

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
(Prof. Dr. med. M. Ghadimi)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Überprüfung eines In-Line Dialysesensors auf dessen klinische Anwendbarkeit

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hannes Röhrich

aus

Freiburg im Breisgau

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

**Betreuungsausschuss**

Betreuer\*in: PD Dr. med. T. Perl

Ko-Betreuer\*in: Prof. Dr. med. A. Bräuer, DEAA

**Prüfungskommission**

Referent\*in: PD Dr. med. T. Perl

Ko-Referent\*in: .....

Drittreferent\*in: .....

Datum der mündlichen Prüfung: .....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Überprüfung eines In-Line Dialysesensors auf dessen klinische Anwendbarkeit“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
.....  
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Berger M, Sehlmeier M, SELLERING F, **RÖHRICH H**, Perl T, Mansour H, Baasner D, Zimmermann S (2020): In-line monitoring of electrolytes and urea during continuous renal replacement therapy. *J Sens Sens Syst* **2**, 251-262

Berger M, Zimmermann S, SELLERING F, **RÖHRICH H**, Perl T, Mansour H, Baasner D: Continuous in-line monitoring of electrolyte and urea concentrations in extracorporeal circuits. In: AMA Service GmbH (Hrsg.): Tagungsband des 14. Dresdner Sensor-Symposiums. VDE Verlag, Dresden 2019, 113-118

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Die akute Nierenschädigung .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Relevante Physiologie der Nieren.....	3
1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie.....	5
1.2 Nierenersatzverfahren .....	8
1.2.1 Grundlagen.....	8
1.2.2 Dialysator.....	10
1.2.3 Formen der Nierenersatztherapie.....	11
1.2.4 Durchführung.....	15
1.3 Dialysedosis.....	16
1.4 Messparameter.....	18
1.4.1 Natrium.....	19
1.4.2 Kalium.....	19
1.4.3 Kalzium.....	20
1.4.4 Harnstoff.....	21
1.5 Der In-Line MeBiP Sensor.....	21
1.5.1 Konzept.....	21
1.5.2 Aufbau .....	22
1.5.3 Ionenselektive Elektroden .....	24
1.5.4 Konzept des Harnstoffsensors .....	24
1.6 Fragestellung.....	25
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
2.1 Versuchsaufbau .....	26
2.1.1 Zirkulationsmodell.....	26
2.1.2 Versuchsabschnitte .....	29
2.1.3 Kalibrierung und Datenerhebung.....	34
2.2.1 Zentrallabor.....	36
2.2.2 Blutgasanalyse .....	36
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
3.1 Natriumsensor .....	37
3.1.1 Proof of Concept Natriumsensor.....	37
3.1.2 Präzision Natriumsensor.....	39
3.2 Kaliumsensor.....	40
3.2.1 Proof of Concept Kaliumsensor.....	40
3.2.2 Präzision Kaliumsensor.....	43
3.3 Kalziumsensor .....	44

---

3.3.1	Proof of Concept Kalziumsensor.....	44
3.3.2	Präzision Kalziumsensor.....	46
3.4	Harnstoffsensor.....	47
3.4.1	Proof of Concept Harnstoffsensor.....	47
3.5	Tabellarische Darstellung der Bland-Altman-Analysen.....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Beantwortung der Fragestellung.....	52
4.1.1	Grundlegende Funktionsfähigkeit.....	52
4.1.2	Präzision .....	53
4.2	Interpretation der Ergebnisse .....	54
4.2.1	Elektrolytsensorik .....	54
4.2.2	Harnstoffelektrode.....	55
4.3	Literaturvergleich .....	56
4.3.1	Etablierte On-line Konzepte zur Überwachung der Nierenersatztherapie .....	56
4.3.2	Vergleich mit dem MeBiP In-Line Dialysesensor.....	61
4.4	Limitationen.....	62
4.4.1	Sensoraufbau.....	62
4.4.2	Modell .....	63
4.4.3	Statistik.....	64
4.5	Konklusion.....	64
4.5.1	Ausblick .....	65
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen der akuten Nierenschädigung.....	5
Abbildung 2: Formen der intrarenalen akuten Nierenschädigung.....	7
Abbildung 3: Passiver Stofftransport über eine semipermeable Membran per Diffusionem.....	9
Abbildung 4: Filtration und Konvektion.....	10
Abbildung 5: CAVH.....	12
Abbildung 6: CVVHD.....	13
Abbildung 7: CVVH im Postdilutionsmodus.....	14
Abbildung 8: CVVHDF im Postdilutionsmodus.....	15
Abbildung 9: schematische Darstellung des Sensoraufbaus.....	22
Abbildung 10: Prototyp der Messkammer.....	23
Abbildung 11: Maße der Stabelektrodenkammer.....	23
Abbildung 12: Konzept des Einschlussverfahrens.....	25
Abbildung 13: Foto des einsatzfähigen Harnstoffsensors.....	25
Abbildung 14: schematische Darstellung des Zirkulationsmodells.....	28
Abbildung 15: Zirkulationsmodell.....	29
Abbildung 16: Versuchsaufbau (I).....	32
Abbildung 17: Versuchsaufbau (II).....	32
Abbildung 18: graphische Darstellung der Annäherung der Elektrolytkonzentrationen im Testmedium an die Konzentrationen im Dialysat.....	33
Abbildung 19: Proof of Concept der Natriumelektrode (I).....	37
Abbildung 20: Proof of Concept der Natriumelektrode (II).....	38
Abbildung 21: Proof of Concept der Natriumelektrode (III).....	39
Abbildung 22: Präzision der Natriumelektrode (I).....	39
Abbildung 23: Präzision der Natriumelektrode (II).....	40
Abbildung 24: Proof of Concept der Kaliumelektrode (I).....	41
Abbildung 25: Proof of Concept der Kaliumelektrode (II).....	41
Abbildung 26: Proof of Concept der Kaliumelektrode (III).....	42
Abbildung 27: Präzision der Kaliumelektrode (I).....	43
Abbildung 28: Präzision der Kaliumelektrode (II).....	43
Abbildung 29: Proof of Concept der Kalziumelektrode (I).....	44
Abbildung 30: Proof Of Concept der Kalziumelektrode (II).....	45
Abbildung 31: Proof Of Concept der Kalziumelektrode (III).....	45
Abbildung 32: Präzision der Kalziumelektrode (I).....	46
Abbildung 33: Präzision der Kalziumelektrode (II).....	46
Abbildung 34: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (I).....	47
Abbildung 35: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (II).....	48
Abbildung 36: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (III).....	48
Abbildung 37: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (III).....	49
Abbildung 38: Abhängigkeit von der Kalibrationsmethode.....	50
Abbildung 39: Sensorkonstrukt mit perforierter/dislozierter Membran und makroskopisch erkennbarem Übertritt von Blut in das Sensorkompartiment.....	55
Abbildung 40: Schematische Darstellung des Urea Monitoring System (UMS™).....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der prärenalen Nierenschädigung mit Beispielen.....	6
Tabelle 2: Ursachen der postrenalen akuten Nierenschädigung.....	8
Tabelle 3: Formen der Dialysetherapie.....	11
Tabelle 4: kontinuierliche Verfahren und ihre Möglichkeiten.....	15
Tabelle 5: verwendete Erythrozytenkonzentrate.....	26
Tabelle 6: Zusammensetzung der verwendeten Dialysatlösungen.....	27
Tabelle 7: Spezifikationen des Messsystems. ....	30
Tabelle 8: Konzentrationsbereiche der einzelnen Parameter im Versuchsaufbau.....	30
Tabelle 9: Spezifikationen des Versuchsaufbaus.....	31
Tabelle 10: Exemplarische Ermittlung der Variablen $U_0$ und $S$ mithilfe der Kalibrationslösungen $c^0$ und $c^1$ in einem Vorversuch.....	34
Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der Bland-Altman-Analysen.....	51



## Abkürzungsverzeichnis

AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AKIN	Acute Kidney Injury Network
BÄK	Bundesärztekammer
BGA	Blutgasanalyse
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i>
CAVH	<i>Continuous arteriovenous hemofiltration</i>
CRRT	<i>Continuous renal replacement therapy</i>
CVVHD	<i>Continuous venovenous hemodialysis</i>
CVVHDF	<i>Continuous venovenous hemodiafiltration</i>
CVVHF	<i>Continuous venovenous hemofiltration</i>
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
IHD	Intermittierende Hämodialyse
ISE	Ionenselektive Elektroden
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kt/V	Dimensionsloser Parameter für die Dialyseeffektivität
Kuf	Ultrafiltrationskoeffizient
LoA	<i>Limits of agreement</i>
LUH	Leibniz Universität Hannover
RBF	Renaler Blutfluss
RIFLE	<i>Risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease</i>
RPF	Renaler Plasmafluss
SCUF	<i>Slow continuous ultrafiltration</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die akute Nierenschädigung

### 1.1.1 Definition

Die akute Nierenschädigung (englisch: *acute kidney injury*, AKI) ist definiert durch eine plötzliche, prinzipiell reversible Abnahme der Nierenfunktion, einhergehend mit der Retention harnpflichtiger Substanzen und Störungen im Elektrolyt-, Säure-Basen- und Wasserhaushalt. Aufgrund der Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es im Organismus zur Anreicherung von stickstoffhaltigen Endprodukten wie dem Harnstoff. Deswegen wird die AKI auch als Azotämie (griechisch: *azoton*, Stickstoff; *haima*, Blut) bezeichnet (Waikar et al. 2015).

Im strengeren Sinne ist die akute Nierenschädigung keine einheitliche Erkrankung. Vielmehr hilft der Begriff, eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit gleichen klinischen Leitsymptomen zu bündeln: Dem Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration innerhalb von 24 – 48 Stunden um mindestens 0,3 mg/dl, oder eine um 50% erhöhte Serum-Kreatinin-Konzentration bezogen auf den Ausgangswert, und/oder eine Abnahme der Urinsekretion auf unter 0,5 ml/kg über mehr als sechs Stunden (Jörres 2015).

Aufgrund der vielfältigen Ursachen, der komplexen Pathophysiologie und der großen Bandbreite des klinischen Verlaufs fiel in der Vergangenheit die Suche nach einer übereinstimmenden, international anerkannten Definition und Behandlungsstrategie schwer, sodass zeitweise über 30 voneinander abweichende Definitionen existierten (Bellomo et al. 2004). Mehrere Meilensteine in den letzten Jahren haben den Findungsprozess einer international anerkannten Definition aber maßgeblich vorangetrieben.

Im Jahr 2004 hat die internationale Arbeitsgruppe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) eine fünfstufige Stadieneinteilung mithilfe der RIFLE-Kriterien (Akronym für *risk*, *injury*, *failure*, *loss*, *end-stage renal disease*) vorgenommen. Die leicht messbaren Parameter Serum-Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (englisch: *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) und Urinausscheidung bilden die Grundlage der Einteilung (Bellomo et al. 2004). 2007 führte die Arbeitsgruppe Acute Kidney Injury Network (AKIN) den Begriff *acute kidney injury* ein und löste den bis dato verwendeten Begriff *acute renal failure* (deutsch: akutes Nierenversagen, ARF) ab, um der Vielseitigkeit des Krankheitsbildes gerecht zu werden. Gleichzeitig wurden in Anlehnung an die RIFLE-Kriterien die nur noch drei Stadien enthaltenden AKIN-Kriterien eingeführt. Auch diese beziehen sich auf Urinausscheidung und Serum-Kreatinin, erfordern aber nicht die Einbeziehung der errechneten glomerulären Filtrationsrate (Mehta et al. 2007). Der Verband Kidney Disease: Improving Global

Outcome (KDIGO) wiederum stützte sich auf diese Definitionen und gab 2012 erstmals evidenzbasierte Leitlinien zu Prävention, Diagnose und Therapie der akuten Nierenschädigung heraus, die bis heute ihre Gültigkeit behalten (Khwaja 2012).

Obwohl einige Punkte noch nicht mit evidenzbasierten Studien belegt werden konnten, folgt die deutsche Gesellschaft für Nephrologie den KDIGO-Leitlinien. Die AKIN-Stadieneinteilung ist mittlerweile die gängigste und drängt die RIFLE-Kriterien in den Hintergrund, da bei ihr kein Ausgangs-Kreatininwert nötig ist und sich Vorteile in der Detektion akuter Nierenschädigungen herausgestellt haben (Koeze et al. 2017).

### 1.1.2 Epidemiologie

Die akute Nierenschädigung ist ein häufiges und weltweit auftretendes nephrologisches Krankheitsbild. Jährlich erkranken 13,3 Millionen Menschen, davon 85% in Entwicklungsländern (Mehta et al. 2015). Es ist davon auszugehen, dass die AKI pro Jahr etwa 1,7 Millionen Menschenleben kostet (Lewington et al. 2013). Die Ursachen für das Auftreten der akuten Nierenschädigung unterscheiden sich von Region zu Region und sind abhängig vom Entwicklungsstand des jeweiligen Landes (Mehta et al. 2016)

Trotz der Allgegenwart dieses Syndroms fiel die Erhebung miteinander vergleichbarer epidemiologischer Daten in der Vergangenheit schwer. Abhängig von Einschlusskriterien, der Population und von der verwendeten Definition der AKI (vergl. Kapitel 1.1.1) gab es teilweise erhebliche Unterschiede. So schwankte beispielsweise die Inzidenz der AKI in großen Studien zwischen 1 – 25% (Chertow et al. 1998; De Mendonca et al. 2000). Die Mortalität schwankte je nach Studiendesign sogar von 28% zu 90% (Bellomo et al. 2004). Die größte einheitliche Studie vor der Einführung der KDIGO-Kriterien wurde 2005 vorgestellt und bezog 29269 Patienten aus 54 Krankenhäusern in 32 Ländern ein. 5,7% erlitten ein akutes Nierenversagen auf der Intensivstation. Die Gesamtl mortalität betrug 60,3% (Uchino et al. 2005). Eine auf die KDIGO-Kriterien angepasste Metaanalyse von 2004 bis 2012 durchgeführten, großen Studien über die akute Nierenschädigung konnte zeigen, dass weltweit einer von fünf Erwachsenen und eines von drei Kindern während eines Krankenhausaufenthaltes eine AKI erleidet (Susantitaphong et al. 2013).

Nach der Einführung der KDIGO-Kriterien wurde die Datenerhebung erleichtert und große epidemiologische Studien durchgeführt. Hoste et al. (2015) konnten zeigen, dass über die Hälfte aller Patienten (57,3%) auf Intensivstation eine akute Nierenschädigung davortragen, wobei die Mortalität stark mit der Schwere der akuten Nierenschädigung korreliert. In einer weiteren Studie waren von 15132 kritisch kranken Patienten 32% akut nierengeschädigt. 27% von ihnen starben noch im Krankenhaus (Srisawat et al. 2015). Eine große chinesische Studie mit 659945 Patienten zeigt eine Inzidenz der AKI von 11,6% und eine Mortalität von 8,8% im gesamten Krankenhaus (Xu et al. 2015).

Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung ist in Nordamerika und Europa in den letzten Jahrzehnten rapide gestiegen. Auch sensiblere Diagnosekriterien, bessere Behandlung der

Begleiterkrankungen und effizientere Datenerfassung erklären dieses Phänomen nicht gänzlich (Siew und Davenport 2015) und zeigen, dass Prävention, Diagnose und Therapie der akuten Nierenschädigung die Menschheit auch in Zukunft vor Herausforderungen stellen werden.

### 1.1.3 Relevante Physiologie der Nieren

Die paarig angelegte Niere ist das wichtigste Ausscheidungsorgan des menschlichen Körpers. Sie eliminiert harnpflichtige Substanzen über den Urin, kontrolliert den Säure-Basen- und Wasserhaushalt und beeinflusst die Knochenmineralisierung. Über die Bildung des Hormons Erythropoetin wirkt sie auf die Erythropoese ein, und sie reguliert den systemischen Blutdruck des Organismus (Waikar et al. 2015).

Obwohl die beiden Nieren zusammen nur 0,4% des Körpergewichts ausmachen, beträgt der renale Blutfluss (RBF) 20% des gesamten Herzzeitvolumens. Dies ist notwendig, um systemische Veränderungen schnell detektieren zu können und die Homöostase im Körper zu gewährleisten. Der RBF verteilt sich sehr ungleich zu 90% auf die Nierenrinde, und nur zu 10% auf das Mark der Niere (Bleich und Lang 2019)

In der Rinde der gesunden Niere liegen eine Millionen Nephrone. Ein Nephron ist die kleinste funktionelle Einheit der Niere und besteht aus einem Nierenkörperchen (Corpusculum renale) und einem Tubulussystem. Jedes Nierenkörperchen wiederum, setzt sich aus einem kapillaren Gefäßknäuel (Glomerulum) und einer es umgebenden doppelwandigen Kapsel (*Bowman*-Kapsel) zusammen. Das Glomerulum wird aus einem zuführenden, kapillären Gefäß (Vas afferens) mit arteriellem Blut gespeist und dient als permselektiver Filter der verhindert, dass Plasmaproteine ausgeschieden werden. Das Ultrafiltrat des Blutes, der sogenannte Primärharn, gelangt anschließend ins Tubulussystem und wird dort zum ausscheidbaren Endharn (Urin) weiterverarbeitet (Pollak et al. 2014).

Der nicht filtrierte Anteil des Blutes gelangt über efferente Arteriolen erst in ein peritubuläres Kapillarnetz und von dort in die abführenden Venen. Nur das Blut aus den juxtamedullären Glomeruli zieht markwärts und mündet in die, das Nierenmark mit Sauerstoff versorgenden, Vasa Recta. Die Menge an Blutplasma, das die Niere pro Zeiteinheit durchströmt, wird als renaler Plasmafluss (RPF) bezeichnet und mit Formel 1 berechnet.

$$RPF = RBF * (1 - Hkt)$$

**Formel 1: Abhängigkeit des renalen Plasmaflusses vom renalen Blutfluss und Hämatokrit.**

RPF = renaler Plasmafluss; RBF = renaler Blutfluss; Hkt = Hämatokrit.

Das von der Gesamtheit aller Glomeruli filtrierte Volumen pro Zeiteinheit wird als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angegeben und beträgt normalerweise etwa 100 ml/min oder 150 l/Tag. Durch die Resorptions- und Sekretionsvorgänge im Tubulussystem entstehen daraus etwa 1 – 1,5 Liter Urin pro Tag (Kettritz und Luft 2015).

Die Aufrechterhaltung der GFR ist für die Funktionsfähigkeit der Niere von außerordentlicher Bedeutung und wird entsprechend scharf reguliert. Die glomeruläre Filtrationsrate ist abhängig vom effektiven Filtrationsdruck, sowie der Gesamfläche und Leitfähigkeit des glomerulären Filters. Durch Widerstandsänderungen in den afferenten und efferenten Arteriolen der Glomeruli nimmt die Niere Einfluss auf den hydrostatischen Druck im Kapillarnetz und hält so, selbst bei erheblichen Schwankungen des systemischen Blutdrucks, die GFR konstant (Pollak et al. 2014).

Steigt der Blutdruck im Körperkreislauf und in Folge auch in den afferenten Arteriolen der Glomeruli, kommt es über ein Zusammenspiel verschiedener autoregulatorischer Mechanismen (myogene Vasokonstriktion, Prostaglandinausschüttung, tubuloglomeruläres Feedback) zu reflektorischer Vasokonstriktion und der Druck im Kapillarnetz bleibt gleich. Bei Blutdruckabfall hingegen, dilatieren die Vasa afferentia und die efferenten Arteriolen kontrahieren. Der Druck im Kapillarnetz erhöht sich und die Konstanz der GFR ist gewährleistet. Diese Anpassungen an systemische Blutdruckschwankungen gelingen der gesunden Niere innerhalb weniger Sekunden. Liegt der aortale Blutdruck außerhalb des Bereichs von 80 – 180 mmHg, sind die Grenzen der Autoregulation erreicht (Carlstrom et al. 2015). Der intraglomeruläre Druck fällt ab oder steigt. Eine Ischämie oder Hochdruckschäden der Glomerula sind die Folge.

Über die Protease Renin nimmt die Niere wesentlichen Einfluss auf die Regulation des systemischen Blutdrucks. Renin wird in den Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates gebildet und ausgeschüttet, wenn der Blutdruck in den Glomerula sinkt, Chemorezeptorzellen im distalen Tubulus (Macula densa) hypotonen Harn detektieren und/oder der Sympathikus aktiviert ist. Es ist der Schlüsselregulator für Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS), welches über die Stimulation der Natriumresorption in der Niere, einer Vasokonstriktion der peripheren Gefäße, der Auslösung von Durstgefühl und Salzappetit, sowie der Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (und Aktivierung des Sympathikus), den systemischen Blutdruck wirkungsvoll erhöht (Hoyer und Luft 2015).

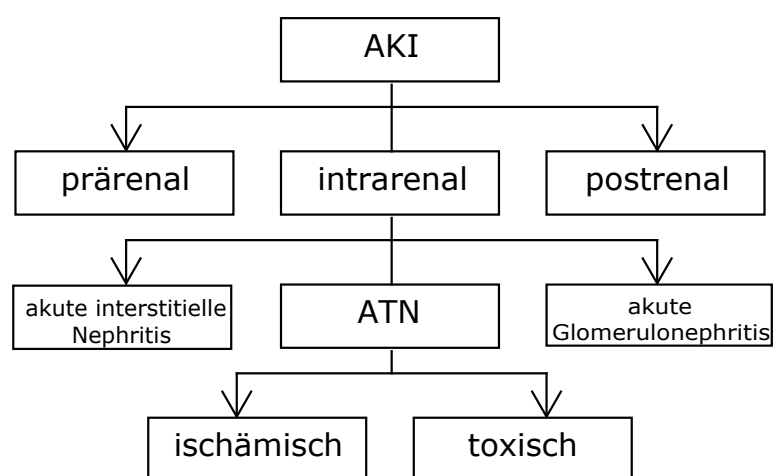
Aufgrund der ungleichen Verteilung der Blutversorgung von Mark und Rinde ist das Nierenmark die am stärksten Hypoxie gefährdete Region des menschlichen Körpers. Dieser Umstand wird durch eine physiologische Besonderheit in der Blutversorgung des Marks noch verschärft. Um den Urin in seinem Verlauf durch das Tubulussystem genügend konzentrieren zu können, ist die Hyperosmolarität des Nierenmarks von großer Bedeutung (Kettritz und Luft 2015). Um diese gewährleisten zu können, sind die das Nierenmark versorgenden Gefäße, die Vasa recta, im sogenannten Gegenstromprinzip angeordnet. Das heißt, sie liegen in langen Schleifen vor. So können die osmotisch wirksamen Stoffe Harnstoff und NaCl nicht effektiv abtransportiert werden und eine Auswaschung des Nierenmarks wird verhindert. Die medulläre Osmolarität bleibt erhalten. Dieses Nebeneinander von arteriellen und venösen Kapillaren führt allerdings auch zu einer

Shuntdiffusion von Sauerstoff aus den absteigenden Gefäßen, hin zu den desoxygenierten Erythrozyten der aufsteigenden Vasa Recta, mit der Folge, dass die im Nierenmark gelegenen Tubuluszellen nicht effektiv mit Sauerstoff und Glucose versorgt werden können (Kettritz und Luft 2015). Der Abtransport von CO<sub>2</sub> und Laktat ist ebenfalls erschwert. Das Gewebe liegt somit also auch im physiologischen Zustand mit einem Sauerstoffpartialdruck von 20 mmHg an der hypoxischen Grenze.

Dieser Kompromiss zwischen Harnkonzentrierung und Sauerstoffversorgung der Markregion ist die Ursache für die Vulnerabilität der Markzone für hypoxische oder ischämische Störungen des Organismus (Waikar et al. 2015). Der in der Niere produzierte Endharn wird über die Ureteren in die Harnblase geleitet und von dort über die Urethra unidirektional ausgeschieden.

### 1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursachen der akuten Nierenschädigung werden ätiologisch - funktionell in drei Gruppen eingeteilt (Abbildung 1). Unterschieden wird zwischen prärenal (60%), intrarenaler (35%) und postrenal (5%) Nierenschädigung (Moore et al. 2018). Pathophysiologie und Therapie unterscheiden sich abhängig von der Ursache erheblich, auch wenn sich die gemeinsame Endstrecke mit Nierenfunktionsverlust und dem Anstieg der Retentionsparameter gleicht.



**Abbildung 1: Ursachen der akuten Nierenschädigung.**

Basierend auf (Jörres 2015).

#### 1.1.4.1 Prärenale akute Nierenschädigung

Bei der prärenalen akuten Nierenschädigung liegt die Ursache für die Verschlechterung der Nierenfunktion nicht in der Niere selbst, sondern entsteht durch die Minderperfusion des Organs. Sind die Möglichkeiten zur Autoregulation der Nierendurchblutung erschöpft (vergl. Kapitel 1.1.3), kommt es zu einer Abnahme des hydrostatischen Drucks in den Glomeruli, mit darauffolgender Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und steigenden Retentionsparametern.

Per definitionem besteht bei der prärenalen Nierenschädigung primär kein Parenchymschaden und die Nierenfunktion ist nach Herstellung der intraglomerulären Hämodynamik vollständig reversibel. Werden die Ursachen der Minderperfusion jedoch nicht behoben, kann sich durch die anhaltende Ischämie des Parenchyms sekundär eine intrarenale Nierenschädigung manifestieren (vergl. Kapitel 1.1.4.2). Die häufigsten Ursachen für eine prärenale Nierenschädigung sind intravasale Hypovolämie, reduziertes Herzzeitvolumen, und eine Diskrepanz zwischen systemischem und renalem Gefäßwiderstand, welcher zu lokaler Ischämie in den Nieren führt (Jörres 2015). Häufige Ursachen mit einigen Beispielen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

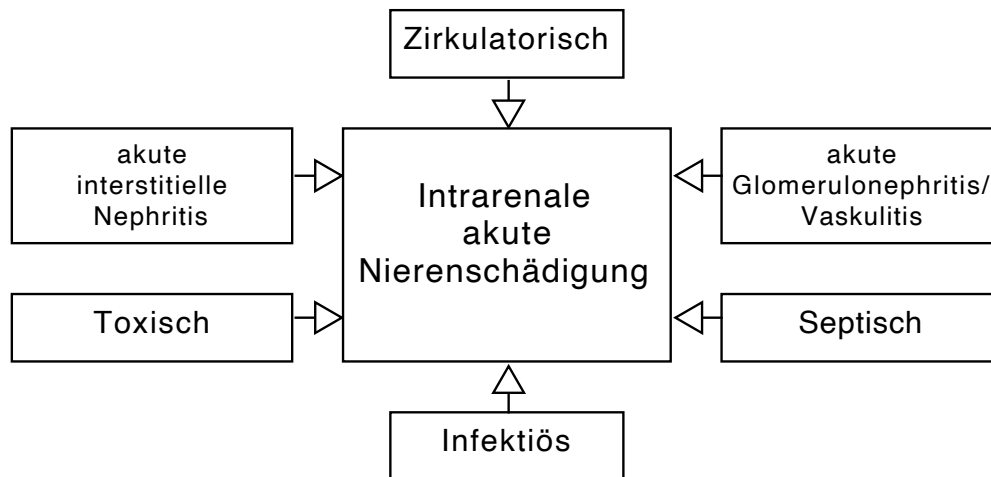
**Tabelle 1: Ursachen der prärenalen Nierenschädigung mit Beispielen.**

<b>Hypovolämie</b>	Verluste in den dritten Raum	Pankreatitis, Aszites,
	Verluste von Blut und Plasma	Blutungen, Verbrennungen
	gastrointestinal	Diarrhöen, Erbrechen
	nephrologisch	Diuretika, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes Insipidus
<b>Hypotension</b>	Schock, Antihypertensiva, Anästhetika	Myokardinfarkt, Lungenarterienembolie, Sepsis
<b>Lokale Ischämie</b>	Renale Vasokonstriktion	Noradrenalin, Ergotamin
	Störung der renalen Autoregulation	ACE-Hemmer, AT1-Blocker, NSAR
	Nierenarterienstenosen	Embolien

Modifiziert nach (Jörres 2015).

#### 1.1.4.2 Intrarenale akute Nierenschädigung

Die intrarenale akute Nierenschädigung entsteht durch die direkte Schädigung der in der Niere gelegenen Strukturen. Gefäße, Tubulussystem, Interstitium und die Nephrone selbst können betroffen sein. Eine Aufteilung der Ursachen in sechs ätiologische Gruppen bietet sich an (Jörres 2015).



**Abbildung 2: Formen der intrarenalen akuten Nierenschädigung.**

Modifiziert nach (Jörres 2015).

Zirkulatorische, septische und toxische Ursachen treten häufiger auf als primär infektiöse Ursache der Nieren oder Nephritiden (Waikar et al. 2015). Der zirkulatorischen akuten Nierenschädigung liegt, genau wie der prärenalen AKI, eine Minderperfusion der Niere zu Grunde. Im Gegensatz zur prärenalen akuten Nierenschädigung wird das Tubulusepithel durch die Hypoxie aber geschädigt und die Nierenleistung steigt auch nach Wiederherstellung adäquater Kreislaufverhältnisse nicht sofort wieder an. Zelltrümmer abgestorbener Tubuluszellen verhindern den Harnabfluss und rufen eine interstitielle Entzündungsreaktion hervor. Es kommt es zur Rückresorption von Glomerulumfiltrat und die Natriumresorption nimmt ab (Jörres 2015). In Folge kommt es über einen tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus zur reflektorischen Konstriktion präglomerulärer Gefäße und die Nierenfunktion sinkt.

Die septische akute Nierenschädigung ist auf Intensivstation die häufigste Form akuter Nierenschädigungen und tritt bei über 50% aller an Sepsis erkrankter Patienten auf (Bellomo et al. 2017). Im septischem Geschehen wird die Niere durch eine Kombination aus renaler Minderperfusion (Vanmassenhove et al. 2014) und lokalen, vom renalen Blutfluss unabhängigen Entzündungsreaktionen geschädigt (Lerolle et al. 2010). Die Niere reagiert aufgrund ihrer hohen Durchblutung und Struktur sehr empfindlich auf toxische Substanzen.

Eine Vielzahl chemischer Verbindungen wirken nephrotoxisch. Im Krankenhaus spielt vor allem die Nierenschädigung durch Antibiotika (z. B. Antibiotika der Gruppe der Aminoglykoside), Chemotherapeutika wie Cisplatin und Kontrastmittelgabe eine Rolle. Umweltgifte sowie endogene Toxine (z. B. Myoglobin bei massiver Rhabdomyolyse) stellen ebenso eine Gefahr für die Niere dar (Petejova et al. 2019). Infektionen mit Hantaviren oder *Leptospira interrogans* schädigen die Niere. Sie müssen auch in Deutschland als seltene Ursachen der akuten Nierenschädigung bedacht werden.

Die akute interstitielle Nephritis tritt am häufigsten im Rahmen von Allergien auf und senkt durch entzündliche Infiltrationen in den Tubuli und im Interstitium die Nierenleistung.



Akute Glomerulonephritiden sind häufig autoimmuner Genese. Verschiedene Strukturen der Niere werden durch Autoantikörper angegriffen (Waikar et al. 2015).

#### 1.1.4.3 Postrenale akute Nierenschädigung

Eine Harnabfluss hinderung kann sowohl durch funktionelle als auch strukturelle Störungen bedingt sein (vergl. Tabelle 2) (Jörres 2015).

Sie führt zum Aufstau des Harns in die Niere und zu erhöhtem hydrostatischem Druck oberhalb des Abflusshindernisses. Der intratubuläre Druck steigt massiv an und nach einer kurzen Phase der Dilatation der Vasa afferentia kommt es reflektorisch zur Ausschüttung von Angiotensin II, Thromboxan A<sub>2</sub> und reduzierter Stickstoffmonoxid-Produktion und dadurch zu intrarenaler Vasokonstriktion. Eine Minderperfusion der Glomeruli mit Absinken der GFR und dem Anstieg der Retentionsparameter sind die Folge (Jörres 2015).

**Tabelle 2: Ursachen der postrenalen akuten Nierenschädigung.**

<b>Nieren</b>	Tumoren, Steine, Blutgerinnsel, nekrotisches Papillengewebe, retroperitoneale Fibrose
<b>Ureter</b>	Karzinome, Steine, Blutkoagel, iatrogene Schädigung
<b>Blase</b>	Blasenhalsobstruktion durch benigne Prostatahyperplasie/ Prostatakarzinom, neurogene Blasenentleerungsstörung, anticholinerge Medikamente

Modifiziert nach (Jörres 2015).

## 1.2 Nierenersatzverfahren

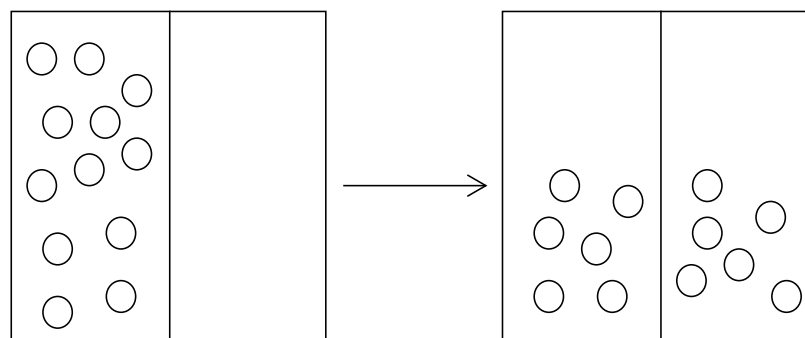
Sind die Folgen einer insuffizienten Nierenfunktion nicht mehr mittels konservativer Therapie zu kontrollieren, werden Nierenersatzverfahren notwendig, um die ausgefallene exkretorische Leistung der Nieren zu augmentieren oder zu ersetzen und Störungen im Säure-Base-, Wasser- und Elektrolythaushalt auszugleichen. Diese „künstliche Blutwäsche“ wird Dialyse genannt (griechisch: Auflösung, Trennung) und ist fester Bestandteil der Therapie akuter- und chronischer Niereninsuffizienzen.

### 1.2.1 Grundlagen

Allen Blutreinigungsverfahren gemein ist eine selektivpermeable Membran, an der das zu reinigende Blut vorbeigeleitet wird. Die Dialysemembran ist mit Poren ausgestattet, die den Übertritt von Urämietoxinen und Wasser aus dem Blut ermöglichen, Blutzellen und Plasmaproteine aber zurückhalten. Für den Stoffaustausch über die Membran sind im Wesentlichen drei grundlegende physikalische Prinzipien verantwortlich, wobei die treibende Kraft des Stofftransports in den einzelnen Verfahren jeweils eine andere ist.

### 1.2.1.1 Diffusion

In dem Blutstrom entgegengesetzter Richtung fließt eine Elektrolytlösung (Dialysat), sodass über die gesamte Länge der Membran ein Konzentrationsgefälle vom Blut zum Dialysat besteht. Durch die natürlich ablaufende brownsche Molekularbewegung in Flüssigkeit gelöster Stoffe kommt es über die Zeit zur Verteilung der Solute vom Ort der höheren Konzentration (Blut) zum Ort der niedrigeren Konzentration (Dialysat). Bei der Dialyse erfolgt dieser diffusive Konzentrationsausgleich über eine Dialysemembran, um großmolekulare Stoffe am Übertritt zu hindern. Die Diffusion dient so vor allem der Elimination kleinmolekularer Substanzen und findet in der Hämodialyse Anwendung (Geberth und Nowack 2014).



**Abbildung 3: Passiver Stofftransport über eine semipermeable Membran per Diffusionem.**

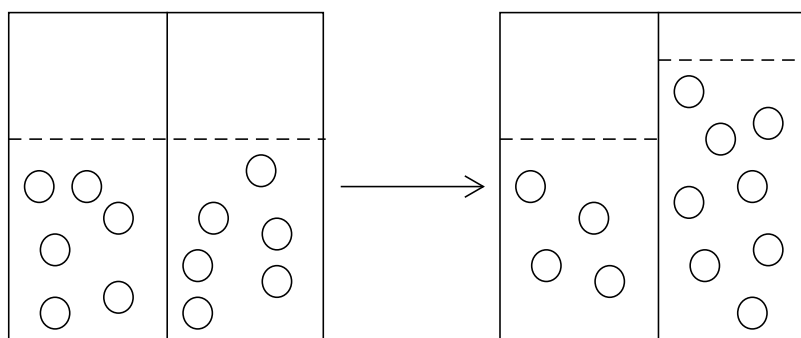
Modifiziert nach (Geberth und Nowack 2014).

### 1.2.1.2 Osmose

Als Osmose wird der spontane Übertritt von Flüssigkeit über eine semipermeable Membran vom Ort der niedrigeren Konzentration zum Ort der höheren Konzentration einer osmotisch wirksamen Substanz bezeichnet (Geberth und Nowack 2014). Das Prinzip der Osmose findet beispielsweise bei der Peritonealdialyse Anwendung.

### 1.2.1.3 Ultrafiltration und Konvektion

Über der semipermeablen Membran wird ein hydrostatischer Druckgradient erzeugt. Aufgrund des Drucks wird das Blut an die semipermeable Membran gepresst und Plasmaflüssigkeit und Blutbestandteile die klein genug sind, passieren die Membranporen – Das Blut wird filtriert. Beim Übertritt von Wasser über die Membran werden gelöste Teile mitgerissen (*solvent drag*) und aus dem Blut entfernt. Dieser passive physikalische Prozess wird als Konvektion bezeichnet und findet Anwendung in der Hämofiltration.



**Abbildung 4: Filtration und Konvektion.**

Modifiziert nach (Geberth und Nowack 2014).

### 1.2.2 Dialysator

Dialysatoren sind die Herzstücke der extrakorporalen Nierenersatztherapie. In ihnen befindet sich die semipermeable Membran, die über ihre spezifischen Eigenschaften maßgeblich die Leistungsfähigkeit des Verfahrens beeinflusst. Theoretisch bestehen verschiedene Möglichkeiten, die Membran im Dialysator anzuordnen. So wurden in der Vergangenheit häufig Flachmembranen eingesetzt. Aufgrund verschiedener Nachteile kommen heute jedoch ausschließlich sogenannte Kapillardialysatoren zum Einsatz (Böhler 2015). In ihnen liegt die Membran als parallel angeordnetes Kapillarbett vor, durch das Blut fließt, während die Außenseite des Kapillarsystems im Gegenstromprinzip von Dialysat umspült wird.

Die Membran kann aus unterschiedlichen Materialien hergestellt werden. Auf Zellulosebasis hergestellte Membranen (z. B. aus Hämophan, Zellulosacetat) werden aus Gründen der Biokompatibilität mehr und mehr von Membranen aus synthetischem Material (z. B. aus Polyamid, Polycarbonat, Polysulfon) verdrängt, sodass die Unverträglichkeit der Membran mit Blutbestandteilen als klinisches Problem in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt ist (Geberth und Nowack 2014). Nichtsdestotrotz lässt sich auch bei Verwendung von synthetischen Materialien eine Aktivierung verschiedener Zelltypen und eine Interleukinfreisetzung nachweisen (Horl 2002). Auch die unterschiedliche Art der Sterilisation der Membran hat Auswirkungen auf die Biokompatibilität.

Die weitere Charakterisierung der Membran erfolgt durch die Angabe der In-vitro-Clearance von Markermolekülen bei bestimmten Dialysat- und Blutflüssen, und die Angabe des Ultrafiltrationskoeffizienten (KUF, vergl. Formel 2). Die Clearance wird maßgeblich durch die Dicke und Oberflächenbeschaffenheit der Membran, sowie durch die Größe der Poren bestimmt (Geberth und Nowack 2014). Als Markermolekül für kleine Solute dient beispielsweise Harnstoff mit einem Molekulargewicht von 60 Dalton. Für die Clearance von Mittelmolekülen wird unter anderem Vitamin-B<sub>12</sub> (1355 Dalton) angegeben. Der Ultrafiltrationskoeffizient beschreibt die Wasserdurchlässigkeit der Dialysemembran pro Stunde in Abhängigkeit vom Transmembrandruck.

$$KUF = \frac{\text{Ultrafiltration}}{\text{Stunde}} / \text{Transmembrandruck}$$

**Formel 2: Berechnung des Ultrafiltrationskoeffizienten.**

Per Definitionem werden Dialysatoren mit einem KUF von  $< 8$  als Low-Flux-Dialysatoren bezeichnet und Dialysatoren mit einem KUF von  $> 8$  als High-Flux-Dialysatoren (Böhler 2015).

### 1.2.3 Formen der Nierenersatztherapie

Dem Behandler stehen grundsätzlich mehrere Möglichkeiten zur Dialysetherapie mit spezifischen Vor- und Nachteilen zur Verfügung.

**Tabelle 3: Formen der Dialysetherapie.**

Intrakorporal	extrakorporal	
	intermittierend	kontinuierlich
Peritonealdialyse	Intermittierende Hämodialyse (IHD)	Kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse (CAVH)
	<i>Slow extended daily dialysis</i> (SLEDD)	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVHF)
		Kontinuierliche veno-venöse Hämodifiltration (CVVHDF)
		Reine Ultrafiltration (SCUF)
		Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD)

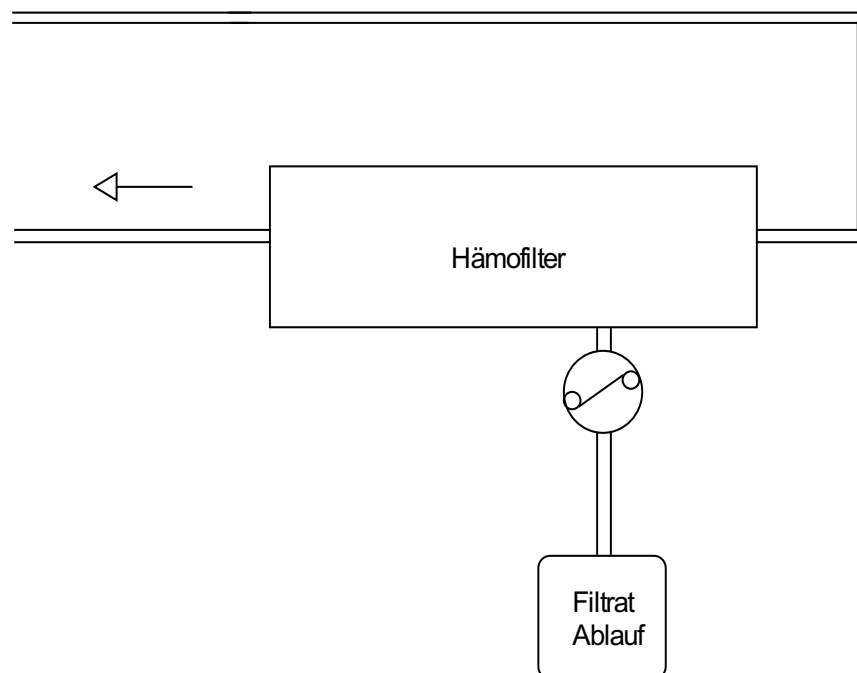
Basierend auf (Böhler 2015).

Peritonealdialyse und intermittierende Verfahren spielen vor allem im ambulanten Bereich und in der Therapie chronischer Nierenschädigungen eine Rolle und sollen im Weiteren unberücksichtigt bleiben. Obwohl im Vergleich zu intermittierenden Verfahren kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, haben sich kontinuierliche Verfahren zur Behandlung der akuten Nierenschädigung auf Intensivstation durchgesetzt (Nash et al. 2017; Rabindranath et al. 2007). Man postuliert eine bessere Kreislaufverträglichkeit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (englisch: *continuous renal replacement therapy*, CRRT) die vor allem für hämodynamisch instabile, catecholaminabhängige Patienten erforderlich ist. Durch die längeren Behandlungszeiträume der CRRT soll schonender in den Volumen- und Stoffhaushalt eingegriffen werden (Geberth und Nowack 2014). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass sich der Einsatz kontinuierlicher Verfahren in der Therapie akuter

Nierenschädigungen positiv auf die Wiederherstellung der Nierenfunktion und die Vermeidung chronischer Dialyseabhängigkeit auswirkt (Wald et al. 2014). Für intermittierende Verfahren sprechen die höhere Patientenmobilität und die bessere Planung von Eingriffen zwischen den Dialysezeiten. Auch die Materialkosten sind geringer, da auf die kostenintensiven, in Beuteln verpackten Dialysatlösungen verzichtet werden kann (Jörres 2015).

### 1.2.3.1 CAVH und SCUF

Die 1977 in Göttingen erfundene kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (CAVH) war das erste kontinuierliche Verfahren zur Blutwäsche (Kramer et al. 1980) und ein Meilenstein in der Nierenersatztherapie (Ronco 2017). Sowohl die CAVH, als auch die langsame spontane Ultrafiltration (SCUF), benötigen keine Blutpumpe, sondern machen sich die arteriovenöse Druckdifferenz vor und hinter der Dialysemembran zu Nutze. Die Methoden erfordern die Anlage eines großlumigen arteriellen Zugangs, sind stark vom Blutdruck des Patienten abhängig und liegen in ihrer Leistungsfähigkeit hinter den Verfahren mit Pumpenunterstützung. Aus diesen Gründen kommen sie praktisch nicht mehr zum Einsatz (Geberth und Nowack 2014).



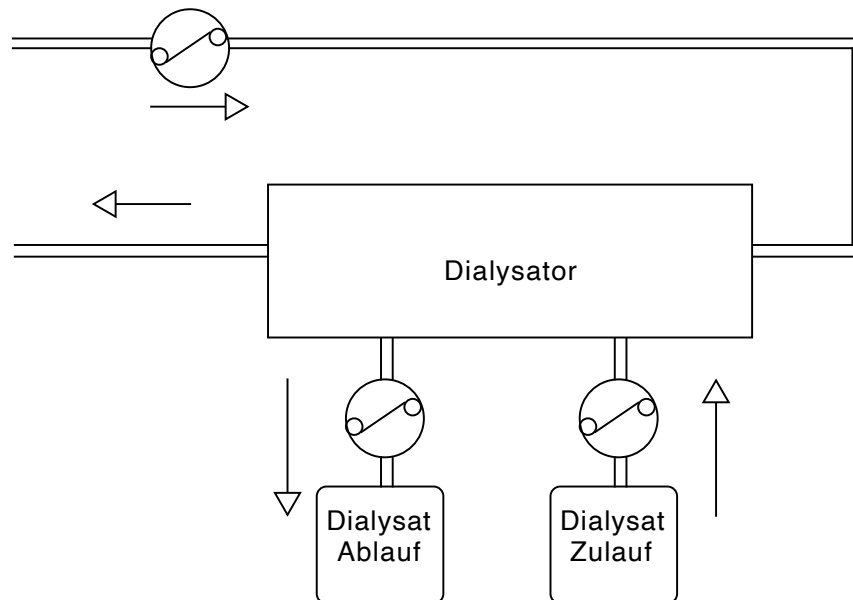
**Abbildung 5: CAVH.**

Modifiziert nach (Jörres 2015).

### 1.2.3.2 CVVHD

Bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVHD) wird venöses Blut pumpenunterstützt im Gegenstromprinzip am Dialysat vorbeigeleitet. Als Standard gilt ein

Blutfluss von 100 – 150 ml/min und ein Dialysatfluss von 25 – 45 ml/min. Durch den im Vergleich zum Blut langsameren Dialysatfluss können kleine Moleküle gut eliminiert werden und die Harnstoffclearance entspricht fast dem Dialysatfluss. Größere Moleküle lassen sich durch die CVVHD schlechter aus dem Blut entfernen, da sie langsamer diffundieren (Böhler 2015).

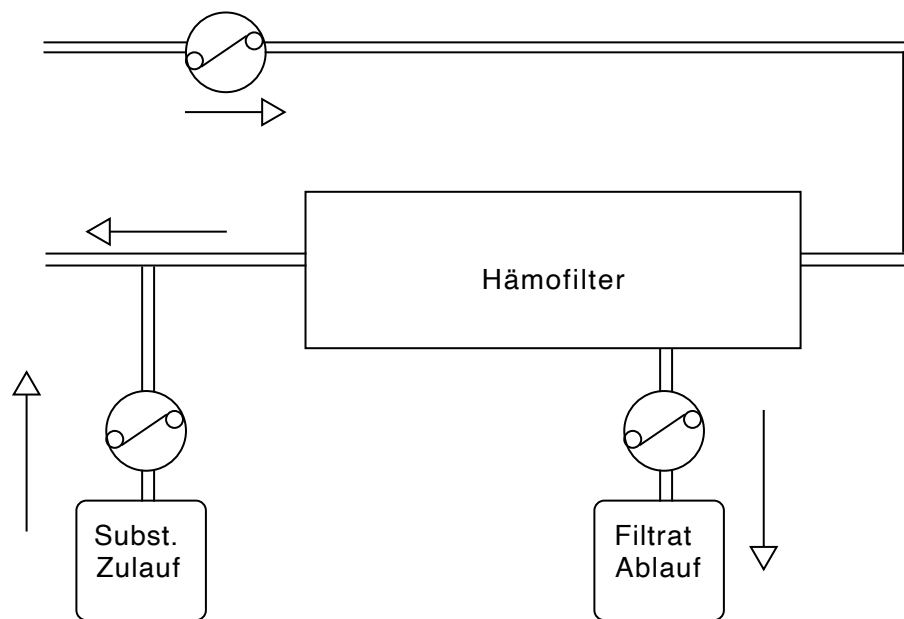


**Abbildung 6: CVVHD.**

Modifiziert nach (Jörres 2015).

### 1.2.3.3 CVVH

Die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) kommt ohne Dialysat aus. Das venöse Blut wird mit einem Fluss von 100 – 150 ml/min durch den Filter geleitet, sodass Plasmawasser abfiltriert wird. Filtrationsvolumina von 25 – 45 ml/min entstehen und werden als Ultrafiltrat bezeichnet. Die Menge an entstandenem Ultrafiltrat über die Zeit wird als Ultrafiltrationsrate angegeben, liegt bei 25 – 45 ml/min und entspricht der Clearance des Verfahrens. Der Stofftransport über die Membran erfolgt über Konvektion. Je nach Materialeigenschaft der Membran können auch größere Moleküle wie Myoglobin oder verschiedene Zytokine die Membran passieren. Das abfiltrierte Volumen muss durch eine sterile Elektrolytlösung substituiert werden. Durch die Variation der Substitutionslösung kann der Flüssigkeitshaushalt des Patienten gesteuert werden. Die Zugabe der Substitutionslösung kann vor oder nach der Passage des Blutes durch den Filter erfolgen (Prä- und Postdilution) (Böhler 2015).

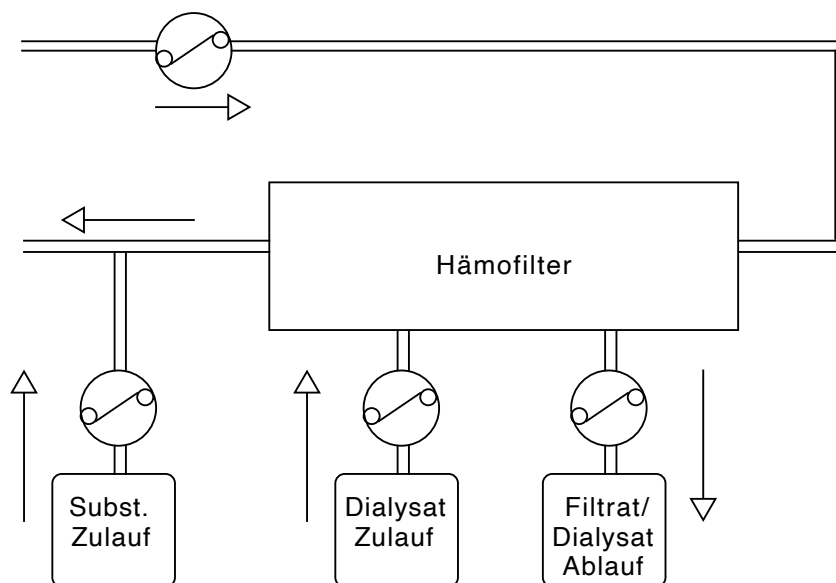


**Abbildung 7: CVVH im Postdilutionsmodus.**

Modifiziert nach (Jörres 2015).

#### 1.2.3.4 CVVHDF

Die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) kombiniert die Entgiftung durch Diffusion und Konvektion. Das venöse Blut wird über einen Filter geleitet und dort filtriert und dialysiert. Für die Durchführung benötigt man sowohl Dialysat im Filter, als auch eine Elektrolytlösung die nach Filterpassage substituiert wird (Postdilution). Die Mittelmolekülclearance liegt bei diesem Verfahren zwischen CVVHD und CVVH (Böhler 2015).



**Abbildung 8: CVVHDF im Postdilutionsmodus.**

Modifiziert nach (Jörres 2015).

Moderne Dialysegeräte auf Intensivstation bieten alle oben genannten kontinuierlichen Nierenersatzverfahren an, sodass der Behandler frei wählen kann. Alle veno-venösen, pumpgestützten Verfahren basieren auf verschiedenen physikalisch-chemischen Prozessen und ermöglichen die Eliminierung verschieden großer Urämietoxine (vergl. Tabelle 4). Eine große Metaanalyse zeigte jedoch keine Vorteile konvektiver Verfahren gegenüber der Hämodialyse, sodass der Mehrwert des erweiterten Eliminationsspektrums bisher ein theoretischer bleibt (Friedrich et al. 2012), und die Entscheidung häufig durch die technischen und personellen Möglichkeiten auf Station bestimmt wird.

**Tabelle 4: kontinuierliche Verfahren und ihre Möglichkeiten.**

Verfahren	Physikalischer Prozess	Spezifikationen
Hämofiltration	Konvektion	mittel- und großmolekulare Solute
Hämodialyse	Diffusion	kleinmolekulare Solute
Hämodiafiltration	Konvektion und Diffusion	klein- und mittelmolekulare Solute

Basierend auf (Böhler 2015).

### 1.2.4 Durchführung

Für die Durchführung kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf Intensivstation benötigt der Patient einen großlumigen, zentralvenösen Zugang. Häufig wird ein doppellumiger Shaldon-



Dialysekatheter über die Vena jugularis interna oder Vena subclavia in die obere Hohlvene geschoben, um ausreichend hohe Blutflüsse zu ermöglichen. Alternativ kann dieser Katheter über die Vena femoralis zentralvenös platziert werden (Böhler 2015).

Das Blut wird aus dem „arteriellen“ (efferenten) Schenkel des Katheters über ein Schlauchsystem zum Dialysator geleitet und fließt über das „venöse“ (afferente) Schlauchsystem zurück zum Patienten. Die Dialysegeräte sind die Steuereinheiten dieses extrakorporalen Kreislaufs. Sie sind mit Drucksensoren und Luftfallen ausgestattet, um Probleme zu detektieren und Zwischenfälle zu vermeiden. Als Dialysat bzw. Substitutionslösung kommen auf Intensivstation gebrauchsfertige, sterile Elektrolytlösungen in Fünfliter-Beuteln zum Einsatz. Je nach Indikation kann die Laufzeit kontinuierlicher Verfahren 24 h am Tag über mehrere Tage betragen.

Die Antikoagulation bei akuter Nierenersatztherapie kann systemisch mit Heparin oder nur extrakorporal durch den Einsatz von Zitrat durchgeführt werden. Mehrere Studien und Metaanalysen haben ergeben, dass das Blutungsrisiko bei regionaler Zitratantikoagulation signifikant niedriger ist (Bai et al. 2015) (Liu et al. 2016), sodass mittlerweile auch die Leitlinien, bei Patienten ohne Kontraindikation oder einer benötigten systemischen Antikoagulation, die Verwendung von Zitrat empfehlen (Jorres et al. 2013). Das Zitrat wird kurz vor dem Eintritt des Blutes in den Dialysator infundiert. Es bindet das, für den Ablauf der Gerinnungskaskade essentielle, Kalzium und verhindert effektiv die Blutgerinnung im Dialysator. In das austretende Blut wird wiederum Kalzium rücksubstituiert, um einen systemischen Effekt zu vermeiden. Bei dieser Methode der Antikoagulation ist die engmaschige Überwachung des Kalziumhaushaltes unerlässlich, um schwerwiegende Komplikationen wie Alkalosen, Hypo- oder Hyperkalzämien zu verhindern.

### 1.3 Dialysedosis

Seit Anbeginn der extrakorporalen Nierenersatztherapie steht der Arzt vor zwei Fragen: Wie lässt sich die Dosis der Dialysetherapie überhaupt in messbare Größen und Zahlenwerte fassen – also quantifizieren; und welche Dosis ist nötig, um dem Patienten eine effektive und verträgliche Therapie zu ermöglichen. Seit einer vielbeachteten Studie von Lowrie et al. (1981) gilt Harnstoff aufgrund seiner Eigenschaften (vergl. Kapitel 1.4.4) als geeignetes Surrogat für das Verhalten kleinmolekularer harnpflichtiger Substanzen, und auf Basis seiner Kinetik wurde ein mathematisches Modell entwickelt, das die o. g. Fragen beantwortet (vergl. Formel 3) (Gotch und Sargent 1985).

$$\frac{Kt}{V} = \frac{\text{Harnstoffclearance} * \text{eff. Behandlungszeit}}{\text{Harnstoffverteilungsvolumen}}$$

**Formel 3: Quantifizierung der Dialysedosis auf Basis der Harnstoffkinetik.**

(Gotch und Sargent 1985).

Die Harnstoffclearance  $K$  ist abhängig von den Filtereigenschaften des Dialysators und dem Blut- und Dialysatfluss während der Behandlung. Der dimensionslose  $Kt/V$ -Wert ermöglicht die Einbeziehung dieser Variablen, berücksichtigt die Behandlungszeit und normiert diese Daten auf den Körper des Patienten. Somit ist er ein effektives Werkzeug zur Dosisquantifizierung (Böhler 2015).

Zur Bestimmung des  $Kt/V$  stehen verschiedene Modelle zur Verfügung, die sich in ihrer Genauigkeit und ihrem Aufwand unterscheiden. Die amerikanische Guideline empfiehlt die Gleichung nach Daugirdas (Formel 4) (Levey et al. 2003) und auch in Deutschland ist seit 2007 die Berechnung der Daugirdas  $Kt/V$  einmal pro Quartal vorgeschrieben (DGfN 2020).

$$\frac{Kt}{V} = \left( \left( \frac{C_n}{C_v} \right) - (0,008 * t) \right) + \left( \left( 4 - 3,5 * \left( \frac{C_n}{C_v} \right) \right) \right) * \left( \frac{UF}{W} \right)$$

**Formel 4:  $Kt/V$  Berechnung nach Daugirdas.**

$C_v$  = Harnstoffkonzentration vor Dialyse;  $C_n$  = Harnstoffkonzentration nach Dialyse;  $t$  = Zeit in Minuten;  $UF$  = Ultrafiltrationsvolumen in Liter;  $W$  = Gewicht bei Dialyseende in kg;  $(0,008 * t)$  = Korrektur für Harnstoffproduktion während der Dialyse;  $((4 - 3,5 * (C_n/C_v)) * (UF/W))$  = Korrektur für die Harnstoffproduktion während der Dialyse (Daugirdas 1993).

Aufgrund ihrer einfachen Berechenbarkeit und der Tatsache, dass die Harnstoffproduktion während der Dialyse und die Effekte der Ultrafiltration mit einbezogen werden, hilft die Formel, die Effektivität einer Dialyse zu beurteilen.

In den letzten Jahrzehnten wurden Studien durchgeführt, um herauszufinden, welche Dialysedosis, beschrieben durch den  $Kt/V$ -Wert, die besten Ergebnisse liefert. Die minimal zu verabreichende Dialysedosis pro Sitzung bei dreimaliger Behandlung pro Woche und ohne Nierenrestfunktion wurde auf ein  $Kt/V$  von  $\geq 1,2$  festgelegt (Levey et al. 2003). Die Behandlung des chronischen Nierenversagens mit intermittierender Hämodialyse wird so quantifiziert, kann dadurch überwacht und ggf. angepasst werden.

Die Dosisquantifizierung bei der Behandlung akut nierenkranker Patienten ist deutlich schwieriger. Aufgrund schwerer Systemerkrankungen (Sepsis, Multiorganversagen, Blutungen usw.) und Umstellungen der Ernährungs- und Flüssigkeitstherapie auf Intensivstation, herrschen keine konstanten Bedingungen bezüglich der Harnstoffgenerationsrate und dem Verteilungsvolumen (Jörres 2015). Überdies ist die Verwendung von  $Kt/V$  zur Bestimmung der Dialysedosis bei kontinuierlichen Dialyseverfahren nicht durch Studien gestützt. Es herrscht deshalb Uneinigkeit über den Gebrauch des  $Kt/V$ -Werts. Von den ERBP-Leitlinien ist er ausdrücklich nicht empfohlen (Jorres et al. 2013), während die KDIGO-Guidelines ein Ziel- $Kt/V$  von 3,9 pro Woche angeben (Khwaja 2012). Zusätzlich kommen in der Therapie akuter Nierenschädigungen hauptsächlich kontinuierliche Verfahren zum Einsatz, deren Behandlungsintensität anders als bei intermittierender Hämodialyse in der Regel als Filtratrate (CVVH),

Dialysatabflussmenge (CVVHD) oder kombinierter Gesamtabflussrate (CVVHDF) mit der Einheit ml/kg Körpergewicht/Stunde angegeben und verordnet wird (Jörres 2015).

Diese Art der Dosisquantifizierung ist Gegenstand momentaner Diskussion, denn sie beruht auf der Annahme, dass es bei CRRT-Verfahren zum vollständigen Übertritt kleinmolekularer Substanzen in den Filtrat- bzw. Dialysatablauf kommt. Das trifft allerdings in der Realität nicht uneingeschränkt zu. Die unterschiedliche Molekülgröße diverser Urämietoxine und eine Minderung der Clearance-Leistung durch Membranablagerungen über den Behandlungszeitraum führen dazu, dass die verordnete Zieldosis bei kontinuierlichen Verfahren im Median um circa 20% unterschritten wurde (Claure-Del Granado et al. 2011).

Es gibt daher immer wieder Bestrebungen, die Dialysedosis kontinuierlicher Verfahren anders als nur mit der Ausflussrate zu beschreiben. Clark und Ronco (2017) schlagen beispielsweise eine Anpassung der auf Harnstoffclearance basierenden Kt/V-Berechnung vor, um die Dialysedosis besser zu quantifizieren.

Die Quantifizierung der Dosis bei CRRT ist also immer noch Gegenstand aktueller Diskussionen und weniger etabliert als bei chronischer Nierenersatztherapie. Aber auch die Dosisfindung bei der Behandlung akut nierenkranker Patienten ist erschwert und noch nicht abschließend geklärt. Die Studienlage ist nicht eindeutig. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts erschienen zwei vielzitierte Studien, die eine höhere Behandlungsintensität mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verknüpften. Ronco et al. (2000) verglichen bei Postdilutions-CVVHF Filtrationsraten von 35 ml/kg/h mit Filtrationsraten von 20 ml/kg/h an 425 kritisch kranken Patienten und wiesen einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten nach, die mit höherer Intensität behandelt wurden. Für die Behandlung mit IHD wurde gezeigt, dass eine tägliche IHD besser als eine zweitägliche IHD ist, was Überleben und Erholung der Nierenfunktion angeht (Schiffl et al. 2002). Diese Ergebnisse konnten allerdings in mehreren Studien nicht reproduziert werden. Bellomo et al. (2009) verglichen eine CVVHDF-Behandlung mit 40 ml/kg/h mit 25 ml/kg/h und fanden keinen Vorteil der höheren Behandlungsdosis. Weitere Studien konnten ebenfalls keinen Vorteil einer höheren Behandlungsdosis nachweisen (Palevsky et al. 2008; Vesconi et al. 2009).

Die Frage nach der optimalen Dialysedosis bleibt also eine Einzelfallentscheidung des Behandlers. Die Harnstoffkinetik wird auch in Zukunft eine maßgebliche Rolle für die Klärung der Frage nach der optimalen Beschreibung und Verordnung von Dialysedosis sein. Sowohl bei kontinuierlichen als auch bei intermittierenden Verfahren kann eine In-Line Harnstoffmessung in Echtzeit ein wichtiger Schritt hin zu einer individualisierten und effektiven Therapie sein.

## 1.4 Messparameter

Während der akuten Nierenschädigung kann die Homöostase des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes nicht, oder nur eingeschränkt aufrechterhalten werden.

Nierenersatzverfahren werden eingesetzt, um die exkretorische Funktion der Niere zu ersetzen und lebensbedrohliche Elektrolytentgleisungen zu verhindern (Danziger und Zeidel 2015). Da Abweichungen von den Normwerten potentiell lebensbedrohlich sein können, muss der Elektrolythaushalt während der CRRT-Therapie engmaschig überwacht werden. Der In-Line MeBiP Sensor ermöglicht die Echtzeitmessung der Elektrolyte Natrium, Kalium und Kalzium mit dem Ziel, Konzentrationsänderungen frühzeitig zu detektieren und die CRRT-Therapie schnell an den aktuellen Bedarf des Patienten anpassen zu können. Die Messung von Harnstoff bietet zusätzlich die Möglichkeit, die Dialysedosis zu quantifizieren (Clark et al. 2017). Die Messparameter des Sensors und die Bedeutung ihrer Überwachung während der Nierenersatztherapie werden im Folgenden vorgestellt.

#### 1.4.1 Natrium

Der Normbereich des Serumnatriums liegt zwischen 135 – 145 mmol/l. Intrazellulär liegen 10 – 15 mmol/l Natriumionen vor. Dieser Gradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum ist bedeutend für die Entstehung von Aktionspotenzialen und für die Aufrechterhaltung sekundär-aktiver Transportprozesse. Natrium beeinflusst die Osmolalität des Extrazellulärraumes maßgeblich und übt somit großen Einfluss auf den Flüssigkeitshaushalt des Organismus aus (Adrogué und Madias 2000).

Abweichungen vom Normbereich sind häufig und können zu schweren klinischen Symptomen wie Gedächtnisstörungen, Krampfanfällen oder Koma führen (Han et al. 2016). Dysnatriämien sind bedeutende Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten (Hoorn und Zietse 2013; Lindner et al. 2007). Ihr Ausgleich ist nicht trivial und muss langsam und unter engmaschiger Kontrolle des Serumnatriums erfolgen. Besonders bei länger bestehender Hyponatriämie besteht die Gefahr eines osmotisch-demyelinisierenden-Syndroms (ODS). Durch eine plötzlich veränderte Serumosmolalität kommt es zu einem Flüssigkeitsshift aus dem Gewebe ins Blut und in Folge dessen zu Schädigung der Myelinscheiden im Hirnstamm (Lambeck et al. 2019). Exakte Kenntnisse über den Natriumhaushalt des Patienten vor und während der Nierenersatztherapie helfen, zu schnelle Ausgleiche zu vermeiden und entsprechende Komplikationen zu verhindern. (Paquette et al. 2016).

#### 1.4.2 Kalium

Der Referenzbereich des Serumkaliums beträgt 3,5 – 6,0 mmol/l. Mit 98% liegt der überwiegende Teil des Gesamtkaliums intrazellulär vor. Nur 2% befinden sich im Extrazellulärraum (McDonough und Youn 2017). Dieser Gradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum wird über die ubiquitäre  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase aufrechterhalten und bestimmt das Membranpotenzial der Körperzellen. Für eine normale Funktion der Körperzellen ist es notwendig, den Gradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum in strengen Grenzen zu halten. Abweichungen führen entweder zu einer Zunahme der neuromuskulären Erregbarkeit (Hyperkaliämie) oder zu einer Abnahme der neuromuskulären Erregbarkeit

(Hypokaliämie), welche beide unbehandelt zu Muskelkrämpfen, Rhythmusstörungen und Herzstillstand führen (Palmer und Clegg 2016). 90% des Kaliums werden renal ausgeschieden, nur 10% der Ausscheidung geschieht über den Gastrointestinaltrakt.

Bei Anurie steigt das Serumkalium aufgrund fehlender Elimination täglich um 1 mmol/l an. Demzufolge sind Abweichungen des Serumkaliums bei Patienten mit akuter Nierenschädigung häufig und mit ungünstiger Prognose assoziiert (Chen et al. 2021). Die Nierenersatztherapie ermöglicht eine schnelle Normalisierung entgleister Kaliumwerte und ist etablierter Teil der Akuttherapie von Hyperkaliämien (Montford und Linas 2017). Eine Echtzeitüberwachung des Serumkaliums während der Dialyse könnte eine präzise Therapiesteuerung vereinfachen.

### 1.4.3 Kalzium

Der Großteil des Gesamtkörperkalziums befindet sich in Form von Hydroxylapatit im Knochen und stellt deren Festigkeit sicher. Nur ein Prozent liegt im Extrazellularraum vor – zu einer Hälfte komplexiert (gebunden an Zitrat, Bicarbonat und Lactat) – zur anderen Hälfte ionisiert. Gemessen werden kann sowohl das ionisierte Kalzium (Normwert ca. 1,2 mmol/l) als auch das Gesamtkalzium (Normwert ca. 2,5%) (Baird 2011). Die zytoplasmatische Kalziumkonzentration ist sehr gering (0,1  $\mu\text{mol/l}$ ) aber wichtig für intrazelluläre Abläufe (Muskelkontraktion, Enzymarbeit, Transkription von DNA). Das Konzentrationsverhältnis von intra- und extrazellulärem Kalzium ist von Bedeutung für die muskuläre Erregbarkeit. Abweichungen von diesem Verhältnis führen zu einer veränderten neuromuskulären Erregbarkeit und in Folge zu Krampfanfällen, Psychosen und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen (Alscher 2015).

Der Kalziumhaushalt ist komplex und wird über die Effektororgane Knochen, Niere und Darm in engen Grenzen gehalten. Die Regulation erfolgt über die Hormone Calcitonin und Parathormon, sowie unter dem Einfluss von Vitamin-D und FGF-23 (Alscher 2015). Kalzium ist ein wichtiger Kofaktor der plasmatischen Hämostase. Es bildet Komplexe mit Phospholipiden und Gerinnungsfaktoren und sorgt für eine regelrechte Blutgerinnung. Die Aktivierung von Thrombin aus der inaktiven Vorstufe Prothrombin ist abhängig von der Anwesenheit extrazellulären Kalziums (Alscher 2015). Die Kalziumabhängigkeit der Blutgerinnung wird in der kontinuierlichen Nierenersatztherapie genutzt, ohne eine systemische Antikoagulation des Patienten auszulösen (Bai et al. 2015). Vor Eintritt des Blutes in den Dialysator wird Kalzium durch die Zugabe von Zitrat gebunden, um die Blutgerinnung zu verhindern. Nach dem Austritt des Blutes aus dem Dialysator wird das Kalzium rückschubstituiert und die physiologische Blutgerinnung wiederhergestellt. Die regionale Zitratantikoagulation ist nebenwirkungsärmer als eine systemische Heparin-Antikoagulation und in den Leitlinien für kontinuierliche Nierenersatztherapie etabliert (Jorres et al. 2013).

Die engmaschige Überwachung und ggf. Korrektur des Kalziumhaushaltes bei dieser Methode sind unerlässlich, um schwerwiegende Komplikationen wie Azidosen oder elektromechanische Entkoppelungen zu verhindern. Eine On-Line Überwachung des Serum-Kalziums während der CRRT hilft, Therapiefehler zu vermeiden und kann teure und aufwendige Blutgasanalysen (BGA) zur Kalziumkontrolle ersetzen.

#### 1.4.4 Harnstoff

Harnstoff (Urea) ist das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels. Beim Aminosäureabbau fällt toxisches Ammoniak an, der im Rahmen des Ornithinzyklus in der Leber zu ungiftigem Harnstoff umgesetzt wird (Jörres 2015). Harnstoff hat ein Molekulargewicht von 60 g/mol und verteilt sich gleichmäßig im Intra- und Extrazellularraum (Wang et al. 2014). Harnstoff ist wasserlöslich und chemisch inert. Die labortechnische Bestimmung der Serumharnstoffkonzentration erfolgt photometrisch durch Messung der Extinktionsabnahme nach Probenzugabe des Enzyms Urease (Talke und Schubert 1965). Die Harnstoffkonzentration ist erhöht bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate, aber auch bei gesteigerter Proteinzufuhr oder kataboler Stoffwechsellage. Da er fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, dient er als Surrogatparameter für die Nierenfunktion (Jörres 2015). Aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften ist Harnstoff Teil nahezu aller Überlegungen zur Quantifizierung der Dialysedosis und die Echtzeitüberwachung seiner Dynamik von Vorteil für Therapieentscheidungen (Claure-Del Prado et al. 2012).

### 1.5 Der In-Line MeBiP Sensor

Das Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik der Leibniz Universität Hannover hatte im Rahmen des MeBiP-Verbundprojektes die Zielsetzung, einen Sensor zu entwickeln, der in der Lage ist, die Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration eines Patienten unter Berücksichtigung der Hämokompatibilität in Echtzeit zu erfassen. Design und Bau der Prototypen wurden in Kooperation mit Barkey GmbH & Co. KG, Leopoldshöhe, Deutschland und InnoMe GmbH, Espelkamp Deutschland realisiert. Die Universitätsmedizin Göttingen hatte in dem Kooperationsprojekt die Aufgabe die Sensorik hinsichtlich Biokompatibilität und Funktionalität zu überprüfen.

#### 1.5.1 Konzept

Die exakte Echtzeitmessung der Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Kalzium und Harnstoff erfordert eine hohe räumliche Nähe der Sensoren zum Patientenblut. Die Platzierung der Sensoren direkt im Blut ist jedoch aus Gründen der Hämokompatibilität nicht möglich. Es besteht die Gefahr des Membran-*Fouling*, mit der Folge einer, über die Messdauer abnehmenden Sensorgenauigkeit (Sharma et al. 2016). Außerdem würden die

Sensoren als Fremdkörper die Blutgerinnung aktivieren und zusätzliche Scherkräfte auf die zellulären Bestandteile des Blutes ausüben.

Aus diesen Gründen wurde der Ansatz verfolgt, die Sensoren in einem, mit physiologischer Elektrolytlösung gefüllten Kompartiment, zu platzieren und mithilfe einer semipermeablen Membran vom Blutfluss des extrakorporalen Kreislaufs zu trennen (vergl. Abbildung 9). Die Membran verhindert einen Übertritt zellulärer Blutbestandteile und Proteine, ermöglicht aber gleichzeitig über den schnellen Konzentrationsausgleich der Zielsubstanzen zwischen Blut und Elektrolytlösung, eine Echtzeiterfassung der Zielsubstanzen (Berger et al. 2018).

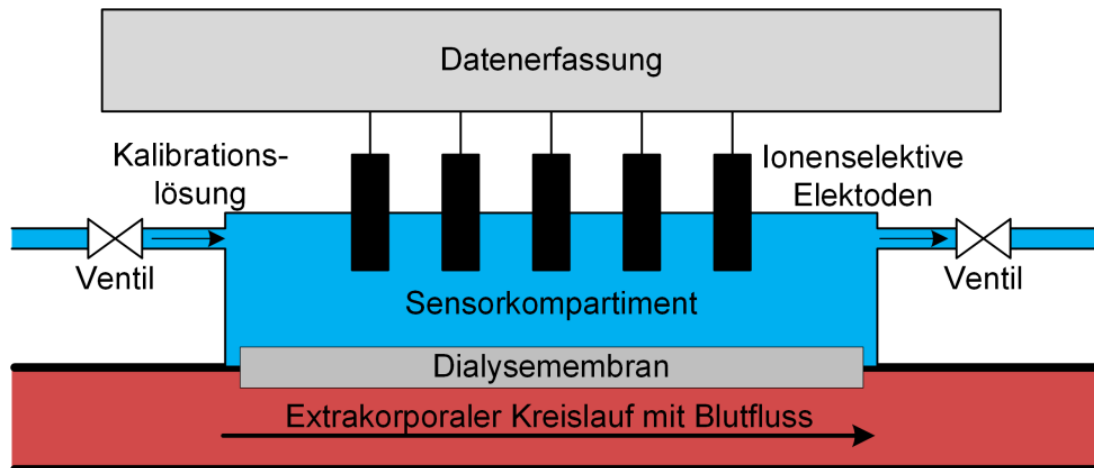


Abbildung 9: schematische Darstellung des Sensoraufbaus.

(Berger et al. 2020) (CC BY 4.0).

### 1.5.2 Aufbau

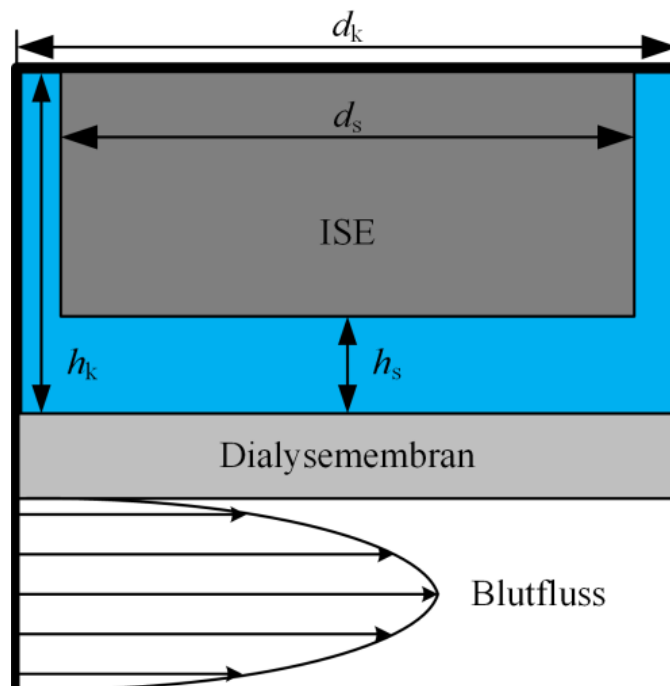
Die Messkammer wurde aus dem thermoplastischen Kunststoff Polyetherketon (*PEEK*) hergestellt. Sie besteht aus einem oberen und einem unteren Kompartiment, die über Schraubverbindungen, von einer Membran getrennt, miteinander verbunden werden. Der untere Teil der Messkammer ist auf der linken und rechten Seite mit Schlauchanschlüssen ausgestattet, die die Integration der Kammer in den extrakorporalen Kreislauf ermöglichen. Der obere Teil bietet Platz für fünf ionenselektive Elektroden (ISE). Eine Dialysemembran aus Zellulose mit einer molekularen Trenngrenze von 10 bis 20 kDa und einer Dicke von 28  $\mu\text{m}$  (RCT NatureFlex-NP, Reichelt Chemietechnik, Heidelberg, Deutschland) trennt die Kompartimente der Messkammer. Zwei Schlauchanschlüsse im oberen Kompartiment ermöglichen es, die physiologische Elektrolytlösung einzubringen.



**Abbildung 10: Prototyp der Messkammer.**

(Berger et al. 2020) (CC BY 4.0).

Der Aufbau ermöglicht eine weitestgehend laminare Strömung des Blutes entlang der Dialysemembran, sodass turbulente Strömungen, Scherkräfte und daraus entstehende Hämolyse minimiert werden. Die Stabelektroden besitzen einen Durchmesser  $d_s$  von 12 mm und werden von oben in ihre jeweilige Elektrodenkammer mit dem Durchmesser  $d_k$  von 12,1 mm eingeführt. Die Kammer hat eine Höhe  $h_k$  von 5 mm und ist mit physiologischer Elektrolytlösung gefüllt (vergl. Abbildung 11). Zwischen Membran und Sensor stellt sich der variable Abstand  $h_s$  ein, der maßgeblich die Qualität der Messungen beeinflusst (Berger et al. 2018).



**Abbildung 11: Maße der Stabelektrodenkammer.**

(Berger et al. 2018) (CC BY 4.0).

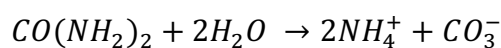


### 1.5.3 Ionenselektive Elektroden

Ionenselektive Elektroden sind eine etablierte Messmethode zur Bestimmung der Elektrolytkonzentration in Flüssigkeiten. Aufgezeichnet wird die konzentrationsabhängige Spannung zwischen einer ionenselektiven Elektrode und einer Referenzelektrode. Als Referenzelektrode wurde eine InLab Silber/Silberchloridelektrode (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) genutzt. Weiterhin wurden vier ionenselektive Elektroden verwendet, die jeweils spezifisch für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium, sowie für Ammoniumionen sind. Der Sensor für Natriumionen stammt vom Hersteller Deutsche Methrom (Filderstadt, Deutschland). Als Elektroden für Kalium, Kalzium, und Ammonium wurden Polymermembranelektroden der Firma Amel (Mailand, Italien) genutzt. Die Spannungsänderung wurde von dem Polypotentiostaten EmStat 3 4WE der Firma PalmSens (Houten, Niederlande) aufgezeichnet.

### 1.5.4 Konzept des Harnstoffsensors

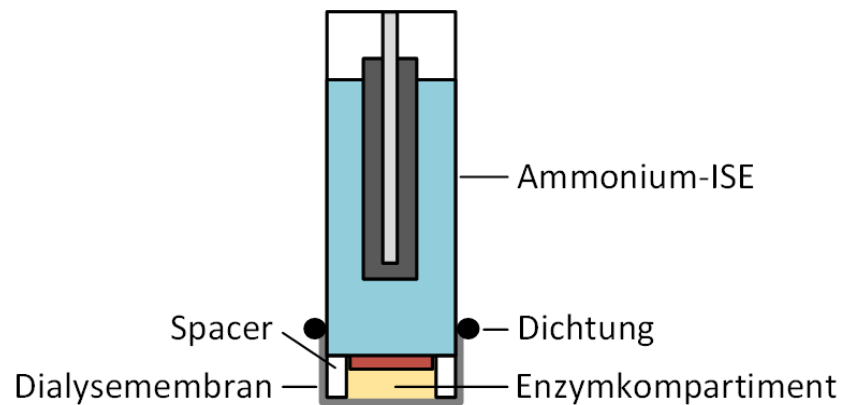
Um eine Konzentrationsmessung von Harnstoff mithilfe ionenselektiver Elektroden zu ermöglichen, muss der elektronisch neutrale Harnstoff, katalysiert durch das Enzym Urease, in seine ionisierten Bestandteile, Ammonium- und Carbonationen, dissoziieren (Formel 5) (Hu et al. 2010). Die Konzentration der Ammoniumionen kann von handelsüblichen Ammonium-ISE erfasst werden und wird verwendet, um den Harnstoffgehalt des Testmediums zu berechnen.



**Formel 5: Hydrolyse von Harnstoff, katalysiert durch das Enzym Urease**

Diese Art der Harnstoffbestimmung ist funktional und etabliert (Singh et al. 2008), erfordert aber die effektive Immobilisation der Urease in Sensornähe. Handelsübliche Harnstoffsensoren nutzen toxische Materialien um dies zu ermöglichen (Dhawan et al. 2009).

Bei einer vorgesehenen Verwendung des Sensors in medizinischem Kontext ist eine solche Lösung des Kernproblems nicht möglich. Um die Hämokompatibilität des Harnstoffsensors zu gewährleisten, entwickelte die LUH in Zusammenarbeit mit der Firma InnoMe das sogenannte „Einschlussverfahren“ (vergl. Abbildung 12 und Abbildung 13) (Berger et al. 2020). Dabei wird eine ureasehaltige, wässrige Lösung mithilfe einer Dialysemembran (RCT Nature-Flex-NP, Reichelt Chemietechnik, Heidelberg, Deutschland) vor der Elektrode platziert. Die Membran mit einer Trenngrenze (MWCO 10 – 20 kDa) ist undurchlässig für Urease (Molekülgewicht 480 kDa). Harnstoff, mit einem Molekülgewicht von 60 Da, diffundiert frei durch die Membran und wird, katalysiert durch die gelöste Urease, zu Carbonat- und Ammoniumionen umgesetzt, welche dann von der Ammonium-ISE gemessen werden können (Berger et al. 2020).



**Abbildung 12: Konzept des Einschlussverfahrens.**

Die ureasehaltige, wässrige Lösung wird mittels einer semipermeablen Dialysemembran, befestigt durch einen 0,5 mm hohen Spacer, an der Ammonium-ISE immobilisiert (Berger et al. 2020) (CC BY 4.0).



**Abbildung 13: Foto des einsatzfähigen Harnstoffsensors.**

## 1.6 Fragestellung

Der Prototyp des Elektrolyt- und Harnstoffsensorarrays (MeBiP-Sensor) zur In-Line Messung von dialyserelevanten Parametern (Natrium, Kalium, Kalzium und Harnstoff) wird in dieser Arbeit an einem Zirkulationsmodell hinsichtlich der Leistungsfähigkeit untersucht. Das Zirkulationsmodell wird mit einem extrakorporalen Blutkreislauf während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie dargestellt. Es ermöglicht die gezielte Herbeiführung unterschiedlicher Elektrolyt- und Harnstoffkonzentrationen im Blut über die Versuchslaufzeit. Die Sensorik wurde in diesen künstlichen Kreislauf integriert, um kontinuierlich die Konzentrationsänderungen der Zielparameter im zirkulierenden Blut zu erfassen. Die Messwerte der Sensoreinheit werden mit den Messwerten aus Goldstandard-Messmethoden verglichen.

Ziel ist die Beantwortung der Frage nach der grundsätzlichen Funktionsfähigkeit der Sensorik (1) und die Analyse ihrer Messpräzision (2).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Versuchsaufbau

#### 2.1.1 Zirkulationsmodell

Mithilfe eines Dialysegerätes (multiFiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) und dem dazugehörigen Schlauch- und Filtersystem (Kit 3 CVVHD 600 mit UltraFlux AV 600 S Filter; multiFiltrate Cassette; Dialysate System, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) wird ein künstlicher extrakorporaler Kreislauf aufgebaut, der dem extrakorporalen Blutkreislauf während einer Dialyse nachempfunden ist.

Anstelle eines Patienten befindet sich ein Erythrozytenkonzentrat an der Patientenseite der Dialysemaschine. Dieses Erythrozytenkonzentrat dient als blutähnliches Testmedium und wird vor Versuchsstart mit 5000 IE Heparin antikoaguliert (Heparin-Natrium-25000-ratiopharm, Injektionslösung, Wirkstoff: Heparin-Natrium 25.000 I.E./5ml, Ratiopharm, Ulm, Deutschland). Eine Übersicht der verwendeten Erythrozytenkonzentrate, ihrer Blutgruppe und ihr Verfallsdatum findet sich in Tabelle 5.

**Tabelle 5: verwendete Erythrozytenkonzentrate.**

Erythrozytenkonzentrat	Versuch 1 (9.7.19)	Versuch 2 (23.7.19)	Versuch 3 (25.7.19)	Versuch 4 (30.7.19)	Versuch 5 (31.7.19)	Versuch 6 (1.8.19)
<b>Ablaufdatum</b>	4.7.19	10.8.19	15.7.19	23.7.19	28.7.19	30.7.19
<b><math>\Delta d</math></b>	5	0	10	7	3	1
<b>Blutgruppe</b>	A Rh pos.	0 Rh pos.	B Rh pos.	0 Rh neg.	0 Rh neg.	0 Rh neg.
<b>fHb</b>	150	54	139	102	172	172

$\Delta d$  = Differenz zwischen Testdatum und Ablaufdatum; fHb = freies Hämoglobin; Rh = Rhesusfaktor

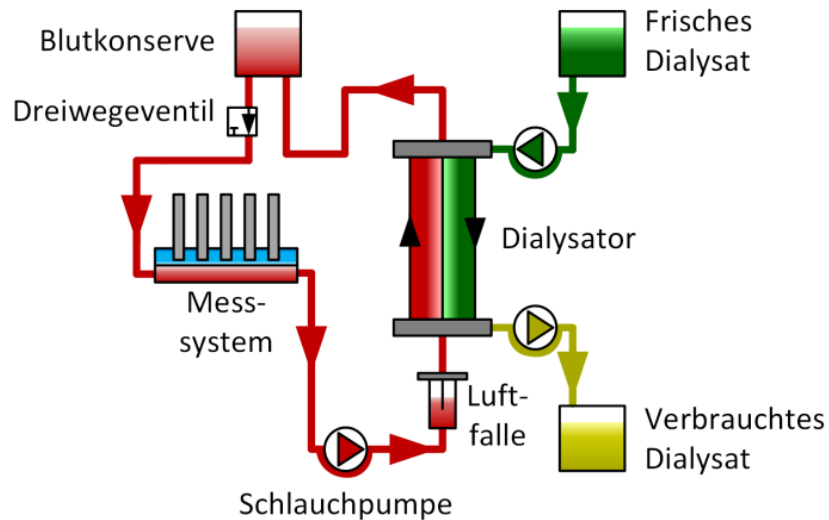
Das Erythrozytenkonzentrat wird über den zwischengeschalteten Sensor in den AV 600S Ultraflux-Dialysator geleitet. Dort wird es im Gegenstromprinzip an der Dialysatlösung vorbeigeleitet und gelangt über die „venöse“ Seite des Schlauchsystems wieder in den Konservenbeutel. So entsteht ein geschlossener Kreislauf, in dem das Erythrozytenkonzentrat zirkulieren kann (vergl. Abbildung 14 und Abbildung 15).

Über die Dialysatlösungen Duosol™ (B.Braun Avitum, Meisungen, Deutschland) und Ci-Ca® K2 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) (vergl. Tabelle 6) kann Einfluss auf die Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration im Testmedium genommen werden.

**Tabelle 6: Zusammensetzung der verwendeten Dialysatlösungen.**

Zusammensetzung	Duosol™	Ci-Ca®
K <sup>+</sup> [mmol/l]	2	2
Na <sup>+</sup> [mmol/l]	140	133
Ca <sup>2+</sup> [mmol/l]	1,5	0
Mg <sup>2+</sup> [mmol/l]	0,5	0,75
Cl <sup>-</sup> [mmol/l]	111	116,5
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> [mOsmol/l]	35	20
Glucose [g/l]	5,6	1
Theor. Osmolarität [mmol/l]	296	278
pH	7,0 – 8,0	7,4

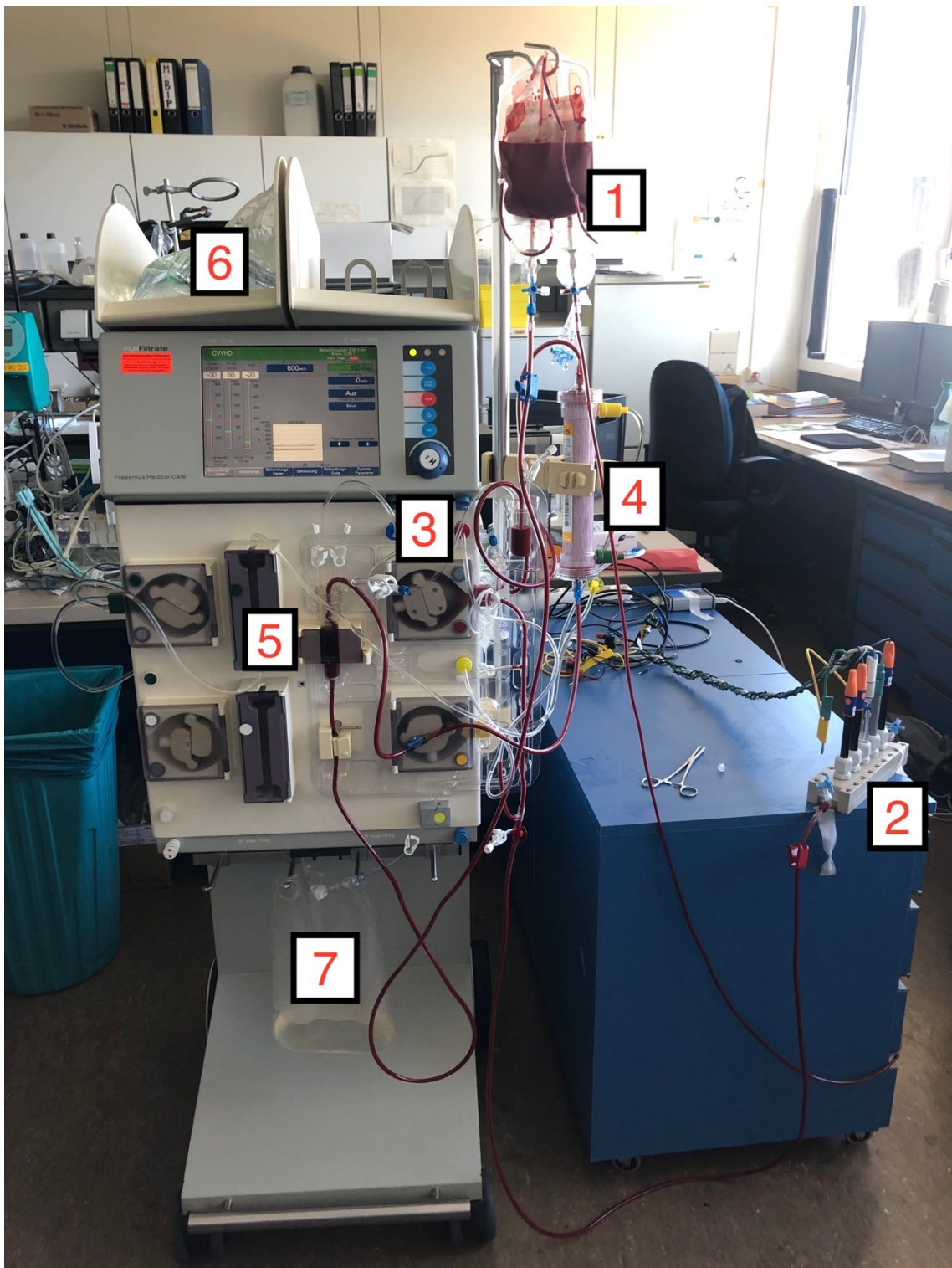
Während bei der therapeutischen Dialyse die semipermeable Membran im Dialysator genutzt wird, um Schadstoffe aus dem Blut zu entfernen und pathologische Elektrolytkonzentrationen zu beseitigen, macht sich der Versuchsaufbau die Funktionsweise der Membran zu Nutze, um gezielt Elektrolytverschiebungen im Testmedium herzustellen. Durch systematisches Verdünnen mit bidestilliertem Wasser, oder exakter Zugabe konzentrierter Elektrolytlösungen (1M Kaliumchlorid-Lösung 7,46% Deltamedica, Reutlingen, Deutschland), (Natriumchlorid Braun 20%, B.Braun Avitum, Melsungen, Deutschland) und Harnstoff (ACS reagent, 99,0 – 100,5%; CAS 57 – 13-6, SIGMA-ALDRICH Chemie, Steinheim, Deutschland) kann das Dialysat gezielt in seiner Elektrolyt- und Harnstoffzusammensetzung verändert werden. Die neuen Konzentrationsverhältnisse im Dialysat bilden sich nach einer Äquilibrationszeit auch im zirkulierenden Erythrozytenkonzentrat ab. So können unterschiedliche Elektrolytkonzentrationen in bestimmten Zeitabschnitten herbeigeführt werden, von deren exakter Erfassung die Performance des Sensors abhängig ist.



**Abbildung 14:** schematische Darstellung des Zirkulationsmodells.

(Berger et al. 2020) (CC BY 4.0).

Über einen Dreiwegehahn (ARROW Large, Teleflex Medical, Kernen, Deutschland) zwischen Konservenbeutel und Sensor werden in zehnmütigen Abständen Proben (2 ml) abgenommen und mit dem Vollblutanalysegerät Premier 4000 (Werfen, München, Deutschland) auf ihre Elektrolytkonzentration getestet. Diese Ergebnisse werden mit den Sensorwerten zum Abnahmezeitpunkt korreliert und im Ergebnisteil verglichen. Alle 20 Minuten wurde eine zusätzliche Probe (3 ml) zur Harnstoffbestimmung (Referenzmethodik) entnommen.



**Abbildung 15: Zirkulationsmodell.**

Zirkulationsmodell: 1 = Erythrozytenkonzentrat, 2 = Messsystem, 3 = arterielle Luftfalle, 4 = Dialysator, 5 = venöse Luftfalle, 6 = frisches Dialysat, 7 = verbrauchtes Dialysat.

### 2.1.2 Versuchsabschnitte

Im Rahmen der Versuchsplanung wurden für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium, sowie für Harnstoff-N Konzentrationsbereiche festgelegt, in denen der Sensor Messwerte liefern sollte (vergl. Tabelle 7). Diese Konzentrationsbereiche orientieren sich grob an den

möglichen pathologischen und physiologischen Zuständen des menschlichen Elektrolythaushalts. Die Toleranz (%) beschreibt die Genauigkeit mit der der Sensor die Werte ermitteln soll. Die angegebenen Zahlen sind den Richtlinien der deutschen Ärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen entnommen und entsprechen der zulässigen relativen Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwertes vom Zielwert in Prozent (BÄK 2019).

**Tabelle 7: Spezifikationen des Messsystems.**

Parameter	Einheit	Normwert	Mittel	Messbereich	Toleranz (%)
<b>Harnstoff-N</b>	mg/dl	8,4 – 25,7	17,05	1 – 200	10,5
<b>Kalium</b>	mmol/l	3,7 – 5,1	4,4	1,5 – 10	4,5
<b>Natrium</b>	mmol/l	135 – 145	140	105 – 180	3
<b>Kalzium (S)</b>	mmol/l	1,12 – 1,32	1,22	0,5 – 2,0	7,5

Für jeden Parameter wurde ein Messbereich und eine tolerierbare Messungengenauigkeit in Prozent festgelegt.

Orientierend an den Normwerten der Parameter wurden für den Versuchsaufbau die in Tabelle 8 aufgelisteten Messbereiche abgedeckt.

**Tabelle 8: Konzentrationsbereiche der einzelnen Parameter im Versuchsaufbau.**

Messparameter	Konzentrationsbereich [mmol/l]
Na <sup>+</sup>	110 – 150
K <sup>+</sup>	2 – 8
Ca <sup>2+</sup>	0 – 2
Urea-N	0 – 190 [mg/dl]

Das Versuchsprotokoll über sieben Stunden wurde in neun zeitliche Abschnitte unterteilt. Diese Abschnitte unterscheiden sich durch die in ihnen angestrebten Elektrolytwerte und ihrer zeitlichen Dauer (vergl. Tabelle 9).

Durch die angestrebten deutlichen Änderungen der Zielkonzentrationen für Natrium, Kalium, Kalzium und Harnstoff-N (*blood urea nitrogen*, BUN) soll die Reaktionsfähigkeit des Sensors überprüft werden.

**Tabelle 9: Spezifikationen des Versuchsaufbaus.**

<b>Abschnitt</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>Dauer [min]</b>	30	50	50	50	60	50	40	30	60
<b>Zielkonz. Na<sup>+</sup> [mmol/l]</b>	140	140	140	150	110	120	140	170	170
<b>Zielkonz. K<sup>+</sup> [mmol/l]</b>	4	4	1,8	2,8	5	6	6	8	2
<b>Zielkonz. Ca<sup>2+</sup> [mmol/l]</b>	1,35	2	1,35	1,35	1,1	1,1	2	2	0
<b>Zielkonz. Urea-N [mg/dl]</b>	0	190	20	80	40	120	190	190	0
<b>Blutfluss [ml/min]</b>	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>Dialysatfluss [ml/h]</b>	600	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000

Die unterschiedlichen Zeiten der einzelnen Abschnitte ergeben sich aus der Zeit, die benötigt wurde, um eine gewünschte Konzentrationsänderung zu erzielen. Diese Zeiten wurden in mehreren Vorversuchen ermittelt. Der Blut- und Dialysatfluss orientiert sich an den gängigen Flussgeschwindigkeiten der herkömmlichen Dialyse. Nur im ersten Abschnitt wurde aus Praktikabilitätsgründen ein langsamerer Fluss gewählt.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Zielwerte der Parameter über die Zeit. Aus Darstellungsgründen erfolgt die graphische Übersicht der Zielkonzentrationen in zwei Graphen: Ein Graph für die Parameter Harnstoff und Natrium mit Konzentrationen bis 190 mmol/l (vergl. Abbildung 16) und ein Graph für Kalium und Kalzium, mit Konzentrationen bis 8 mmol/l (vergl. Abbildung 17).



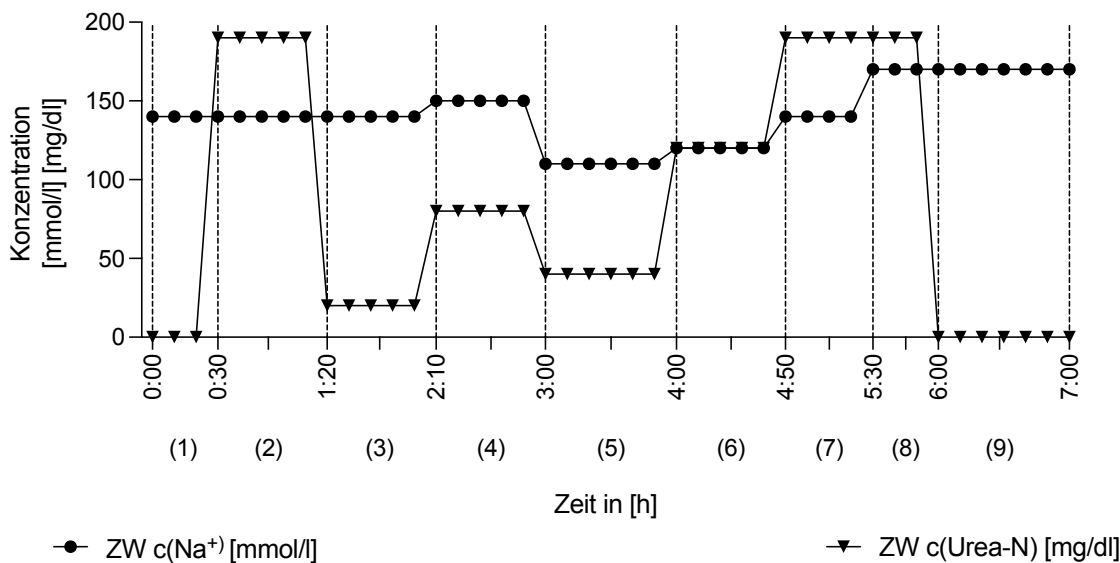


Abbildung 16: Versuchsaufbau (I).

Zielwerte (ZW) im Testmedium von Natriumkonzentration  $c(\text{Na}^+)$  und Harnstoff-N  $c(\text{Urea-N})$  zu verschiedenen Zeitpunkten.

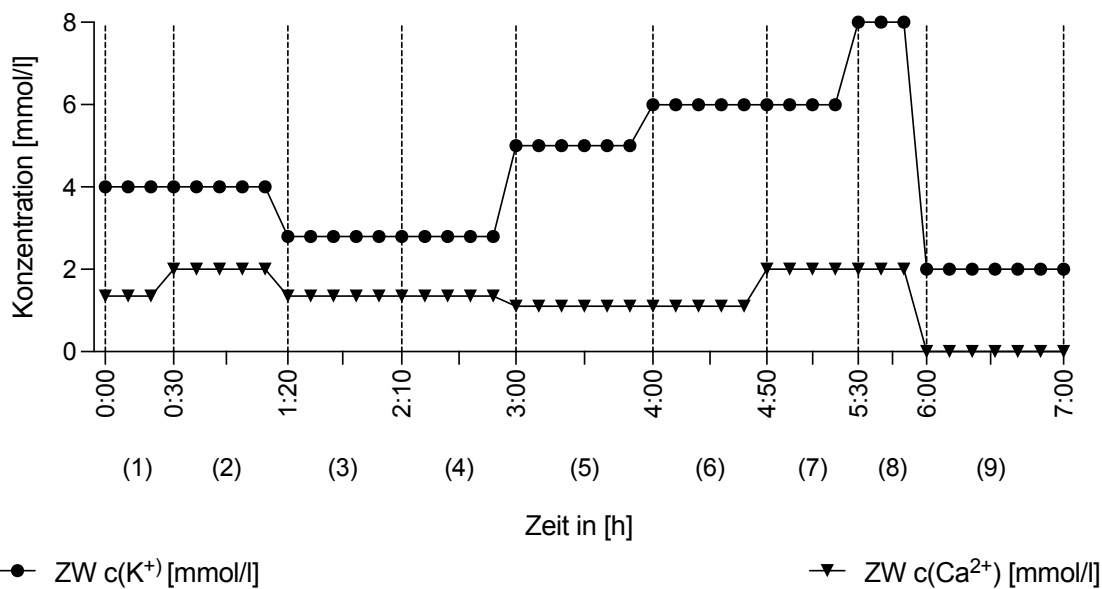


Abbildung 17: Versuchsaufbau (II).

Zielwerte (ZW) im Testmedium von Kaliumkonzentration  $c(\text{K}^+)$  und Kalziumkonzentration  $c(\text{Ca}^{2+})$  zu verschiedenen Zeitpunkten.

Um die Konzentrationsänderungen im Blut herzustellen, wurden pro Versuch vier Beutel Hämofiltrationslösung in ihrer Elektrolytkonzentration modifiziert. Als Ausgangsbeutel dienten der Duosol™ mit 2 mmol/l Kalium (B.Braun Avitum, Melsungen, Deutschland) und die Lösung Ci-Ca® Dialysate K2 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland). Diese Beutel wurden vor dem Versuch und während des Versuchs in ihrer Elektrolytkonzentration verändert, um die in Tabelle 9 aufgelisteten Zielwerte in den einzelnen Abschnitten zu erreichen.

Es ist gelungen, die gewünschten Zielkonzentrationen in den Dialysatbeuteln mit ausreichender Genauigkeit herzustellen. Die mittlere Differenz zwischen tatsächlicher Dialysatkonzentration und Zielkonzentration ist bei Natrium  $\Delta\text{Na}^+ = 3,2 \text{ mmol/l}$  von  $\Delta\text{Na}^+_{\text{min}} = 1,4 \text{ mmol/l}$  bis  $\Delta\text{Na}^+_{\text{max}} = 6,3 \text{ mmol/l}$ . Für Kalium beträgt die mittlere Differenz  $\Delta\text{K}^+ = -0,02 \text{ mmol/l}$  mit einem Maximum  $\Delta\text{K}^+_{\text{max}} = 0,5 \text{ mmol/l}$ . Die mittlere Differenz von Zielkonzentration und Dialysatkonzentration beim Kalzium beträgt  $\Delta\text{Ca}^{2+} = 0,06 \text{ mmol/l}$  mit einem Maximum von  $\Delta\text{Ca}^{2+}_{\text{max}} = 0,25 \text{ mmol/l}$ .

Wesentliches Kernelement des Versuchsaufbaus ist die Annahme, die Elektrolytkonzentration im Erythrozytenkonzentrat über die Modifikation der Elektrolytkonzentration im Dialysat beeinflussen zu können. Die von der Referenzmethode BGA gemessenen Natriumkonzentrationen bilden die exakte Natriumkonzentration im Testmedium zum Zeitpunkt der Probenentnahme ab. Stellt man diese Werte graphisch dar, wird deutlich, wie sich die Natriumkonzentration im Blut allmählich der Dialysatkonzentration annähert und sie nach durchschnittlich 40 Minuten Latenzzeit auch erreicht. Die geänderte Elektrolytkonzentration im Dialysat überträgt sich also auf das Erythrozytenkonzentrat und wird somit für den Sensor messbar gemacht. Eine Anpassung des Elektrolytgehaltes kann zielgerichtet herbeigeführt werden (vergl. Abbildung 18).

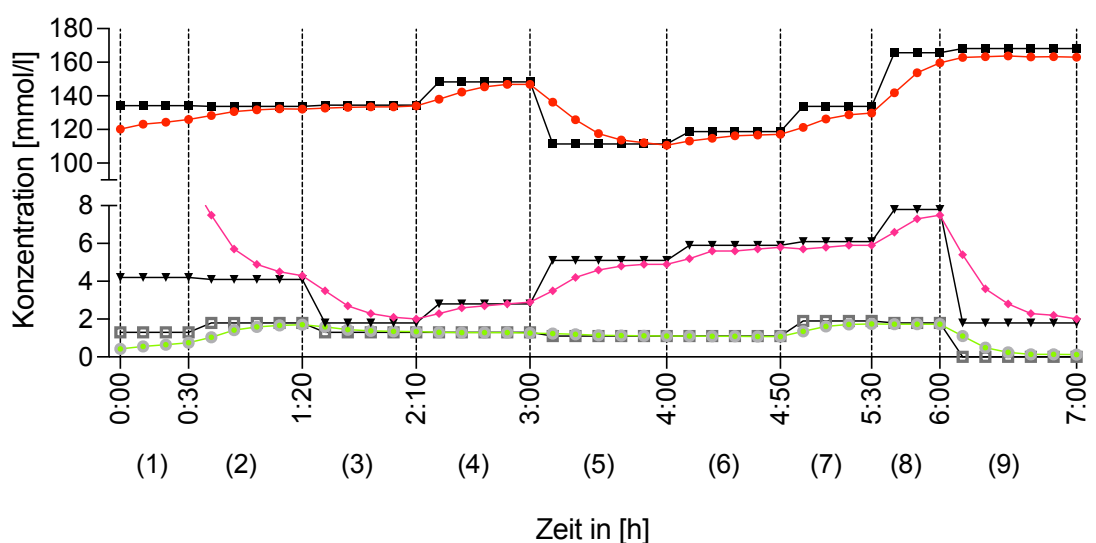


Abbildung 18: graphische Darstellung der Annäherung der Elektrolytkonzentrationen im Testmedium an die Konzentrationen im Dialysat.

## 2.1.3 Kalibrierung und Datenerhebung

### 2.1.3.1 Elektrolyte

Der erfolgreichen Ermittlung der Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration im Blut (potentiometrische Messung) gehen einige vorbereitende Schritte voraus. Zunächst wird während des Versuchs nur die konzentrationsabhängige Spannung zwischen den ionenselektiven Elektroden und der Referenzelektrode gemessen. Mithilfe der Nernst-Gleichung wird aus der ermittelten Spannung die aktuelle Konzentration der einzelnen Ionen berechnet werden (Berger et al. 2020).

$$U_{ISE} = +U^0 + S \cdot \log_{10} \left( \frac{c}{c^0} \right)$$

**Formel 6: angewendete Nernst-Gleichung (Berger et al. 2020).**

$U_{ISE}$  = Spannung zwischen ISE und Referenzelektrode;  $U_0$  = gemessene Spannung bei Konzentration  $c^0$ ;  $c$  = gesuchte Konzentration;  $c^0$  = Konzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt;  $S$  = Elektronensteilheit oder Sensitivität der ISE.

Vor Versuchsstart werden die Variablen  $U_0$ , und  $S$  durch eine halbstündige Kalibration bestimmt werden. Dafür werden hintereinander zwei unterschiedlich konzentrierte Referenzlösungen mit einer Ionenstärke von 160 mmol/l mit definierten Elektrolytkonzentrationen ( $c$  und  $c^0$ ) in das Sensorkonstrukt gegeben. Die nun gemessenen Spannungen werden in die Nernst-Gleichung eingesetzt und nach  $U_0$  und  $S$  umgestellt. Die genauen Konzentrationen der Kalibrationslösung und die sich daraus ergebenden Werte für  $U_0$  und  $S$  sind in Tabelle 10 ersichtlich.

**Tabelle 10: Exemplarische Ermittlung der Variablen  $U_0$  und  $S$  mithilfe der Kalibrationslösungen  $c^0$  und  $c^1$  in einem Vorversuch.**

	Natrium-ISE	Kalium-ISE	Kalzium-ISE
<b>Kalibrationslösung <math>c^0</math> [mmol/l]</b>	155	2,6	0,8
<b>Kalibrationslösung <math>c^1</math> [mmol/l]</b>	125	17	6
<b>Sensitivität <math>S</math> [mV]</b>	60,06	54,74	23,30
<b>Spannung <math>U_0</math> [mV] bei <math>c^0</math></b>	93,10	426,20	411,80

Modifiziert nach (Berger et al. 2020).

Nun ist es möglich, die Nernst-Gleichung nach  $c$  umzustellen.

$$c = c^0 \cdot 10^{\frac{U_{ISE} - U^0}{S}}$$

**Formel 7: umgestellte Nernst-Gleichung, die die Berechnung der tatsächlichen Elektrolytkonzentrationen über die Versuchslaufzeit ermöglicht (Berger et al. 2020).**

Ab Versuchsstart liefert der Potentiostat sekundliche Spannungswerte, die automatisiert in ein Excel-Protokoll (Excel 2003, Microsoft, Redmond, USA) übernommen werden, in dem nach Formel 7 die Umrechnung in Konzentrationswerte erfolgt. Aus den Werten von jeweils 60 Sekunden wird der Median gebildet und in einem weiteren Excel-Protokoll den Referenzwerten aus der Blutgasanalyse gegenübergestellt.

#### 2.1.3.2 Harnstoff

Auch zur Bestimmung der Harnstoffkonzentration im Blut wird die konzentrationsabhängige Spannung zwischen Ammonium-ISE und Referenzelektrode über die Versuchslaufzeit gemessen und mittels Nernst-Gleichung in eine Konzentration umgerechnet. Allerdings wird nicht nach obigem Verfahren kalibriert. Es kommt keine definierten Harnstofflösung zum Einsatz, sondern es erfolgt nachträglich eine Zweipunktkalibration (Berger et al. 2020).

Dabei werden die Harnstoffkonzentrationen zweier Proben (Minimum und Maximum), die im Laufe des Versuchs alle 20 Minuten bestimmt werden (vergl. Kapitel 2.1.1), jeweils einem, zum gleichen Zeitpunkt gemessenen Spannungswert zugeordnet und in die Nernst-Gleichung eingesetzt. Dieses Verfahren ist zulässig unter der Voraussetzung, dass die Spannung  $U_{ISE}$  zwischen Ammonium-ISE und Referenzelektrode im relevanten Konzentrationsbereich linear vom Logarithmus der Harnstoffkonzentration abhängt (Berger et al. 2020).

Dies wurde von der LUH in mehreren Vorversuchen untersucht. Die Ausgangskonzentration von Harnstoff wurde schrittweise in einem Konzentrationsbereich von  $10^{-3}$  mol/l bis auf 1 mol/l erhöht. Dabei konnte eine sehr gute Linearität des Sensors beschrieben werden (Berger et al. 2020), die den Einsatz der Zweipunktkalibration ermöglicht.

## 2.2 Die Referenzmethodik

### 2.2.1 Zentrallabor

Der Parameter Harnstoff-Stickstoff wurde im Studienlabor der Universitätsmedizin Göttingen mithilfe des ARCHITECT i1000SR (ABBOT, Wiesbaden, Deutschland) und dem Urea Nitrogen Assay (ABBOT, Wiesbaden, Deutschland) bestimmt. Das Urea Nitrogen Assay ist ein vollenzymatisches Verfahren, in dem der Harnstoff im Serum durch Urease zu Ammoniak und Kohlendioxid hydrolysiert wird. Die Extinktionsabnahme wird bei 340 nm gemessen und ist proportional zur Harnstoffkonzentration in der Probe. So kann die Harnstoff-Stickstoff-Konzentration sicher bestimmt werden (Talke und Schubert 1965). Die Unpräzision der Messmethode beträgt  $\leq 4,5\%$ , getestet nach dem CLSI EP5-T12 Protokoll (Abbott 2006).

### 2.2.2 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalysen wurden mit dem GEM Premier 4000 Vollblut-Analysesystem der Firma Werfen (München, Deutschland) durchgeführt. Blutgasanalysegeräte finden Einsatz in Bereichen der Medizin, in denen Entscheidungen von der schnellen Bereitstellung bestimmter Blutparameter (*Point-of-Care-Diagnostik*) abhängen, wie beispielsweise im Operationssaal oder auf Intensivstation. Diese Geräte funktionieren nach einmaliger Kalibration dank eines eingebauten Qualitäts-Kontrollsystems (iQM®) wartungsfrei (Toffaletti et al. 2007) und sehr exakt (Oris et al. 2018). Mit einer Standardabweichung von 0,6 mmol/l für die Natrium-Konzentrationsmessung, 0,037 mmol/l für die Kalium-Konzentrationsmessung und 0,0134 mmol/l für die Kalzium-Konzentrationsmessung, misst der GEM 4000 Premier Elektrolytkonzentrationen mit der gleichen Genauigkeit wie herkömmliche Labormethoden (Beneteau-Burnat et al. 2008) und ist somit als Referenzmethode geeignet.

### 3 Ergebnisse

Die drei Stabelektroden für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium, sowie die Harnstoffelektrode, wurden in den sechs durchgeführten Hauptversuchen zeitgleich getestet, erwiesen sich jedoch als verschieden leistungsfähig. Aus diesem Grund werden ihre Ergebnisse getrennt voneinander vorgestellt.

#### 3.1 Natriumsensor

##### 3.1.1 Proof of Concept Natriumsensor

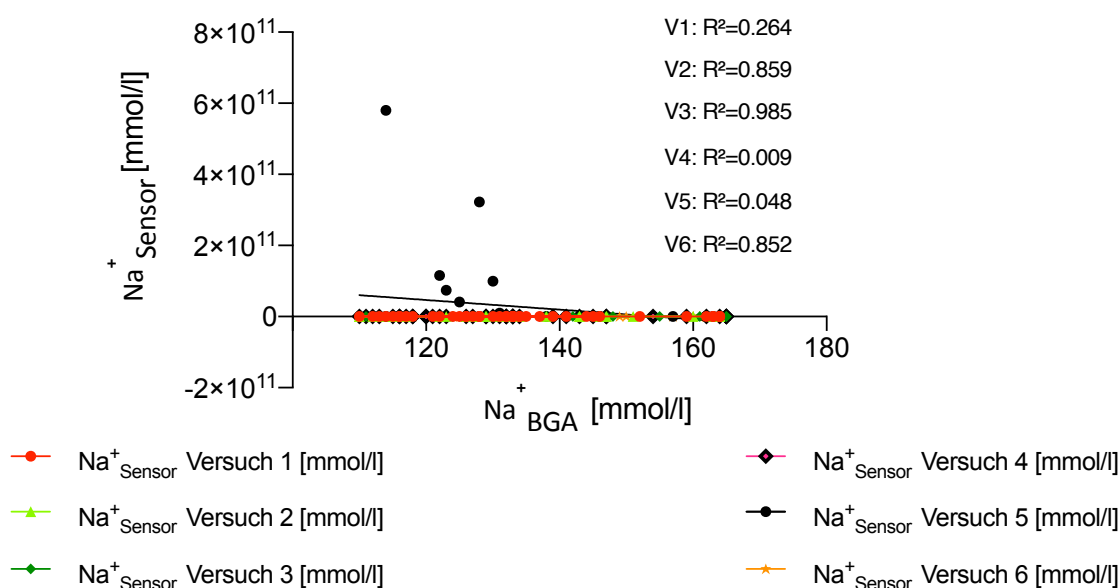


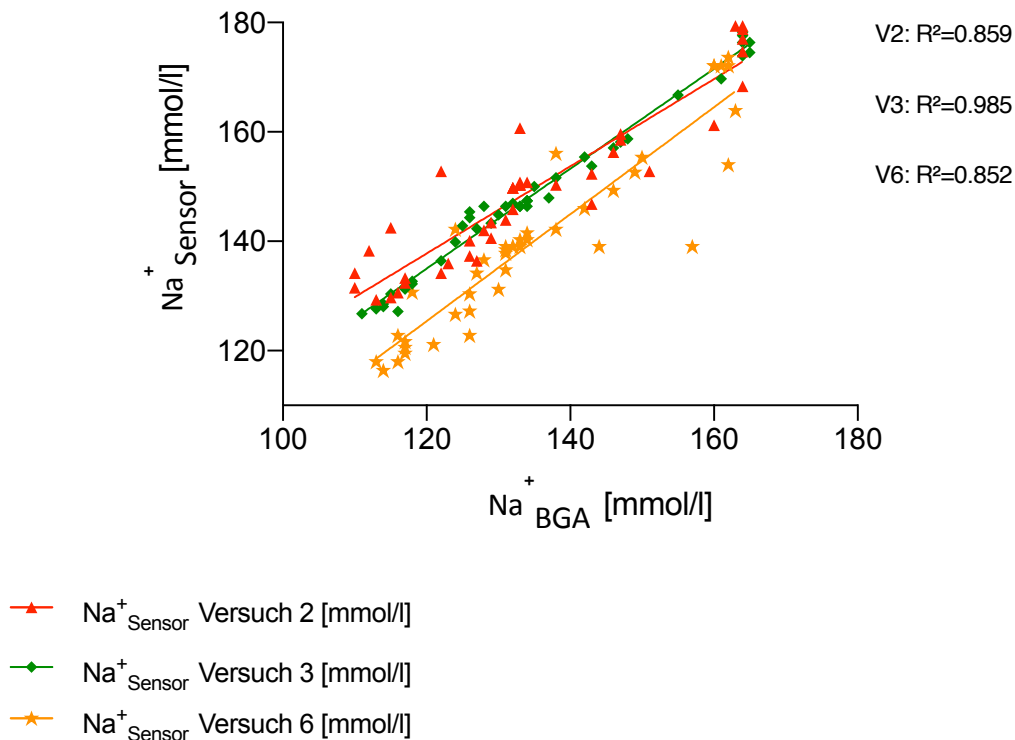
Abbildung 19: Proof of Concept der Natriumelektrode (I).

Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Sensormessergebnissen ( $\text{Na}^+_{\text{Sensor}}$ ) und den dazugehörigen Ergebnissen der Blutgasanalyse ( $\text{Na}^+_{\text{BGA}}$ ) der Versuche 1 – 6 (V1 – V6) mit Angabe der jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ).

Die sechs Hauptversuche unterscheiden sich deutlich in ihren Determinationskoeffizienten (vergl. Abbildung 19). Während die Sensorwerte der Versuche V1 ( $R^2 = 0,264$ ), V4 ( $R^2 = 0,009$ ) und V5 ( $R^2 = 0,048$ ), keinerlei Korrelation zur Referenzmethode Blutgasanalyse aufweisen, besteht bei den Versuchen V2 ( $R^2 = 0,859$ ), V3 ( $R^2 = 0,985$ ) und V6 ( $R^2 = 0,852$ ) eine hohe Anpassungsgüte (vergl.

Abbildung 20).

Aufgrund der fehlenden Korrelation wurden für die Auswertung der Leistungsfähigkeit des Natriumsensors nur die Messergebnisse der Versuche V2, V3 und V6 herangezogen (Testtrennwert (*Cut-off*-Wert)  $R^2 > 0,8$ ). Die folgenden Graphiken beziehen nur die Werte dieser Versuche ein.



**Abbildung 20: Proof of Concept der Natriumelektrode (II).**

Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Sensormessergebnissen ( $\text{Na}^+_{\text{Sensor}}$ ) und den dazugehörigen Ergebnissen der Blutgasanalyse ( $\text{Na}^+_{\text{BGA}}$ ) der Versuche V2, V3 und V6 mit Angabe der jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ) nach Ausschluss der fehlerhaften Versuche V1, V4 und V5.

Die hohen Bestimmtheitsmaße der Versuche V2, V3 und V6 erlauben die Mittelwertbildung aus den Messergebnissen der auswertbaren Versuche. In Abbildung 21 wurden diese gemittelten Sensormessergebnisse (rot) den gemittelten Messwerten der Blutgasanalyse (grün) im zeitlichen Verlauf gegenübergestellt. Die schwarze Linie stellt die Natriumkonzentration im Dialysat während des Versuchslaufzeit dar.

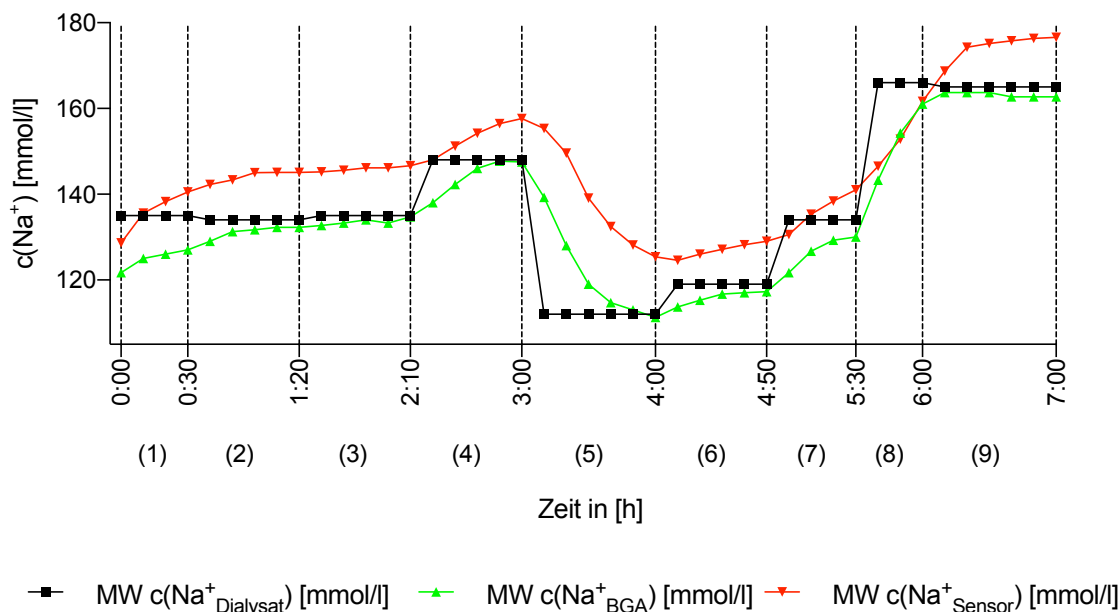


Abbildung 21: Proof of Concept der Natriumelektrode (III).

Mittelwert (MW) der in Versuch V2, V3 und V6 von Sensor ( $c(\text{Na}^+_{\text{Sensor}})$ ) und BGA ( $c(\text{Na}^+_{\text{BGA}})$ ) gemessenen Natriumkonzentrationen, aufgetragen über die Versuchslaufzeit.

### 3.1.2 Präzision Natriumsensor

Der direkte Vergleich der Messgenauigkeit des Natriumsensors gegenüber der Referenzmethode BGA erfolgt mithilfe des Bland-Altman-Diagramms in Abbildung 22.

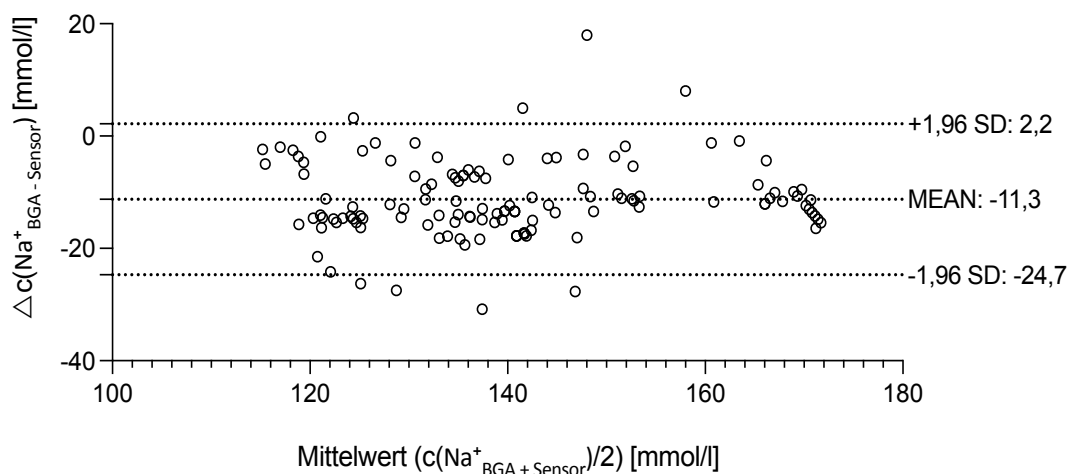


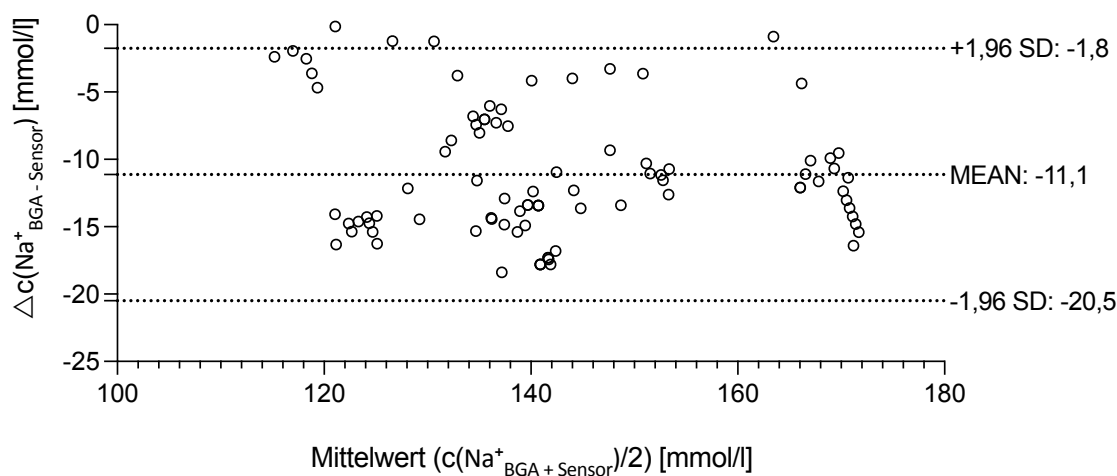
Abbildung 22: Präzision der Natriumelektrode (I).

Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messwertpaare von Sensor und Blutgasanalyse der Versuche V2, V3 und V6 mit Mittelwert der Differenzen (MEAN) = - 11,3 und *limits of agreement* zwischen - 24,7 und 2,2.

Nun werden die Messwerte der ersten 30 Minuten von der Bland-Altman-Analyse ausgeschlossen (postulierte Equilibrierungszeit des Sensors = Zeitraum, in dem sich noch Kalibrationslösung im Sensor befindet). Zusätzlich werden Messwerte ausgeschlossen, die nach starken Konzentrationsänderungen im Dialysat ( $\geq 30$  mmol/l) entstanden sind. Somit



wird die Präzision des Sensors in weniger unphysiologischen Verhältnissen dargestellt (vergl. Abbildung 23).



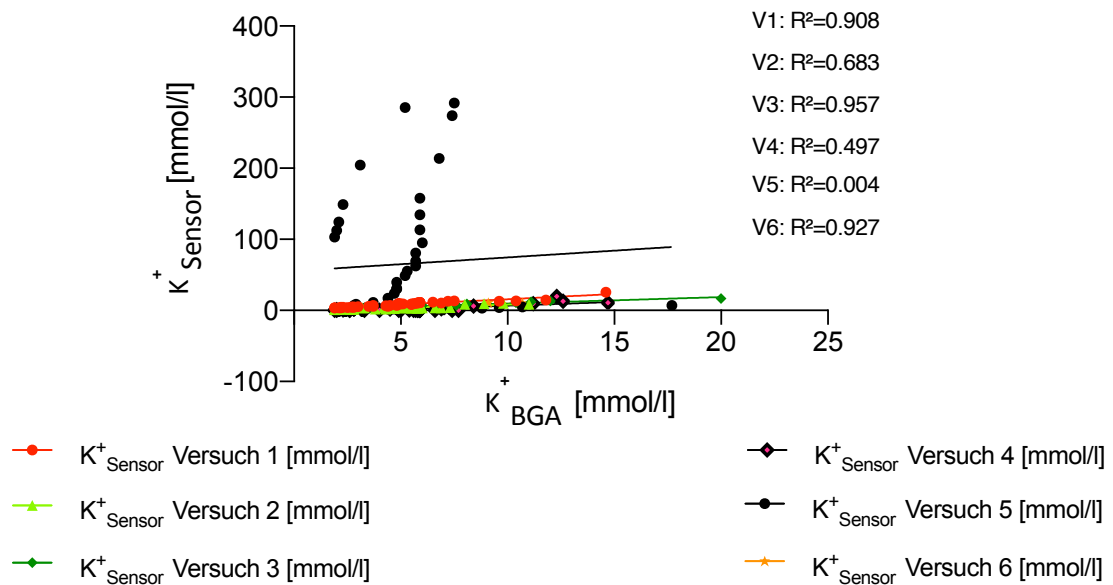
**Abbildung 23: Präzision der Natriumelektrode (II).**

Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messwertpaare von Sensor und Blutgasanalyse der Versuche V2, V3 und V6, ohne die Abschnitte 1, 5 und 8 mit Mittelwert der Differenzen (MEAN) = - 11,1 und *limits of agreement* zwischen - 20,5 und - 1,8.

## 3.2 Kaliumsensor

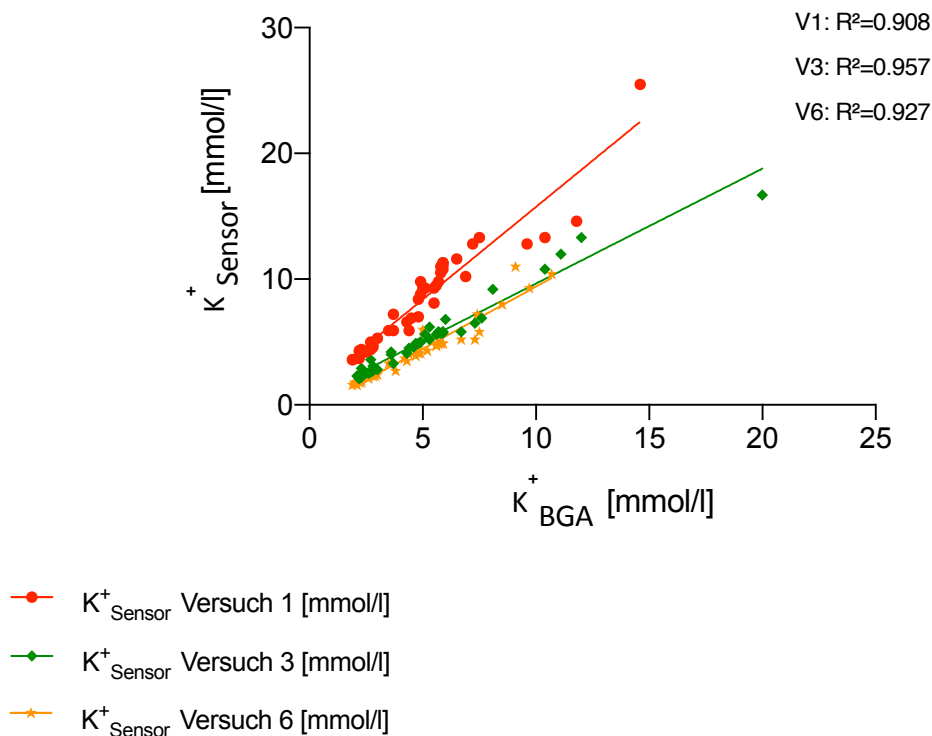
### 3.2.1 Proof of Concept Kaliumsensor

Auch für die Kaliummessungen lässt sich nur in drei von sechs Versuchen eine Korrelation zwischen Sensormesswerten und Referenzmethode feststellen (vergl. Abbildung 24). Die Versuche V2 ( $R^2 = 0,68$ ), V4 ( $R^2 = 0,68$ ) und V5 ( $R^2 = 0,004$ ) wurden aufgrund ihrer niedrigen Anpassungsgüte von der Auswertung ausgeschlossen (*Cut-off*-Wert:  $R^2 < 0,8$ ). Die Versuche V1 ( $R^2 = 0,91$ ), V3 ( $R^2 = 0,96$ ) und V6 ( $R^2 = 0,93$ ) weisen einen hohen Determinationskoeffizienten auf (vergl. Abbildung 25).



**Abbildung 24: Proof of Concept der Kaliumelektrode (I).**

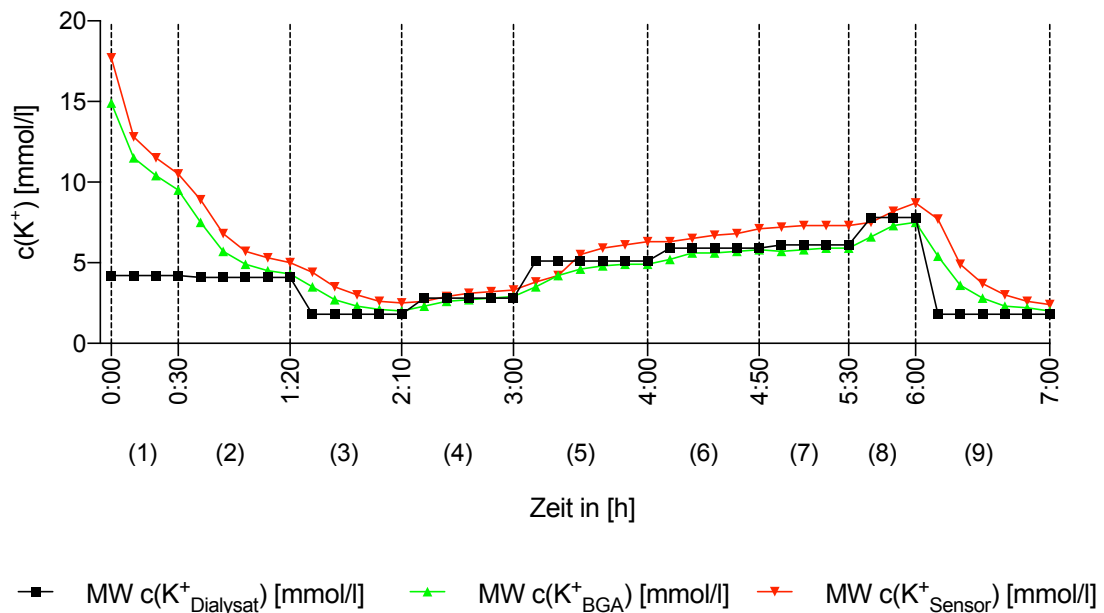
Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Sensormessergebnissen ( $K^+_{\text{Sensor}}$ ) und den dazugehörigen Ergebnissen der Blutgasanalyse ( $K^+_{\text{BGA}}$ ) der Versuche 1 – 6 (V1 – V6) mit Angabe der jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ).



**Abbildung 25: Proof of Concept der Kaliumelektrode (II).**

Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Sensormessergebnissen ( $K^+_{\text{Sensor}}$ ) und den dazugehörigen Ergebnissen der Blutgasanalyse ( $K^+_{\text{BGA}}$ ) der Versuche V1, V3 und V6 mit Angabe der jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ) nach Ausschluss der fehlerhaften Versuche V2, V4 und V5.

Analog zur Darstellung der Ergebnisse der Natriumelektrode (vergl. Kapitel 3.1.1) erfolgt nun die Mittelwertbildung aus den Messwerten der auswertbaren Versuche V1, V3 und V6. In Abbildung 26 wurden die gemittelten Sensormessergebnisse (rot) den gemittelten Messwerten der Blutgasanalyse (grün) im zeitlichen Verlauf gegenübergestellt. Die schwarze Linie stellt die Kaliumkonzentration im Dialysat während der Versuchslaufzeit dar.



**Abbildung 26: Proof of Concept der Kaliumelektrode (III).**

Mittelwert (MW) der in Versuch V1, V3 und V6 von Sensor ( $c(K^+_{\text{Sensor}})$ ) und BGA ( $c(K^+_{\text{BGA}})$ ) gemessenen Kaliumkonzentrationen, aufgetragen über die Versuchslaufzeit.

### 3.2.2 Präzision Kaliumsensor

Der direkte Vergleich der Messgenauigkeit des Kaliumsenors gegenüber der Referenzmethode BGA erfolgt mithilfe des Bland-Altman-Diagramms in Abbildung 27.

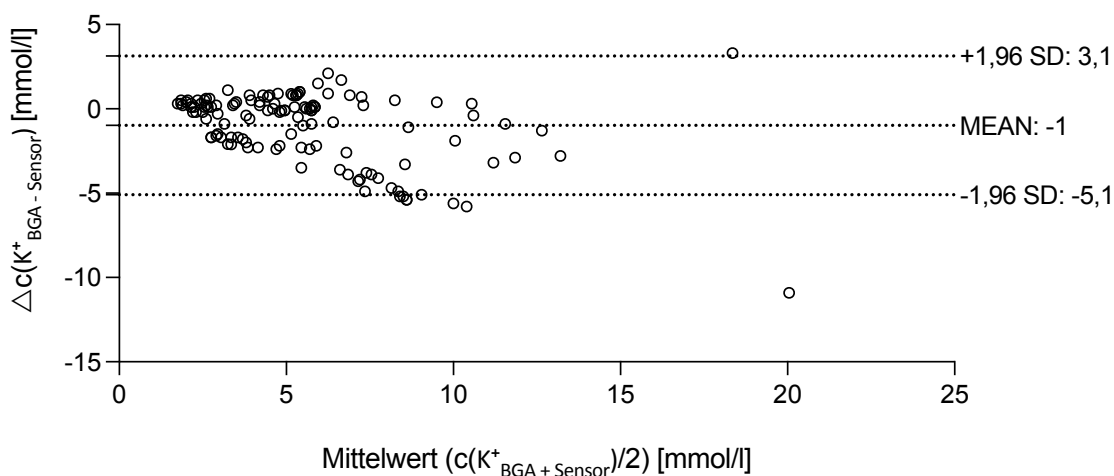


Abbildung 27: Präzision der Kaliumelektrode (I).

Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messwertpaare von Sensor und Blutgasanalyse der Versuche V1, V3 und V6 mit Mittelwert der Differenzen (MEAN) = - 1,0 und *limits of agreement* zwischen - 5,1 und 3,1.

Um die Präzision des Sensors in weniger unphysiologischen Verhältnissen bewerten zu können, erfolgt nun der Ausschluss der Messwertpaare aus Versuchsabschnitt 1 von der Bland-Altman-Analyse (vergl. Abbildung 28).

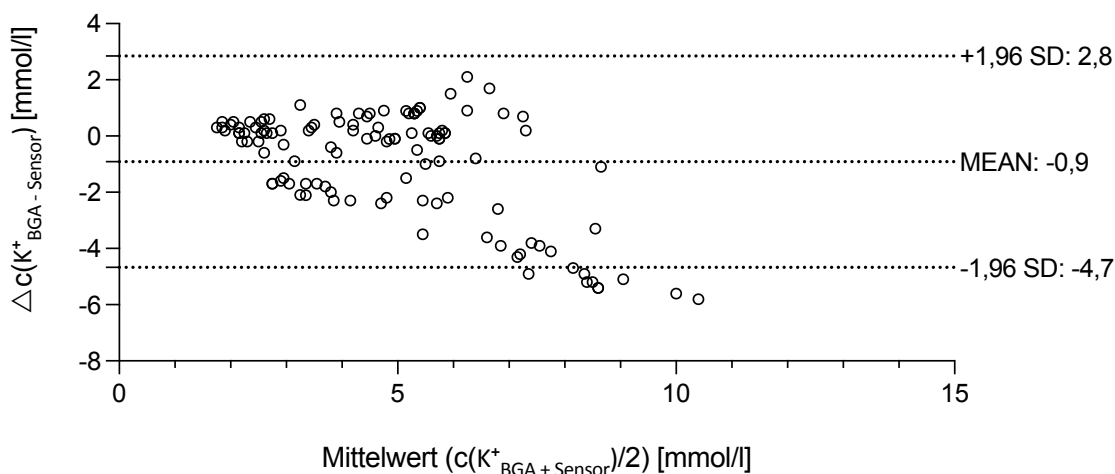


Abbildung 28: Präzision der Kaliumelektrode (II).

Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messwertpaare von Sensor und Blutgasanalyse der Versuche V1, V3 und V6, jeweils ohne Abschnitt 1, mit Mittelwert der Differenzen (MEAN) = - 0,9 und *limits of agreement* zwischen - 4,7 und 2,8.

### 3.3 Kalziumsensor

#### 3.3.1 Proof of Concept Kalziumsensor

Die lineare Regressionsanalyse der Messergebnisse der Kalziumelektrode ergibt für fünf der sechs Versuche niedrige Determinationskoeffizienten (vergl. Abbildung 29). Der Testtrennwert für die Kalziumelektrode wurde auf  $R^2 \geq 0,8$  festgelegt. Die Messwerte des Sensors in den Versuchen V1 ( $R^2 = 0,36$ ), V2 ( $R^2 = 0,07$ ), V3 ( $R^2 = 0,50$ ), V4 ( $R^2 = 0,045$ ), V5 ( $R^2 = 0,001$ ) weisen keine lineare Korrelation zu den Messergebnissen der Referenzmethode auf. Für die Messungen aus Versuch V6 ergibt sich ein Determinationskoeffizient von  $R^2 = 0,824$  (vergl. Abbildung 30).

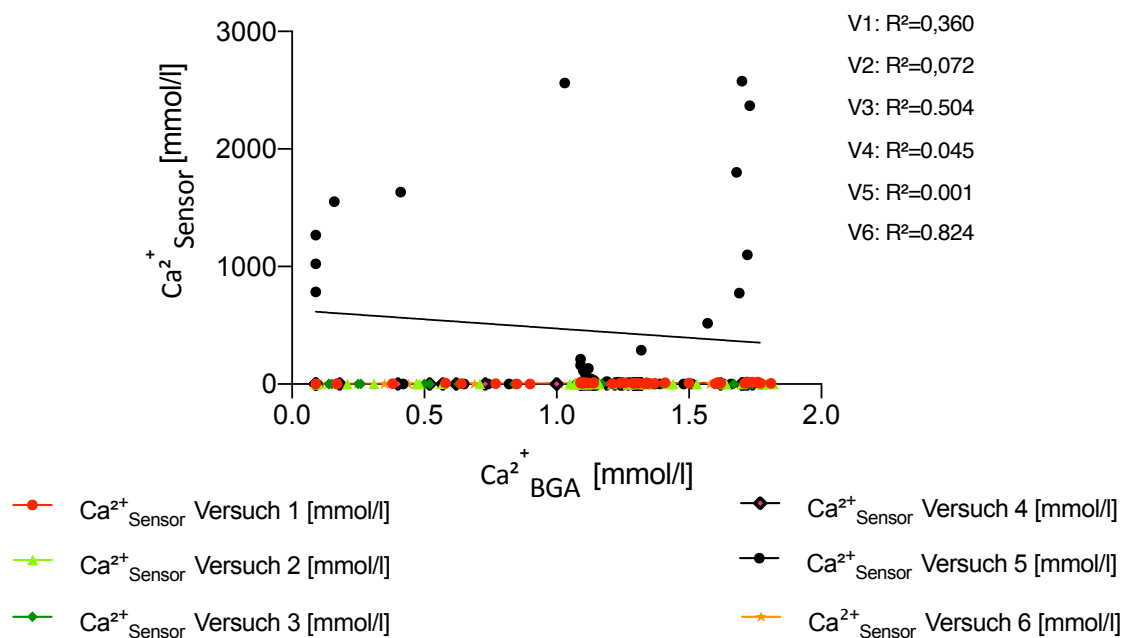
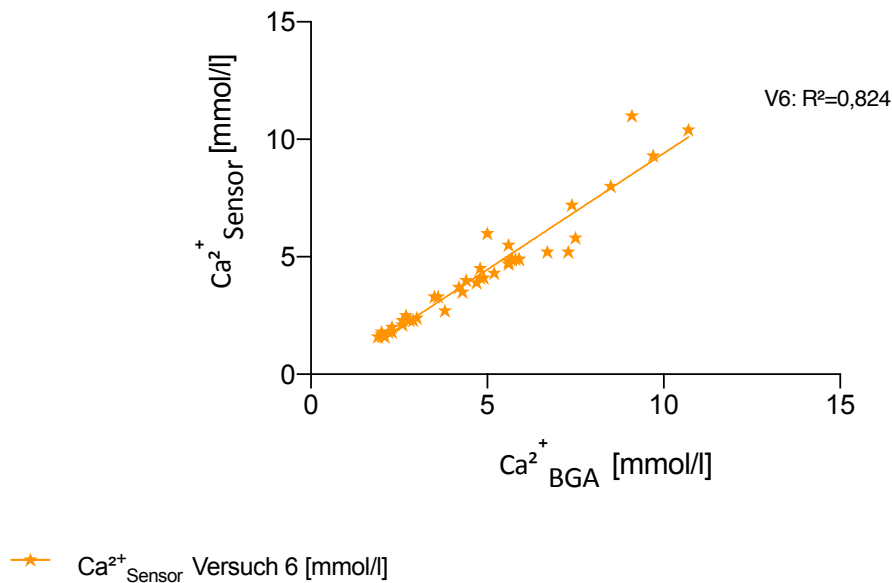


Abbildung 29: Proof of Concept der Kalziumelektrode (I).

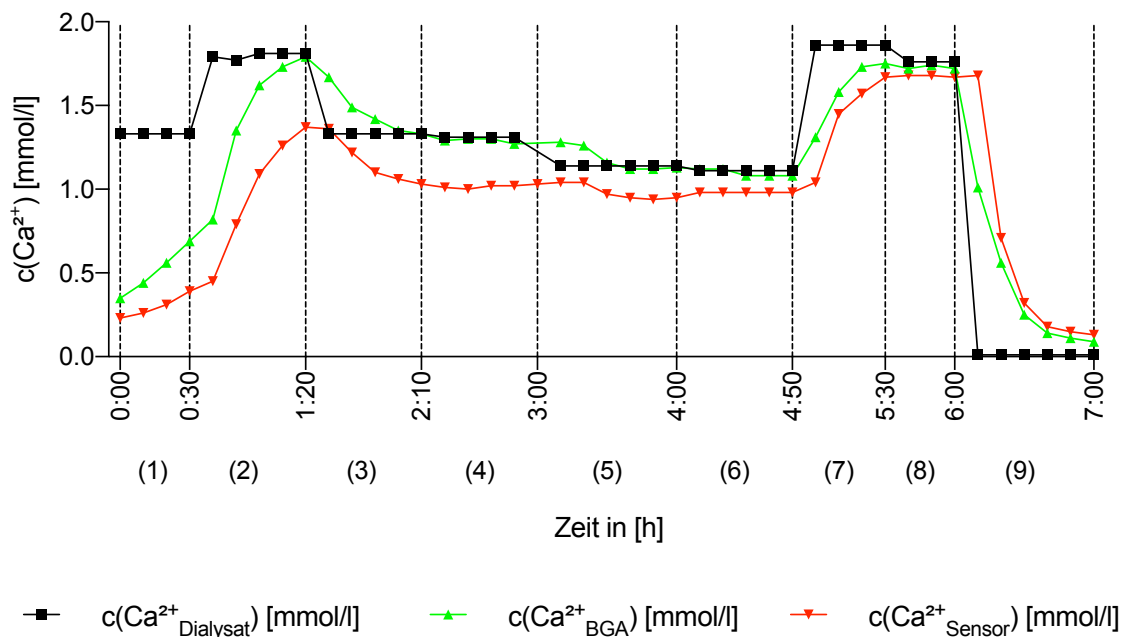
Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Sensormessergebnissen ( $\text{Ca}^{2+}_{\text{Sensor}}$ ) und den dazugehörigen Ergebnissen der Blutgasanalyse ( $\text{Ca}^{2+}_{\text{BGA}}$ ) der Versuche 1 – 6 (V1 – V6) mit Angabe der jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ).



**Abbildung 30: Proof Of Concept der Kalziumelektrode (II).**

Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Sensormessergebnissen ( $\text{Ca}^{2+}_{\text{Sensor}}$ ) und den dazugehörigen Ergebnissen der Blutgasanalyse ( $\text{Ca}^{2+}_{\text{BGA}}$ ) des Versuchs V6 mit Angabe des Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ) nach Ausschluss der fehlerhaften Versuche V1 bis V5.

In Abbildung 31 wurden die Sensormessergebnisse der Kalziumelektrode aus Versuch V2 (rot) den Messwerten der Blutgasanalyse (grün) im zeitlichen Verlauf gegenübergestellt. Die schwarze Linie stellt die Kalziumkonzentration im Dialysat während der Versuchslaufzeit dar.



**Abbildung 31: Proof Of Concept der Kalziumelektrode (III).**

Werte der in Versuch V2 von Sensor ( $c(\text{Ca}^{2+}_{\text{Sensor}})$ ) und BGA ( $c(\text{Ca}^{2+}_{\text{BGA}})$ ) gemessenen Kalziumkonzentration, aufgetragen über die Versuchslaufzeit.

### 3.3.2 Präzision Kalziumsensor

Der direkte Vergleich der Messgenauigkeit des Kalziumsenors gegenüber der Referenzmethode BGA erfolgt mithilfe des Bland-Altman-Diagramms in Abbildung 32.

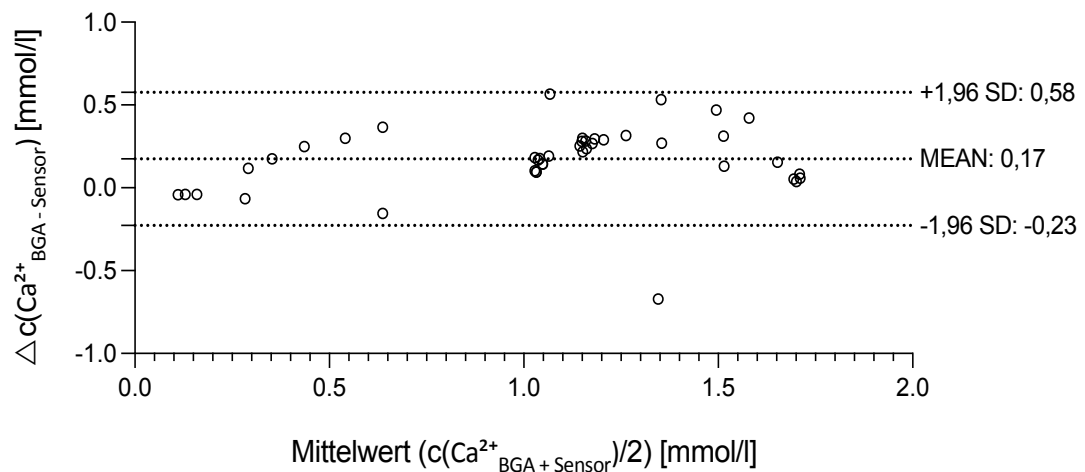


Abbildung 32: Präzision der Kalziumelektrode (I).

Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messwertpaare von Sensor und Blutgasanalyse des Versuchs V6 mit Mittelwert der Differenzen (MEAN) = 0,17 und *limits of agreement* zwischen - 0,23 und 0,58.

Um die Präzision der Kalziumelektronik in weniger unphysiologischen Verhältnissen beurteilen zu können, erfolgt in Abbildung 33 der Ausschluss der Messwertpaare aus Abschnitt 9, die nach starken Konzentrationsänderungen im Dialysat entstanden sind.

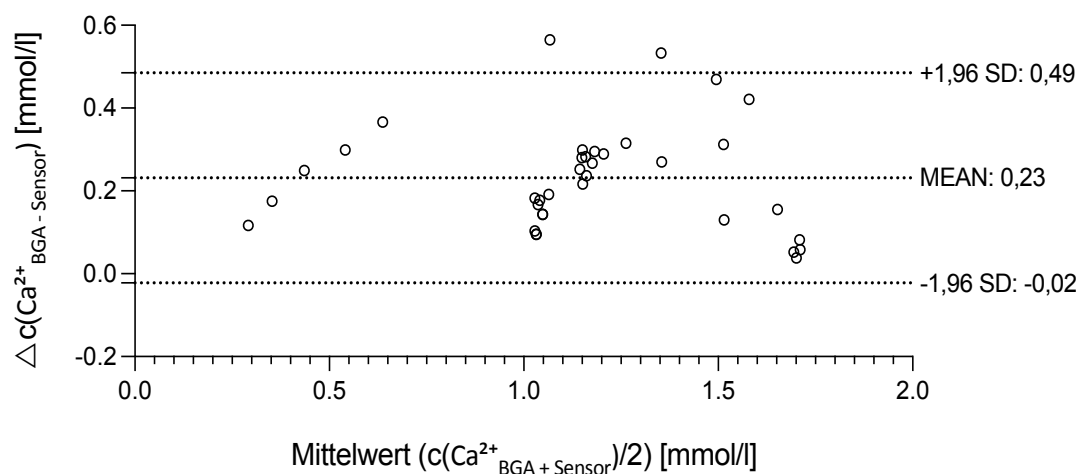


Abbildung 33: Präzision der Kalziumelektrode (II).

Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der Messwertpaare von Sensor und Blutgasanalyse des Versuchs V6 ohne Abschnitt 9, mit Mittelwert der Differenzen (MEAN) = 0,23 und *limits of agreement* zwischen - 0,02 und 0,49.

### 3.4 Harnstoffsensor

#### 3.4.1 Proof of Concept Harnstoffsensor

Die lineare Regressionsanalyse der Messergebnisse der Ammonium-ISE ergibt für alle sechs Versuche niedrige Determinationskoeffizienten. Der festgelegte Testtrennwert von  $R^2 \geq 0,8$  wird in keinem Versuchsdurchlauf erreicht (vergl. Abbildung 34).

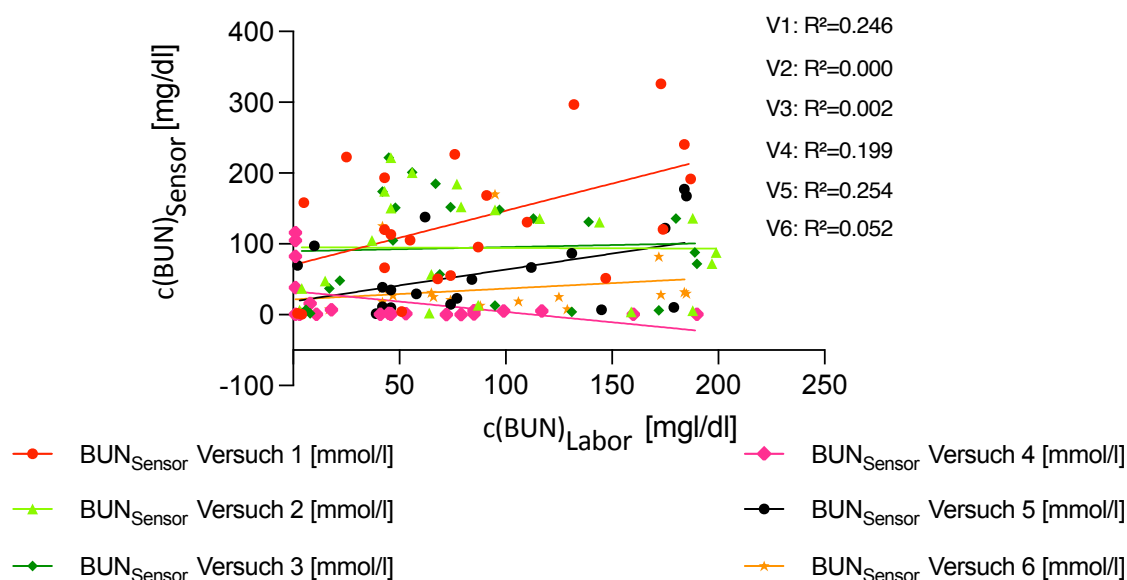
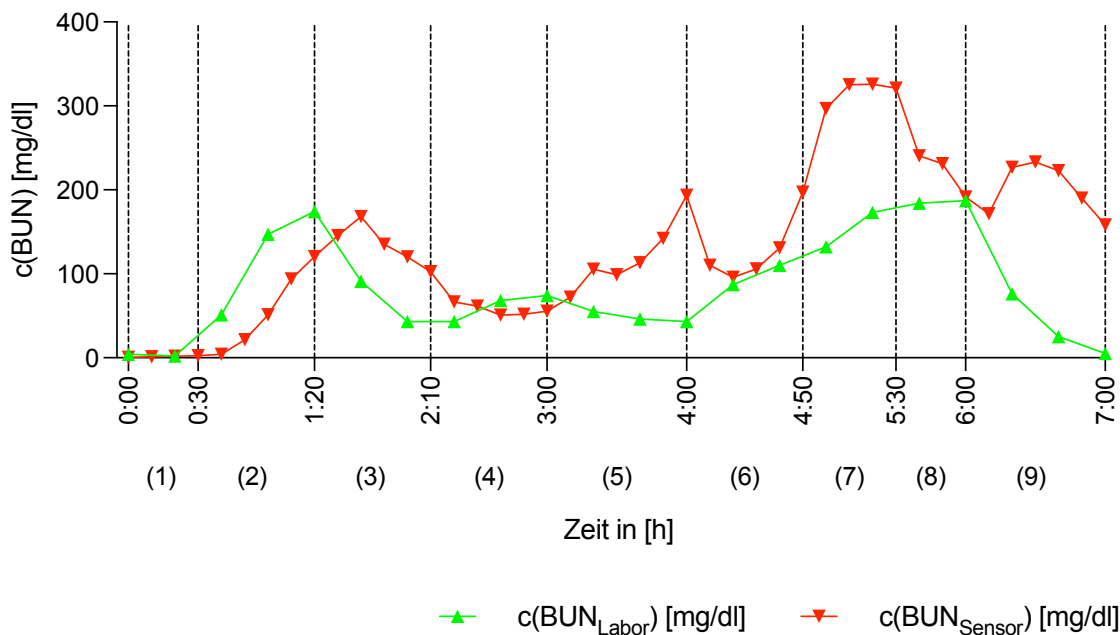


Abbildung 34: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (I).

Lineare Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen den Sensormessergebnissen  $c(\text{BUN})_{\text{Sensor}}$  und den dazugehörigen Ergebnissen der Blutgasanalyse  $c(\text{BUN})_{\text{Labor}}$  der Versuche 1 – 6 (V1 – V6) mit Angabe der jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ).

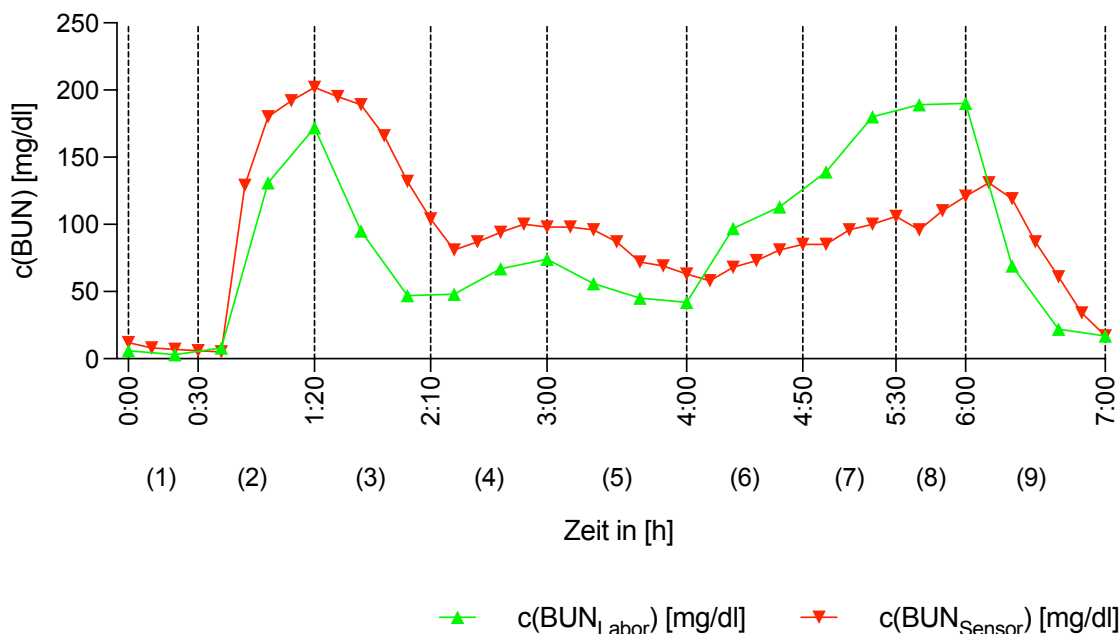
Es besteht keine lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen des Sensors und denen der Labormessung, daher erfolgen keine weiteren Präzisionsanalysen. Trotz niedriger Determinationskoeffizienten zeigt sich bei der Betrachtung der Harnstoffwerte im Vergleich zur tatsächlichen Konzentration jedoch, dass der Sensor über einen gewissen Zeitraum in der Lage ist, Trends in der Harnstoffkonzentration abzubilden, wenn auch mit mangelhafter Präzision. Die Versuche V1, V3 und V6 sind in den Abbildungen 33 – 35 trotz niedriger Bestimmtheitsmaße dargestellt.





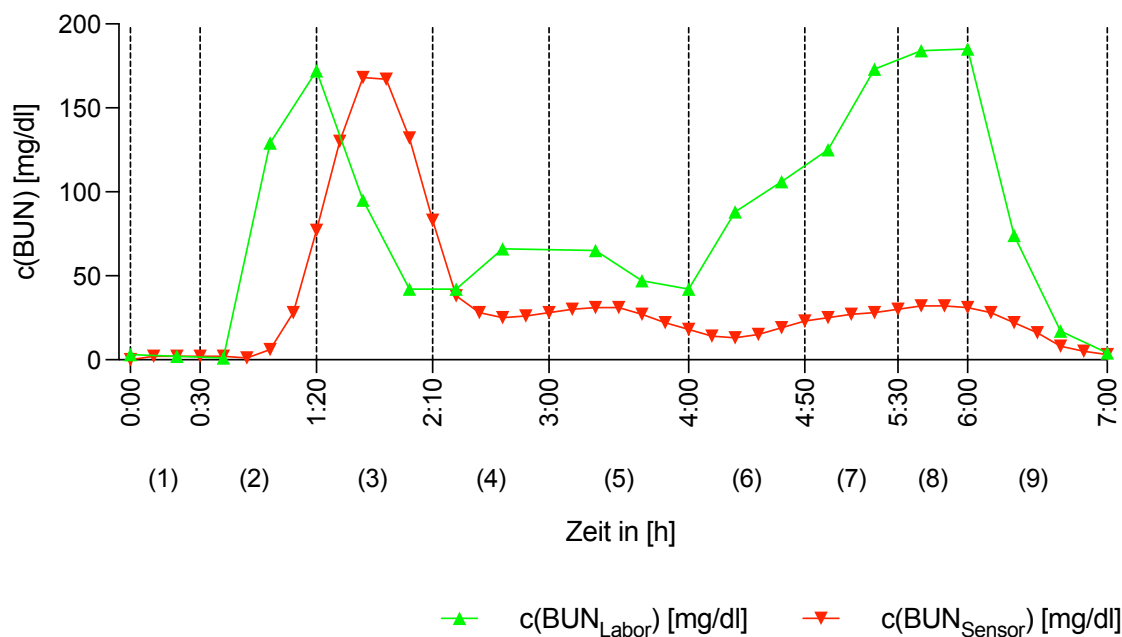
**Abbildung 35: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (II).**

Die Laborwerte der in Versuch V1 gemessenen Harnstoff-Stickstoff-Konzentration (BUN), sowie die entsprechenden Sensorwerte, aufgetragen über die Versuchslaufzeit. In den ersten 180 Minuten stimmen die Harnstoffkonzentrationen mit zeitlichem Versatz annähernd überein, danach weichen die Sensorwerte deutlich von den Werten der Referenzmethode ab.



**Abbildung 36: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (III).**

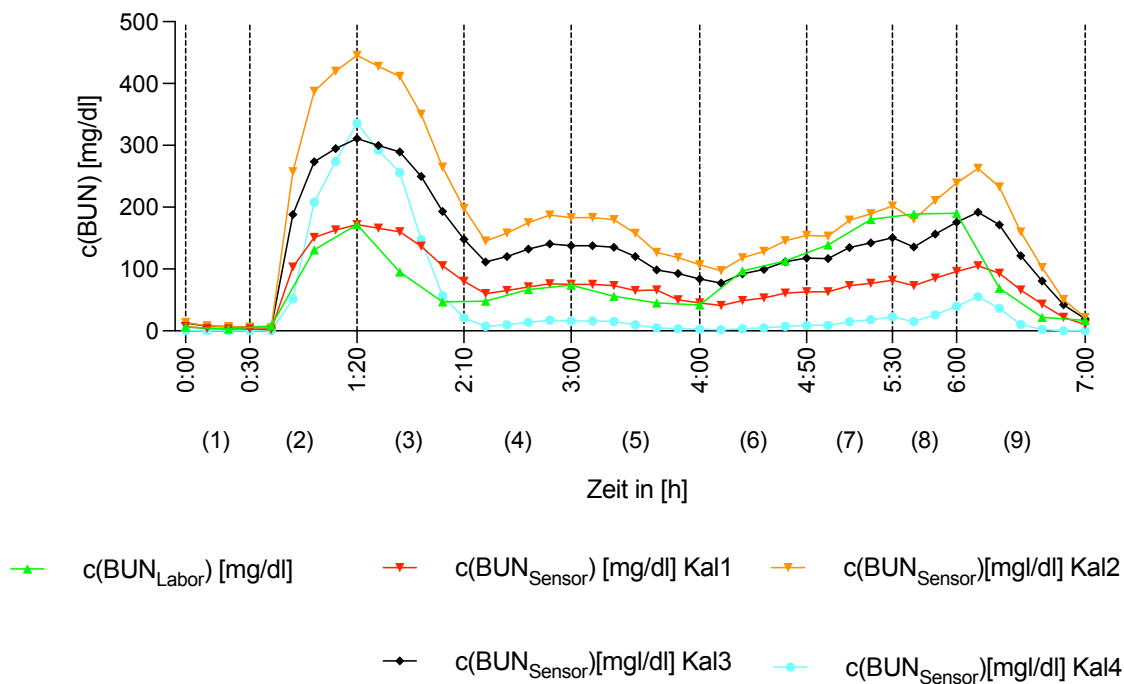
Die Laborwerte der in Versuch V3 gemessenen Harnstoff-Stickstoff-Konzentration (BUN), sowie die entsprechenden Sensorwerte, aufgetragen über die Versuchslaufzeit. Bis Stunde 4 bilden die Sensorwerte den Trend der Harnstoffkonzentration ab, dann kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Abweichungen.



**Abbildung 37: Proof of Concept der Harnstoffelektrode (III).**

Die Laborwerte der in Versuch V6 gemessenen Harnstoff-Stickstoff-Konzentration (BUN), sowie die entsprechenden Sensorwerte, aufgetragen über die Versuchslaufzeit. Der Sensor folgt mit zeitlichem Versatz bis ca. Stunde vier der Referenzmethode, danach ist eine deutliche Abweichung zu erkennen.

Auf die Darstellung der Versuche V2, V4 und V5 wird verzichtet, da keinerlei graphische Korrelation zwischen den Messwerten der Referenzmethode und der Sensorergebnisse sichtbar wird. Es muss von einem vollständigen Funktionsausfall des Sensors in diesen Versuchen ausgegangen werden. Die Gründe dafür werden in Kapitel 4.2 diskutiert. Eine weitere Analyse der Harnstoffsensoren-Performance ist nicht möglich, da sich je nach Kalibrationszeitpunkt massiv voneinander abweichende Ergebnisse ergeben. Aufgrund der gewählten Kalibrationsmethode (vergl. Kapitel 2.1.3.2) werden trotz gleicher Sensorrohdaten sehr unterschiedliche Harnstoffkonzentrationen ausgegeben. Abbildung 38 zeigt dieses Phänomen beispielhaft für Versuch V3.



**Abbildung 38: Abhängigkeit von der Kalibrationsmethode.**

Die Laborwerte der in Versuch V3 gemessenen Harnstoff-Stickstoff-Konzentration (BUN), sowie die entsprechenden Sensorwerte (je nachdem welche Zeitpunkte zur Zwei-Punkt-Kalibration verwendet wurden) aufgetragen über die Versuchslaufzeit. Kal1: 0h/1:20h; Kal2: 0h/5:20h; Kal3 = 0h/5:40h; Kal4: 0:20h/1:20h.

### 3.5 Tabellarische Darstellung der Bland-Altman-Analysen

Abschließend erfolgt in Tabelle 11 die tabellarische Darstellung der durchgeführten Bland-Altman-Plots zur Analyse der Präzision der Elektrolytsensorik.

„MEAN“ bezeichnet den Mittelwert der Differenzen der Messwertpaare von Sensor und Referenzmethode. „LoA“ ist die Abkürzung für *Limits of agreement*. Es ist definiert als Mittelwert der Differenz  $\pm$  Standardabweichung \* 1,96 und somit ein Maß für die Höhe der Schwankungsbreite der Abweichungen (Bland und Altman 1986).

Idealerweise sollte die Sensorik einen „MEAN“ erreichen, der die festgelegte Toleranz nicht wesentlich überschreitet und eine geringe Schwankungsbreite der Abweichungen haben.

Um auszuschließen, dass die Einschwingzeit zu Beginn der Versuche, sowie die schnellen und extremen Konzentrationsänderungen, die in manchen Abschnitten vorgenommen wurden, für die mangelnde Präzision der Sensorik mitverantwortlich sind, wurden weitere Bland-Altman-Analysen unter Ausschluss dieser Versuchsabschnitte mit extremen Konzentrationsänderungen durchgeführt. Deren Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 11 aufgeführt und zeigen keine signifikante Änderung der Präzision.

**Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der Bland-Altman-Analysen.**

	<b>Natrium-ISE</b>	<b>Kalium-ISE</b>	<b>Kalzium-ISE</b>
<b>Präzision [mmol/l]</b>	MEAN: -11,3 LoA: -24,7 – 2,2	MEAN: -1 LoA: -5,1 – 3,1	MEAN: 0,17 LoA: -0,23 – 0,58
<b>Präzision (Versuchsabschnitte ohne sprunghafte Konzentrations- änderung) [mmol/l]</b>	MEAN: -11,1 LoA: -20,5 – -1,8	MEAN: -0,9 LoA: -4,7 – 2,8	MEAN: 0,23 LoA: -0,02 – 0,49
<b>Toleranz [mmol/l] [%]</b>	4,5 mmol/l (3%)	0,45 mmol/l (4,5%)	0,15 mmol/l (7,5%)

MEAN = Mittelwert der Differenzen; LoA = *limits of agreement*.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neuartige Sensoreinheit zur Echtzeitbestimmung dialyserelevanter Parameter untersucht. Die Sensorik besteht aus drei ionenselektiven Elektroden, jeweils für die Bestimmung der Elektrolyte Natrium, Kalium und Kalzium, sowie aus einem elektrochemischen Sensor für die Messung von Harnstoff.

In einem präklinischen Versuchsaufbau ließen wir ein blutähnliches Testmedium über einen Zeitraum von sieben Stunden zirkulieren und variierten die Serumkonzentrationen der Messparameter. Die Sensoreinheit wurde in diesen künstlichen Blutkreislauf eingebettet, um kontinuierlich die Elektrolyt- und Harnstoffkonzentrationen im Testmedium zu erfassen. Die Messwerte der Sensoreinheit wurden mit den Messwerten aus Goldstandard-Messmethoden verglichen.

Ziel dieser Dissertation ist es, Aussagen über die grundlegende Funktionsfähigkeit, sowie die Präzision der Sensorik zu treffen.

### 4.1 Beantwortung der Fragestellung

#### 4.1.1 Grundlegende Funktionsfähigkeit

Mit der untersuchten Methodik konnte nachgewiesen werden, dass die Elektrolytsensoren grundsätzlich dazu in der Lage sind in einem Dialysemodell im Blutstrom die Elektrolytkonzentration zu messen. Für den Ammoniumsensors konnte dieser Nachweis nicht erbracht werden.

Die Messwerte der Sensorik wurden mit den entsprechenden Messwerten der Referenzmethode verglichen. Die lineare Regressionsanalyse wurde als statistische Methode gewählt. Ein Determinationskoeffizient von  $R^2 > 0,8$  spricht für eine hohe Übereinstimmung zwischen den Messwerten des Sensors und denen der Referenzmethode und beweist, dass die Sensorik Konzentrationsänderungen im Testmedium erfassen kann. Die Reproduzierbarkeit ist allerdings deutlich eingeschränkt. So zeigte die Natriumelektrode nur in den Versuchen V2 ( $R^2 = 0,859$ ), V3 ( $R^2 = 0,985$ ) und V6 ( $R^2 = 0,852$ ) eine hohe Anpassungsgüte (funktionsfähig in 3/6 Versuchen). Die Kaliumelektrode konnte in den Versuchen V1 ( $R^2 = 0,91$ ), V3 ( $R^2 = 0,96$ ) und V6 ( $R^2 = 0,93$ ) eine hohe Korrelation aufweisen (funktionsfähig in 3/6 Versuchen). Die Kalziumelektrode konnte nur in Versuch V6 ( $R^2 = 0,824$ ) überzeugen (funktionsfähig in 1/6 Versuchen) und die Ammoniumelektrode in keinem der sechs Versuche (0/6).

Obwohl durch die Bestimmung des Determinationskoeffizienten die Funktionsfähigkeit des Harnstoffsensors nicht bewiesen werden kann, zeigt sich bei der Betrachtung der Harnstoffsensorenwerte im Vergleich zur tatsächlichen Konzentration (vergl. Abbildung 35 – Abbildung 37), dass der Sensor über einen Zeitraum von ca. 3 – 4 h in den ausgewählten

Versuchen dazu in der Lage ist, Trends in der Harnstoffkonzentration abzubilden, jedoch mit mangelhafter Präzision.

#### 4.1.2 Präzision

Die Präzision der Elektrolytelektroden für Natrium, Kalium und Kalzium ist, gemessen an der Zielsetzung, unzureichend.

Um sie zu untersuchen, wurden zuerst alle Versuche mit geringer linearer Regression ausgeschlossen ( $R^2 < 0,8$ ). Die verbleibenden Messergebnisse der Elektrolytsensoren wurden mithilfe von Bland-Altman-Analysen mit den Messergebnissen der Referenzmethode verglichen. Die Bland-Altman-Analyse ermöglicht die Erfassung der Messabweichung von der Referenzmethode (Bland und Altman 1986). Die Messtoleranzen sind den Richtlinien der deutschen Ärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen entnommen (BÄK 2019). Sie legen fest, dass die Messwerte der Natriumelektrode maximal um 4,5 mmol/l (3%) abweichen dürfen. Für die Kaliumelektrode wurde eine Abweichung von maximal 0,45 mmol/l (4,5%) festgelegt und für die Kalziumelektrode eine Abweichung von maximal 0,15 mmol/l (7,5%).

Nach Analyse ergibt sich für die Messergebnisse der Natriumelektrode eine mittlere Abweichung von 11,3 mmol/l (2,5-mal über der tolerierten Abweichung). Die mittlere Abweichung der Kaliumelektrode beträgt 1,0 mmol/l und beträgt damit doppelt soviel wie tolerierbar. Die mittlere Abweichung der Kalziumelektrode liegt mit 0,17 mmol/l ebenfalls über der tolerierten Abweichung von der Referenzmethode.

Es bestand der Verdacht, dass die Einschwingzeit zu Beginn der Versuche, sowie die schnellen und extremen Konzentrationsänderungen, die in manchen Abschnitten vorgenommen wurden, für die mangelnde Präzision der Sensorik mitverantwortlich seien. Um die Präzision des Sensors auch in weniger unphysiologischen Messbereichen evaluieren zu können, wurde eine erneute Bland-Altman-Analyse nach Ausschluss bestimmter Versuchsabschnitte angefertigt. Für die Analyse der Natriumelektrode wurde Abschnitt 1, Abschnitt 5 und 8 (Konzentrationsänderungen bis zu 27%) ausgeschlossen. Die mittlere Abweichung sinkt jedoch kaum ( $\Delta\text{Bias} = 0,2$  mmol/l). Für die Analyse der Kaliumelektrode wurde nur der Abschnitt 1 (Konzentrationsabfall um 68%) ausgeschlossen, mit dem Ergebnis, dass die mittlere Abweichung auf 0,9 mmol/l ( $\Delta\text{Bias} = 0,1$  mmol/l) sinkt. Die Analyse der Kalziumelektrode wurde unter Ausschluss des Abschnitts 9 (Konzentrationsänderung um 100%) durchgeführt. Daraufhin steigt die mittlere Abweichung auf 0,23 mmol/l ( $\Delta\text{Bias} = 0,06$  mmol/l).

Somit konnte gezeigt werden, dass die unphysiologischen Konzentrationsänderungen die Präzision der Elektroden kaum beeinflussen. Der Versuchsaufbau mit seinen häufigen und großen Konzentrationsänderungen ist nicht die Ursache für die ungenügende Präzision. Die

Präzision der Ammoniumelektrode konnte aufgrund mangelnder grundsätzlicher Funktionsfähigkeit nicht systematisch untersucht werden.

## 4.2 Interpretation der Ergebnisse

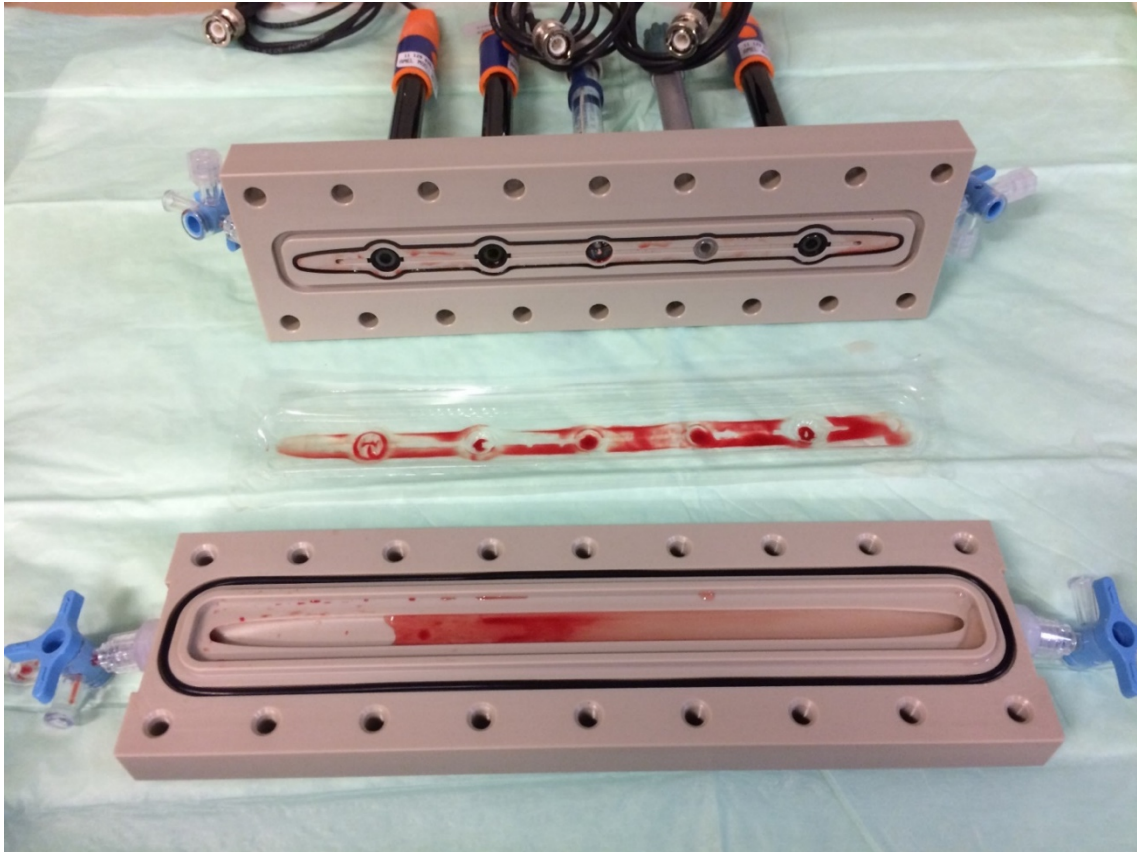
### 4.2.1 Elektrolytsensorik

Einige der durchgeführten Testdurchläufe lieferten Ergebnisse mit einem Determinationskoeffizienten von  $< 0,8$  und konnten somit nicht in die Auswertung einbezogen werden. Für die Natrium- und Kaliumelektrode wurden jeweils nur 3/6 Testdurchläufen gewertet und für die Kalziumelektrode einer von sechs Versuchen.

Die Ursache für die Entstehung nicht verwertbarer Ergebnisse ist ein komplexer und fehleranfälliger manueller Aufbau der Sensorik (Berger et al. 2020). Vor Versuchsstart werden die ionenselektiven Stabelektroden per Hand in die Messkammer eingeführt und liegen dann idealerweise direkt einer semipermeablen Membran auf, die sie vom Blutstrom trennt. Die eingeschränkte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse lässt sich ebenfalls hinreichend durch den experimentellen Aufbau des Sensorkonstrukts erklären. Der entscheidende Faktor für die Präzision des Sensors ist die Entfernung  $h_s$  zwischen Membran und Stabelektrode in der Messkammer. Wurde die Stabelektrode beim Versuch nicht tief genug in die Messkammer platziert, verlängert sich die Diffusionsstrecke und nimmt Einfluss auf die Sensorpräzision.

Im Voraus durchgeführte Computersimulationen bestätigen den Abstand  $h_s$  als wichtigen Einflussfaktor auf die Präzision der Elektroden. Es zeigte sich, dass schon eine Verdopplung von  $h_s = 0,5 \text{ mm}$  auf  $h_s = 1 \text{ mm}$  zu einer Vervielfachung der benötigten Zeit bis zum Konzentrationsausgleich zwischen Blut und Messkompartiment führt (Berger et al. 2018). Da die Entfernung  $h_s$  vor Beginn des Versuchs nicht kontrolliert werden kann, ist es unmöglich festzustellen, ob ein Versuch unter Idealbedingungen durchgeführt wurde oder nicht. Folglich ist die Sensorik hypothetisch in der Lage, Konzentrationen deutlich präziser zu erfassen als es die vorliegenden Ergebnisse zeigen und der korrekte Aufbau des Sensorkonstrukts einen wesentlichen Faktor zum Erreichen des Präzisionsziels darstellt.

Die Tatsache, dass ionenselektive Elektroden seit vielen Jahren fester Bestandteil in der labortechnischen Messung von Elektrolytkonzentrationen im Blut sind, bestätigen diese These (Bakker und Pretsch 2007). Es ist naheliegend, dass bei den nicht verwertbaren Testdurchläufen die Membran schon während des Aufbaus beschädigt wurde oder im Laufe des Versuchs verrutscht ist.



**Abbildung 39: Sensorbaugruppe mit perforierter/dislozierter Membran und makroskopisch erkennbarem Übertritt von Blut in das Sensorkompartiment.**

#### 4.2.2 Harnstoffelektrode

Die Datenauswertung des Ureasensors war aufgrund einer abweichenden Kalibrationsmethode grundsätzlich erschwert. Da der Sensor im Laborversuch eine gute Linearität in einem Konzentrationsbereich von  $10^3 \text{ mol/l} - 1 \text{ mol/l}$  aufwies (Berger et al. 2020), entschieden wir uns für die Methode der nachträglichen Zwei-Punkt-Kalibration (vergl. Kapitel 2.1.3.2).

Entgegen unserer Erwartungen führte die Zwei-Punkt-Kalibration in der Praxis jedoch zu stark variierenden Werten, je nachdem welche Zeitpunkte zur Kalibration genutzt wurden (vergl. Abbildung 38).

Der mangelhaften Funktionsfähigkeit des Ureasensors liegen mehrere Probleme zu Grunde: Die händische Konfiguration des Sensors ist komplex, da vor Einbringen der Stabelektrode in die Messkammer noch Ureaselösung mithilfe einer Dialysemembran vor der Elektrode platziert werden muss (vergl. Kapitel 1.5.4). Die komplette Funktionslosigkeit der Ammoniumelektrode in 3/6 Versuchen erklärt sich durch die Empfindlichkeit der semipermeablen Membran die verwendet wurde, um die Urease-Enzymlösung an der Stabelektrode zu fixieren. Die Membran ist lediglich  $28 \mu\text{m}$  dick und kann beim manuellen Aufbau des Sensorbauelements leicht beschädigt werden oder verrutschen. Die zuvor fixierte



Ureaselösung tritt in diesem Fall aus und die Messung der Ammoniumkonzentration wird unmöglich, ohne dass dies vor Beendigung des Versuchs festgestellt werden kann.

Die Versuche, in denen der Ureasensor Trends der Harnstoffkonzentration dargestellt hat (vergl. Abbildung 35 – Abbildung 36), weisen sehr niedrige Korrelationskoeffizienten auf ( $V1: R^2 = 0,246$ ;  $V3: R^2 = 0,409$ ;  $V6: R^2 = 0,052$ ) und zeigen, dass der Sensor im gewählten Sensoraufbau eine unzureichende Präzision aufweist. Eine Ursache ist die Messverzögerung des Sensors. Sie wurde jedoch im präklinischen Setting nicht systematisch von uns untersucht. Unter Laborbedingungen konnte allerdings eine Zeitverzögerung von 20 bis 30 Minuten festgestellt werden, die sich durch die längere Diffusionsstrecke und die Enzymaktivität der Urease begründen lässt (Berger et al. 2020).

## 4.3 Literaturvergleich

### 4.3.1 Etablierte On-line Konzepte zur Überwachung der Nierenersatztherapie

Die On-Line Erhebung von Blutparametern während der Dialyse ist seit Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Bemühungen (Sharma et al. 2016). Dieses Bedürfnis erwächst aus der geringeren Leistungsfähigkeit herkömmlicher Nierenersatzverfahren im Vergleich zur physiologisch arbeitenden Niere: Während die gesunde Niere in der Lage ist, die Homöostase des Säure-Base, Elektrolyt- und Wasserhaushalts zu gewährleisten und kontinuierlich Toxine aus dem Organismus zu eliminieren, augmentiert die Dialysetherapie diese Funktionen nur zeitweise und weniger effizient (Locatelli et al. 2005).

Durch die Echtzeitüberwachung dialyserelevanter Parameter hofft man, die Leistungsfähigkeit der Nierenersatztherapie zu erhöhen und somit Therapienebenwirkungen wie Elektrolytentgleisungen oder dem Unterschreiten der verordneten Dialyседosis vorbeugen zu können (Locatelli et al. 2005). Während die On-Line Überwachung des Elektrolythaushalts vor allem der Verhinderung potenziell lebensbedrohlicher Normwertabweichungen dient, soll mit einer zeitnahen Bestimmung der Harnstoffkonzentration die verabreichte Dialyседosis besser überwacht werden (Vartia 2018).

Die Blutharnstoffkonzentration wird benötigt, um den dimensionslosen Kt/V-Wert ermitteln zu können, welcher ein Maß für die Dialyседosis ist (vergl. Kapitel 1.3). Für die Behandlung des chronischen Nierenversagens ist die regelmäßige Bestimmung von Kt/V bereits seit vielen Jahren klinischer Alltag (Khwaja 2012) und auch für die Quantifizierung der Dialyседosis im akuten Nierenversagen spielt Kt/V zunehmend eine Rolle (Clark et al. 2017). Goldstandard für die Bestimmung der Dialyседosis ist die labortechnische Bestimmung des Blutharnstoffkonzentration vor und nach der Nierenersatztherapie und das Einsetzen dieser Werte in die Daugirdas-Gleichung (Vartia 2018). Nachteil dieser Methode ist neben dem Kosten- und Zeitaufwand auch die Tatsache, dass die Laborergebnisse mit

zeitlicher Verzögerung eintreffen und die Berechnung des Kt/V somit erst nach Beendigung der Dialyse erfolgen kann. Eine Anpassung der Dialyседosis während der Behandlung ist also nicht möglich, sondern kann lediglich zwischen zwei Behandlungen stattfinden (Castellarnau et al. 2010).

Um die aufwändigen Laboruntersuchungen überflüssig zu machen und dynamische Anpassungen der Dialyседosis zu ermöglichen, wurden in der Vergangenheit einige On-Line-Messsysteme entwickelt, von denen sich mehrere in der klinischen Anwendung befinden. Ihrer Funktionsweise nach, lassen sie sich in drei Kategorien einteilen: elektrochemische Verfahren, optische Verfahren und direkte Harnstoffsensoren.

#### 4.3.1.1 Direkte Harnstoffsensoren

Bereits in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts erschienen einige Produkte, die in der Lage waren, Harnstoffkonzentrationen im Dialysat direkt zu erfassen, also die tatsächliche Harnstoffkonzentration auszugeben.

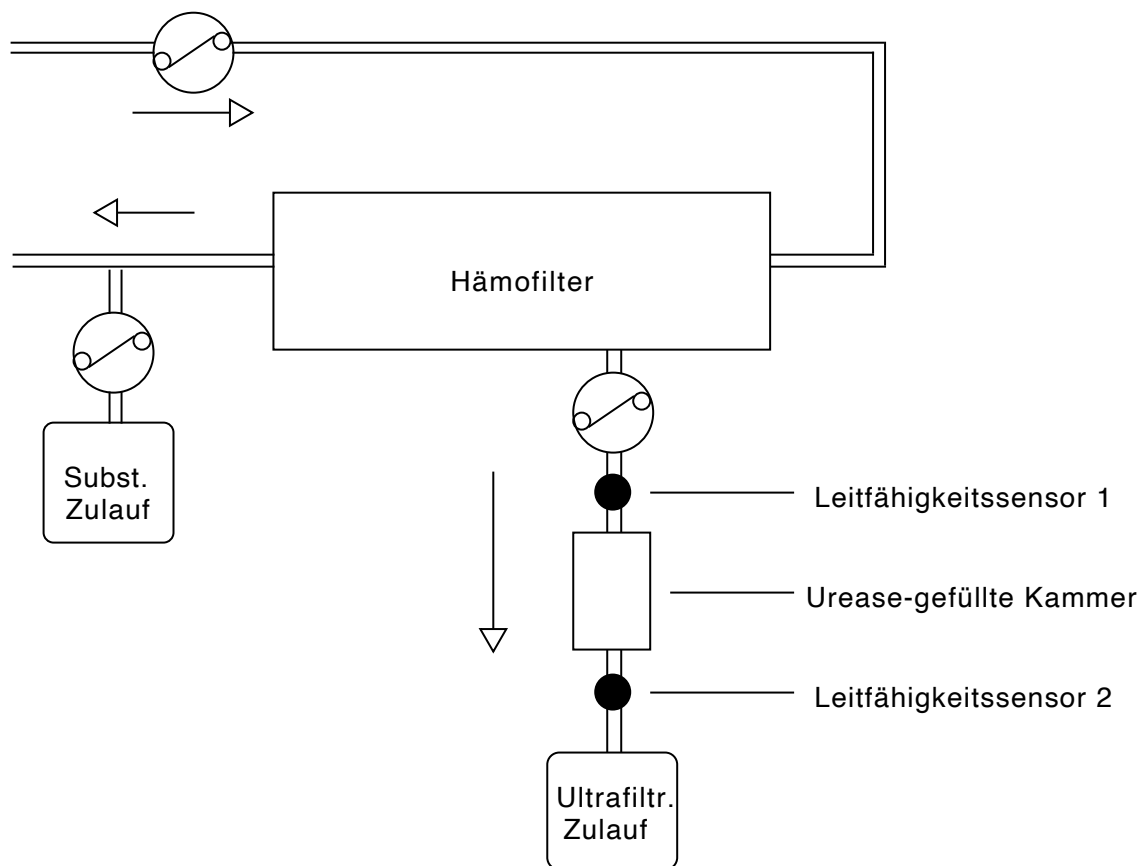
Das Gerät BioStat1000™ (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois) misst die Harnstoffkonzentration im Dialysat mithilfe ionenselektiver Elektroden. Es besteht aus einer Ammoniumelektrode, welche mit einer Urease-gefüllten, semipermeablen Kappe bedeckt ist. Trifft Dialysat auf die Kappe, dissoziiert im Dialysat gelöster Harnstoff in seine ionisierten Bestandteile Ammonium und Carbonat. Die Konzentration der Ammoniumionen wird von der ionenselektiven Elektrode erfasst und daraus wird der Harnstoffgehalt im Testmedium berechnet (Lindsay und Sternby 2001). Eine Multi-Center-Validierungsstudie mit 29 Patienten wurde durchgeführt, um die Leistungsfähigkeit von BioStat1000™ zu beurteilen. Das komplette Dialysat einer Dialysesitzung wurde gesammelt und mittels Labormessungen (Goldstandard) auf seinen Harnstoffgehalt untersucht. Aus diesem wurde die Dialyседosis Kt/V berechnet. Das Labor-Kt/V wurde mit dem BioStat1000™-Kt/V verglichen. Insgesamt wurden 29 Dialysesitzungen ausgewertet. Es zeigte sich eine hervorragende Übereinstimmung beider Methoden (BioStat1000™-Kt/V:  $1,30 \pm 0,18$ ; Labor-Kt/V:  $1,28 \pm 0,19$ ), sodass die Autoren im BioStat1000™ eine verlässliche Methode zur Überwachung der Dialyседosis sehen (Depner et al. 1996).

Ein weiteres Messverfahren des Kt/V über die Harnstoffsensorik im Dialysat (Biotrack™, Biocare, Hsinchu, Taiwan) arbeitet nach dem gleichen Prinzip und mit ähnlicher Genauigkeit (Sternby 1999). Beide Systeme erfordern tägliche Qualitätskontrollen und müssen regelmäßig mit Standardlösungen kalibriert werden, sodass keines der Produkte sich dauerhaft etablieren konnte und mittlerweile nicht mehr kommerziell erhältlich sind (Castellarnau et al. 2010).

Eine weitere Möglichkeit die Harnstoffkonzentration direkt im Dialysat zu bestimmen, ist die Messung von Konduktivitätsänderungen. Dafür wird ein Leitfähigkeitssensor vor eine Urease-gefüllte Kammer geschaltet, und ein zweiter Leitfähigkeitssensor hinter die Kammer. Durch die enzymatisch katalysierte Dissoziation von Harnstoff kommt es zu einer Zunahme der Leitfähigkeit des Dialysats, welche von dem zweiten Sensor erfasst wird und aus der die

Harnstoffkonzentration im Dialysat berechnet werden kann (Garred et al. 1997). Das Produkt DQM 200™ (Gambro, Lund, Schweden) arbeitet auf diese Weise und erreicht eine vergleichbare Präzision wie das Gerät BioStat1000™ (Lindsay und Sternby 2001).

Ein weiteres Produkt, das die Konduktivitätsmessungen für die direkte Harnstoffbestimmung nutzt, ist das Urea Monitoring System (UMS™) (Bellco, Mirandola, Italien). Im Gegensatz zu anderen Harnstoffsensoren ist UMS™ für Hämofiltrationsverfahren ausgelegt und misst die Harnstoffkonzentration im Ultrafiltrat anstatt im Dialysat (vergl. Abbildung 40). Da die Harnstoffkonzentration im Ultrafiltrat weitestgehend mit der Harnstoffkonzentration im Patientenblut übereinstimmt, entsteht der Vorteil, dass auch Berechnungen der Harnstoffkinetik angestellt werden können, für die bisher die Blutharnstoffkonzentrationen benötigt wurden (Colasanti et al. 1995). Eine Studie mit fünf Patienten verglich die labortechnisch bestimmte Blutharnstoffkonzentration mit der von UMS™ gemessenen Harnstoffkonzentration im Ultrafiltrat. Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung beider Methoden mit einem mittleren Fehler von lediglich - 1,9 mg/dl und *limits of agreement* zwischen - 3.16 and 0.64 mg/dl bei einem Konfidenzintervall von 95%, sodass auch mit dem UMS™ ein leistungsfähiges Produkt zur Überwachung der Harnstoffdynamik während der Nierenersatztherapie vorliegt (Colasanti et al. 1995).



**Abbildung 40: Schematische Darstellung des Urea Monitoring System (UMS™).**

Die Harnstoffkonzentration wird durch Konduktivitätsmessungen des Ultrafiltrats vor und nach Passage einer Urease-gefüllten Kammer bestimmt. Darstellung modifiziert nach (Garred et al. 1997).

Auch die konduktiven Messverfahren waren kostenintensiv in der Anschaffung, fehleranfällig und wartungsaufwendig, sodass sie nicht mehr kommerziell erhältlich sind (Vartia 2018).

Trotz der Tatsache, dass alle vorgestellten Produkte in der Lage sind, präzise die Harnstoffkonzentration im Dialysat auszugeben, wurden nie klinischen Langzeitstudien angestrengt, um die potenziellen Vorteile von On-Line Harnstoffmessungen für Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten belegen zu können. (Locatelli et al. 2005). Grund dafür ist Impraktikabilität im klinischen Alltag und dass leistungsfähige Verfahren zur indirekten Abschätzung der Harnstoffkinetik mittels elektrochemischer Verfahren eingeführt wurden.

#### 4.3.1.2 elektrochemische Verfahren

Im Jahr 1993 wurde ein Verfahren beschrieben, mit dessen Hilfe die Dialyседosis bestimmt werden kann, ohne dass Harnstoffkonzentrationen im Blut oder im Dialysat direkt bestimmt werden müssen (Petitclerc et al. 1993). Zwei Produkte wurden auf Grundlage dieses indirekten Verfahrens bis zur Marktreife entwickelt und sind bis heute kommerziell erhältlich.

Das OCM™ (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) misst die elektrochemische Leitfähigkeit des Dialysats vor und nach dem Übertritt über die Dialysemembran. Diese ist vor allem von der Natriumkonzentration im Dialysat abhängig. Da sich Natrium und Harnstoff über Dialysemembranen ähnlich verhalten, kann die Harnstoffclearance indirekt abgeleitet werden (Petitclerc et al. 1993) und so ein Rückschluss auf die Dialyседosis gezogen werden. Eine Validierungsstudie mit 200 Dialyse-Sitzungen konnte den klinischen Nachweis erbringen, dass die In-vivo-Harnstoff-Clearance durch das OCM™ mit einer Genauigkeit von  $\pm 5\%$  im Vergleich zur herkömmlichen Clearance-Bestimmung ermittelt werden kann und damit ein effizientes Werkzeug zur Bestimmung der Dialyседosis vorliegt (Kuhlmann et al. 2001).

Nach dem gleichen Funktionsprinzip arbeitet auch das Produkt Diascan™ (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois). Eine 2001 veröffentlichte Validierungsstudie testete Diascan™ auf seine Präzision. Acht Patienten durchliefen jeweils sechs Dialyse-Sitzungen. In jeder Sitzung wurde viermal die Harnstoffclearance durch ein Labor (Goldstandard) und durch Diascan™ bestimmt. Insgesamt konnten so 192 Werte miteinander verglichen werden. Die Diascan™-Harnstoffclearance stimmt in hohem Maße mit den Labormessungen überein ( $r = 0,92$ ; mittlere Differenz + 7,3 ml/min (3,3%)). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass mit der indirekten Bestimmung der Harnstoffclearance durch Diascan™ eine effektive Möglichkeit besteht, die Dialyседosis zu überwachen (Lindsay et al. 2001). Beide Verfahren wurden auch miteinander verglichen. In einer direkten Vergleichsuntersuchung wurde beschrieben, dass sie mit der gleichen Präzision die Harnstoffclearance erfassen ( $r = 0,95$ ) (Maduell et al. 2008).

#### 4.3.1.3 optische Messverfahren

Eine weitere Methode zur indirekten Abschätzung der Dialyседosis wurde in dem Produkt Adimea® (B.Braun Avitum AG, Melsungen, Deutschland) verwirklicht. Es beruht auf einem optischen Messverfahren: Ein Fotospektrometer ist in den Dialysatabfluss der Dialysemaschine integriert und misst die UV-Absorption im Dialysat. In Abhängigkeit der Menge an gelösten Urämietoxinen ändert sich diese und dient als Surrogat für die Dialyseeffektivität (Gál und Gróf 1980). 2010 erschienen zwei Studien, welche die Leistungsfähigkeit der Kt/V Bestimmung durch Adimea® untersuchten. Die erste Studie schloss 16 Dialysepatienten ein und insgesamt wurden 82 Dialysesitzungen ausgewertet. Verglichen wurde das Adimea®-Kt/V mit dem Goldstandard-Verfahren zur Kt/V-Berechnung. Dafür wurden während der Dialyse alle 20 Minuten Harnstoffproben abgenommen und in die Daugirdas-Formel zur Kt/V Berechnung eingesetzt. Es zeigte sich eine hervorragende Übereinstimmung der beiden Methoden ( $r = 0,93$ ). Die zweite Studie schloss 251 Dialysesitzungen von 18 Patienten ein. Die Probenentnahme erfolgte – wie üblich im klinischen Alltag – nur vor und nach der Dialysesitzung. Die statistische Korrelation beider Methoden war im Vergleich etwas niedriger ( $r = 0,80$ ). Die Autoren nennen als Grund die seltenere Probenentnahme in der zweiten Studie und kommen zu dem

Schluss, dass mit Adimea® ein praktikables Werkzeug vorliegt, um die Effektivität der Dialysebehandlung ohne zusätzlichen Aufwand überwachen zu können (Castellarnau et al. 2010).

#### 4.3.1.4 On-Line Elektrolytmessverfahren

Die in Kapitel 5.3.1.2 vorgestellten Produkte OCM™ und DiaScan™ zur indirekten Harnstoffclearance-Messung sind zusätzlich in der Lage, die Plasmanatriumkonzentration des Patienten abzuleiten. Durch Messung der Leitfähigkeit im Dialysat ziehen sie Rückschlüsse auf die Natriumkonzentration im Patientenblut. Das ist möglich, da Natrium das Ion mit der weitaus höchsten Konzentration im Dialysat ist und somit maßgeblichen Einfluss auf die Leitfähigkeit hat. Diese Methode ist hilfreich, um Trends der Plasmanatriumkonzentration während der Nierenersatztherapie zu verfolgen, allerdings weniger exakt als die labortechnische Bestimmung der Plasmanatriumkonzentration, da die Leitfähigkeit einer Flüssigkeit nicht nur von ihrem Natriumgehalt abhängig ist, sondern auch von der Konzentration anderer Ionen (Sharma et al. 2016).

Für die Elektrolyte Kalium und Kalzium hingegen gibt es bis heute kein kommerziell erhältliches Produkt für eine kontinuierliche In-Line Messung im Patientenblut (Sharma et al. 2016). Obwohl ionenselektive Elektroden eine sehr gute Genauigkeit besitzen und in der Laboranalytik seit vielen Jahren regelmäßig für Elektrolytmessungen genutzt werden (Burnett et al. 2000), wurden sie bisher nicht für biokompatible In-Line Messungen im Patientenblut verwendet. Grund dafür ist ihre Größe und die Notwendigkeit häufiger Rekalibrationen (Sharma et al. 2016).

#### 4.3.2 Vergleich mit dem MeBiP In-Line Dialysesensor

Der In-Line MeBiP Sensor unterscheidet sich von den etablierten On-Line Produkten durch seine Platzierung im extrakorporalen Kreislauf. Während keines der momentan auf dem Markt erhältlichen Produkte in der Lage ist, die Harnstoffkonzentration direkt im Serum zu messen (Castellarnau et al. 2010), zielt der MeBiP-Sensor auf die Bestimmung der Harnstoffkonzentration im Patientenblut ab. Im extrakorporalen Kreislauf ist er deswegen direkt hinter dem arteriellen Schenkel platziert, sodass Blut durch den Sensor fließt, bevor es in den Dialysator gelangt.

Dieses Vorgehen bietet einen Vorteil im Vergleich zur indirekten Ableitung der Dialysedosis aus dem Dialysat, denn es ermöglicht Berechnungen zur Harnstoffkinetik auf der Ebene der tatsächlichen Harnstoff-Serumkonzentration des Patienten, und grenzt sich hiermit von bisherigen Online-Produkten ab, die indirekt über die Dialysat-Harnstoffkonzentration Rückschlüsse auf die Dialysedosis ziehen. Nur mit Kenntnissen über die tatsächlichen Blutharnstoffkonzentrationen ist es möglich, Variablen wie Kompartimenteffekte, Abweichungen der effektiven Behandlungszeit oder die Nierenrestfunktion in die Berechnung der real verabreichten Dialysedosis einzubeziehen (Vartia 2018).

Während elektrochemische und optische On-Line Verfahren darauf verzichten, die Harnstoffkonzentration im Dialysat direkt zu bestimmen und indirekte Methoden zum Monitoring der Dialysedosis einsetzen, ähneln die direkten Harnstoffsensoren in ihrer grundlegenden Funktionsweise dem In-Line MeBiP Sensor (vergl. Kapitel 4.3.1.1). Auch sie nutzen das Enzym Urease, um die Dissoziation von Harnstoff zu katalysieren. Die Produkte BioStat1000™ (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois) und Biotrack™ (Biocare, Hsinchu, Taiwan) benutzen ebenfalls ionenselektive Elektroden, um die Ammoniumkonzentration zu bestimmen und daraus die Harnstoffkonzentration abzuleiten. Dabei erzielen sie eine hervorragende Übereinstimmung ihrer Messwerte mit dem Goldstandard. Ein Vergleich mit der vorklinischen Präzision des, in dieser Arbeit als Proof-of-Concept evaluierten, Sensorkonstrukts ist nicht möglich, da wir sie aufgrund mangelnder grundsätzlicher Funktionsfähigkeit der Sensorik nicht systematisch untersuchen konnten (vergl. Kapitel 4.1.2).

Erwähnenswert ist, dass keines der direkten Harnstoffsensoren sich auf dem Markt durchsetzen konnte. Trotz hoher Präzision fanden diese On-Line Harnstoffsensoren keinen Einzug in den klinischen Alltag, da sie zu teuer, wartungsaufwändig und fehleranfällig waren (Vartia 2018). Diese Tendenz zeichnet sich auch bei unserem In-Line MeBiP Sensor ab, der vor jedem präklinischen Test aufwendig aufgebaut und kalibriert werden muss. Eine automatisierte Produktion der Sensorik ist aktuell nicht darstellbar. Da es im Bereich der On-Line Elektrolytmessung bis heute kein kommerziell erhältliches Gerät für die Echtzeitbestimmung von Natrium, Kalium und Kalzium gibt, ist ein Vergleich mit bestehenden Konzepten nicht möglich. Das Konzept des In-Line MeBiP Sensors, die erprobte und nachweislich exakte Elektrolytbestimmung durch ionenselektive Elektroden biokompatibel zu gestalten, ist ein innovativer Ansatz.

## 4.4 Limitationen

### 4.4.1 Sensoraufbau

Durch den fehleranfälligen und komplexen Aufbau des Messapparats, der vor jedem Versuch erneut durchgeführt werden muss, ist die Reproduzierbarkeit der Versuchsergebnisse stark eingeschränkt. Dadurch sinkt die Reliabilität der Messreihe. Vor Beginn des siebenstündigen Versuchs ist es nicht möglich, zu kontrollieren, ob das Sensorkonstrukt optimal aufgebaut wurde. Eine Durchführung der sechs Versuche unter exakt gleichen Bedingungen konnte deshalb nur eingeschränkt gewährleistet werden.

Da keine Sicherheit über den optimalen Aufbau des Sensorkonstrukts herrscht, besteht die Möglichkeit, dass die Stabelektroden leistungsfähiger sind, als sie sich in unseren Versuchen präsentiert haben, da sie nicht korrekt eingebaut wurden. Diese Vermutung wird gestützt durch die deutlich bessere Performance des Ammoniumsensors in den exemplarischen

Laborversuchen (Berger et al. 2020) und der Tatsache, dass ionenselektive Elektroden bereits etablierter Standard zur Elektrolytbestimmung im Labor sind (Burnett et al. 2000).

#### 4.4.2 Modell

Um die Leistungsfähigkeit eines Sensors vollumfänglich charakterisieren zu können, müssen mehrere Punkte systematisch untersucht werden (Olson 2010). Im Rahmen dieser Dissertation wurde die MeBiP In-Line Sensorik jedoch lediglich auf ihre grundsätzliche Funktionsfähigkeit und Präzision hin untersucht. Latenz und Sensor drift wurden in der vorklinischen Testreihe an der Universitätsmedizin Göttingen nicht abschließend evaluiert.

In der Elektrochemie ist es üblich, die Latenz anhand der sogenannten Sprungantwort zu charakterisieren. Dabei wird die Elektrolytkonzentration sprunghaft auf einen definierten Wert erhöht und die Zeit gemessen, die der Sensor benötigt, bis sich sein Signal auf 90% des gewünschten Werts eingeschwungen hat (Olson 2010). Im hier beschriebenen Versuchsaufbau wird darauf zugunsten einer realitätsnahen, klinischen Settings mit der Integration in einen Dialysekreislauf verzichtet. Die Sprungantwort des verwendeten Sensoraufbaus wurde im Vorfeld jedoch systematisch (sowohl als Simulation mit dem Programm COMSOL Multiphysics 5.1, als auch unter Laborbedingungen) untersucht und nach sprunghafter Erhöhung der Natriumkonzentration ist der Konzentrationsausgleich nach etwa 15 Minuten zu 90% erreicht (Berger et al. 2018).

Die Frage nach dem minimalen und maximalen Messbereich der Sensorik wurde im vorklinischen Versuchsaufbau ebenfalls nicht systematisch untersucht. Ziel war die Evaluation des Sensors auf seine klinische Anwendbarkeit hin. Aufgrund mangelnder Vereinbarkeit mit dem Leben (Claure-Del Granado und Bouchard 2012) wurde auf noch drastischere Konzentrationsänderungen verzichtet, anstatt die elektrochemischen Grenzen des Sensors auszureizen.

Anders als die Elektrolytsensoren wurde die Ammoniumelektrode vor Versuchsstart nicht mit einer definierten Lösung kalibriert. Stattdessen entschieden wir uns für die Methode der nachträglichen Zwei-Punkt-Kalibration. Trotz Laborergebnissen, welche die Anwendung der Zwei-Punkt-Kalibration theoretisch ermöglichten (vergl. Kapitel 2.1.3.2), variierten die ausgegebenen Konzentrationswerte in der Praxis signifikant, sodass eine systematische Auswertung des Harnstoffsensors unmöglich wurde (vergl. Kapitel 4.2.2). In kommenden Versuchen sollte die Ammoniumelektrode mittels einer harnstoffhaltigen Lösung kalibriert werden, um zuverlässige Messwerte zu generieren.

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren sind bis zu 72 h ununterbrochen im Einsatz. Eine Evaluation des Sensor drifts und der Langzeitstabilität der Sensorik ist mit unserem siebenstündigen Versuchsaufbau nur eingeschränkt möglich. Eine massive Ausdehnung der Versuchszeit in Folgeversuchen ist nötig, um den Sensoraufbau über einen, für die CRRT relevanten, Zeitraum beurteilen zu können.



In unserem Versuchsaufbau wurden die Elektrolytkonzentrationen alle zehn Minuten, die Blutharnstoffkonzentration sogar nur alle 20 Minuten bestimmt, während der Sensor sekundlich Spannungswerte ausgab. Mit personellem und technischem Mehraufwand könnte die Datenerhebung alle zwei Minuten erfolgen und so exaktere Aussagen über die Performance der Sensorik ermöglichen.

Der Versuch wurde mit abgelaufenen Erythrozytenkonzentraten durchgeführt. Erythrozytenkonzentrate unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung deutlich von Vollblut (Ponschab et al. 2015). Durch das weitestgehende Fehlen von Blutplasma, Leukozyten und Thrombozyten ändert sich auch das Verhalten im Kreislaufmodell der durchgeführten Versuche was Viskosität und Koagulation angeht. Um die tatsächliche Biokompatibilität des Sensorkonstrukts zu beweisen, muss sie in zukünftigen Versuchen unter Verwendung von Vollblut und im Tierversuch bestätigt werden.

#### 4.4.3 Statistik

Die lineare Regressionsanalyse wurde als statistische Methode gewählt, um fehlerhafte Versuche von der Auswertung auszuschließen. Für den Ausschluss wurde ein *Cut-off*-Wert von  $R^2 > 0,8$  festgelegt. Versuche, die in der Regressionsanalyse einen Determinationskoeffizienten unter diesem *Cut-off*-Wert hatten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen. Dieser Wert wurde empirisch festgelegt und hilft nur begrenzt, die Leistungsfähigkeit des Sensors einzuschätzen. So zeigt zum Beispiel der Harnstoffsensor in jedem der verwertbaren Versuche sehr niedrige Determinationskoeffizienten, konnte aber trotzdem bestimmte Trends im Harnstoffverlauf darstellen und so seine grundsätzliche Funktionalität unter Beweis stellen (vergl. Abbildung 35).

Kritisch anzumerken ist, dass die Fallzahl von sechs Versuchen sehr gering ist. Eine häufigere Wiederholung des Versuchs, hätte die oben diskutierten Ergebnisse weiter bestätigen können, oder andere Erkenntnisse sichtbar machen können. Für die Feststellung der grundlegenden Funktionsfähigkeit erscheint die Fallzahl jedoch ausreichend.

#### 4.5 Konklusion

In dieser Arbeit wurde der Prototyp eines Elektrolyt- und Harnstoffsensorarrays mithilfe eines präklinischen Versuchsaufbaus auf seine grundsätzliche Funktionsfähigkeit, sowie auf seine Messpräzision untersucht. Es wurde deutlich, dass die Echtzeiterfassung der Elektrolytkonzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium grundsätzlich möglich ist, jedoch für den untersuchten Sensoraufbau mit für eine klinische Anwendung unzureichender Präzision und Reproduzierbarkeit.

Die Natriumelektrode zeigte sich lediglich in 3/6 der durchgeführten Versuche funktionstüchtig mit einer mittleren Abweichung von 11,3 mmol/l (2,5-mal über der tolerierten Abweichung). Die Kaliumelektrode war ebenfalls in 3/6 Versuchen

funktionstüchtig und weist eine mittlere Abweichung von 1,0 mmol/l (doppelt soviel wie tolerierbar) auf. Die Kalziumelektrode funktionierte lediglich in einem von sechs Versuchen, und mit einer mittleren Abweichung von 0,17 mmol/l liegt auch sie über der tolerierten Abweichung von der Referenzmethode (vergl. Kapitel 4.1). Die inline-Harnstoffanalytik scheint durchführbar. Sie ist jedoch, basierend auf den Versuchsdaten, in ihrer Funktionalität nicht beurteilbar. Die Sensoreinheit erfüllt somit noch nicht die Anforderungen einer klinischen Anwendbarkeit.

#### 4.5.1 Ausblick

Die akute Nierenschädigung ist ein globales Problem und wird auch in Zukunft eine Herausforderung für Ärzte und Wissenschaftler bleiben. In den Industrienationen steigt das durchschnittliche Patientenalter kontinuierlich. Aufgrund einer Vielzahl medizinischer Innovationen ist es möglich, immer ältere und kränkere Patienten Operationen und Therapien zuführen zu können. Das führt zu einem deutlichen Inzidenzanstieg akuter Nierenschädigungen postoperativ oder während Krankenhausaufenthalten (Vaara und Bellomo 2017).

Durch eine Vereinheitlichung der Definitionen der akuten Nierenschädigung und globaler Zusammenarbeit konnte im letzten Jahrzehnt die Aufmerksamkeit zunehmend auf die Erkennung und Behandlung akuter Nierenschädigungen gelenkt werden. Die International Society of Nephrology hat 2013 das ehrgeizige Projekt „0 by 25 initiative“ ins Leben gerufen (Mehta et al. 2015). Ziel der Kampagne ist die Reduktion der vermeidbaren Todesfälle durch AKI auf 0 weltweit bis 2025. Die Behandlung dieses heterogenen, multifaktoriellen Krankheitsbilds erfordert einen weitgreifenden Therapie- und Forschungsansatz. Viele generelle Punkte bleiben Gegenstand der Diskussion. Weder die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der Dialyse, der Dialysedosis, der Therapiedauer oder dem Flüssigkeitsmanagement sind abschließend geklärt (Khwaja 2012).

Die Überwachung der Dynamik des Elektrolyt- und Harnstoffhaushalts mittels einer Sensorik damit ein Bestandteil zur Verbesserung der Nierenersatztherapie. Die zeitnahe Bereitstellung von Informationen über die Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration kann die Therapiesicherheit erhöhen und die klinische Entscheidungsfindung des Behandlers unterstützen. Auch wenn man noch weit davon entfernt ist, die Niere in ihrer Komplexität zufriedenstellend ersetzen zu können, stellen On-Line Verfahren einen weiteren Schritt hin zu einer Physiologisierung der Dialysebehandlung dar und sind ein wichtiger Pfeiler bei der Entwicklung von tragbaren, weitgehend selbstständig arbeitenden Dialysegeräten (*wearable artificial kidney*, VAK), welche dem Patienten in ferner Zukunft größtmögliche Mobilität und Behandlungsflexibilität ermöglichen könnten (Kim und Ronco 2013).

Der in dieser Arbeit vorgestellte Sensor stellt einen Teilschritt auf diesem Weg dar. Mit dem untersuchten Prototyp konnte das Konzept bestätigt werden, die Messung von Elektrolyten und Harnstoff im bestehenden Blutkreislauf grundsätzlich möglich ist. Das Sensorkonzept

muss für eine Serienfertigung hinsichtlich der Störanfälligkeit und Messgenauigkeit sicherlich noch weiterentwickelt werden. Ziel der weiteren Entwicklung wäre ein kommerziell gefertigter Sensor der über eine ausreichende Reproduzierbarkeit, Messgenauigkeit und über eine integrierte Datenverarbeitung verfügt.

Um die genannten Herausforderungen zu überwinden, gibt es von Seiten der Projektteilnehmer erste Bestrebungen, das grundlegende und vielversprechende Konzept des Sensors weiterzuentwickeln. Um die Miniaturisierung und die damit einhergehende Erleichterung der Anwendbarkeit voranzutreiben, wurden von der Ludwig Universität Hannover in Zusammenarbeit mit der Firma Barkey (Leopoldshöhe, Deutschland) bereits Voruntersuchungen mit ISFETS (*ion sensitive fieldeffect transistors*) durchgeführt und publiziert (Berger et al. 2020). Diese Sensoren bieten die Möglichkeit, den Sensor um ein Vielfaches zu verkleinern. Ein intuitives, graphisches Interface zur Integration der Messwerte in Behandlungsempfehlungen ist bereits konzipiert.

## 5 Zusammenfassung

Während der akuten Nierenschädigung kann die Homöostase des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes nicht, oder nur eingeschränkt aufrechterhalten werden. In diesem Fall werden Nierenersatzverfahren eingesetzt, um harnpflichtige Substanzen zu eliminieren und die Homöostase im Organismus aufrechtzuerhalten. Da Abweichungen von den Normwerten potentiell lebensbedrohlich sein können, muss der Elektrolythaushalt während der Akutdialyse engmaschig überwacht werden. Harnstoff eignet sich aufgrund seiner Eigenschaften als Surrogatparameter für die Nierenfunktion. Seine Bestimmung vor und nach der Nierenersatztherapie ist Goldstandard und dient der Quantifizierung der verabreichten Dialysedosis. In der Vergangenheit gab es daher Bestrebungen, den Harnstoff- und Elektrolytgehalt des Blutes kontinuierlich zu bestimmen (In-Line), um eine unzureichende Dialysedosis oder eine Übertherapie rasch zu erkennen und zu vermeiden. Eine Überwachung der Elektrolytkonzentration in Echtzeit könnte dem Behandler ermöglichen, Dialysekomplikationen schneller zu detektieren und sie durch gezielte Therapieanpassungen zu verhindern.

Im Rahmen des MeBiP-Verbundprojektes entwickelte das Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik der Leibniz Universität Hannover eine neuartige In-Line Sensorik mit dem Ziel, die Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration eines Patienten in Echtzeit zu erfassen. Bau und Design des Sensors erfolgten in Kooperation mit Barkey GmbH & Co. KG (Leopoldshöhe, Deutschland) und InnoMe GmbH (Espelkamp Deutschland). Der Prototyp dieses In-Line Elektrolyt- und Harnstoffsensors wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation an der Universitätsmedizin Göttingen auf seine grundlegende Funktionsfähigkeit und Messpräzision hin untersucht.

Zur Überprüfung des Prototypen eines Sensors wurde ein Zirkulationsmodell entworfen, welches dem extrakorporalen Blutkreislauf während der Dialyse nachempfunden ist: Anstelle eines Patienten befindet sich ein Beutel Erythrozytenkonzentrat an der Patientenseite einer Dialysemaschine. Das blutähnliche Testmedium wird über die efferente Seite des Schlauchsystems durch den Sensor in den Dialysator geleitet, fließt dann im Gegenstromprinzip an der Dialysatlösung vorbei und gelangt über die afferente Seite des Schlauchsystems wieder in den Konservenbeutel. So entsteht ein geschlossener Kreislauf, in dem das Erythrozytenkonzentrat (Testmedium) zirkulieren kann.

Über Modifikation des Dialysats wurden während des Versuchs unterschiedliche Elektrolyt- und Harnstoffkonzentrationen im Testmedium erzeugt, um den Sensor zu testen. Die Sensorik selbst besteht aus einer Kunststoffkammer, in deren oberen Teil vier ionenselektive Elektroden für die Messung der Elektrolytkonzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium, sowie für die Harnstoffmessung eingebracht werden können. Eine semipermeable Membran trennt die Stabelektroden vom unteren Teil der Messkammer, welche in den extrakorporalen Kreislauf integriert ist und Blut führt. Die hohe räumliche Nähe der Elektroden zum blutähnlichen Testmedium ermöglicht die Echtzeitbestimmung der

Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration im Testmedium, während die Membran den Übertritt zellulärer Blutbestandteile und Proteine verhindert, sodass die Hämokompatibilität der Sensorik gewährleistet ist.

Die Messwerte der Sensoreinheit wurden mithilfe linearer Regressionsanalysen und Bland-Altman-Diagrammen mit den Messwerten aus Goldstandard-Messmethoden verglichen. Insgesamt wurde der siebenstündige Versuch sechsmal durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die Echtzeiterfassung der Elektrolytkonzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium mithilfe des vorgestellten Sensorik-Konzepts grundsätzlich möglich ist, jedoch mit unzureichender Reliabilität und Präzision. Die Natriumelektrode war in lediglich 3/6 der durchgeführten Versuche funktionstüchtig, mit einer mittleren Abweichung von 11,3 mmol/l. Die Kaliumelektrode zeigte in 3/6 Versuchen eine Funktionsfähigkeit und weist eine mittlere Abweichung von 1,0 mmol/l auf. Die Kalziumelektrode funktionierte lediglich in einem von sechs Versuchen und mit einer mittleren Abweichung von 0,17 mmol/l liegt auch sie über der tolerierten Abweichung von der Referenzmethode. Die inline-Harnstoffanalytik scheint durchführbar. Sie ist jedoch, aufgrund der genutzten Kalibrationsmethode, nicht abschließend in ihrer Funktionalität beurteilbar. Es ist davon auszugehen, dass die ionenselektiven Elektroden beim Aufbau der Sensorik nicht richtig platziert wurden, daher der Abstand zwischen Elektrode und Testmedium zu groß war und folglich die Präzision abgenommen hat. Der Totalausfall in einigen Versuchen lässt sich durch Dislozieren der semipermeablen Membran durch, während des Versuchs auftretende, Scherkräfte erklären.

Eine klinische Anwendbarkeit des konzipierten Prototyps ist momentan noch nicht möglich. Es bedarf einer höheren Präzision, einem erleichterten Aufbau und einer integrierten Elektronik, um das hier vorgestellte, vielversprechende Konzept zukünftig in der Therapie akuter Nierenschädigungen anwenden zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

Abbott (2006): Manual on the urea nitrogen assay on the ARCHITECT cSystems and the AEROSET System.

[https://www.illexmedical.com/files/PDF/UreaNitrogen\\_ARC\\_CHEM.pdf](https://www.illexmedical.com/files/PDF/UreaNitrogen_ARC_CHEM.pdf); aufgerufen 01.02.2022

Adrogué HJ, Madias NE (2000): Hypernatremia. *N Engl J Med* 342, 1493-1499

Alscher MD: Störungen des Mineralhaushalts und des Vitamin-D-Stoffwechsels. In: Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U (Hrsg): *Nephrologie*. Band 6; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015, 347-378

Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, Wang P, Li L, Jing R, Zhao L, et al. (2015): Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med* 41, 2098-2110

Baird GS (2011): Ionized calcium. *Clin Chim Acta* 412, 696-701

BÄK (2019): Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK.

<https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/qualitaetssicherung/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-stellungnahmen/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-zur-qualitaetssicherung/labor/>; abgerufen am 01.02.2022

Bakker E, Pretsch E (2007): Modern potentiometry. *Angew Chem Int Ed Engl* 46, 5660-5668

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (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, 204-212

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lankadeva Y, Vaara ST, et al. (2017): Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 43, 816-828

Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, et al. (2009): Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361, 1627-1638

Beneteau-Burnat B, Pernet P, Pilon A, Latour D, Goujon S, Feuillu A, Vaubourdolle M (2008): Evaluation of the GEM Premier 4000: a compact blood gas CO-Oximeter and electrolyte analyzer for point-of-care and laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 46, 271-279

Berger M, Faulstich M, Perl T, Zimmermann S (2018): Continuous in-line monitoring of electrolyte concentrations in extracorporeal circuits for individualization of dialysis treatment. *J Sens Sens Syst* 7, 559-567

Berger M, Sehlmeier M, SELLERING F, RÖHRICH H, PERL T, MANSOUR H, BAASNER D, ZIMMERMANN S (2020): In-line monitoring of electrolytes and urea during continuous renal replacement therapy. *J Sens Sens Syst* 2, 251-262

Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310

Bleich M, Lang F: Aufbau der Niere und glomeruläre Filtration In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF (Hrsg): *Physiologie des Menschen*. Band 32; Springer Verlag, Heidelberg 2019, 395-468

Böhler J: Hämodialyse. In: Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher M, Kunzendorf U (Hrsg): *Nephrologie*. Band 6; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015, 682-711

Burnett RW, Covington AK, Fogh-Andersen N, Kùlpmann WR, Lewenstam A, Maas AH, Müller-Plathe O, Sachs C, Siggaard-Andersen O, VanKessel AL, et al. (2000): Recommendations for measurement of and conventions for reporting sodium and potassium by ion-selective electrodes in undiluted serum, plasma or whole blood. *Clin Chem Lab Med* 38, 1065-1071

Carlstrom M, Wilcox CS, Arendshorst WJ (2015): Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev* 95, 405-511

Castellarnau A, Werner M, Günthner R, Jakob M (2010): Real-time Kt/V determination by ultraviolet absorbance in spent dialysate: technique validation. *Kidney Int* 78, 920-925

Chen DN, Du J, Xie Y, Li M, Wang RL, Tian R (2021): Relationship between early serum sodium and potassium levels and AKI severity and prognosis in oliguric AKI patients. *Int Urol Nephrol* 53, 1171-1187

Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1998): Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104, 343-348

Clark WR, Leblanc M, Ricci Z, Ronco C (2017): Quantification and dosing of renal replacement therapy in acute kidney injury: a reappraisal. *Blood Purif* 44, 140-155

Claire-Del Granado R, Bouchard J (2012): Acid-base and electrolyte abnormalities during renal support for acute kidney injury: recognition and management. *Blood Purif* 34, 186-193

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, 467-475

Claire-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL (2012): Toward the optimal dose metric in continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs* 35, 413-424

Colasanti G, Arrigo G, Santoro A, Mandolfo S, Tetta C, Bucci R, Spongano M, Imbasciati E, Rizza V, Cianciavichia D (1995): Biochemical aspects and clinical perspectives of

- continuous urea monitoring in plasma ultrafiltrate. Preliminary results of a multicenter study. *Int J Artif Organs* 18, 544-547
- Danziger J, Zeidel ML (2015): Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10, 852-862
- Daugirdas JT (1993): Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4, 1205-1213
- De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F (2000): Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26, 915-921
- Depner TA, Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF, Collins AJ, Jindal KK, Nissenson AR, Lazarus JM, Pu K (1996): Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol* 7, 464-471
- DGFN (2020): Dialysestandard. <https://www.dgfn.eu/dialyse-standard>; abgerufen am 01.02.2022
- Dhawan G, Sumana G, Malhotra B (2009): Recent developments in urea biosensors. *Biochem Eng J* 44, 42-52
- Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, Burns KE, Adhikari NK (2012): Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 16, 1-16
- Gál G, Gróf J (1980): Continuous UV photometric monitoring of the efficiency of hemodialysis. *Int J Artif Organs* 3, 338-341
- Garred LJ, Canaud B, Bosc JY, Tetta C (1997): Urea rebound and delivered Kt/V determination with a continuous urea sensor. *Nephrol Dial Transplant* 12, 535-542
- Geberth S, Nowack R: Hämodialyse - technische Komponenten. In: Geberth S, Nowack R (Hrsg): *Praxis der Dialyse*. Band 2; Springer Verlag, Heidelberg 2014, 29-72
- Gotch FA, Sargent JA (1985): A mechanistic analysis of the national cooperative dialysis study (NCDS). *Kidney Int* 28, 526-534
- Han SS, Bae E, Kim DK, Kim YS, Han JS, Joo KW (2016): Dysnatremia, its correction, and mortality in patients undergoing continuous renal replacement therapy: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 17, 1-21
- Hoorn EJ, Zietse R (2013): Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 62, 139-149
- Horl WH (2002): Hemodialysis membranes: interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol* 13, 62-71
- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, et al. (2015): Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41, 1411-1423



- Hoyer J, Luft FC: Hypertonie. In: Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U (Hrsg): Nephrologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015, 612-651
- Jorres A, John S, Lewington A, ter Wee PM, Vanholder R, Van Biesen W, Tattersall J (2013): A european renal best practice (ERBP) position statement on the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 28, 2940-2945
- Jörres A: Akutes Nierenversagen und nephrologische Intensivmedizin. In: Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U (Hrsg): Nephrologie. 6. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015, 473-508
- Kettritz R, Luft FC: Störungen der Natrium- und Wasserbilanz. In: Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U (Hrsg): Nephrologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015, 237-275
- Khwaja A (2012): KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 120, 179-184
- Kim JC, Ronco C (2013): Personal daily dialysis: the evolution of the artificial kidney. *Blood Purif* 36, 47-51
- Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M (2017): Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol* 18, 70
- Kramer P, Kaufhold G, Grone HJ, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Stokke T, Burchardi H, Scheler F (1980): Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 3, 225-230
- Kuhlmann U, Goldau R, Samadi N, Graf T, Gross M, Orlandini G, Lange H (2001): Accuracy and safety of online clearance monitoring based on conductivity variation. *Nephrol Dial Transplant* 16, 1053-1058
- Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD (2019): Central pontine myelinosis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 116, 600-606
- Lerolle N, Nochy D, Guerot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, Hill G (2010): Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36, 471-478
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G (2003): National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139, 137-147
- Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL (2013): Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 84, 457-467
- Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, Kramer L, Druml W (2007): Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 50, 952-957

- Lindsay RM, Sternby J (2001): Future directions in dialysis quantification. *Semin Dial* 14, 300-307
- Lindsay RM, Bene B, Goux N, Heidenheim AP, Landgren C, Sternby J (2001): Relationship between effective ionic dialysance and in vivo urea clearance during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 38, 565-574
- Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F (2016): Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 20, 144
- Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Petitclerc T, Zucchelli P (2005): Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? *Nephrol Dial Transplant* 20, 22-33
- Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA (1981): Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the national cooperative dialysis study. *N Engl J Med* 305, 1176-1181
- Maduell F, Vera M, Arias M, Serra N, Blasco M, Bergadá E, Fontseré N, Cases A, Campistol JM (2008): Influence of the ionic dialysance monitor on Kt measurement in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 52, 85-92
- McDonough AA, Youn JH (2017): Potassium homeostasis: the knowns, the unknowns, and the health benefits. *Physiology (Bethesda)* 32, 100-111
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007): Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11, 31
- Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, Godin M, Jha V, Lameire NH, Levin NW, et al. (2016): Recognition and management of acute kidney injury in the international society of nephrology 0by25 global snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet* 387, 2017-2025
- Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, Susantitaphong P, Rocco M, Vanholder R, Sever MS, et al. (2015): International society of nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 385, 2616-2643
- Montford JR, Linas S (2017): How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol* 28, 3155-3165
- Moore PK, Hsu RK, Liu KD (2018): Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 72, 136-148
- Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D (2017): Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care* 41, 138-144
- Olson WH: Basic concepts of medical instrumentation. In: Webster JG (Hrsg): *Medical instrumentation*. Band 4; John Wiley & Sons, Hoboken 2010, 1-43

- Oris C, Clavel Y, Jabaudon M, Pialat A, Mohamed HA, Lioret F, Sapin V, Bouvier D (2018): Method validation of a set of 12 GEM(R) Premier 4000 blood gas analyzers for point-of-care testing in a university teaching hospital. *Pract Lab Med* 10, 21-33
- Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, et al. (2008): Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359, 7-20
- Palmer BF, Clegg DJ (2016): Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 40, 480-490
- Paquette F, Goupil R, Madore F, Troyanov S, Bouchard J (2016): Continuous venovenous hemofiltration using customized replacement fluid for acute kidney injury with severe hypernatremia. *Clin Kidney J* 9, 540-542
- Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V (2019): Acute toxic kidney injury. *Ren Fail* 41, 576-594
- Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Béné B (1993): A model for non-invasive estimation of in vivo dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 16, 585-591
- Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD (2014): The glomerulus: the sphere of influence. *Clin J Am Soc Nephrol* 9, 1461-1469
- Ponschab M, Schöchl H, Gabriel C, Süßner S, Cadamuro J, Haschke-Becher E, Gratz J, Zipperle J, Redl H, Schlimp CJ (2015): Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations. *Anaesthesia* 70, 528-536
- Rabindranath KS, Adams J, MacLeod AM, Muirhead N (2007): Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD003773
- Ronco C (2017): Continuous renal replacement therapy: forty-year anniversary. *Int J Artif Organs* 40, 257-264
- 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, 26-30
- Schiffel H, Lang SM, Fischer R (2002): Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346, 305-310
- Sharma MK, Wieringa FP, Frijns AJ, Kooman JP (2016): On-line monitoring of electrolytes in hemodialysis: on the road towards individualizing treatment. *Expert Rev Med Devices* 13, 933-943
- Siew ED, Davenport A (2015): The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int* 87, 46-61

- Singh M, Verma N, Garg A, Redhu N (2008): Urea biosensors. *Sens Actuators B Chem* 134, 345-351
- Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Bellomod R, Calzavacca P, Cartin-Ceba R, Cruz D, Finn J, Hoste EE, Kashani K, et al. (2015): Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol* 41, 81-88
- Sternby J (1999): Urea sensors—a world of possibilities. *Adv Ren Replace Ther* 6, 265-272
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL (2013): World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 1482-1493
- Talke H, Schubert GE (1965): Enzymatic urea determination in the blood and serum in the warburg optical test. *Klin Wochenschr* 43, 174-175
- Toffaletti JG, McDonnell EH, Ramanathan LV, Tolnai J, Templin R, Pompa L (2007): Validation of a quality assessment system for blood gas and electrolyte testing. *Clin Chim Acta* 382, 65-70
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, et al. (2005): Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294, 813-818
- Vaara ST, Bellomo R (2017): Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care* 23, 440-446
- Vanmassenhove J, Glorieux G, Hoste E, Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W (2014): AKI in early sepsis is a continuum from transient AKI without tubular damage over transient AKI with minor tubular damage to intrinsic AKI with severe tubular damage. *Int Urol Nephrol* 46, 2003-2008
- Vartia A (2018): Continuing education: online monitoring of haemodialysis dose. *Journal of renal care* 44, 128-133
- Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, Mariano F, Formica M, Marchesi M, Rene R, et al. (2009): Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 13, 1-34
- Waikar S, Bonventre J, Gabriëls G: Die akute Nierenschädigung. In: Suttorp N, Möckel M, Sigmund B, Dietel M (Hrsg): *Harrisons Innere Medizin. Band 19; ABW* Wissenschaftsverlagsgesellschaft, Berlin 2015, 2211-2224
- Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Friedrich JO, Garg AX, Harel Z, Kitchlu A, Ray JG (2014): The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 42, 868-877
- Wang H, Ran J, Jiang T (2014): Urea. *Subcell Biochem* 73, 7-29
- Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, Qian J, Liu B, Han S, Xu A, et al. (2015): Epidemiology and clinical correlates of AKI in chinese hospitalized adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 10, 1510-1518

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn PD Dr. Thorsten Perl für die Möglichkeit danken, meine Promotionsarbeit unter seiner Leitung anfertigen zu dürfen. Ich danke ihm für seine stete Hilfsbereitschaft, Unterstützung und hervorragende Betreuung über den gesamten Entstehungsprozess hinweg. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken. Dank gilt auch der Arbeitsgruppe experimentelle Analytik der Universitätsmedizin Göttingen, insbesondere den Mitgliedern Michael Faulstich, Flora SELLERING und Claudia OTTERSBACH, welche sich stets freundlich und hilfsbereit meiner Fragen angenommen haben und so wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Weiterhin möchte ich herzlich Prof. Dr.-ing. Stefan Zimmermann und Marc Berger vom Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik der Leibniz Universität Hannover sowie den Firmen Barkey (Leopoldshöhe, Deutschland) und InnoMe (Espelkamp, Deutschland) für die wissenschaftliche Zusammenarbeit im In-Line MeBiP-Verbundprojekt danken.

## **Lebenslauf**

Ich wurde am 27.12.1994 in Freiburg im Breisgau (Baden-Württemberg) geboren. 2013 legte ich das Abitur am Karl-Theodor-Liebe Gymnasium in Gera (Thüringen) ab. Im selben Jahr begann ich eine Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Johanniter-Akademie Mitteldeutschland in Leipzig (Sachsen). Zum Sommersemester 2015 nahm ich ein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen (Niedersachsen) auf. Der Abschluss der Berufsausbildung erfolgte studienbegleitend im Jahr 2016. Nach Beendigung der Vorklinik im Jahr 2017, begann ich 2018 die Arbeit an meiner Dissertation in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie unter der Leitung von Privatdozent Dr. Thorsten Perl. Nach Abschluss des zweiten Staatsexamens 2020 erfolgte die Ableistung des praktischen Jahres mit Wahlfach Neurologie in Berlin. Das dritte Staatsexamen legte ich im Dezember 2021 ab.