

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
des Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf
Direktor Prof. Dr. H. Greten

Die Auswirkungen differenter Hämatokritwerte auf die
Cimino – Fistel – Hämodynamik,
sowie Auftreten von Fistelkomplikationen
bei Hämodialysepatienten unter der Therapie
mit rekombinantem humanen Erythropoetin

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Anja Breustedt
aus Hamburg

2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg

am: 23.01.2002

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität Hamburg

am: _____

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. K.G. Kreymann

Korreferent: Prof. Dr. H. Greten

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 3 - 5
2. Patienten und Methode	Seite 6 - 11
2.1 Patientenkollektiv	
2.2 Untersuchung / Analyse	
2.3 Hämatokrit Messung	
2.4 Farbcodierte Duplexsonographie	
2.5 Datenanalyse	
3. Ergebnisse	Seite 12 - 21
3.1. Fistelflußvolumen	
3.1.1 Durchschnittliches Fistelflußvolumen	
3.1.2. Durchschnittliches Fistelflußvolumen der Patienten mit Fistelverschluß	
3.2 Hämatokrit	
3.2.1. Durchschnittlicher Hämatokrit in Beziehung zum Fistelflußvolumen	
3.2.2. Durchschnittlicher Hämatokrit in Beziehung zum Fistelverschluß	
3.2.3. Hämatokrit und Hämatokritverlauf in Beziehung zum Fistelflußvolumen und dem Fistelverschluß	
3.3. Alter	
3.3.1. Durchschnittliches Alter in Beziehung zum Fistelflußvolumen und dem Fistelverschluß	
3.4. Geschlecht	
3.4.1. Durchschnittlicher Hämatokrit in Beziehung zum Geschlecht der Patienten	
3.4.2. Durchschnittliches Fistelflußvolumen in Beziehung zum Geschlecht der Patienten	
3.4.3 Geschlecht der Patienten in Beziehung zum Fistelverschluß	
3.5. Ursache der terminalen Niereninsuffizienz	
3.5.1. Verteilung der Ursache der terminalen Niereninsuffizienz	
3.5.2. Ursache der terminalen Niereninsuffizienz in Beziehung zum Fistelflußvolumen	
3.5.3. Diabetes mellitus in Beziehung zum Fistelverschluß	

3.5.4. Diabetiker mit Fistelverschluß in Beziehung mit dem Geschlecht
der Patienten

3.6. Dialysezeit

3.7. Art. Hypertonie

3.8. Stammdatentabelle des Patientenkollektives

3.8.1 Legende

4. Diskussion	Seite 22 - 33
5. Zusammenfassung	Seite 34
6. Literaturverzeichnis	Seite 35 - 41
7. Danksagung	Seite 42
8. Lebenslauf	Seite 43
9. Erklärung	Seite 44

1. Einleitung

Neben der technischen Weiterentwicklung extrakorporaler Blutreinigungsverfahren ist die Verbesserung der Langzeitprognose und der Lebensqualität terminal niereninsuffizienter Patienten durch zwei entscheidende Faktoren erreicht worden.

Zum einen war das die breite Einführung der Cimino Fistel Ende der 60 Jahre als permanenten Gefäßzugang zur Hämodialyse. Cimino und Brescia entwickelten eine operative Technik der Fistelanlage ohne Verwendung von synthetischem Material oder autologe Gefäßtransplantation. Hierbei wird subcutan eine Arterie des Armes vorzugsweise die Arteria radialis mit einer Vene zur Konstruktion eines permanenten Gefäßzuganges anastomosiert. Die Fistel kann in seit zu seit , seit zu end oder end zu end Anastomosierung der Arterie mit der Vene angelegt werden. Hier hat sich die seit zu end Anastomose als besonders günstige Form für die Patienten erwiesen, da ein ausreichend hohes Shuntvolumen erreicht werden kann, ohne die zuführende Arterie aus der Versorgung des distalen Extremitätenbereiches auszuschließen.

Zum anderen war die Einführung der Therapie mit recombinant hergestelltem humanen Erythropoetin (Epo) zur Behandlung der renalen Anämie seit Ende der 80er Jahre ein weiterer entscheidender Fortschritt. Die renale Anämie entwickelt sich im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Hauptursache wird in einem Erythropoetinmangel durch inadequate Produktion der erkrankten Nieren gesehen. Das Erythropoetin ist ein endogenes Hormon, welches der wichtigste Stimulus der Erythropoese ist. Die Wirkung besteht in der Stimulierung von Proliferation und Differenzierung der erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark [34].

Ein funktionsfähiger Cimino Shunt ist die Voraussetzung für eine lang anhaltende Rehabilitation der Hämodialysepatienten. Shuntbedingte Komplikationen wie Thrombosen, Infektionen, Blutungen, venöse Hypertension, Aneurysmen, Ischämien distal des Shunts, aber auch eine Kreislaufbelastung durch zu hohes oder zu niedriges Shuntvolumen können eine permanente Bedrohung für die Patienten darstellen.

Gerade für die Patienten, die aufgrund der Schwere der Begleiterkrankungen oder des Lebensalters einer Nierentransplantation nicht zugeführt werden können, ist eine

lange komplikationslose Shuntfunktionsdauer lebenswichtig, da Shunt Neuanlagen aufgrund anatomischer Einschränkungen quantitativ begrenzt sind.

Durch die heute allgemein akzeptierte Erythropoetintherapie kann nahezu in allen Fällen das Problem der renalen Anämie gelöst werden, wodurch die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität der Hämodialysepatienten entscheidend verbessert werden konnte. Neben der negativen Beeinflussung einer bestehenden bis zum Neuauftreten einer arteriellen Hypertonie [5,11] wird der Erythropoetin Therapie ein gehäuftes Auftreten von thrombotischen Shuntkomplikationen zugeschrieben. Ein erhöhtes Thromboserisiko durch Erythropoetin wurde in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert.

Eine Strömungsverlangsamung durch Viskositätserrhöhung bei steigendem Hämatokrit unter der Epo Therapie könnte als Ursache für eine erhöhte Frequenz von Fistelthrombosen unter der Epo Therapie verantwortlich gemacht werden [10,26,46]. Ebenso werden Veränderungen der Gerinnungsparameter und mikrozirkulatorische Effekte als Epo Einfluß auf die Thromboserate diskutiert [13,33]. Ob durch einen Epo - Effekt der Hämatokrit, Gerinnungsparameter oder mikrozirkulatorische Faktoren einen klinischen Einfluß auf die Hämodynamik und die Thromboserate von Hämodialysefisteln bewirken ist weiterhin unklar.

Daneben wurden noch weitere Faktoren für Fistelkomplikationen in verschiedenen Studien analysiert. Deutlich wurde, daß der Typ der Shuntanlage ein wesentlicher Faktor für die Verschlußrate eines Dialyseshunt ist. Aus den Untersuchungen wurde ersichtlich, daß Cimino Fisteln eine geringere Komplikationsrate besitzen als z.B. synthetische Shunts aus Polytetrafluoroethylene (PTFE) [8,24,49,50,53,55]. Auch wurde die Grunderkrankung Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor dargestellt [46,48].

Die farbcodierte Duplexsonographie gehört bei der Diagnostik von arteriellen und venösen Gefäßerkrankungen in vielen Kliniken schon seit Jahren zur Routine-diagnostik. Zur Untersuchung der Hämodialysefisteln bietet diese Methode günstige Voraussetzungen. Über dieses nicht invasive, gefahrlose Untersuchungsverfahren können Informationen über die Fistelhämodynamik mit Parametern zur Flußvolumenberechnung, aber auch der Fistelmorphologie gewonnen werden.

Die Einflußnahme von verschiedenen klinischen Parametern auf die Hämodynamik des Fistelflusses wurden bisher kaum untersucht, um mögliche Effekte aufzudecken, die im weiteren Verlauf zu einer Fistelkomplikation, bzw. zu einem Verschuß führen könnten.

Um einen bestmöglichen Kompromiß zwischen den Parametern günstige Lebensqualität bei ausreichendem Hämatokrit und nicht negativ beeinflusster Hämodynamik im Fistelgebiet zu schließen, sind optimale engmaschige Kontrollen erforderlich.

Die durchgeführte Untersuchungsreihe mit 76 Patienten hatte zum Ziel die Hämodynamik der Cimino Fisteln zu ergründen und die Auswirkungen der Epo Therapie insbesondere Schwankungen der Hämatokritwerte und weiterer klinischer Variablen zu analysieren. Flußvolumenbestimmungen und verlaufsbegleitende Dynamikprofile sollten weiteren Aufschluß für Einflüsse der Fistelhämodynamik erbringen, damit die Erkenntnisse für den Patienten individuell genutzt werden können einen optimalen Bereich des Fistelvolumens zu ermitteln, mögliche Risikofaktoren zu erkennen und möglicherweise entgegen wirken zu können. Zudem sollte über einen Zeitraum von einem Jahr die Komplikationsrate bestimmt und mögliche prädisponierende Faktoren für einen Fistelverschuß der Cimino Fistel aufgedeckt werden.

2. Patienten und Methode

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde prospektiv über einen Zeitraum von insgesamt 18 Monaten von September 1992 bis März 1994 durchgeführt. Es wurden 76 dialysepflichtige Patienten in das Kollektiv aufgenommen. In dem Kollektiv terminal niereninsuffizienter Patienten waren 29 Frauen und 47 Männer. Das durchschnittliche Alter der Gruppe lag bei 48 Jahren mit einem Minimum von 15 und einem Maximum von 76 Jahren. Die Patienten befanden sich zum Studienbeginn seit 1 bis 242 Monaten und im Durchschnitt seit 57 Monaten in permanenter Hämodialysebehandlung.

Zur Aufnahme in das Untersuchungskollektiv der Studie bestanden verschiedene Voraussetzungen.

In das Untersuchungskollektiv wurden nur Patienten mit Cimino Fisteln als permanenten Gefäßzugang aufgenommen. In allen Fällen handelte es sich um eine Arterio – Venöse – (AV) Fistel im distalen oder mittleren Unterarmdrittel. Bei 74 Patienten lag eine Anastomose der A. radialis mit einer Vene in seit zu end Anastomosierung und bei 2 Patienten lag eine Anastomose der A. ulnaris mit der Vene in seit zu end Anastomosierung vor. Damit konnte ein einheitliches Shuntkollektiv als Grundlage für die Analyse der Hämodynamik ausgewertet werden.

Die Patienten wurden einer sorgfältigen Eingangsuntersuchung unterzogen. Die Cimino Fistel der Patienten mußte zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine uneingeschränkte Funktion aufweisen, d. h. es durften keine palpatorischen oder auskultatorischen Auffälligkeiten bestehen. Eine Ischämie des Armes und Hinweise einer venösen Hypertension als Zeichen einer Funktionsstörung der Fistel bei Aufnahme waren unerwünscht und führten bei Vorhandensein zum Ausschluß. Zudem wurde eine komplikationsfreie Dialysebehandlung mit einer Pumpengeschwindigkeit zwischen 200 - 250 ml/min gefordert.

Eine bestehende arterielle Hypertonie sollte auf Werte systolisch unter 180 mm/Hg und diastolisch unter 95 mm/Hg eingestellt sein. Patienten mit Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Dialysebehandlung der Patienten erfolgte im Mittel 13,5 Stunden pro Woche.

Die Patienten erhielten regelmäßig humanes rekombinant hergestelltes Erythropoetin (Epo) intravenös oder subcutan nach den Hämodialysesitzungen. Die Eisenwerte und Ferritinspiegel standen unter regelmäßiger Kontrolle und lagen im Normbereich. Die Dosierung des Epos richtete sich nach den wöchentlich gemessenen Hämatokritwerten, wobei der Hämatokrit Zielwert bei 30 - 35 % lag.

2.2 Untersuchung / Analyse

Der Hämatokrit wurde einmal wöchentlich bestimmt. Der Hämatokrit, sowie der Hämatokritverlauf wurden im Zusammenhang mit den Fistelvolumen und dem Fistelvolumenverlauf im Beobachtungszeitraum analysiert.

Die duplexsonographischen Untersuchungen wurden zum morphologischem Nachweis thrombotischer Fistelveränderungen, Nachweis, bzw. Entwicklung von stenotischen oder aneurysmatischen Bereiche der arteriellen und venösen Gefäße des Fistelarmes, sowie des Anastomosenbereiches durchgeführt. Das Fistelflußvolumens wurde im Bereich der A. brachialis quantifiziert. Die Untersuchung erfolgte verlaufsbegleitend dreimal im Abstand von 6 Wochen und einmal abschließend nach einem Jahr. Durch den Shunt bedingte oder andere auftretende Komplikationen wurden parallel dokumentiert. Die Untersuchungsreihe wurde bei Fistelthrombose oder Entwicklung schwerer, durch erhöhten oder erniedrigten Shuntfluß bedingte Komplikationen abgebrochen.

Die Messung des ersten Fistelflußes wurde als Basiswert für die nachfolgend erhobenen Parameter für die hämodynamische Auswertung eingesetzt. Der Fistelfluß wurde zum einen nach der Höhe des mittleren Shuntvolumens der Messungen und zum anderen wurde das Fistelflußverhalten verlaufsbegleitend über 3 Messungen im Abstand von 6 Wochen erfaßt. Eine Abschlußuntersuchung erfolgte nach einem Jahr.

Desweiteren wurden die Patienten analysiert, die innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes einen Fistelverschluß erlitten.

Das Alter und das Geschlecht der Patienten, die Dialysezeit, die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, eine arterielle Hypertonie und die Epo Dosis wurden als klinische Variablen korreliert.

Die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz wurden gegliedert in:

1. Glomerulonephritis; 2. Interstitielle Nephritis; 3. Polyzystische Nierendegeneration;
4. Diabetische Nephropathie; 5. Vasculäre Nephropathie;
6. andere Ursachen; 7. unbekannt.

Für die Auswertung der Epo Dosis der Patienten wurde die wöchentliche Epo Dosis, sowie die gesamt Epo Dosis im untersuchten Zeitraum erfaßt.

2.3 Hämatokrit Messung

Der Hämatokrit wurde einmal wöchentlich nach der Standardmethode zur Bestimmung des Zellvolumens der Erythrozyten, gemessen in Prozent am Gesamtvolumen der Blutprobe mit einer speziell zur Ermittlung von Hämatokritwerten in Übereinstimmung mit der DIN – Vornorm entwickelten Zentrifuge bestimmt. Die Kapillaren wurden nach dem Füllen mit einer Blutsäule von 65 mm verschlossen und für 10 min bei einer Drehzahl von 12.000 min⁻¹ zentrifugiert. Der Hämatokrit wurde im Anschluß an einer Ableseharfe bestimmt. Hierbei wurde die Kapillare mit dem unteren Ende der Blutsäule auf die Nulllinie und mit dem oberen Ende der Plasmasäule auf die 100% Linie der Harfe gelegt. An der Trennlinie zwischen Erythrozyten und Plasma wurde der Prozentanteil der Blutzellen abgelesen.

2.4 Farbcodierte Duplexsonographie

Die duplexsonographische Untersuchung wurde mit einem linearen 7,0 MHz Schallkopf eines Acuson 128 XP - 10 Ultraschallgerätes durchgeführt.

Die farbcodierte Duplexsonographie ist eine Erweiterung der konventionellen Duplexsonographie. Bei der farbcodierten Duplexsonographie wird gleichzeitig aus zahlreichen Meßpunkten des B - Bildes eine Dopplerinformation ausgelesen. Über eine Kodierung der Stömungsrichtung in verschiedene Farben sowie der Strömungsgeschwindigkeit in verschiedene Farbhelligkeitsstufen kann dann der

Blutfluß in Echtzeit sichtbar gemacht werden (farbcodierter Duplex). Die Farbgebung in jedem Bildpunkt entspricht dabei der Mittelung der dort registrierten Flußgeschwindigkeiten. Die gezielt durchgeführte Dopplerspektralanalyse ergänzt die Möglichkeiten des farbcodierten Duplex. Neben der direkten Beurteilung der Morphologie des Blutflusses wird durch die vielkanalige Technik eine Errechnung integraler Strömungsparameter möglich, da durch die Ableitung an vielen Punkten des Gefäßes bei der Ermittlung der Strömungsgeschwindigkeit dem jeweiligen Strömungsprofil Rechnung getragen werden kann [27].

Die Flußberechnung erfolgte nach der von Kasulke [21] beschriebenen Methode. Die Durchschnittsflußgeschwindigkeit (Q) in der A. brachialis wurde errechnet aus den Größen Gefäßquerschnittsfläche (A) und der Durchschnittsgeschwindigkeit (V), die aus der durch Integration der Dopplerfrequenzanalyse über die Zeit (v) und dem Cosinus des Winkels zwischen Gefäß und eingestrahltm Dopplersignal (α) bestimmt wurde.

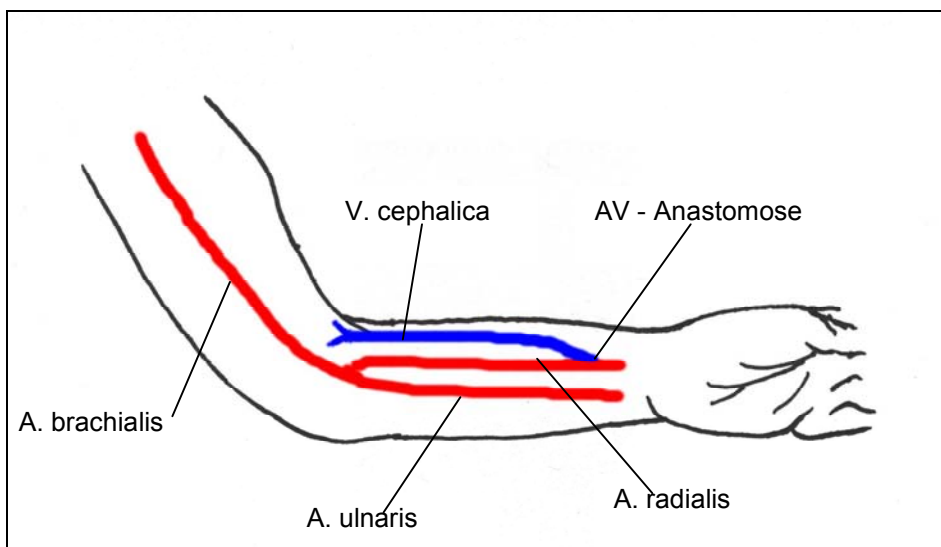
$$Q = V \times A = v \times A / \cos \alpha$$

Der Einschallwinkel (α) ist besonders zu beachten, da bei einem Winkel über 60° aufgrund der Cosinusfunktion die Fehlerwahrscheinlichkeit in der Geschwindigkeitsmessung enorm ansteigt. In den Untersuchungen war in allen Fällen der Winkel kleiner 60° .

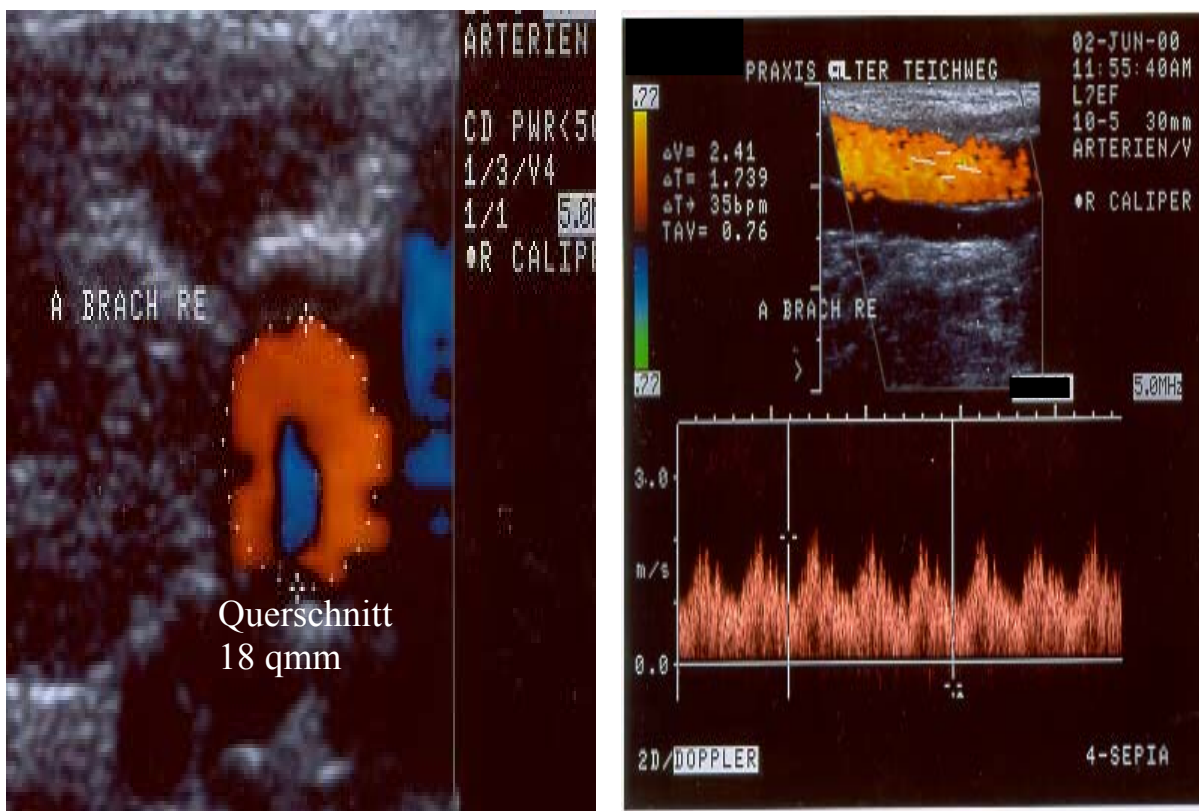
Zuerst wurden die arteriellen und venösen Gefäßbereiche und die Anastomose im sonographischen Längs und Querschnitt untersucht. Dann wurde an drei verschiedenen Stellen der A. brachialis die Flußbestimmungen vorgenommen, wobei als Fistelfluß der Mittelwert der drei erhaltenen Meßwerte angegeben wurde. Nur bei außerordentlicher Streuung dieser Werte, Abweichung um mehr als 20%, oder bei Vorliegen von Kaliberschwankungen in dem untersuchten Gefäßgebiet von mehr als 25% wurde durch zusätzliche Flußbestimmungen versucht die Meßwerte zu optimieren. Aufgrund der Ergebnisse der Voruntersuchung wurde auf Flußmessungen im Bereich der Unterarmarterien und des abführenden Venensystemes verzichtet [18]. Flußmessungen, insbesondere der venösen Abschnitte haben durch Kalibersprünge, Stenosen, aneurysmatische Erweiterungen und damit fehlendem laminarem Strömungsprofil zur Flußquantifizierung neben methodischen Problemen durch die manuelle Gefäßkompression des Schallkopfes, sowie Schwierigkeiten der

Optimierung des eingestrahlten Dopplerwinkels < 60 ° eine erheblich größere Streubreite der Werte und Fehlbestimmungen [13, 121, 122,123] zur Folge.

Schematische Gefäßdarstellung der sonographischen Untersuchungsbereiche einer AV Fistel des Unterarmes mit seit zu end Anastomose:



Beispiel einer Fistelflußmessung der A. brachialis eines Patienten:



Fistelflußvolumen = 820 ml/min

2.5 Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung eines PC. Verwendet wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows, mit Mittelwert und Standardabweichung, T Test für unverbundene / für normal verteilte Gruppen, χ^2 (Chi Quadrat) mit Yates Korrektur, Mann Whitney Test für nicht normal verteilte unverbundene Gruppen, Kolmogorof Smirnov Test auf normale Verteilung, Regression paersonsher Rang Koeffizient mit einseitiger Fragestellung.

3. Ergebnisse

In der verlaufs begleitenden Untersuchung der 76 Patienten über 12 Wochen erlitten 3 Patienten einen Fistelverschluß und ein Patient wurde einer Nierentransplantation zugeführt. Die abschließende Untersuchung nach einem Jahr wurde mit 51 Patienten durchgeführt, da weitere 9 Patienten einer Nierentransplantation zugeführt wurden und 4 Patienten verstarben.

Insgesamt erlitten im gesamten Beobachtungszeitraum 11 Patienten einen Fistelverschluß.

3.1. Fistelflußvolumen

3.1.1 Durchschnittliches Fistelflußvolumen

Das durchschnittliche Fistelflußvolumen der ersten Messung des Kollektives betrug 859 ml/min (± 515) und in der Untersuchung nach 1 Jahr mit 51 Patienten 936 ml/min (± 456).

Durchschnittliche Fistelflußvolumen der 1 - 3 Fistelflußmessung

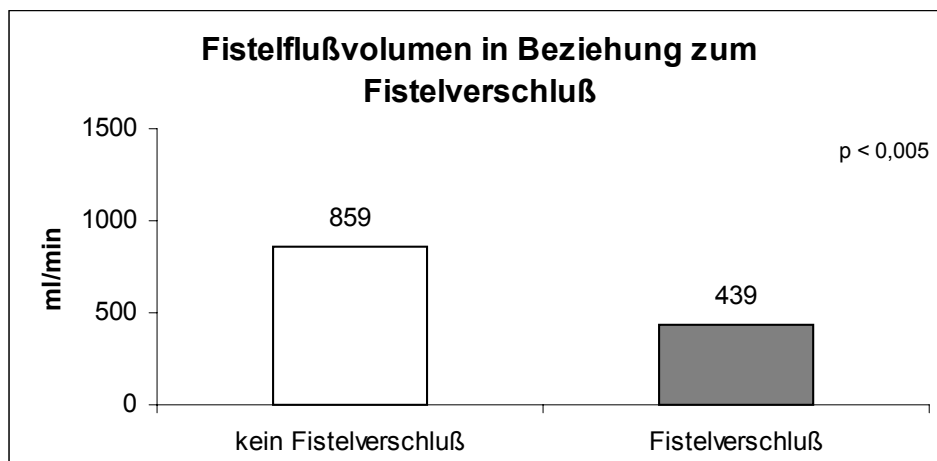
	Patienten- anzahl	Ø Flußvolumen ml/min	Standard- abweichung	Flußvolumen ml/min	
				Minimum	Maximum
1. Fistelflußvolumen	76	859	± 515	173	2.599
2. Fistelflußvolumen	74	867	± 472	210	2.443
3. Fistelflußvolumen	72	848	± 442	202	2.628
Ø 1.-3. Fistelflußvolumen	76	844	± 464	224	2.557

4. Fistelflußmessung abschließend nach 1 Jahr

	Patienten- anzahl	Ø Flußvolumen ml/min	Standard- abweichung	Flußvolumen ml/min	
				Minimum	Maximum
4. Fistelflußvolumen	51	936	± 456	211	1.976

3.1.2. Durchschnittliches Fistel­fluß­volumen der Patienten mit Fistelverschuß

Das durchschnittliche Fistel­volumen der Patienten mit Fistelverschuß lag bei 439 ml/min (± 347) und zeigte sich signifikant niedriger ($p < 0,005$) als bei den Patienten ohne Fistelverschuß.

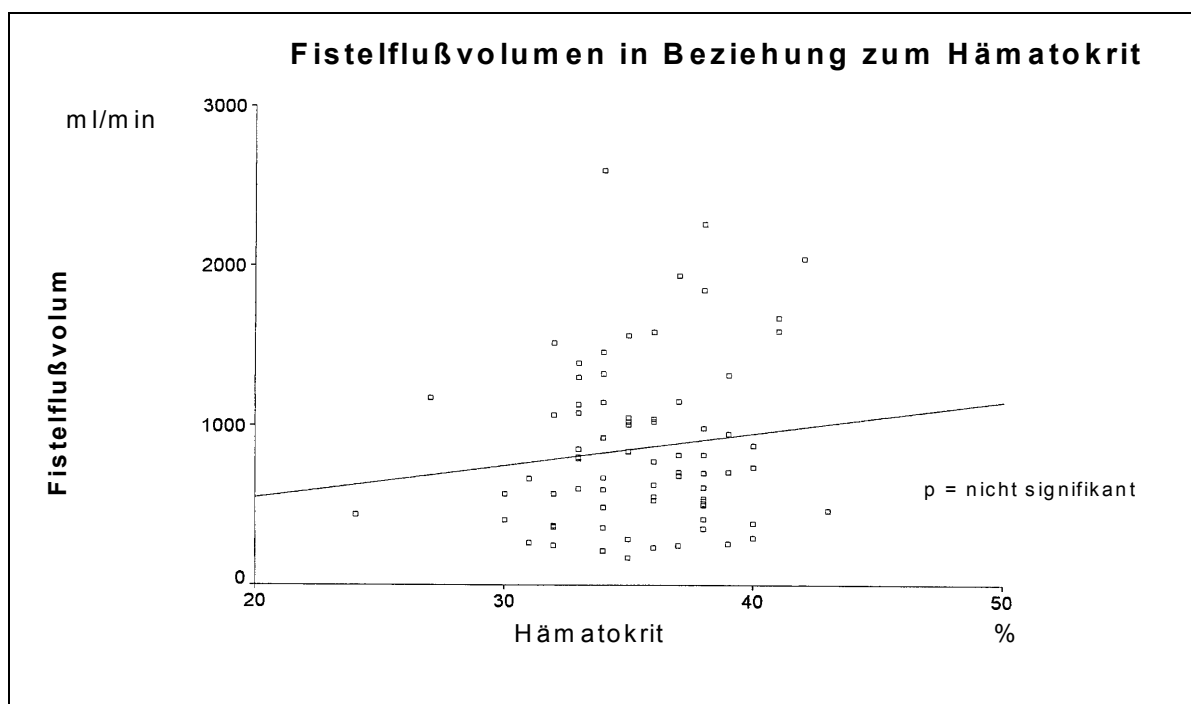


3.2 Hämatokrit

3.2.1. Durchschnittlicher Hämatokrit in Beziehung zum Fistel­fluß­volumen

Im Kollektiv lag der durchschnittliche Hämatokrit bei 36 % (± 3).

In der Analyse konnte keine Abhängigkeit des Hämatokrits zum Fistel­fluß­volumen nachgewiesen werden.



3.2.2. Durchschnittlicher Hämatokrit in Beziehung zum Fistelverschluss

Der durchschnittliche Hämatokrit der Patienten mit Fistelverschluss lag gleichfalls bei 36 % (± 4) und zeigte keine Abhängigkeit zum Hämatokrit.

3.2.3. Hämatokrit und Hämatokritverlauf in Beziehung zum Fistelflußvolumen und dem Fistelverschluss

In der verlaufsbegleitenden Untersuchung über 12 Wochen konnte keine signifikante Korrelation des Hämatokrits im Verlauf mit den Flußvolumendifferenzen oder den Patienten mit Fistelverschluss ermittelt werden. Ebenfalls zeigte sich kein Zusammenhang der EPO Dosis mit dem Fistelvolumen oder den Patienten mit Fistelverschluss.

	n	Patienten mit Fistelverschluss	n	Patienten ohne Fistelverschluss	P
Hämatokrit %	11	36 \pm 3	51	36 \pm 4	nicht signifikant
Hämatokritdifferenz % 1. – 6. Woche	11	0,3 \pm 3	51	0,6 \pm 3	nicht signifikant
Hämatokritdifferenz % 7. – 12. Woche	11	0,9 \pm 4	51	-0,07 \pm 3	nicht signifikant
Epo Summe Gesamt I.E. 1. – 6. Woche	11	84909 \pm 61419	51	54078 \pm 49880	nicht signifikant
Epo Summe Gesamt I.E. 7. – 12. Woche	11	87636 \pm 59268	51	70628 \pm 54302	nicht signifikant

3.3. Alter

3.3.1. Durchschnittliches Alter in Beziehung zum Fistelflußvolumen und dem Fistelverschluss

Das durchschnittliche Alter des Kollektives betrug 48 Jahre ($\pm 15,5$), wobei das Alter der 47 Männer niedriger, im Durchschnitt bei 46 ($\pm 14,3$), als der 29 Frauen bei 51 ($\pm 17,2$) lag. In der Gruppe der Patienten mit Fistelverschluss lag das durchschnittliche Alter bei 50 Jahren ($\pm 17,1$).

Eine Korrelation des Alters zum Fistelvolumen oder zum Fistelverschluß ergab sich nicht.

3.4. Geschlecht

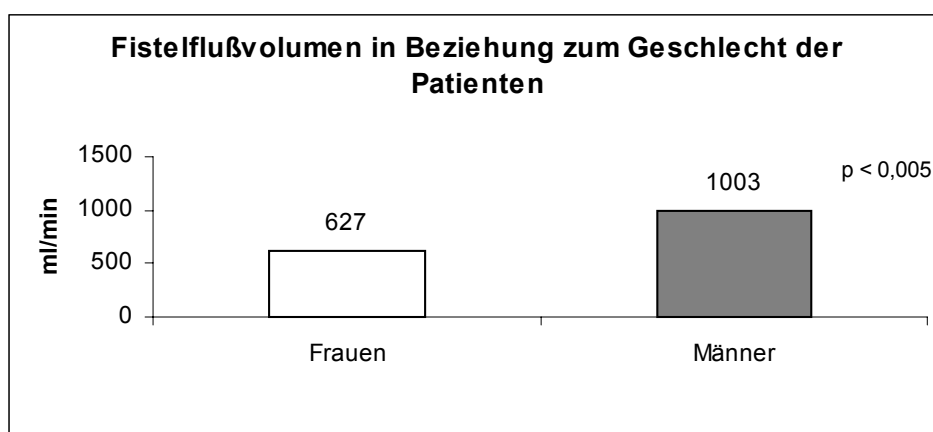
3.4.1. Durchschnittlicher Hämatokrit in Beziehung zum Geschlecht der Patienten

Der durchschnittliche Hämatokrit der Frauen im Kollektiv lag bei 35 % und der Männer bei 36 %. Es stellte sich keine Korrelation des Hämatokrits geschlechtsspezifisch dar.

3.4.2. Durchschnittliches Fistelflußvolumen in Beziehung zum Geschlecht der Patienten

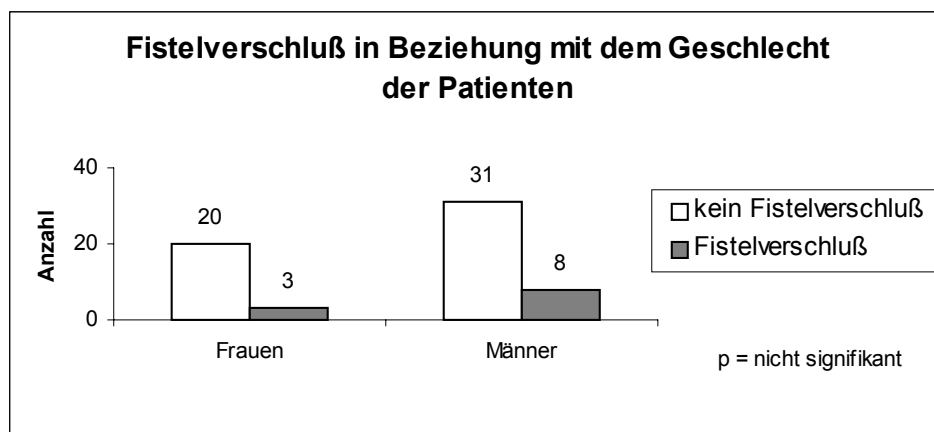
Die Frauen des Kollektives lagen bei einem durchschnittlichen Fistelflußvolumen bei 627 (± 370) ml/min und bei den Männern bei 1003 (± 543) ml/min.

Eine signifikante Korrelation eines niedrigeren Fistelvolumens mit dem weiblichen Geschlecht konnte nachgewiesen werden ($p < 0,005$).



3.4.3 Geschlecht der Patienten in Beziehung zum Fistelverschluss

Eine Korrelation des Geschlechts bei den Patienten mit Fistelverschluss ergab sich nicht.



3.5. Ursache der terminalen Niereninsuffizienz

3.5.1. Verteilung der Ursache der terminalen Niereninsuffizienz

Die Verteilung der Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz des Patientenkollektives im Vergleich zur Verteilung in Deutschland und in den USA [25]:

	Patientenkollektiv	Deutschland (Quasi Niere) 1996	USA USRDS ^{x1)} 1993 – 1996	USA USRDS ^{x2)} 1991 – 1995
1. Glomerulonephritis	34,72 %	25,0 %	18,4 %	11,0 %
2. Interstitielle Nephritis	18,06 %	18,0 %	-	4,5 %
3. Polyzystische Nierendegeneration	11,11 %	9,0 %	5,0 %	2,7 %
4. Diabetische Nephropathie	11,11 %	20,0 %	30,0 %	37,4 %
5. Vasculäre Nephropathie	6,95 %	9,0 %	25,9 %	28,7 %
6. Systemerkrankungen	-	3,0 %	-	2,4 %
7. Kongenital / angeboren	-	2,0 %	-	0,8 %
8. andere Ursachen	9,72 %	3,0 %	11,2 %	3,8 %
9. Ursache unbekannt	8,33 %	11,0 %	5,4 %	4,4 %

^{x1)} USRDS = United States Renal Data System, altes Kodierungssystem

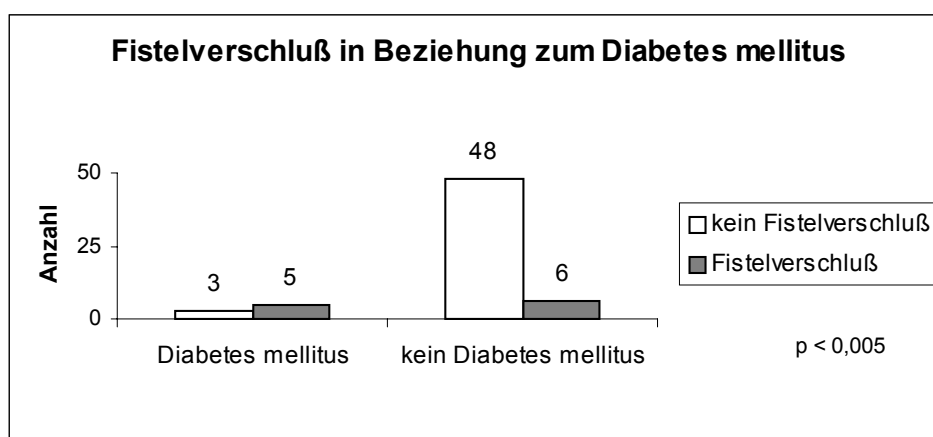
^{x2)} USRDS = United States Renal Data System, neues Kodierungssystem

3.5.2. Ursache der terminalen Niereninsuffizienz in Beziehung zum Fistelflußvolumen

Eine Korrelation der Ursache der terminalen Niereninsuffizienz zum Fistelflußvolumen zeigte sich nicht.

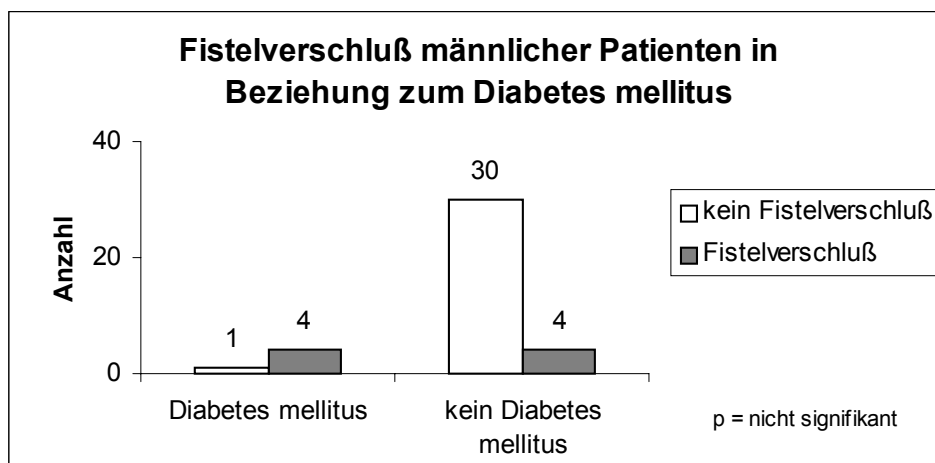
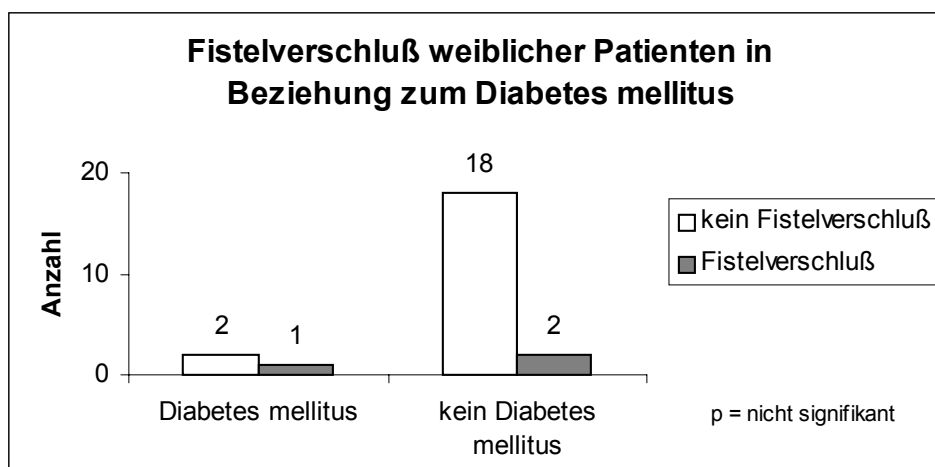
3.5.3. Diabetes mellitus in Beziehung zum Fistelverschluss

Bei Patienten mit einem Fistelverschluss zeigte sich eine signifikante Korrelation zum Diabetes mellitus ($p < 0,005$).



3.5.4. Diabetiker mit Fistelverschluss in Beziehung mit dem Geschlecht der Patienten

Da sich eine signifikante Korrelation des Fistelvolumens zum Geschlecht der Patienten zeigte, wurde versucht eine Korrelation der Diabetiker mit Fistelverschluss zum Geschlecht zu untersuchen. Hierbei zeigte sich keine Korrelation.



3.6. Dialysezeit

Die Patienten wurden durchschnittlich seit 57 Monaten (± 57) dialysiert. Eine Korrelation zum Fistelvolumen oder zu einem Fistelverschluß konnte nicht nachgewiesen werden.

3.7. Art. Hypertonie

Auch ein Zusammenhang mit dem Blutdruck zum Fistelvolumen oder einem Fistelverschluß war nicht aufzeigbar.

3.8. Stammdatentabelle des Patientenkollektives

3.8.1 Legende

w/m w = weiblich
 m = männlich

TNI-Ursache = Ursache der terminalen Niereninsuffizienz

- 1= Glomerulonephritis
- 2= Interstitielle Nephritis
- 3= Polyzystische Nierendegeneration
- 4= Diabetes mellitus
- 5= Vasculäre Nephropathie
- 6= andere Ursachen
- 7= Ursache unbekannt

RR Status = Status der arteriellen Hypertonie

- 0= keine arterielle Hypertonie
- 1= leichte arterielle Hypertonie, welche mit einem antihypertensiven Medikament eingestellt werden konnte,
- 2= mittelschwere arterielle Hypertonie, welche mit einer Kombination aus zwei antihypertensiven Medikamenten eingestellt werden konnte,
- 3= schwere arterielle Hypertonie, welche mit einer Kombination aus drei oder mehr antihypertensiven Medikamenten eingestellt werden konnte

HKT = Hämatokrit

Epo = Erythropoetin

xxx = Fistelverschluß

----- = Patient aus dem Kollektiv ausgeschieden

3.8. Stammdatentabelle des Patientenkollektives

Nr.	Alter in Jahre	w/m	TNI Ursache	Dialysezeit in Monaten	RR - Status	1. Fisteinfluss 1. Woche ml / min	2. Fisteinfluss 6. Woche ml / min	3. Fisteinfluss 12. Woche ml / min	4. Fisteinfluss nach 1 Jahr ml / min	1. HKT in %	2. HKT 6. Woche in %	3. HKT 12. Woche in %	1. Ø HKT 1-6 Wochen in %	2. Ø HKT 6-12 Wochen in %	Ges. Ø HKT 1-12 Wochen in %	Anzahl Epo Wochen	Epo-Dosis Gesamt U / Woche	Anzahl Epo Wochen	Epo-Dosis Gesamt U / Woche	Anzahl Epo Wochen	Epo-Dosis Gesamt U / Woche	Epo-Dosis Gesamt 12 Wochen
01	57	m	3	55	1	1.394	1.134	1.003	1.177	33	32	35	32	33	33	12	12.000		0		0	144.000
02	53	m	6	145	1	1.318	2.443	1.096	1.619	39	35	32	38	35	37	12	900		0		0	10.800
03	37	m	1	53	3	1.851	1.536	1.361	1.583	38	33	29	34	31	33	12	8.000		0		0	96.000
04	41	m	1	32	2	2.599	2.443	2.628	1.749	34	37	38	34	38	36	12	12.000		0		0	144.000
05	35	m	5	83	3	1.026	1.294	1.148	1.155	36	34	34	36	34	35	12	6.000		0		0	72.000
06	43	m	1	190	1	794	724	713	743	33	37	40	33	37	35	4	6.000	6	12.000	2	6.000	108.000
07	32	w	1	61	2	571	562	504	546	30	31	35	32	30	31	12	12.000		0		0	144.000
08	33	m	5	12	3	1.133	1.008	864	1.002	33	28	36	29	34	32	2	6.000	2	10.000	8	24.000	224.000
09	25	m	2	45	3	1.940	1.656	1.728	1.775	37	40	39	39	40	40	6	6.000	2	3.000		0	42.000
10	44	m	2	12	3	1.326	1.080	1.248	1.218	34	35	35	35	34	34	12	6.000		0		0	72.000
11	62	w	2	217	3	739	756	853	763	40	38	41	40	38	39	4	6.000	8	12.000		0	120.000
12	51	m	1	109	0	1.593	1.622	1.601	1.605	41	35	35	40	35	38		2.000		0		0	24.000
13	64	m	4	55	3	574	558	558	563	32	33	35	34	34	34	5	4.000	7	12.000		0	104.000
14	59	m	2	61	0	1.080	1.056	1.075	1.070	33	35	38	34	36	35	12	1.600		0		0	19.200
15	26	m	1	1	0	533	666	515	578	36	41	44	39	43	41	3	6.000	9	0		0	18.000
16	40	m	1	47	0	374	428	418	407	32	34	33	32	32	32	12	12.000		0		0	144.000
17	48	m	5	32	3	1.050	1.008	1.187	1.082	35	37	33	37	35	36	0	0		0		0	0
18	54	m	5	97	1	236	240	252	243	36	41	37	39	40	40	2	6.000		0		0	12.000
19	35	m	2	170	1	984	900	1.090	991	38	41	36	39	40	40	0	0		0		0	0
20	29	w	1	81	0	775	1.092	638	835	36	35	36	35	35	35	12	4.000		0		0	48.000
21	29	m	7	14	3	1.518	1.638	1.685	1.614	32	34	32	31	33	32	12	12.000		0		0	144.000
22	30	w	2	34	2	853	842	774	823	33	33	34	33	34	34	12	6.000		0		0	72.000
23	46	m	3	60	1	949	1.018	970	979	39	41	40	39	41	40	8	2.000	4	1.000		0	20.000
24	63	m	2	15	1	355	594	480	476	38	40	39	39	40	40	12	4.000		0		0	48.000
25	35	m	6	62	1	490	571	---	530	34	35	34	35	34	35	0	0		0		0	0
26	49	m	1	10	0	924	1.322	1.201	1.149	34	34	35	33	35	34	3	2.000	9	4.000		0	42.000
27	44	m	1	43	0	1.676	1.844	1.705	1.742	41	38	40	40	38	39	0	0		0		0	0
28	39	m	1	242	1	876	966	920	921	40	37	35	38	36	37	12	1.000		0		0	12.000
29	28	m	4	21	2	705	858	735	766	38	36	35	35	36	36	3	4.000	3	6.000	6	8.000	78.000
30	61	w	3	239	2	630	605	630	622	36	37	37	36	37	37	12	6.000		0		0	72.000
31	28	w	5	67	3	442	643	529	538	24	29	34	25	34	29	12	12.000		0		0	144.000
32	41	m	1	62	3	1.043	672	781	832	36	39	33	37	35	36	12	6.000		0		0	72.000
33	22	w	1	42	1	504	502	351	452	38	40	36	38	38	38	12	12.000		0		0	144.000
34	32	m	4	33	1	360	288	357	335	34	35	34	34	34	34	12	12.000		0		0	144.000
35	43	w	6	64	0	528	567	581	559	38	35	32	38	34	36	12	4.000		0		0	48.000
36	63	w	3	115	2	686	726	700	704	37	45	43	41	45	43	3	4.000	9	2.000		0	30.000
37	33	w	1	12	2	510	470	461	480	38	38	38	38	38	38	12	3.000		0		0	36.000
38	42	m	1	66	0	673	620	607	634	34	32	35	35	33	34	7	4.000	5	6.000		0	58.000
39	36	w	1	9	1	554	607	593	585	36	41	42	38	41	40	12	4.000		0		0	48.000

3.8. Stammdatentabelle des Patientenkollektives

Nr.	Alter in Jahre	w/m	TNI Ursache	Dialysezeit in Monaten	RR - Status	1. Fisteinfluss 6. Woche ml / min	2. Fisteinfluss 6. Woche ml / min	3. Fisteinfluss 12. Woche ml / min	4. Fisteinfluss nach 1 Jahr ml / min	1. HKT in %	2. HKT 6. Woche in %	3. HKT 12. Woche in %	1. Ø HKT 1 - 6 Wochen in %	2. Ø HKT 6 - 12 Wochen in %	Ges. Ø HKT 1 - 12 Wochen in %	Anzahl Epo Wochen	Epo-Dosis Gesamt U / Woche	Anzahl Epo Wochen	Epo-Dosis Gesamt U / Woche	Anzahl Epo Wochen	Epo-Dosis Gesamt U / Woche	Anzahl Epo Wochen	Epo-Dosis Gesamt U / Woche	
40	71	m	6	11	2	708	650	661	673	39	35	37	36	36	36	36	6	4.000	6	8.000	6	8.000	0	72.000
41	35	m	1	41	1	1.463	1.425	1.395	1.428	34	36	38	37	37	37	37	12	6.000	0	0	0	0	0	72.000
42	49	m	7	8	3	1.007	970	995	991	35	38	36	37	37	37	37	5	12.000	7	6.000	0	0	0	102.000
43	76	m	4	34	2	296	324	---	207	40	43	38	43	43	43	8	12.000	0	0	0	0	0	96.000	
44	49	m	4	25	1	259	210	202	224	39	38	38	40	39	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	44	m	1	71	3	1.305	1.226	1.210	1.247	33	25	36	40	30	30	30	3	12.000	8	24.000	1	12.000	0	240.000
46	68	w	2	66	2	2.263	960	1.080	1.434	38	38	35	39	36	38	12	3.000	0	0	0	0	0	36.000	
47	56	w	2	10	1	816	853	842	837	37	38	39	37	39	38	12	4.000	0	0	0	0	0	48.000	
48	85	w	2	6	3	248	281	292	274	37	36	31	37	33	35	6	6.000	6	4.000	0	0	0	60.000	
49	40	m	3	14	1	1.147	1.083	995	1.075	34	35	36	33	35	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	48	m	3	56	3	365	266	216	289	32	29	26	32	27	30	8	6.000	4	12.000	0	0	0	96.000	
51	32	m	5	55	0	1.025	1.187	1.109	1.107	35	32	34	33	34	34	12	6.000	0	0	0	0	0	72.000	
52	61	w	4	21	2	410	576	566	517	30	30	30	31	30	31	8	6.000	4	12.000	0	0	0	96.000	
53	55	w	1	35	3	572	583	594	583	32	36	37	34	37	36	3	6.000	6	12.000	3	8.000	0	114.000	
54	64	m	4	4	1	173	418	567	386	35	28	34	32	28	34	12	12.000	0	0	0	0	0	144.000	
55	38	m	1	19	1	1.588	1.529	1.560	1.559	36	36	34	37	35	36	12	4.000	0	0	0	0	0	48.000	
56	49	w	6	15	1	251	294	281	275	32	30	28	31	29	30	12	8.000	0	0	0	0	0	96.000	
57	25	w	2	6	0	288	300	318	302	35	38	40	37	39	38	6	6.000	3	4.000	3	4.000	0	60.000	
58	52	m	3	21	1	1.176	1.128	1.072	1.125	27	36	40	30	39	34	8	12.000	4	6.000	0	0	0	120.000	
59	83	w	1	65	0	818	864	818	833	38	37	39	38	37	38	12	2.000	0	0	0	0	0	24.000	
60	46	w	2	81	1	1.068	1.020	1.044	1.044	32	34	37	33	36	35	12	12.000	0	0	0	0	0	144.000	
61	56	w	1	76	0	710	940	877	842	37	36	35	37	34	36	12	18.000	0	0	0	0	0	216.000	
62	53	m	6	103	3	1.566	810	1.042	1.139	35	37	36	36	37	37	12	16.000	0	0	0	0	0	192.000	
63	65	w	6	130	2	605	645	580	610	33	34	33	33	34	34	12	6.000	0	0	0	0	0	72.000	
64	30	w	4	25	2	266	284	304	278	31	40	38	34	39	37	12	16.000	0	0	0	0	0	192.000	
65	55	w	7	22	3	668	630	648	649	31	32	30	32	31	32	12	12.000	0	0	0	0	0	144.000	
66	15	m	5	5	1	804	799	787	797	33	37	38	34	38	36	12	4.000	0	0	0	0	0	48.000	
67	73	m	7	18	2	1.152	1.116	1.052	1.110	37	41	47	39	41	40	12	2.000	0	0	0	0	0	24.000	
68	59	w	3	114	1	468	422	504	485	43	45	47	42	46	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	65	w	1	33	2	388	445	410	414	40	38	40	39	39	39	12	3.000	0	0	0	0	0	36.000	
70	53	w	2	56	2	600	647	600	616	34	40	38	36	39	38	12	6.000	0	0	0	0	0	72.000	
71	72	m	7	6	1	840	882	887	870	35	35	39	35	37	36	12	4.000	0	0	0	0	0	48.000	
72	30	m	1	33	1	2.046	1.685	1.717	1.816	42	38	36	41	37	39	12	6.000	0	0	0	0	0	72.000	
73	61	m	1	18	0	612	634	634	626	38	37	38	37	38	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	72	m	7	6	1	216	---	---	103	34	37	38	37	36	36	6	8.000	0	0	0	0	0	48.000	
75	70	w	4	20	3	540	518	632	584	38	34	32	37	34	36	2	12.000	10	4.000	0	0	0	64.000	
76	53	w	4	4	3	414	---	---	414	38	37	37	37	34	37	5	6.000	0	0	0	0	0	30.000	

4. Diskussion

Ein funktionsfähiger Shunt ist die vordringliche Voraussetzung für eine lang anhaltende Rehabilitation der Haemodialysepatienten. Das Feld der Anlagemöglichkeiten erstreckt sich über Shunts aus biologischen Materialien, wie autologe oder allogene Venen, Umbilicalvenen, der A. carotis von Rindern oder synthetische Materialien, wie Polytetrafluoroethylene (PTFE) oder Dracon. 1966 wurde die Cimino Fistel entwickelt, welche heute erste Wahl bei der Anlage eines Shunts ist [36]. Dabei wird eine Arterie vorzugsweise die Arteria radialis mit einer Vene des Unterarms anastomosiert.

Doch jeder Shunt hat ein Risiko für teilweise lebensbedrohliche Komplikationen. Hierbei handelt es sich um inadäquaten Fluß mit ineffektiver Dialysebehandlung, zu hohe Flußvolumen mit der Gefahr der Linksherzinsuffizienz, Thrombose mit Verschuß des Gefäßzuganges, venöse Hypertension im abhängigen Extremitätenbereich, Aneurysmen, Ischaemie distal des Shunts und Punktionsprobleme.

Neben kardio und cerebrovasculären Komplikationen sind Shunt bedingte Komplikationen häufige Ursache für stationäre Krankenhausaufenthalte von terminal niereninsuffizienten Patienten [35,38]. Zudem wird der Patient bei einer Fistelneuanlage einem Operationsrisiko ausgesetzt. Besarab et al. [3] beschrieb, daß ein Viertel der Krankenhausaufenthalte von Dialysepatienten durch Shuntkomplikationen verursacht werden und mit einer mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer von 5 - 6 Tagen vergesellschaftet sind.

Der Gefäßchirurg hat bei der operativen Anlage der Cimino Fistel einen erheblichen Einfluß auf den Erfolg einer funktionierenden Arterio – Venösen (AV) Fistel [39].

Den Ursachen der Shuntkomplikationen wurde in zahlreichen Studien nachgegangen. Aus den Untersuchungen wurden die differenten Komplikationsraten der verschiedenen Shuntarten deutlich. Zumeist wurden in den Studien die Shuntverschlüsse von endogenen Fisteln mit synthetischen Shunts verglichen, wobei die Vorteile längere Funktionsdauer und geringere Verschußrate bei den Cimino Fisteln deutlich hervortraten.

Zibari et al. [55] resultierten, daß PTFE Shunts eine signifikant höhere Thrombose- rate, Infektionsrate, mehr pseudoaneurysmatische Formationen und eine signifikant niedrigere Funktionsdauer aufwiesen im Vergleich zu Cimino Fisteln.

17 Thromosen bei 160 Cimino Fisteln (11 %) standen und 93 Thromosen bei 126 PTFE Shunts gegenüber (74 %). Die durchschnittliche Fistelfunktionsdauer betrug bei den Cimino Fisteln 2.85 Jahre, wobei Handgelenkfisteln eine längere Funktions- dauer aufwiesen als Ellenbogenfisteln. Die Funktionsdauer der PTFE Shunt lag dagegen nur bei 1.9 Jahren.

Die AV Fistel, die erst nach einer Reifungszeit nach Anlage von 30 Tagen oder mehr erstmalig für die Dialyse verwendet wird, hat ein signifikant niedrigeres Fistel- thromboserisiko nach Aussage von Culp et al. [9] und Rodriguez et al. [42]. Ein Zusammenhang der deutlich höheren Komplikationsraten von PTFE Shunts in Abhängigkeit von der Reifungszeit wurden in der prospektiven Studie von Culp et al. [9] nicht gefunden. Die Thromboserate der AV Fisteln lag mit 34,2 % niedriger als die Verschlußrate der PTFE Shunts mit 55,8 % pro Jahr.

Winsett et al. [53], Kherlakin et al. [24] und Churchill et al. [8] zeigten in ihren Untersuchungen eine Thromboserate von 3 - 17 % für endogene Fisteln entgegen einer Thromboserate von 21 – 64 % für PTFE Grafts. Weitere Studien [2,31,49,50,52] bestätigten diese Ergebnisse.

In dem Leitfaden der NFK – DOQI [36] wird die AV Fistel im Bereich des Unterarmes als Shuntanlage der ersten Wahl empfohlen. Miller et-al. [32] halten dieser Empfehlung einer Fistelthromboserate von 47 % entgegen. Die erhöhte Fistel- thromboserate im Gegensatz zu früheren Daten wird mit höheren comorbiden Erkrankungen der Patienten und geringerer Selektion der Patienten für die Hämodialyse erklärt.

Für den Patienten ist die erheblich niedrigere Inzidenz für Shuntkomplikationen und eine längere Funktionsdauer der AV Fisteln gegenüber anderen Shuntarten über- lebenswichtig. Das zunehmende Vorkommen von älteren Patienten mit vermehrter Arteriosklerose erschweren die Anlage einer AV Fistel aufgrund unzureichender Gefäßverhältnisse [54]. Zudem sind die Neuanlagen von AV Fisteln aufgrund anatomischer Gegebenheiten chirurgisch quantitativ begrenzt.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit Cimino Fistel im Unterarmbereich als permanenten Gefäßzugang aufgenommen um Störeinflüsse, welche durch die Shuntart bedingt sind zu vermeiden.

Eine wesentliche Verbesserung der Therapie terminal niereninsuffizienter Patienten wurde durch die Möglichkeit einer Behandlung der renalen Anämie erzielt.

Die renale Anämie ist eine normochrome, normozytäre, hyporegeneratorische Anämie, die sich im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz entwickelt. Als Hauptursache gilt ein Erythropoetinmangel durch rückläufige Erythropoetinproduktion der erkrankten Nieren. Die Nebenursachen werden in der Hämolyse infolge verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten, die geringe Effektivität der Erythrozytenproduktion durch induzierte Stoffwechselstörungen und markdepressive Urämiegifte, Blutverluste z. B. durch die Hämodialyse und Hydrämie gesehen. Den großen Fortschritt in der Behandlung terminal niereninsuffizienter Patienten stellte die Einführung der Therapie mit rekombinantem humanen Erythropoetin (Epo) dar. Der Anstieg der Erythropoese führt zu einer Anhebung der Hämatokrit und Hämoglobinwerte, so daß Transfusionen [11] nur noch selten notwendig sind. Damit kann auch das transfusionsbedingte Infektionsrisiko für Hepatitis B und C und HIV, sowie Entwicklung einer Hämosiderose [11], nichthämolytische und hämolytische Transfusionsreaktionen vermieden werden. Ein weiterer positiver Effekt ist die Reversibilität von myocardialer Ischämie und Kardiomegalie unter der Epo Therapie. Für den Patienten entscheidend wichtig ist die Verbesserung im Gesundheitsstatus und der Lebensqualität [10,11] und Verminderung der Mortalität [36].

Auf der Grundlage multipler Erfahrungen und Studien wurde eine Empfehlung zur Diagnostik und Behandlung der Anämie bei chronisch niereninsuffizienter Patienten von der National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF – DOQI) 1997 [36] veröffentlicht. Ein Ziel Hämatokrit wird von 30 – 36 % (Hämoglobin 11 – 12 g/dl) und eine Transferrinsättigung >20 % mit einem Eisenspiegel von > 100 ug/dl empfohlen. Der subcutane Epo Bedarf zur Erreichung und Stabilisierung des Ziel –Hämatokrits ist geringer als bei der intravenösen Applikation [13,22,23,36,47], wobei ausreichende Eisenspiegel als Grundlage erforderlich sind.

Zum Beginn einer Behandlung mit Erythropoetin wird subcutan eine Dosis von 80 – 120 U/kg/Woche (zumeist 6000 U/Woche) und intravenös eine Dosis von 120 – 180

U/kg/Woche (zumeist 9000 U/Woche) in 2 –3 Portionen/Woche für den Erwachsenen empfohlen [36].

Als Nebenwirkungen der Epo Behandlung werden das Neuauftreten und die Verschlechterung einer bestehenden arteriellen Hypertonie und eine Erhöhung der Fistelthromboserate angegeben [5,11]. In der Literatur werden in multiplen Studien die Zusammenhänge mit einer Erhöhung der Thromboserate, sowie deren möglichen Ursachen kontrovers diskutiert.

In der prospektiven Studie mit 63 Patienten von Tang et al. [49] wurde im Vergleich der Gruppe mit Fistelthrombose und den Patienten ohne Komplikation kein Zusammenhang mit einer erhöhten Verschußrate unter der Epo Therapie bei ansteigenden Hämatokritwerten festgestellt. Differenziert analysiert wurde der Hämatokritwert vor der Epo Therapie, der Anteil der Patienten, welche den angestrebten Ziel Hämatokrit zwischen 30 - 33 % erreichten und den benötigten Zeitraum bis zum Erreichen des Ziel Hämokrits. Unterschiede im Vergleich der Gruppen konnten in dieser Studie nicht dargestellt werden.

Auch die multicenter clinical trial [11] ermittelte keinen Unterschied der Fistelthromboserate zwischen Patienten unter Therapie mit Epo (0,3 Thrombosen/ Patientenjahr bei 333 Patienten) und Patienten ohne Epo (0,5 Thrombosen / Patientenjahr bei 1.111 Patienten). Die meisten Thrombektomien wurden nach der Untersuchung von Standage et al. [46] bei Patienten im Zeitraum vor Beginn der Epo Therapie durchgeführt. Eine Studie von Besareb et al. [3] mit 79 Hämodialysepatienten über 5 Jahre belegte sogar eine Abnahme der Thromboserate von 0.06 zu 0.03 Thrombosen / Patientenmonat, wobei in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraum die Patienten mit Epo therapiert wurden. Es gab kaum Unterschied zwischen den behandelten (37.5 %) im Vergleich mit den nicht Epo therapierten (45.6 % im Jahr) Patienten im Bezug auf das Thromboserisiko. Auch Culp et al. [9] konnten keinen negativen Einfluß der Epo Behandlung, sondern ein abnehmendes Shuntthromboserisiko bei ansteigendem Hämatokrit aufzeigen.

Dagegen wurde ein signifikanter Anstieg der Fistelthrombosen bei Epo therapierten Patienten dosisabhängig in der Untersuchung der Canadian Erythropoetin Study Group [5] angegeben. 10 % Thrombosen in der niedrig dosierten Epo Gruppe und

18,4 % in der hoch dosierten Epo Gruppe standen 2,5 % Thrombosen in der Placebo Gruppe gegenüber.

Dy et al. [10] beschrieb, daß 12 Monate nach dem Beginn der Epo Therapie bei 46 Patienten charakterisiert war durch einen Anstieg von 0,073 zu 0,132 Thrombosen pro Patienten Monat bei einem Hämatokrit Anstieg von 23,7 % zu 28,8 % im Vergleich zum Zeitraum vor der Epo Therapie. Weitere Studien [10,46] beschrieben ebenfalls ein erhöhtes Thromboserisiko unter der Therapie mit Epo.

Bei Patienten bedingt ein Anstieg des Hämatokrits unter der Epo Therapie einen Anstieg der Blutviskosität und des peripheren Gefäßwiderstandes [10,26,46], aber der Bereich der Blutviskosität liegt meist beträchtlich niedriger als bei gesunden Menschen [46,48]. Johnson et al. [20] und Gordge et al. [15] beschrieben einen proportionalen Anstieg der Viskosität bei ansteigenden Hämatokritwerten. Die Schlußfolgerung liegt nahe, daß durch einen steigenden Hämatokrit und der damit verursachten Viskositätserhöhung eine Strömungsverlangsamung mit negativem Effekt auf die Shunthämodynamik bis zum Fistelverschluß bedingt sein kann.

In der vorliegenden Studie, bei der 11 Patienten im Beobachtungszeitraum von einem Jahr eine Shuntthrombose erlitten, zeigte sich kein Zusammenhang der spontanen Fistelthrombose mit einem erhöhten Hämatokritwert. Der durchschnittliche Hämatokrit der Patienten mit Fistelverschluß zeigte mit 36 % keine Abweichung vom mittleren Hämatokrit des gesamten Patientenkollektives. Hämatokritänderungen im Beobachtungszeitraum der Patienten ergaben ebenfalls keinen signifikanten Einfluß auf das Fistelvolumen. Damit konnte in der Analyse der hämodynamischen Effekte bei differenten Hämatokritwerten der vermutete, negative Einfluß auf die Shunt Hämodynamik durch steigende Hämatokritwerte nicht nachgewiesen werden.

In der Literatur werden neben der Viskositätserhöhung durch steigende Hämatokritwerte weitere Ursachen für Fistelthrombosen unter der Therapie mit Epo erwogen.

Moia et al. [33] beschrieben, daß die Fistelfunktion positiv beeinflusst werden kann durch die renale Anämie, den natürlichen Zustand milder Antikoagulation bei chronischer Niereninsuffizienz und der verlängerten Blutungszeit und den reduzierten Plättchenadhäsionen am arteriellen Endothelium. Die Behauptung für Epo induzierte Fistelthrombosen stützen sich auf der Normalisierung der Blutungszeit [13,33],

Anstieg der Plättchenzahl [33], Veränderung der Plättchenfunktion [13,33], Reduzierung von Protein C und S [10, 26] und die Entwicklung einer Hyperfibrinogenämie [26, 46]. Obgleich ein leichter Anstieg der Plättchenzahl bei Beginn der Epo Therapie beschrieben wurde, zeigte sich im Verlauf nach Erreichen eines akzeptablen Hämatokrits und einer Reduzierung der Epo Dosierung eine Normalisierung der Plättchenzahl auf Werte vor der Therapie. Zudem beschrieb Moia et al. [33] im Verlauf eine Normalisierung des initial geringen Plättchenadhäsionsanstieg an das Subendothelium bei den meisten Patienten.

Erhöhte mikrozirkulatorische Parameter, durch die Epo Therapie verursacht, assoziieren eine Hämostase. Es ist unklar ob dadurch klinisch Fistelthrombosen hervorgerufen werden.

Mögliche Ursachen einer erhöhten Fistelthromboseneigung durch einen Mangel von Protein S und C , die Faktor V Leiden Mutation, sowie das Antiphospholipidsyndrom waren zum Beginn der Studie noch nicht bekannt, bzw. nicht etabliert, so daß hierzu keine Daten erfaßt und analysiert wurden.

In der Gruppe der Patienten mit Fistelverschluß wurden keine Abhängigkeit von ansteigender oder abnehmender Epo Dosierung erkennbar. 63 % der Fistelverschlußpatienten erhielten eine konstante Epo Dosis im Beobachtungszeitraum und nur bei einem Patienten mit Fistelverschluß wurde im Verlauf die Epo Dosierung erhöht. Die Analyse der Epo Dosis zeigte ebenfalls keine signifikanten Auffälligkeiten in Beziehung zum Fistelvolumen im Beobachtungszeitraum. In dieser Studie konnte daher eine Beziehung der Fistelverschlüsse oder der Fistelfluß Hämodynamik weder zur Epo Dosis noch zu Dosis Modifikationen abgeleitet werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß Änderungen im Gerinnungsstatus oder der Mikrozirkulation unter der Epo Therapie bei einigen Patienten Thrombosen prädisponiert können.

Die Studie von Standage et al. [46] analysierte den Epo Effekt dosisabhängig und unabhängig bei 64 Patienten mit PTFE Shunt unter Epo Therapie, um der Frage einer erhöhten Thromboserate auf den Grund zu gehen. Das Kollektiv wurde nach Höhe der Epo Dosis eingeteilt in Gruppe I (23 Patienten) < 2000 U / Infusion (< 6000 U / Woche) , Gruppe II (27) 2000 - 3.500 U / Infusion (6000 - 10500 U / Woche) und Gruppe III (14) > 3500 U / Infusion(> 10500 U / Woche).

Hier konnte kein signifikanter Effekt der Epo Therapie gefunden werden. Die meisten Thrombektomien mußten in der Gruppe I vor der Epo Therapie durchgeführt werden. In der dosisabhängigen Analyse wurden keine Auswirkungen des Alters, der Dialyse-dauer und des mittleren Fistelflußvolumens in den Gruppen ermittelt. Allerdings wurde aus der Untersuchung wegen einem hohen Männer Anteil in der Gruppe III mit hoher Epo Dosis und dem geringsten Hämatokritanstieg eine Resistenz bei Männern gegenüber dem erythropoetischen Effekt geschlossen.

Einen erhöhten Anteil der Männer in der hoch Dosis Gruppe von > 12000 U / Woche konnte in der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen werden. Eine Korrelation des Geschlechts der Patienten zum Hämatokrit oder der Epo Dosis fand sich nicht.

Insgesamt 481 Patienten mit PTFE Shunt (173 Patienten mit und 308 Patienten ohne EPO Therapie) wurden in der retrospektiven Studie von Martino et al. [30] analysiert. Epo wurde während der Dialyse intravenös gegeben mit einem Zielhämatokrit zwischen 33 – 38 %. In der Kontrollgruppe (mittlerer Hämatokrit 23 %) kam es bei 31 % der Patienten zu Shuntthrombosen und 26 % bei den Patienten mit Epo Therapie (mittlerer Hämatokrit 34 %), so daß keine Zunahme der Fistelthrombosen durch die Epo Therapie, sondern eine Verbesserung der Fistellebensdauer von 10 % ermittelt wurde.

Wang et al. [52] konnten einen signifikanten Zusammenhang der Häufigkeit von PTFE Shuntthrombosen mit einem Shuntflußvolumen kleiner 500 ml/ml ermitteln.

In dieser Studie von 131 Patienten wurden 63 AV Fisteln und 68 PTFE Shunts über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht. Neben der im Vergleich zu AV Fisteln höheren Thromboserate von PTFE Shunts (5,6 mal höhere Thromboserate) konnte ein signifikant geringeres Flußvolumen in der Gruppe der Patienten mit PTFE Shuntthrombose dargestellt werden. Ein zunehmendes Thromboserisiko wurde bei abnehmenden Fistelflußvolumen abgeleitet, so daß ein 42,1%iges Risiko für eine Shuntthrombose in den folgenden 8 Wochen nach der Shuntvolumenbestimmung bei einem Shuntvolumen kleiner 500 ml assoziiert ist. In der Analyse der AV Fisteln konnte ein signifikanter Zusammenhang eines niedrigen Flußvolumens mit einer erhöhten Fistelthromboserate nicht korreliert werden. Allerdings zeigten von 6 Patienten mit einer Fistelthrombose 4 Patienten ein Flußvolumen kleiner 500 ml/min. Ein Patient mit Fistelthrombose wies ein Flußvolumen von 500 – 800 ml/min und ein

Patient ein Flußvolumen von 800 – 1100 ml/min auf. Da viele Patienten mit AV Fisteln ohne Fistelthrombose ebenfalls ein kleines Fistelflußvolumen hatten, wurde insgesamt von den Autoren geschlossen, daß lediglich das Risiko für eine Fistelthrombose kleiner ist bei einem Flußvolumen größer 800 ml/min.

Auch andere Autoren haben den Zusammenhang von niedrigen Flußvolumina mit PTFE Shuntthrombosen beschrieben [31]. Sands et al [44] beschrieben eine 82,9 %ige Thromboserate in 6 Monaten bei einem Shuntvolumen von kleiner 800 ml/ml.

Auch Lindsay et al [29] berichten über einen PTFE Shuntverschluß von 71 % der Patienten mit einem Shuntvolumen kleiner 500 ml/min in einem Zeitraum von 8 Monaten.

In der Studie von Bay et al [2] wurden 2792 Patienten eingeschlossen, wobei 26% der Patienten eine AV Fistel und 69 % einen PTFE Shunt und 5% einen Shunt aus anderem Material aufwiesen und wurden mind. 6 Monate oder bis zum Auftreten einer Shuntkomplikation untersucht. 23,5 % der Patienten erlitten einen Shuntverschluß. Am signifikantesten zeigte sich das abnehmende Shuntvolumen gemessen durch Farbdopplersonographische Messung bei PTFE Shuntverschlüssen. Das relative Risiko steigt um 40% für einen PTFE Shuntverschluß, wenn das Shuntvolumen unter 500 ml/min sinkt und verdoppelt sich bei einem Shuntvolumen kleiner 300 ml/min, wobei der Grad der gefundenen Stenose keine Korrelation zum Shuntverschluß zeigte. Für AV Fisteln konnte ein signifikanter Zusammenhang von Fistelverschlüssen in Abhängigkeit zum Fistelflußvolumen nicht gefunden werden. Hier lag der mittlere Fistelfluß bei 300 – 500 ml/min, wobei der Meßpunkt zur Farbdopplersonographischen Flußmessung im Protokoll nicht festgelegt war. Daher können nach Aussage der Autoren möglicherweise die Flußvolumina, z.B. durch Flußmessung zu weit entfernt von der Fistel durch Kollateralflüsse falsch niedrig gemessen worden sein. Die Zuverlässigkeit der Flußvolumenbestimmung ist gering, wenn die Messung nicht an einem definiertem Meßpunkt erfolgt.

In unserer Studie lag das durchschnittliche Fistelvolumen bei 859 ml/min und wurde an einem festgelegten Gefäßbereich, in der Art. brachialis bestimmt. Bei den Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum ein Fistelverschluß auftrat zeigte sich ein signifikant niedrigerer Fistelfluß, welcher bei durchschnittlich 439 ml/min lag. Bei

Patienten mit primär niedrigem Fistelflußvolumen ist daher mit einem erhöhten Fistelverschlußrisiko zu rechnen.

Weitere klinische Variablen wurden versucht mit negativen hämodynamischen Einflüssen und einem erhöhten Thromboserisiko zu korrelieren.

Durch fortschreitendes Alter des Gefäßsystems der Patienten ist ein zunehmender Elastizitätsverlust und Arteriosklerose in multipler Ausprägung verbunden, worüber hämodynamische Effekte verbunden sein können.

Das durchschnittliche Alter des untersuchten Kollektives lag bei 48 Jahre. In der Analyse des Alters der Patienten konnte kein Zusammenhang zum Fistelvolumen ermittelt werden. Das Alter der Patienten konnte zudem nicht als Faktor für eine erhöhte Thromboserate der Fisteln angezeigt werden. In der Literatur wird meist über keinen erkennbaren Einfluß des Alters auf die Komplikationsraten der Fisteln berichtet [2,17,39,41,50,52,55] obwohl einige Untersucher meinen, daß ältere Patienten nicht über geeignete Gefäße verfügen um eine erfolgreiche AV Fistel anzulegen und eine komplikationslose Dialyse durchzuführen, insbesondere im Zusammenhang mit Diabetes mellitus.

Lin et al. [28] beschreiben ein signifikant niedrigeres Fistelflußvolumen in den farbduplexsonographischen Messungen von Patienten über 65 Jahre, aber ohne signifikant erhöhte Fistelverschlußrate. Eine erhöhte Shuntverschlußrate wurde bei neu angelegten Fisteln von Patienten über 65 Jahren und bei Diabetikern ohne statistische Signifikanz gesehen. Dagegen konnte eine höhere Fistelverschlußrate von älteren Diabetikern signifikant dargestellt werden ($p = < 0,04$). Auch Tang et al. [49] beschrieb, daß die Patienten mit Fistelverschluß älter als die Patienten ohne Fistelverschluß waren, ohne daß dieses statistisch signifikant war. Dabei zeigte sich, daß die PTFE Shunt Patienten mit Fistelthrombose signifikant älter (über 50 Jahre) als Patienten mit endogener Fistel waren. Da die PTFE Shunts in der Fistelverschlußgruppe mit 21 von 25 eindeutig vorherrschten muß die Tendenz für eine erhöhtes Alter der Patienten mit Fistelverschluß auf den Einfluß der PTFE Shunts zurückgeführt werden. Auch in der Studie von Grapsa et al. [17] wurden insgesamt 149 Patienten über 6 – 242 Monate mit AV Fistel und PTFE Shunts auf die Shuntthromboserate in Korrelation zum Alter untersucht. Hier zeigte sich kein Einfluß des Alters der Patienten

auf die Shuntthromboserate. Auf den Einfluß eines Diabetes mellitus wurde in dieser Studie nicht eingegangen.

Die Frauen zeigten in unserer Studie ein signifikant, niedrigeres Flußvolumen von durchschnittlich 627 ml/min gegenüber den Männern von 1003 ml/min.

Aufgrund der geringeren Körperoberfläche und dem niedrigeren Herzzeitvolumen von Frauen ist dies zu erklären. Da sich mit einem niedrigerem Fistelfluß im Gesamtdurchschnitt eine signifikante Korrelation mit einem Fistelverschluß in der Analyse ergeben hat, wäre eine höhere Fistelthromboserate bei Frauen durch das niedrigere Fistelvolumen abzuleiten. Dieses konnte sich aber in der Analyse nicht bestätigen. Auf das Fistelflußverhalten im Verlauf oder einen Fistelverschluß hatte das Geschlecht des Patienten keinen entscheidenden Einfluß.

Auch in den Untersuchungen von Reilly et al. [41], Zibari et al. [55] und Prischl et al. [39] fanden Shuntkomplikationen keine Korrelation zum Geschlecht der Patienten. Dagegen beschreiben Rogdriguez et al. [42] ein erhöhtes Fistelverschlußrisiko für Frauen in einer retrospektiven Studie.

Als entscheidender Faktor für den Fistelfluß ist der Blutdruck anzusehen. Daher ist die Beziehung zwischen arterieller Hypertonie und Fistelfluß besonders interessant.

Bei Patienten mit schwerer arteriellen Hypertonie im anastomosennahen Fistelvenensegment sind vermehrt Intimaproliferationen duplexsonographisch zu beobachten, die zu spontanen Thrombosen prädisponieren können. Einer Epo Therapie wird das Verursachen einer arteriellen Hypertonie und eine Verschlechterung einer bestehenden arteriellen Hypertonie als Nebenwirkung zugeschrieben [5,11,48]. Über diesen Nebeneffekt könnte ein Einfluß der Epo Therapie auf die Hämodynamik der Fistel bestehen.

Ein signifikanter Zusammenhang des Fistelvolumens im Beobachtungszeitraum oder der Patienten mit Fistelverschluß zur arteriellen Hypertonie konnte aber nicht aufgezeigt werden. Zibari et al. [55] konnten gleichfalls keine Korrelation der arteriellen Hypertonie zu Shuntkomplikationen nachweisen.

Ein Zusammenhang zum Fistelflußverhalten konnte ebenfalls nicht mit der Dialyse-dauer der Patienten gezeigt werden. Ein Einfluß der Dialysedauer fand sich auch im

Hinblick auf die Fistelverschußrate nicht, welches sich mit den Ergebnissen der Studie von Tang et al. [49] deckt. Studien aufgrund einer erhöhten Fistelthromboserate von neu angelegten AV – Fistel haben gezeigt, daß die AV - Fisteln ohne Reifungszeit von min. 30 Tagen, bevor sie zur Dialyse verwendet werden, eine höhere Thromboserate haben [9,42].

Feldmann et al. [12] berichteten über höhere Krankenhausaufenthalte aufgrund Shuntkomplikationen von Diabetikern. Aman et al. [50] beschrieben, daß Diabetiker ein größeres Risiko für Fistelkomplikationen und eine geringere Überlebensdauer haben. Auch Tang et al. [49] konnte in der untersuchten Gruppe mit Fistelverschuß eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit diabetischer Nephropathie verzeichnen. Das zunehmendes Alter und Diabetes mellitus ein zeitabhängiger Risikofaktor sind ergab die Studie von Prischl et al. [39]. Dagegen konnten Troidoir et al. [50], Zibari et al. [55], Bay et al. [2] und Wang et al. [52] keine Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Shuntkomplikationen ermitteln.

Es zeigte sich sich eine signifikante Korrelation des Diabetes mellitus bei den Patienten mit Fistelverschuß. Bei 5 der 11 Patienten in der Fistelverschußgruppe lag eine diabetische Nephropathie als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz zu Grunde. Der Effekt des Diabetes mellitus in Form der Mikro und Makroangiopathie ist ein denkbarer Faktor für einen Fistelverschuß. Einen Einfluß der diabetischen Nephropathie auf das Flußvolumen oder auf die Fistelvolumen Dynamik konnte aber nicht nachgewiesen werden.

Da Frauen in der Analyse einen signifikant niedrigeren Fistelfluß aufwiesen, wurde eine weiterführende Analyse des Geschlechts der Diabetiker mit Fistelverschuß vorgenommen. Hier zeigte sich kein Zusammenhang. Andere Ursachen für die terminal Niereninsuffizienz der Patienten nahmen keinen Einfluß auf die in der Studie ausgewerteten Parameter.

In dem Patientenkollektiv kam es bei 11 Patienten (14%) im gesamten Beobachtungszeitraum zu spontanen Fistelthrombosen, wobei sich kein Zusammenhang mit dem Hämatokrit oder der Epo Dosis zeigte. Bei den Patienten mit Fistelverschuß zeigte sich aber ein signifikant niedrigeres Fistelflußvolumen und ein Zusammenhang zum Diabetes mellitus. Bei Frauen zeigte sich ein signifikant niedrigerer Fistelfluß, aber ohne einen Fistelverschuß zu bedingen. Alter,

pathologisches Blutdruckverhalten, Dialysedauer konnten nicht als wesentliche Faktoren für einen Fistelverschluß nachgewiesen werden.

Mit einer Fistelverschlußrate von 14% liegt das Kollektiv im gleichen Fistelkomplikationsbereich wie in der Zeit vor der Epo Therapie Ära. Churchill et al. [8] beschrieb eine Thromboserate von 14,4 - 18,4 %pro Jahr ohne Epo Therapie. Zibari et al. [55], Winsett et al. [53] und Kherlakin et al. [24] ermittelten eine Thromboserate der endogenen Fisteln ohne Epo Therapie von 3 - 17%.

Aus der hier vorliegenden Analyse wurde daher gefolgert, daß die Therapie mit Epo und der damit bedingte Hämatokrit keine erhöhte Inzidenz von Shuntkomplikationen induziert. Bei Diabetikern liegt ein erhöhtes Fistelverschlußrisiko vor. Eine optimale Blutzuckerstoffwechselführung ist notwendig, um negative Gefäßveränderungen zu vermeiden, bzw. zu verzögern. Für das signifikant niedrigere Fistelflußvolumen bei den Patienten mit Fistelverschluß können anatomisch, bzw. chirurgische Gegebenheiten als Ursache für die Fistelverschlüsse mitverantwortlich gemacht werden.

Das günstigste Flußvolumen für den Patienten muß individuell bestimmt werden, wobei ein Flußvolumen zwischen 500 und 1300 ml/min anzustreben ist. Eine Duplexsonographische Untersuchung gehört zur routinemäßigen Untersuchung.

5. Zusammenfassung

Neben akuten cardio und cerebrovasculären Erkrankungen sind die Komplikationen des Hämodialyseseshunts die häufigste Ursache für stationäre Krankenhausaufenthalte der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Ein funktionsfähiger Cimino Shunt ist die vordringliche Voraussetzung für eine lang anhaltende Rehabilitation der Dialyse Patienten. Der allgemein nephrologisch akzeptierten Therapie der renalen Anämie mit humanem rekombinant hergestellten Erythropoetin (Epo) und dem dadurch bewirkten Hämatokritanstieg steht der Verdacht eines erhöhten Fistelthromboserisikos gegenüber. Ob die berichtete erhöhte Inzidenz von Fistelthrombosen auf eine gestörte Hämorheologie bei steigendem Hämatokrit, auf eine Epo bedingte negative Beeinflussung des arteriellen Blutdruckverhaltens oder auf andere Epo Wirkungen zurückgeführt werden muß ist ungeklärt. Bei 76 Hämodialysepatienten wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten verlaufs-begleitend und abschließend nach einem Jahr die Ciminoshunthämodynamik duplexsonographisch quantifiziert und mit klinischen Variablen einschließlich Hämatokrit, Epo - Dosis und arterielle Hypertonie korreliert. In dem Beobachtungs-zeitraum ließ sich kein Zusammenhang des Hämatokrits oder der Epo - Dosis zur Hämodynamik des Fistelvolumens nachweisen.

Der mittlere Fistelfluß betrug 859 ± 515 ml/min (min. 224 - max. 2557 ml/min). Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen Fistelverschluß erlitten, wiesen ein signifikant niedrigeres Fistelflußvolumen auf. Während sich zwischen Alter, Dialysedauer und arterieller Hypertonie und der Höhe des Fistelflusses keine Abhängigkeit ergab, fand sich bei Frauen ein signifikant niedriger Fistelfluß mit 627 ml/min gegenüber Männern, ohne Einfluß auf Fistelthromboserate zu nehmen.

Bei 11 (14%) Patienten kam es zu spontanen Fistelthrombosen, wobei ein signifikanter Anteil der Patienten eine diabetische Nephropathie als Ursache der Niereninsuffizienz hatten. Aufgrund des niedrigeren Fistelvolumen dieser Patienten sind anatomische Ursachen für die Fistelverschlüsse naheliegend. Erhöhte Hämatokritwerte, ein pathologisches Blutdruckverhalten oder erhöhte Epo - Dosen ließen sich nicht als mögliche Ursachen verifizieren.

Während eine erhöhte Inzidenz von Shuntkomplikationen unter Epo - Therapie, sowie eine negative Beeinflussung der Shunthämodynamik nicht nachzuweisen war, kann ein Diabetes mellitus Fistelkomplikationen prädisponieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Basseau F, Grenier N, Trillaud H, Douws C, Saint – Amon A, de Precigout V, Combe C
Volume Flow Measurement in Hemodialysis Shunts Using Time Domain Correlation.
J Ultrasound Med 18: 177 – 183, 1999
2. Bay WH; Henry ML; Lazarus JM; Lew NL; Ling J; Lowrie EG
Predicting hemodialysis access failure with color flow Doppler ultrasound.
Am J Nephrol (Switzerland), 1998, 18 (4) p 296 – 304
3. Besarab A, Medina F, Musial E., Picarello N, Michael H
Recombinant Human Erythropoetin Does Not Increase Clotting in Vascular Accesses.
ASAIO Trans 1990; 36: M 749 – 53
4. Brescia MJ, Cimino JE
Chronic hemodialysis using venipuncture and surgically created arterious fistula.
N Engl J Med 1966; 275: 1089 – 92
5. Canadian Erythropoetin Study Group
Association between recombinant human erythropoetin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. BMJ 1990; 300 : 573 - 8
6. Casati St, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M, Poniceilli C
Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoetin in patients having heamodialysis. BMJ 1987; 295 : 1017 – 20
7. Cases A, Escolar G, Reverter JC
Recombinant human erythropoetin treatment improves platelet funktion in uraemic patiets. Kidney Int, 1992; 42: 668 – 672
8. Churchill DN Taylor DW, Cook RJ
Canadian hemodialysis morbidity study. Am J Kidney Dis 19: 214 - 234, 1992
9. Culp K; Flanigan M; Taylor L; Rothstein M
Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis (United States), Aug 1995, 26 (2) p 341 – 6
10. Dy GR, Bloom EJ, Ijelu G.K., Merritts GW, Kramer MS, Raja RM
Effects of recombinant human erythropoetin on vascular access.
ASAIO Trans 1991; 37: M 274 – 5

11. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Dowing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedmann EA, Graber SE, Haley NR, Korbet S, Krantz SB, Lundin AP, Nissenson AR, Ogden DA, Paganini EP, Rader B, Rutsky EA, Stivelman J, Stone WJ, Teschan P, Van Stone JC, Van Wyck DB, Zuckermann K, Adamson JW
Recombinant human erythropoetin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 111 : 992 - 1000
12. Feldmann HI, Held PJ, Hutchinson JT
Hemodialysis vascular access morbidity in the United States.
Kidney Int 1993; 43: 1091- 1096
13. Geet van C, Hauglustaine D, Verresen L, Vanrusselt M, Vermeylen J
Haemostatic Effects of Recombinant Human Erythropoetin in Chronic Haemodialysis Patients. *Thromb Haemost* 1989; 61: 117 – 21
14. Goodkin DA; Gimenez LF; Graber SE; Van Stone JC; Egrie JC; Okamoto DM
Hematocrit stability following intravenous versus subcutaneous administration of epoetin alfa to dialysis patients: a post hoc analysis.
Clin Nephrol (Germany), Jun 1999, 51 (6) p 367 – 72
15. Gordge MP, Leaker B, Patel A, Oviasu E, Cameron JS, Neild GH
Recombinant human erythropoetin shortens the uraemic bleeding time without causing intravascular haemostatic activation. *Thromb Res* 57: 171 - 182, 1990
16. Graf H, Watzinger U, Ludvik B, Wagner A, Höcker P, Zweymüller KK
Recombinant human erythropoetin as adjuvant treatment for autologous blood donation.
BMJ, 1990; 300: 1627 – 8
17. Grapsa EJ, Paraskevopoulos AP, Moutafis SP, Vourliotou AJ, Papadoyannakis NJ, Digenis GE, Zerefos NJ
Complications of vascular access in hemodialysis (HD)- aged vs adult patients.
Ger Nephrol and Urol 8 : 21 – 24, 1998
18. Grosser S, Kreymann KG, Thiele F, Gattig U, Bartscher U, Guthoff A, Daerr W, Raedler A, Greten H
Der klinische Stellenwert der Duplexsonographie bei der Beurteilung von Hämodialysefisteln.
Nieren und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 19, 3/1990, 114 – 125

19. Gutbertl M, Venz S, Kahl A, Ehrenstein T, Puls R, Hosten N, Frei U, Felix R
Flußquantifizierung in Hämodialysesesshunts mittels Phasenkontrast-
Magnetresonanzangiographie (PC – MRA) im Vergleich zur Duplexsonographie.
Fortschr. Röntgenstr. 169,2 (1998) 163n – 169
20. Johnson WJ, McCarthy JT, Yanagihara T, Osmundson PJ, Ilstrup DM, Jenson BM,
Bowie EJW
Effects of recombinant human erythropoetin on cerebral and cutaneous blood flow and
on blood coagulability. *Kidney International*, 1990; 38: 919 - 924
21. Kasulke RJ, Lichti EA, Kapsch DN, Silver D
Transcutaneous quantitation of arterial flow with ultrasound.
Ann. Surg. 195: 464 – 468 (1982)
22. Kaufman JS;
Subcutaneous erythropoietin therapy: efficacy and economic implications.
Am J Kidney Dis (United States), Dec 1998, 32 (Suppl 4) p S 147 – 51
23. Kaufman JS; Reda DJ, Fye C L, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG,
Vaamonde CA
Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis.
N Engl J Med 1998; 339: 578 – 83
24. Kherlakian GM, Roedersheimer LR
Comparison of autogenous fistula versus expanded polytetrafluoroethylene graft fistula
for angio access in hemodialysis. *Am J Surg* 152: 238 – 243, 1986
25. Koch KM
Klinische Nephrologie
Urban & Fischer, Auflage 2000, Seite 5
26. Koppensteiner R, Stockenhuber F, Jahn C, Bulcke P, Minar E, Ehringer H
Changes in determinants of blood rheology during treatment with hemodialysis and
recombinant human erythropoetin. *BMJ* 1990; 300: 1626 - 7
27. Landwehr P, Tschammler A, Höhmann M
Gefäßdiagnostik mit der farbcodierten Duplexsonographie.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 115 (1990), 343 – 351

28. Lin SL; Huang CH; Chen HS; Hsu WA; Yen CJ; Yen TS
Effects of age and diabetes on blood flow rate and primary outcome of newly created hemodialysis arteriovenous fistulas
Am J Nephrol (Switzerland), 1998, 18 (2) p96 – 100
29. Lindsay RM, Blake PG, Malek P, Posen G, Martin B, Bradfield E
Hemodialysis access blood flow rates can be measured by a differential conductivity technique and are predictive of access clotting.
Am J Kidney Dis 30: 475 – 482, 1997
30. Martino MA, Vogel KM, O'Brien SP, Kerstein MD,
Erythropoetin Therapy Improves Graft Patency With No Increased Incidence of Thrombosis Or Thrombophlebitis
J Am Coll Surg 1998; 187:616 – 619
31. May RE; Himmelfarb J; Yenicesu M; Knights S; Ikizler TA; Schulman G; Hernanz – Schulman M; Shyr Y; Hakim RM
Predictive measures of vascular access thrombosis: A prospective study.
Kidney Int (United States), Dec 1997, 52 (6) p 1656 – 62
32. Miller PE; Tolwani A; Luscly CP; Deierhoi MH; Bailey R; Redden DT; Allon M
Predictors of adequacy of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients.
Kidney Int 1999 Jul; 56 (1) : 275 – 80
33. Moia M, Vizzotto L., Cattaneo M, Mannucci PM, Casati St, Ponticelli C
Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoetin. Lancet 1987; 2: 1227 – 9
34. Möllmann M
Erythropoetin – Physiologie und Therapeutische Einsatzmöglichkeiten.
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther 27 (1992) 461 – 468
35. Neves PL, Sousa A, Bernado I, Anunciada A I, Pinto I, Bexiga I, Aniceto J, Amorim JP
Chronic haemodialysis for very old patients. Age Ageing, 1994; 23 (5): 356 - 9
36. NKF – DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative.
Am J Kidney Dis 1997 Oct; 30 (4 Suppl 3) : S 192 – 240

37. Passman MA, Criado E, Farber ma, Risley GL, Burnham CB, Marston WA, Burnham SJ, Keagy BA
Efficacy of color flow duplex imaging for proximal upper extremity venous outflow obstruktion in hemodialysis patients.
J Vasc Surg 1998; 28: 869 – 75
38. Porile JL, Richter MJ
Preservation of vascular access. Am Soc Nephrol. 1993 Oct; 4: 997 – 1003
39. Prischl FC, Kirchgatterer A, Brandstätter E, Wallner M, Baldinger C, Roithinger FX, Kramar R
Parameters of Prognostic Relevance to the Patency of Vascular Access in Hemodialysis Patients.
J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1613 – 1618
40. Redmond HP, Fitzgerald DE, Walker JF, Donohoe J
A non invasive method in the assessment of surgically created arteriovenous fistulae for uraemia. Eur J Vasc Surg 1, 311 - 314 (1987)
41. Reilly DT, Wood RFM, Bell PRF
Prospective study of dialysisfistulas: Problem patients and their treatment.
Br. J Surg. 1982; 69: 549 – 553
42. Rodriguez JA, Armadans L; Ferrer E; Olmos A; Codina S; Bartolome J; Borrellas J; Piera L
The function of permanent vascular access.
Nephrol Dial Trans 2000 Mar; 15 (3) : 402 – 8
43. Rodriguez Moran M, Rodriguez Rodriguez JM, Ramos Boyero M, Almazan Enriquez A, Ingelmo Morin A
Flow of Dialysis Fistulas. Nephron 40: 63 - 66 (1985)
44. Sands JJ, Young S, Miranda C
The Effekt of Doppler flow screening studies and elektive revisions on dialysis access failure ASAIO J 38: M524 – M527, 1992
45. Schäfer RM, Kürner B, Zech M, Krahn R, Heidland A
Treatment of the anemia of hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. Int J Artif Organs 1988; 11: 249 – 54

46. Standage BA, Schuman ES, Ackermann D, Gross GF, Ragsdale JW
Does the use of erythropoietin in hemodialysis patients increase dialysis graft thrombosis rates ?. *Am J Surg* 165: 650 - 654, 1993
47. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients
Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Eng J Med (United States)*, Aug 27 1998, 339(9) p 578 – 83
48. Sundal E, Kaeser U
Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoetin : safety and efficacy of one year`s treatment in a european multicenter study of 150 haemodialysis – dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 979 – 87
49. Tang IY, Vrahnos D, Valaitis D, Lau AH
Vascular Access Thrombosis During Recombinant Human Erythropoetin Therapy. *ASAIO* 1992; 38: M 528 - M 531
50. Tordoir JHM, Hoeneveld H, Eikelboom BC, Kitslaar PJEHM
The correlation between clinical and Duplex Ultrasound Parameters and the Development of Complications in arterio - venous fistulae for haemodialysis. *Eur J Vasc Surg* 4 (1990) 179 – 184
51. Uehlinger DE, Gotch FA, Sheiner LB
A pharmacodynamic model of erythropoetin therapy for uremic anemia. *Clin Pharmacol Ther*, 1992; 51 : 76 – 89
52. Wang E, Schneditz D, Nepomuceno C, Lavarias V, Martin K, Morris AT, Levin NW
Predictive Value of Access Blood Flow in Detecting Access Thrombosis
ASAIO Journal 1998; 44: M555 – M558
53. Winsett OE, Wolma FJ
Complications of vascular access for hemodialysis. *South Med J* 1985; 78: 513 – 7
54. Woods JD, Turenne MN, Strawderman RL, Young EW, Hirth RA, Port FK, Held PJ
Vascular access survival among incident hemodialysis patients in the Unites States. *Am J Kidney Dis* 30 : 50 – 57, 1997

55. Zibari GB, Rohr MS, Landreneau MD, Bridges RM, De Vault GA, Petty FH, Costley KJ, Brown ST, Mc Donald JC
Complications from permanent hemodialysis vascular access.
Surgery; 1986, 104: 681 – 686

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.G. Kreymann für die Überlassung des Themas und die Betreuung mit wertvollen Anregungen.

Bei den Duplexsonographischen Untersuchungen der Patienten und mit vielseitigen Anregungen hat mir Herr Dr. S. Grosser sehr geholfen und hilfreiche Unterstützung bei der Datenverarbeitung fand ich bei Herrn D. Clasen und Herrn Dr. M. Keuchel, wofür ich mich bedanken möchte.

Insbesondere meinen Eltern gilt mein herzlicher Dank für die stetige Unterstützung und Motivation.

Schließlich möchte ich mich bei allen namentlich nicht Genannten bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : Anja Breustedt
 Geburtsdatum : 20.07.1970
 Geburtsort : Hamburg

Schulbildung

1976 – 1980 Grundschole Röhmoorweg, Hamburg
 1980 – 1989 Julius - Leber - Schule, Hamburg
 19.05.1989 Abitur

Hochschulbildung

10/89 – 05/96 Studiengang Medizin, Universität Hamburg
 08.05.1996 Ärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeiten

07/96 – 01/98 Ärztin im Praktikum in der
 III. Med. Abteilung (Kardiologie und Pneumologie)
 von Herrn Prof. Dr. K. von Olshausen, AK Altona /
 Hamburg

08.01.1998 Approbation als Ärztin

01/98 – 03.01 Assistenzärztin in der
 I. Med. Abteilung (Gastroenterologie)
 von Herrn Prof. Dr. F. Hagenmüller, AK Altona / Hamburg

seit 04/01 Assistenzärztin in der
 III. Med. Abteilung (Kardiologie und Pneumologie)
 von Herrn Prof. Dr. K. von Olshausen, AK Altona /
 Hamburg

9. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als 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, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.