

Dialysator (Grundlagen)

D. Bundschu

Bei der Hämodialyse lassen sich die physikalischen Prinzipien Ultrafiltration, Diffusion und Konvektion vereinfachend getrennt betrachten. Osmotische Vorgänge spielen im Gegensatz zur Peritonealdialyse hier keine wesentliche Rolle und werden nicht besprochen.

Unter **ULTRAFILTRATION** versteht man die Bewegung von Wasser durch die semipermeable Membran infolge eines Druckgradienten. Die Wasserpermeabilität des Dialysators wird im Datenblatt mit dem sog. Ultrafiltrationskoeffizienten angegeben:

K_{UF} = Ultrafiltrationskoeffizient (ml/mmHg TMP/Stunde)

TMP = Transmembrandruck

K_{UF} unter 10 = "low flux"

K_{UF} über 10 = "high flux"

Der Ultrafiltrationskoeffizient gibt die stündliche Ultrafiltration in ml an, die pro mmHg Transmembrandruck (TMP) erzielt wird. Die Ermittlung erfolgt meist mit Rinderblut bei einem Hkt von 30 %.

In Deutschland nennt man einen Dialysator mit einem Ultrafiltrationskoeffizienten unter 10 vereinbarungsgemäß (abrechnungstechnisch bedingt) einen "low flux"-Dialysator, liegt der Ultrafiltrationskoeffizient über 10, spricht man von einem "high-flux"-Dialysator.

Bei den modernen Dialysegeräten mit gesteuerter Ultrafiltration stellt sich der für die Ultrafiltration (UF) erforderliche Transmembrandruck automatisch ein. Soll z.B. der Patient 1.000 ml stündlich abnehmen und wird ein Dialysator mit einem Ultrafiltrationskoeffizienten von 5 ml/mmHg/Stunde verwendet, so ist ein Transmembrandruck von 200 mmHg erforderlich:

$$TMP = UF / K_{UF} = 1000 / 5 \text{ mmHg} = 200 \text{ mmHg}$$

Dieser setzt sich zusammen aus dem aktuellen venösen Rücklaufdruck (z.B. 100 mmHg) und einem vom Dialysegerät dialysatseitig aufzubringenden Unterdruck (Sog), im Beispiel ebenfalls (minus) 100 mmHg.

$$\text{TMP} = \text{PV} - (-\text{PD}) = 100 + 100 \text{ mmHg}$$

Bei Anwendung eines high flux-Dialysators mit einem Ultrafiltrationskoeffizienten von 40 ml/mmHg TMP/Stunde würden demgegenüber bereits durch den vorgegebenen venösen Rücklaufdruck (100 mmHg) stündlich 4.000 ml ultrafiltriert, so dass dialysatseitig ein Gegendruck aufgewendet werden muss, um die Ultrafiltration zu begrenzen. Hierdurch kommt es im Dialysator zur sog. "Rückfiltration" (backfiltration) von Dialysat ins Blut, die umso stärker ist, je höher der UF-Koeffizient des Dialysators und je geringer die gewählte Ultrafiltrationsrate sind (Abb. 1).

Unter **DIFFUSION** versteht man die Bewegung gelöster Moleküle durch die semipermeable Membran infolge eines Konzentrationsgradienten vom Ort höherer

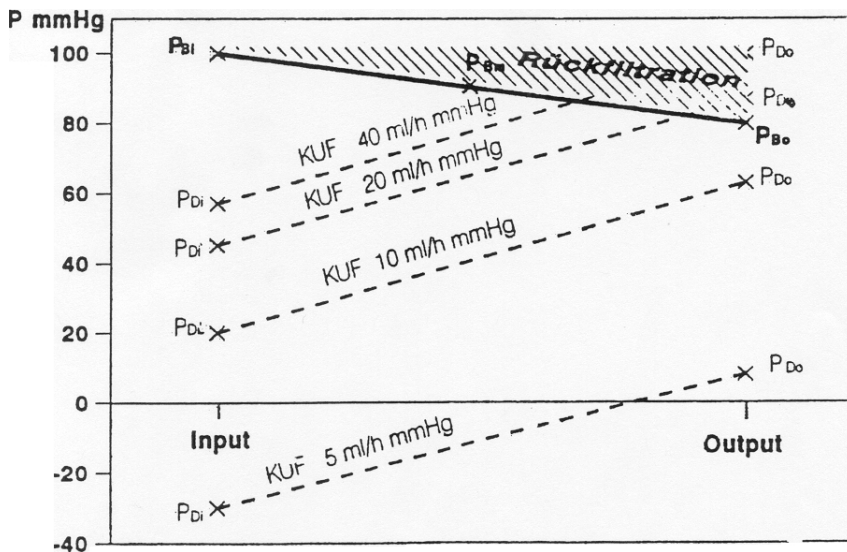


Abb. 1: Kalkulierte Druckverhältnisse für 4-stündige Dialyse mit 2000 ml Ultrafiltration (WALLSTAB)

zum Ort niedrigerer Konzentration. Bei der Hämodialyse diffundieren harnpflichtige Substanzen und Elektrolyte (z.B. Kalium) vom Blut ins Dialysat, andererseits diffundieren in der Dialysierlösung höherkonzentrierte Teilchen (z.B. Calciumionen) ins Blut. Theoretisch erfolgt Diffusion bis zum Konzentrationsausgleich beiderseits der Membran. Durch ständige Heranführung frischer Dialysierlösung und durch die Blut-Dialysatführung im *Gegenstromprinzip* wird entlang der Dialysatormembran ständig ein Konzentrationsgradient gewährleistet.

Die Diffusionszeit (t) für ein bestimmtes Molekül hängt ab von der Molekülgröße (Molekulargewicht m), dem Diffusionsweg (d) und dem Konzentrationsunterschied zwischen Blut und Dialysat:

$$t = m \times d^2 / (c_b - c_d)$$

Wegen des dickeren Blutfilms (längerer Diffusionsweg) erfolgt bei Plattendialysatoren die Diffusion langsamer als bei Kapillardialysatoren.

Die Molekulargewichte der häufig zur Charakterisierung der Dialysatorleistung (Clearance) angeführten Substanzen betragen:

- Harnstoff 40
- Kreatinin 113
- Vitamin B 12 1355
- β 2-Mikroglobulin 11800

Die **Clearance** ist definiert als "das in der Zeiteinheit von einer Substanz theoretisch vollständig gereinigte Volumen". Die Dialysatorclearance wird im allgemeinen in ml/min angegeben.

Die Formel zur Berechnung der Dialysatorclearance lautet:

$$K_D = (C_{bi} - C_{bo}) / C_{bi} \times Q_B$$

C_{bi} = Konzentration vor dem Dialysator

C_{bo} = Konzentration hinter dem Dialysator

Q_B = Blutfluss (ml/min)

Beispiel:

Harnstoff "arteriell" sei 100 mg%, Harnstoff "venös" sei 20 mg%, Blutfluss sei 200 ml/min

$$\begin{aligned} \text{Harnstoffclearance des Dialysators} &= (100 - 20) / 100 \times 200 \text{ ml/min} \\ &= 0,8 \times 200 \text{ ml/min} \\ &= 160 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Die Harnstoffreduktion im Dialysator war in diesem Beispiel 80 %, es flossen pro Minute 200 ml Blut durch den Dialysator, daher wurden 160 ml/min Blut theoretisch vollständig von Harnstoff gereinigt.

Ein Dialysator mit höherer Leistung hätte die Harnstoffkonzentration um 90 % reduziert, die Clearance wäre dann 180 ml/min gewesen.

Ein Vorteil des Clearance-Konzepts ist die Unabhängigkeit von der "arteriellen" Konzentration: Hätte in obigem Beispiel die "arterielle" Harnstoffkonzentration nur 50 mg% betragen, dann hätte sie der Dialysator auf 10 mg%, d.h. ebenfalls um 80 % reduziert; die Clearance-Leistung errechnet sich wieder nach der Formel: $(50 - 10) / 50 \times 200 \text{ ml/min} = 160 \text{ ml/min}$.

Die (nur theoretisch) maximal erreichbare Clearance ergibt eine "venöse" Konzentration von Null = 100 % Reinigung des Blutes, die Clearance würde dann dem Blutfluss entsprechen.

Bei der Beurteilung von Datenblättern ist darauf zu achten, ob (wie meist) die Clearance mit wässriger Lösung bestimmt wurde, wobei sich höhere Werte ergeben als mit Blut (geringerer Wassergehalt der Erythrozyten als des Plasmas).

Gelegentlich erfolgen die Clearanceangaben unter Einrechnung eines ultrafiltrations-bedingten konvektiven Transports (s.u.), was bei Vergleichen von Dialysatoren zu berücksichtigen ist.

"Standard-Dialysatoren" unterscheiden sich von sog. "hochpermeablen Dialysatoren" vor allem hinsichtlich der Clearance im mittel- und höhermolekularen Bereich, die durch Vitamin B12 bzw. β_2 -Mikroglobulin repräsentiert werden.

Standard-Dialysatoren erbringen eine Vitamin B12-Clearance von ca. 50 ml/min und sind für β_2 -Mikroglobulin nicht permeabel (durch bestimmte Membranen, z.B. PMMA, wird es jedoch adsorbiert). Hochpermeable Dialysatoren haben eine Vitamin B 12-Clearance von über 100 ml/min und entfernen β_2 -Mikroglobulin auch transmembranös durch Diffusion bzw. Konvektion (s.u.).

Generell ist im mittel- und höhermolekularen Bereich die Clearance durch Steigerung des Blutflusses (über etwa 250 ml/min) oder des Dialysatflusses nicht mehr wesentlich zu erhöhen.

Die im kleinmolekularen Bereich durch Steigerung des Blutflusses erreichbare Clearance- Erhöhung führt wegen der damit verbundenen Zunahme von *Rezirkulationseffekten* (Shuntrezirkulation und kardiopulmonale Rezirkulation = Vermischung des venösen Blutes aus dem Körper mit hochgereinigtem Blut aus dem Dialysator im Herzen) und wegen zunehmender *Kompartimentierungseffekte* (inadäquate Diffusion von Harnstoff aus den Geweben ins Blut) nicht zu proportionaler Erhöhung der Stoffentfernung, auf die es ja eigentlich ankommt.

Moderne Dialysegeräte erlauben „on-line“ während der Behandlung Rückschlüsse auf die tatsächlich entfernte Harnstoffmenge durch wiederholte Messung

der Diffusion applizierter NaCl-Boli (NaCl diffundiert ähnlich wie Harnstoff durch die Membran).

Unter **KONVEKTION** versteht man das passive Mitführen gelöster Moleküle bei der Ultrafiltration durch die semipermeable Membran. Die Konvektion ist das Entgiftungsprinzip der *Hämofiltration*. Hämofilter sind Dialysatoren mit einer großporigen vollsynthetischen Membran, die sich durch sehr hohe UF-Koeffizienten und gute Permeabilität auch für höhermolekulare Substanzen auszeichnen. Der „*Siebkoeffizient*“ gibt an, zu welchem Prozentsatz die Membran durchlässig für eine bestimmte Substanz ist. Für klein- und mittelmolekulare Substanzen ist bei Hämofiltern der Siebkoeffizient 1 (uneingeschränkt permeabel), für β_2 -Mikroglobulin noch über 0,6 (zu über 60% permeabel).

Da bei Hämofiltration die Substanzentfernung "passiv" entsprechend der im Blutplasma vorhandenen Konzentration erfolgt, ergibt sich für alle uneingeschränkt membranpermeablen Substanzen (Harnstoff, Kreatinin, Mittelmoleküle wie Vitamin B12) eine identische Clearance, die dem Filtratfluss entspricht. Im Vergleich zur Hämodialyse ist die kleinmolekulare Clearance bei der Hämofiltration daher geringer.

Die gute Kreislaufverträglichkeit der Hämofiltration beruht zumindest teilweise darauf, dass sich durch den konvektiven Stofftransport die Osmolarität des Blutes kaum ändert, während sie beim vorwiegend diffusiven Stofftransport der Hämodialyse deutlich abnimmt, wodurch das „refilling“ erschwert und eine Hypovolämie mit Blutdruckabfall begünstigt werden.

Membranmaterial

Weltweit werden jährlich ca. 70 Millionen Dialysatoren angewendet. Über 95 % sind Kapillardialysatoren.

Eine grobe Einteilung der wichtigsten Membranmaterialien gibt die Tabelle 1.

Ursprünglich wurden nur Membranen aus *regenerierter Cellulose* verwendet, deren Hauptvertreter unter dem Namen Cuprophan® bekannt ist (Lösung der Cellulose in Kupferammonium während des Herstellungsprozesses).

Cellulosemembranen führen zu biologischen Reaktionen (Komplementaktivierung, Leukopenie durch Ansammlung von Granulozyten in den Lungenkapillaren, Hemmung des Granulozytenstoffwechsels, Freisetzung von Enzymen aus Granulozyten und von Zytokinen aus Monozyten), die unter dem Begriff "*Bioinkompatibilität*" zusammengefasst wurden. Über die klinische Bedeutung möglicher Aus-

Tabelle 1:

1. Regenerierte Cellulose (Cuprophane®, Cuprammonium Rayon®)**2. Modifizierte Cellulose = Semisynthetische Membranen**

Cellulose(di)acetat	(80% der OH-Gruppen verestert)
Celluloseetriacetat	(100% der OH-Gruppen verestert)
Hemophan®	(1% der OH-Gruppen mit DEAE substituiert)
SMC®	(OH-Gruppen-Substitution durch Benzolring)

„Coating“ der Cellulose:

Biomembrane®	ASAHI	(Polyethylen)
Excebrane®	TERUMO	(HEMA/PTFE/Vit.E)

3. Vollsynthetische Membranen

Polyacrylnitril (PAN)	AN69®-ST	HOSPAL
Polysulfon	„F-Serie“	FMC u.a. Hersteller
Polymethylmetacrylat		TORAY
Polyamid	„Polyflux“	GAMBRO
Polycarbonat	GAMBRANE®	GAMBRO
Polyarylaethersulfon	ARYLANE ®	HOSPAL

wirkungen (Infektanfälligkeit, Katabolismus, Nierenrestfunktion, β 2-Mikroglobulin-Amyloidose) bestehen derzeit kontroverse Ansichten.

Die Biokompatibilität von Cellulosemembranen wird durch *Modifikationen* verbessert. So führt die teilweise oder vollständige Acetylierung freier Hydroxylgruppen oder die partielle Verätherung mit tertiären Amingruppen (Hemophan®) zur Verminderung der geschilderten biologischen Reaktionen.

Ein anderer Weg, die Biokompatibilität zu verbessern, ist das "Coating" (Belegen) von regenerierter Cellulose mit einer synthetischen Innenmembran, z. B. aus Polyethylen.

Die vollsynthetischen Membranmaterialien sind (mit Ausnahme von EVAL®) primär hydrophob (wasserabweisend) und werden beim Herstellungsprozess entweder mit hydrophilen Zusätzen (z.B. Polyvinylpyrrolidon PVP oder Polyethylenglykol PEG) versehen oder zusammen mit hydrophilen "Copolymeren" wie z.B. Methallylsulfonat verarbeitet.

Die Mehrzahl der vollsynthetischen Membranen ist im Aufbau *"asymmetrisch"*, d.h. sie bestehen aus einer ultradünnen (ca. 0,1 Mikrometer) Innenmembran, die für die hohe Permeabilität verantwortlich ist, einer schwammartigen Zwischenschicht von einigen Mikrometern Dicke und einer 30 - 50 Mikrometer dicken, aufgelockerten Außenschicht, welche die mechanische Stabilität garantiert.

Die Biokompatibilität der vollsynthetischen Membranen ist (nach den oben angeführten Kriterien) noch besser als die der modifizierten Cellulose. So aktivieren sie Komplement in geringem Maße (bzw. adsorbieren aktiviertes Komplement wie PAN) und führen zu noch geringerer Leukopenie.

Allerdings gilt diese generelle Aussage nicht für jedes Kriterium der sog. "Biokompatibilität" bei jeder Membran. So setzt beispielsweise PMMA beträchtliche Mengen von Enzymen aus Leukozyten frei. AN69®, die historisch erste vollsynthetische Membran, führt aufgrund der stark negativen Ladung des Copolymers zur Bradykininbildung und ist bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern kontraindiziert, da ACE-Hemmer auch den Abbau von Bradykinin hemmen und Schockreaktionen berichtet wurden. Heute steht daher eine oberflächenbehandelte Modifikation zur Verfügung („ST“).

Die semisynthetischen und vollsynthetischen Membranen haben in den letzten Jahren wegen ihrer besseren Biokompatibilität zunehmende Verbreitung gefunden. Die Anwendung hochpermeabler vollsynthetischer Membranen ermöglicht zudem die Entfernung höhermolekularer Substanzen wie z.B. β_2 -Mikroglobulin (11800 Dalton), dessen Ablagerung im Organismus zur dialyse-assoziierten Amyloidose führt. Ob die Verwendung hochpermeabler vollsynthetischer Membranen tatsächlich Mortalität und Morbidität senkt (und der erhöhte Kostenaufwand damit gerechtfertigt ist), wird derzeit in den USA durch eine große Multicenter-Studie („HEMO-Study“) geprüft, mit ersten Ergebnissen ist 2002 zu rechnen.