere Studien, die zu einer vergleichbaren Aussage kamen.

Ein Hinweis, daß die Bestimmung des freien Hämoglobins durch Aufbereitung, Lagerung oder andere hier nicht näher untersuchte Faktoren beeinflusst werden kann, kann aus der Untersuchung von de Wachter et al. (64) gewonnen werden. Bei einer Studie zur hämolytischen Wirkung von Kunststoff-Dialysekanülen beobachtete er, daß die Konzentration des freien Hämoglobins in einer Leerprobe, die sechs Stunden lang ohne Einwirkung stehen gelassen wurde, um bis zu 0,6 mg/dl abnahm. In den Versuchsreihen zeigten sich teilweise nicht-lineare Verläufe der Konzentration des freien Hämoglobins. Der vermeintliche Konzentrationsabfall kann nur durch die Störanfälligkeit der Methode, weniger durch die effektive Elimination des freien Hämoglobins erklärt werden.

## **4.2 Untersuchung des Haptoglobins**

### **4.2.1 Diskussion besonderer Meßwerte**

Der Referenzbereich für Haptoglobin im Serum beträgt 0,5 bis 3,2 g/l (46). Im Rahmen dieser Studie sind bei insgesamt 13 Proben Haptoglobin-Konzentrationen aufgetreten, die unterhalb von 0,5 g/l liegen. Bei zehn Proben lag die Konzentration über 3,2 g/l.

Eine erniedrigte Haptoglobin-Konzentration kann - abgesehen von einer Hämolyse durch die CRRT - noch weitere Ursachen haben. Dem Patienten H. S. (Probe 3) wurde sechs Tage vor

der Blutentnahme eine künstliche, metallische Aortenklappe implantiert. Während der gleichen Operation wurde auch ein aortokoronarer Venen-Bypass angelegt. Die metallische Aortenklappe verursacht eine mechanische Hämolyse, in deren Folge das freie Haptoglobin drastisch reduziert wird (65). Nach den Einschlußkriterien sollten Patienten mit künstlichen Herzklappen daher von dieser Studie ausgenommen werden. Dieser Patient wurde versehentlich in die Studie aufgenommen.

Auch bei Probe Nr. 14 war eine niedrige Haptoglobin-Konzentration zu erwarten. Dieser Patient wurde zwei Tage vor der Entnahme der Blutprobe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert. Aufgrund perioperativer Schwierigkeiten wurde anschließend weitere 24 Stunden eine extrakorporale Membranoxygenierung durchgeführt. Tanaka et al. (14) untersuchten 1991 die Hämolyse bei Anwendung der Herz-Lungen-Maschine. Bei 14 Patienten wurden u. a. die Konzentrationen des freien Hämoglobins und des Haptoglobins gemessen. Es zeigte sich eine ausgeprägte Hämolyse: die Konzentration des freien Hämoglobins betrug nach 180 Minuten extrakorporaler Zirkulation 93 mg/dl ( $\pm$  73 mg/dl). Bereits nach 30 bis 90 Minuten war kein Haptoglobin mehr nachweisbar. Deshalb sollte kein Patient in die Studie aufgenommen werden, der vor weniger als drei Tagen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine oder einer ECMO therapiert wurde. Auch dieser Patient wurde versehentlich in die Studie aufgenommen.

Obwohl eine Protokollverletzung vorliegt, wurden beide Patienten in der Studie belassen, da die Messungen des freien Hämoglobins trotzdem verwertbar sind.

Die niedrige Haptoglobin-Konzentration bei der Probe Nr. 22 (0,171 g/l) hat mindestens zwei mögliche Gründe: Einerseits wurde der Patient an mehreren Tagen vor Entnahme der Blutprobe für diese Studie einer Plasmapherese-Behandlung zu Antikörperelimination unterzogen. Da diese Behandlung auch einen extrakorporalen Kreislauf darstellt, könnte hierdurch auch eine Hämolyse hervorgerufen worden sein. Der Austausch von jeweils ca. 2,5 l Plasma kann außerdem zu einer unkalkulierbaren Veränderung der Konzentration der Plasmaproteine führen. Desweiteren hatte der Patient D. L. zum Zeitpunkt der Entnahme der Blutprobe eine eingeschränkte Leberfunktion (GOT: 73 U/l, Bilirubin: 7 mg/dl). Da Haptoglobin ausschließlich in der Leber synthetisiert wird, ist bei einer Einschränkung der Leberfunktion bzw. einem Leberversagen die Konzentration an Haptoglobin im Serum erniedrigt (42, 43).

Leberfunktionsstörungen sind schwer zu quantifizieren. Ferner ist schwer abzuschätzen, wie sich diese auf die Proteinsynthese auswirken. In der vorliegenden Untersuchung haben Patienten mit Hinweisen auf eine Leberfunktionsstörung erniedrigte, normale aber auch erhöhte Haptoglobinwerte (siehe Tabelle 4).

Bei der Patientin H. Hei. wurden dreimal Blutproben entnommen. Bei der ersten Probe (Nr. 41) betrug der Haptoglobin-Spiegel 0,477 g/l und lag somit nur wenig unterhalb des Referenzbereiches. Im weiteren Verlauf nahm die Haptoglobin-Konzentration weiter ab, bis auf 0,125 g/l bei der dritten Probe (Nr. 46). Zwei Tage vor Entnahme der ersten Probe wurden der Patientin Herz und Lunge transplantiert. Versehentlich wurde auch diese Patientin trotz Anwendung der Herz-Lungen-Maschine vor weniger als drei Tagen in die Studie aufgenommen. Möglicherweise ist hier eine perioperative Leberdysfunktion in Kombination mit der intraoperativen Hämolyse die Ursache für die niedrige Haptoglobin-Konzentration. Die fallende Tendenz kann eventuell in einem Zusammenhang stehen mit der Gabe von Fremdplasma: In den 24 Stunden vor Entnahme der Probe Nr. 41 wurden der Patientin 16 FFPs transfundiert, in den 24 Stunden vor Entnahme der Probe Nr. 43 vier FFPs und vor der Probe Nr. 46 keines. Außer einer Gabe von drei FFPs vor Entnahme der Probe Nr. 39 wurden bei den anderen Patienten kein Fremdplasma in den 24 Stunden vor Probenentnahme transfundiert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei den Patienten, bei denen die Haptoglobin-Konzentration unterhalb des Referenzbereiches liegt, nicht unbedingt die CRRT die Ursache hierfür sein muß. Es ist sogar wahrscheinlicher, daß die o. g. Faktoren die Ursache darstellen.

Eine generelle Beziehung zwischen Leberfunktionsstörungen und der Haptoglobin-Konzentration kann jedoch nicht aufgestellt werden. Dies machen insbesondere die drei Patienten deutlich, bei denen trotz Hinweisen für eine Leberinsuffizienz eine erhöhte Haptoglobin-Konzentration vorliegt (siehe Tabelle 4).

Nummer	Name	MOF-Score "Leber" (0 - 2)	SOFA-Score "Leber" (0 - 4)	max. Bili. [mg/dl]	max. GOT [U/l]	anamnestische Faktoren mit möglichem Einfluß auf die Leberfunktion
2	MS	2	2	4,5	373	erhöhte Leberenzyme im Rahmen des MOV, Z.n. Hepatitis
<b>3</b>	HS	Akte nicht archiviert				
<b>4, 5</b>	CS	2	1	4,4	559	MOV
<b>6, 8, 9, 10, 11, 12</b>	BS	2	3	6,2	255	CHE mit postop. Gallengangsproblematik und lokaler galliger Peritonitis
13	HH	0	1	1,5	19	
<b>14</b>	GM	0	0	0,9	310	"laborchemisch Leberinsuffizienz"
15, 16, 17, 18, 19, 20, 21	EP	2	3	7,8	54	MOV mit Leberinsuffizienz; kotige 4-Quadranten-Peritonitis
<b>22</b>	DL	2	3	7	73	mehrfach Plasmapherese zur AK-Elimination bei Abstoßung; jeweils Austausch von ca. 2,5 l Plasma
<b>23</b>	RT	2	4	22	72	MOV mit Leberinsuffizienz
24, 26, 28, 29, 30, 31, 32	WH	keine Tageskurven archiviert		1,8		kein Hinweis auf Leberinsuffizienz
25, 27	KHP	1	2	5,8	50	Lebertransplantation bei Leberausfallkoma; leichte bis mittelschwere Abstoßung
33, 34, 35, 36	JS	2	4	16,7	865	Lebertransplantation mit nekrotischem Zerfall der Transplantatleber und erneuter Transplantation, daraufhin schwere intrahepatische Cholestase und eitrige Cholangitis; zwischen Nr. 34 und 35 Austauschtransfusion (42 FFP)
<b>37, 38</b>	SL	2	4	30	338	MOV mit Leberversagen; Leberzirrhose bei Hepatitis C
<b>39</b>	IG	2	2	3,8	157	
<b>40, 42, 45</b>	BB	1	2	3,7	96	Whipple-OP bei Papillen-Ca, postop. Leberischämie/-nekrosen, Leberabszesse
<b>41, 43, 46</b>	H.Hei	2	3	7,9	386	
47	BrS	2	1	1,5	52	akute Leberinsuffizienz mit Koagulopathie bei V.a. Hepatitis C
48, 49	KS	2	0	1,6	392	mangelhafte Leberdurchblutung
<b>50, 51</b>	MD	2	3	9,9	208	
52, 53, <b>54</b>	OW	0	0	0,7	9	rapider Abfall der Aktivität der Pseudocholinesterase

Tabelle 4. Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung in den Schweregradklassifikationssystemen MOF-Score und SOFA-Score sowie laborchemisch und anamnestisch. Rote Markierung: Haptoglobin-Konzentration kleiner als 0,5 mg/dl, blaue Markierung: Haptoglobin-Konzentration größer als 3,2 mg/dl, schwarz: Haptoglobin-Konzentration im Normbereich (0,5 bis 3,2 mg/dl)

#### 4.2.2 Analytische Statistik

Zwölf der 13 Proben, deren Haptoglobin-Konzentration unterhalb des Referenzbereiches ist, stammen aus der Prisma CFM-Gruppe. Dementsprechend ist in dieser Gruppe die Konzentration des Haptoglobins signifikant niedriger als in der BM 11/14-Gruppe (s. Kap. 3.2). Allerdings befinden sich die Mittelwerte in beiden Gruppen noch innerhalb des Referenzbereiches.

#### 4.2.3 Berücksichtigung der CRP-Werte

Das Vorliegen einer akut-Phase-Reaktion wird üblicherweise anhand der Konzentration des C-reaktiven Proteins überprüft. Bei allen Patienten liegt die Konzentration des C-reaktiven Proteins weit oberhalb des Normalbereiches (s. Kap. 3.3), im Durchschnitt ca. 30fach über der Norm. Es ist somit anzunehmen, daß bei allen Patienten eine akut-Phase-Reaktion vorliegt, wie es bei diesen schwerkranken Patienten auch zu erwarten ist.

Haptoglobin wird im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion normalerweise verstärkt synthetisiert. Allerdings wird dies nur als qualitative Beziehung wiedergegeben. Es kann nicht gesagt werden, um wieviel g/l die Haptoglobin-Konzentration ansteigt (42). Bei den untersuchten Patienten spiegelt sich die akut-Phase-Reaktion nur bei drei Patienten in erhöhten Haptoglobin-Werten wider. Im Durchschnitt ist die Haptoglobin-Konzentration nicht erhöht, sondern im Normbereich. Mögliche Ursachen hierfür sind:

- 1) die Haptoglobin-Synthese ist nur unmerklich oder gar nicht angestiegen, z. B. bedingt durch perioperative Leberdysfunktionen,
- 2) bedingt durch die Grunderkrankung befindet sich vermehrt freies Hämoglobin im Serum, welches von Haptoglobin gebunden wird, wodurch die Haptoglobin-Konzentration wieder bis in den Normalbereich absinkt,
- 3) bedingt durch die Hämolyse, die durch die CRRT verursacht wird, sinkt die Haptoglobin-Konzentration wieder bis in den Normalbereich ab,
- 4) Verlust von Haptoglobin durch intra- und postoperative Blutungen und Verdünnungseffekte durch kristalloide und kolloidale Infusionslösungen,

5) Verlust von Haptoglobin mit dem Filtrat im Rahmen der CRRT.

Wenn der zu erwartende Anstieg der Konzentration des Haptoglobins quantifizierbar wäre, könnte man berechnen, wie groß die Faktoren unter 2) und 3) sind. Da dies nicht gegeben ist, kann das exakte Ausmaß der Hämolyse anhand der Haptoglobin-Messungen nicht beurteilt werden.

Morlese et al. (66) untersuchten 1998 den Verlauf der Konzentration und Synthese von fünf akut-Phase-Proteinen bei neun unterernährten Kindern, die an einer Infektion litten. Trotz der schwerwiegenden Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes zeigten diese einen normalen Anstieg und Verlauf der Konzentration der akut-Phase-Proteine. Der Konzentrationsanstieg wurde einerseits durch einen verminderten Abbau der Proteine, im Fall von Haptoglobin aber auch durch eine verstärkte Synthese erreicht. Bei schwerer Unterernährung ist der Körper also in der Lage, Haptoglobin verstärkt zu synthetisieren. Das läßt allerdings keinen Rückschluß auf die Haptoglobin-Synthese bei Leberfunktionsstörungen zu.

Suttner et al. (67) untersuchten 2001 den Konzentrationsanstieg von akut-Phase-Proteinen im Rahmen großer bauchchirurgischer Eingriffe (Hemikolektomie, Kolektomie, Rektumresektion). Dabei wurden Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren mit Patienten über 65 Jahren verglichen. Die Konzentration der akut-Phase-Proteine CRP, Serum-Amyloid A und  $\alpha_1$ -Antitrypsin stiegen postoperativ an, nicht jedoch die Haptoglobin-Konzentration. Mögliche Gründe dafür werden von den Autoren nicht weiter diskutiert.

Reeves et al. berichteten 1999 (68), daß im Rahmen einer Plasmafiltrationsbehandlung Haptoglobin frei filtriert wird. Dabei kam jedoch ein großporiger Filter mit einer Porengröße von bis zu 0,6  $\mu\text{m}$  zum Einsatz, der selbst Immunglobulin M frei passieren läßt. Die bei der CRRT verwendeten Filter haben kleinere Poren, der Cut-off liegt bei 50.000 Dalton. Da Haptoglobin ein Molekulargewicht von 100.000 bis 400.000 Dalton hat (42), ist eine Filtration hier nicht zu erwarten.

#### 4.2.4 Wertung der Ergebnisse

Die Haptoglobin-Konzentration unterliegt bei den Patienten der vorliegenden Studie multiplen Einflüssen. Es gibt bei jedem Patienten sowohl Gründe, die eine erniedrigte Serumkonzentration erwarten ließen - z. B. Leberfunktionsstörungen - als auch Gründe, die eine erhöhte Konzentration erwarten ließen, insbesondere die akut-Phase-Reaktion. Insgesamt bleibt festzuhalten, daß die Mittelwerte der Haptoglobin-Konzentrationen im Normalbereich liegen. Dies läßt die Vermutung zu, daß die Hämolyse bei beiden untersuchten Geräten gering ist bzw. in einem tolerierbaren Rahmen liegt. Sie scheint jedenfalls deutlich geringer auszufallen als z. B. bei Patienten mit künstlichen Herzklappen. So untersuchten Shioi et al. 1992 (65) die Frage, ob eine bestimmte künstliche (metallische) Herzklappe in Mitral- oder in Aorten-Position mehr Hämolyse verursacht. Hierfür wurden jeweils zehn Patienten untersucht, denen vor mehr als drei Jahren die Klappe implantiert wurde. Bei Versuchsbeginn war bei allen Patienten kein Haptoglobin im Blut mehr nachweisbar. Daraufhin wurde Haptoglobin appliziert und der Konzentrationsverlauf gemessen. Die Konzentration des applizierten Haptoglobins nahm mit einer Geschwindigkeit von  $0,144$  bzw.  $0,177 \text{ g x l}^{-1} \text{ x h}^{-1}$  ab.

Eine Quantifizierung der Hämolyse anhand von Haptoglobin-Messungen wurde bei der CRRT bislang noch nicht untersucht. Für Dauerhämodialyse-Patienten liegen aber einige Studien diesbezüglich vor.

Toshner et al. (69) haben 1972 bei zwölf Dialysepatienten über einen Zeitraum von 21 Tagen die Haptoglobinkonzentration gemessen. Desweiteren wurde vor und nach jeder Dialyse die LDH-Aktivität bestimmt. Anhand beider Parameter konnte keine Hämolyse nachgewiesen werden.

Heilmann (21) bestimmte 1977 zur Untersuchung der Hämolyse bei zwölf Dauerhämodialyse-Patienten jeweils vor und nach achtstündiger Dialyse u. a. die Konzentrationen des freien Hämoglobins und des Haptoglobins. Sie fand einen Anstieg der Konzentration des freien Hämoglobins, jedoch nur in einem Fall eine leicht erniedrigte Haptoglobin-Konzentration.

Fogh-Andersen und Mogensen (25) fanden 1984 weder im Verlauf noch 48 Stunden nach Beendigung von Hämodialysen eine Veränderung der Plasma-Haptoglobin-Konzentrationen. Sie kommen ebenso wie Heilmann zu dem Schluß, daß die Hämolyse während der Hämodialyse nur gering ausgeprägt ist.

Ing et al. (60) fanden 1981 unter Ultrafiltration mit Flußraten von 250 ml/min einen leichten, aber signifikanten Anstieg der Haptoglobin-Konzentration (s. o.). Ein Anstieg der Haptoglobin-Konzentration ist nur über eine akut-Phase-Reaktion zu erklären. Eine schwerwiegende Hämolyse kann jedenfalls ausgeschlossen werden. Dieser Befund wird dadurch erhärtet, daß die Konzentration des freien Hämoglobins sich nicht änderte.

Lerner et al. (26) fanden 1983 in einer Studie mit einer kleinen Fallzahl durch Messung des beim Zerfall von Hämoglobin freiwerdenden Kohlenmonoxids Hinweise darauf, daß der - geringe - hämolytische Effekt einer herkömmlichen Dialysebehandlung mit einem Blutfluß von 200 ml/min nur auf dem Dialysator bzw. der Dialyse, nicht jedoch auf den Schlauchleitungen und der Blutpumpe, beruht. Nach Einführung einer Reinigungssystems für das Dialysatwasser konnte eine Reduzierung der Hämolyse beobachtet werden. Abgesehen von zwei Patienten mit einem Hyperspleniesyndrom lag die Haptoglobin-Konzentration bei allen Patienten im Normbereich. Lerner et al. stufen die durch die Dialysebehandlung verursachte Hämolyse als untergeordneten Faktor für die Anämie der Dialysepatienten ein.

Louridas et al. (27) fanden 1984 in einer Untersuchung verschiedener Gefäßzugänge zur Hämodialyse bei keinem Patienten - unabhängig von der Größe der Nadel - einen Hinweis auf eine Hämolyse. Untersucht wurden hierfür die Haptoglobin-Konzentration und das freie Hämoglobin.

Sehr ausgeprägte Hämolyse im Rahmen der Hämodialyse wurde von Nand et al. (70) 1985 im Rahmen von drei Fallberichten beschrieben. Hierbei handelte es sich um Patienten, die über einen einlumigen Subclavia-Katheter dialysiert wurden, der durch Koagel oder Thromben teilkkludiert war. Die Haptoglobin-Konzentration fiel dabei

auf bis zu 6 mg/dl (Normalbereich 30 - 155 mg/dl) und alle Patienten boten eine Anämie mit Hämoglobin-Konzentrationen von 3,5 bis 4,5 g/dl.

### **4.3 Druckverhältnisse**

Das Gerät Prisma CFM baut signifikant höhere Drücke (negative und positive) auf als das Gerät BM 11/14 (siehe Kap. 3.4). Dies ist auf den geringeren Innendurchmesser und die größere Länge der blutleitenden Schläuche zurückzuführen (siehe Kap. 2.3.1).

Die Auswertung der Kovarianzen hat keine Anhaltspunkte dafür gegeben, daß diese höheren Drücke zu einer stärkeren Hämolyse geführt hätten (siehe Kap. 3.1.3.3).

Mullholland et al. (61) gingen 2000 detailliert der Frage nach, welche Einflüsse im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses die größten Hämolyse-Effekte verursachen. In einer Reihe von in-vitro-Versuchen wurde Blut den einzelnen schädigenden Einflüssen ausgesetzt und die Konzentrationsänderung des freien Hämoglobins wurde gemessen. Die ausgeprägteste Hämolyse verursachte die Kombination der Faktoren Blut-Luft-Kontakt und Unterdruck. Die zweitgrößte Hämolyse zeigte sich in der Versuchsreihe, in der nur ein Unterdruck auf das Blut einwirkte, gefolgt von der Versuchsreihe mit Blut-Luft-Kontakt. Andere Faktoren wie Überdruck, Scherkräfte, Anprallkräfte und Kontakt mit nicht-endothelialen Oberflächen spielten demgegenüber eine vernachlässigbar geringe Rolle. In einer weiteren Versuchsreihe zum Einfluß des negativen Druckes zeigte sich ein Schwellenwert von -120 mmHg: bis -110 mmHg war keine Hämolyse nachweisbar, ab -120 mmHg bestand ein linearer Zusammenhang zwischen dem Druck und der Hämolyse. In der vorliegenden Studie wurde bei einem Patienten in der arteriellen Leitung des CRRT-Gerätes ein Druck von -120 mmHg, bei einem weiteren ein Druck von -126 mmHg gemessen. In allen anderen Fällen war der Druck geringer, im Durchschnitt -24,4 mmHg (BM 11/14) bzw. -74,7 mmHg (Prisma CFM).

Blackshear et al. (7) unternahmen bereits 1965 ähnliche Versuche mit Blut von Hunden, allerdings weit weniger detailliert. Diese Gruppe fand ebenfalls Hinweise darauf, daß

hohe positive Drücke (bis zu 2.000 mmHg) von den Erythrozyten gut toleriert werden, während negative Drücke bereits bei -200 mmHg zu deutlicher Hämolyse führen.

#### **4.4 Laktatdehydrogenase**

Die Aktivität der Laktatdehydrogenase liegt bei 13 von 17 Patienten weit oberhalb des Normbereiches von 120 bis 240 U/l, im Durchschnitt über 1000 U/l. Bei einer hämolytischen Anämie sind Erhöhungen der LDH-Aktivität bis zu 1500 U/l zu erwarten (47). Es ist offensichtlich, daß die extremen LDH-Werte von bis zu über 9000 U/l bei den Patienten dieser Studie eher durch Zelluntergang bei Hirn- und Myokardischämien, septischen Krankheitsbildern, vorangegangene Herzoperationen und andere schwere Erkrankungen zu erklären sind als durch den Einfluß der CRRT. Die Aktivität der Laktatdehydrogenase kann deshalb nicht zur Beurteilung des hämolytischen Effektes des CRRT-Systems herangezogen werden.

Wie bereits ausgeführt, konnten Toshner et al. (69) in einer Messung der LDH-Aktivität vor und nach intermittierender Hämodialyse keine Änderungen feststellen. Murakami et al. (11) hingegen fanden höhere LDH-Aktivitäten bei kardiopulmonalem Bypass mit Rollenpumpen gegenüber einer Herz-Lungen-Maschine ohne Rollenpumpen (s. o.).

#### **4.5 Schweregradklassifikationssysteme**

Alle drei Schweregradklassifikationssysteme belegen, daß die Patienten dieser Studie schwerkrank sind. Die Mittelwerte der beiden Gruppen liegen dicht zusammen und die Standardabweichungen sind relativ gering. Es bietet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das zeigt, daß die Patienten der beiden Gruppen hinsichtlich der Schwere ihrer Erkrankung vergleichbar sind.

#### **4.6 Verwendungsdauer der Hämofilter**

Bei der Verwendungsdauer der Filter gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ein Einfluß der Verwendungsdauer auf den Anstieg der Konzentration des freien Hämoglobins konnte nicht nachgewiesen werden.

Bierer et al. (39) fanden einen signifikanten Anstieg des freien Hämoglobins bei einer Verwendungsdauer von mehr als 50 Stunden (s. o.). Der Stichprobenumfang war allerdings mit fünf Patienten sehr gering.

#### **4.7 Erythrozytenkonzentrate**

Erythrozyten aus Erythrozytenkonzentraten können aufgrund des Alterungsprozesses zu einer erhöhten Hämolyse rate beitragen. Daher wurde die Zahl der in den letzten 72 Stunden verabreichten Erythrozytenkonzentrate ermittelt, um auszuschließen, daß die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zu einer systematischen Verfälschung führte. Die Anzahl der applizierten Erythrozytenkonzentrate ist in beiden Gruppen mit durchschnittlich 4,9 gegenüber 5,3 Erythrozytenkonzentrate vergleichbar. In der analytischen Statistik fand sich dementsprechend kein signifikanter Unterschied. Auch fand sich in der univariaten Varianzanalyse kein Hinweis darauf, daß die Gabe vieler Erythrozytenkonzentrate bereits systemisch (also am Meßpunkt I) zu einer Erhöhung der Konzentration des freien Hämoglobins geführt hätte. Der Einfluß der Erythrozytenkonzentrate auf die Untersuchung kann somit vernachlässigt werden.

#### **4.8 Kalium-Messungen**

Die Konzentration des Kaliums änderte sich in acht von neun Fällen um höchstens 0,1 mmol/l. Diese Schwankungen liegen in der Meßgenauigkeit des Systems und können außer acht gelassen werden. In dem einzigen Fall, in dem sich die Kalium-Konzentration um mehr als 0,1 mmol/l änderte, handelte es sich um eine Abnahme der Konzentration vom Meßpunkt I zum Meßpunkt III. Eine solche Abnahme ist schwerlich zu erklären und ist jedenfalls kein Hinweis auf eine Hämolyse.

Es läßt sich somit festhalten, daß anhand der Kalium-Messungen keinerlei Anzeichen für eine Hämolyse gefunden werden konnte.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung befasste sich mit der Fragestellung, ob während des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens eine klinisch relevante Hämolyse stattfindet.

Es wurden zwei verschiedene Systeme (Hospal Prisma CFM, Baxter BM 11/14) miteinander verglichen, die in der täglichen Routine im Universitätsklinikum Münster eingesetzt werden. Als Parameter für eine relevante Hämolyse wurden das freie Hämoglobin, Haptoglobin, Laktatdehydrogenase und Kalium erfaßt.

Es wurden 54 Messungen bei 21 Patienten vorgenommen. Eine klinisch relevante Hämolyse ließ sich nicht nachweisen, noch konnten Unterschiede bezüglich des Hämolyseverhaltens zwischen den Geräten Hospal Prisma CFM und Baxter BM 11/14 nachgewiesen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB (1913) On the removal of diffusible substances from the circulating blood by the means of dialysis. *Trans Ass Amer Physicians* 28: 51-54
- 2 Buchwald D, Klak K (1997) Eine kurze Geschichte der extrakorporalen Zirkulation. <http://www.ruhr-uni-bochum.de/~buchwdbs/kt2/kt19.htm>
- 3 Gardinali M, Circardi M, Agostoni A, Hugli T E (1986) Complement Activation in Extracorporeal Circulation: Physiological and Pathological Implications. *Pathol Immunopathol Res* 5: 352-370
- 4 Schiffh H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E (1994) Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet* 344: 570-572 (1994)
- 5 Schlee H, Prondzinsky R, Osten B, Werdan K (1997) Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Therapieverfahren (I): Hämodialyse und Hämo-filtration. *Wiener klinische Wochenschrift* 109/9: 301-311
- 6 McCaughan JS Jr., McMichael H, Schuder JC, Kirby CK (1958) The use of a totally occlusive pump as a flowmeter with observations on hemolysis caused by occlusive and nonocclusive pumps and other pump-oxygenator components. *Surgery* 44: 210-219
- 7 Blackshear PL Jr., Dorman FD, Steinbach JH (1965) Some mechanical effects that influence hemolysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs Vol. XI*: 112-117

- 8 Bernstein EF, Gleason LR (1967) Factors influencing hemolysis with roller pumps. *Surgery* 61: 432-442
- 9 Yeleswarapu KK, Antaki JF, Kameneva MV, Rajagopal KR (1995) A Mathematical Model for Shear-Induced Hemolysis. *Artificial Organs* 19(7): 576-582
- 10 Tamari Y, Lee-Sensiba K, Leonard EF, Tortolani AJ (1997) A Dynamic Method for  
Setting Roller Pumps Nonocclusively Reduces Hemolysis and Predicts Retrograde Flow. *ASAIO J* 43: 39-52
- 11 Murakami F, Usui A, Hiroura M, Kawamura M, Koyama T, Murase M (1997) Clinical Study of Totally Roller Pumpless Cardiopulmonary Bypass System. *Artificial Organs* 21(7): 803-807
- 12 Noon GP, Kane LE, Feldman L, Peterson JA, DeBakey ME (1985) Reduction of Blood Trauma in Roller Pumps for Long-Term Perfusion. *World J Surg* 9: 65-71
- 13 Jakob HG, Hafner G, Thelemann C, Stürer A, Prellwitz W, Oelert H (1991) Routine  
Extracorporeal Circulation with a Centrifugal or Roller Pump. *ASAIO Trans.* 37(3):  
M487-489
- 14 Tanaka K, Kanamori Y, Sato T, Kondo C, Katayama Y, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M (1991) Administration of Haptoglobin During Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Trans Am Soc Artif Intern Organs Vol. XXXVII*: M482-483
- 15 Walpoth BH, Amport T, Schmid R, Kipfer B, Lanz M, Spaeth P, Kurt G, Althaus U (1994) Hemofiltration during Cardiopulmonary Bypass: Quality Assessment of Hemoconcentrated Blood. *Thorac cardiovasc Surgeon* 42: 162-169

- 16 Watel A, Mathieu D, Pol A, Dequiedt P, Soots G, Cosson A (1985) Modifications hématologiques induites par la circulation extracorporelle. *Ann Fr Anesth. Réanim.* 4: 360-366
- 17 Moen O, Fosse E, Bråten J, Andersson C, Fagerhol MK, Venge P, Høgåsen K, Mollnes TE (1994) Roller and centrifugal pumps compared in vitro with regard to haemolysis, granulocyte and complement activation. *Perfusion* 9: 109-117
- 18 Prondzinsky R, Müller-Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR (1997) Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Therapieverfahren (II): Der kardiopulmonale Bypass. *Wiener klinische Wochenschrift* 109/10: 346-353
- 19 Hyde SE III, Sadler JH (1969) Red blood cell destruction in hemodialysis. *Trans. Amer Soc Artif Int Organs Vol XV*: 50-54
- 20 Heilmann E, Tillmann P, Lunke G (1975) Hämoglobin im Plasma bei Dauerhämodialyse-Patienten unter Berücksichtigung verschiedener Dialyseverfahren. *Schweiz med Wschr* 105: 1766-1767
- 21 Heilmann E.: Die hämolytische Komponente der Anämie bei Dauerhämodialyse-Patienten (1977) *Fortschr Med* 95: 430-432
- 22 Dhaene M, Gulbis B, Lietaer N, Gammar N, Thayse C, Ooms HA., Vanherweghem JL (1989) Red blood cell destruction in single-needle dialysis. *Clinical Nephrology*, Vol. 31 No. 6: 327-331
- 23 Hoenich NA, Woffindin C, Goodall R (1991) Comment on „Red blood cell destruction in single-needle dialysis“ by Dhaene et al. *Clinical Nephrology*, 36 (3): 54 (1991)
- 24 Brunner J, Seidel D (1985) Vergleichende Hämolyseuntersuchungen bei verschiedenen Dialysetechniken. *Z Urol Nephrol* 78: 381-386

- 25 Fogh-Andersen N, Mogensen F (1984) On the safety of using stored bank blood for chronic hemodialysis patients. *Transfusion* 24: 505-507
- 26 Lerner R, Werner B, Asaba H, Ternstedt B, Elmqvist E (1983) Assessment of hemolysis in regular hemodialysis patients by measuring carbon monoxide production rate. *Clinical Nephrology* 20(5): 239-243
- 27 Louridas G, Botha JR, Levien L, Milne FJ, Meyers AM, Myburgh JA (1984) Vascular access for haemodialysis – experience at Johannesburg Hospital. *S Afr Med J* 66: 637-640
- 28 Feng CS, Lam TK, Lee N, Fok TF, Lai FMM (1990) Glycerin-induced haemolysis associated with the use of haemofilter. (Letter to the editor). *J Paediatr Child Health* 26: 166-167
- 29 Daul A. E., Schäfers R. F., Wenzel R. R., Loew H., Windeck R., Philipp T.: Akute Hämolyse mit nachfolgender lebensbedrohlicher Pankreatitis bei Hämodialyse. *Dtsch. med. Wschr.* 119: 1263-1269 (1994)
- 30 Yang MC, Lin CC (2000) In Vitro Characterization of the Occurrence of Hemolysis During Extracorporeal Blood Circulation Using a Mini Hemodialyzer. *ASAIO J* 46: 293-297
- 31 Korzets A, Ori Y, Grinblat J, Sirkis Y, Zevin D (1990) Acute Intravascular Haemolysis Associated with an Indwelling Haemodialysis Catheter. (Letter to the editor). *Nephrol Dial Transplant* 5: 1055-1056
- 32 Gault MH, Duffett S, Purchase L, Murphy J (1992) Hemodialysis Intravascular Hemolysis and Kinked Blood Lines. *Nephron* 62: 267-271

- 33 Sweet SJ, McCarthy S, Steingart R, Callahan T (1996) Hemolytic Reactions Mechanically Induced by Kinked Hemodialysis Lines. *Am J Kidney Dis* 27 (2): 262-266 (1996)
- 34 Ward DM (1996) Chloramine Removal From Water Used in Hemodialysis. *Advances in Renal Replacement Therapy* 3 (4): 337-347
- 35 Lockhart AC (1998) A Hemodialysis Patient with Chloramine-Induced Hemolysis. *NCMJ* 5 (4): 248-250
- 36 Duffy R, Tomashek K, Spangenberg M, Spry L, Dwyer D, Safranek TJ, Ying C, Portesi D, Divan H, Kobrenski J, Arduino M, Tokars J, Jarvis W (2000) Multistate outbreak of hemolysis in hemodialysis patients traced to faulty blood tubing sets. *Kidney International* 57: 1668-1674
- 37 Ronco C, Bellomo R (1996) Complications With Continuous Renal Replacement Therapy. *Am J Kidney Dis* 28 (5), Suppl. 3: S100-S104
- 38 Sieberth HG., Kierdorf H (1997) Kontinuierliche Hämofiltration. In: *Blutreinigungsv erfahren. Technik und Klinik*. Herausgegeben von H. E. Franz und W. H. Hörl. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Seite 473-483
- 39 Bierer P, Holt AW, Bersten AD, Plummer JL, Chalmers AH (1998) Haemolysis Associated With Continuous Venovenous Renal Replacement Circuits. *Anaesth Intensive Care* 26: 272-275
- 40 Ronco C (1984) Continuous renal replacement therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Part 1. Theoretical aspects and techniques. *Nephrol Dial Transplant* 9 Suppl. 4: 191-200

- 41 Mertes N, Lison AE (1992) Kontinuierliche extrakorporale Blutreinigungungsverfahren während Intensivbehandlung: ein praktischer Leitfaden. W. Pabst Verlag Lengerich
- 42 Thomas L: Labor und Diagnose. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg, 4. Auflage
- 43 Braun HJ (1971) Eigenschaften und Funktion menschlicher Serumproteine bei intravasaler Hämolyse. Deutsche Medizinische Wochenschrift 96: 595-600
- 44 Wassler M, Fries E (1993) Proteolytic Cleavage of Haptoglobin Occurs in a Subcompartment of the Endoplasmatic Reticulum: Evidence from Membrane Fusion In Vitro. The Journal of Cell Biology 123 (2): 285-291
- 45 Oshiro S, Yajima Y, Kawamura KI, Kubota M, Yokofujita J, Nishibe Y, Takahama M, Nakajima H (1992) Catabolism of Hemoglobin-Haptoglobin Complex in Microsome Subfractions. Chem Pharm Bull 40 (7): 1847-1851
- 46 Dati F, Lammers M, Adam A, Sondag D, Stienen L (1989) Referenzwerte für 18 Plasmaproteine am Behring-Nephelometer-System. Lab med 13: 87-90
- 47 Schmidt E, Schmidt FW (1981) Kleine Enzym-Fibel. Boehringer Mannheim GmbH.  
3., teilweise revidierte Auflage 1981
- 48 Möllmann M, Lawin P: Schweregradklassifikationssysteme in der Intensivmedizin. In: Lawin P., Van Aken H.: Praxis der Intensivbehandlung. Thieme Verlag Stuttgart.  
6. Auflage. Seite 78-84
- 49 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE (1985) APACHE II: a

- severity of disease classification system. Crit Care Med 13: 818-829
- 50 Goris RJ, Nuytinck HK, Redl H (1987) Scoring systems and predictors of ARDS and MOF. Prog Clin Biol Res 236B: 3-15
- 51 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 22: 707-710
- 52 Bellomo R, Tipping P, Boyce N (1993) Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. Crit Care Med 21: 522-526
- 53 Bouman CSC, van Olden RW, Stoutenbeek CP (1998) Cytokine Filtration and Adsorption during Pre- and Postdilution Hemofiltration in Four Different Membranes. Blood Purif 16: 261-268
- 54 Löffler G, Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie. Springer Verlag Berlin. 5. Auflage.
- 55 Thomas L: Labor und Diagnose. TH-Books-Verlags-Gesellschaft Frankfurt/Main. 5. Auflage.
- 56 Reinhardt B, Steudle V, Krick G (1990) Verfahrenstechnische Aspekte. In: Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. Herausgegeben von H. E. Franz. 4. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Thieme Verlag Stuttgart. Seite 1-22
- 57 Silvester W (1997) Mediator Removal with CRRT: Complement and Cytokines. Am J Kidney Dis 30 (5) Suppl. 4: S38-S43

- 58 Swinford RD, Baid S, Pascual M (1997) Dialysis Membrane Adsorption During CRRT. *Am J Kidney Dis* 30 (5), Suppl. 4: S32-S37 (1997)
- 59 von Bormann B, Weidler B, Holleufer R, Müller-Wiefel H, Trobisch H (1992) Alternative maschinelle Autotransfusion. Hämofiltration vs. Hämo-separation. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 27: 11-17
- 60 Ing TS, Chen WT, Weber DV, Daugirdas JT, Vilbar RM, Hano JE, Kwaan HC (1981) Hematologic studies during isolated ultrafiltration. *Clinical Nephrology* 15 (6): 299-301
- 61 Mulholland JW, Massey W, Shelton JC: Investigation and quantification of the blood trauma caused by the combined dynamic forces experienced during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 15: 485-494
- 62 Steinhorn RH, Isham-Schopf B, Smith C, Green TP (1989) Hemolysis during long-term extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 115: 625-630
- 63 van Oeveren W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A, Wildevuur CRH (1985) Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89: 888-899
- 64 de Wachter DS, Verdonck PR, de Vos JY, Hombrouckx RO (1997) Blood trauma in plastic haemodialysis cannulae. *Int J Artif Organs* 20: 366-370
- 65 Shioi K, Nagata Y, Mase T, Aoyama T, Katoh S, Tsuchioka H (1993) Evaluation of intravascular hemolysis by haptoglobin administration after prosthetic valve replacement. *Jpn Circ J* 57: 322-327
- 66 Morlese JF, Forrester T, Jahoor F (1998) Acute-phase protein response to infection in severe malnutrition. *Am J Physiol.* 275(1 Pt 1):E112-117

- 67 Suttner SW, Sürder C, Lang K, Piper SN, Kumle B, Boldt J (2001) Does age affect liver function and the hepatic acute phase response after major abdominal surgery? *Intensive Care Med* 27: 1762-1769
- 68 Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill J. J (1999) Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 27: 2096-2104
- 69 Toshner D, Krasner N, Macdougall AI (1972) Serum Haptoglobin and Lactic Dehydrogenase during Haemodialysis. *Nephron* 9 (4): 235-241
- 70 Nand S, Bansal VK, Kozeny G, Vertuno L, Remlinger KA, Jordan JV Jr. (1985) Red Cell Fragmentation Syndrome With the Use of Subclavian Hemodialysis Catheters. *Arch Intern Med* 145: 1421-1423

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACB	aorto-coronarer Bypass
ACVB	aorto-coronarer Venen-Bypass
AK	Antikörper
ANV	akutes Nierenversagen
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II
ARDS	adult respiratory distress syndrome, Schocklunge
Ca	Carcinom
CHE	Cholezystektomie
CK	Creatin-Phosphokinase
CK-MB	Creatin-Phosphokinase, Isoenzym MB
CPR	cardio-pulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CRRT	Continuous renal replacement therapy - Kontinuierliche Nierenersatztherapie
CVVH	Continuous veno-venous hemofiltration - Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CVVHD	Continuous veno-venous hemodialysis - Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHDF	Continuous veno-venous hemodiafiltration - Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
DGKC	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie e. V.
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation – Extrakorporale Membranoxygenierung
EEG	Elektroenzephalogramm
FFP	Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
Hb	Hämoglobin
HIT II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
Hkt	Hämatokrit
Hkt-korr.	Hämatokrit-korrigiert

I. E.	Internationale Einheit(en)
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
Kap.	Kapitel
ml	Milliliter
mm	Millimeter
min	Minute
µm	Mikrometer
Nr.	Nummer
MOFS	multiple-organ-failure-Score
MOV	multi-Organ-Versagen
OP	Operation
PA	Polyamid
PAN	Polyacrylonitril
postop.	postoperativ
PS	Polysulfon
PVC	Polyvinylchlorid
SCUF	Slow continuous ultrafiltration - langsame kontinuierliche Ultrafiltration
SIRS	systemic inflammatory response syndrome, systemische Entzündungsreaktion
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment score
Std.	Stunden
TMP	trans-membraneous pressure - Transmembranärer Druck
TNF-α	Tumornekrose-Faktor alpha
u. a.	unter anderem
U	Unit(s)
UKM	Universitätsklinikum Münster
U/min	Umdrehungen pro Minute
V. a.	Verdacht auf

## 8 Danksagung

Ich danke Herrn Dr. med. N. Mertes für die Vergabe des Themas und die intensive Betreuung. Nach dem Ausscheiden von Herrn Dr. Mertes aus der Universitätsklinik Münster hat Frau Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Chem. C. Goeters die weitere Betreuung übernommen, wofür ihr ein besonderer Dank gebührt.

Ich danke Frau Dr. oec. troph. C. Wempe für die Beratung bei der Erstellung der Statistik und ich danke Frau Dr. Wempe und Frau Dipl. oec. troph. A. Wenn für die Hilfe bei der Laborarbeit.

Ich danke Herrn Dr. med. B. Schlüter für die Beratung in allen Angelegenheiten der klinischen Chemie und der Laboratoriumsmedizin und ich danke den Mitarbeiterinnen des Zentrallabors um Frau Ruppel für die Durchführung der laborchemischen Analysen.

Ich danke den ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Intensivtherapiestationen I und II der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin für die Unterstützung bei der Entnahme der Blutproben.

Ich danke ganz besonders meinen Eltern, die mir mein Studium und diese Arbeit erst ermöglicht haben!

# Anhang 1: Anamnesebogen

## Fragebogen Patientendaten

**Entnahmezeitpunkt:** Datum:

Uhrzeit:

**lfd. Nr.:**

Name:

# ETIKETT

Vorname:

Geb. Datum:

Station, Zimmer:

Geschlecht:

### Blutflußrate

soll/ist vor Entnahme:

zum Zeitpunkt der Entnahme tatsächlich 100 ml/min? ? ja ? nein

### Baxter:

	Umsatz	Abnahme	Drücke:	
l/h Sollrate			arteriell:	
l Gesamt (Soll)			venös:	
l Gesamt (Ist)			TMP?:	

### Filter:

#### Prisma

Akt. Flussraten

Drücke:

E/A-Daten

Blut:		Zugangsdruck:		verstr.:	
Substitut.:		Filter(eingangs)druck:		Substitut.lös.	
Dialysat:		Ablaufdruck:		einfuhr:	
Pat.entz.:		Rückflußdruck:		Dialysatverbr.:	
Antikoag.				Ablauf:	
				Tatsächl.entz.Pat. flüssigkeit:	

### Filtratentnahme:

**Gegenstrom:**

**Substitution:**

**Alter des Filters:**

**Klappen, IABP, Kunstherz,....:**

**Diagnosen:**

## Anhang 2: Ergebnisse

Nr.	Name	Gerät	fHb 1	fHb 3 Hkt-korr	fHb 2 Hkt-korr	Hapto	CRP	Druck arteriell/ Zugang	Druck venös/ Rückfluß	TMP
2	MS	1	6,13		7,62	1,61	164,5			
3	HS	2	10,9	10,09	10,17	0,28	147,5	-103	152	200
4	CS	2	2,16	2,00	4,78	4,185	100,5	-90	149	136
5	CS	2	3,48	1,74	2,66	3,691	85,5	-76	250	243
6	BS	1	3,14		4,25	5,131	159	-33	90	75
8	BS	1	7,87		4,25	5,402	184,5	0	100	100
9	BS	1	5,91		1,57	3,703	164,5	-95	130	175
10	BS	1	4,25		5,00	4,036	148	15	110	170
11	BS	1	4,65		20,24	3,854	224,4	-50	100	115
12	BS	1	3,2		8,02	2,601	266,5	0	100	190
13	HH	2	5,81	2,40	3,01	1,22	293,6	-82	-15	143
14	GM	2	6,5	5,16	2,72	0,117	126,5	-120	226	269
15	EP	1	7,84		3,92	4,605	225,2	-50	130	10
16	EP	1	3,38		2,65	3,713	201,5	0	80	290
17	EP	1	3,35		12,47	2,837	206	-50	90	100
18	EP	1	3,93		3,20	3,038	206,3	-50	110	125
19	EP	1	3,12		15,91	4,062	279,5	0	120	150
20	EP	1	7,09		7,29	2,561	114,5	-50	80	100
21	EP	1	10,8		16,70	3,286	43	-50	80	60
22	DL	2	5,89	6,57	12,90	0,171	79,5	0	106	132
23	RT	2	3,8	6,41	4,82	0,407	85	-74	138	170
24	WH	2	2,23	2,74	3,21	2,022	198,5	-126	135	248
25	KHP	1	3,55		9,35	1,079	36,5	-30	60	150
26	WH	2	3,2	3,49	4,77	1,667	175,5	-69	134	118
27	KHP	1	6,09		19,95	1,108	47	0	20	-50
28	WH	2	2,53	5,47	4,45	1,933	205,7	-60	140	147
29	WH	2	20,1	10,09	12,73	1,736	197,5	-75	127	106
30	WH	2	4,05	3,46	6,11	1,718	208	-55	144	127
31	WH	2	2,54	3,02	3,36	0,968	190	-45	131	241
32	WH	2	2,11	4,07	2,48	1,088	137,5	-70	105	81,5
35	JS	1	2,48		3,73	0,625	69	0	60	75
36	JS	1	3,11		2,73	0,588	76,3	10	75	75
37	SL	2	19,6	24,71	23,08	0,255	119,5	-60	122	149
38	SL	2	24,9	19,93	34,35	0,266	64,5	-40	95	112
39	IG	1	10,8		6,70	0,156	114,5	0	100	100
40	BB	1	3,79		3,35	7,042	373,5	-30	130	100
41	HH	2	5,51	5,83	3,51	0,477	92,5	-95	156	189
42	BB	1	3,5		11,66	4,34	173,5	-20	30	140
43	HH	2	4,74	3,23	6,66	0,282	96,5	-85	162	197
45	BB	1	2,65		9,88	4,53	209,8	-30	70	75
46	HH	2	6,3	6,05	5,32	0,125	55	-84	149	181
47	BrS	2	3,47	3,80	2,95	2,153	65	-78	188	162
48	KS	2	3,65	2,69	2,46	0,629	102,5	-63	119	89,5
49	KS	2	4,92	3,39	4,50	0,533	101	-50	128	103
50	MD	2	6,6	6,73	7,60	0,2	189,5	-70	194	165
51	MD	2	9,13	7,84	12,44	0,253	228,5	-77	143	119
52	OW	2	4,92	3,71	3,83	0,78	332,5	-94	95	195
53	OW	2	2,02	3,05	2,24	0,987	198,5	-64	200	168

54	OW	2	5,68	6,51	3,81	0,21	196,5	-111	145	123
----	----	---	------	------	------	------	-------	------	-----	-----

## Anhang 2: Ergebnisse

Nr.	Filter- Alter [h]	Apach e	MOV	SOFA	LDH vor	LDH waehrend	EKs vor 72h	K <sup>+</sup> 1	K <sup>+</sup> 3
2	72	19	10	11	7360	3109	4		
3	76,5							BGA defekt	
4	1	34	14	15	5570	3450	4	4,9	4,9
5	2	33	11	16			6	5,6	5,6
6	0,8	28	9	17	285	252	0		
8	22,25	34	9	17			2		
9	1	26	10	17			2		
10	21	36	10	17			0		
11	7,3	36	10	19			3		
12	31,3	30	10	20			4		
13	12,75	30	7	20	174	230	5	4,4	4,5
14		46	9	17	698	763	9	4,9	4,9
15	9	27	11	15	244	244	2		
16	2,5	27	11	15			2		
17	8,8	27	12	19			2		
18	14	23	11	15			2		
19	34,5	26	11	17			5		
20	13	25	12	18			2		
21	2	27	12	19			2		
22	2,5	31	10	19	877	9290	3	5	4,9
23	18	27	12	19			18	1,8	4,7
24	12	Von WH sind keine Tageskurven archiviert						4,7	4,1
25	22	10	8	11	131	139	0		
26	3							Prädilution	
27	28	10	9	11			0		
28	9							Prädilution	
29	6							Prädilution	
30	11							Prädilution	
31	33							Prädilution	
32	10							Prädilution	
35	12,5	26	10	21			23		
36	17,5	26	9	19			25		
37	3	28	14	19	522	478	4	Prädilution	
38	0,5	36	14	21			4	Prädilution	
39	22	23	9	15	498	686	4		
40	1,5	19	4	9					
41	3,5	16	8	14	1478	1545	11	5,7	5,8
42	1,5	17	5	8					
43	26	12	7	11			9	4,7	4,7
45	2	17	5	5					
46	51,5	7	7	11			5	BGA defekt	
47	2	30	13	19				Prädilution	
48	12	24	8	12	292	491	0	Prädilution	
49	0,5	30	12	15			2	Prädilution	
50	4,5	31	12	19	1461	1256	3	Prädilution	
51	26,5	30	12	24			3	Prädilution	
52	30	26	9	14	113	173	2	Prädilution	
53	2,5	20	8	11			2	Prädilution	
54	28	21	7	10			5	Prädilution	

## Anhang 2: Ergebnisse

---

### Erläuterungen zu den Tabellen:

Nr.:	Nummer der Probe
Name:	Name des Patienten (abgekürzt)
Gerät:	Bei dieser Probe verwendetes CRRT-Gerät (Baxter BM 11/14 oder Hospal Prisma CFM)
fHb 1:	Konzentration des freien Hämoglobin am Entnahmepunkt I (mg/dl)
fHb 3:	Konzentration des freien Hämoglobin am Entnahmepunkt III (mg/dl), Hämatokrit-korrigiert
fHb 2:	Konzentration des freien Hämoglobin am Entnahmepunkt II (mg/dl), Hämatokrit-korrigiert
Hapto:	Haptoglobin-Konzentration (g/l) am Entnahmepunkt I
CRP:	CRP-Konzentration (mg/l) am Entnahmepunkt I
Druck arteriell/Zugang:	vom CRRT-Gerät angezeigter arterieller Druck (Baxter BM 11/14) bzw. Zugangsdruck (Hospal Prisma CFM) in mmHg
Druck venös/Rückfluß:	vom CRRT-Gerät angezeigter venöser Druck (Baxter BM 11/14) bzw. Rückflußdruck (Hospal Prisma CFM)
TMP:	Transmembranärer Druck (bei Baxter BM 11/14 abgelesen, bei Hospal Prisma CFM errechnet)
Filter-Alter [h]:	Standzeit des Hämofilters zum Zeitpunkt der Probennahme
Apache:	Apache-II-Score des Patienten zum Zeitpunkt der Probennahme
MOV:	MOV-Score des Patienten zum Zeitpunkt der Probennahme
SOFA:	SOFA-Score des Patienten zum Zeitpunkt der Probennahme
LDH vor:	letzte gemessene LDH-Aktivität vor Beginn der CRRT (U/l)
LDH während:	erste gemessene LDH-Aktivität nach Beginn der CRRT (U/l)
EKs vor 72 h:	Anzahl der in den letzten 72 Stunden vor Probennahme verabreichten Erythrozytenkonzentrate
K <sup>+</sup> 1:	Kalium-Konzentration am Entnahmepunkt I (mmol/l)
K <sup>+</sup> 3:	Kalium-Konzentration am Entnahmepunkt III (mmol/l)

# Lebenslauf

Jens Uwe Jansen

geboren am 20. März 1974 in Gronau (Westfalen)

Eltern: Elisabeth A. Jansen, geborene Deters, geboren am 17. Juni 1941 in Berlin

K. Richard Jansen, geboren am 22. Juni 1940 in Enger

## **Schulbildung/Zivildienst**

1980-1984 Eilermarkschule in Gronau

1984-1993 Werner-von-Siemens-Gymnasium in Gronau

1993-1994 Zivildienst im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes Lingen (Ems), dabei Ausbildung zum Rettungsanitäter

## **Studium**

1994-2000 Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

10/99-02/00 1. PJ-Tertial, Chirurgie, Universitätsklinik Münster

02/00-05/00 2. PJ-Tertial, Innere Medizin, Spital Bülach, Lehrkrankenhaus der Universität Zürich, Schweiz

05/00-09/00 3. PJ-Tertial, Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinik Münster

## **Berufliche Tätigkeit**

01/2001-06/2002 Arzt im Praktikum in der Anästhesieabteilung des Herz-Jesu-Krankenhauses Münster-Hiltrup (Chefarzt: Dr. med. W. Niemann)

seit 08/2002 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil – Universitätsklinik – in Bochum (Chefarzt: Univ.-Prof. Dr. med. M. Zenz)

Hiermit versichere ich, Jens Uwe Jansen, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet habe. Stellen in der Arbeit, welche sinngemäß oder wörtlich die Arbeiten oder Ergebnisse anderer Verfasser wiedergeben, sind als solche gekennzeichnet. Weiterhin versichere ich, daß diese Arbeit weder in dieser, noch in ähnlicher Form bei einer anderen Abteilung dieser Hochschule oder einer entsprechenden Einrichtung einer anderen Hochschule eingereicht wurde.

Gronau, 11.11.2004

Jens Uwe Jansen