UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular
Cardiovascular Research (IMCAR)

Vorstellung eines neuen Dialyseverfahrens:

“Hypertone Predilution-Hemodiafiltration”

Univ.-Prof. Dr. J. Jankowski
RWTH Aachen University, Germany
&
University of Maastricht, The Netherlands

Innovation in der Dialyse

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

1964

X 4

2016

Innovation in der EDV

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

1964

X > 1.000

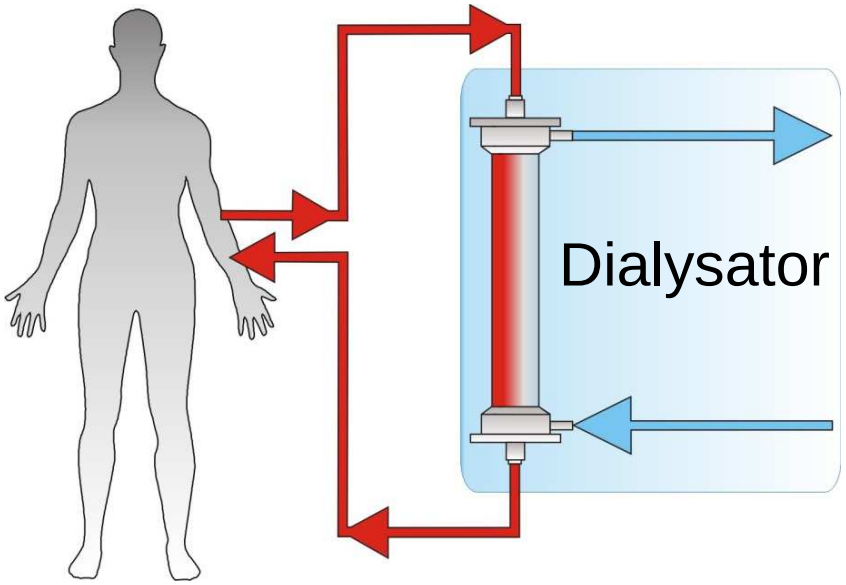
2016

Extrakorporale Therapie

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

- Blutreinigung durch Dialysator
- erhöhte Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen

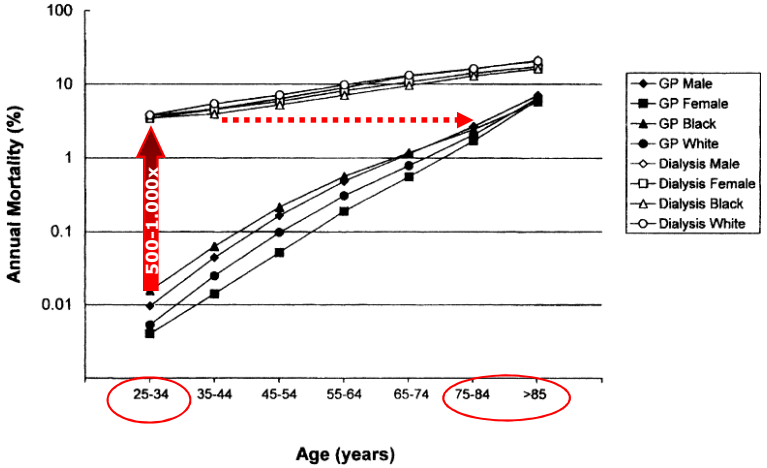
→ **proteingebundene Urämietoxine**



Protein-gebundene Urämietoxine

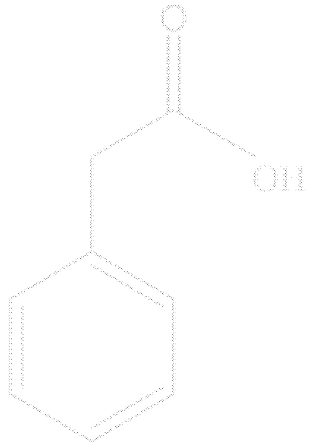
UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

- erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität von CKD-Patienten



adapted from: NKF KDOQI Guidelines (2000)

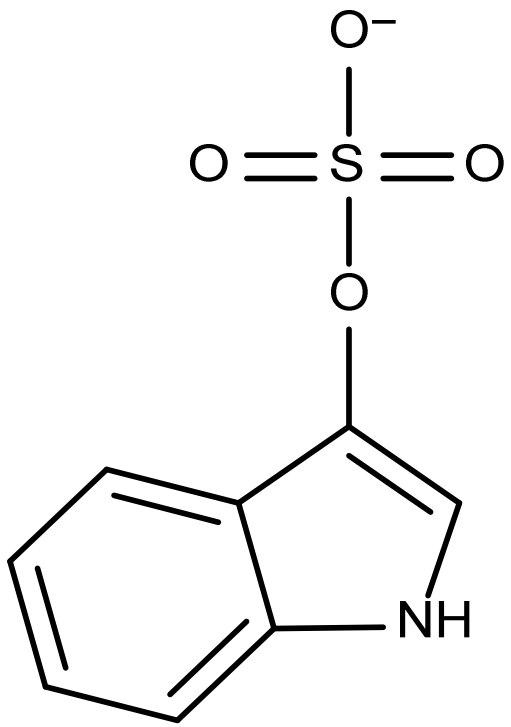
- hydrophobe Urämie-Toxine involviert
- geringe Abtrennungsraten
- Akkumulation im Blut von CKD-Patienten



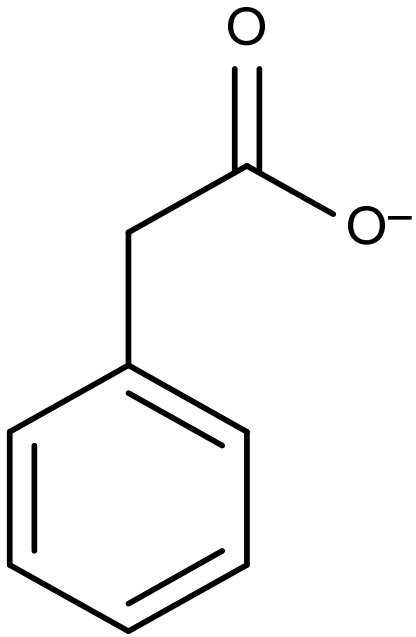
Phenylessigsäure

Proteingebundene Urämietoxine

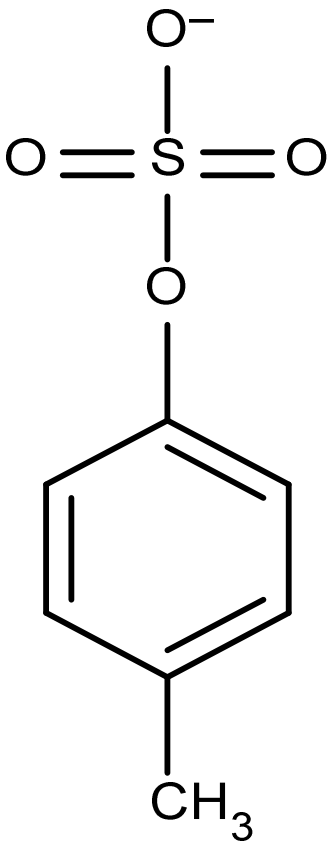
UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



Indoxylsulfat



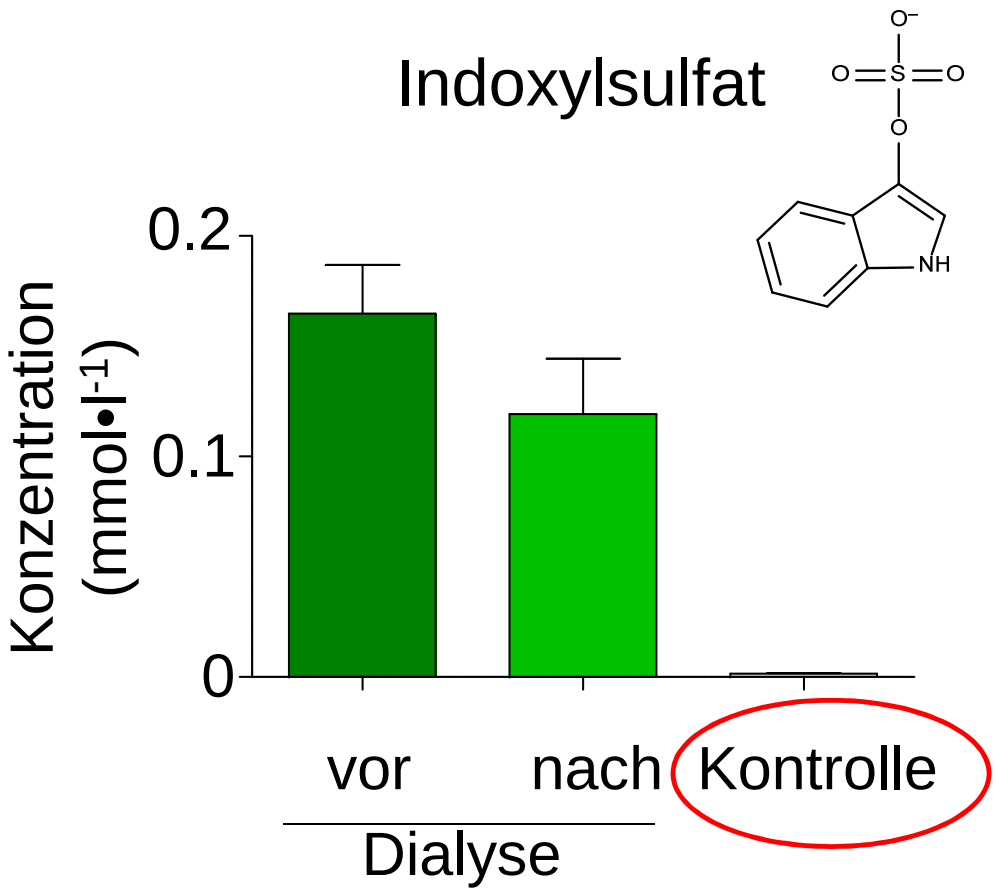
Phenylessigsäure



p-Kresylsulfat

Akkumulation proteingebundener Urämietoxine

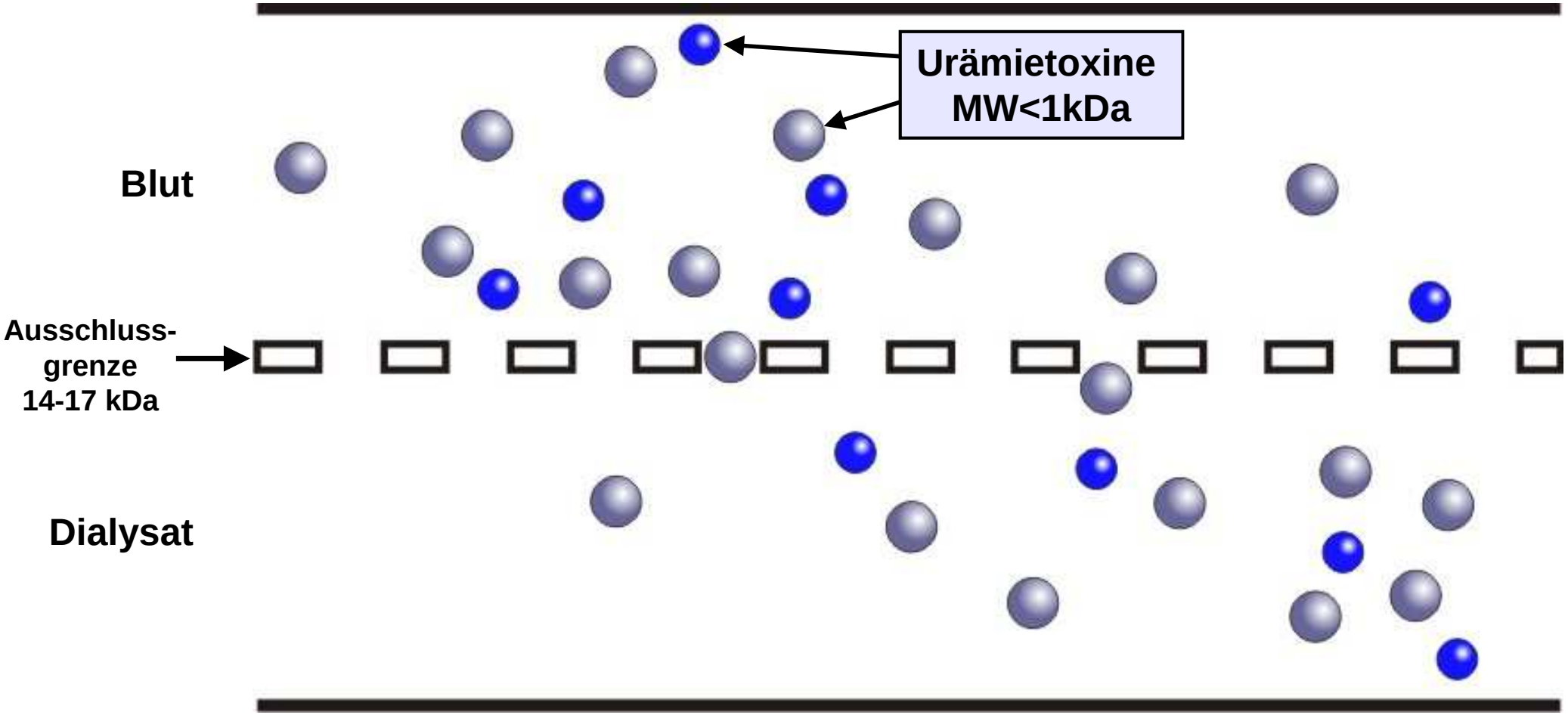
UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



- Arteriosklerose
  - Herzinfarkt
  - Schlaganfall
  - periphere, arterielle okklusiver Verschluss

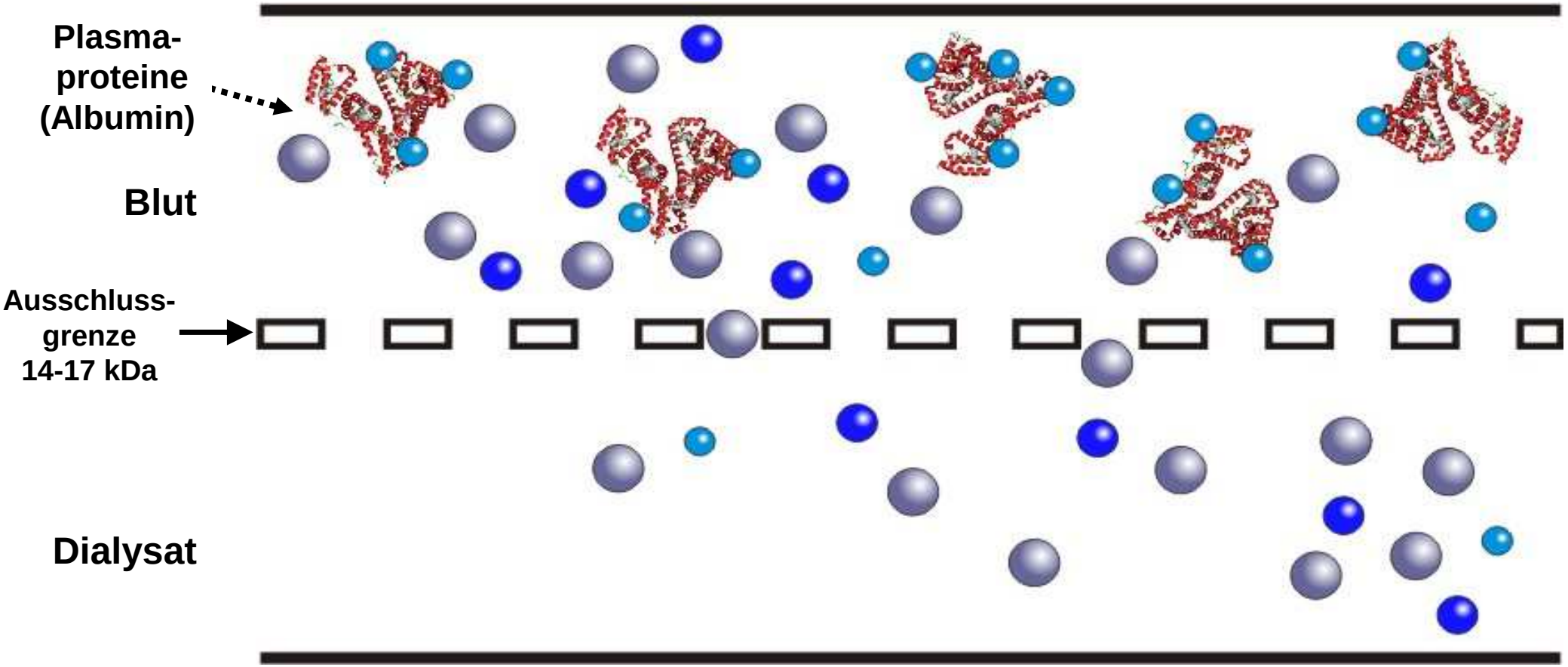
Kleine, hydrophile Urämietoxine sind durch Dialyse entfernbar

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



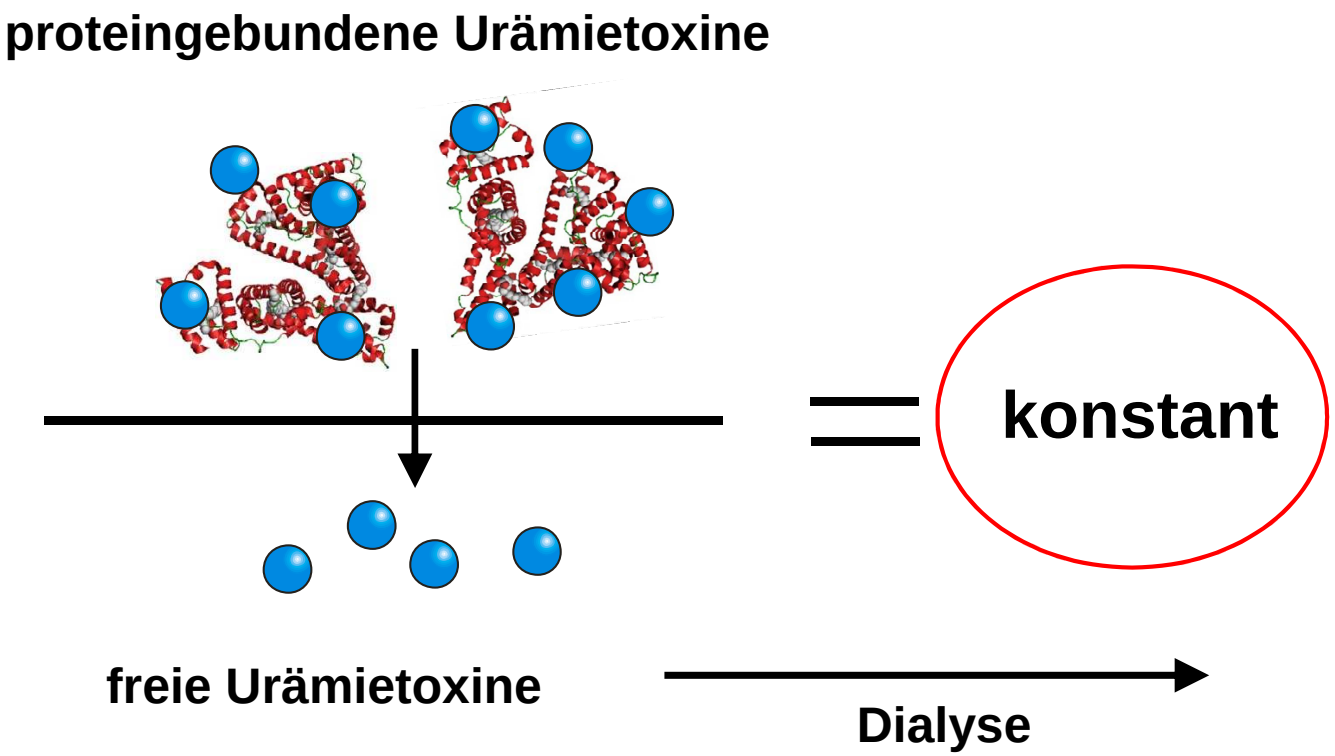
Proteingebundene Urämietoxine sind durch Dialyse nicht entfernbar

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



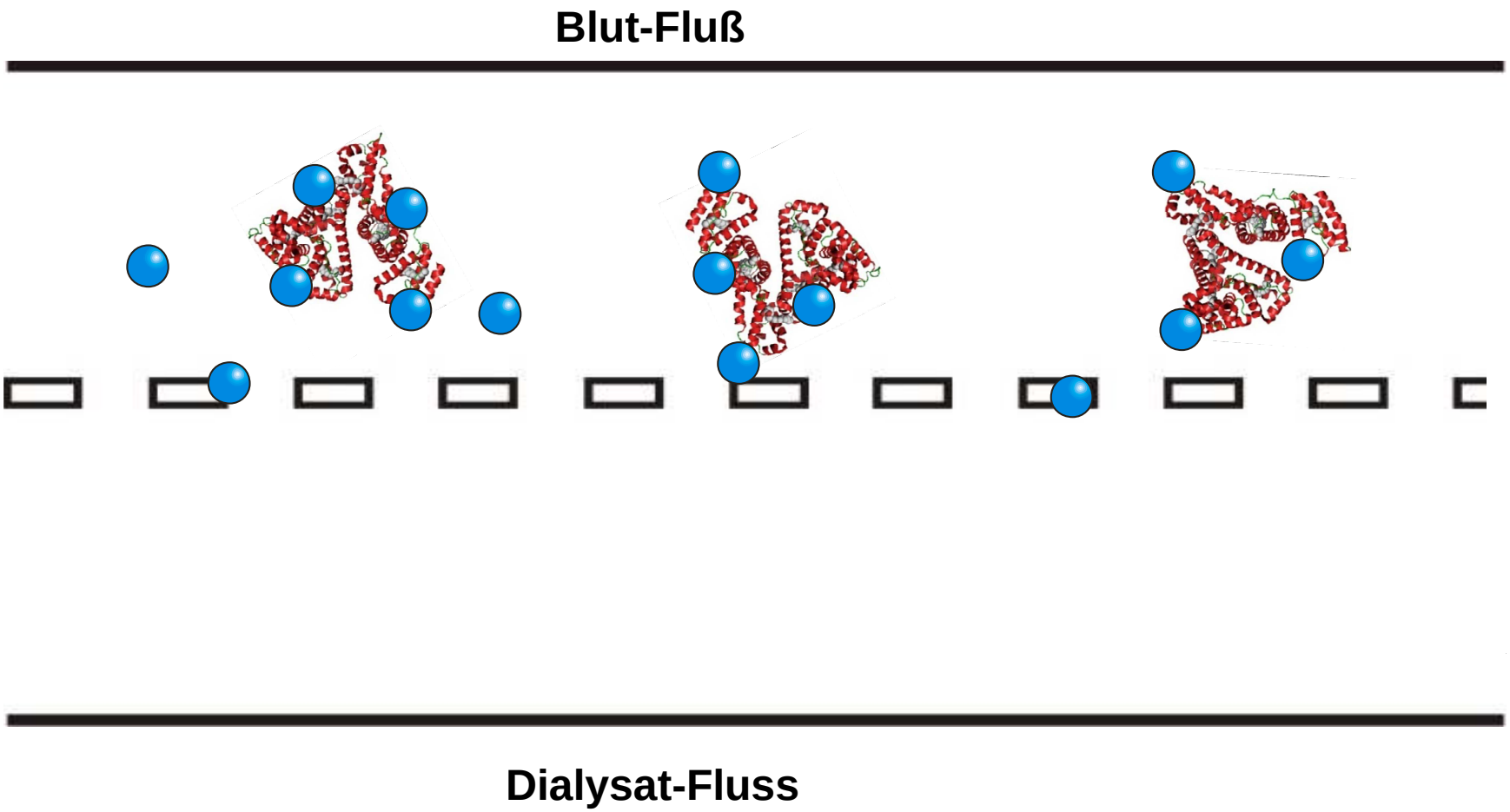
Massenwirkungsgesetz und proteingebundene Urämietoxine

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



Proteingebundene Urämietoxine

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



Notwendigkeit: Vermehrte Freisetzung aus Proteinbindung

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

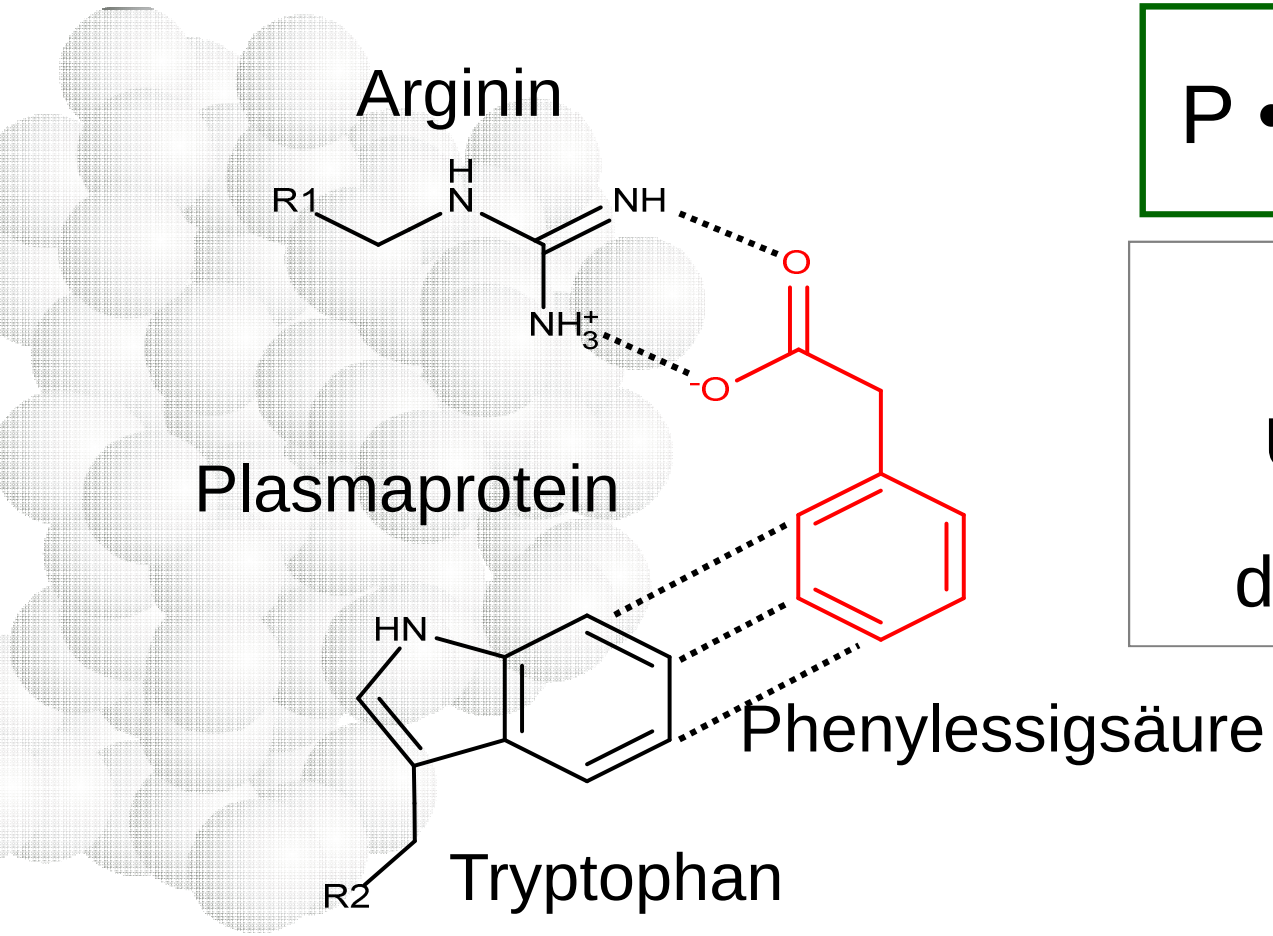
Erhöhte Toxin-Freisetzung durch Veränderung der Wechselwirkung zwischen Protein und Toxin

- Wechselwirkungen bedingt durch
  - hydrophobe van der Waals Kräfte
  - ionische Interaktion

Störung der Wechselwirkungen durch erhöhte Ionenstärke während der Dialyse

Beeinflussung des Massenwirkungsgesetzes

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



$$P \bullet Ut_{frei} \rightleftharpoons P\text{-}Ut_{geb}$$

vermehrte

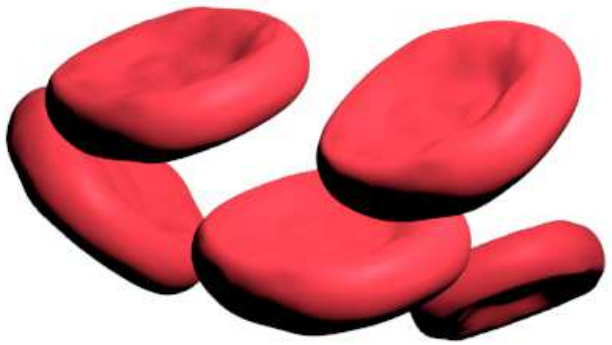
Urämietoxin-Freisetzung

durch erhöhte Ionenstärke

Erythrozyten-Phänotyp bei erhöhter Ionenstärke

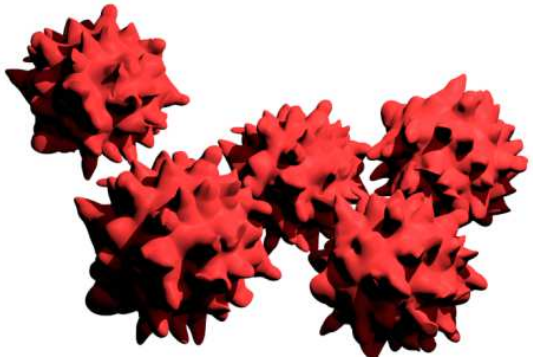
UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

Erythrozyten



+ NaCl

Echinozyten



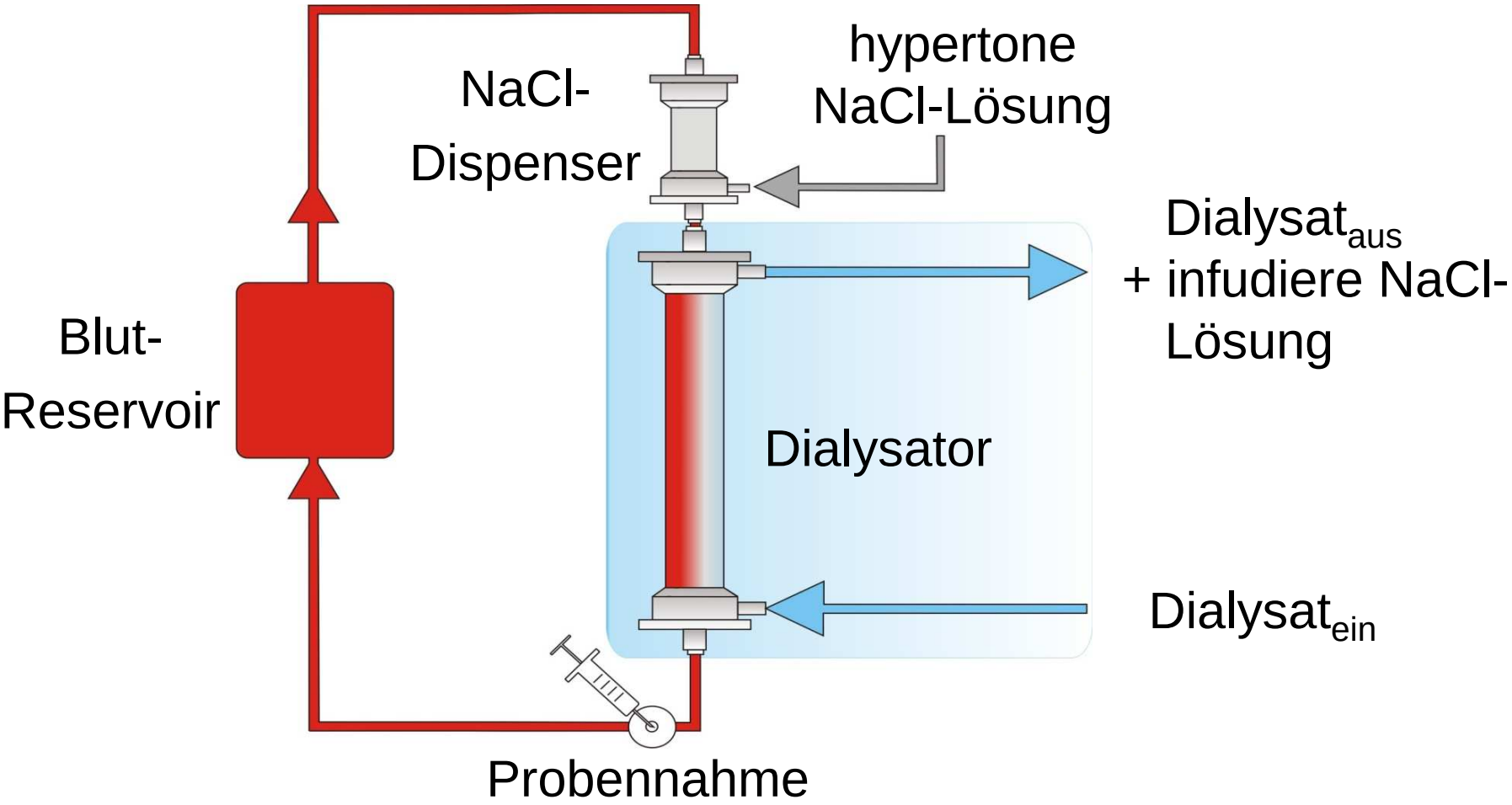
Homogene NaCl-Verteilung und Verringerung lokaler Konzentrationsunterschiede durch einen „**NaCl-Dispenser**“

NaCl-Dispenser

Patent protected

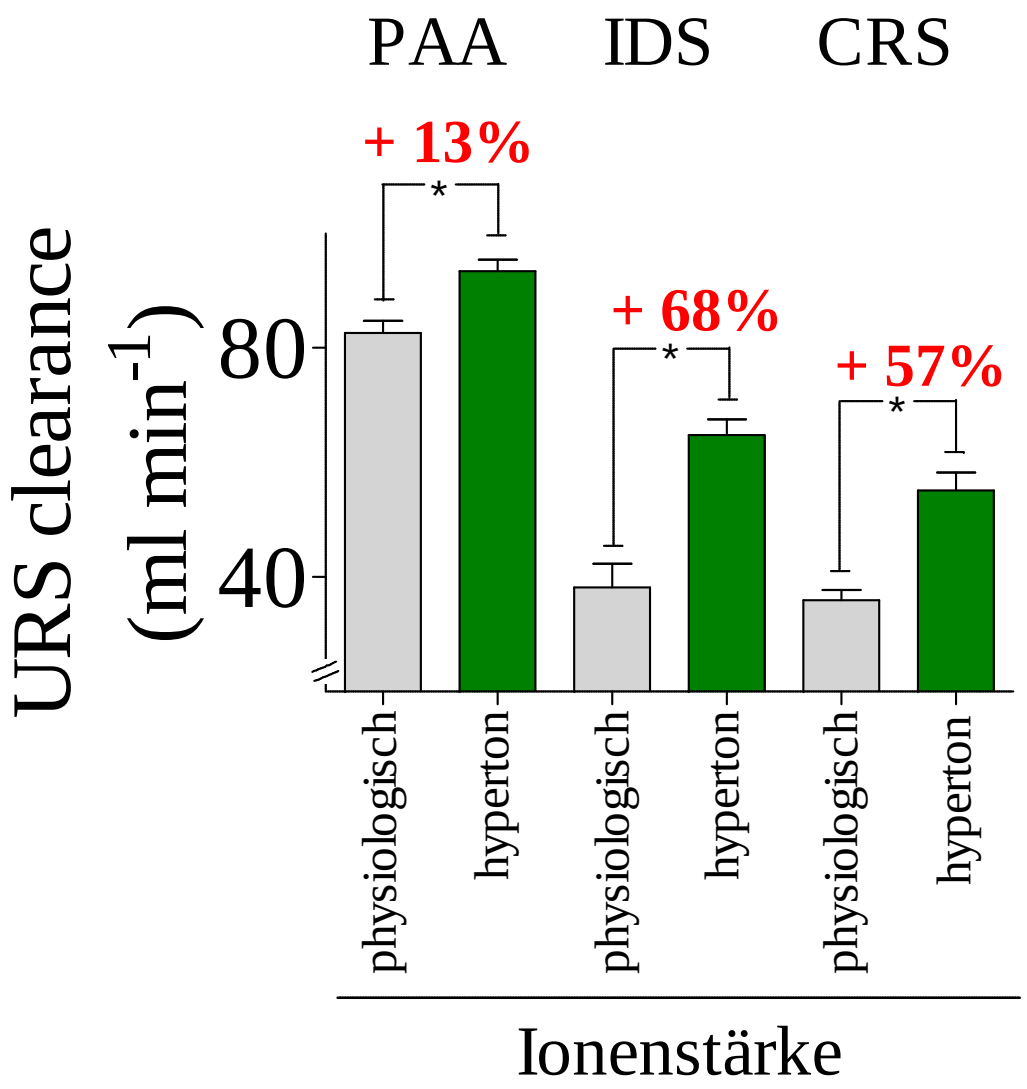
Dialyse bei erhöhter Ionenstärke

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



Dialytische *in-vitro* Abtrennrate als Funktion der Ionenstärke

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

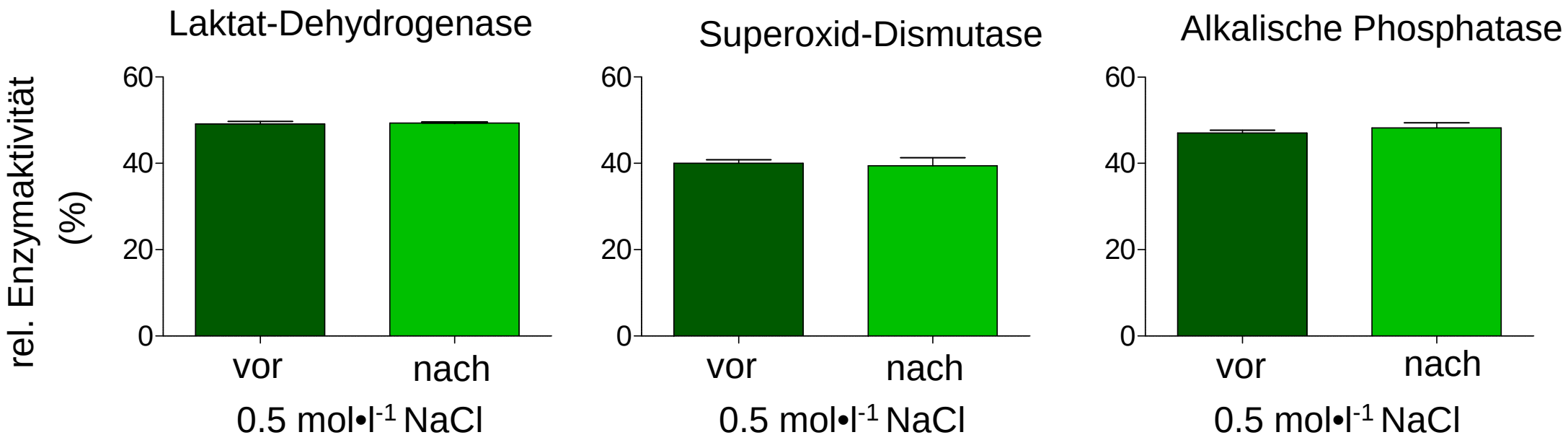


Erhöhte Ionenstärke bedingt eine deutlich erhöhte Eliminationsrate

Hypertone Lsg.: 0.5 mol L^{-1}

Einfluss einer erhöhten Ionenstärke auf enzymatische Aktivitäten

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

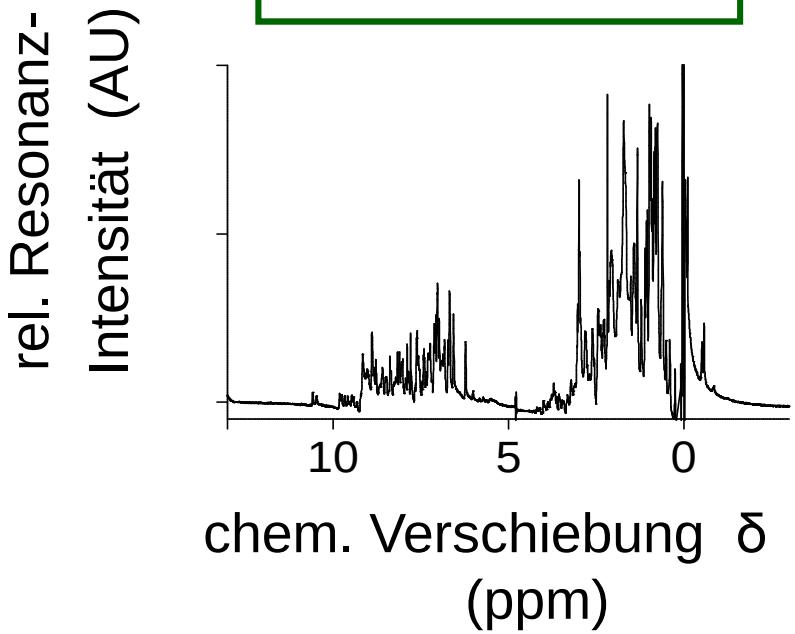


Strukturintegrität von Plasmaproteinen

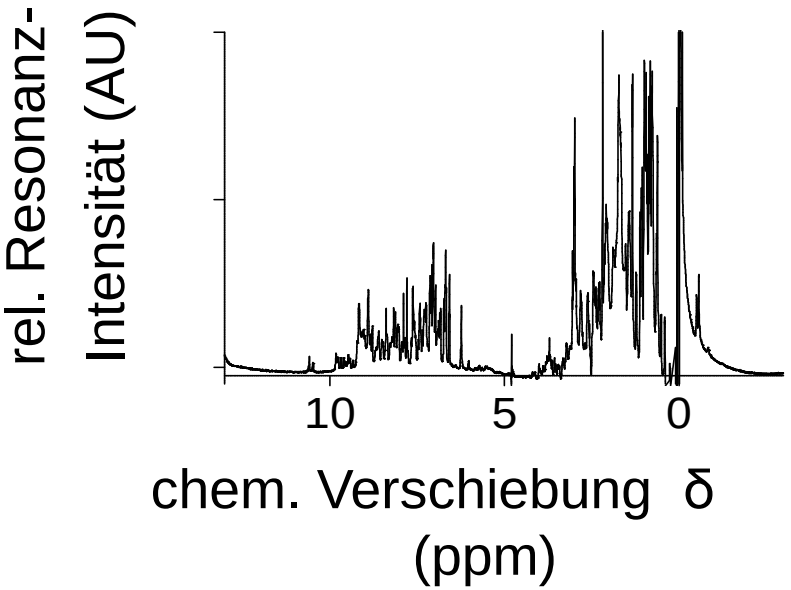
UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

^{1}H-NMR-Spektroskopie von β2-Mirkoglobulin

vor Inkubation mit 0.5 mol•l^{-1} NaCl



nach Inkubation mit 0.5 mol•l^{-1} NaCl



Bestimmung der Hämolyserate bei Dialyse mit NaCl-Addition

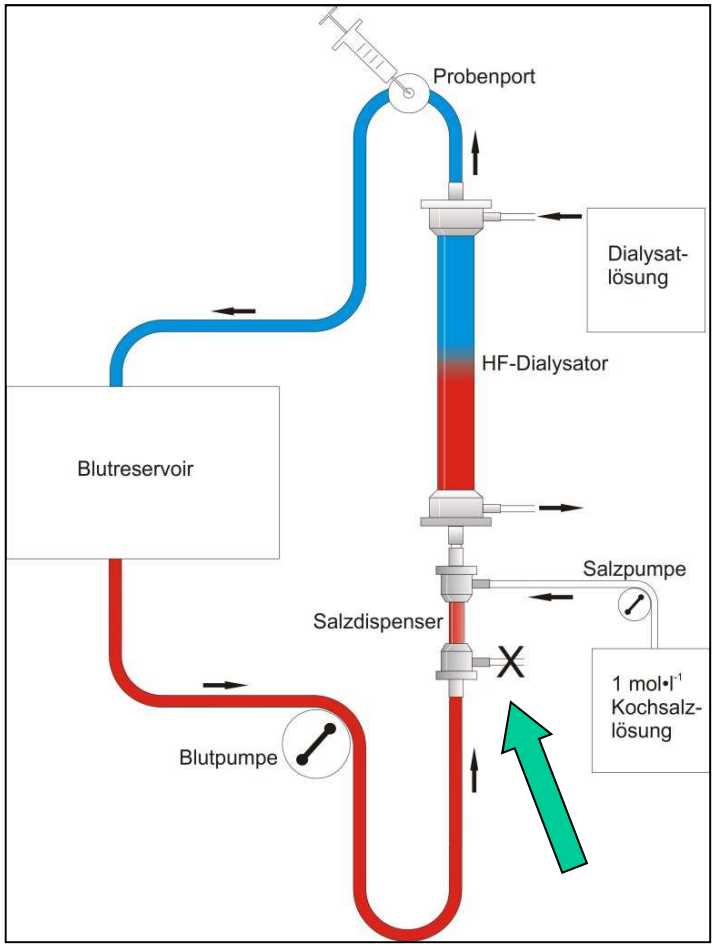
UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

- Konventionelle Dialysemaschine
- Separate Schlauchpumpe: Applikation von 1 mol/l NaCl-Lösung
- (Re-) Zirkulation von humanem Vollblut

Bestimmung der Hämolyserate bei Dialyse mit NaCl-Addition

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

- Blut-Fuß: 200 ml/min
- Dialysat-Fluß: 800 ml/min
- Salz-Applikation mittels NaCl-Dispenser
- Ultrafiltation zur Volumenbilanzierung



NIH-Bestimmung bei erhöhter Ionenstärke

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

- Blut-Fluß: 200 ml/min
- Dialysat-Fluß: 800 ml/min
- **<u>3 h Zirkulation</u>**
  1.) 60 min **physiologisch**
  2.) 60 min mit **160 mmol/l**
  3.) 60 min mit **180 mmol/l**
- Bestimmung des freien Hämoglobins, Hämatokrit

NIH-Bestimmung bei 160 bzw. 180 mmol/l NaCl-Addition

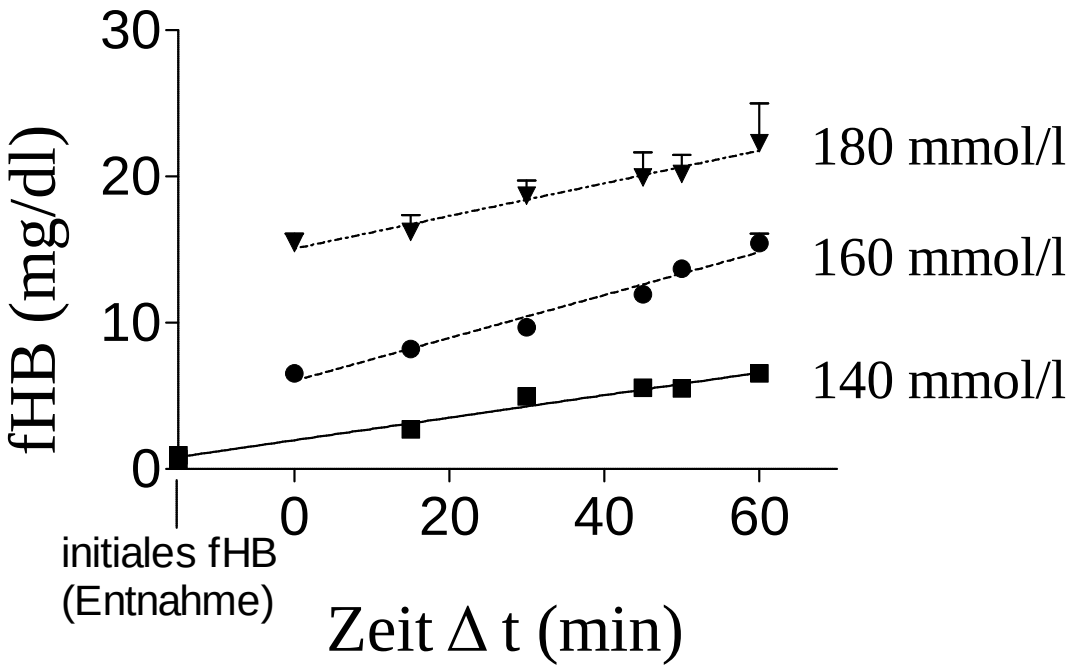
UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

normierten Index der Hämolyse (NIH)

- $NIH_{140mmol/l}$: 6,2
- $NIH_{160mmol/l}$: 11,3
- $NIH_{180mmol/l}$: 8,6

Normbereich: 6-13

NIH_{160} bzw. NIH_{180} im Normbereich



Modifiziertes Dialysekonzept

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

„Hypertone Predilution-Hemodiafiltration“

- Zugabe **hypertoner** NaCl-Lösung vor Dialysator
- UF zur Volumenbilanz
- hohe Abtrennraten von kleinen, wasserlöslichen Substanzen durch Verdünnungseffekt
- verbesserte Abtrennraten von proteingebundenen Urämietoxinen

Proof of concept-Studie

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

- Na^+-Konzentration am Dialysatoreingang:

  240 mmol L^{-1}

- Na^+-Konzentration des Dialysats:

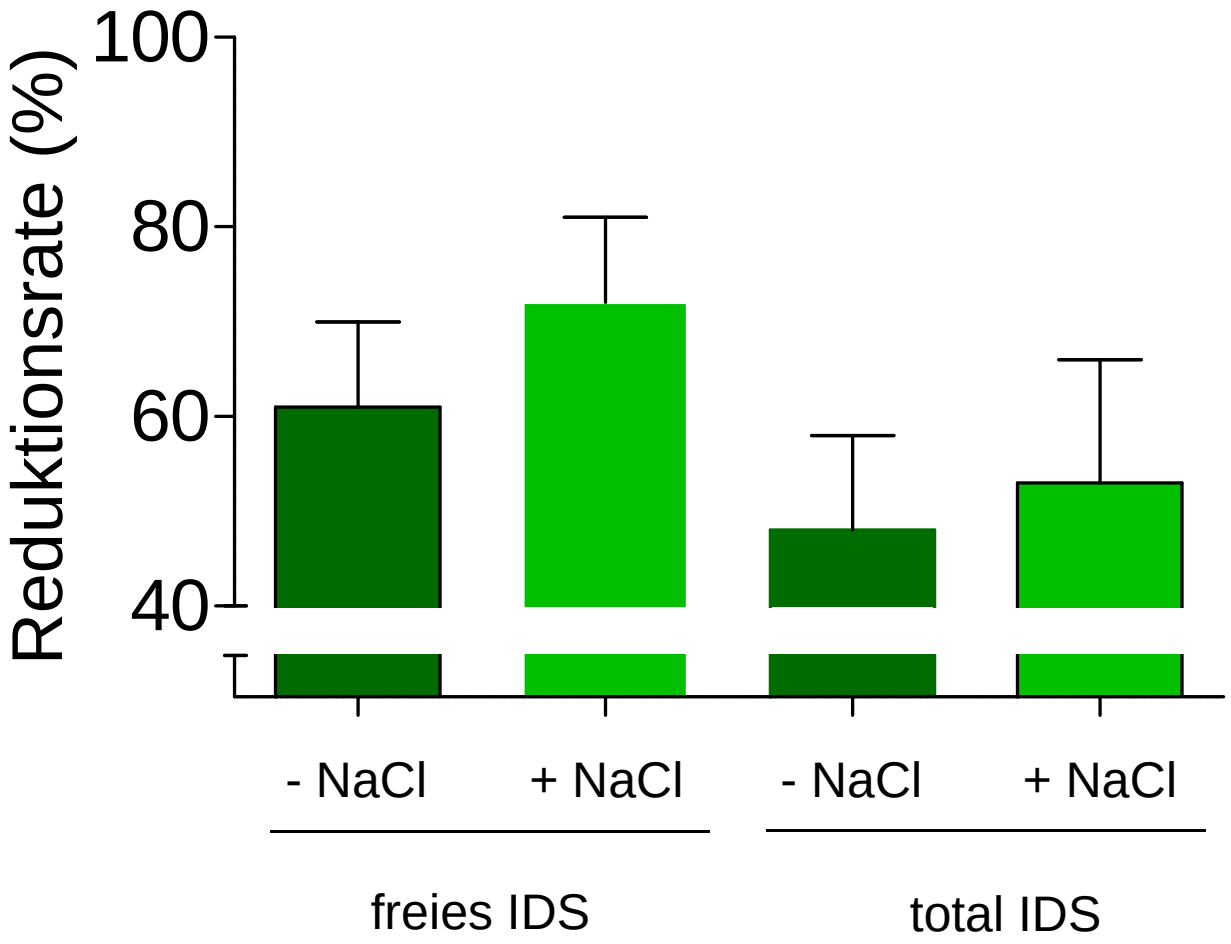
  130 mmol L^{-1} (technische Limitierung)

- Hämokompatibilität: (a) weiße Blutkörperchen; (b) Thrombozytenzahl; (c) freies Hb; (d) C5a; (e) TAT

- $[Na^+]$: arterielles (d.h. vor NaCl-Infusion) und venösem Blut des extrakorporalen Systems.

Erhöhte Abtrennung protein-gebundener Urämietoxine

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

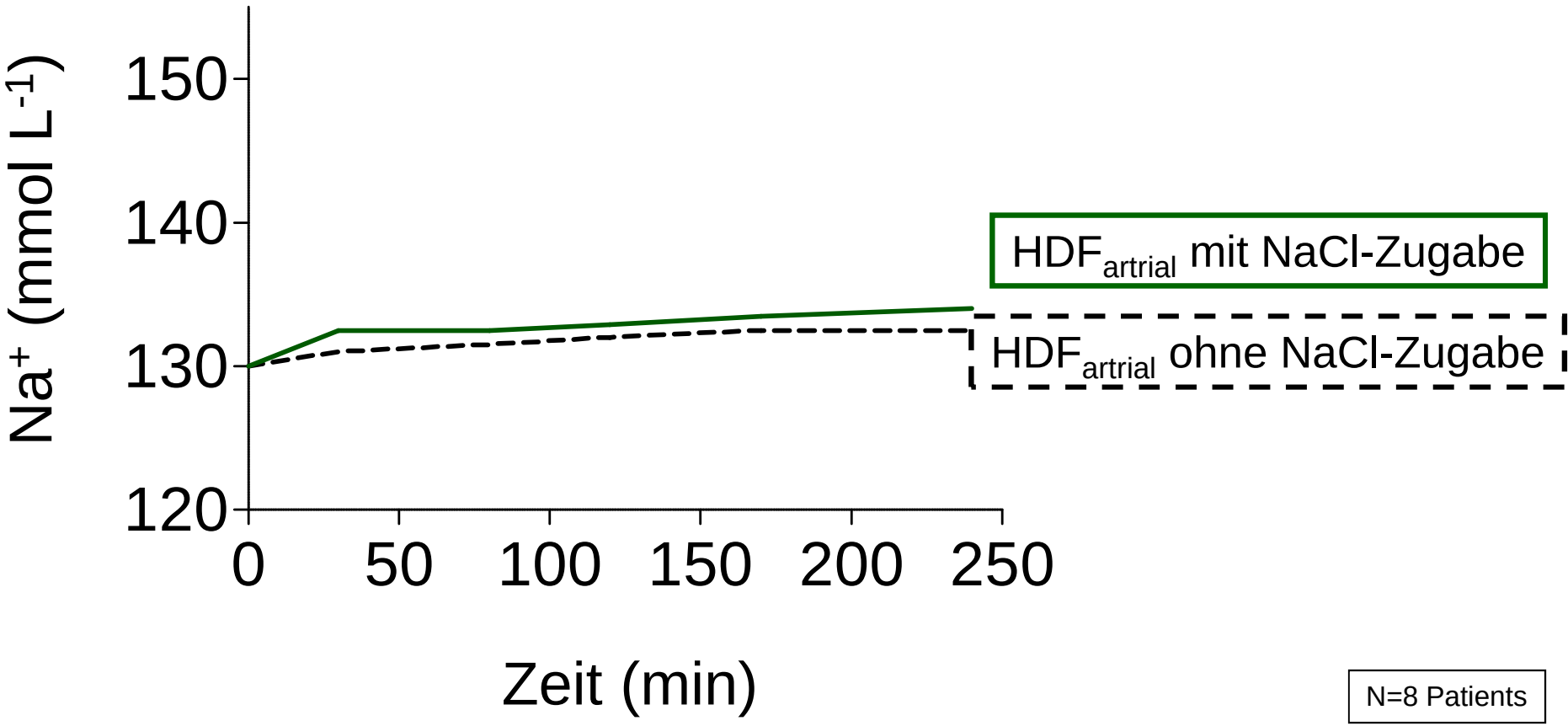


N=8 Patients

Krieter et al.,
Acta Physiol (Oxf). 2016 [epub]

Na^+-Konzentrationsverlauf während der Dialyse

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)



N=8 Patients

Krieter et al.,
Acta Physiol (Oxf). 2016 [epub]

“To take home”

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

Hypertone Predilution-Hemodiafiltration verbessert die Abtrennrate protein-gebundener Urämietoxine

- technisch und klinisch realisierbar
- Temporär erhöhte Na^+-Konzentration notwendig
- Zur Verhinderung von Na^+-Akkumulation im Plasma muss die Na^+-Konzentration des Dialysats angepasst werden

“To take home”

UNIKLINIK RWTH AACHEN
Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR)

Hypertone Predilution-Hemodiafiltration verbessert die Abtrennrate protein-gebun ne

- tech
- ntration notwendig
- Z Verhinderung von Na^+-Akkumulation im Plasma, muss die Na^+-Konzentration des Dialysats angepasst werden

Deutscher Internistenkongress in den 50er Jahren: „So interessant die Dialyse im Tierversuch für manche experimentelle Fragestellung sein mag, so scheint die Anwendung am Krankenbett im Hinblick auf die Gefahren kaum angebracht“ (Dr Möller)