

**Asklepios Klinik Altona**

Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Direktor: Professor Dr. med. Hanswerner Bause

# **Hyponatriämie in Verbindung mit regionaler Citratantikoagulation: eine retrospektive Analyse**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:  
Michael Wagner  
aus Koblenz

Hamburg 2012

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.12.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. H. Bause

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. F. Langer

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. J. Kubitz

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>9</b>
2.1	Patientenauswahl . . . . .	9
2.2	Datenerhebung . . . . .	9
2.3	Kontinuierliche Nierenersatzverfahren . . . . .	10
2.3.1	Physikalische Grundlagen . . . . .	10
2.3.2	Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration . . . . .	11
2.4	Statische Auswertung . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
3.1	Prüfung auf Normalverteilung . . . . .	16
3.2	Basisdaten der Patienten . . . . .	21
3.3	Plasmanatriumkonzentrationen vor Beginn der CVVHDF . . . . .	24
3.4	Zeitintervall zwischen beiden Messungen . . . . .	24
3.5	Plasmanatriumkonzentrationen nach Beginn der CVVHDF . . . . .	24
3.6	Hyponatriämien nach Beginn der CVVHDF . . . . .	26
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>51</b>

# 1 Einleitung

Das akute Nierenversagen stellt eine häufige Komplikation intensivmedizinisch behandelungspflichtiger Patienten dar (Hoste et al., 2006; Uchino et al., 2006; Ostermann und Chang, 2007; Bagshaw et al., 2008). Die Angaben über Inzidenz und Mortalität unterliegen einer großen Variationsbreite. Das liegt nicht zuletzt daran, dass bis zur Einführung der RIFLE-Kriterien (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function und End-stage kidney disease) durch die *Acute Dialysis Quality Initiative Group* (Bellomo et al., 2004) und deren Modifikation durch das *Acute Kidney Injury Network* (Mehta et al., 2007) keine einheitlichen Klassifikationssysteme existierten. Ziele dieser Systeme sind die Standardisierung von Diagnosestellung und Stadieneinteilung, um die Qualität weiterer Studien zu steigern und die Therapie zu verbessern.

Trotz technischer Fortschritte in der Behandlung des akuten Nierenversagens ist die Mortalität weiterhin hoch. Sie liegt zwischen 40 und 50% (Ympa et al., 2005; Bagshaw et al., 2007). Zahlreiche Eckpfeiler der Behandlung werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Dazu zählen unter anderem die Behandlungskontinuität versus -diskontinuität, der Behandlungsbeginn, die Dialysedosis und die Antikoagulationsmethode.

In der Therapie haben sich kontinuierliche gegenüber intermittierenden Nierenersatzverfahren durchgesetzt (Gatward et al., 2008), obwohl die Mortalität dadurch nicht beeinflusst wird (Kellum et al., 2002; Lins et al., 2009; Mehta et al., 2001; Uehlinger et al., 2005; Vinsonneau et al., 2006). Laut einer Übersichtsarbeit der *Cochrane Collaboration*, die beide Verfahren hinsichtlich Mortalität, Erholung der Nierenfunktion, kardiovaskulärer Stabilität und Komplikationen verglichen hat, unterscheiden sich lediglich der arterielle Mitteldruck sowie die Rate an Gerinnselbildungen im Filter (Rabindranath et al., 2007). Einige der Studien, die in diese Übersichtsarbeit eingegangen sind, werden jedoch aufgrund ihres Designs von Ronco und Bellomo (2007) kritisiert. Letztendlich basiert

die Präferenz für kontinuierliche Nierenersatzverfahren auf wenigen Vorteilen, wie der besseren Kontrolle über die Flüssigkeitsbilanz, der Möglichkeit, ausreichende Volumina einer Ernährungslösung zuzuführen und einem geringerem Katecholaminbedarf (Prowle et al., 2010).

Darüber hinaus ist unklar, ob es günstiger ist, die Nierenfunktion zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt in der Entwicklung des akuten Nierenversagens zu ersetzen (Bouman et al., 2002; Bouman und Oudemans-van Straaten, 2007). Der Trend ging zuletzt eher zum früheren Beginn des Nierenersatzverfahrens (Shiao et al., 2009; Karvellas et al., 2011), obwohl es auch Hinweise darauf gibt, dass Nierenersatzverfahren selbst ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität sind (Elseviers et al., 2010). Vom früheren Einsatz des Nierenersatzverfahrens versprach man sich weniger renale und extrarenale Organschäden und somit eine reduzierte Sterblichkeit sowie eine schnellere Erholung der Nierenfunktion. Zuverlässige Parameter, die bei der Indikationsstellung hilfreich sind, gibt es bisher jedoch nicht (Ostermann und Chang, 2009). Neben den absoluten Indikationen für ein Nierenersatzverfahren, wie Azidose, Hyperkaliämie, Flüssigkeitsüberladung oder Stoffwechsellstörungen (Gibney et al., 2008), existieren daher keine eindeutigen Empfehlungen, wann der optimale Zeitpunkt für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens ist.

Ebenso verhält es sich mit der Dialysedosis. Nachdem eine single-center Studie (Ronco et al., 2000) einen Überlebensvorteil für eine erhöhte Dialysedosis nachweisen konnte, kamen nachfolgende single-center Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen (Schiffel et al., 2002; Saudan et al., 2006; Tolwani et al., 2006). Weder das V. A./N. I. H. Acute Renal Failure Trial Network et al. (2008) noch die R. E. N. A. L. Replacement Therapy Study Investigators et al. (2009) noch die *DO-RE-MI Study Group* (Vesconi et al., 2009) fanden in ihren multi-center Studien einen Vorteil für das Überleben oder die Erholung der Nierenfunktion aufgrund einer höheren Dialysedosis. Beachtenswert war dabei allerdings, dass die verordnete häufig von der tatsächlichen Dialysedosis abwich. Die Ursachen für diese Diskrepanz sind vielfältig, wie Unterbrechungen des Nierenersatzverfahrens durch Gerinnselbildungen im Hämofilter, Untersuchungen oder Operationen (Fealy et al., 2002; Uchino et al., 2003b). Eine abnehmende Leistungsfähigkeit des Hämofilters spielt ebenfalls eine Rolle (Claure-Del Granado et al., 2011). Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen keine eindeutigen Empfehlungen zu. Sowohl Schiffel (2010) als auch Prowle und Bellomo (2010) raten zu einer Dialysedosis von 20 - 25 ml/kg/h. Sie gehen davon aus, dass es unterhalb dieser Grenzwerte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung

hinsichtlich der Sterblichkeit gibt. Tabelle 1.1 liefert eine Übersicht der Nierenersatzverfahren.

Das Erreichen der gewünschten Dialysedosis ist unter anderem von der Gerinnselbildung im Filter abhängig. Um längere Filterstandzeiten zu gewährleisten, ist eine Antikoagulation erforderlich. Das derzeit wohl am häufigsten verwendete Antikoagulans ist Heparin (Uchino et al., 2007). Der folgende Teil bezieht sich auf unfraktioniertes Heparin. Obwohl sich die Pharmakokinetik und -dynamik von unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin aufgrund der verschiedenen Kettenlängen voneinander unterscheiden, gilt das Nachstehende häufig auch für niedermolekulares Heparin, teilweise allerdings in anderer Ausprägung. Auf Unterschiede zwischen den beiden Substanzen wird nicht explizit eingegangen.

Heparin entfaltet seine Wirkung überwiegend durch die Bildung eines Komplexes mit Antithrombin III (AT-III). Ohne Heparin ist AT-III nur ein sehr langsamer Inhibitor der Blutgerinnung. Die Komplexbildung mit Heparin führt dazu, dass AT-III seine Konformität ändert und nun zu einem schnellen Inhibitor der Blutgerinnung wird. Neben den Gerinnungsfaktoren IXa, XIa, XIIa spielen die Gerinnungsfaktoren IIa und Xa die wichtigste Rolle bei der Hemmung der Hämostase durch den Heparin-AT-III-Komplex. Unabhängig von AT-III vermittelte Wirkungen spielen nur eine untergeordnete Rolle in der Pharmakodynamik von Heparin (Hirsh und Raschke, 2004).

Nachteilig ist, dass Heparin systemisch wirkt und so das Blutungsrisiko erhöht. So verhindert Heparin zwar die Gerinnselbildung im Filter, erhöht auf der anderen Seite aber auch das Risiko von Blutungen. Beide Effekte sind dabei nicht an die Heparindosis, sondern

**Tabelle 1.1.** Übersicht über die Nierenersatzverfahren

	Behandlungsmodalität
Kontinuität	intermittierend <i>versus</i> kontinuierlich
Stofftransport	Diffusion <i>versus</i> Konvektion <i>versus</i> Kombination
Antikoagulation	Keine <i>versus</i> Heparin <i>versus</i> RCA <i>versus</i> sonstige

**Tabelle 1.1:** Einteilung der Nierenersatzverfahren anhand von Therapiedauer, Stofftransport und Antikoagulationsmethode. RCA, Regionale Citratantikoagulation; sonstige, Antikoagulation mit Heparin/Protamin, Prostaglandinen et cetera.

an die Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) gebunden (van de Wetering et al., 1996). Sind ungewöhnlich hohe Heparindosen erforderlich, um eine ausreichende Verlängerung der aPTT zu erzielen, liegt eine Heparinresistenz vor. Ursächlich sind neben AT-III-Mangel auch die Bindung von Heparin an Plasmaproteine, Endothelzellen und Makrophagen sowie eine vermehrte Heparin-clearance. Obwohl die klinische Relevanz nicht hinreichend geklärt ist, wird die sichere Anwendung von Heparin dadurch beeinträchtigt (Anderson und Saenko, 2002).

Eine weitere, wenn auch seltene, dann aber schwerwiegende Komplikation, die den sicheren Einsatz von Heparin gefährdet, ist die heparininduzierte Thrombopenie Typ II (HIT-II). Sie wird durch IgG-Antikörper verursacht, die einerseits mit ihrem Fab-Fragment einen Komplex aus Heparin und freigesetztem Plättchenfaktor 4 und andererseits mit ihrem Fc-Fragment an thrombozytäre Fc-Rezeptoren binden. Die daraus resultierende Aktivierung von Thrombozyten, Monozyten und Endothelzellen erhöht das Thromboserisiko beträchtlich. Während das Blutungsrisiko selbst bei ausgeprägten Thrombopenien nur gering ist, entwickeln zwischen 30 und 70 Prozent der Patienten mit HIT-II eine symptomatische Thrombose (Warkentin, 2004; Selleng et al., 2007; Sakr, 2011).

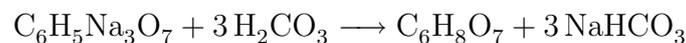
Zusätzlich zu der Hemmung der Blutgerinnung moduliert Heparin das Immunsystem. Es werden sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte beschrieben. Den Ergebnissen großer Sepsisstudien zufolge, scheint Heparin den Verlauf einer Sepsis günstig zu beeinflussen (Cornet et al., 2007). Es interagiert an vielen verschiedenen Stellen mit dem Immunsystem (Li und Vlodaysky, 2009; Levi und van der Poll, 2010). Zum Teil ist diese Beeinflussung unabhängig von den antikoagulatorischen Eigenschaften (Rao et al., 2010). Positive Einflüsse werden ebenfalls bei der Verwendung eines extrakorporalen Kreislaufs, so wie bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration (CVVHDF), beschrieben (Leitienne et al., 2000).

Alternativ zu Heparin kann die regionale Citratantikoagulation (RCA) angewendet werden. Citrat bindet ionisiertes Calcium in einem Chelatkomplex und senkt so dessen Plasmakonzentration. Ionisiertes Calcium ist zusammen mit der thrombozytären Phospholipidmembran sowohl ein Substrat des Tenase- als auch des Prothrombinase-Komplex. Der Tenase-Komplex, bestehend aus den Faktoren VIIa und IXa, katalysiert die Umwandlung von Faktor X in dessen aktive Form (Xa). Faktor Xa bildet zusammen mit Faktor Va den Prothrombinase-Komplex und aktiviert Faktor IIa zu Thrombin (Schenone et al.,

2004; Furie und Furie, 2008).

Bei der regionalen Citratantikoagulation wird die Konzentration an ionisiertem Calcium vorwiegend im extrakorporalen Kreislauf gesenkt und die Blutgerinnung auf diese Weise gehemmt. Zwischen 20 und 55 Prozent (Chadha et al., 2002; Swartz et al., 2004) des Citrats werden anschließend über Diffusion und Konvektion während der CVVHDF eliminiert. Der Anteil, der den Blutkreislauf erreicht, wird dann überwiegend in der Leber, zu einem geringeren Teil aber auch in den Nieren und der Muskulatur, metabolisiert. Das im extrakorporalen Kreislauf abgesenkte ionisierte Calcium steigt nach Eintritt in den Blutkreislauf wieder an. Zum einen geschieht dies durch Verdünnungseffekte, zum anderen durch die Freisetzung gebundenen Calciums bei der Metabolisierung von Citrat. Um physiologische Konzentrationen an ionisiertem Calcium im Plasma zu erreichen, muss allerdings zusätzlich Calcium substituiert werden (Oudemans-Van Straaten, 2010).

Nachteile der RCA sind die potentielle Auslösung einer metabolischen Alkalose oder Azidose, einer Hypocalciämie und einer Hypernatriämie. Diese Veränderungen ergeben sich aus dem Metabolismus von Citrat, das als Trinatriumcitrat vorliegt. Jedes Mol Trinatriumcitrat wird zu drei Mol Natriumhydrogencarbonat und einem Mol Citronensäure metabolisiert:



Mit Hilfe des Stewart-Modells kann man die Auswirkungen der Trinatriumcitratlösung auf den Säure-Basen-Haushalt beschreiben. Dieses physiko-chemischen Modell basiert auf den Prinzipien der Elektroneutralität, der Erhaltung der Masse und dem Massenwirkungsgesetz. Stewart identifizierte die starke Ionendifferenz (SID), die Konzentration schwacher Säuren ( $A_{TOT}$ ), und den Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ) als die drei unabhängigen Determinanten des pH-Wertes. Verändert sich einer dieser Parameter, so ändert sich der pH-Wert entsprechend. Die SID bezieht sich dabei auf die Plasmakonzentration derjenigen Elektrolyte, die bei physiologischen pH-Werten vollständig in ionisierter Form vorliegen. Dazu zählen neben Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Chlorid auch Anionen mit einem pKs-Wert kleiner als vier, wie Lactat und Citrat:

$$\text{SID}(c_{\text{eq}}) = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{Lactat}] - [\text{Citrat}]$$

Bleiben  $A_{TOT}$  und  $\text{pCO}_2$  konstant, so ist der pH-Wert einzig von der SID abhängig (Oudemans-van Straaten et al., 2011; Naka und Bellomo, 2004; Morgan, 2009). Aufgrund des Metabolismus von Citrat zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  im Krebs-Zyklus, nimmt die SID zu und löst so eine metabolische Alkalose aus. Sind diese Stoffwechselfvorgänge im Rahmen von Leberfunktions- oder Mikrozirkulationsstörungen beeinträchtigt, nimmt die SID wegen der Akkumulation von Citrat ab und führt so zu einer metabolischen Azidose. Eine Methode, die Anhäufung von Citrat im systemischen Kreislauf zu detektieren, ist die Berechnung des Verhältnisses zwischen Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium im Blut des Patienten. Ein Anstieg dieses Quotienten deutet auf eine Verwertungsstörung hin (Meier-Kriesche et al., 2001), schließt jedoch den Einsatz der RCA unter bestimmten Voraussetzungen nicht aus (Kramer et al., 2003).

Hypocalciämien entstehen indessen nicht nur dann, wenn sich Citrat im systemischen Kreislauf anhäuft, sondern auch dann, wenn Calcium nur unzureichend substituiert wird. Die klinischen Symptome betreffen vor allem das kardiovaskuläre und das zentrale Nervensystem (Zaloga, 1992). Allerdings sind nur extreme Hypocalciämien ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität (Egi et al., 2011).

Neurologische Komplikationen treten ebenfalls im Zusammenhang mit Hypernatriämien auf. Ihr Ausmaß ist nicht nur von der absoluten Plasmanatriumkonzentration, sondern ebenso von der Geschwindigkeit des Anstiegs der Plasmanatriumkonzentration abhängig (Bagshaw et al., 2009). Genauso wie Hypocalciämien sind Hypernatriämien ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität (Hoorn et al., 2008).

Gegenüber der Antikoagulation mit Heparin bietet die RCA einige Vorteile. Sie zeichnet sich unter anderem durch ein vermindertes Blutungsrisiko aus. In der Mehrzahl der Studien, die beide Antikoagulationsmethoden miteinander verglichen, konnte die RCA die Anzahl der transfundierten Blutprodukte reduzieren. Darüber hinaus ist die Filterstandzeit - unter Erhalt der Membraneigenschaften - verlängert. Diese Eigenschaft der RCA ist von besonderer Bedeutung, da Unterbrechungen des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens die effektive Dialysesedosis reduzieren (Uchino et al., 2003b; Monchi et al., 2004; Kutsogiannis et al., 2005; Brophy et al., 2005; Oudemans-van Straaten et al., 2009).

Die RCA scheint ferner hinsichtlich der Biokompatibilität überlegen zu sein. Biokompatibilität bezieht sich dabei auf humorale und zelluläre Reaktionen, die der Kontakt von Blut mit fremden Oberflächen auslöst. Intrazelluläres ionisiertes Calcium spielt eine Rolle bei zellulären Regulationsmechanismen und fungiert als second-messenger bei der Signaltransduktion. Polymorphkernige Leukozyten reagieren auf verschiedene Stimuli mit einem Anstieg des intrazellulären ionisierten Calciums. Diese Konzentrationsänderung beruht zum einen auf der Freisetzung aus intrazellulären Speichern, zum anderen auf dem Einstrom von extrazellulärem ionisiertem Calcium. Ist die extrazelluläre Konzentration an ionisiertem Calcium gering, steigt die zytosolische ionisierte Calciumkonzentration weniger stark an und vermindert so die Degranulation polymorphkerniger Leukozyten (Boehler et al., 1993; Bos et al., 1997; Gritters et al., 2006). Niedrige Konzentrationen an ionisiertem Calcium beeinflussen außerdem zahlreiche humorale und zelluläre Immunfunktionen. Unter anderem beeinträchtigen sie die Funktionsweise proinflammatorischer Adhäsionsmoleküle und Interleukine, wohingegen die Auswirkungen auf das Komplementsystem nicht einheitlich beschrieben werden (Boehler et al., 1996; Dhondt et al., 2000; Gabutti et al., 2004).

Obwohl weitere Antikoagulationsmethoden existieren, ist die RCA die derzeit vielversprechendste Alternative zu Heparin. Sie wird gegenüber anderen Methoden, wie der regionalen Antikoagulation mit Heparin/Protamin oder der Verwendung antiaggregatorischer Prostaglandine bevorzugt (Oudemans-van Straaten et al., 2006; Joannidis und Oudemans-van Straaten, 2007). Aufgrund der Vorteile, die die RCA bietet, verwenden wir Citrat seit Mitte 2006 als primäres Antikoagulans für die CVVHDF auf unserer Intensivstation (ITS).

Bei den Patienten unserer ITS trat regelmäßig nach Beginn der CVVHDF mit RCA ein Abfall der Plasmanatriumkonzentration auf. Beispielhaft ist der Abfall der Plasmanatriumkonzentration eines einzelnen Patienten in Abbildung 1.1 dargestellt. Diese Beobachtung steht im Kontrast zu den Erwartungen, die sich aus dem Metabolismus von *Trinatriumcitrat* ergeben. Nachdem das Ausmaß des Natriumabfalls ausreichend quantifiziert war, wurde die Art der Natriumsubstitution verändert. Anstatt hypertone Natriumchloridlösung über eine Spritzenpumpe zuzuführen, wurde die Natriumkonzentration der Antikoagulationslösung erhöht und fortan diese Lösung verwendet.

Primäres Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, die Effizienz der modifizierten Anti-

koagulanslösung nachträglich zu untersuchen. Sekundäres Ziel war es, mögliche Entstehungsmechanismen der Hyponatriämie aufzuzeigen. Um dabei den Einfluss potentieller Störvariablen zu minimieren, verglichen wir die RCA mit der konventionellen Heparinantikoagulation. Beide Gruppen unterschieden sich im Wesentlichen nur durch das verwendete Antikoagulans.



**Abbildung 1.1:** Die Abbildung zeigt die Verläufe der Konzentrationen von Kreatinin (mg/dl) und Natrium (mmol/l) eines einzelnen Patienten, der mit RCA (normale Natriumkonzentration) behandelt wurde, vor und nach Beginn der CVVHDF. Sie stammt aus unserem klinischen Dokumentationssystem. Jeder Teil der Abbildung beinhaltet eine Zeitleiste am unteren Rand. Die CVVHDF begann um 20 Uhr mit Prismicitrate 10/2 als Antikoagulationslösung und Prismocal als Dialysat.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Es wurde eine retrospektive Analyse mit 151 Patienten durchgeführt, die in einem Zeitraum von September 2005 bis 2010 in der Asklepios Klinik Altona (Hamburg), einem akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg, einer CVVHDF unterzogen wurden. Einschlusskriterien waren Volljährigkeit und eine mindestens 24-stündige Behandlung des akuten Nierenversagens mittels CVVHDF. Ausschlusskriterien waren ein Wechsel der Antikoagulationsmethode sowie eine Substitution mit hypertoner Natriumchloridlösung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn. Insgesamt wurden 99 Patienten in die Studie eingeschlossen. Darunter befanden sich 75 Patienten, die mit RCA (50 mit unveränderter und 25 mit veränderter Lösung) und 24 Patienten, die mit Heparinantikoagulation behandelt wurden. Die Modifikation der Citratantikoagulationslösung begann am 29. Oktober 2009. Nach diesem Zeitpunkt fand ausschließlich die modifizierte Lösung Verwendung. Im Beobachtungszeitraum wurde Heparin als Antikoagulans ab Mitte 2006 hauptsächlich aus organisatorischen oder logistischen Gründe verwendet. Aufgrund des retrospektiven Analysedesigns und der Wahrung der Anonymität der Patienten, war eine schriftliche Einwilligung nicht notwendig.

### 2.2 Datenerhebung

Die relevanten Daten wurden mit Hilfe des klinischen Dokumentationssystems (ICM, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck) unserer ITS erhoben. Es wurden demographische, klinische und physiologische Parameter erfasst. Demographische Informationen umfassten Alter, Geschlecht und Gewicht. Klinische und physiologische Daten beinhalteten die

behandelnde Fachabteilung, die Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF, den Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, die Dauer des Intensivstationaufenthalts vor Beginn der CVVHDF, die Plasmanatriumkonzentration kurz vor und ungefähr 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF sowie die Intensivstationssterblichkeit.

## **2.3 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren**

### **2.3.1 Physikalische Grundlagen**

Die physikalischen Grundlagen der Nierenersatzverfahren sind Ultrafiltration für den Entzug von Flüssigkeit sowie Diffusion und Konvektion oder eine Kombination aus Diffusion und Konvektion für den Transport gelöster Stoffe an einer semipermeablen Membran. Der Stofftransport bei der Diffusion erfolgt entlang eines Konzentrationsgradienten in Abhängigkeit der Größe der gelösten Moleküle und den Eigenschaften der Membran. Substanzen mit einer kleineren Molekülmasse diffundieren dabei schneller als solche mit einer größeren Molekülmasse. Die Diffusion ist die treibende Kraft des Stofftransports bei der Hämodialyse.

Bei der Konvektion werden gelöste Stoffe gemeinsam mit ihrem Lösungsmittel in Abhängigkeit eines transmembranen Druckgradienten und den Eigenschaften der Membran transportiert. Sie ist insbesondere im Bereich mittlerer und großer Molekülmassen effizienter als die Diffusion. Die Konvektion ist die treibende Kraft des Stofftransports bei der Hämofiltration. Um ausreichende Mengen gelöster Stoffe bei der Hämofiltration zu eliminieren, übersteigt die Ultrafiltration die für den reinen Entzug von Flüssigkeit notwendige Menge. Es ist daher erforderlich, die überschüssig entfernte Flüssigkeit wieder zu substituieren.

## **2.3.2 Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration**

Die CVVHDF kombiniert Diffusion und Konvektion (Ledebro und Blankestijn, 2010). Prinzipiell kann die zu substituierende Flüssigkeit vor (Prädilution) oder nach (Postdilution) dem Hämofilter appliziert werden. Postdilution führt aufgrund der Ultrafiltration zu einer Hämokonzentration, die das Risiko der Gerinnungsbildung erhöht und so die Filterstandzeiten reduziert (Uchino et al., 2003c; O'Reilly und Tolwani, 2005). Prädilution führt aufgrund der Verdünnung zu einer verminderten Clearance gelöster Stoffe. Insgesamt erlaubt die Kombination aus Diffusion und Konvektion allerdings eine verbesserte Elimination gelöster Stoffe über eine größere Bandbreite an Molekülmassen. Die intermittierende Hämodiafiltration (HDF) scheint die Mortalität von Patienten mit einem chronischen Nierenversagen zu reduzieren (Canaud et al., 2006). Möglicherweise spielen dabei die Clearance mittlerer und größerer Moleküle, eine stabilere Hämodynamik und eine bessere Biokompatibilität eine Rolle (van der Weerd et al., 2008). Allerdings wurden die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten multi-center Studie bisher noch nicht publiziert und es ist unklar, ob diese auch auf die CVVHDF übertragbar sind (Penne et al., 2005).

Die CVVHDF wurde entweder mit einem Prisma System (Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell) mit Heparinantikoagulation und einem Prisma M100 Set oder einem Prismaflex System mit RCA und einem Prismaflex M150 Set durchgeführt. Beide Sets verwenden AN69 Membranen, unterscheiden sich aber in der effektiven Oberfläche des Filters. Die Oberfläche des Filters im Prisma M100 Set beträgt  $0,9 \text{ m}^2$  und im Prismaflex M150 Set  $1,5 \text{ m}^2$ . Die AN69 Membran wird aus synthetischem Polyacrylnitril hergestellt. Der Kapillardialysator besteht aus parallel angeordneten Hohlfasern. Diese Bauweise hat sich gegenüber ihren Alternativen durchgesetzt (Hoenich, 2007). Der Gefäßzugang wurde über einen Doppellumenkatheter, der entweder in der Vena jugularis interna, der Vena subclavia oder der Vena femoralis platziert wurde, etabliert.

### **Regionale Citratantikoagulation**

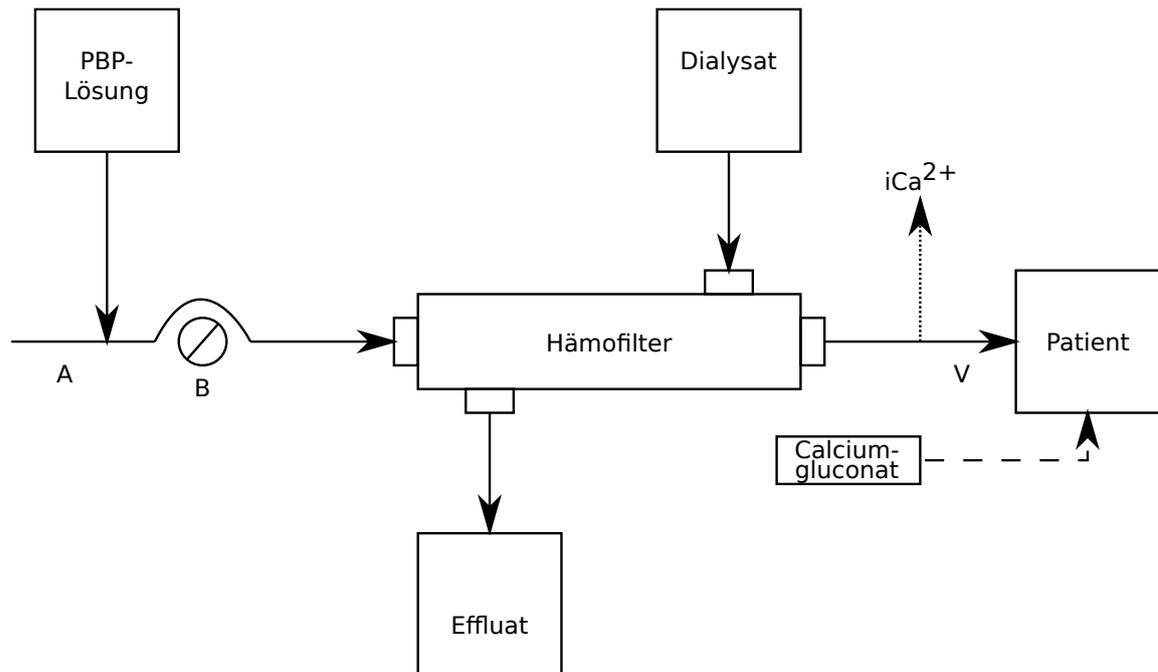
Die initiale Blutflussrate für die RCA betrug  $160 \text{ ml/min}$ . Eine kommerziell hergestellte Citratantikoagulationslösung (Prismocitrate 10/2, Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell)

wurde mit einer Rate von 2800 ml/h vor dem Filter zugeführt. Daraus ergab sich eine Konzentration von 3,5 mmol Citrat pro Liter Blut. Da die Antikoagulationslösung vor der Blutpumpe zugeführt wird, passt das Prismaflex System die Blutpumpengeschwindigkeit automatisch an, um die gewählte Blutflussrate zu erreichen. Die Antikoagulationslösung, die für 50 Patienten verwendet wurde, enthält 136 mmol/l Natrium, 106 mmol/l Chlorid, 10 mmol/l Citrat und 2 mmol/l Citronensäure. Als Modifikation für 25 Patienten fügten wir dieser Lösung 10 ml Natriumchlorid 20% hinzu und erreichten so eine Natriumkonzentration von 142,8 mmol/l und eine Chloridkonzentration von 112,8 mmol/l. Die Anpassung der Antikoagulationslösung an die individuellen Bedürfnisse der Patienten ist gängige Praxis und vom Hersteller zugelassen.

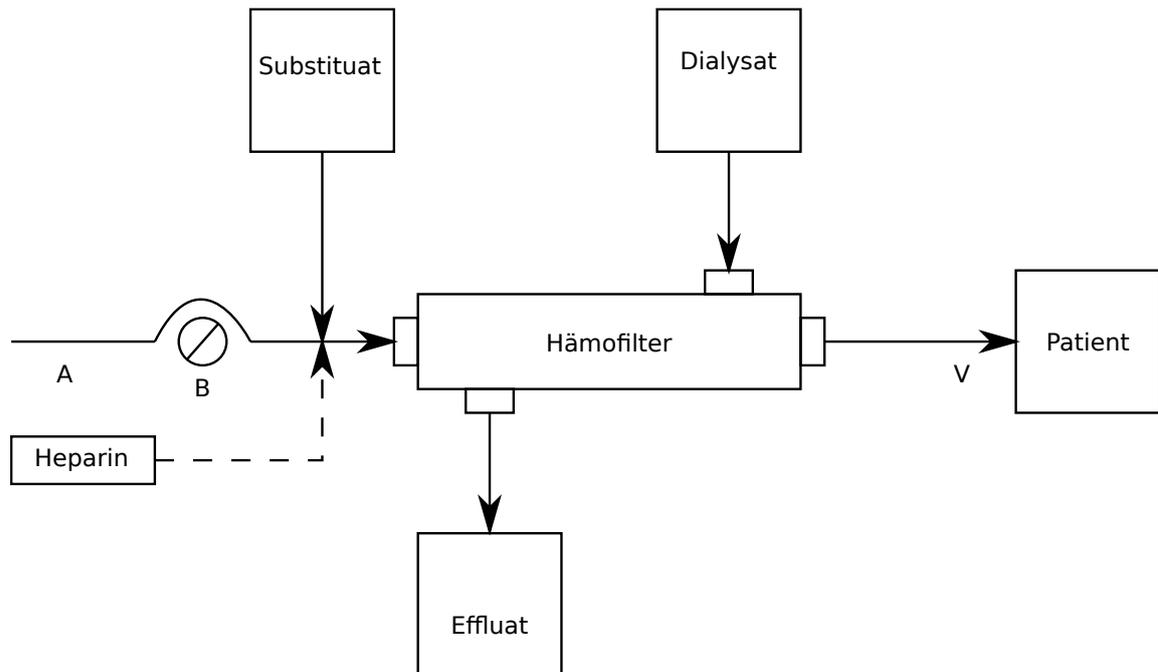
Um Calciumkonzentrationen zwischen 0,2 und 0,4 mmol/l hinter dem Filter zu erzielen, veränderten wir - falls nötig - die Zufuhr rate der Antikoagulationslösung. Das Verhältnis von Citrat zu Blut änderte sich entsprechend. Zur Wahrung der Calciumhomöostase des Patienten wurde Calciumgluconat über einen zusätzlichen zentralvenösen Katheter appliziert und in einem Bereich von 0,9 bis 1,3 mmol/l gehalten. Als Dialysat setzten wir Prismocal (Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell) mit einer Flussrate von 1000 ml/h ein. Es setzt sich aus 140 mmol/l Natrium, 106 mmol/l Chlorid, 0,5 mmol/l Magnesium, 3 mmol/l Lactat und 32 mmol/l Hydrogencarbonat zusammen. Die Abbildung 2.1 zeigt einen schematischen Aufbau der CVVHDF mit RCA. Zum Zeitpunkt des Beginns der CVVHDF bestand kein Unterschied in den Flussraten der beiden RCA Gruppen.

## **Heparinantikoagulation**

Die initiale Blutflussrate für die Heparinantikoagulation (25000 IE Heparinnatrium gelöst in 50 ml Natriumchlorid 0,9%) betrug 120 ml/min mit einer Dialysat- und Substitutflussrate von jeweils 1000 ml/h. Lactasol (Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell), das sowohl als Dialysat als auch als Substitut Verwendung fand, enthält 140 mmol/l Natrium, 105 mmol/l Chlorid, 0,75 mmol/l Magnesium, 1,75 mmol/l Calcium und 40 mmol/l Lactat. Heparin wurde direkt in den extrakorporalen Kreislauf appliziert. Die Abbildung 2.2 zeigt einen schematischen Aufbau der CVVHDF mit Heparin. Eine Zusammenfassung der verwendeten Lösungen wird in Tabelle 2.1 dargestellt.



**Abbildung 2.1:** Die Abbildung zeigt einen schematischen Aufbau der CVVHDF mit RCA. Bereits vor der Blutpumpe (B) wird die Citratantikoagulationslösung (PBP-Lösung) dem arteriellen Zugang (A) zugeführt. Nach dem Hämofilter wird die Konzentration des ionisierten Calciums ( $iCa^{2+}$ ) bestimmt. Anschließend erreicht das Blut über den venösen Zugang (V) den Patienten, der zusätzliches Calciumgluconat über eine Spritzenpumpe erhält.



**Abbildung 2.2:** Die Abbildung zeigt einen schematischen Aufbau der CVVHDF mit Heparin. Das Blut fließt von der Blutpumpe (B) angetrieben über den arteriellen Zugang (A) in Richtung Hämofilter. Sowohl das Substitutat als auch das Heparin werden vor dem Hämofilter zugeführt. Anschließend erreicht das Blut über den venösen Zugang (V) den Patienten.

**Tabelle 2.1.** Zusammensetzung der Hämodiafiltrationslösungen

	Pc 10/2 (NNK)	Pc 10/2 (ENK)	Prismocal	Lactasol
Natrium	136	142,8	140	140
Chlorid	106	106	106	105
Citrat	10	10	-	-
Citronensäure	2	2	-	-
Magnesium	-	-	0,5	0,75
Lactat	-	-	3	40
Bicarbonat	-	-	32	-

**Tabelle 2.1:** Die Stoffmengenkonzentration wird in mmol/l angegeben. Pc, Prismocitrat, NNK, normale Natriumkonzentration; ENK, erhöhte Natriumkonzentration

Jede weitere Anpassung der Flussraten während der Behandlung lag im Ermessen des behandelnden Arztes, der diese Einstellungen im Einklang mit unserem CVVHDF-Protokoll vornehmen konnte. Ein routinemäßiger Wechsel der Filter fand innerhalb der ersten 24 Stunden nicht statt. Obwohl diese Studie Patienten über einen langen Beobachtungszeitraum einschließt, blieben sowohl die Dialysegeräte als auch die Hämofilter und Lösungen gleich. Die Plasmanatriumkonzentrationen wurden mit einer ionenselektiven Sonde gemessen (MEDILYS Laborgesellschaft mbH, akkreditiertes Labor nach DIN EN ISO 15189:2007).

## 2.4 Statische Auswertung

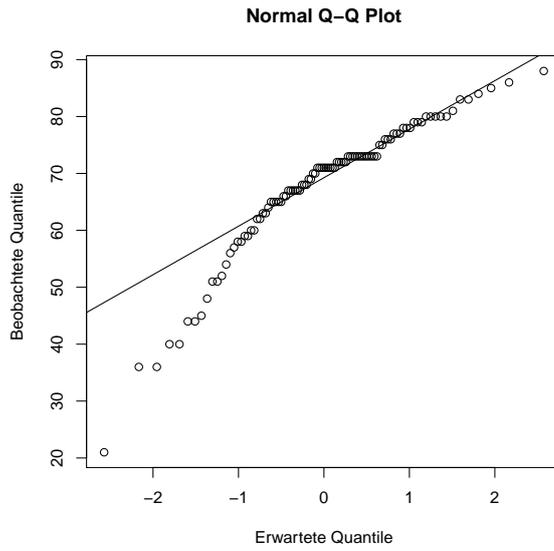
Als Lage- beziehungsweise Streuungsmaße der rechtsschief verteilten Daten dienen Median und Interquartilsabstand. Da die Anwendung parametrischer Testverfahren an bestimmte Voraussetzungen gebunden ist, wurden die kardinalskalierten Daten mit Quantile-Quantile-Plots sowie Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung und mit Levene-Tests auf Varianzhomogenität geprüft. Letztlich kamen nicht-parametrische Testverfahren zum Einsatz. Kardinalskalierte Daten wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test, dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder dem Kruskal-Wallis-Test als nicht-parametrische Alternative zur einfaktoriellen Varianzanalyse verglichen. Nominalskalierte Daten wurden entweder mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest oder dem exakten Fisher-Test verglichen. Wilcoxon-Rangsummen-Tests, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests sowie Kruskal-Wallis-Tests wurden für Bindungen korrigiert. Statische Hypothesen wurden zweiseitig getestet.  $P < 0.05$  wurde als statisch signifikant festgelegt und - falls nötig - nach der Bonferroni-Methode angepasst. Für die statistische Auswertung wurde R version 2.15.0 (2012-03-30) (R Development Core Team, 2012) verwendet.

# 3 Ergebnisse

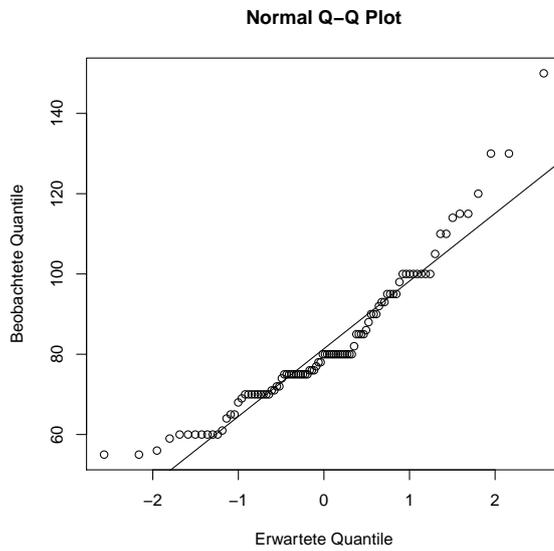
## 3.1 Prüfung auf Normalverteilung

Um die Mittelwerte dreier unabhängig voneinander erhobener Gruppen miteinander zu vergleichen, kommen sowohl die univariate einfaktorielle Varianzanalyse als auch der Kruskal-Wallis-Test in Betracht. Letzterer findet Anwendung, wenn die Messwerte weder normalverteilt noch die Varianzen zwischen den Gruppen homogen sind. Für den Vergleich der Mittelwerte von zwei abhängigen Gruppen kann entweder der t-Test für gepaarte Stichproben oder der Wilcoxon-Rangsummen-Test eingesetzt werden, wenn die Differenz der beiden Messwerte nicht normalverteilt ist. Im folgenden Teil wird zunächst überprüft, welche Testverfahren angewandt werden können.

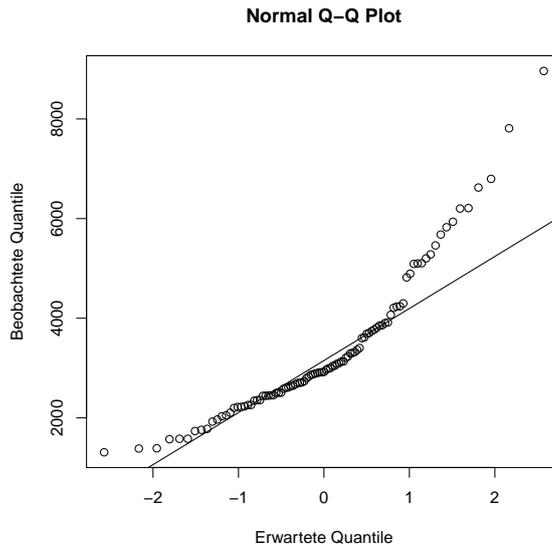
Quantile-Quantile-Plots eignen sich als Methode der deskriptiven Statistik, um Daten auf das Vorliegen einer Normalverteilung zu überprüfen. Sie werden in den Grafiken 3.1 bis 3.8 dargestellt. Abgebildet werden das Alter und das Gewicht der Patienten, die Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF sowie der SAPS II Wert 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. Ebenfalls abgebildet werden die Plasmanatriumkonzentrationen und das Zeitintervall zwischen den Messungen der Plasmanatriumkonzentrationen vor und nach Beginn der CVVHDF sowie die Differenz zwischen den gepaarten Plasmanatriumkonzentrationen. Die Geraden verbinden das erste und das dritte Quartil miteinander. Liegen die Punkte nahezu auf der Geraden, stammen die Werte aus einer normalverteilten Grundgesamtheit. Augenscheinlich trifft das nicht zu.



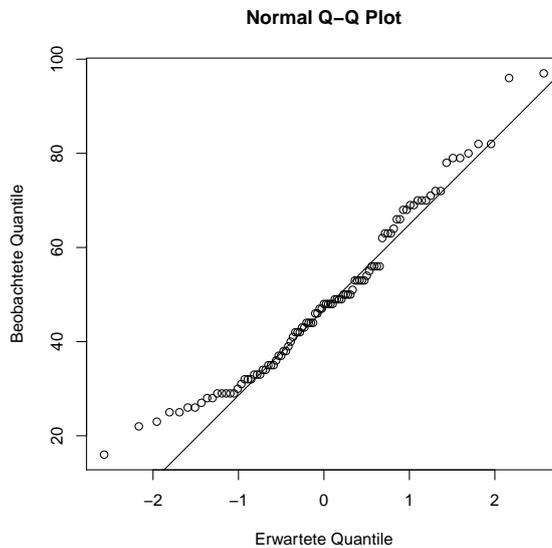
**Abbildung 3.1:** Alter der Patienten.



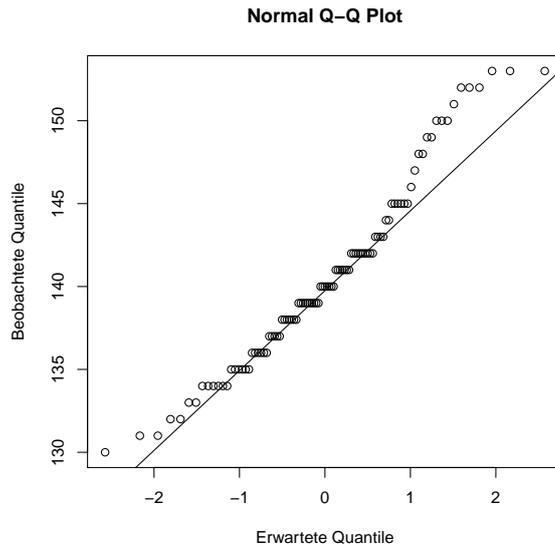
**Abbildung 3.2:** Gewicht der Patienten.



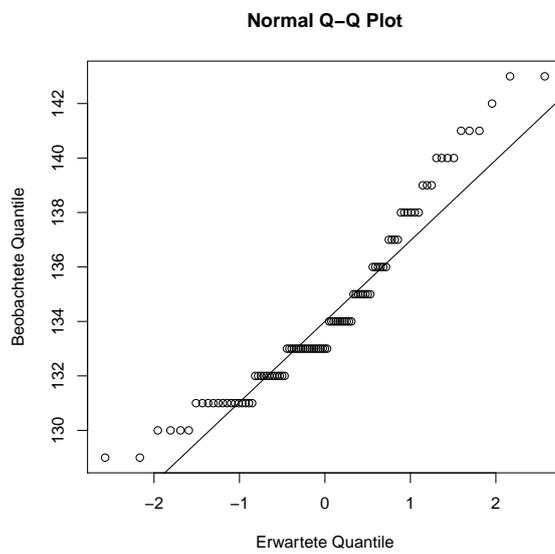
**Abbildung 3.3:** Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration.



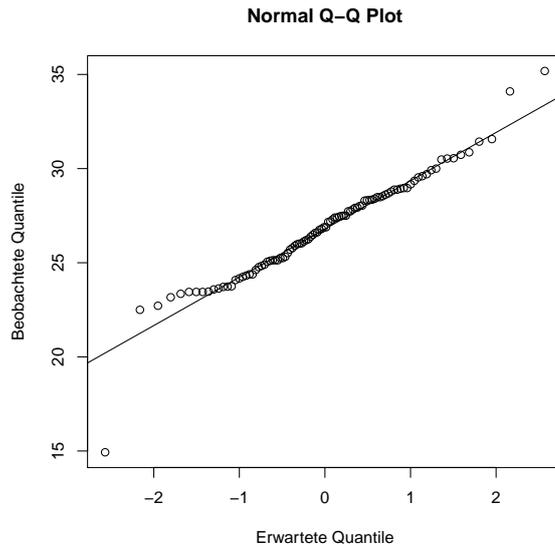
**Abbildung 3.4:** SAPS II Wert der Patienten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score



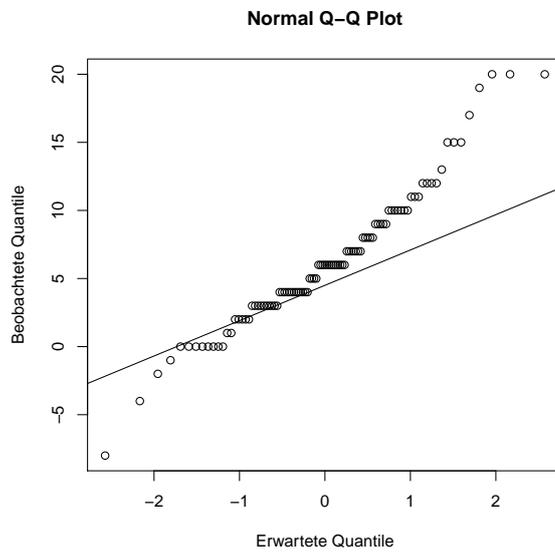
**Abbildung 3.5:** Natriumkonzentrationen vor Beginn der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration.



**Abbildung 3.6:** Natriumkonzentrationen nach Beginn der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration.



**Abbildung 3.7:** Zeitintervall zwischen den Messungen der Natriumkonzentrationen vor und nach Beginn der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration.



**Abbildung 3.8:** Differenz zwischen den gepaarten Natriumkonzentrationen.

Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests als Methode der induktiven Statistik können die Daten zusätzlich auf Normalverteilung überprüft werden. Im Einklang mit den Quantile-Quantile-Plots führen die Ergebnisse dieser Tests in allen Fällen zu einer Ablehnung der Normalverteilungsannahme. Sie werden in Tabelle 3.1 berichtet.

Weiterhin müssen die Varianzen zwischen den Gruppen gleich sein. Das Vorliegen dieser Voraussetzung kann mit dem Levene-Test überprüft werden. Die Ergebnisse dieser Tests werden ebenfalls in Tabelle 3.1 dargestellt. Obwohl die Varianzanalyse relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist und die Varianzen zwischen den Gruppen homogen sind, wird nachfolgend der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Neben der fehlenden Normalverteilung waren unterschiedlich große Stichproben der Grund für diese Entscheidung. Gleiches gilt für die Verwendung des Wilcoxon-Rangsummen-Tests.

## 3.2 Basisdaten der Patienten

Die Basisdaten der Patienten, bei denen entweder eine RCA mit normaler Natriumkonzentration, eine RCA mit erhöhter Natriumkonzentration oder eine Heparinantikoagulation eingesetzt wurde, sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Bis auf die Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Das Alter ( $H = 0.09$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.95$ ), das Gewicht ( $H = 0.37$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.83$ ), die Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF ( $H = 6.57$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.038$ ), der SAPS II Wert ( $H = 0.93$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.63$ ) und die Dauer des Intensivstationaufenthalts vor Beginn der CVVHDF ( $H = 2.73$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.26$ ) wurden mit Kruskal-Wallis-Tests verglichen, wohingegen das Geschlecht ( $\chi^2(2, N = 99) = 1.23$ ,  $p = 0.54$ ) und die Intensivstationssterblichkeit ( $\chi^2(2, N = 99) = 0.19$ ,  $p = 0.54$ ) mit Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest verglichen wurden. Die behandelnden Fachabteilungen wurden mit dem exakten Fisher-Test verglichen ( $p = 0.2$ ). Die Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF unterschied sich weder zwischen den beiden RCA-Gruppen ( $Z = 0$ ,  $p = 1$ ) noch zwischen der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration und der Heparinantikoagulation-Gruppe ( $Z = -1.32$ ,  $p = 0.19$ ). Der Heparinantikoagulation-Gruppe wurde signifikant weniger Flüssigkeit zugeführt als der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration ( $Z = -2.12$ ,  $p = 0.034$ ,  $r = 0.33$ ).

**Tabelle 3.1.** Prüfung auf Normalverteilung

	Shapiro-Wilk-Test	Levene-Test
Alter	$W = 0.9, p < 0.01$	$F = 0.45, p = 0.64$
Gewicht	$W = 0.92, p < 0.01$	$F = 0.081, p = 0.92$
Flüssigkeitseinfuhr	$W = 0.89, p < 0.01$	$F = 1.6, p = 0.2$
SAPS II	$W = 0.96, p < 0.01$	$F = 1.3, p = 0.29$
Prä-CVVHDF-[Na <sup>+</sup> ]	$W = 0.96, p < 0.01$	$F = 0.74, p = 0.48$
Post-CVVHDF-[Na <sup>+</sup> ]	$W = 0.93, p < 0.01$	$F = 2.2, p = 0.12$
Zeitintervall	$W = 0.84, p < 0.01$	$F = 1.2, p = 0.3$
Differenz	$W = 0.96, p < 0.01$	

**Tabelle 3.1:** Ergebnisse der Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung und der Levene-Tests auf Varianzhomogenität. Flüssigkeitseinfuhr, Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; Prä-CVVHDF-[Na<sup>+</sup>], Natriumkonzentration vor Beginn der CVVHDF; Post-CVVHDF-[Na<sup>+</sup>], Natriumkonzentration nach Beginn der CVVHDF; Zeitintervall, Zeitintervall zwischen den Messungen der Natriumkonzentrationen vor und nach Beginn der CVVHDF; Differenz, Differenz zwischen den gepaarten Natriumkonzentrationen

**Tabelle 3.2.** Basisdaten der Patienten

	NNK ( <i>n</i> = 50)	ENK ( <i>n</i> = 25)	Heparin ( <i>n</i> = 24)	<i>p</i>
Alter (Jahre)	71 (61-73)	71 (64-77)	70 (65-75)	0.95
Geschlecht				0.54
Männlich (n)	39	21	17	
Weiblich (n)	11	4	7	
Gewicht (kg)	80 (70-92)	78 (75-100)	80 (70-91)	0.83
Behandelnde Fachabteilung				0.20
Allgemeinchirurgie (n)	30	9	8	
Gefäßchirurgie (n)	11	11	12	
Unfallchirurgie (n)	1	2	1	
Neurochirurgie (n)	5	1	2	
Urologie (n)	2	1	1	
Innere Medizin (n)	1	1	0	
Flüssigkeitseinfuhr (ml)	3020 (2379-4031)	3131 (2799-4819)	2708 (2030-3146)	<0.05
SAPS II (Punkte)	46 (37-56)	49 (36-66)	48 (30-58)	0.63
Prä-CVVHDF (Tage)	2 (2-8)	3 (1-6)	4 (2-10)	0.26
ITS Sterblichkeit (%)	48	44	50	0.54

**Tabelle 3.2:** Die Daten werden als Median (Interquartilsabstand) oder als Prozente angegeben. NNK, regionale Zitratantikoagulation mit normaler Natriumkonzentration; ENK, regionale Zitratantikoagulation mit erhöhter Natriumkonzentration; Flüssigkeitseinfuhr, Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; Prä-CVVHDF, Dauer des Intensivstationaufenthalts vor Beginn der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration; ITS, Intensivstation

### 3.3 Plasmanatriumkonzentrationen vor Beginn der CVVHDF

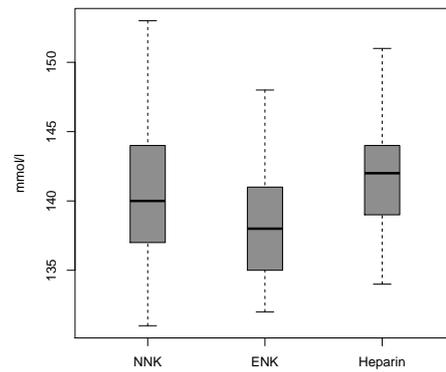
Der Median der Plasmanatriumkonzentration vor Beginn der CVVHDF in der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration, der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration und der Heparinantikoagulation-Gruppe betrug jeweils 140 (137 - 144) mmol/l, 138 (135 - 141) mmol/l und 142 (139 - 144) mmol/l (Abbildung 3.9). Zwischen den einzelnen Gruppen zeigte ein Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede ( $H = 4.33$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.11$ ).

### 3.4 Zeitintervall zwischen beiden Messungen

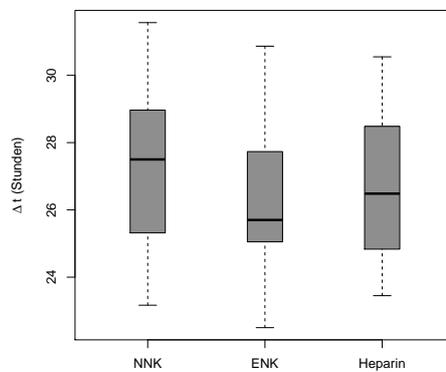
Nach einem medianen Zeitintervall von 28 (25 - 29) Stunden nach Beginn der CVVHDF in der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration, 26 (25 - 28) Stunden nach Beginn der CVVHDF in der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration und 26 (25 - 28) Stunden nach Beginn der CVVHDF in der Heparinantikoagulation-Gruppe, wurde eine zweite Plasmanatriumkonzentration bestimmt. Die Zeitintervalle zwischen den Messungen unterschieden sich gemäß eines Kruskal-Wallis-Tests nicht signifikant voneinander ( $H = 3.63$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.16$ , Abbildung 3.10).

### 3.5 Plasmanatriumkonzentrationen nach Beginn der CVVHDF

Nach Beginn der CVVHDF waren die Plasmanatriumkonzentrationen jeder Gruppe laut Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests signifikant niedriger. Der Median der Plasmanatriumkonzentration in der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration ( $Z = -6.04$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.72$ ), der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration ( $Z = -3.61$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.44$ ) und der Heparinantikoagulation-Gruppe ( $Z = -3.6$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.43$ )



**Abbildung 3.9:** Plasmanatriumkonzentrationen vor Beginn der kontinuierlichen venösen Hämodiafiltration. NNK, regionale Zitratantikoagulation mit normaler Natriumkonzentration; ENK, regionale Zitratantikoagulation mit erhöhter Natriumkonzentration



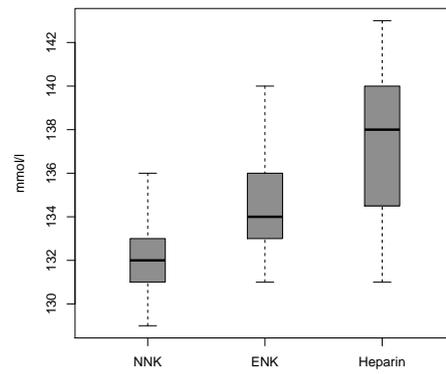
**Abbildung 3.10:** Zeitintervall zwischen beiden Messungen. NNK, regionale Zitratantikoagulation mit normaler Natriumkonzentration; ENK, regionale Zitratantikoagulation mit erhöhter Natriumkonzentration

betrug jeweils 132 (131 - 133) mmol/l, 134 (133 - 136) mmol/l und 138 (135 - 140) mmol/l (Abbildung 3.11).

In der zweiten Messung unterschieden sich die Natriumwerte der einzelnen Gruppen entsprechend eines Kruskal-Wallis-Tests signifikant voneinander ( $H = 34.75$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0.01$ ). Die Plasmanatriumkonzentrationen der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration ( $Z = -5.02$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.59$ ) und der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration ( $Z = -2.78$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.41$ ) waren Wilcoxon-Rangsummen-Tests zufolge signifikant niedriger als die Plasmanatriumkonzentrationen der Heparinantikoagulation-Gruppe. Erwartungsgemäß waren die Plasmanatriumkonzentrationen der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration signifikant niedriger als die der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration ( $Z = -3.36$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.4$ ).

### 3.6 Hyponatriämien nach Beginn der CVVHDF

Plasmanatriumkonzentrationen unter 135 mmol/l wurden bei 84% der Patienten ( $n = 50$ ) der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration, 56% der Patienten ( $n = 25$ ) der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration und 25% der Patienten ( $n = 24$ ) der Heparinantikoagulation-Gruppe beobachtet. Diese Häufigkeiten unterschieden sich, dem Resultat eines Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests folgend, signifikant voneinander ( $\chi^2 (2, N = 99) = 24.74$ ,  $p < 0.01$ ). Paarweise Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests zeigten, dass das Auftreten einer Hyponatriämie in der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration wahrscheinlicher war als in der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration ( $\chi^2 (1, N = 75) = 6.91$ ,  $p = 0.057$ , marginal signifikant) und der Heparinantikoagulation-Gruppe ( $\chi^2 (1, N = 74) = 24.77$ ,  $p < 0.01$ ). Zwischen der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration und der Heparinantikoagulation-Gruppe bestand hingegen kein Unterschied ( $\chi^2 (1, N = 49) = 4.87$ ,  $p = 0.17$ ).



**Abbildung 3.11:** Plasmanatriumkonzentrationen nach Beginn der kontinuierlichen venösen Hämodiafiltration. NNK, regionale Zitratantikoagulation mit normaler Natriumkonzentration; ENK, regionale Zitratantikoagulation mit erhöhter Natriumkonzentration

## 4 Diskussion

Diese retrospektive Analyse verglich drei Gruppen von Patienten unter CVVHDF bezüglich des Auftretens einer Hyponatriämie miteinander. Die Behandlung unterschied sich hinsichtlich der verwendeten Antikoagulationsmethode. Es wurden die Plasmanatriumkonzentrationen einer RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration, einer RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration und einer Heparinantikoagulation-Gruppe untersucht. Ungefähr 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF zeigten sich signifikant niedrigere Plasmanatriumkonzentrationen beim Einsatz der RCA. Dabei traten Hyponatriämien, das heißt Plasmanatriumkonzentrationen unter 135 mmol/l, insbesondere in der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration signifikant häufiger auf. Zwischen der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration und der Heparinantikoagulation-Gruppe bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens.

Somit stützen diese Ergebnisse unsere Annahme, dass es ausreicht, die Natriumkonzentration der Antikoagulationslösung zu erhöhen, um den Median der Plasmanatriumkonzentration anzuheben. Allerdings steht das Auftreten einer Hyponatriämie im Kontrast zu vorherigen Studien über die RCA. In den Anfängen der RCA waren Hypernatriämien eine unerwünschte Wirkung der RCA. Sie ließen sich, in Abhängigkeit des verwendeten Nierenersatzverfahrens, in etwas weniger als zehn Prozent der Fälle beobachten (Favre et al., 1996). Nachfolgend versuchten verschiedene Studien dieses Risiko durch die Einführung standardisierter Protokolle zu minimieren. Kommerziell erhältliche Lösungen (Gabutti et al., 2002; Tobe et al., 2003; Cointault et al., 2004; Tolwani et al., 2006), die zur Reduktion von Arbeitsbelastungen, Kosten und Anwendungsfehlern beitragen, haben zu einer breiteren Akzeptanz der RCA im Vergleich zu individuell hergestellten Lösungen geführt. Trotzdem war es häufig erforderlich, diese Lösungen an die besonderen Stoffwechselbedürfnisse einzelner Patienten anzupassen. Ein weiterer Schritt, um das Auftreten von Hypernatriämien zu vermindern, war die Verwendung isotoner anstatt hypertoner Lösungen (Walker et al., 2001; Tolwani et al., 2006). Die Zusammensetzungen

der Lösungen, die in einigen RCA-Protokollen unter Einsatz der CVVHDF verwendet wurden, sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Während Trinatriumcitratlösungen mit einer Natriumkonzentration oberhalb der Plasmanatriumkonzentration offensichtlich eine Hypernatriämie auslösen können, war das Auftreten einer Hyponatriämie bei Verwendung elektrolytbalancierter Lösungen weder schlüssig noch vorbeschrieben. Das Vorliegen einer Hyponatriämie ist gleichbedeutend mit einem Überschuss an Wasser in Relation zu Natrium. Sowohl die für die RCA verwendete Antikoagulationslösung als auch das Dialysat sind isonatriäm und isoton. Sie senken daher weder den Natriumbestand des Körpers noch führen sie zu einer Verlagerung von Wasser aus dem extravasalen in den intravasalen Raum. Eine mögliche Ursache ist eine Diskrepanz zwischen Natriumzufuhr und -ausfuhr, unter Umständen durch den Einsatz hypotoner Lösungen. Hier kommen vor allem die Ernährungslösungen in Betracht, die auf unserer ITS eingesetzt werden. Eine Übersicht befindet sich in Tabelle 4.2.

Aufgrund fehlender Daten war es leider nicht möglich, retrospektiv eine Natriumbilanz zu erstellen. Zwar konnte die Flüssigkeitseinfuhr in den ersten 24 Stunden nach Beginn der CVVHDF erhoben werden, allerdings gelang es nicht, die Stoffmenge des infundierten Natriums hinreichend genau zu berechnen. Wie sich die höhere Flüssigkeitseinfuhr der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration im Vergleich mit der Heparinantikoagulation-Gruppe auf die Plasmanatriumkonzentration auswirkt, bleibt daher unklar. Da sich die Flüssigkeitseinfuhr der RCA-Gruppen untereinander jedoch nicht signifikant unterschied, scheint dieser Parameter alleine ungeeignet zu sein, um das seltenere Auftreten von Hyponatriämien in der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration zu erklären. Das Erstellen einer Natriumbilanz scheiterte darüber hinaus auch daran, dass die Stoffmenge des ausgeschiedenen Natriums nicht berechnet werden konnte, da es weder möglich war das Volumen noch die Natriumkonzentration des Effluats zu erheben.

**Tabelle 4.1.** Zusammensetzung von Citratlösung, Substitutat und Dialysat verschiedener RCA-Protokolle

Studie (Jahr)	Citratlösung	Substitutat	Dialysat
Gabutti et al. (2002)	Citrat 13.3 Na <sup>+</sup> 139.9 Cl <sup>-</sup> 101.5 Mg <sup>2+</sup> 0.75 K <sup>+</sup> b. Bedarf	s. Citratlösung	s. Citratlösung
Tobe et al. (2003)	Citrat 112.8 (ACD-A) Na <sup>+</sup> 224,4	NaCl 0.9% K <sup>+</sup> b. Bedarf	Na <sup>+</sup> 140 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 35 Cl <sup>-</sup> 106.5 Mg <sup>2+</sup> 0.75 K <sup>+</sup> b. Bedarf
Cointault et al. (2004)	Citrat 112.8 (ACD-A) Na <sup>+</sup> 224.4	Na <sup>+</sup> 144 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 35 Laktat 3 Mg <sup>2+</sup> 0.5 Ca <sup>2+</sup> 1.75	Na <sup>+</sup> 144 * HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 35 * Laktat 3 Mg <sup>2+</sup> 0.5 Ca <sup>2+</sup> 1.75
Tolwani et al. (2006)	Citrat 23/18 † Na <sup>+</sup> 140 Cl <sup>-</sup> 117/122 †	s. Citratlösung	Na <sup>+</sup> 140 Cl <sup>-</sup> 118.5 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 25 K <sup>+</sup> 4 Mg <sup>2+</sup> 0.58

**Tabelle 4.1:** Die Stoffmengenkonzentration wird in mmol/l angegeben. RCA, Regionale Citratantikoagulation; ACD-A, Acid-Citrate-Dextrose-Formula A; \* Anpassung der Stoffmengenkonzentrationen an die individuellen Bedürfnisse; † Verwendung einer 0,67% und einer 0,5% Citratlösung.

Prinzipiell ist es möglich, die Natriumausfuhr während eines Nierenersatzverfahrens zu berechnen. Diese Berechnungen basieren vielfach auf einem single-pool Modell für Natrium. Grundlagen für dieses vereinfachte Modell sind die Annahmen, dass ein osmotisches Gleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellularraum besteht, dass Natrium das einzige osmotisch aktive Kation im Extrazellularraum ist und dass es allein auf diesen Raum beschränkt bleibt. Da sich das osmotische Gleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellularraum sehr rasch einstellt, verhält sich Natrium so, als ob es sich im Gesamtkörperwasser verteilen würde (Mann und Stiller, 2000; Waniewski, 2006).

Während eine vereinfachte Regressionsgleichung zum berechnen der Plasmanatriumkonzentration am Behandlungsende für die Postdilutions-HDF existiert (Pedrini et al., 1991), fehlt ein entsprechendes Äquivalent für die Prädilutions-HDF. Auch wenn bei der HDF die Kombination aus Diffusion und Konvektion für die Elimination eines Stoffs verantwortlich ist, kann man nicht einfach beide Faktoren summieren, da sie sich wechselseitig beeinflussen. Die Diffusion führt zu einer Abnahme der Konzentration gelöster Stoffe über die Länge des Hämofilters. Folglich stehen für die Konvektion nur geringere Mengen eines gelösten Stoffs zur Verfügung. Als Resultat aus der steigenden Blutviskosität im Rahmen der Ultrafiltration reduziert sich der Diffusionskoeffizient. Gemäß des ersten Fick'schen Gesetz nimmt der Stofftransport über die semipermeable Membran des Hämofilters dann ab. Insgesamt ist die Elimination gelöster Stoffe bei der HDF daher niedriger als es die Summation beider Einflüsse erwarten lassen würde (Clark et al., 2007).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie, berichteten frühere Studien von einer Zunahme des Natriumbestands während intermittierender (Locatelli et al., 2000; Filippo et al., 2003; Uchino et al., 2003a) und kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltrationsverfahren (CVVH) (Tan et al., 2004). Ursächlich dafür ist, dass der Siebkoeffizient von Natrium weniger als eins beträgt. Der Siebkoeffizient ist definiert als das Verhältnis aus der Konzentration einer Substanz im Effluat zur Konzentration der Substanz im Plasma. Passiert eine Substanz die Filtermembran nicht ungehindert, so liegt der Siebkoeffizient unter eins. Dieser niedrige Siebkoeffizient wird zum Teil durch die im Blut überwiegend als Anionen vorliegenden Proteine, die die semipermeable Membran des Filters nicht passieren können, hervorgerufen. Positiv geladene Ionen werden dadurch zurück gehalten, während negativ geladene Ionen in Richtung des Effluats abgestoßen werden. Auf diese Weise entsteht eine ungleiche Ionenverteilung beiderseits der Membran. Der Donnan-Faktor beschreibt das Ausmaß dieser Ungleichverteilung und ist abhängig von

**Tabelle 4.2.** Elektrolytkonzentrationen der Ernährungslösungen

	Nutrison Multifibre	Restoric nephro intensiv	Nutriflex plus N
Natrium	43	34.8	37.2
Kalium	38	28.1	25
Chlorid	35	19.5	35.5
Calcium	20	33.7	3.6
Phosphor	23	24.2	20
Magnesium	9	10.6	5.7
Acetat			44

**Tabelle 4.2:** Die Stoffmengenkonzentration wird in mmol/l angegeben. Nutrison multifibre, Nutricia GmbH, Erlangen; Restoric nephro intensiv, vitasyn GmbH, Berlin, Nutriflex plus N, B. Braun Melsungen AG, Melsungen

der Plasmaproteinkonzentration (Nguyen und Kurtz, 2006). Um den diffusionsfähigen Anteil der - mittels direkter Ionometrie gemessenen - Plasmanatriumkonzentration zu erhalten, wird ein Donnan-Faktor ( $\alpha$ ) von 0.967 angegeben (Locatelli et al., 2001). Daraus folgt eine Retention von Natrium. Eine weitere Ursache der verminderten Natriumelimination kann bei der Flüssigkeitssubstitution im Prädilutionsmodus auftreten. Ist die Natriumkonzentration des Substituts niedriger als die Plasmanatriumkonzentration im arteriellen Zugang des Dialysegeräts, reduziert sich dessen Konzentration durch Verdünnung.

Ob die Ergebnisse der oben genannten Studien auf die CVVHDF übertragen werden können ist unklar. Dafür spricht, dass die Clearance der AN69 Hohlfasermembran im kleinmolekularen Bereich sowohl für die CVVH als auch die kontinuierliche Hämodialyse ähnlich ist (Ricci et al., 2006). Darüber hinaus ließen sich in einer Studie von Beerenhout et al. (2004) keine Unterschiede in der Natriumelimination zwischen Hämofiltration und Hämodialyse finden. Dagegen spricht, dass die CVVHDF insbesondere im kleinmolekularen Bereich eine bessere Clearance aufweist (Trojanov et al., 2003). Außerdem beschreiben Morimatsu et al. (2003) unterschiedliche Auswirkungen der CVVHDF und der CVVH auf die Natriumbilanz.

Hyponatriämien sind als Ursache von Morbidität und Mortalität von intensivmedizinischem Interesse. Sie zählen zu den häufigsten Elektrolytstörungen auf der ITS. Laut einer

Studie von Funk et al. (2010) betrug die Prävalenz der Hyponatriämie bei Aufnahme auf die ITS 17,7%, verteilt auf mehrere Schweregrade. Stelfox et al. (2008) berichteten, dass 11% der Patienten während des Aufenthaltes auf der ITS eine Hyponatriämie entwickelten. Das Vorliegen beziehungsweise das Auftreten einer Hyponatriämie gingen mit einer erhöhten Sterblichkeit einher. Nach Korrektur für verschiedene Risikofaktoren kamen beide Studien zu dem Ergebnis, dass die Hyponatriämie ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit ist. Ähnliche Ergebnisse wurden auch beschrieben, wenn man sich nicht nur auf intensivmedizinisch behandlungspflichtige Patienten beschränkte (Wald et al., 2010). Dabei ist nicht nur die Mortalität der schweren, sondern auch der milden Hyponatriämie erhöht. Letztendlich bleibt unklar, ob die erhöhte Sterblichkeit auf die Hyponatriämie selbst oder die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen ist. In diesem Fall wäre die Hyponatriämie dann die Folge einer schweren Grunderkrankung. Diese Interpretation wird von einer Studie aus dem Jahr 2011 untermauert (Chawla et al., 2011).

Der Pathomechanismus der Hyponatriämie ist wie folgt: Über den Einstrom von Wasser führt sie zu einer ödematösen Schwellung von Körperzellen bis sich ein neues osmotisches Gleichgewicht eingestellt hat. Kritisch ist diese ödematöse Schwellung insbesondere für Hirnzellen, da der Raum, der ihnen zur Expansion zu Verfügung steht, durch den Schädel begrenzt ist. Klinisch manifestieren sich Hyponatriämien daher vornehmlich durch zentralnervöse Symptome im Rahmen des intrakraniellen Druckerhöhung. Entwickelt sich eine Hyponatriämie akut, können die Symptome schwerwiegend sein. Sie reichen von Kopfschmerzen über cerebrale Krampfanfälle bis hin zum Tod. Als Anpassungsmechanismen schleusen die Zellen zunächst Elektrolyte und später organische Osmolyte aus, um das Zellvolumen zu normalisieren (Adroge und Madias, 2000).

Bei intakter Nierenfunktion spielt das antidiuretische Hormon (ADH) eine überragende Rolle in der Ätiologie der Hyponatriämie. Zahlreiche nichtosmotische Stimuli können ADH - das im Hypothalamus gebildet wird - aus der Hypophyse in die Blutbahn freisetzen. Bindet ADH an Vasopressin-2 Rezeptoren an der basolateralen Membran der renalen Sammelrohre, führt dies zum Einbau von Aquaporin-2 Kanälen in die basale Membran sowie von Aquaporin-3 und -4 Kanälen in die apikale Membran. Wasser kann so bei Vorliegen eines osmotischen Gradienten aus den Sammelrohren rückresorbiert werden (Hoorn und Zietse, 2008). Allerdings sind diese und weitere Regulationsmechanismen mit Einfluss auf den Wasser-Elektrolyt-Haushalt nicht in der Lage, die Plasmanatriumkonzentration bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens im Stadium drei der Klassifi-

kation des *Acute Kidney Injury Networks*, das heißt, weniger als 0,3 ml Urin/kg/h für 24 Stunden oder eine Anurie für 12 Stunden, zu beeinflussen.

Nicht nur die Hyponatriämie selbst, sondern auch ihre Behandlung trägt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei. Prädisponierend sind unter anderem die oben angegebenen Anpassungsmechanismen. Wird eine chronische Hyponatriämie zu rasch ausgeglichen, kann die Schrumpfung der Hirnzellen eine osmotische Demyelinisierung pontiner und extrapontiner Neurone - mit entsprechenden neurologischen Defiziten - auslösen (Adroque, 2005). Es handelt sich jedoch um eine seltene Komplikation. Hoorn et al. (2006) konnten mit klinischen Methoden keinen Fall einer osmotischen Demyelinisierung identifizieren.

Aufgrund der Gefahren, die mit einer Hyponatriämie und deren Behandlung verbunden sind, sollte es das Ziel sein, das Auftreten dieser Komplikation möglichst zu vermeiden. Dennoch entwickelten zahlreiche Patienten unserer Intensivstation eine akute Hyponatriämie unter RCA. Insbesondere für Patienten mit Pathologien des Gehirns kann das deletäre Folgen haben. Daher wird, im Gegensatz zu nichtneurochirurgischen Patienten (Verbalis et al., 2007), empfohlen, Hyponatriämien bereits ab einer Plasmanatriumkonzentration von unter 131 mmol/l zu behandeln (Rahman und Friedman, 2009). Neurochirurgische beziehungsweise neurotraumatologische Patienten bilden glücklicherweise nur selten ein akutes Nierenversagen aus. Mit circa acht Prozent ist ihr Anteil an dieser Studie gering. Corral et al. (2012) berichteten eine ähnliche Häufigkeit. Neben den Folgen der akuten Hyponatriämie müssen bei diesen Patienten auch die Auswirkungen des akuten Nierenversagens und des Nierenersatzverfahrens auf das Gehirn berücksichtigt werden (Davenport, 2007, 2008). Ihre Behandlung ist daher besonders anspruchsvoll.

Abgesehen von den systemimmanenten Einschränkungen einer retrospektiven Studie, wurde die Interpretation unserer Ergebnisse durch die fehlende Erfassung wichtiger Daten, wie der Höhe der verordneten und tatsächlichen Dialysedosis, der Standzeiten der Hämofilter und von Elektrolytbilanzen, zusätzlich erschwert. Auch wenn die Erhebung bestimmter Parameter zum Teil realisierbar gewesen wäre, machten Umstellungen der Laborroutine eine Auswertung unmöglich. Beispielhaft sei hier die Umstellung von Gesamteiweiß auf Albumin genannt. Indem wir nicht nur Patienten, bei denen die RCA zum Einsatz kam, sondern auch Patienten, die mit Heparin antikoaguliert wurden, eingeschlossen haben, versuchten wir den Einfluss von Confoundern zu minimieren. Ein

Selektionsbias bei der Zusammenstellung der Gruppen kann allerdings nicht ausgeschlossen werden. Da das Auftreten von Hyponatriämien bei Verwendung der RCA innerhalb des Beobachtungszeitraums bemerkt wurde, können Performance- und Detection-Bias ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Die Therapie unterschied sich - abgesehen von der Antikoagulationsmethode - nicht regelhaft zwischen den Gruppen. Zudem trat die Hyponatriämie immer nach Beginn der CVVHDF auf, obwohl das Therapieregime unverändert fortgeführt wurde. Folglich sollten Unterschiede in der Elektrolytbalance einzig durch das Nierenersatzverfahren bedingt sein. Nachteile der Heparinantikoagulation-Gruppe als Kontrollgruppe waren niedrige Flussraten und eine höhere Natriumkonzentration des Substituats. Durch den Ausschluß der Patienten, bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden eine Substitution mit hypertoner Natriumchloridlösung erfolgte, sollten systematische Fehler (Bias) weiter reduziert werden.

Ohne die zugrundeliegenden Pathomechanismen, die zur Ausbildung der Hyponatriämie geführt haben, zu verstehen, setzten wir der Citratantikoagulationslösung Natrium hinzu. Wir erhöhten so die Konzentration um fünf Prozent und behandelten die Hyponatriämie symptomatisch. Es wäre ebenfalls möglich gewesen, die Natriumkonzentration des Dialysats anzupassen (Joannidis und Oudemans-van Straaten, 2007). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die erhöhte Natriumkonzentration immer noch zu niedrig war, um Hyponatriämien zuverlässig zu vermeiden. Ungeachtet dessen scheint die erhöhte Natriumkonzentration in der Lage zu sein, das Auftreten schwerer Hyponatriämien zu reduzieren. Als Konsequenz dieser Studie verwenden wir derzeit eine kommerziell erhältliche Citratantikoagulationslösung (PrismoCit 4K, Gambro Dialysatoren, Hechingen) mit einem höheren Gehalt an Natrium (140 mmol/l). Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, die Plasmanatriumkonzentration engmaschig zu überwachen. Insbesondere bei Patienten, bei denen das Risiko eines erhöhten intrakraniellen Drucks besteht.

## 5 Zusammenfassung

*Einleitung:* Die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) mit regionaler Citratantikoagulation (RCA) führte bei den Patienten unserer Intensivstation (ITS) regelmäßig zu Hyponatriämien. Vornehmliches Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit einer modifizierten Citratantikoagulationslösung mit erhöhter Natriumkonzentration zu untersuchen.

*Material und Methoden:* In einer retrospektiven Studie wurden 99 von 151 Patienten, die im Zeitraum von September 2005 bis 2010 einer CVVHDF unterzogen wurden, eingeschlossen. Als Antikoagulationsmethode wurde bei 75 Patienten die RCA und bei 24 Patienten die Heparinantikoagulation verwendet. Innerhalb der RCA-Gruppe erhielten 50 Patienten eine Antikoagulationslösung mit normaler Natriumkonzentration und 25 Patienten eine Antikoagulationslösung mit erhöhter Natriumkonzentration.

*Ergebnisse:* Vor Beginn der CVVHDF gab es keine Unterschiede in der Plasmanatriumkonzentration zwischen den einzelnen Gruppen. Nach einem median Zeitintervall von 27 Stunden waren die Plasmanatriumkonzentrationen der beiden RCA-Gruppen niedriger als die der Heparinantikoagulation-Gruppe ( $p < 0.01$ ). Allerdings traten Hyponatriämien (Plasmanatriumkonzentrationen  $< 135$  mmol/l) in der RCA-Gruppe mit normaler Natriumkonzentration häufiger als in der RCA-Gruppe mit erhöhter Natriumkonzentration ( $p = 0.057$ ) oder der Heparinantikoagulation-Gruppe ( $p < 0.01$ ) auf.

*Schlussfolgerung:* Obwohl die erhöhte Natriumkonzentration der modifizierten Citratantikoagulationslösung nicht ausreicht, um Hyponatriämien zuverlässig zu verhindern, reicht sie aus, um die Häufigkeit schwerer Hyponatriämien zu reduzieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Adroge HJ (2005) Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol* 25(3):240–249.
- Adroge HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342(21):1581–1589.
- Anderson JAM, Saenko EL (2002) Heparin resistance. *Br J Anaesth* 88(4):467–469.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R, A N Z I C S Database Management Committee (2007) Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of australian intensive care units. *Crit Care* 11(3):R68.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R, A N Z I C S Database Management Committee (2008) A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23(5):1569–1574.
- Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC (2009) Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth* 56(2):151–167.
- Beerenhout C, Dejagere T, van der Sande FM, Bekers O, Leunissen KM, Kooman JP (2004) Haemodynamics and electrolyte balance: a comparison between on-line pre-dilution haemofiltration and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19(9):2354–2359.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Crit Care* 8(4):R204–R212.

- Boehler J, Donauer J, Birmelin M, Schollmeyer PJ, Hoerl WH (1993) Mediators of complement-independent granulocyte activation during haemodialysis: role of calcium, prostaglandins and leukotrienes. *Nephrol Dial Transplant* 8(12):1359–1365.
- Boehler J, Schollmeyer P, Dressel B, Dobos G, Hoerl WH (1996) Reduction of granulocyte activation during hemodialysis with regional citrate anticoagulation: dissociation of complement activation and neutropenia from neutrophil degranulation. *J Am Soc Nephrol* 7(2):234–241.
- Bos JC, Grooteman MP, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeek J, Nube MJ (1997) Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12(7):1387–1393.
- Bouman CSC, Oudemans-van Straaten HM (2007) Timing of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 13(6):656–661.
- Bouman CSC, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JGP, Zandstra DF, Kesecioglu J (2002) Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30(10):2205–2211.
- Brophy PD, Somers MJG, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL (2005) Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 20(7):1416–1421.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK (2006) Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 69(11):2087–2093.
- Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US (2002) Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 17(10):819–824.
- Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD (2011) Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 6(5):960–965.

- Clark WR, Rocha E, Ronco C (2007) Solute removal by hollow-fiber dialyzers. *Contrib Nephrol* 158:20–33.
- Claire-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL (2011) Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6(3):467–475.
- Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, Genestal M, Durand D (2004) Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 19(1):171–178.
- Cornet AD, Smit EGM, Beishuizen A, Groeneveld ABJ (2007) The role of heparin and allied compounds in the treatment of sepsis. *Thromb Haemost* 98(3):579–586.
- Corral L, Javierre CF, Ventura JL, Marcos P, Herrero JI, Manez R (2012) Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. *Crit Care* 16(2):R44.
- Davenport A (2007) Renal replacement therapy for the patient with acute traumatic brain injury and severe acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 156:333–339.
- Davenport A (2008) The brain and the kidney—organ cross talk and interactions. *Blood Purif* 26(6):526–536.
- Dhondt A, Vanholder R, Tielemans C, Glorieux G, Waterloos MA, De Smet R, Lameire N (2000) Effect of regional citrate anticoagulation on leukopenia, complement activation, and expression of leukocyte surface molecules during hemodialysis with unmodified cellulose membranes. *Nephron* 85(4):334–342.
- Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, Bailey M, Bellomo R (2011) Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med* 39(2):314–321.
- Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J, S (2010) Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 14(6):R221.

- Favre H, Martin PY, Stoermann C (1996) Anticoagulation in continuous extracorporeal renal replacement therapy. *Seminars in Dialysis* 9(2):112–118.
- Fealy N, Baldwin I, Bellomo R (2002) The effect of circuit down-time on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Crit Care Resusc* 4(4):266–270.
- Filippo SD, Manzoni C, Andrulli S, Tentori F, Locatelli F (2003) Sodium removal during pre-dilution haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 7:vii31–6; discussion vii57–8.
- Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, Metnitz PGH (2010) Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 36(2):304–311.
- Furie B, Furie BC (2008) Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 359(9):938–949.
- Gabutti L, Ferrari N, Mombelli G, Keller F, Marone C (2004) The favorable effect of regional citrate anticoagulation on interleukin-1beta release is dissociated from both coagulation and complement activation. *J Nephrol* 17(6):819–825.
- Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schoenholzer C (2002) Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 28(10):1419–1425.
- Gatward JJ, Gibbon GJ, Wrathall G, Padkin A (2008) Renal replacement therapy for acute renal failure: a survey of practice in adult intensive care units in the united kingdom. *Anaesthesia* 63(9):959–966.
- Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, Mehta RL, Ronco C (2008) Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(3):876–880.
- Gritters M, Grooteman MPC, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PCM, Scheffer PG, Teerlink T, Schalkwijk CG, Spreeuwenberg M, Nube MJ (2006) Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 21(1):153–159.

- Hirsh J, Raschke R (2004) Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126(3 Suppl):188S–203S.
- Hoening NA (2007) Membranes and filters for haemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 158:57–67.
- Hoorn EJ, Betjes MGH, Weigel J, Zietse R (2008) Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant* 23(5):1562–1568.
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R (2006) Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 21(1):70–76.
- Hoorn EJ, Zietse R (2008) Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 108(3):p46–p59.
- Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer DD, Kellum JA (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10(3):R73.
- Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM (2007) Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 11(4):218.
- Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, Bagshaw SM (2011) A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 15(1):R72.
- Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29–37.
- Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, Gangl A (2003) Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 31(10):2450–2455.

- Kutsogiannis DJ, Gibney RTN, Stollery D, Gao J (2005) Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 67(6):2361–2367.
- Ledebo I, Blankestijn PJ (2010) Haemodiafiltration-optimal efficiency and safety. *NDT Plus* 3(1):8–16.
- Leitienne P, Fouque D, Rigal D, Adeleine P, Trzeciak MC, Laville M (2000) Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in haemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept. *Nephrol Dial Transplant* 15(10):1631–1637.
- Levi M, van der Poll T (2010) Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 38(2 Suppl):S26–S34.
- Li JP, Vlodaysky I (2009) Heparin, heparan sulfate and heparanase in inflammatory reactions. *Thromb Haemost* 102(5):823–828.
- Lins RL, Elseviers MM, der Niepen PV, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J, S H A R F investigators (2009) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 24(2):512–518.
- Locatelli F, Colzani S, D'Amico M, Manzoni C, Di Filippo S (2001) Sodium balance during extra corporeal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 12(3):345–351.
- Locatelli F, Filippo SD, Manzoni C (2000) Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant* 15 Suppl 2:37–44.
- Mann H, Stiller S (2000) Sodium modeling. *Kidney Int Suppl* 76:S79–S88.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network (2007) Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11(2):R31.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM, Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU (2001) A randomized clinical

- cal trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60(3):1154–1163.
- Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T (2001) Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 29(4):748–752.
- Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P (2004) Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30(2):260–265.
- Morgan TJ (2009) The stewart approach - one clinician's perspective. *Clin Biochem Rev* 30(2):41–54.
- Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, Ronco C (2003) Continuous renal replacement therapy: does technique influence electrolyte and bicarbonate control? *Int J Artif Organs* 26(4):289–296.
- Naka T, Bellomo R (2004) Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit—the role of renal replacement therapy. *Crit Care* 8(2):108–114.
- Nguyen MK, Kurtz I (2006) Quantitative interrelationship between gibbs-donnan equilibrium, osmolality of body fluid compartments, and plasma water sodium concentration. *J Appl Physiol* 100(4):1293–1300.
- O'Reilly P, Tolwani A (2005) Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 21(2):367–378.
- Ostermann M, Chang RW (2009) Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Crit Care* 13(6):R175.
- Ostermann M, Chang RWS (2007) Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35(8):1837–43; quiz 1852.
- Oudemans-Van Straaten H (2010) Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood Purif* 29:191–196.

- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPJ, van der Spoel JI, Dijkman LM, Zandstra DF (2009) Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 37(2):545–552.
- Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R (2011) Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy—heparin or citrate? *Crit Care* 15(1):202.
- Oudemans-van Straaten HM, Wester JPJ, de Pont ACJM, Schetz MRC (2006) Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 32(2):188–202.
- Pedrini LA, Ponti R, Faranna P, Cozzi G, Locatelli F (1991) Sodium modeling in hemodiafiltration. *Kidney Int* 40(3):525–532.
- Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nube MJ M J, van der Tweel I, Ter Wee PM, tC (2005) Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients - the dutch CONvective TRANsport STudy (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial [isrctn38365125]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 6(1):8.
- Prowle JR, Bellomo R (2010) Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 6(9):521–529.
- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R (2010) Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 6(2):107–115.
- R Development Core Team (2012) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0.
- R E N A L Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkessel C, Su S (2009) Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361(17):1627–1638.
- Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N (2007) Intermittent versus conti-

- nuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3(3):CD003773.
- Rahman M, Friedman WA (2009) Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 65(5):925–35; discussion 935–6.
- Rao NV, Argyle B, Xu X, Reynolds PR, Walenga JM, Prechel M, Prestwich GD, MacArthur RB, Walters BB, Hoidal JR, Kennedy TP (2010) Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands. *Am J Physiol Cell Physiol* 299(1):C97–110.
- Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, D'amico G, Rossi S, Alessandri E, Rocco M, Pietropaoli P (2006) Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care* 10(2):R67.
- Ronco C, Bellomo R (2007) Dialysis in intensive care unit patients with acute kidney injury: continuous therapy is superior. *Clin J Am Soc Nephrol* 2(3):597–600.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356(9223):26–30.
- Sakr Y (2011) Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview. *Crit Care* 15(2):211.
- Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin PY (2006) Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 70(7):1312–1317.
- Schenone M, Furie BC, Furie B (2004) The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol* 11(4):272–277.
- Schiff H (2010) The dark side of high-intensity renal replacement therapy of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol* 42(2):435–440.

- Schiff H, Lang SM, Fischer R (2002) Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346(5):305–310.
- Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A (2007) Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 35(4):1165–1176.
- Shiao CC, Wu VC, Li WY, Lin YF, Hu FC, Young GH, Kuo CC, Kao TW, Huang DM, Chen YM, Tsai PR, Lin SL, Chou NK, Lin TH, Yeh YC, Wang CH, Chou A, Ko WJ, Wu KD, N (2009) Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care* 13(5):R171.
- Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K (2008) The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 12(6):R162.
- Swartz R, Pasko D, O’Toole J, Starmann B (2004) Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 61(2):134–143.
- Tan HK, Uchino S, Bellomo R (2004) Electrolyte mass balance during CVVH: lactate vs. bicarbonate-buffered replacement fluids. *Ren Fail* 26(2):149–153.
- Tobe SW, Aujla P, Walele AA, Oliver MJ, Naimark DMJ, Perkins NJ, Beardsall M (2003) A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *J Crit Care* 18(2):121–129.
- Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM (2006) A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(1):79–87.
- Troyanov SR, Cardinal J, Geadah D, Parent D, Courteau S, Caron S, Leblanc M (2003) Solute clearances during continuous venovenous haemofiltration at various ultrafiltration flow rates using multiflow-100 and HF1000 filters. *Nephrol Dial Transplant* 18(5):961–966.

- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C (2006) An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 34(7):1913–1917.
- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA (2007) Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. the beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 33(9):1563–1570.
- Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Ronco C, Bellomo R (2003a) Solute mass balance during isovolaemic high volume haemofiltration. *Intensive Care Med* 29(9):1541–1546.
- Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R (2003b) Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 29(4):575–578.
- Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R (2003c) Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 94(4):c94–c98.
- Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, Mohaupt MG, Vogt B, Rothen HU, Regli B, Takala J, Frey FJ (2005) Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20(8):1630–1637.
- V A/N I H Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RMH, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P (2008) Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359(1):7–20.
- van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC (1996) Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7(1):145–150.
- van der Weerd NC, Penne EL, van den Dorpel MA, Grooteman MPC, Nube MJ, Bots

- ML, ter Wee PM, Blankestijn PJ (2008) Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 23(2):438–443.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH (2007) Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 120(11 Suppl 1):S1–21.
- Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, Mariano F, Formica M, Marchesi M, Rene R, Livigni S, Ronco C, DOREMIcID (2009) Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 13(2):R57.
- Vinsonneau C, Camus C, Combes A, de Beauregard MAC, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF, Hemodiafe Study Group (2006) Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368(9533):379–385.
- Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE (2010) Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 170(3):294–302.
- Walker LJ, Campbell RC, O'Reilly PJ, Tolwani AJ (2001) Continuous renal replacement therapy using 2% trisodium citrate regional anticoagulation: A prospective study [abstract]. *Blood Purif* 19:333.
- Waniewski J (2006) Mathematical modeling of fluid and solute transport in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Journal of Membrane Science* 274(1-2):24 – 37.
- Warkentin TE (2004) Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 110(18):e454–e458.
- Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL (2005) Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 118(8):827–832.
- Zaloga GP (1992) Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 20(2):251–262.

## 7 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Hanswerner Bause und meinem Betreuer Dr. Axel Prause, deren Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Darüber hinaus möchte ich mich besonders bei denjenigen bedanken, die mich während dieser Arbeit ermutigt, umsorgt, begleitet und ertragen haben.

## 8 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 9 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: