

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

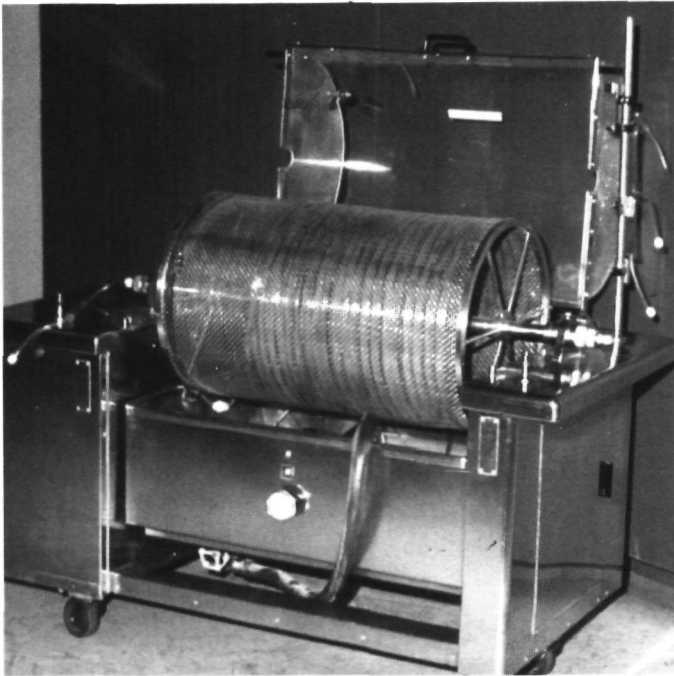
For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/113979>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

237

DE GASWISSELING BIJ HEMODIALYSE EN HEMODIAFILTRATIE



M.M.J. Schuurmans

Foto omslag: één van de eerste kunstnierenmachines, zoals gebruikt door professor Kolff in Kampen.

DE GASWISSELING BIJ HEMODIALYSE EN HEMODIAFILTRATIE

DE GASWISSELING BIJ HEMODIALYSE EN HEMODIAFILTRATIE

Een wetenschappelijke proeve op het gebied van de medische wetenschappen
in het bijzonder de geneeskunde

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor aan de
Katholieke Universiteit te Nijmegen,
volgens besluit van het college van decanen
in het openbaar te verdedigen
op woensdag 18 september 1991
des namiddags te 1 30 uur precies

door

MARTINUS MARIA JOZEF SCHUURMANS

geboren op 23 maart 1945
te St. Michielsgestel

Promotores: Prof. Dr. H.H. Beneken Kolmer
Prof. Dr. J.A. Bernards
Co-promotor: Dr. I.H. Go

© M. Schuurmans, Velp 1991
Lay-out en zetwerk: Infobever, Nijmegen
ISBN 90-9004393-4

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

Voorwoord

Een proefschrift, hoe bescheiden van opzet dan ook, kan niet tot stand komen zonder hulp. Toen ik eraan begon heb ik mij niet gerealiseerd dat ik hiermee velen zou belasten die, al dan niet van harte, hun medewerking hebben gegeven toen ik hen hierom verzocht.

Op de eerste plaats ben ik dank verschuldigd aan de patiënten die als proefpersoon hebben willen dienen, hoewel dit voor een aantal waarneembaar onaangenaam was. Zonder hun medewerking zou dit boekje nooit tot stand zijn gekomen.

De verpleegkundigen van de dialyseafdeling, die door mijn activiteiten hun werk-schema vaak verstoord zagen, hebben enthousiast geholpen bij het uitvoeren van de proeven. De hulp van de technicus K. Leseman was onontbeerlijk bij het bijeenkrijgen en in bedrijf houden van de benodigde apparatuur voor de metingen in de ademlucht-monsters. De bloedgasanalyses zijn door de medewerkers van het klinisch chemisch laboratorium altijd met voorrang gedaan.

Bij het oogsten van de gegevens heb ik dus op veel mensen een beroep mogen doen. De begeleiding van het onderzoek door mijn promotoren Prof. Dr. H.H. Beneken Kolmer en Prof. Dr. J.A. Bernards was stimulerend en de discussies met hen waren inspirerend. Mijn co-promotor en naaste collega Dr. I.H. Go heeft mij goede raad gegeven en tevens mijn eerste geschriften beoordeeld op de leesbaarheid.

De overige leden van onze maatschap hebben loyaal door de vingers gezien dat ik soms mijn eigenlijke werk op het tweede plan stelde.

Toen ik door een slordig backupbeleid (eigenlijk geen) op een gegeven moment al mijn tekst kwijt was heeft mevrouw L. Jansen het geheel opnieuw willen uittypen. Collega A. Wadham heeft mij geholpen bij het vertalen van de samenvatting. B. en P. Eisenburger verzorgden de illustraties.

Na het uiteindelijk tot stand komen van het manuscript heeft de leescommissie bestaande uit Prof. Dr. B. Oeseburg, Prof. Dr. C.L.A. v. Herwaarden en Dr. F.Th.M. Huysmans de moeite willen nemen om dit te beoordelen.

Niet in de laatste plaats wil ik mijn vrouw Wil Buis bedanken voor haar geduld, met name na het voltooiën van haar eigen proefschrift.

Aan allen en ook degenen die ik ongetwijfeld vergeten ben mijn hartelijke dank.

M. Schuurmans

Inhoud

Lijst van gebruikte symbolen	9
Inleiding	11
HOOFDSTUK 1	
De bruikbaarheid van bloed uit de arteriële lijn van de kunstnier voor bloedgasanalyse	17
1.1 Invloed van de recirculatie: In vitro experiment	17
1.2 Invloed van de recirculatie: In vivo experiment	19
1.3 Appendix: Afleiding van de formules voor de berekening van pH en $p\text{CO}_2$ bij recirculatie	21
HOOFDSTUK 2	
Een betrouwbare methode om tijdens hemodialyse met een geringe belasting voor de patiënt arterieel bloed te verkrijgen	25
HOOFDSTUK 3	
Het transport van CO_2 door de kunstnierzmembraan	29
3.1 CO_2 -transport bij acetaatdialyse	29
3.2 CO_2 -transport bij acetaathemodiafiltratie	32
3.3 CO_2 -transport bij bicarbonaatdialyse	33
HOOFDSTUK 4	
De gaswisseling tijdens acetaatdialyse	39
4.1 Mogelijke mechanismen van verminderde pulmonale CO_2 -uitscheiding tijdens acetaatdialyse	39
4.2 Ademhaling met en zonder kunstnier. Wel bloedstroom, geen badwaterstroom	41
4.3 Ademhaling in aanwezigheid van acetaat, met en zonder dialyse	44
4.4 Ademhaling vóór dialyse en na twee uur dialyseren	47

HOOFDSTUK 5

De invloed van de membraan op de gaswisseling	53
5.1 Vergelijking van cuprophaan en PAN-membraan tijdens acetaatdialyse	55
5.2 Vergelijking van cuprophaan en PAN membraan tijdens bicarbonaatdialyse	58
5.3 Waarde van (A-a)DO ₂ na ca. 1 uur en aan het einde van de dialyse	60

HOOFDSTUK 6

De gaswisseling bij hemodiafiltratie	63
6.1 \dot{V}_E , $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$ en R tijdens acetaathemodiafiltratie	64
6.2 De arteriële bloedgasen en (A-a)DO ₂ tijdens acetaathemodiafiltratie	67

HOOFDSTUK 7

De \dot{V}_E-pCO₂ respons bij aanwezigheid van acetaationen in het bloed	71
7.1 \dot{V}_E vóór en tijdens dialyse, zowel met als zonder CO ₂ -belasting in de inademingslucht	73
7.2 paCO ₂ vóór en tijdens dialyse, zowel met als zonder CO ₂ -belasting in de inademingslucht	74
7.3 De helling en de plaats van de \dot{V}_E -pCO ₂ responscurve	75

HOOFDSTUK 8

De gaswisseling bij bicarbonaatdialyse	81
8.1 \dot{V}_E , $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$ en R tijdens bicarbonaatdialyse	82
8.2 De arteriële bloedgasen en (A-a)DO ₂ tijdens bicarbonaatdialyse	84

HOOFDSTUK 9

Samenvatting	87
Summary	91
Geraadpleegde literatuur	95
Curriculum vitae	107

Lijst van gebruikte symbolen

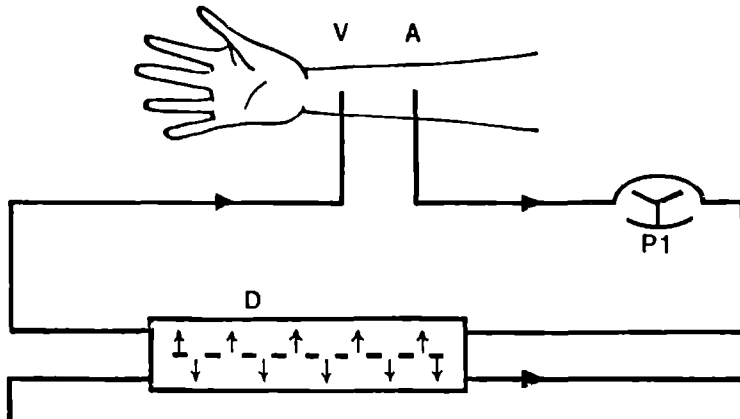
$(A-a)DO_2$	Alveolo-arterieel pO_2 -verschil	(mm Hg)
F_EO_2	Zuurstoffractie in de uitademingslucht	
F_IO_2	Zuurstoffractie in de inademingslucht	
$pACO_2$	Alveolaire CO_2 -spanning	(mm Hg)
$paCO_2$	Arteriële CO_2 -spanning	(mm Hg)
pCO_2	CO_2 -spanning	(mm Hg)
pH	Zuurgraad	
pAO_2	Alveolaire O_2 -spanning	(mm Hg)
paO_2	Arteriële O_2 -spanning	(mm Hg)
pO_2	O_2 -spanning	(mm Hg)
\dot{Q}	Bloedstroom	(L/min)
R	Respiratory exchange ratio	
RQ	Respiratoir quotiënt	
STPD	Standard Temperature Pressure Dry	
\dot{V}_E	Expiratoir ademminuutvolume	(L/min)
$\dot{V}CO_2$	Uitgeademde hoeveelheid koolzuurgas	(mL/min)
\dot{V}_I	Inspiratoir ademminuutvolume	(L/min)
$\dot{V}O_2$	Opgenomen hoeveelheid zuurstof	(mL/min)

De opgegeven gasvolumina zijn alle omgerekend naar STPD.

Inleiding

Sedert het midden van de jaren zestig is chronische, intermitterende hemodialyse een algemeen toegepaste behandeling van preterminale nierinsufficiëntie. Hierbij wordt langs één zijde van een semipermeabel membraan, door middel van een rolerpomp gehepariniseerd bloed geleid, langs de andere zijde, in tegenstroom, badwater (dialysaat), waarvan de samenstelling die van de extracellulaire vloeistof benadert (fig. 1.1).

Figuur 1.1



Vocht wordt aan het bloed onttrokken door het aanbrengen van een hydrostatisch drukverschil over de membraan, terwijl de niet gewenste produkten worden verwijderd door een concentratiegradient voor deze stoffen tussen bloed en dialysaat. Omgekeerd is het ook mogelijk gewenste produkten, zoals bijvoorbeeld bicarbonaat, aan het bloed toe te voegen vanuit het badwater.

Op deze wijze kan een verantwoorde vorm van nierfunctievervangend worden geboden.

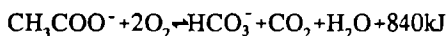
Tijdens de behandeling treden echter vaak ongewenste symptomen op als hoofdpijn, misselijkheid, braken, krampen en collapsneiging. Deze kunnen deels worden verklaard doordat er in korte tijd grote veranderingen ontstaan in plasmavolume en/of de

concentratie van verschillende stoffen (bijv. ureum) (59,118). Het werd echter al snel duidelijk dat dit niet de enige verklaring kon zijn.

In het dialysaat is een om twee redenen een buffer nodig:

- Tussen twee dialysebehandelingen in krijgt de patiënt een metabole acidose die gecorrigeerd moet worden.
- Tijdens dialyse treedt verlies van bicarbonaat naar het dialysaat op als hierin geen buffer aanwezig is.

Aanvankelijk werd hiervoor bicarbonaat gebruikt. In 1963 werd door Mion acetaat als buffer geïntroduceerd (86). De reden hiervoor was dat het badwater nu door eenvoudige verdunning uit een concentraat kon worden bereid in tegenstelling tot voorheen. Met bicarbonaat kan dat niet omdat dit ion niet naast Ca- en Mg-ionen in geconcentreerde vorm in oplossing kan worden gehouden. De bicarbonaatoplossing moest daarom steeds apart, via een extra doseringspomp, aan het dialysaat worden toegevoegd. Bovendien was bekend dat acetaat door de mens met hoge snelheid in bicarbonaat kan worden omgezet volgens de vergelijking:



Een man van 70 kg. zet ca 3-6 mmol acetaat per minuut om in bicarbonaat (70,81, 82,100,128,131). Hiervoor bleek een acetaatconcentratie van ca. 35-40 mmol/L in het dialysaat nodig te zijn. Hiermee kon zowel het verlies van bicarbonaat naar het badwater als de tussen twee dialyses ontstane acidose worden gecompenseerd. Al snel na introductie van de acetaatbuffer echter rees het vermoeden dat deze bij het optreden van bovengenoemde symptomen een belangrijke rol zou kunnen spelen (4,68,79,105).

Aan het einde van de zeventiger jaren kwamen dialysemachine ter beschikking die de mogelijkheid boden een calcium- en magnesiumhoudend concentraat en een concentraat dat bicarbonaat bevat vlak voor gebruik te verdunnen en te mengen. Hierdoor werd het toch weer mogelijk dialyses uit te voeren met bicarbonaat als buffer (bicarbonaaldialyses). Uit verschillende onderzoeken (46,47,55,83,87,98,125), waaronder eigen waarnemingen, bleek dat bij bicarbonaaldialyse bovengenoemde symptomen in mindere mate optraden dan bij die waarbij acetaat als buffer werd gebruikt. Het verschil tussen beide methoden wat betreft het optreden en de ernst van de symptomen riep de vraag op welk(e) mechanisme(n) hierbij een rol speelde(n).

Er zijn aanwijzingen dat het acetaation een direct toxische invloed heeft (4,48,69,92, 97,104) waardoor er vasodilatatie en een verminderde linkerventrielfunctie (68,69, 129) ontstaan, met hypotensie als gevolg. Daarnaast blijken er verschijnselen op te treden, zoals hoofdpijn, spierkrampen en onrust, die ook gezien worden bij hypoxie (2,57). Metingen van de arteriële pO_2 tijdens acetaatdialyse (13,33,108) gaven een verlaging hiervan te zien in vergelijking met de waarde vóór dialyse, zodat het aannemelijk lijkt dat deze pO_2 -daling bij bovengenoemde verschijnselen ook een rol speelt, temeer omdat een aantal auteurs deze daling niet zagen optreden bij dialyses met bicarbonaat als buffer (32,42,43,55,56,73,75,88). Ook verminderden deze symptomen bij toediening van zuurstof tijdens de dialyse.

Om de hypoxemie te kunnen verklaren is er veel onderzoek verricht, waarbij de volgende mogelijkheden zijn overwogen:

- Een verandering van de verdeling van de ventilatie/perfusieverhoudingen over de longen vanwege microëmbolisatie door leucocyten in het longvaatbed. Dit zou gebeuren door complementactivering aan het, zeker in de beginjaren van de dialyse, niet biocompatibele membraan van de kunstnier (9,10,17,21,22,67,80,136). Hoewel dit verschijnsel zeker bestaat is de kwantitatieve betekenis nog zeer onduidelijk (64,130). De uitspraken hierover zijn bovendien deels gedaan op grond van de veranderingen van het verschil tussen alveolaire en arteriele zuurstofspanning ((A-a)DO₂). Bij de wijze waarop deze grootte werd bepaald kunnen vraagtekens gezet worden, waarover later.
- Een suppressie van het ademcentrum of de chemoreceptoren door het acetaation zoals gesuggereerd wordt in het artikel van Ikeda e.a.(63). Het bewijs daarvoor is nog niet geleverd.
- Hypoxemie door verandering van de "respiratory exchange ratio" R (90). R is het quotiënt van de via de longen afgegeven hoeveelheid koolzuurgas en opgenomen zuurstof per tijdseenheid:

$$\frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$$

Er bestaat een verband tussen de alveolaire zuurstofspanning (pAO₂) en R. Dit verband wordt weergegeven door de alveolaire zuurstofvergelijking (17):

$$pAO_2 = F_1O_2 \cdot (pB - pH_2O) - paCO_2 \cdot \left(F_1O_2 + \frac{1 - F_1O_2}{R} \right)$$

F₁O₂ = zuurstoffractie in de inademenslucht

pB = Barometerdruk

pH₂O = verzadigde waterdampspanning bij lichaamstemp (47 mm Hg)

paCO₂ = arteriele koolzuurspanning (praktisch gelijk aan de alveolaire koolzuurspanning)

Uit deze vergelijking blijkt duidelijk dat een afname van R de pAO₂ verlaagt. De afname van R kan veroorzaakt worden door verlies van CO₂ naar het badwater zoals door vele auteurs is aangegeven (7,27,28,30,31,40,41,77,83,89,110,112). Een andere mogelijkheid is dat ze een gevolg is van de omzetting van acetaat in bicarbonaat (35,36,66,91,100) volgens de vergelijking:



Het RQ van deze omzetting is 0,5.

- Hypoxemie als gevolg van hypoventilatie. Gesteld wordt dat bij verlies van CO₂, zowel in de vorm van opgelost koolzuurgas als van bicarbonaat, naar het badwater, de arteriële pCO₂ daalt en hierdoor de prikkeling van de chemosensoren voor de

longventilatie afneemt (11,45,72,106,122) Dit naar analogie van experimenten bij proefdieren, waar het extracorporele koolzuurverlies werd veroorzaakt via een kunstlong of een homologe long Hier werd eveneens hypoventilatie gevonden Het bleek zelfs mogelijk de ademhaling helemaal te doen ophouden bij verwijdering van voldoende CO₂ (7,12) Bij deze experimenten veranderde de paCO₂ vrijwel niet bij een sterk veranderend ademminuutvolume Ook de pH en paO₂ veranderden niet. Dit zou volgens de auteurs kunnen wijzen op receptoren die gevoelig zijn voor de pCO₂ van het gemengd veneuze bloed en zou tevens vraagtekens zetten bij het bestaan van een vaste relatie tussen paCO₂ en longventilatie indien de oxygenatie niet verandert (23,109)

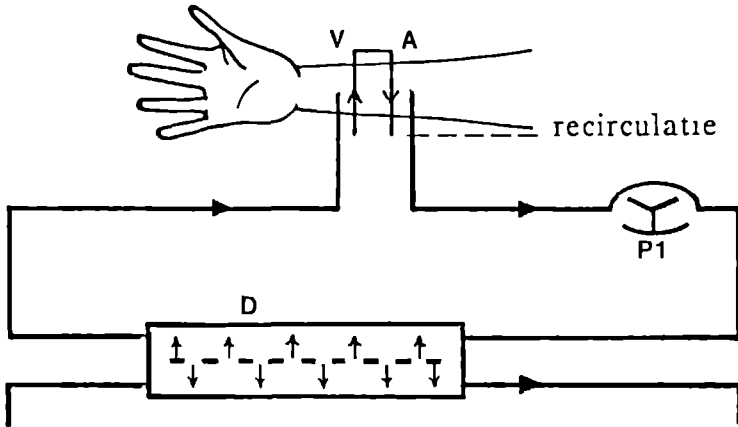
In verschillende onderzoeken (88,89,110) wordt aannemelijk gemaakt dat het CO₂-verlies via de kunstnier een belangrijke factor is bij de hypoxemie die optreedt bij acetaatdialyse Hierdoor wordt echter de door sommige auteurs gevonden hypoxie bij bicarbonaatdialyse, waar geen verlies van bicarbonaat naar het badwater optreedt (1,60,61), niet verklaard

Opgemerkt moet worden dat het begrip hypoventilatie, in de klinische literatuur doorgaans gerelateerd aan een stijging van de paCO₂, hier anders gebruikt wordt Hypoventilatie wordt hier gedefinieerd als *daling van het ademminuutvolume in vergelijking met de situatie vóór het begin van de dialyse of het aansluiten van een kunst- of homologe long* Deze definitie zal in de navolgende hoofdstukken steeds gebruikt worden

Het wordt uit de literatuur niet duidelijk in welke vorm het CO₂-transport door de kunstniermembraan plaatsvindt Waarschijnlijk gebeurt dit hoofdzakelijk als bicarbonaat en niet als gasvormig CO₂ Het is tevens de vraag of de bloedgasanalyse, die meestal gedaan wordt in bloed uit de arteriele lijn van de kunstnier, de werkelijke arteriele bloedgaswaarden betrouwbaar weergeeft Dit is zeker niet het geval als er recirculatie van enige betekenis optreedt, zoals in hoofdstuk 2 zal worden aangetoond. (Bij het optreden van recirculatie vloeit een gedeelte van het bloed dat uit de kunstnier komt niet af in het veneuze stelsel van de patient maar stroomt via zijn arterioveneuze shunt weer terug in de arteriele lijn

In dat geval zal het arteriele bloed in deze lijn gemengd worden met bloed dat in de kunstnier van samenstelling is veranderd en dus niet gelijk zijn aan het arteriele bloed van de patient)

Figuur 1.2



Om meer inzicht te krijgen in de oorzaken van de bij nierfunctievervangende behandelingen vaak optredende hypoxemie werden in de hiernavolgende hoofdstukken de volgende onderwerpen worden bestudeerd:

- Omdat betrouwbare bloedgaswaarden noodzakelijk zijn is op de eerste plaats onderzocht hoe deze met zo min mogelijk belasting voor de patienten kunnen worden verkregen. (Hoofdstuk 1 en 2)
- Indien koolzuurtransport van en naar het badwater, in welke vorm dan ook, een rol speelt bij de optredende hypoxie tijdens dialyse, is het van belang te weten wat er met dit transport gebeurt bij het gebruik van verschillende soorten dialysaat (Hoofdstuk 3)
- De hoeveelheid uitgeademd koolzuurgas per minuut (VCO_2) is zowel bestudeerd tijdens dialyse, waarbij acetaationen worden aangeleverd uit het badwater, als in aanwezigheid van een kunstnier in de circulatie zonder dat er gedialyseerd wordt. In dit geval kreeg de proefpersoon alleen een acetaatinfuus en verloor geen CO_2 naar het dialysaat. Op deze wijze kon worden vastgesteld of het CO_2 -verlies naar het badwater een rol speelt bij de optredende hypoventilatie (Hoofdstuk 4).
- Naar aanleiding van tegenstrijdige uitspraken over het al dan niet veranderen van het alveolo-arteriele zuurstofverschil ($A-a)DO_2$ tijdens dialyse, werd deze waarde bepaald, waarbij toepassing van beide soorten (acetaat en bicarbonaat) dialysaat met zowel een biocompatibel als een niet biocompatibel membraan bestudeerd zijn (Hoofdstuk 5).

- Hemodiafiltratie is een andere techniek van nierfunctievervanging. Dit is een combinatie van hemofiltratie (waarbij tijdens de behandeling vele liters vocht uit het bloed van de patiënt worden gefiltreerd en vervangen door een gemodificeerde Ringers-lactaatoplossing) en hemodialyse. Ook bij hemodiafiltratie is het verloop van \dot{V}_E , paO_2 en $\dot{V}CO_2$ bestudeerd (Hoofdstuk 6).
- Er is nagegaan of tijdens dialyse met acetaat de \dot{V}_E - $paCO_2$ responscurve verandert om op deze wijze vast te stellen of het acetaation invloed heeft op de gevoeligheid van het ademhalingsregelsysteem voor fysiologische stimuli (pO_2 , pCO_2 , pH en HCO_3^-) (Hoofdstuk 7).
- Ook tijdens bicarbonaaldialyse is het verloop van \dot{V}_E en paO_2 nagegaan om te zien of de door sommige auteurs beschreven hypoxemie bij deze dialysevorm gereproduceerd kon worden (Hoofdstuk 8).

De onderzoeken werden alle op de eigen dialyseafdeling uitgevoerd. Om patiënten, personeel en budget zo min mogelijk te belasten is het geheel aangepast aan de bestaande organisatie. Hierdoor variëren de aantallen patiënten en de samenstelling van de onderzochte groepen in de diverse hoofdstukken.

De bruikbaarheid van bloed uit de arteriële lijn van de kunstnier voor bloedgasanalyse

1.1 Invloed van de recirculatie: In vitro experiment

Uit tot nu toe gepubliceerd onderzoek wordt het zelden duidelijk op welke wijze het bloed verkregen is voor de bloedgasanalyse. Voor zover te achterhalen gebeurde dit meestal door punctie uit de arteriële lijn van de kunstnier.

Het is de vraag of de waarden die op deze wijze worden verkregen betrouwbaar genoeg zijn om conclusies die aan de hand hiervan worden getrokken te rechtvaardigen. Met name is dit het geval, als ze gebruikt worden om hiervan afgeleide grootheden te berekenen zoals bijv. het alveolo-arteriële pO_2 -verschil. Deze waarde wordt dan weer gebruikt om uitspraken te doen over de ventilatie/perfusieverhouding en de veranderingen hierin onder invloed van de diverse dialysemethoden.

In 1972 verscheen een studie van Santiago-Delphin (107), waarin werd gesteld dat de pO_2 en pCO_2 , gemeten in bloed uit de arteriële lijn van de kunstnier, een goede weergave zijn van deze waarden in perifeer arterieel bloed. Het betrof hier patiënten met een Cimino-shunt (inwendige arterioveneuze fistel). Hierbij werd echter hoofdzakelijk gerekend met gemiddelde waarden. Uit een publikatie van Beasley en Neale (8) in 1985 bleek dat inderdaad de gemiddelde waarden goed overeenkomen, maar dat er een grote spreiding is voor zowel pCO_2 als pO_2 . Hierdoor moet er ernstig twijfel rijzen aan de geschiktheid voor bloedgasbepaling van het op deze wijze verkregen "arteriële" bloed. Over de mogelijke oorzaken van deze afwijkingen werden geen uitspraken gedaan.

Om hier inzicht in te krijgen werd in ons eigen centrum het volgende onderzoek gedaan:

Opzet van het onderzoek

Bij 10 chronische hemodialysepatiënten met een inwendige arterioveneuze anastomose werd met behulp van de ureumdilutiemethode de recirculatie gemeten tijdens dialyse.

Bij deze methode wordt de recirculatie berekend uit de ureumconcentraties die gevonden worden in bloed dat verkregen wordt door venapunctie, bemonstering uit de arteriële lijn en bemonstering uit de veneuze lijn. Hierbij wordt het geringe concentratieverschil dat er bestaat tussen perifeer arterieel en veneus bloed verwaarloosd.

De recirculatie wordt gevonden door invullen van deze waarden in de volgende vergelijking:

$$r = \frac{p-a}{p-v} \cdot 100(\%)$$

r: recirculatie in procenten

a: concentratie van ureum in het bloed in de arteriële lijn (die het bloed aanvoert naar de kunstnier)

v: concentratie van ureum in het bloed in de veneuze lijn (die het bloed afvoert van de kunstnier)

p: concentratie van ureum in het perifere afgenomen veneuze bloed

Zonder recirculatie is a gelijk aan p.

Bij op één na alle patiënten bleek recirculatie te bestaan. Deze varieerde van 2 tot 34% met een gemiddelde van 11% (zie tabel 1.2).

Omdat met name het CO₂-gehalte van het bloed — zowel bicarbonaat als opgelost CO₂ — in de kunstnier een aanzienlijke verandering ondergaat, is het duidelijk dat bij recirculatie van enig belang het mengen van bloed afkomstig uit de kunstnier met het arteriële bloed, een niet te verwaarlozen invloed zal hebben op de uitkomst van de bloedgasanalyse.

Binnen de pH-grenzen zoals die optreden bij hemodialyse, kan op theoretische gronden afgeleid worden, dat de pH en pCO₂ met voldoende nauwkeurigheid benaderd kunnen worden door de volgende formules.

$$\begin{array}{ll} \text{pH}_a = r \cdot \text{pH}_v + (1-r) \cdot \text{pH}_p & \text{A} \\ \text{pCO}_{2(a)} = r \cdot \text{pCO}_{2(v)} + (1-r) \cdot \text{pCO}_{2(p)} & \text{B} \end{array}$$

(voor afleiding zie par. 1.3)

a: waarde in bloed in de arteriële lijn

v: waarde in bloed in de veneuze lijn

p: waarde in het arteriële (perifere) bloed van de patiënt

r: fractie recirculatie

Om de geldigheid van de formule B te testen werd van 10 patiënten een willekeurige hoeveelheid bloed uit de arteriële lijn gemengd met een willekeurige hoeveelheid bloed uit de veneuze lijn. Uit de meebepaalde ureumconcentraties werd de mengverhouding en zo de op deze wijze gesimuleerde “recirculatie” berekend.

Hierbij simuleert het bloed uit de arteriële lijn het echte arteriële bloed, terwijl het mengsel het bloed na recirculatie simuleert.

De bloedgasanalyses werden gedaan met een IL 1306 van Instrumentation Laboratory. Meetfout voor de pCO₂ ± 2,0 mm Hg, voor de pH ± 10 mpH en voor de pO₂ ± 2,5 mm Hg. De ureumconcentratie kon bepaald worden met een meetfout van < 2%.

Voor de statische bewerking werd, indien niet anders vermeld, de t-toets van Student gebruikt.

Tabel 1.1 Vergelijking van de gemeten en verwachte pCO₂-waarden (mm Hg) na menging van bloed uit de arteriële en veneuze lijn in vitro.

% rec.	p _{al} CO ₂	p _{vl} CO ₂	m	v	al-m	v-m
5	40	10	38	38,5	2	0,5
8	34	10	33	32,1	1	-0,9
11	44	*77	47	44,7	-3	-0,7
12	36	6	31	32,4	5	-1,4
20	47	*63	50	50,2	-3	-0,2
23	32	10	27	26,9	5	0,1
27	32	10	26	26,1	6	-0,1
42	39	*67	52	50,8	-13	1,2
62	34	12	20	20,4	14	-0,4
70	27	9	15	14,4	12	0,6
n=10					m:	-0,05
v=9					sd:	0,78
					t:	0,20
						(NS)

% rec: percentage recirculatie

al: arteriële lijn

vl: veneuze lijn

m: gemengd bloed, gemeten waarde

v: verwachte waarde in gemengd bloed

al-m: verschil tussen arterieel en gemengd bloed

v-m: verschil tussen verwachte en gemeten waarde in gemengd bloed

* dit bloed werd verkregen uit de veneuze lijn bij bicarbonaaldialyse waarbij de pCO₂ in de kunstnier toeneemt.

Hieruit blijkt dat er, zoals te verwachten is, met een toenemende “recirculatie” een toenemend verschil bestaat tussen de pCO₂ van het gemengde bloed en het arteriële bloed. Tussen de met bovenstaande formules berekende waarden en de gevonden waarden bestaat in dit in vitro experiment geen statistisch significant verschil.

1.2 Invloed van de recirculatie: In vivo experiment

Om de bovenstaande waarneming in vivo te verifiëren werd bij 10 patiënten bloed afgenomen uit de arteriële en de veneuze lijn en uit een perifere arterie. Hierin werd een bloedgasanalyse gedaan en werden de ureumconcentraties bepaald om de recirculatie te berekenen. Met behulp van formule B uit par. 1.1.2 werd uit de “arteriële” en “veneuze” waarde de perifere arteriële pCO₂ terugberekend en vergeleken met de

gevonden waarde in perifeer bloed. Tevens werd de "arteriële" pO_2 vergeleken met die in een perifere arterie.

Tabel 1.2 *Vergelijking van de berekende en werkelijk gemeten arteriële pCO_2 waarden (mm Hg).*

rec.	$p_{al}CO_2$	$p_{vl}CO_2$	$p_{pa}CO_2$	p_bCO_2	al-pa	b-pa
0	42	11	42	42,0	0	0,0
2	42	*77	43	42,3	-1	-0,7
5	41	21	42	42,1	-1	0,1
6	34	12	35	34,5	-1	-0,5
8	33	10	34	35,0	-1	1,0
8	37	10	40	39,3	-3	-0,7
12	32	11	34	34,9	-2	0,9
12	32	6	36	35,5	-4	-0,5
18	43	14	48	49,3	-5	1,3
34	30	14	38	38,2	-8	0,2
n=10					m:	0,11
v=9					sd:	0,74
					t:	0,48
						(NS)

% rec: percentage recirculatie

al: arteriële lijn

vl: veneuze lijn

pa: perifere arterie

b: berekende waarde

al-pa: verschil tussen pCO_2 waarde in arteriële lijn en perifere arterie

b-pa: verschil tussen berekende en gemeten pCO_2 waarde

* dit bloed werd verkregen uit de veneuze lijn bij bicarbonaaldialyse waarbij de pCO_2 in de kunstnier toeneemt

Er is dus geen statistisch significant verschil tussen de gemeten waarde in het perifere arteriële bloed en de berekende waarde. Er blijkt uiteraard wel een verschil te zijn tussen de waarde gevonden in perifeer arterieel bloed en die in het bloed uit de arteriële lijn; dit neemt toe bij toenemende recirculatie.

Het is theoretisch mogelijk, indien de recirculatie bekend is, hiervoor een correctie toe te passen, maar in de praktijk zal dit op problemen stuiten, omdat voor het bepalen van de recirculatie een extra venapunctie moet worden gedaan. Het is de vraag of er dan niet evengoed alleen een punctie kan plaatsvinden uit een perifere arterie, hetgeen bij grote series bepalingen nu juist ongewenst is.

Tabel 1.3 *Vergelijking van de pO₂-waarden (mm Hg) in de arteriële lijn, de veneuze lijn en een perifere arterie.*

% rec.	p _a O ₂	p _{vl} O ₂	p _{pa} O ₂	al-vl	al-pa
0	83	82	81	1	2
2	71	73	71	-2	0
5	86	84	83	2	3
6	89	89	89	0	0
8	73	74	76	-1	-3
8	76	77	73	-1	3
12	103	102	102	1	0
12	80	81	79	-1	1
18	65	63	63	0	2
34	104	105	104	1	0
n=10			m:	0,80	0,20
v=9			sd:	1,81	1,23
			t:	0,44	0,18
				(NS)	(NS)

% rec: percentage recirculatie

al: arteriële lijn

vl: veneuze lijn

pa: perifere arterie

al-vl: verschil tussen de waarden in de arteriële en de veneuze lijn

al-pa: verschil tussen de waarden in de arteriële lijn en in de perifere arterie

Uit dezelfde bloedmonsters werd ook de pO₂ bepaald in “perifeer”, “veneus” en “arterieel” bloed. Het blijkt dat er geen significant verschil is tussen de pO₂ in “perifeer”, “arterieel” en “veneus” bloed. De pO₂-waarde uit de arteriële lijn zou dus zonder bezwaar gebruikt kunnen worden voor verdere berekeningen. (zie tabel 1.3)

1.3 Appendix: Afleiding van de formules voor de berekening van pH en pCO₂ bij recirculatie

Om de invloed van recirculatie op de paCO₂ te berekenen kan worden gebruik gemaakt van het volgende gegeven: Indien in een gesloten systeem twee bloedmonsters worden gemengd blijven onveranderd:

- het totaal aan CO₂ in welke vorm dan ook
- het totaal aan base-excess

Voor het base-excess(BE) in een bloedmonster geldt (114,121):

$$I \quad BE = \Delta P(b) + \Delta HCO_3^-(b)$$

$$II \quad \Delta P(b) = (1 - Ht) \cdot \Delta P(p) + Ht \cdot \Delta P(e)$$

$$IIIa \quad \Delta P(p) = P(p) \cdot (pH(p) - pH_1)$$

$$IIIb \quad \Delta P(e) = P(e) \cdot (pH(e) - pH_2)$$

ΔP = verschil in concentratie niet-bicarbonaatbuffer t.o.v. die bij $pH(p) = 7.40$, $pCO_2 = 40$ mm Hg, $38^\circ C$.

P = totale hoeveelheid niet-bicarbonaatbuffer (hoofdz. eiwitten).

Ht = hematocriet

p = plasma

e = erythrocyt

b = bloed

Tussen de pH in het plasma en die in de erythrocyt bestaat bij een gegeven zuurstof-saturatie de volgende relatie:

$$IV \quad pH(e) = a \cdot pH(p) + b$$

Substitutie van IIIa, IIIb en IV in II geeft de volgende vergelijking:

$$V \quad \Delta P(b) = \Delta pH \cdot [P(p) + Ht \cdot (a \cdot P(e) - P(p))]$$

Dit kan verder worden vereenvoudigd tot

$$VI \quad \Delta P(b) = A \cdot \Delta pH$$

(A is afhankelijk van plasmaeiwit en Hb.)

$$\Delta pH = pH - 7.40$$

Voor de berekening van ΔHCO_3^- geldt de volgende formule (124):

$$VII \quad \Delta HCO_3^-(b) = HCO_3^-(p) \cdot [1 + Ht(d-1) - 23,94 \cdot [1 + Ht \cdot (d'-1)]]$$

$23,94 = HCO_3^-(p)$ bij $pH = 7.40$ en $pCO_2 = 40$ mm Hg.

d is een functie van de pH

de verdeling van bicarbonaat tussen plasma en ery is benaderd door de verdeling van het totale CO_2 (TCO_2)

Voor het totale CO₂ geldt:

$$\text{VIII} \quad \text{TCO}_2 = F \cdot \text{HCO}_3^-$$

$$F = x / (x + 1)$$

$$x = \text{antilog}(\text{pH} - 6.1)$$

Substitutie van VIII in VII levert op

$$\text{IX} \quad \Delta \text{HCO}_3^-(b) = F \cdot \text{TCO}_2(b) - C$$

Over het traject van pH-veranderingen van het bloed in de kunstnier kan F als constant worden beschouwd.

Samenvoegen van VI en IX geeft voor het BE in een bloedmonster de volgende uitdrukking:

$$\text{X} \quad \text{BE} = A \cdot \Delta \text{pH} + F \cdot \text{TCO}_2 - C$$

Bij menging zoals dit gebeurt met een recirculatie r (fractie) kan het BE als volgt worden berekend:

$$\text{XI} \quad \text{BE}(m) = A \cdot [r \cdot \Delta \text{pH}(v) + (1-r) \cdot \Delta \text{pH}(a)] + F \cdot [r \cdot \text{TCO}_2(v) + (1-r) \cdot \text{TCO}_2(a)] - C$$

Tevens geldt voor het gemengde bloed:

$$\text{XII} \quad \text{BE}(m) = A \cdot \Delta \text{pH} + F \cdot \text{TCO}_2(m) - C$$

Aangezien $\text{TCO}_2(m) = r \cdot \text{TCO}_2(v) + (1-r) \cdot \text{TCO}_2(a)$ volgt uit XI en XII:

$$\text{XIII} \quad \Delta \text{pH}(m) = r \cdot \Delta \text{pH}(v) + (1-r) \Delta \text{pH}(a)$$

Dit gaat over in:

$$\text{XIIIa} \quad \text{pH}(m) = r \cdot \text{pH}(v) + (1-r) \cdot \text{pH}(a)$$

m: gemengd bloed dat in de arteriële lijn wordt gevonden

a: arterieel bloed van de patiënt

v: bloed uit de veneuze lijn

Indien TCO₂ en pH bekend zijn is het mogelijk de pCO₂ te berekenen

$$\text{XIV} \quad \text{TCO}_2(b) = \text{TCO}_2(p) \cdot [1 + Ht(d-1)]$$

$$\text{XV} \quad \text{TCO}_2(\text{p}) = 0,03 \cdot \text{pCO}_2(\text{p}) \cdot \text{K}$$

$$\text{K} = 1 + 10^x$$

$$x = (\text{pH} - 6,1)$$

Hieruit volgt:

$$\text{XVI} \quad \text{TCO}_2(\text{b}) = 0,03 \cdot \text{K} \cdot [1 + \text{Ht} \cdot (\text{d} - 1)]$$

over het traject van de pH-verandering bij dialyse is $(1 + \text{Ht} \cdot (\text{d} - 1))$ vrijwel constant zodat bovenstaande vergelijking overgaat in:

$$\text{XVII} \quad \text{TCO}_2(\text{b}) = 0,03 \cdot \text{R} \cdot \text{pCO}_2(\text{b})$$

$$\text{R} = \text{K} \cdot (1 + \text{Ht} \cdot (\text{d} - 1))$$

Bij een recirculatie r geldt nu:

$$\text{XVIII} \quad \text{TCO}_2(\text{m}) = r \cdot \text{TCO}_2(\text{v}) + (1 - r) \cdot \text{TCO}_2(\text{a})$$

Dit gaat over in:

$$\text{XIX} \quad \text{pCO}_2(\text{m}) = r \cdot \text{pCO}_2(\text{v}) \cdot \frac{\text{R}(\text{v})}{\text{R}(\text{m})} + (1 - r) \cdot \text{pCO}_2(\text{a}) \cdot \frac{\text{R}(\text{a})}{\text{R}(\text{m})}$$

De pH-verandering is door de goede bufferende werking van het bloed maar zeer klein. Om die reden zullen de breuken $\frac{\text{R}(\text{v})}{\text{R}(\text{m})}$ en $\frac{\text{R}(\text{a})}{\text{R}(\text{m})}$ vrijwel gelijk zijn aan 1.

De pCO_2 in het gemengde bloed kan nu worden berekend met de uitdrukking:

$$\text{XX} \quad \text{pCO}_2(\text{m}) = r \cdot \text{pCO}_2(\text{v}) + (1 - r) \cdot \text{pCO}_2(\text{a})$$

Een betrouwbare methode om tijdens hemodialyse met een geringe belasting voor de patiënt arterieel bloed te verkrijgen

In het vorige hoofdstuk bleek er (Tabel 1.2) een “gemiddelde” recirculatie te bestaan van 11 % (0-34 %). De $p\text{CO}_2$ in de arteriële lijn verschilt van de waarde in de perifere arterie dan ongeveer 3 mm Hg. Bij de minder vaak voorkomende grotere recirculatie kunnen de afwijkingen nog verder oplopen (8 mm Hg bij 34 % recirculatie).

Het is duidelijk dat het op deze manier onmogelijk is om een uitspraak te doen over de actuele paCO_2 tijdens dialyse. Indien de zo gemeten paCO_2 wordt ingevuld in de alveolaire zuurstofvergelijking om de pAO_2 te berekenen, zal een eventuele fout nog groter worden, omdat de paCO_2 wordt vermenigvuldigd met de factor:

$$F_1\text{O}_2 + \frac{1 - F_1\text{O}_2}{R}$$

Met name bij acetaatdialyse, waarbij de waarde van R kan dalen tot rond de 0,6 (110) zal de fout in de paCO_2 hierdoor worden vermenigvuldigd met ca 1,5

Het op deze wijze berekende (A-a) DO_2 wordt zo wel van heel betrekkelijke betekenis, evenals de conclusies die worden getrokken uit al dan niet hierin optredende veranderingen.

Bij het gebruik van acetaat als buffer leidt deze berekening tot een toename van het (A-a) DO_2 , in tegenstelling tot bij het gebruik van bicarbonaat. Dit zou ten onrechte tot de conclusie kunnen leiden dat de acetaatbuffer een nadelige invloed heeft op de verhouding tussen alveolaire ventilatie en perfusie (\dot{V}_A/\dot{Q}). Daarnaast zal door de opgetreden fout de standaarddeviatie toenemen, hetgeen in statistische bewerkingen het discriminerend vermogen vermindert.

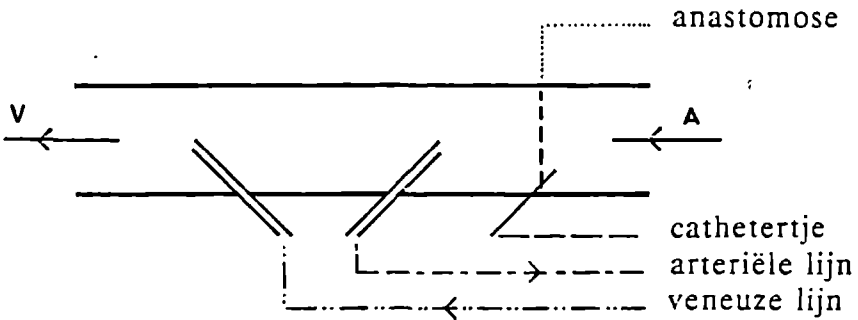
In de in hoofdstuk 1 beschreven experimenten week de paCO_2 bij recirculatie nooit in een andere richting af dan verwacht werd. Dit in tegenstelling tot wat Beasley en Neale (8) vonden, waarbij in het geval van acetaatdialyse naast lagere waarden van de paCO_2 ook hogere werden gemeten. Overigens vonden zij ook een verschil in pO_2 tussen perifere arterie en shunt. Aangenomen moet worden dat, indien de techniek van bloedafname goed is geweest, in hun patiëntengroep de anatomie van de shunt zodanig was dat er bijmenging van veneus bloed kon optreden. Dit laatste zou het geval kunnen zijn als er dicht bij de “arteriële” naald nog venetakjes aanwezig zijn.

Bij de 10 patiënten in onze groep bleken er drie een geprepareerde kalfsader als shunt te hebben en één een autoloog transplantaat. Hierbij zijn de zijtakjes vanzelfsprekend onderbonden, zodat dit probleem hier niet speelt. Van de overige zes patiënten bleek uit het operatieverslag dat de vene over een traject van minimaal 7 cm was ontdaan van zijn zijtakjes. Aangezien de arteriële naald vlak bij de anastomose was aangebracht is het niet te verwachten dat er hier bijmenging van veneus bloed is heeft plaatsgevonden.

Methode van bloedafname

Om betrouwbare bloedgaswaarden te verkrijgen met een minimale belasting van de patiënt en met een zo gering mogelijk risico voor hematomen werd de volgende methode beproefd. Aan de arteriële zijde van de "arteriële" naald werd een cathetertje aangebracht waaruit herhaalde bloedmonsters konden worden genomen (fig.2.1.). Het op deze manier aanbrengen van een arterieel lijntje is voor de patiënt een kleine belasting omdat hij toch al gewend is dat zijn shunt wordt aangeprikt. Deze is bovendien, gezien zijn kaliber, ook veel gemakkelijker te punteren dan een perifere arterie. Tevens worden op deze wijze de (resterende) perifere arteriën gespaard. Tijdens de bloedafname werd de rollerpomp stilgezet, zodat geen recirculatie kon ontstaan. Om te kunnen zien of er recirculatie optrad werd deze bij de patiënten (zonder stilzetten van de rollerpomp) berekend op de eerder beschreven wijze.

Figuur 2.1



De zo verkregen bloedgaswaarden werden vergeleken met die uit een perifere arterie.

Tabel 2.1 *Vergelijking van de bloedgaswaarden (mm Hg) in een perifere arterie met die in de shunt bij stilstaande rollerpomp.*

% rec.	$p_{pa}CO_2$	$p_{sh}CO_2$	pa-sh	$p_{pa}O_2$	$p_{sh}O_2$	pa-sh
0	35	35	0	88	89	-1
2	39	40	-1	85	85	-2
3	37	37	0	79	80	1
4	42	41	1	69	69	0
6	32	32	0	90	91	1
10	38	38	0	92	91	1
11	36	35	1	84	84	-1
12	32	33	-1	86	86	0
16	39	39	1	67	68	2
24	41	40	1	82	82	0
n=10		m:	0,20			0,30
v=9		sd:	0,79			1,34
		t:	0,80			0,71
			(NS)			(NS)

pa : perifere arterie

sh : shunt

pa-sh : verschil tussen de waarden in perifere arterie en shunt

Er blijkt een zeer goede overeenstemming te bestaan tussen het op deze wijze verkregen "arteriële" bloed en dat uit een perifere arterie. Het verschil tussen beide is te verwaarlozen. Dit geldt zowel voor pO_2 als voor pCO_2 . Uit de tegelijkertijd meebepaalde recirculatie blijkt nogmaals dat deze zeer aanzienlijk kan zijn.

Bij deze wijze van bloed afnemen ondervindt de proefpersoon maar een zeer gering ongemak.

Waar nodig zal in de navolgende experimenten deze methode steeds worden gebruikt.

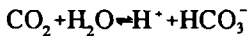
Het transport van CO₂ door de kunstniermembraan

Sommige auteurs (7,31,89,110,112) stellen dat ten gevolge van het koolzuurtransport door de dialysemembraan bij acetaatdialyse het veneuze CO₂-aanbod aan de longen afneemt en er een "reflectoire" vermindering van de ventilatie plaatsvindt. Zij namen waar dat er bij passage door de kunstnier bij benadering evenveel CO₂ uit het bloed verdween als er tijdens de dialyse, in vergelijking met daarvóór, minder werd uitgeademend. Dit suggereert dat het CO₂-verlies naar het dialysaat een belangrijke oorzaak zou kunnen zijn van de optredende hypoventilatie.

In principe kan CO₂ in twee vormen door de kunstniermembraan getransporteerd worden (afgezien van geringe hoeveelheden H₂CO₃).

- als fysisch opgeloste CO₂
- als HCO₃⁻

Beide vormen kunnen zich niet onafhankelijk van elkaar bewegen, aangezien ze met elkaar samenhangen volgens de vergelijking:



Daarbij zal een concentratiegradiënt van elektrisch geladen deeltjes een potentiaalverschil over de membraan doen ontstaan, dat een belemmering vormt voor het transport van deze deeltjes. Een transport van HCO₃⁻ is alleen mogelijk indien positief geladen deeltjes in gelijke mate de membraan passeren, of indien bicarbonaat tegen andere negatieve ionen wordt uitgewisseld. De tegenstroom van bloed en dialysaat die tegelijkertijd plaatsvindt, maakt het erg moeilijk een eenvoudig model voor dit transport op te stellen.

Om toch enig inzicht te verkrijgen in het kwantitatieve transport van CO₂ werd nagegaan hoe dit gebeurt bij acetaatdialyse, acetaathemodiafiltratie en bij bicarbonaatdialyse en werd tevens gekeken hoe de bloedgaswaarden in de veneuze lijn van de kunstnier veranderden.

3.1 CO₂-transport bij acetaatdialyse

Nagegaan werd hoe de pH, de pCO₂ en de bicarbonaatconcentratie van het bloed veranderen bij passage door de kunstnier als gebruik wordt gemaakt van acetaat als buffer. Deze buffer bevat geen of een verwaarloosbare hoeveelheid CO₂.

De transportcapaciteit van de dialysemembraan voor een bepaalde stof wordt dialysance genoemd (DI) (16). Deze wordt als volgt berekend:

$$\text{formule 3.1:} \quad DI = \dot{Q}_b \cdot \frac{C_a - C_v}{C_a - C_i} \quad (\text{mL/min})$$

C_a = concentratie aan de arteriële zijde van het bloedcompartiment van de kunstnier in mmol/L
 C_v = concentratie aan de veneuze zijde van het bloedcompartiment van de kunstnier in mmol/L
 C_i = concentratie instromend badwater mmol/L
 \dot{Q}_b = bloedstroom in mL/min

De dialysance gaat over in de beter bekende klaring als C_i gelijk wordt aan 0, zoals bij acetaatdialyse.

Bij alle proefpersonen werd de bloedstroom gefixeerd op 250 mL/min. Dit is met goede reproduceerbaarheid (ca. 10 mL/min) mogelijk.

Vanwege het feit dat zowel het totale bicarbonaat- als kooldioxydegehalte van het bloed in relatie tot de plasmawaarden afhangen van de hematocriet, moet hiervoor een correctie aangebracht worden. Dit is nodig omdat de uitwisseling door de membraan bepaald wordt door het concentratieverschil tussen *plasma* en dialysaat en niet door het concentratieverschil tussen *bloed* en dialysaat. Er wordt dus minder door de membraan getransporteerd dan bij toepassen van de formule 3.1 berekend zou worden.

De correctie is mogelijk met de volgende formule, die werd afgeleid uit het nomogram dat door van Slyke (124) is ontwikkeld om het totale CO_2 gehalte van het bloed te berekenen.

$$\text{formule 3.2:} \quad \dot{Q}_b' = \dot{Q}_b \cdot (1 + \text{Ht} \cdot (1,678 - 0,282 \cdot \text{pH}))$$

\dot{Q}_b' = gecorrigeerde bloedstroom in mL/min

Ht = Hb/20 in L/L

Hb in mmol/L

De resultaten zijn in de volgende tabellen weergegeven.

Tabel 3.1 pH , pCO_2 , HCO_3^- en Hb in de arteriële en veneuze lijn van de kunstnier bij acetaatdialyse.

nr.	pH_{al}	pH_{vl}	pCO_{2al}	pCO_{2vl}	$HCO_3^-_{al}$	$HCO_3^-_{vl}$	Hb
1	7,41	7,41	36	16	22,0	9,8	6,3
2	7,50	7,51	33	10	24,9	7,7	4,5
3	7,43	7,43	31	6	19,9	3,9	7,0
4	7,36	7,37	38	14	20,7	7,8	7,7
5	7,37	7,39	32	10	17,9	5,9	5,4
6	7,45	7,46	33	10	22,2	6,9	8,0
7	7,40	7,41	34	12	20,4	7,4	7,8

al: arteriële lijn

vl: veneuze lijn

Uit deze gegevens is de dialysance voor CO_2 en HCO_3^- te berekenen. De bloedstroom was gefixeerd op 250 mL/min. De concentraties van CO_2 ($0,03 \times pCO_2$) en HCO_3^- in het instromende dialysaat zijn in het geval van acetaatdialyse te verwaarlozen. Tevens werd de dialysance voor ureum meegemeten.

Tabel 3.2 Dialysances (mL/min) van CO_2 , HCO_3^- en ureum bij acetaatdialyse.

nr.	CO_2	HCO_3^-	ureum
1	121	121	133
2	158	157	176
3	174	173	196
4	133	131	162
5	153	150	164
6	146	144	177
7	136	134	160

Uit bovenstaande waarnemingen blijkt, dat de dialysances van CO_2 en bicarbonaat in het geval van acetaatdialyse aan elkaar gelijk zijn. Ook verandert de pH van het aan de kunstnier aangeboden bloed tijdens het verblijf in de kunstnier praktisch niet. Bij gelijkblijvende pH blijft de verhouding HCO_3^-/CO_2 gelijk volgens de formule van Henderson-Hasselbalch. De verhouding van de uitgescheiden hoeveelheden CO_2 en HCO_3^- moet daarom ook gelijk zijn, en daarmee de dialysances van beide.

In principe is de vraag of CO_2 getransporteerd wordt in gasvorm of als bicarbonaation niet van belang, omdat bij onttrekking van een van beide vormen het $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ -evenwicht zal verschuiven in de richting van de onttrokken vorm. Deze reactie wordt gekatalyseerd door het in de erythrocyt aanwezige carboanhydrase, waardoor ze in het bloed snel kan verlopen. Het ligt voor de hand dat, indien het membraan voor een van beide beter doorlaatbaar is dan voor de andere, de beste doorlaatbaarheid bepalend is voor het transport van koolzuur.

Het blijkt dat bij acetaatdialyse de dialysance van koolzuur en bicarbonaat kleiner is dan die welke wordt gevonden voor ureum. De waarde benadert die van ureum echter vrij dicht.

3.2 CO_2 -transport bij acetaathemodiafiltratie

Hemodiafiltratie is een methode van nierfunctievervanging waarbij met behulp van dezelfde membraan, naast de gewone dialyse ook nog een grote hoeveelheid vocht (met daarin opgeloste stoffen) aan de patiënt onttrokken wordt. Tegelijkertijd wordt het merendeel van de onttrokken vloeistof weer gesubstitueerd in de vorm van een gemodificeerde Ringer-lactaat oplossing. Op deze wijze treedt met name hypotensie minder op (135).

Evenals bij acetaatdialyse werd ook bij acetaathemodiafiltratie nagegaan hoe de pH, pCO_2 en het bicarbonaat veranderden gedurende de passage door de kunstnier en werd ook hier weer de dialysance berekend.

Tabel 3.3 pH, pCO_2 , HCO_3^- en Hb in de arteriële en veneuze lijn van de kunstnier bij acetaathemodiafiltratie.

nr.	pH_{al}	pH_{vl}	$\text{pCO}_{2\text{al}}$	$\text{pCO}_{2\text{vl}}$	$\text{HCO}_3^-_{\text{al}}$	$\text{HCO}_3^-_{\text{vl}}$	Hb
1	7,39	7,38	39	6	22,8	3,4	5,6
2	7,42	7,42	41	8	25,7	5,0	7,0
3	7,43	7,43	31	7	19,9	4,5	6,1
4	7,36	7,38	36	9	19,7	5,1	5,6
5	7,45	7,43	33	5	22,2	3,2	4,4
6	7,37	7,38	38	7	21,2	4,0	6,3
7	7,38	7,38	32	10	18,3	5,7	6,7

al: arteriële lijn

vl: veneuze lijn

Tabel 3.4 Dialysances (mL/min) van CO_2 , HCO_3^- en ureum bij acetaathemodiafiltratie.

nr.	CO_2	HCO_3^-	ureum
1	188	188	215
2	172	172	198
3	169	169	194
4	166	164	184
5	193	194	220
6	178	177	201
7	149	149	180

Ook hier blijkt dat de dialysances van HCO_3^- en CO_2 aan elkaar gelijk zijn.

Zowel bij de acetaaldialyse als bij de acetaathemodiafiltratie treedt er een totaal verlies op van koolzuur (kooldioxide+bicarbonaat) in de orde van 3 tot 5 mmol/min (Dialysance van ca. 150 tot 200 mL/min vermenigvuldigd met bicarbonaat+kooldioxide van ca. 19 tot 25). Dit komt overeen met ongeveer 65 tot 110 ml koolzuurgas per minuut. Als dit verlies er inderdaad de oorzaak van is dat deze hoeveelheid minder wordt uitgeademd, dan kan er een zeer sterke reductie optreden van het ademminuutvolume (\dot{V}_E).

Bovenstaande waarnemingen laten zien dat het bloed dat de kunstnier verlaat bloedgaswaarden heeft die een respiratoir gecompenseerde metabole acidose of een metabool gecompenseerde respiratoire alkalose weerspiegelen. In beide gevallen is er geen reden om een respiratoir regulatiemechanisme te activeren. Het is daarom niet te verwachten dat het CO_2 -verlies via de kunstnier in het geval van acetaaldialyse oorzaak is van de daar beschreven hypoventilatie.

3.3 CO_2 -transport bij bicarbonaaldialyse

Ook hier werd de dialysance van CO_2 bepaald op dezelfde wijze als bij acetaaldialyse en hemodiafiltratie.

Tabel 3.5 pH , pCO_2 en Hb in de arteriële en veneuze lijn van de kunstnier en in het instromende badwater bij bicarbonaaldialyse.

nr.	pH_{al}	pH_{vl}	pH_i	pCO_{2al}	pCO_{2vl}	pCO_{2i}	Hb
1	7,43	7,40	7,35	44	53	66	5,7
2	7,43	7,40	7,34	37	50	64	4,7
3	7,39	7,37	7,36	42	50	53	6,3
4	7,40	7,40	7,29	48	67	71	7,4
5	7,44	7,44	7,43	34	42	46	5,1
6	7,37	7,34	7,22	46	53	82	4,8
7	7,40	7,39	7,37	41	50	60	6,7

al: arteriële lijn

vl: veneuze lijn

i: instromend badwater

Tabel 3.6 pH , HCO_3^- en Hb in de arteriële en veneuze lijn van de kunstnier en in het instromende badwater bij bicarbonaaldialyse.

nr.	pH_{al}	pH_{vl}	pH_i	$HCO_3^-_{al}$	$HCO_3^-_{vl}$	$HCO_3^-_i$	Hb
1	7,43	7,40	7,35	28,2	31,7	35,2	5,7
2	7,43	7,40	7,34	23,7	29,9	33,4	4,7
3	7,39	7,37	7,36	24,6	28,0	29,0	6,3
4	7,40	7,40	7,29	28,7	31,9	33,0	7,4
5	7,44	7,44	7,43	22,3	27,6	29,7	5,1
6	7,37	7,34	7,22	25,7	27,6	32,4	4,8
7	7,40	7,39	7,37	24,5	29,2	33,3	6,7

al: arteriële lijn

vl: veneuze lijn

i: instromend badwater

Tabel 3.7 Dialysances (mL/min) van CO_2 , HCO_3^- en ureum bij bicarbonaatdialyse.

nr.	CO_2	HCO_3^-	ureum
1	-90	-111	163
2	-109	-145	171
3	-158	-169	178
4	-175	-156	193
5	-149	-160	177
6	-43	-65	173
7	-102	-116	180

Indien bicarbonaat als buffer wordt gebruikt blijkt het bloed dat de kunstnier verlaat zuurder te zijn dan het bloed dat er naar toe gaat. Dit is een "respiratoire acidose", hetgeen voor de hand ligt omdat bij het in dit experiment gebruikte dialysaat de pCO_2 altijd hoger was dan die van het aan de kunstnier aangeboden bloed (ideale samenstelling na verdunning: bicarbonaat 35 mmol/L; pCO_2 167 mm Hg; pH 6,94). Deze ideale samenstelling werd echter nooit gerealiseerd, gezien bovenstaande uitslagen. Tevens blijkt in alle gevallen de bicarbonaatconcentratie van het bloed bij passage door de kunstnier toe te nemen. Dit is echter niet voldoende om de respiratoire acidose die tevens ontstaat volledig te compenseren.

Daarnaast vallen er nog drie zaken op:

De dialysances van CO_2 en bicarbonaat zijn negatief. Dit betekent dat deze stoffen van het dialysaat naar het bloed gaan.

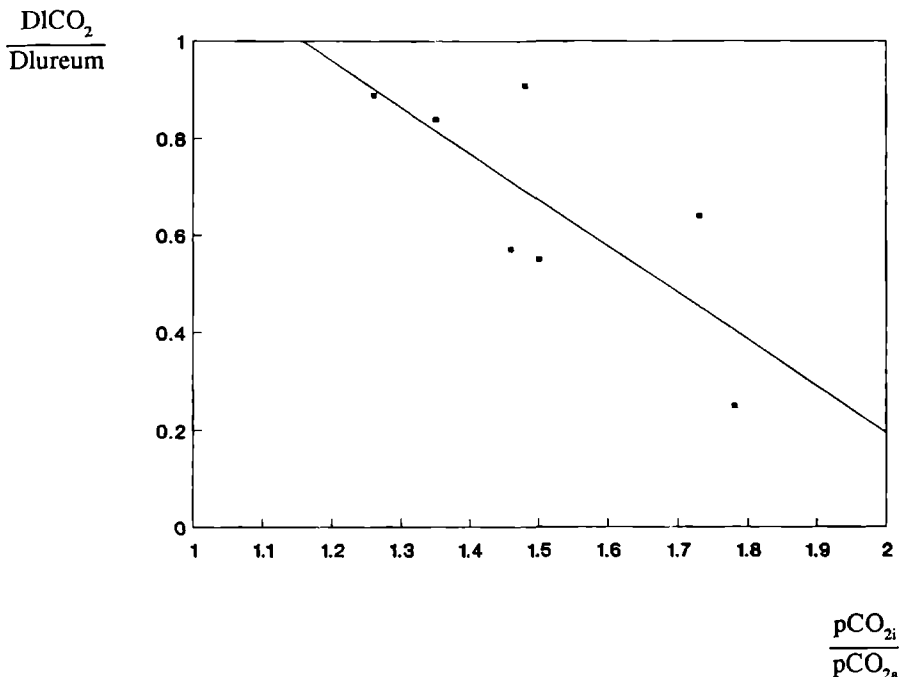
De dialysances van CO_2 en bicarbonaat lijken niet meer aan elkaar gelijk te zijn. Het verschil is echter net niet significant ($p=0.06$)

De correlatie met de dialysance van ureum is veel slechter dan bij acetaatdialyse en hemodiafiltratie, waar de dialysances van CO_2 en bicarbonaat parallel liepen met die van ureum en ca. 15% hiervan verschilden. De indruk bestaat dat er een correlatie is tussen de grootte van het verschil van de arteriële pCO_2 en die van het instromende badwater enerzijds en de dialysances anderzijds.

Bij nadere analyse blijkt dat er een significante negatieve correlatie bestaat tussen het

quotiënt $\frac{\text{pCO}_{2i}}{\text{DICO}_2 \text{ pCO}_{2a}}$ enerzijds en het quotiënt van de absolute waarde van de dialysances $\frac{\text{Dlureum}}{\text{HCO}_{3i}^-}$ anderzijds. ($r=-0.78$ $p=0.038$)

Deze relatie is er niet voor het quotiënt $\frac{\text{HCO}_{3i}^-}{\text{HCO}_{3a}^-}$.

Figuur 3.1Correlatie van $\text{DlCO}_2/\text{Dlureum}$ met $\text{pCO}_{2i}/\text{pCO}_{2a}$.

Discussie

Omdat het bloed dat in het geval van acetaaldialyse de kunstnier verlaat bloedgaswaarden heeft die overeenstemmen met een volledig gecompenseerde metabole acidose is er geen enkele reden om een respiratoir compensatiemechanisme te activeren. De in dit geval door sommige auteurs waargenomen hypoventilatie kan daarom dan ook niet veroorzaakt zijn door het bicarbonaatverlies naar het dialysaat.

Als het CO_2 -verlies in gasvorm al een rol speelt, gaat het toch maar om enkele mL. Dit kan de sterke verandering van $\dot{V}\text{CO}_2$ zoals is waargenomen door diverse auteurs niet verklaren. Het bicarbonaatverlies, dat veel groter is, zou een metabole acidose veroorzaken waardoor de ademhaling eerder gestimuleerd zou worden.

Bij bicarbonaaldialyse is er een geheel andere situatie. Het bloed dat de kunstnier verlaat weerspiegelt in dit geval een niet geheel metabool gecompenseerde respiratoire acidose. De dialysances van CO_2 en bicarbonaat lijken afhankelijk te zijn van de samenstelling van het dialysaat. De grotere variatie in CO_2 - en HCO_3^- -dialysance verdient nadere aandacht maar valt buiten het bestek van deze studie.

Conclusie

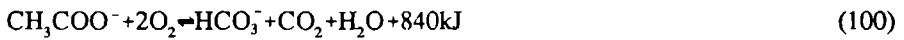
In het geval van acetaaldialyse en hemodiafiltratie worden bicarbonaat en gasvormig CO_2 in gelijke verhouding getransporteerd door de dialysemembraan. Hierbij verandert de pH van het bloed dat de kunstnier verlaat niet.

Bij dialyse met bicarbonaat als buffer (waarbij zowel $p\text{CO}_2$ als HCO_3^- groter zijn dan in het bloed) ontstaat er in het bloed dat de kunstnier verlaat een niet geheel metabool gecompenseerde respiratoire acidose. Tevens blijkt dat er een grotere variatie bestaat in het transport van gasvormig CO_2 en bicarbonaat dan bij de beide andere vormen van dialyse.

De gaswisseling tijdens acetaatdialyse

4.1 Mogelijke mechanismen van verminderde pulmonale CO₂-uitscheiding tijdens acetaatdialyse

Bij acetaatdialyse treedt in de kunstnier een verlies op van CO₂ en HCO₃⁻ naar het dialysaat. Uit eigen waarnemingen (hoofdstuk 3) is gebleken dat beide stoffen zodanig worden verwijderd, dat de pH van het bloed in de kunstnier niet verandert, d.w.z. dat ze in gelijke verhouding verwijderd worden. Hierbij is het verlies van koolzuur, in milimolen gemeten, in de vorm van HCO₃⁻ ongeveer 20x zo groot als in de vorm van CO₂. Tegelijkertijd wordt acetaat gewonnen uit het badwater in hoeveelheden die worden bepaald door het concentratieverschil tussen bloed en dialysaat enerzijds, en het effectieve membraanoppervlak van de gebruikte nier anderzijds. Dit acetaat zal hoofdzakelijk in de lever via de citroenzuurcyclus worden omgezet in HCO₃⁻ volgens de vergelijking:



Het is gebleken dat ca. 90% van de gebruikelijke hoeveelheid acetaat die per tijdseenheid wordt aangeboden op deze wijze wordt geoxideerd. (78,100). De R van deze reactie is 0,50. De overige 10% worden op andere wijze gemetaboliseerd; deze worden via het acetylcoA omgezet in vetzuren (78,128).

Het op deze wijze ontstane bicarbonaat zal het verlies naar het badwater tijdens de dialyse voor een belangrijk deel compenseren. Lewis e.a. (78) en Kishimoto e.a. (70) vonden dat in de praktijk ongeveer 3-6 mmol acetaat per minuut wordt omgezet in CO₂ en HCO₃⁻, hetgeen bij de huidige capaciteit van de kunstnieren ongeveer gelijk is aan de aanvoer. Hierbij ontstaat er in de loop van de dialyse een acetaatspiegel in het bloed van ca. 6 mmol/L (92,70).

Het totale verlies van CO₂ en bicarbonaat naar het dialysaat blijkt doorgaans in de grootte-orde te zijn van 3-4 mmol/min, (er wordt ca. 170 ml bloed met een bicarbonaatconcentratie van ca. 22 mmol/L per minuut geklaard). Het bicarbonaatverlies wordt dus bij benadering gecompenseerd door het uit acetaat gevormde bicarbonaat. De vorming van CO₂ resulteert niet in een verhoogde $\dot{V}\text{CO}_2$, maar deze neemt zelfs af zoals Sherlock(110) en ander auteurs vonden. Dit is alleen maar te verklaren als het metabolisme van acetaat de plaats inneemt van dat van andere energiedragers.

Tijdens de acetaatdialyse ontstaat er geen belangrijke metabole acidose, soms zelfs een lichte metabole alkalose. Het CO₂ dat verloren gaat in de vorm van bicarbonaat wordt

teruggewonnen bij het metabolisme van acetaat. Er is dus netto vrijwel geen CO_2 -verlies naar het dialysaat. Dit kan dus ook niet de oorzaak zijn van de "reflexhypoventilatie" die door diverse auteurs wordt gepostuleerd (7,89,110,112).

Anderzijds is er gedurende acetaatdialyse bij ademen van kamerlucht een duidelijke hypoxemie aangetoond, waarbij een verminderde VCO_2 werd gevonden, die gelijk was aan (110) of in dezelfde grootteorde lag als (102) het totale verlies aan CO_2 dat door hen werd gemeten. Ook werd gevonden dat door CO_2 door het badwater te laten borrelen de VCO_2 toenam (38,102).

Om een en ander te kunnen verklaren zijn receptoren gepostuleerd die het totale CO_2 -gehalte van het gemengd veneuze bloed kunnen detecteren (102).

Daar het netto verschil tussen totaal verlies van CO_2 naar het badwater en de winst uit acetaat geen oorzaak kan zijn van de veranderde CO_2 -uitademing, moet deze gezocht worden in een verminderde productie van CO_2 .

Bij een gemiddeld metabolisme van acetaat van 5 mmol/min komt er 4,2 kilojoules energie vrij en ontstaat er 5 mmol CO_2 die moeten worden uitgeademd. Om eenzelfde hoeveelheid energie te verkrijgen zou 1,39 mmol glucose per minuut worden gemetaboliseerd waarbij 8,34 mmol CO_2 ontstaan. Het verschil (3,34 mmol = 75 ml) komt goed overeen met de vermindering van CO_2 uitademing dat door verschillende auteurs (7,53,110) wordt gevonden.

Het overschakelen van het organisme op acetaat als energiebron i p v glucose zou de verminderde koolzuuruitademing kunnen verklaren.

Uit een studie van Ikeda e a (63) is gebleken dat bij infusie van acetaat bij vrijwilligers de paO_2 daalde, terwijl dit niet gebeurt bij bicarbonaatinfusie. De paCO_2 steeg in deze studie in zeer geringe mate bij gelijkblijvende pH. In dit onderzoek wordt geen uitspraak gedaan over de mogelijke mechanisme(n), maar het is niet onwaarschijnlijk dat het bovenstaande een rol speelt. Daarnaast zou het acetaat ion op zich een effect op de receptoren voor de regulatie van de ademhaling kunnen hebben.

Om meer inzicht te verkrijgen in het mechanisme dat aan de verminderde CO_2 -uitademing ten grondslag ligt, werd het volgende experiment opgezet, waarbij V_E , VCO_2 en VO_2 werden vergeleken in een situatie waarbij CO_2 verlies naar het badwater kan plaatsvinden, en één waarbij dit niet kan maar waarbij de overige omstandigheden gelijk zijn.

Opzet van het onderzoek

Vóór dialyse werd bij 6 patiënten V_E , F_TCO_2 en F_TO_2 gemeten. Hieruit werd $\dot{\text{V}}\text{O}_2$, VCO_2 en R berekend.

Deze metingen werden ca. 2 uur na het starten van de dialyse herhaald. Aangenomen kan worden dat de acetaatspiegel dan een steady state heeft bereikt (92,131).

Hierna werd de badwaterstroom gestopt. Er is dan geen transport meer van CO_2 en bicarbonaat naar het badwater en van acetaat naar het bloed. Gelijktijdig werd gestart met een acetaatinfuus met een inloopsnelheid van 5 mmol/min. (Dit is ongeveer de

maximale snelheid waarmee acetaat wordt gemetaboliseerd) Op deze wijze wordt gedurende de infusieperiode een ongeveer constante spiegel van acetaat verkregen. (Het zou ideaal geweest zijn om het infuus aan te passen aan de snelheid van het acetaatmetabolisme, maar meting hiervan was om budgettaire redenen niet haalbaar). Ook nu werden V_F , $\dot{V}O_2$, VCO_2 en R bepaald

Omdat tijdens dialyse er wél CO_2 -verlies naar het badwater optreedt en tijdens acetaatinfusie niet, terwijl de overige omstandigheden gelijk zijn, wordt het op deze wijze duidelijk of het verlies naar het badwater een bepalende factor is bij de optredende hypoventilatie. In dat geval moet het verschil uitmaken of er wél een badwaterstroom is of niet.

Daar Sherlock e.a (110) waarnamen dat er bij een bloedstroom door de kunstnier zonder dat er een badwaterstroom was ook hypoventilatie optrad, werd het experiment in twee delen gesplitst:

Eerst werden \dot{V}_L , $\dot{V}O_2$ en $\dot{V}CO_2$ gemeten vóór dialyse en na aansluiting aan de kunstnier, waarbij die wél was gevuld met acetaatbevattend dialysaat maar er geen badwaterstroom was.

Dan werd na twee uur dialyseren dezelfde meting gedaan tijdens dialyse en na onderbreking van de badwaterstroom, waarbij dan een acetaatinfuus liep met een snelheid van 5 mmol/min.

Meetmethoden

\dot{V}_E werd gemeten met een flowmeter met integrator van Life-systems die opereert met een ultrasounddetector (opgegeven nauwkeurigheid 2%). Omdat \dot{V}_P niet constant is werd het gemiddelde genomen van 5 opeenvolgende bepalingen die telkens een minuut duurden. Er blijkt dan een maximale standaarddeviatie te ontstaan van ca. 10% van \dot{V}_E waardoor bij een p-waarde van 0,05 de discriminatiegrens in de t-toets van Student bij ca. 12% zal liggen. In de meeste gevallen is de sd. kleiner, waardoor het discriminerend vermogen groter wordt.

De pO_2 van de uitgeademde lucht werd gemeten met een polarografische zuurstofmonitor van Instrumentation Laboratory (IL 402). De nauwkeurigheid hiervan was eveneens ca. 2%.

De pCO_2 van de uitademingslucht werd bepaald met een infraroodcapnograaf van Hewlett Packard (47210A) die een nauwkeurigheid had van 1%.

Beide werden gemeten in de in een Douglasbag verzamelde uitademingslucht.

4.2 Ademhaling met en zonder kunstnier. Wel bloedstroom, geen badwaterstroom.

In de volgende tabel zijn \dot{V}_E met sd (uit 5 waarnemingen) van 6 patiënten vóór dialyse en na aansluiten zonder badwaterstroom weergegeven. Tevens is het verschil aangegeven en de p-waarde bij tweezijdige toetsing voor gepaarde waarnemingen. (Student)

Tabel 4.1 \dot{V}_E (L/min) vóór dialyse en direct na aansluiten zonder dat er een badwaterstroom is.

nr.	\dot{V}_{Ev}	sd	\dot{V}_{En}	sd	verschil	p
1	7,20	0,38	7,18	0,64	-0,02	0,95
2	6,41	0,45	6,67	0,38	0,26	0,35
3	8,36	0,71	8,32	0,26	-0,04	0,91
4	6,72	0,19	6,83	0,19	0,11	0,39
5	8,32	0,52	8,34	0,34	0,02	0,94
6	10,81	0,33	10,78	0,44	-0,03	0,91
m:	7,97		8,02		-0,05	
sd:	1,61		1,53		0,12	
n=6	v=5	t=1,05	p=0,34 (NS)			

\dot{V}_{Ev} : Expiratoir minuutvolume (L/min) vóór aansluiten

\dot{V}_{En} : Expiratoir minuutvolume (L/min) na aansluiten

Het blijkt dus dat er zowel bij elke proefpersoon afzonderlijk als gemiddeld over de proefpersonen geen significant verschil bestaat tussen de waarde van \dot{V}_E vóór aansluiten en direct na aansluiten zonder dat er dialyse plaatsvindt. (Dus alleen met een extracorporele bloedstroom door de kunstnier).

Tabel 4.2 $\dot{V}CO_2$ (mL/min) vóór dialyse en direct na aansluiten zonder dat er een badwaterstroom is.

nr.	$\dot{V}CO_{2v}$	$\dot{V}CO_{2n}$	verschil
1	253	236	-17
2	232	242	10
3	222	221	-1
4	250	259	9
5	215	215	0
6	245	243	-2
m:	236,2	236,0	0,17
sd:	15,6	16,0	9,75
n=6 v=5 t=0,04 p=0,97 (NS)			

$\dot{V}CO_{2v}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) vóór aansluiten

$\dot{V}CO_{2n}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) na aansluiten

Tabel 4.3 $\dot{V}O_2$ (mL/min) vóór dialyse en direct na aansluiten zonder dat er een badwaterstroom is.

nr.	$\dot{V}O_{2v}$	$\dot{V}O_{2n}$	verschil
1	322	301	-21
2	269	291	22
3	269	260	-9
4	278	300	22
5	240	254	14
6	309	303	-6
m:	281,2	284,8	3,67
sd:	29,8	22,0	18,22
n=6 v=5 t=0,50 p=0,64 (NS)			

$\dot{V}O_{2v}$: Ingeademde O_2 (mL/min) vóór aansluiten

$\dot{V}O_{2n}$: Ingeademde O_2 (mL/min) na aansluiten

Tabel 4.4 R vóór dialyse en direct na aansluiten zonder dat er een badwaterstroom is.

nr.	R_v	R_n	verschil
1	0,784	0,783	-0,001
2	0,863	0,832	-0,032
3	0,827	0,851	0,024
4	0,900	0,861	-0,039
5	0,897	0,847	-0,050
6	0,792	0,804	0,012
m:	0,844	0,830	-0,014
sd:	0,051	0,030	0,030
n=6 v=5 t=1,16 p=0,30 (NS)			

R_v : R vóór aansluiten

R_n : R na aansluiten

Er blijkt dus geen significant verschil te bestaan tussen \dot{V}_E , $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ en R vlak vóór aansluiten en na aansluiten zonder badwaterflow. De waarneming van Sherlock kan niet gereproduceerd worden. Op theoretische gronden is het ook niet goed denkbaar dat er verschil bestaat tussen beide situaties.

4.3 Ademhaling in aanwezigheid van acetaat, met en zonder dialyse

In de volgende tabellen zijn \dot{V}_E , $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ en R weergegeven van negen patiënten gedurende acetaatdialyse en na onderbreking van de badwaterstroom, terwijl een acetaatinfuus werd gegeven van 5 mmol/min.

Tabel 4.5 \dot{V}_E (L/min) tijdens acetaatdialyse en tijdens acetaatinfusie met onderbreking van de badwaterstroom.

nr.	\dot{V}_{Ed}	sd	\dot{V}_{Ea}	sd	verschil	p
1	6,49	0,33	6,26	0,46	-0,23	0,32
2	6,83	0,39	6,99	0,29	0,16	0,48
3	8,73	0,45	9,13	0,51	0,40	0,22
4	4,97	0,24	5,54	0,57	0,57	0,07
5	8,23	0,42	7,80	0,20	-0,43	0,07
6	6,02	0,29	6,01	0,27	-0,01	0,96
7	10,74	0,65	10,43	0,69	-0,29	0,49
8	10,70	0,36	10,32	0,60	-0,38	0,26
9	6,82	0,39	7,03	0,81	0,21	0,62
m:	7,73		7,72		-0,01	
sd:	2,03		1,83		0,36	
n=9	v=8	t=0,02	p=0,99 (NS)			

\dot{V}_{Ed} : Expiratoir minuutvolume (L/min) tijdens acetaatdialyse

\dot{V}_{Ea} : Expiratoir minuutvolume (L/min) tijdens acetaatinfusie

Uit bovenstaande waarnemingen blijkt er dus zowel bij elke proefpersoon afzonderlijk als gemiddeld over de proefpersonen geen statistisch significant verschil te bestaan tussen de waarde van \dot{V}_E met en zonder dialyse (met en zonder CO_2 -verlies naar het badwater) indien er voor gezorgd wordt dat er de acetaattoevoer gewaarborgd blijft. Vermoedelijk is er toch waarde toe te kennen aan de overigens niet significante stijging of daling van \dot{V}_E . De acetaatflux wordt namelijk bij alle proefpersonen constant gehouden op 5 mL/min terwijl het niveau van metabolisme niet bij allen gelijk hoeft te zijn. De verschillen zullen echter worden weggemiddeld, zodat er een uitspraak gedaan kan worden zonder de exacte acetaatspiegels te kennen.

Tabel 4.6 $\dot{V}CO_2$ (mL/min) tijdens acetaatdialyse en tijdens acetaatinfusie met onderbreking van de badwaterstroom.

nr.	$\dot{V}CO_{2d}$	$\dot{V}CO_{2a}$	verschil
1	195	177	-18
2	200	204	4
3	231	242	11
4	168	190	22
5	183	183	0
6	172	179	7
7	224	218	-6
8	216	208	-8
9	157	187	30
m:	194,0	198,7	4,67
sd:	26,1	21,4	14,99

n=9 v=8 t=0,93 p=0,38 (NS)

$\dot{V}CO_{2d}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) tijdens acetaatdialyse

$\dot{V}CO_{2a}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) tijdens acetaatinfusie

Tabel 4.7 $\dot{V}O_2$ (mL/min) tijdens acetaatdialyse en tijdens acetaatinfusie met onderbreking van de badwaterstroom.

nr.	$\dot{V}O_{2d}$	$\dot{V}O_{2a}$	verschil
1	306	274	-32
2	298	311	13
3	344	360	16
4	292	284	-8
5	262	264	2
6	283	293	10
7	365	354	-11
8	349	318	-31
9	284	322	48
m:	309,2	310,0	0,78
sd:	35,2	34,2	24,99

n=9 v=8 t=0,09 p=0,93(NS)

$\dot{V}O_{2d}$: Ingeademde O_2 (mL/min) tijdens acetaatdialyse

$\dot{V}O_{2a}$: Ingeademde O_2 (mL/min) tijdens acetaatinfusie

Tabel 4 8 R tijdens acetaatdialyse en tijdens acetaatinfusie met onderbreking van de badwaterstroom.

nr.	R _d	R _a	verschil
1	0,635	0,646	0,011
2	0,671	0,656	-0,015
3	0,672	0,672	0,000
4	0,576	0,671	0,095
5	0,698	0,692	-0,006
6	0,608	0,611	0,003
7	0,615	0,615	0,000
8	0,619	0,655	0,036
9	0,554	0,562	0,008
m:	0,628	0,642	0,014
sd:	0,047	0,040	0,033
n=9 v=8 t=1,32 p=0,22 (NS)			

R_d R tijdens acetaatdialyse

R_a R tijdens acetaatinfusie

Er blijkt dus geen significant verschil te bestaan in \dot{V}_E , $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$ en R zowel tijdens acetaatdialyse als na onderbreking van de badwaterstroom, als er voor gezorgd wordt dat er acetaattoevoer blijft. Aangezien bij onderbreking van de badwaterstroom geen CO₂-verlies optreedt kan hieruit worden geconcludeerd dat het CO₂-verlies tijdens de dialyse (dat hoofdzakelijk in de vorm van bicarbonaat plaatsvindt) geen factor van betekenis is bij de waargenomen hypoxemie.

4.4 Ademhaling vóór dialyse en na twee uur dialyseren

In de navolgende tabellen worden de waarden van V_T , $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ en R weergegeven vóór (v) en tijdens (t) dialyse na 2 uur

Tabel 4 9 V_E (L/min) vóór acetaatdialyse en na twee uur dialyseren

nr	V_{Fv}	sd	V_{Ft}	sd	verschil	p
1	7,20	0,38	6,49	0,33	-0,71	* 0,01
2	6,41	0,45	6,83	0,39	0,42	0,15
3	8,36	0,71	8,73	0,45	0,37	0,35
4	6,72	0,19	4,97	0,24	-1,75	* < 0,01
5	8,32	0,32	8,23	0,42	-0,09	0,78
6	10,81	0,33	10,74	0,65	-0,07	0,84
m	7,97		7,67		-0,30	
sd	1,61		2,01		0,82	

n=6 v=5 t=0,91 p=0,40 (NS)

V_{Fv} Expiratoir minuutvolume (L/min) vóór acetaatdialyse

V_{Ft} Expiratoir minuutvolume (L/min) tijdens acetaatdialyse

Slechts in twee van de zes gevallen is er een significante vermindering van \dot{V}_E . In eveneens twee van de zes is er zelfs een (niet significante) toename

Tabel 4 10 VCO_2 (mL/min) vóór acetaatdialyse en na twee uur dialyseren

nr	VCO_{2v}	VCO_{2t}	verschil
1	253	195	-58
2	232	200	-32
3	222	231	9
4	250	168	-82
5	215	183	-32
6	245	216	-29
m.	236,2	198,8	-37,3
sd	15,6	22,6	30,69

n=6 v=5 t=2,98 p=0,03

VCO_{2v} Uitgeademde CO_2 (mL/min) vóór acetaatdialyse

VCO_{2t} Uitgeademde CO_2 (mL/min) tijdens acetaatdialyse

Behoudens bij één persoon daalt de CO₂-uitademing. De daling is significant.

Tabel 4.11 $\dot{V}O_2$ (mL/min) vóór acetaatdialyse en na twee uur dialyseren.

nr.	$\dot{V}O_{2v}$	$\dot{V}O_{2t}$	verschil
1	322	306	-16
2	269	298	29
3	269	344	75
4	278	292	14
5	240	262	22
6	309	318	9
m:	281,2	303,3	22,1
sd:	29,8	27,4	30,10
n=6 v=5 t=1,80 p=0,13 (NS)			

$\dot{V}O_{2v}$: Ingeademde O₂ (mL/min) vóór acetaatdialyse

$\dot{V}O_{2t}$: Ingeademde O₂ (mL/min) tijdens acetaatdialyse

Uitgezonderd bij één proefpersoon stijgt de O₂-opname. De stijging is echter niet significant. Indien deze persoon buiten beschouwing wordt gelaten is ze wél significant ($p < .05$).

Tabel 4.12 R vóór acetaatdialyse en na twee uur dialyseren.

nr.	R_v	R_t	verschil
1	0,784	0,633	-0,149
2	0,863	0,671	-0,192
3	0,827	0,672	-0,155
4	0,900	0,576	-0,324
5	0,897	0,698	-0,199
6	0,792	0,619	-0,173
m:	0,844	0,645	-0,199
sd:	0,051	0,044	0,064
n=6 v=5 t=7,62 p<0,0001			

R_v R vóór acetaatdialyse

R_t R tijdens acetaatdialyse

Het respiratoir quotiënt blijkt tijdens acetaatdialyse significant te dalen in vergelijking met daarvoor.

Discussie

In het bovenbeschreven experiment blijkt dat het geen verschil maakt voor de ademhaling of er wel of geen verlies van CO_2 in de vorm van bicarbonaat naar het badwater optreedt.

Overigens is het in dierexperimenten mogelijk gebleken de ademhaling te doen ophouden bij hemodialyse (18). Dit kan als een infuus gegeven wordt met een sterke base (NaOH) waardoor de bij het metabolisme gevormde CO_2 gebonden wordt en in de vorm van bicarbonaat kan worden uitgedialyseerd.

De bevinding dat verlies van bicarbonaat naar het dialysaat niet van invloed is op de verandering van de CO_2 -uitademing is in tegenspraak met wat De Backer (25) in zijn proefschrift beweert. Zijn experiment was ook anders opgezet dan hier het geval was. Hij heeft tijdens een acetaatinfusie met 4 mmol per uur gekeken naar \dot{V}_E , $\dot{V}\text{CO}_2$ en $\dot{V}\text{O}_2$ bij 5 patiënten. De proefpersonen hadden tevoren geen dialyse ondergaan zodat zij wat de acetaatpiegel betreft nog niet in een steady state waren. Ook heeft hij het experiment maar één uur voortgezet. Hij vond hierbij geen significante verandering. Overigens daalden zowel \dot{V}_L als $\dot{V}\text{CO}_2$ gedurende zijn experiment geleidelijk. Bij narekenen bleek de p-waarde voor de $\dot{V}\text{CO}_2$ na één uur 0,10 te zijn. De conclusie dat het acetaat geen invloed heeft lijkt met deze gegevens niet te trekken. Wellicht was de uitkomst bij langer doorgaan met het experiment wél significant geworden. Daarnaast lijkt mij dat op grond van zijn conclusie de uitspraak dat *dus* het CO_2 -

verlies naar het dialysaat de oorzaak moet zijn van de verminderde CO_2 -uitademing niet gedaan kan worden.

Sommige andere auteurs stellen vast dat het verlies van bicarbonaat naar het dialysaat in dezelfde orde van grootte is als de vermindering van de $\dot{V}\text{CO}_2$ en verbinden hieraan de conclusie dat dit verlies hiervoor dan ook verantwoordelijk is. Het feit echter dat de twee waarden even groot zijn wil nog niet zeggen dat er een oorzakelijk verband tussen beide is.

Tevens valt nog op dat er in dit experiment gemiddeld geen significante daling van \dot{V}_E optrad na twee uur acetaatdialyse, hoewel dit bij individuele patiënten wel het geval kon zijn. Bij anderen trad juist een (niet significante) stijging op. Dit stemt overeen met de bevindingen van Francos e.a. (44), die eveneens geen daling zagen na 2 uur acetaatdialyse, maar is in tegenspraak met de bevindingen van de Backer (27), die juist een scherpe daling vond van \dot{V}_E na twee uur acetaatdialyse van 9,3 naar 5,8 liter. Hij bepaalde hier \dot{V}_E met behulp van de respiratory inductive plethysmography (RIP) (19,117), waarbij geen mondstuk wordt gebruikt, maar een externe registratie van veranderingen van de omvang van thorax en abdomen plaatsvindt. Hieruit wordt, na calibratie, \dot{V}_E berekend.

Uit de verder ter beschikking staande gegevens van zijn experiment kan berekend worden dat hierbij de dode ruimte daalde van 45% bij een \dot{V}_E van 9,3 liter tot 31% bij een \dot{V}_E van 5,8 liter bij een dalend tidal volume. Dit is juist in tegenstelling met wat verwacht zou worden. Het is niet duidelijk wat hier de oorzaak van is. Mogelijk wordt de uitkomst van de RIP bij hemodialysepatienten gestoord door het feit dat in de loop van de dialyse er spierzwakte optreedt, waardoor met name de buikademhaling wordt getroffen zoals Fairschter e.a (37) vonden.

Conclusie

De aanwezigheid van de kunstnier en de extracorporele circulatie op zich zijn niet van invloed op \dot{V}_E , $\dot{V}\text{CO}_2$ en $\dot{V}\text{O}_2$ in tegenstelling tot wat Sherlock e.a. (113) vonden.

Het onttrekken van HCO_3^- en CO_2 heeft geen meetbare invloed op de waarden van \dot{V}_E , $\dot{V}\text{CO}_2$ en $\dot{V}\text{O}_2$. Dit is in tegenspraak met wat diverse auteurs menen waar te nemen.

De aanwezigheid van acetaationen beïnvloedt de R significant. Dit is in overeenstemming met de literatuur. $\dot{V}\text{CO}_2$ vermindert tijdens acetaatdialyse zoals te verwachten is. Op \dot{V}_E wordt geen statistisch significante invloed gevonden terwijl $\dot{V}\text{O}_2$ behoudens bij één proefpersoon stijgt.

Na twee uur acetaatdialyse treedt er bij sommige proefpersonen wél, bij andere geen significante vermindering op van \dot{V}_E . Gemiddeld is er geen daling. Behoudens bij één proefpersoon daalt de $\dot{V}\text{CO}_2$. Gemiddeld is deze daling ook significant.

De invloed van de membraan op de gaswisseling

In verschillende onderzoeken wordt gevonden dat de arteriële pO_2 daalt bij hemodialyse. Hierbij treedt er dan een verandering op van het $(A-a)DO_2$. In verschillende artikelen (9,10,17,21,80) wordt gesuggereerd dat het waargenomen verschil in $(A-a)DO_2$ wordt veroorzaakt door een mismatch van \dot{V}_A en \dot{Q} welke optreedt door microembolisatie van het longvaatbed met leucocyten onder invloed van aan de niet biocompatibele membraan van de kunstnier geactiveerd complement. Latere, meer compatibele membranen zoals PAN zouden dit niet of in mindere mate veroorzaken. Andere onderzoekers (130) vonden echter geen aanwijzingen voor mismatching. Het is merkwaardig dat dit effect van een cuprophaanmembraan op $(A-a)DO_2$ door sommige auteurs wél, en door andere niet wordt gevonden. Hunt e.a (60) vinden zowel bij acetaat- als bij bicarbonaatdialyse een toename van het $(A-a)DO_2$ van 6 tot 8 mm Hg. Zij gebruikten in hun proefopzet een cuprophaan membraan. De Backer e.a.(28) vinden bij gebruik van een cuprophaanmembraan een toename, terwijl ze deze niet vinden bij gebruik van een polyacrylonitrilmembraan (PAN). Zij bepaalden de pAO_2 rechtstreeks in de eindexpiratoire lucht met behulp van massaspectrometrie. In tegenstelling hiermee vonden Patterson e.a.(93) en Quebbeman e.a.(96) en Blanchet e.a. (12) geen toename van deze waarde bij het gebruik van een cuprophaanmembraan. De waarde van $(A-a)DO_2$ werd hier verkregen door berekening van de pAO_2 met behulp van de alveolaire zuurstofvergelijking. Op welke wijze de bemonstering voor het arteriële bloed plaatsvond wordt bij geen van bovenstaande auteurs beschreven. Mogelijk hangen de tegenstrijdige bevindingen samen met de wijze van bloedafnemen, waarbij, zoals in hoofdstuk 1 werd beschreven, aanzienlijke fouten kunnen optreden in de gevonden bloedgaswaarden. Om deze reden werd in de eigen patiëntenpopulatie het onderzoek hiernaar herhaald. Tevens werd de verandering van de arteriële pCO_2 tijdens de dialyse gemeten aangezien dit extra gegeven zonder moeite te verkrijgen was uit hetzelfde bloedmonster.

Opzet van het onderzoek

Van een groep van acht patiënten zonder cardiopulmonale problemen die gewoonlijk acetaatdialyse ondergingen met een kunstnier met een cuprophaanmembraan werd tegelijkertijd een adempluchtmmonster genomen een bloedgasanalyse gedaan, waarbij het bloed werd afgenomen volgens de in hoofdstuk 2 beschreven methode. In de gemengde expiratoire lucht werden de pO_2 en pCO_2 bepaald volgens de methode beschreven in hoofdstuk 4.

De uitkomsten verkregen bij de proefpersoon werden alleen gebruikt als de (continu gemeten) eindexpiratoire pCO_2 tijdens het verzamelen van het luchtmmonster constant bleef.

Uit deze waarden werd de R berekend. Substitutie hiervan in de alveolaire zuurstof-vergelijking:

$$pAO_2 = p_iO_2 - paCO_2 \cdot \left(F_iO_2 + \frac{1 - F_iO_2}{R} \right) \quad (17)$$

levert de pAO_2 op, waarmee dan het $(A-a)DO_2$ te berekenen is met de formule:

$$(A-a)DO_2 = pAO_2 - paO_2$$

pAO_2 = alveolaire pO_2

p_iO_2 = pO_2 in de inademingslucht

paO_2 = arteriële pO_2

$paCO_2$ = arteriële pCO_2

F_iO_2 = O_2 -fractie in de inademingslucht

Deze metingen werden gedaan direct vóór dialyse (nadat de patiënten ca. 15 minuten rustig gelegen hadden) en 1 uur na het begin van de dialyse.

Bij dezelfde groep patiënten werd bij een volgende dialyse het cuprophaanmembraan vervangen door een PAN-membraan waarbij acetaat als buffer bleef gehandhaafd. Ook nu werd een bloedgasanalyse gedaan en werd een ademluchtmonster genomen en op dezelfde wijze als boven het alveolo-arteriële pO_2 -verschil bepaald.

In het ideale geval zou het experiment bij dezelfde patiënten moeten worden herhaald met bicarbonaaldialyses. Omdat dit om organisatorische redenen niet mogelijk was werd voor vergelijking van beide membranen tijdens bicarbonaaldialyse een vergelijkbare groep genomen, bestaande uit 6 patiënten die reeds bicarbonaaldialyse ondergingen.

In de navolgende tabellen worden de resultaten weergegeven.

5.1 Vergelijking van Cuprophaan en PAN-membraan tijdens acetaatdialyse.

Tabel 5.1 *Vershil in arteriële pO₂ (mm Hg) vóór en tijdens dialyse met verschillende membranen.*

nr.	$\Delta pO_2(\text{CP})$	$\Delta pO_2(\text{PAN})$	$\Delta\Delta pO_2(\text{PAN})$
1	14	8	6
2	18	11	7
3	15	10	5
4	19	9	10
5	7	7	0
6	20	11	9
7	13	8	5
8	10	7	3
m:	14,50	8,88	5,63
sd:	4,50	1,64	3,20
v:	7	7	7
t:	9,11	15,29	4,97
p:	<0,001	<0,001	<0,005

$\Delta pO_2(\text{CP})$: Verschil in pO₂ vóór en tijdens dialyse met een cuprophaanmembraan.

$\Delta pO_2(\text{PAN})$: Verschil in pO₂ vóór en tijdens dialyse met een PAN-membraan.

$\Delta\Delta pO_2$: $\Delta pO_2(\text{CP}) - \Delta pO_2(\text{PAN})$

Bij beide membranen treedt er een daling op van de pO₂. Met een cuprophaanmembraan blijkt deze significant hoger te zijn dan met een PAN-membraan.

Tabel 5.2 *Verschil in (A-a)DO₂ vóór en tijdens dialyse met een cuprophaan- en een PAN-membraan.*

nr.	(A-a) _v C	(A-a) _v P	Δ(A-a) _v	(A-a) _t C	(A-a) _t P	Δ(A-a) _t
1	4,98	2,23	2,75	7,38	0,26	7,12
2	17,30	17,46	-0,16	31,23	24,29	6,94
3	13,89	16,64	-2,75	21,03	15,94	5,09
4	4,24	5,24	-1,00	14,09	5,33	8,76
5	4,39	8,96	-4,57	11,75	12,03	-0,28
6	12,38	19,97	-7,59	24,37	19,25	5,12
7	13,59	15,55	-1,96	19,93	15,75	4,18
8	7,45	5,29	2,16	14,11	8,57	5,54
m:	9,78	11,42	-1,64	17,99	12,68	5,31
sd:	5,11	6,76	3,41	7,66	7,78	2,69
v:			7			7
t:			1,36			5,59
p:			(NS)			< 0,005

(A-a)_vC: (A-a)DO₂ vóór dialyse met cuprophaanmembraan
 (A-a)_vP: (A-a)DO₂ vóór dialyse met PAN-membraan
 Δ(A-a)_v: Verschil in (A-a)DO₂ tussen beide vóór dialyse
 (A-a)_tC: (A-a)DO₂ tijdens dialyse met cuprophaanmembraan
 (A-a)_tP: (A-a)DO₂ tijdens dialyse met PAN-membraan
 Δ(A-a)_t: Verschil in (A-a)DO₂ tussen beide tijdens dialyse

Vóór dialyse is er geen significant verschil in (A-a)DO₂ tussen beide membranen, wat ook te verwachten is. Tijdens dialyse, na ca. één uur, is er een significant verschil in (A-a)DO₂ tussen cuprophaan- en PAN-membranen van ongeveer 5 mm Hg.

Bij acetaatdialyse blijkt het membraantype dus inderdaad van invloed te zijn op de pO₂. Hierbij is het biocompatibele PAN-membraan in het voordeel t.o.v het cuprophaanmembraan. De grootte van de pO₂-daling bij gebruik van cuprophaan is ongeveer 5 mm Hg. Hoewel er dus een significante invloed is van het membraantype op de paO₂ zal deze gezien de grootte toch pas relevant worden bij een marginale longfunctie.

Tijdens de acetaatdialyse, zowel bij het gebruik van een cuprophaan- als van een PAN-membraan, werd eveneens gekeken naar de waarde van de arteriële pCO₂. In onderstaande tabel zijn de waarnemingen weergegeven.

Tabel 5.3 Arteriële $p\text{CO}_2$ tijdens acetaatdialyse met een cuprophaan- en een PAN-membraan

nr	$p\text{CO}_{2v}\text{P}$	$p\text{CO}_{2i}\text{P}$	$\Delta p\text{CO}_2\text{P}$	$p\text{CO}_{2v}\text{C}$	$p\text{CO}_{2i}\text{C}$	$\Delta p\text{CO}_2\text{C}$
1	43	41	2	44	41	3
2	38	37	1	39	37	2
3	42	38	4	43	38	5
4	41	39	2	41	43	-2
5	42	37	5	45	37	8
6	38	37	1	39	37	2
7	38	36	2	39	37	2
8	39	37	2	38	35	3
	40,13	37,75	2,38	41,00	38,13	2,88
	2,10	1,58	1,41	2,67	2,59	2,85
			7			7
			4,77			2,85
			<0,005			<0,05

$p\text{CO}_{2v}\text{P}$ Arteriële $p\text{CO}_2$ vóór dialyse met PAN-membraan
 $p\text{CO}_{2i}\text{P}$ Arteriële $p\text{CO}_2$ tijdens dialyse met PAN-membraan
 $\Delta p\text{CO}_2\text{P}$ Verschil in arteriële $p\text{CO}_2$ tussen vóór en na dialyse met PAN-membraan
 $p\text{CO}_{2v}\text{C}$ Arteriële $p\text{CO}_2$ vóór dialyse met cuprophaanmembraan
 $p\text{CO}_{2i}\text{C}$ Arteriële $p\text{CO}_2$ tijdens dialyse met cuprophaanmembraan
 $\Delta p\text{CO}_2\text{C}$ Verschil in arteriële $p\text{CO}_2$ tussen vóór en na dialyse met cuprophaanmembraan

Er is een significant verschil in $p\text{CO}_2$ vóór en tijdens dialyse bij gebruik van acetaat als buffer. Dit verschil is onafhankelijk van de gebruikte membraan.

5.2 Vergelijking van cuprophaan en PAN membraan tijdens bicarbonaatdialyse

Tabel 5.4 *Vershil in arteriële pO₂ (mm Hg) vóór en tijdens dialyse met verschillende membranen.*

nr.	$\Delta pO_2(\text{CP})$	$\Delta pO_2(\text{PAN})$	$\Delta\Delta pO_2(\text{PAN})$
1	7	2	5
2	3	2	1
3	7	0	7
4	4	-1	5
5	6	3	3
6	6	1	3
m:	5,50	1,17	4,33
sd:	1,64	1,47	2,07
v:	5	5	57
t:	8,20	1,94	5,14
p:	<0,001	(NS)	<0,005

$\Delta pO_2(\text{CP})$: Verschil in pO₂ vóór en tijdens dialyse met een cuprophaanmembraan.

$\Delta pO_2(\text{PAN})$: Verschil in pO₂ vóór en tijdens dialyse met een PAN-membraan.

$\Delta\Delta pO_2$: $\Delta pO_2(\text{CP}) - \Delta pO_2(\text{PAN})$

Ook hier blijkt er tijdens de dialyse een significante daling te zijn van de pO₂ van ca. 5 mm Hg bij gebruik van een cuprophaan-membraan. Bij gebruik van een PAN-membraan treedt er geen pO₂-daling op, in tegenstelling tot dialyse met een acetaat-buffer.

Tabel 5.5 Verschil in (A-a)DO₂ vóór en tijdens dialyse met een cuprophaan- en een PAN-membraan

nr	(A-a) _v C	(A-a) _v P	Δ(A-a) _v	(A-a) _t C	(A-a) _t P	Δ(A-a) _t
1	10,78	7,40	3,38	16,47	9,43	7,04
2	14,72	14,40	0,32	16,24	15,30	0,94
3	15,35	16,85	1,50	19,61	14,16	5,45
4	27,18	21,43	5,75	32,38	22,25	10,13
5	2,41	4,11	-1,70	9,25	8,84	0,41
6	4,34	8,39	-4,05	11,92	8,61	3,31
m	12,46	12,10	0,37	17,65	13,10	4,55
sd	8,94	6,55	3,61	8,09	5,32	3,74
v			5			5
t			1,36			2,98
p			(NS)			< 0,05

(A-a)_vC (A-a)DO₂ vóór dialyse met cuprophaanmembraan
 (A-a)_vP (A-a)DO₂ vóór dialyse met PAN membraan
 Δ(A-a)_v Verschil in (A-a)DO₂ tussen beide vóór dialyse
 (A-a)_tC (A-a)DO₂ tijdens dialyse met cuprophaanmembraan
 (A-a)_tP (A-a)DO₂ tijdens dialyse met PAN-membraan
 Δ(A-a)_t Verschil in (A-a)DO₂ tussen beide tijdens dialyse

Ook bij bicarbonaatdialyse blijkt dat, bij gebruik van een cuprophaanmembraan, (A-a)DO₂ met ongeveer 5 mm Hg toe te nemen gedurende de dialyse. Dit is ongeveer gelijk aan de toename bij acetaatdialyse. In de navolgende figuur is het gedrag van het (A-a)DO₂ nog eens schematisch weergegeven

Figuur 5.1

Gedrag van (A-a)DO₂ bij PAN- en cuprophaanmembraan met acetaat- en bicarbonaatdialyse.

	acetaat	bicarbonaat
cuprophaan	stijgt	stijgt
PAN	constant	constant

Tabel 5.6 Arteriële $p\text{CO}_2$ tijdens bicarbonaatdialyse met een cuprophaan- en een PAN-membraan.

nr.	$p\text{CO}_{2v}\text{P}$	$p\text{CO}_{2t}\text{P}$	$\Delta p\text{CO}_2\text{P}$	$p\text{CO}_{2v}\text{C}$	$p\text{CO}_{2t}\text{C}$	$\Delta p\text{CO}_2\text{C}$
1	40	41	-1	41	41	0
2	41	41	0	41	40	1
3	39	40	-1	39	41	-2
4	39	38	1	38	38	0
5	41	41	0	41	42	-1
6	39	40	-1	40	40	0
	39,83	40,17	-0,33	40,00	40,33	-0,33
	0,98	1,17	0,82	1,26	1,37	1,03
			5			5
			1,00			0,79
			(NS)			(NS)

$p\text{CO}_{2v}\text{P}$: Arteriële $p\text{CO}_2$ vóór dialyse met PAN-membraan
 $p\text{CO}_{2t}\text{P}$: Arteriële $p\text{CO}_2$ tijdens dialyse met PAN-membraan
 $\Delta p\text{CO}_2\text{P}$: Verschil in arteriële $p\text{CO}_2$ tussen vóór en na dialyse met PAN-membraan
 $p\text{CO}_{2v}\text{C}$: Arteriële $p\text{CO}_2$ vóór dialyse met cuprophaanmembraan
 $p\text{CO}_{2t}\text{C}$: Arteriële $p\text{CO}_2$ tijdens dialyse met cuprophaanmembraan
 $\Delta p\text{CO}_2\text{C}$: Verschil in arteriële $p\text{CO}_2$ tussen vóór en na dialyse met cuprophaanmembraan

In tegenstelling tot wat er gebeurt bij acetaatdialyse treedt er bij bicarbonaatdialyse na één uur geen significante verandering op van de $p\text{CO}_2$ in vergelijking met de waarde vóór dialyse.

5.3 Waarde van (A-a)DO₂ na ca. 1 uur en aan het einde van de dialyse

Uit de bovenstaande waarnemingen blijkt dat bij gebruik van niet biocompatibele membranen het (A-a)DO₂ verandert, waarschijnlijk als uiting van een toenemende mismatching van ventilatie en circulatie in de longen. Indien hiervoor het niet biocompatibel zijn van het membraan verantwoordelijk kan worden gesteld zoals beweerd wordt door Craddock e.a.(113), dan is mogelijk aan het eind van de dialyse deze verandering minder, omdat bekend is dat gedurende de behandeling het membraan gecoat wordt met een laagje eiwit, dat lichaamseigen en dus biocompatibel is (51).

Bij een achttal patiënten werd de (A-a)DO₂ ca. een uur na aansluiten en vlak voor het einde van de dialyse gemeten (na ca. 5 uur). Ze dialyseerden allen met een bicarbo-

naatbuffer en een cuprophaanmembraan De bloedgasafname gebeurde zoals beschreven in hoofdstuk 2 en de gasmonsters werden bepaald als in hoofdstuk 4. In de volgende tabel zijn de resultaten weergegeven.

Tabel 5.7 Verschil in (A-a)DO₂ (mm Hg) na 1 uur en na 5 uur dialyseren.

nr.	(A-a)DO ₂ (1)	(A-a)DO ₂ (5)	verschil
1	19,50	15,25	4,25
2	27,72	22,11	5,61
3	21,35	22,09	-0,74
4	27,77	26,71	1,06
5	12,41	9,25	3,16
6	14,34	13,02	1,32
7	30,83	30,63	0,20
8	16,98	14,89	2,09
m:	21,36	19,24	2,12
sd:	6,80	7,32	2,11
v:			7
t:			2,83
p:			<0,05

(A-a)DO₂(1) Alveolo-arterieel pO₂-verschil na ca 1 uur dialyseren

(A-a)DO₂(5) Alveolo-arterieel pO₂-verschil na ca 5 uur dialyseren

Er blijkt een significant verschil te bestaan tussen het (A-a)DO₂ na ca. 1 uur en na ca. 5 uur bij gebruik van een cuprophaanmembraan. Deze is tegen het einde van de dialyse lager dan na ca 1 uur. Dit pleit voor de hypothese dat het niet biocompatibele cuprophaanmembraan gedurende de dialyse meer biocompatibel wordt door coating met lichaamseigen eiwitten. Dit zou een reden kunnen zijn om de — in principe disposable — kunstnieren bij dezelfde patiënt te hergebruiken, los van de financiële aspecten die hieraan verbonden zijn.

Deze waarneming wordt gesteund door de bevindingen van Hakim e.a. (54). Bij hun metingen was de paO₂ tijdens hergebruik van een kunstnier met een cuprophaanmembraan hoger dan bij het eerste gebruik.

Discussie

Het alveolo-arteriele pO₂-verschil blijkt in dit onderzoek significant toe te nemen bij dialyses waar een niet biocompatibel kunstnierzmembraan wordt gebruikt terwijl dit niet gebeurt als een meer biocompatibel membraan wordt gebruikt Dit is in overeenstemming met wat de Backer e.a. vonden en weerspreekt de bevindingen van Patterson en Quebbeman. Bij geen van de genoemde auteurs is er iets bekend over de wijze

van bemonsteren. Mogelijk heeft de afname voor de bloedgasanalyse bij die auteurs waar dit niet gevonden wordt, niet op de goede wijze plaatsgevonden.

De in het geval van acetaaldialyse optredende $p\text{CO}_2$ -daling suggereert eerder hyper- als hypoventilatie. Het is niet duidelijk wat hier gebeurt. Bij de hier waargenomen $p\text{CO}_2$ -waarden is een hypoxic drive tengevolge van de bij acetaaldialyse optredende verlaging van de $p\text{O}_2$ niet aannemelijk. Mogelijk verandert de gevoeligheid van sensoren voor de $p\text{CO}_2$ onder invloed van acetaat. De resultaten van het onderzoek hiernaar worden in hoofdstuk 7 beschreven.

Conclusie

Zowel bij gebruik van een acetaat- als een bicarbonaatbuffer treedt er al snel tijdens de dialyse een toename op van het $(A-a)\text{DO}_2$ als de kunstnier een cuprophaanmembraan heeft. Dit gebeurt niet indien een kunstnier met een PAN-membraan wordt gebruikt. Het verschil is bij beide soorten dialysaat ongeveer even groot (ca. 5 mm Hg).

Met een acetaatbuffer treedt kort na het begin van de dialyse een significante daling op van de $p\text{CO}_2$ van ca. 2,5 mm. Hg. Dit gebeurt niet met een dialysaat dat bicarbonaat bevat. Hier vindt een (niet significante) stijging plaats.

Tijdens de dialyse met een cuprophaanmembraan neemt het aanvankelijk toegenomen $(A-a)\text{DO}_2$ af, hetgeen steun geeft aan de hypothese dat het membraan in de loop van de dialyse meer biocompatibel wordt door coating met lichaamseigen eiwitten.

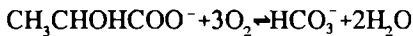
De gaswisseling bij hemodiafiltratie

Hemodiafiltratie is een methode van nierfunctievervanging waarbij gewone hemodialyse gecombineerd wordt met het onttrekken van grote hoeveelheden extracellulaire vloeistof via het membraan van de ook voor dialyse gebruikte kunstnier. De onttrokken vloeistof wordt dan gesubstitueerd met een gemodificeerde Ringer-lactaat oplossing. In totaal wordt op deze wijze ca. 4 liter per uur onttrokken, die voor het grootste deel ook weer gesubstitueerd worden. Hierbij wordt in een aantal gevallen tijdens de behandelingen een stabielere bloeddruk bereikt dan bij een gewone hemodialyse (135).

Het gedrag van de ademhaling met deze behandelingsmethode is nog niet eerder beschreven, daarom zal in het volgende onderzoek aandacht besteed worden aan de verandering van de waarden van \dot{V}_E , $p\text{aO}_2$, $p\text{aCO}_2$, R en $(A-a)\text{DO}_2$ tijdens hemodiafiltratie.

In ons centrum wordt bij deze methode van nierfunctievervanging altijd een PAN-membraan gebruikt, zodat de uitkomsten moeten worden vergeleken met die van hetzelfde membraan in hoofdstuk 5. Als buffer gebruiken wij bij deze behandeling alleen acetaat.

Naast acetaat krijgt de patiënt ook lactaat aangeboden. Bij oxydatie hiervan is her RQ 0,67.



De te verwachten effectieve R zal dan ook enigszins boven die van acetaat liggen, waardoor de $p\text{aO}_2$, berekend met de alveolaire zuurstofvergelijking ook wat hoger zal kunnen zijn.

Verzameling van de gegevens

Bij zes patiënten die acetaathemodiafiltratie ondergingen werd vóór en 2 uur na het begin van de behandeling, een bloedgasmonster genomen op de wijze zoals in hoofdstuk 2 beschreven. Tevens werd tegelijkertijd het gemiddelde van vijf metingen van \dot{V}_E gedurende één minuut, bepaald.

De uitademingslucht van de vijf metingen werd verzameld in een Douglasbag waarin de $p\text{CO}_2$ en $p\text{O}_2$ werden gemeten. Uit de meetgegevens werden $\dot{V}\text{O}_2$ en $\dot{V}\text{CO}_2$ berekend, evenals R en $(A-a)\text{DO}_2$. Daarnaast werd, evenals in het vorige hoofdstuk, ook hier de arteriële $p\text{CO}_2$ gemeten.

6.1 \dot{V}_E , $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$ en R tijdens acetaathemodiafiltratie

Tabel 6.1 \dot{V}_E (L/min) vóór en na twee uur acetaathemodiafiltratie.

nr.	\dot{V}_{Ev}	sd	\dot{V}_{Et}	sd	verschil	p
1	6,34	0,33	6,33	0,51	-0,01	(NS)
2	5,99	0,71	5,87	0,39	-0,12	(NS)
3	7,33	0,41	6,57	0,34	-0,58	0,013
4	6,33	0,19	6,26	0,24	-0,07	(NS)
5	5,92	0,28	5,77	0,42	-0,15	(NS)
6	7,13	0,39	6,72	0,41	-0,41	(NS)
m:	6,51		6,25		-0,30	
sd:	0,59		0,38		0,82	
n=6	v=5	t=0,91	p=0,40 (NS)			

\dot{V}_{Ev} : Expiratoir minuutvolume (L/min) vóór hemodiafiltratie

\dot{V}_{Et} : Expiratoir minuutvolume (L/min) tijdens hemodiafiltratie

Tabel 6.2 $\dot{V}CO_2$ (mL/min) vóór en na twee uur acetaathemodiafiltratie.

nr.	$\dot{V}CO_{2v}$	$\dot{V}CO_{2t}$	verschil
1	225	173	-52
2	195	152	-43
3	241	185	-64
4	230	181	-49
5	201	162	-39
6	248	199	-49
m:	233,3	175,3	-48,0
sd:	21,3	16,8	6,1
n=6	v=5	t=19,17	p<0,001

$\dot{V}CO_{2v}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) vóór hemodiafiltratie

$\dot{V}CO_{2t}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) tijdens hemodiafiltratie

Er blijkt dus slechts in één van de zes gevallen een significante vermindering te zijn van \dot{V}_E . In geen enkel geval neemt \dot{V}_E toe.

In alle gevallen daalt de uitademing van CO_2 . De daling is significant.

Tabel 6.3 $\dot{V}O_2$ (mL/min) vóór en na twee uur acetaathemodiafiltratie.

nr.	$\dot{V}O_{2v}$	$\dot{V}O_{2t}$	verschil
1	282	255	-27
2	235	234	-1
3	281	273	-8
4	274	253	-21
5	235	246	11
6	270	276	6
m:	262,8	256,2	-6,6
sd:	22,0	16,0	15,0
n=6 v=5 t=1,09 p=0,33 (NS)			

$\dot{V}O_{2v}$: Ingeademde O_2 (mL/min) vóór hemodiafiltratie

$\dot{V}O_{2t}$: Ingeademde O_2 (mL/min) tijdens hemodiafiltratie

Er is een geringe, niet significante, daling van $\dot{V}O_2$ in vergelijking met vóór het begin van de behandeling.

Tabel 6.4 Waarde van R bij acetaathemodiafiltratie.

nr.	R(v)	R(t)	verschil
1	0,799	0,678	0,121
2	0,828	0,648	0,180
3	0,858	0,676	0,182
4	0,839	0,714	0,125
5	0,846	0,660	0,186
6	0,923	0,722	0,201
m:	0,849	0,683	0,166
sd:	0,041	0,029	0,034

n=6 v=5 t=11,95 p<0,005

R(v): R vóór hemodiafiltratie.

R(t): R na ca. 2 uur hemodiafiltratie.

Ook hier is, zoals overigens verwacht kon worden, een significant verschil tussen de waarden van R vóór en tijdens dialyse. De hier gemeten R-waarden worden in tabel 6.5 vergeleken met die bij acetaatdialyse met een PAN-membraan.

Tabel 6.5 Waarden van R bij acetaatdialyse (AD) en bij acetaathemodiafiltratie (HDF).

		R(voor)	R(tijdens)
AD	m:	0,844	0,654
	sd:	0,051	0,044
	n:	6	6
HDF	m:	0,849	0,683
	sd:	0,041	0,029
	n:	6	6

R vóór hemodiafiltratie verschilt niet significant van die vóór acetaatdialyse.

R tijdens hemodiafiltratie verschilt niet significant van die tijdens acetaatdialyse.

Ten aanzien van de waarde van R kunnen beide methoden dus als gelijk beschouwd worden.

6.2 De arteriële bloedgassen en (A-a)DO₂ tijdens acetaathemodiafiltratie

Tabel 6.6 De arteriële pO₂ (mm Hg) vóór en tijdens acetaathemodiafiltratie.

nr.	pO ₂ (v)	pO ₂ (t)	verschil
1	74	69	5
2	80	67	13
3	85	80	5
4	87	79	8
5	81	76	5
6	90	84	6
m:	82,83	75,83	7,00
sd:	5,71	6,62	3,16
n=6 v=5 t=5,42 p<0,005			

pO₂(v): Arteriële pO₂ vóór hemodiafiltratie.

pO₂(t): Arteriële pO₂ na ca. 2 uur hemodiafiltratie.

Tabel 6.7 (A-a)DO₂ (mm Hg) vóór en tijdens acetaathemodiafiltratie.

nr.	(A-a)DO ₂ (v)	(A-a)DO ₂ (t)	verschil
1	32,04	33,06	-1,02
2	26,54	35,19	-8,65
3	19,15	17,25	1,90
4	16,46	20,50	-4,04
5	26,09	22,49	3,59
6	15,18	15,03	0,15
m:	22,58	23,92	-1,34
sd:	6,66	8,34	4,42
n=6 v=5 t=0,74 (NS)			

(A-a)DO₂(v): Alveolo-arterieel pO₂-verschil vóór hemodiafiltratie.

(A-a)DO₂(t): Alveolo-arterieel pO₂-verschil na ca. 2 uur hemodiafiltratie.

Er is dus een significant verschil tussen de paO_2 vóór en tijdens de behandeling evenals bij acetaathemodialyse. Het $(A-a)DO_2$ verandert niet significant.

Tabel 6.8 De arteriele pCO_2 (mm Hg) vóór en tijdens hemodiafiltratie

nr	$pCO_2(v)$	$pCO_2(t)$	verschil
1	38	36	2
2	38	34	4
3	39	37	2
4	40	38	2
5	38	37	1
6	42	39	3
m	39,17	36,83	2,33
sd	1,60	1,72	0,94

$n=6$ $v=5$ $t=6,07$ $p<0,005$

$pCO_2(v)$ Arteriele pCO_2 vóór hemodiafiltratie
 $pCO_2(t)$ Arteriele pCO_2 na ca 2 uur hemodiafiltratie

Ook hier is het verschil in $paCO_2$ significant evenals in hoofdstuk 5 bij acetaathemodialyse.

Discussie

De daling van de paO_2 die wordt waargenomen bij acetaathemodiafiltratie blijkt hier slechts bij één van de zes patiënten samen te gaan met een daling van V_E . Hypoventilatie lijkt dus niet de (belangrijkste) oorzaak te zijn van de optredende hypoxemie. Ook kan deze niet verklaard worden door een daling van de waarde $(A-a)DO_2$. De belangrijkste verklaring moet hier gelegen zijn in een afname van de waarde van R. Door substitutie van de tijdens hemodiafiltratie veranderde $paCO_2$ en R in de alveolaire zuurstofvergelijking kan berekend worden dat de PAO_2 zou dalen van 105,2 gemiddeld naar 99,8. Het verschil van 5,3 mm Hg stemt redelijk goed overeen met de gevonden 6,6 mm Hg.

Concluste

Ook bij acetaathemodiafiltratie daalt de waarde van R evenals bij acetaathemodialyse. Dit is ook hier het gevolg van een verminderde VCO_2 bij vrijwel gelijkblijvende VO_2 .

Bij acetaathemodiafiltratie is er, evenals bij acetaathemodialyse, een daling van de paO_2 van ca 7 mm Hg. Deze daling is ongeveer gelijk aan die welke optreedt bij acetaatdialyse waarbij een PAN-membraan gebruikt wordt.

Het alveolo-arteriele pO_2 -verschil verandert ook hier niet zoals bij gebruik van een PAN-membraan te verwachten is.

Ook bij hemodiafiltratie wordt tijdens de behandeling een daling van de arteriële pCO_2 gevonden van ca. 2 mm Hg evenals bij acetaahemodialyse.

De \dot{V}_E - $p\text{CO}_2$ respons bij aanwezigheid van acetaationen in het bloed

In de hoofdstukken 4, 5 en 6 bleek dat er tijdens de dialysebehandeling na één of twee uur een daling optrad van de arteriële $p\text{CO}_2$ bij die vormen van dialyse waarbij acetaat als badvloeistof gebruikt werd. Er trad echter geen significante daling op in het geval van bicarbonaatdialyse. Albertini e.a. (5) konden bij acetaatdialyse twee groepen patiënten onderscheiden:

In de eerste groep daalde zowel de $p\text{CO}_2$ als het bicarbonaatgehalte, terwijl de pH steeg.

In de tweede groep stegen zowel de $p\text{CO}_2$ als het bicarbonaatgehalte. Ook hier nam de pH toe.

In beide groepen daalde de $p\text{O}_2$, in de groep met oplopende $p\text{CO}_2$ echter meer dan in die met dalende $p\text{CO}_2$.

De auteurs laten zich niet uit over een mogelijke verklaring. Deze hangt waarschijnlijk samen met het verschil tussen de bicarbonaatproductie bij de omzetting van acetaat en het verlies hiervan naar het dialysaat. Als de productie groter is dan het verlies dan kunnen de HCO_3^- -concentratie en de $p\text{CO}_2$ toenemen. Is het omgekeerde het geval dan zou dit een afname van beide kunnen verklaren. Het is bekend dat de omzettingsscapaciteit voor acetaat van mens tot mens sterk kan verschillen (71).

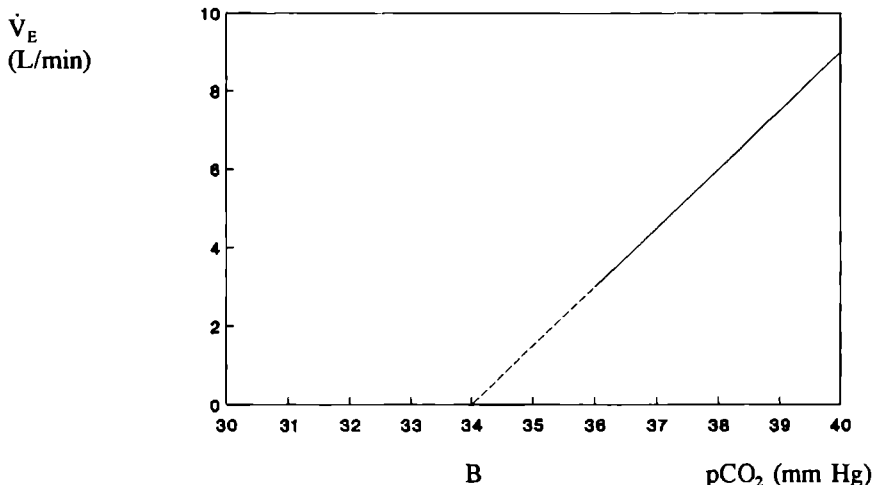
De stijging van de pH die in alle gevallen werd gezien zou een gevolg kunnen zijn van een relatief toegenomen ventilatie op basis van de optredende hypoxemie. Een andere mogelijkheid is dat de aanwezigheid van het acetaat de gevoeligheid voor CO_2 in het ademhalingsregelsysteem beïnvloedt.

De relatie tussen $p\text{CO}_2$ en \dot{V}_E kan worden gegeven door de volgende formules (24):

formule 7.1:
$$\dot{V}_E = S \cdot (p\text{CO}_2 - B)$$

Deze relatie kan grafisch worden weergegeven in de ventilatie- $p\text{CO}_2$ -responscurve. (figuur 7.1).

Figuur 7.1 Verband tussen \dot{V}_E en pCO_2 (schematisch)



Het punt B is de waarde van de pCO_2 waarbij de longventilatie theoretisch ophoudt. S is de helling van de curve. Deze geeft de gevoeligheid voor veranderingen in de pCO_2 weer. De waarde van S wordt voornamelijk beïnvloed door de arteriële zuurstofspanning in het bloed. Hierbij wordt S bepaald door de volgende formule (26):

formule 7.2:
$$S = D \cdot \left(1 + \frac{A}{pO_2 - C} \right)$$

A, B, C en D zijn constanten die van individu tot individu verschillen.

Indien de aanwezigheid van acetaationen in het bloed invloed heeft op de gevoeligheid voor veranderingen in de arteriële pCO_2 dan zal dit tot uiting moeten komen in de waarde die voor S gevonden wordt.

Opzet van het onderzoek

Om de vraag of de aanwezigheid van het acetaation de gevoeligheid voor veranderingen in de pCO_2 beïnvloed te kunnen beantwoorden werd het volgende experiment uitgevoerd.

Bij een achttal patiënten die acetaaldialyse ondergingen, waarbij een kunstnier gebruikt werd met een PAN-membraan, werd een arteriële bloedgasanalyse gedaan vóór dialyse tijdens ademen van 100% zuurstof volgens de methode beschreven in hoofdstuk 2. Ook gebeurde dit terwijl een mengsel werd ingeademd van zuurstof met ca. 4 procent CO_2 . In beide situaties werd \dot{V}_E gemeten. De metingen werden verricht als de capnograaf een constante eindexpiratoire pCO_2 aangaf hetgeen na enkele minuten het geval was. Dezelfde metingen werden gedaan na ca. 2 uur dialyseren waarbij werd aangenomen dat de acetaatspiegel dan gestabiliseerd is.

Door zuurstof te laten ademen wordt de invloed van de hypoxemie die optreedt bij acetaaldialyse uitgeschakeld. Door een biocompatibel membraan te gebruiken is de

mismatching tussen ventilatie en perfusie in de longen als gevolg van de aanwezigheid van het membraan zo klein mogelijk. Daar het hier gebruikte membraan een hoge dialysance heeft, kan worden aangenomen dat de acetaatspiegels vrij hoog zullen worden.

De waarden van S en B worden gevonden door de volgende berekening:

formule 7.3:
$$S = \frac{V_{E(0)} - \dot{V}_{E(0)}}{p\text{CO}_{2(c)} - p\text{CO}_{2(0)}}$$

formule 7.4:
$$B = S \cdot p\text{CO}_{2(0)} - \dot{V}_{E(0)}$$

$V_{E(0)}$ Expiratoir ademminuutvolume zonder CO_2 -belasting

$V_{E(c)}$ Expiratoir ademminuutvolume met CO_2 -belasting

$p\text{CO}_{2(0)}$ $p\text{CO}_2$ zonder CO_2 -belasting

$p\text{CO}_{2(c)}$ $p\text{CO}_2$ tijdens met CO_2 -belasting

7.1 \dot{V}_E vóór en tijdens dialyse, zowel met als zonder CO_2 -belasting in de inademingslucht

Tabel 7.1 V_E (L/min) met (c) en (0) zonder toevoeging van CO_2 vóór (v) en tijdens (t) dialyse.

nr.	$V_E(v0)$	$\dot{V}_E(t0)$	verschil	$\dot{V}_E(vc)$	$\dot{V}_E(tc)$	verschil
1	6,11	7,42	-1,31	15,37	16,55	-1,18
2	7,90	7,20	0,70	17,89	18,20	-0,31
3	7,40	5,90	1,50	16,97	16,21	0,76
4	8,13	6,69	1,44	21,00	19,57	1,43
5	8,44	7,80	0,64	19,47	17,70	1,77
6	7,11	7,00	0,11	16,40	15,04	1,36
7	6,12	7,67	-1,55	22,09	21,87	0,22
8	6,70	6,20	0,50	21,37	19,72	1,65
m:	7,24	6,99	0,25	18,82	18,11	0,71
sd:	0,89	0,68	1,14	2,52	2,22	1,06
v:			7			7
t:			0,63			1,10
p:			(NS)			(NS)

De waarden van V_E vóór en tijdens dialyse verschillen niet significant. Dit geldt zowel in de uitgangssituatie als met CO_2 -belasting. Er treedt dus in deze opstelling bij acetaatdialyse géén hypoventilatie op.

7.2 $paCO_2$ vóór en tijdens dialyse, zowel met als zonder CO_2 -belasting in de inademingslucht

Tabel 7.2 $paCO_2$ (mm Hg) met (c) en (0) zonder toevoeging van CO_2 vóór (v) en tijdens (t) dialyse.

nr.	pCO_{2v0}	pCO_{2t0}	verschil	pCO_{2vc}	pCO_{2tc}	verschil
1	33	32	1	40	38	2
2	37	33	4	44	41	3
3	41	37	4	47	44	3
4	38	36	2	47	44	3
5	42	39	3	49	46	3
6	36	34	2	45	42	3
7	36	37	-1	45	45	0
8	39	37	2	44	42	2
m:	37,75	35,63	2,13	45,13	42,75	2,38
sd:	2,92	2,39	1,64	2,70	2,55	1,06
v:			7			7
t:			3,66			6,33
p:			< 0,01			< 0,001

Zowel met als zonder belasting met CO_2 in de inademingslucht daalt de pCO_2 na twee uur dialyseren significant in vergelijking met daarvoor. De waarnemingen die gedaan zijn in de hoofdstukken 4,5 en 6 kunnen dus gereproduceerd worden.

7.3 De helling en de plaats van de \dot{V}_E -pCO₂ responscurve

Tabel 7.3 Waarden van S en B vóór en tijdens dialyse.

nr.	S(v)	S(t)	verschil	B(v)	B(t)	verschil
1	1,32	1,52	0,20	28,4	27,1	-1,3
2	1,43	1,37	-0,06	31,5	27,8	-3,7
3	1,60	1,47	-0,13	36,4	33,0	-3,4
4	1,43	1,49	0,06	32,3	30,8	-1,5
5	1,58	1,41	-0,17	36,6	33,5	-3,1
6	1,03	1,00	-0,03	29,1	27,0	-2,1
7	1,77	1,77	0,00	32,6	32,7	0,1
8	2,93	2,70	0,23	36,7	34,7	-2,0
m:	1,64	1,59	-0,05	32,95	30,82	-2,13
sd:	0,57	0,50	0,13	3,33	3,11	1,27
v:			7			7
t:			0,90			4,71
p:			(NS)			<0,01

S(v): Waarde van S vóór dialyse.

S(t): Waarde van S tijdens dialyse.

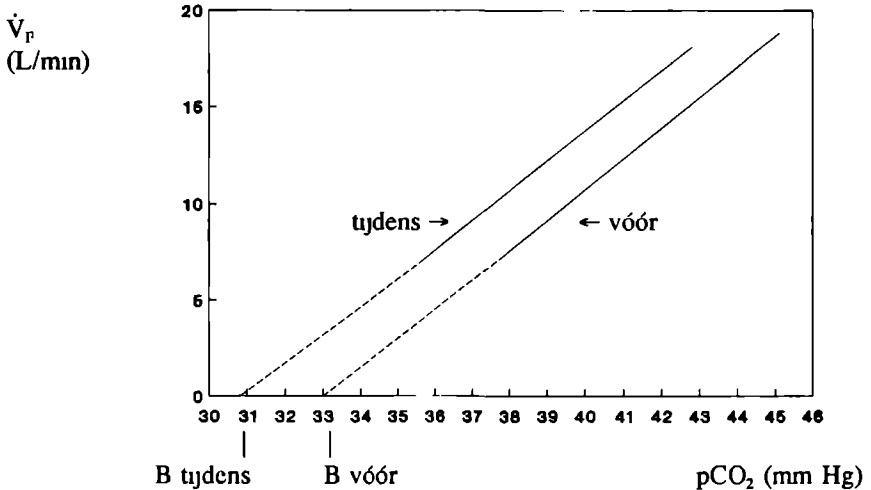
B(v): Waarde van B vóór dialyse.

B(t): Waarde van B tijdens dialyse.

Figuur 7.2 laat het resultaat in grafiekvorm zien.

Figuur 7.2

Verschuiving van de VE- $p\text{CO}_2$ -responscurve tijdens acetaathemo-dialyse.



Tijdens dialyse verandert S niet significant, wel is er een significante vermindering van B . De helling verandert dus niet terwijl de curve wel verschuift.

Hieruit kan geconcludeerd worden dat de aanwezigheid van acetaationen geen invloed heeft op de gevoeligheid van receptoren voor veranderingen van de $p\text{CO}_2$, maar dat de afname van de $p\text{CO}_2$ veroorzaakt wordt door de vermindering van de waarde van B .

Indien men er vanuit gaat dat het ademhalingsregelsysteem tot doel heeft de extracellulaire pH , en daarmee tevens de intracellulaire pH zo constant mogelijk te houden, dan is het te verwachten dat de waarde van B gecorreleerd moet zijn met de waarde van de bicarbonaatconcentratie in het bloed.

In de volgende tabel wordt een overzicht gegeven van de bicarbonaatconcentratie in het plasma en de waarde die gevonden werd voor B

Tabel 7 4 Waarden van HCO_3 en B vóór en tijdens dialyse

nr	HCO_3 (v)	B(v)	HCO_3 (t)	B(t)
1	16,8	28,4	16,2	27,1
2	22,1	31,5	20,2	27,7
3	23,4	36,4	22,7	33,0
4	18,9	32,3	18,7	30,8
5	23,5	36,6	21,3	33,5
6	18,8	29,1	18,1	27,0
7	19,2	32,6	18,8	32,7
8	24,4	36,7	23,2	34,7

HCO_3 (v) HCO_3 -concentratie vóór dialyse
 HCO_3 (t) HCO_3 -concentratie tijdens dialyse
 B(v) Waarde van B vóór dialyse
 B(t) Waarde van B tijdens dialyse

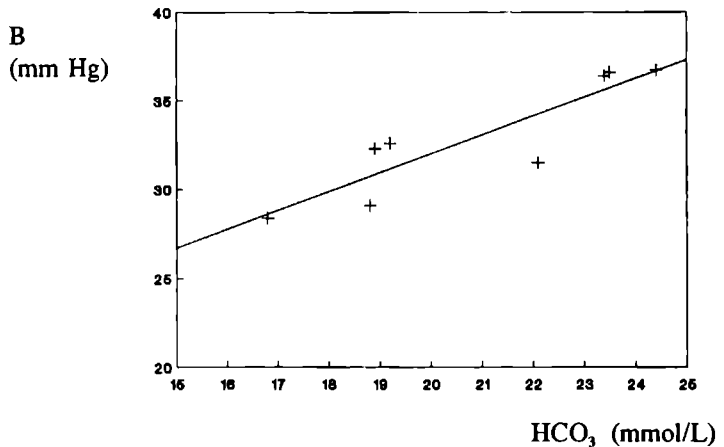
Vóór dialyse is er de volgende correlatie tussen B en de bicarbonaatconcentratie:

$$B_{(v)} = 1,06 \text{ HCO}_3^- + 10,31$$

$$r = 0,89 \quad t = 10,49 \quad v = 6 \quad p < 0,001$$

Figuur 7.3

Correlatie tussen HCO_3 en waarde van B vóór dialyse



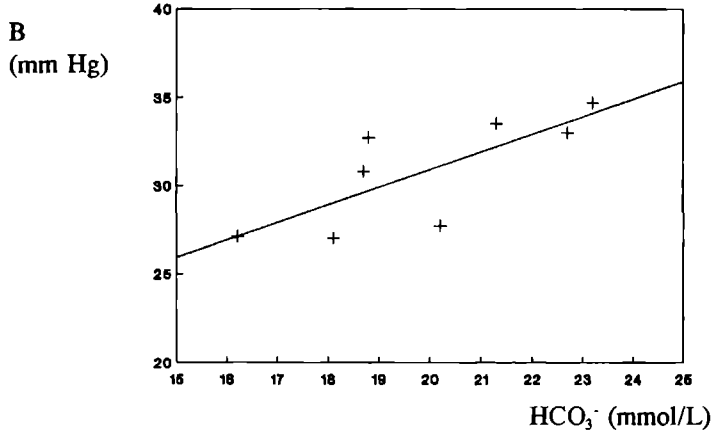
Tijdens dialyse is er eveneens een goede correlatie tussen beide waarden

$$B_{(t)} = 0,99 \text{ HCO}_3 + 11,27$$

$$r = 0,76 \quad t = 4,47 \quad v = 6 \quad p < 0,01$$

Figuur 7.4

Correlatie tussen HCO_3^- en waarde van B tijdens dialyse.



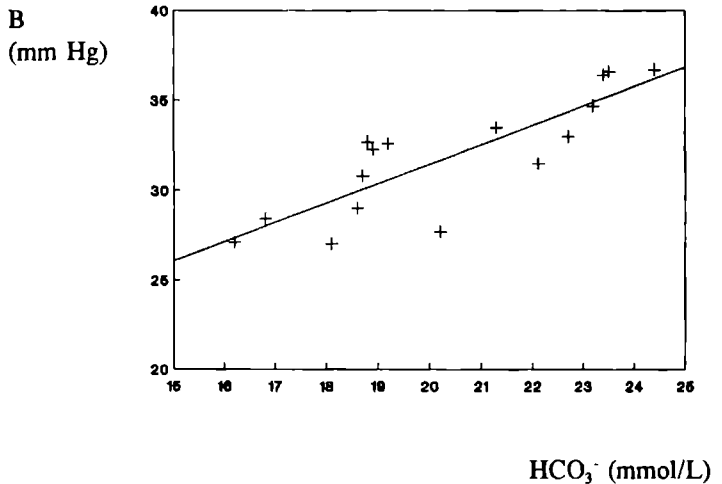
Wanneer de waarden vóór en tijdens dialyse worden samengevoegd ontstaat de volgende uitkomst:

$$B = 1,07 \cdot \text{HCO}_3^- + 10,04$$

$$r = 0,84 \quad t = 5,71 \quad v = 14 \quad p < 0,01$$

Figuur 7.5

Correlatie tussen HCO_3^- en waarde van B.



Discussie

In het bovenbeschreven experiment blijkt dat bij acetaatdialyse de helling van de \dot{V}_E - $p\text{CO}_2$ -responscurve niet, maar plaats wél verandert, waardoor de invloed van de $p\text{CO}_2$ op \dot{V}_E ook verandert. De waarde van B is gecorreleerd aan die van de plasmabicarbonaatconcentratie. Aangezien uit de literatuur bekend is dat de bicarbonaatconcentratie in de liquor cerebrosplanialis bij dialysepatiënten pas na veel langere tijd dan na 2 uur de bicarbonaatconcentratie in het plasma volgt (20,113), moet aangenomen worden dat perifere receptoren verantwoordelijk zijn voor bovenstaande daling van de \dot{V}_E en verschuiving van de responslijn

In dit geval daalde, in tegenstelling tot wat Albertini vond, de HCO_3^- -concentratie in alle gevallen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het gebruik van een membraan met een hoge dialysance bij dit experiment, waardoor de vorming van bicarbonaat uit acetaat achterblijft bij het verlies naar het badwater. Het is niet bekend welke kunstnieren door Albertini gebruikt werden.

Het is ook mogelijk dat het verschil verklaard kan worden uit de verschillende tijdstippen waarop gemeten is. In dit onderzoek gebeurde dit na twee uur, bij het onderzoek van Albertini aan het eind van de dialyse. Het is mogelijk dat het initiele bicarbonaatverlies in ons experiment na twee uur nog niet geheel gecompenseerd werd door de vorming uit acetaat.

De bevindingen in het bovenstaande onderzoek worden gesteund door de waarnemingen van Earnest e.a. (33) en Van Ypersele e.a. (138) die zowel vóór als tijdens dialyse een lineair verband vonden tussen $p\text{CO}_2$ en HCO_3^-

Conclusie

Het acetaat heeft geen invloed op de gevoeligheid van het ademhalingsregelsysteem voor veranderingen in de arteriele $p\text{CO}_2$ (waarde van S in de \dot{V}_E - $p\text{CO}_2$ -responscurve).

Bij acetaatdialyse is er wel een invloed op de drempelwaarde van het ademhalingsregelsysteem voor CO_2 (ligging van het punt B in de \dot{V}_E - $p\text{CO}_2$ -responscurve).

De waarde van B heeft een goede correlatie met de bicarbonaatconcentratie in het plasma.

De gaswisseling bij bicarbonaatdialyse

In de hierover verschenen studies bestaat er geen overeenstemming over het gedrag van de arteriele pO_2 bij patienten die gedialyseerd worden met bicarbonaat als buffer. Sommige auteurs (1,58,60,61) vinden een daling van de paO_2 , andere (42,43,55,56, 75,88) niet. Het is meestal niet duidelijk hoe en op welk tijdstip van de dialyse het bloed werd afgenomen. Ook is het niet altijd bekend wat voor membraan werd gebruikt. Vanwege de tegenspraak die hierover in de literatuur bestaat werd in het eigen centrum het gedrag van de ventilatie tijdens bicarbonaatdialyse bestudeerd.

Zoals in het vorige hoofdstuk bleek is er een correlatie tussen de ligging van de V_T - pCO_2 -responscurve en de bicarbonaatconcentratie in het bloed. Bij toename van de bicarbonaatconcentratie is het op grond hiervan te verwachten dat er hypoventilatie gaat optreden als niet gelijktijdig zoveel CO_2 uit het dialysaat gewonnen wordt dat hierdoor het effect op het ademhalingsregelsysteem wordt gecompenseerd.

Opzet van het onderzoek

Bij acht patienten werd de pH, pCO_2 , pO_2 , en HCO_3 in het arteriele bloed gemeten vóór dialyse en 4 uur na aansluiten. De bloedmonsters werden afgenomen op de in hoofdstuk 2 beschreven wijze. Tevens werd tegelijkertijd V_T bepaald door middeling van vijf metingen van V_1 gedurende telkens één minuut. De uitademingslucht van deze metingen werd opgevangen in een Douglasbag waarin de pO_2 en de pCO_2 gemeten werden. Uit de meetgegevens konden VO_2 en VCO_2 worden berekend, evenals R en $(A-a)DO_2$.

Bij alle proefpersonen werd een PAN membraan gebruikt met hoge dialysance. Tevens werd een bicarbonaatbuffer gebruikt met zowel een hoge pCO_2 als een hoog bicarbonaatgehalte (ideale samenstelling na verdunning bicarbonaat 35 mmol/L; pCO_2 167 mm Hg, pH 6.94).

De resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabellen.

8.1 \dot{V}_E , $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$ en R tijdens bicarbonaatdialyse

Tabel 8.1 \dot{V}_E (L/min) vóór en na vier uur bicarbonaatdialyse.

nr.	\dot{V}_{Ev}	sd	\dot{V}_{Et}	sd	verschil	p
1	7,36	0,42	6,15	0,38	1,21	0,001
2	6,13	0,62	4,93	0,44	1,20	0,008
3	6,97	0,53	5,99	0,57	0,98	0,023
4	6,72	0,21	6,45	0,27	0,27	(NS)
5	5,93	0,43	5,52	0,39	0,41	(NS)
6	6,60	0,37	6,10	0,50	0,50	(NS)
7	8,95	0,41	7,16	0,35	1,79	<0,001
8	7,03	0,36	6,72	0,49	0,31	(NS)
m:	6,96		6,13		0,83	
sd:	0,93		0,69		0,55	
n=8	v=7	t=4,31			p=0,004	

\dot{V}_{Ev} : Expiratoir minuutvolume (L/min) vóór bicarbonaatdialyse

\dot{V}_{Et} : Expiratoir minuutvolume (L/min) tijdens bicarbonaatdialyse

Bij alle proefpersonen daalt in deze opstelling \dot{V}_E , bij vier van de acht is deze daling significant. Gemiddeld over alle proefpersonen is er een significante daling van \dot{V}_E .

Tabel 8.2 $\dot{V}CO_2$ (mL/min) vóór en na vier uur bicarbonaatdialyse.

nr.	$\dot{V}CO_{2v}$	$\dot{V}CO_{2t}$	verschil
1	209	222	13
2	219	214	-5
3	211	220	9
4	240	245	5
5	205	201	-4
6	216	227	11
7	224	231	7
8	198	205	7
m:	215,3	220,6	5,3
sd:	12,9	14,2	6,6
n=8	v=7	t=2,31	p=0,05

$\dot{V}CO_{2v}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) vóór dialyse.

$\dot{V}CO_{2t}$: Uitgeademde CO_2 (mL/min) tijdens dialyse.

Tabel 8.3 $\dot{V}O_2$ (mL/min) vóór na vier uur bicarbonaaldialyse.

nr.	$\dot{V}O_{2v}$	$\dot{V}O_{2t}$	verschil
1	257	269	12
2	278	260	-18
3	256	260	4
4	315	309	-6
5	251	239	-12
6	254	263	9
7	278	283	5
8	239	241	2
m:	259,0	259,4	-0,4
sd:	22,9	23,4	10,8
n=8 v=7 t=0,108 p=0,93 (NS)			

$\dot{V}O_{2v}$: Ingeademde O_2 (mL/min) vóór bicarbonaaldialyse

$\dot{V}O_{2t}$: Ingeademde O_2 (mL/min) tijdens bicarbonaaldialyse

$\dot{V}CO_2$ stijgt significant met gemiddeld ongeveer 5 mL/min, $\dot{V}O_2$ verandert niet in vergelijking met de waarde vóór de dialyse.

Tabel 8.4 Waarde van R bij bicarbonaaldialyse.

nr.	R(v)	R(t)	verschil
1	0,814	0,826	0,012
2	0,789	0,823	0,034
3	0,832	0,847	0,015
4	0,763	0,791	0,028
5	0,816	0,841	0,025
6	0,850	0,865	0,015
7	0,807	0,816	0,009
8	0,828	0,852	0,024
m:	0,812	0,833	0,021
sd:	0,027	0,023	0,009
n=6 v=7 t=6,55 p<0,001			

R(v): R vóór bicarbonaaldialyse.

R(t): R na ca. 4 uur bicarbonaaldialyse.

Er is een geringe, overigens wel significante stijging van de R.

8.2 De arteriële bloedgasen en (A-a)DO₂ tijdens bicarbonaatdialyse

Tabel 8.5 De arteriële pO₂ (mm Hg) vóór en tijdens bicarbonaatdialyse.

nr.	pO ₂ (v)	pO ₂ (t)	verschil
1	93	82	11
2	86	74	12
3	94	85	9
4	82	79	3
5	88	84	4
6	92	86	6
7	100	91	9
8	90	81	9
m:	90,63	82,75	7,88
sd:	5,48	5,06	3,23
n=6 v=7 t=6,90 p<0,001			

pO₂(v): Arteriële pO₂ vóór bicarbonaatdialyse.

pO₂(t): Arteriële pO₂ na ca. 4 uur bicarbonaatdialyse.

Tabel 8.6 (A-a)DO₂ (mm Hg) vóór en tijdens bicarbonaatdialyse.

nr.	(A-a)DO ₂ (v)	(A-a)DO ₂ (t)	verschil
1	15,76	17,83	2,07
2	16,86	17,49	0,63
3	16,65	18,13	1,48
4	15,82	15,40	-0,42
5	18,49	20,01	1,51
6	18,18	21,29	3,10
7	13,22	13,05	-0,17
6	22,82	25,76	2,95
m:	17,23	18,62	1,39
sd:	2,79	3,85	1,32
n=8 v=7 t=3,00 P=0,02			

(A-a)DO₂(v): Alveolo-arterieel pO₂-verschil vóór bicarbonaatdialyse.

(A-a)DO₂(t): Alveolo-arterieel pO₂-verschil na ca. 4 uur bicarbonaatdialyse.

De waarde van (A-a)DO₂ neemt iets toe. De toename is statistisch significant.

Tabel 8.7 De arteriële $p\text{CO}_2$ (mm Hg) vóór en tijdens bicarbonaatdialyse.

nr.	$p\text{CO}_2(\text{v})$	$p\text{CO}_2(\text{t})$	verschil
1	35	43	8
2	39	50	11
3	34	41	7
4	42	46	4
5	37	40	3
6	35	38	3
7	31	39	8
8	32	38	6
m:	35,63	41,88	6,25
sd:	3,62	4,26	2,82
n=8	v=7	t=6,28	p<0,001

$p\text{CO}_2(\text{v})$: Arteriële $p\text{CO}_2$ vóór bicarbonaatdialyse.

$p\text{CO}_2(\text{t})$: Arteriële $p\text{CO}_2$ na ca. 4 uur bicarbonaatdialyse.

Er is een significante toename van de $p\text{aCO}_2$ met een gemiddelde waarde van 6,25 mm Hg tijdens de bicarbonaatdialyse.

Tabel 8.8 pH en HCO_3^- in het arteriële bloed vóór (v) en tijdens bicarbonaatdialyse (t) bicarbonaatdialyse na 4 uur.

nr.	pH_v	pH_t	verschil	$\text{HCO}_3^-_\text{v}$	$\text{HCO}_3^-_\text{t}$	verschil
1	7,37	7,43	0,06	19,6	27,6	8,0
2	7,36	7,40	0,04	21,3	29,9	8,6
3	7,39	7,46	0,07	19,9	28,2	8,3
4	7,36	7,44	0,08	22,9	30,2	7,3
5	7,34	7,46	0,12	19,3	27,5	8,2
6	7,39	7,48	0,09	20,5	27,3	6,9
7	7,34	7,41	0,07	16,2	23,9	7,7
8	7,32	7,44	0,12	15,9	24,9	9,0
gem:	7,36	7,44	0,08	19,45	27,44	7,99
sd:	0,02	0,03	0,03	2,39	2,18	0,71
v:			7			7
t:			8,21			32,19
p:			<0,001			<0,001

Zoals te verwachten stijgt tijdens bicarbonaaldialyse het bicarbonaatgehalte. Ook de pH blijkt te stijgen.

Discussie

Tegen het einde van de bicarbonaaldialyse is de HCO_3^- -concentratie in bloed fors gestegen.

De hierbij waargenomen daling van V_E is in overeenstemming met de bevindingen in hoofdstuk 7, waar bij afnemende bicarbonaatconcentratie de waarde B in de formule

$$\dot{V}_E = S (p\text{CO}_2 - B) \quad \text{daalde.}$$

De waarde R neemt significant toe met 0,021, dit is te verklaren uit een CO_2 -transport vanuit het dialysaat naar het bloed van ca. 5 mL/min, waardoor $V\text{CO}_2$ bij overigens niet veranderend metabolisme met een zelfde hoeveelheid zal toenemen bij gelijkblijvend zuurstofverbruik. Deze hoeveelheid is bij een hoge $p\text{CO}_2$ in het badwater, zoals hier het geval is, zeer goed mogelijk (hoofdstuk 4).

Uit bovenstaande tabellen blijkt dus dat in het geval van bicarbonaatbuffer in deze samenstelling, in combinatie met een membraan met een hoge dialysance, bij alle proefpersonen een daling optreedt van de $p\text{aO}_2$ na 4 uur dialyseren van gemiddeld 7,9 mm Hg. Deze daling is significant. Ze wordt niet veroorzaakt doordat het $(A-a)\text{DO}_2$ zoveel toeneemt. De toename hiervan is slechts 1,4 mm Hg zoals bij gebruik van een PAN-membraan te verwachten is (hoofdstuk 5).

Indien de gevonden gemiddelde $p\text{aCO}_2$ - en R-waarden worden ingevuld in de alveolaire zuurstofvergelijking wordt een alveolaire $p\text{AO}_2$ vóór en tijdens dialyse verwacht van resp. 107,9 en 101,6 mm Hg. Het verschil van 6,3 mm Hg wordt geheel veroorzaakt door de stijging van de $p\text{aCO}_2$.

De som van beide komt goed overeen met de gevonden daling in $p\text{aO}_2$.

Het is denkbaar dat bij gebruik van dialysevloeistoffen met een andere samenstelling, met name met lager bicarbonaatwaarden, in combinatie met een minder effectief membraan, er geen meetbare daling van V_E optreedt zoals verschillende auteurs vinden.

Conclusie

Tijdens dialyse met bicarbonaat als buffer treedt er een hypoventilatie op zoals is te verwachten door de stijging van het bicarbonaatgehalte van het bloed.

De daling van de $p\text{aO}_2$ die hierbij optreedt kan (rekening houdend met verschillen in $(A-a)\text{DO}_2$) geheel verklaard kan worden door de stijging van de $p\text{aCO}_2$ die optreedt tijdens bicarbonaaldialyse.

Samenvatting

Sedert het midden van de jaren zestig wordt chronisch intermitterende hemodialyse toegepast als nierfunctievervanging bij de terminale nierinsufficiëntie. Tijdens deze behandeling bleek bij een aantal patiënten een daling van de paO_2 op te treden. Deze werd aanvankelijk waargenomen bij dialysebehandelingen waarbij acetaat als buffer werd gebruikt in het dialysaat. Ze werd verklaard doordat, als gevolg van verlies van CO_2 naar het dialysaat minder CO_2 wordt uitgedemd en, in vergelijking met de situatie vóór dialyse, hypoventilatie optreedt. Tevens daalde de respiratory exchange ratio R. Door substitutie van deze waarde in de alveolaire zuurstofvergelijking

$$paO_2 = F_1O_2 \cdot (PB - pH_2O) - paCO_2 \cdot \left(F_1O_2 + \frac{1 - F_1O_2}{R} \right)$$

daalt de paO_2 met als gevolg een daling van de paO_2 .

Bij de later op grote schaal ingevoerde dialysebehandeling met bicarbonaat als buffer, waarbij dit verlies van CO_2 naar het badwater niet kan optreden, werd zo'n daling van de paO_2 door sommige auteurs niet, door andere echter wél waargenomen.

Het geheel werd nog gecompliceerder toen er, naast de aanvankelijk gebruikte kunstnieren met cuprophaanmembranen, die weinig biocompatibel zijn, kunstnieren met meer biocompatibele membranen werden ingevoerd zoals polyacrylonitrilmembranen (PAN). Hierbij werd door sommige auteurs een extra afname van de paO_2 gevonden welke zou berusten op een toename van het (A-a) DO_2 indien cuprophaan werd gebruikt, terwijl deze niet optrad bij het gebruik van de meer biocompatibele membranen. Anderen vonden deze toename echter weer niet.

In de literatuur bestond eigenlijk alleen maar duidelijk overeenstemming over de daling van de paO_2 tijdens dialyse met acetaat als buffer.

Mogelijk kan een verklaring voor de tegengestelde resultaten gevonden worden in de wijze van bemonstering voor de bloedgasanalyse.

In de diverse studies was vaak niet aangegeven op welke wijze het arteriële bloed voor de gasanalyse was verkregen.

Daar waar dit wel was vermeld werd het afgenomen uit de arteriële lijn van de kunstnier. Vermoedelijk is dit meestal het geval geweest. Hierbij kunnen door de bij vele patiënten optredende recirculatie (waarbij een gedeelte van het in de kunstnier van samenstelling veranderde bloed weer in de arteriële lijn terechtkomt) aanzienlijke fouten ontstaan, met name in de $paCO_2$ (hoofdstuk 1).

De waarden van de met behulp hiervan berekende grootheden zoals het (A-a) DO_2 zijn in dat geval onbetrouwbaar. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de tegenstrijdige

resultaten van bijvoorbeeld de experimenten met membranen met verschillen in biocompatibiliteit, waar het al dan niet veranderen van het alveolo-arteriele pO_2 -verschil een belangrijk gegeven is

Omdat het niet verantwoord wordt geacht bij patiënten ten behoeve van experimenten herhaalde arteriepuncties te doen werd gezocht naar een methode om toch de arteriele kant van de shunt voor bloedafname te kunnen gebruiken. Het bleek dat dit mogelijk was als tijdens de bemonstering de bloedstroom van en naar de kunstnier wordt onderbroken, zodat er geen recirculatie kan optreden. De bloedgaswaarden die werden gevonden in het bloed dat werd verkregen via een permanent cathetertje dat aangebracht was aan de arteriele kant van de shunt, stemden zeer goed overeen met die uit een perifere arterie. Op deze wijze kan dus een foutenbron worden geëlimineerd (hoofdstuk 2)

Aangezien door verschillende auteurs wordt gesteld dat het transport van CO_2 door de kunstniermembraan de belangrijkste factor is voor de tijdens hemodialyse optredende hypoxemie, werd dit transport bestudeerd bij drie momenteel in ons centrum voorhanden zijnde methoden van nierfunctievervanging, te weten

- acetaathemodialyse
- bicarbonaathemodialyse
- hemodiafiltratie met acetaat als buffer en lactaat in de substitutievloeistof (hoofdstuk 3)

Hierbij bleek dat bij acetaaldialyse en hemodiafiltratie het transport van CO_2 naar het badwater hoofdzakelijk plaatsvindt in de vorm van bicarbonaat waarbij de pH van het bloed na passage door de kunstnier niet veranderd is. Er is in het bloed dat uit de kunstnier komt in feite dus sprake van een gecompenseerde verstoring van het zuur-base evenwicht. Er lijkt dus geen aanleiding te bestaan om een respiratoir regulatiemechanisme te activeren.

Bij de bicarbonaaldialyse is er een transport van bicarbonaat en CO_2 naar het bloed, waarbij de pH van het bloed wel verandert. In welke richting deze verandering gaat hangt af van de samenstelling van het dialysaat die zeer variabel kan zijn. Het is denkbaar dat hierbij een respiratoir compensatiemechanisme optreedt.

Zoals boven reeds vermeld is het niet te verwachten dat er een verandering van de ademhaling optreedt bij acetaaldialyse als gevolg van pH-veranderingen. Tevens kan berekend worden dat de hoeveelheid bicarbonaat die naar het badwater wordt verloren ongeveer gecompenseerd wordt door de hoeveelheid die door het metabolisme van het uit het badwater ingestroomde acetaat wordt gewonnen. Mogelijk wordt ze zelfs overtroffen door de winst. Dit kan dus ook niet de verklaring zijn voor de verminderde CO_2 -uitademing die tijdens acetaaldialyse bestaat in vergelijking met die vóór de dialyse.

Het bleek dat de hoeveelheid CO_2 die uitgeademd werd in aanwezigheid van acetaationen, zowel tijdens dialyse (waarbij bicarbonaat naar het badwater wordt verloren) als zonder dialyse hetzelfde was, en kleiner dan vóór de dialyse (hoofdstuk 4). Hiermee is dus duidelijk dat de aanwezigheid van het acetaation van belang is en niet het verlies van het bicarbonaat.

Het verschil in uitgeademde hoeveelheid CO₂ kan alleen maar verklaard worden als aangenomen wordt dat tijdens de acetaaldialyse het metabolisme van acetaat voorrang krijgt op dat van andere energieleveranciers (bijv glucose). Hierbij wordt acetaat omgezet in bicarbonaat, waarbij per mol gebruikte O₂ 0,5 mol CO₂ gevormd wordt en waarbij tevens 840 kilojoules energie vrijkomt. Het RQ van deze reactie is dus 0,5 hetgeen lager is dan de 1,0 bij verbranding van glucose en de 0,7 bij vetverbranding. Inderdaad wordt tijdens acetaaldialyse een respiratoir quotient gemeten van ca. 0,65 in tegenstelling tot ca. 0,82 vóór dialyse.

In dit experiment daalde de gemiddelde waarde van V_E niet, wél bij enkele individuele patiënten. De verminderde CO₂ productie wordt dus niet altijd gecompenseerd door een relatieve hypoventilatie in vergelijking met de uitgangssituatie. De pO₂-daling die optreedt kan in een aantal gevallen naast een eventuele toename van (A-a)DO₂, geheel verklaard worden uit een verandering van de pAO₂ door de vermindering van R zoals blijkt bij substitutie in de alveolaire zuurstofvergelijking.

De daling in R bleek, zoals te verwachten was ook op te treden bij hemodiafiltratie, waarbij als buffers acetaat- en lactaationen werden gebruikt (hoofdstuk 6). Hierbij daalde eveneens de pAO₂ in overeenstemming met de verwachting.

In hoofdstuk 5 wordt het (A-a)DO₂ tijdens dialyse met een slecht en goed biocompatibel membraan met elkaar vergeleken (cuprophaan en polyacrylonitril). Het bloed werd op de bovenbeschreven wijze via een permanent cathetertje uit de arteriele zijde van de shunt verkregen. Er kon worden aangetoond dat bij slechte biocompatibiliteit het (A-a)DO₂ meer toeneemt dan bij een goede biocompatibiliteit. Ook zijn er aanwijzingen dat de aanvankelijke stijging aan het einde van de dialyse weer minder wordt in het geval dat een cuprophaanmembraan gebruikt wordt, hetgeen een toename van biocompatibiliteit suggereert, mogelijk door coating met plasmaerwitten.

Tevens bleek in dit experiment de paCO₂ in bij gebruik van acetaat als buffer (evenals overgens bij hemodiafiltratie) na ca. 1 uur significant lager te zijn dan vóór dialyse.

Door de V_F-paCO₂-responscurve voor en tijdens acetaaldialyse te bepalen (hoofdstuk 7) kon worden aangetoond dat de aanwezigheid van acetaationen geen invloed heeft op de gevoeligheid van receptoren voor veranderingen in de paCO₂. Het verband tussen V_E en pCO₂ kan worden gegeven door de formule

$$V_E = S (paCO_2 - B)$$

Hierbij geeft S de gevoeligheid voor veranderingen van de paCO₂ aan en B (de paCO₂ waarbij de ademhaling theoretisch ophoudt) de drempelwaarde.

Het bleek dus dat tijdens acetaaldialyse S niet veranderde terwijl B daalde. Er is correlatie tussen de waarde van B en de tijdens dialyse gevonden concentratie van het bicarbonaat.

Dit suggereert een resetting van het regelsysteem door een verlaging van het bicarbonaatgehalte van het bloed, die in dit experiment in alle gevallen optrad tijdens de dialyse. Vermoedelijk betreft het hier de gevoeligheid van de *perifere* chemoreceptoren aangezien bekend is dat de centrale receptoren langere tijd nodig hebben om de te reageren op een verandering van het plasmabicarbonaat dan de duur van de dialyse.

Vanwege de tegenstrijdige waarnemingen over het gedrag van de paO_2 tijdens bicarbonaatdialyse werden ook hier \dot{V}_L , bicarbonaat, paO_2 , $paCO_2$ en R gemeten vóór en tijdens dialyse (hoofdstuk 8). Er werd gebruik gemaakt van een kunstnier met een hoge doorlaatbaarheid en een dialysaat met een hoog bicarbonaatgehalte, zodat bij alle patiënten pH en bicarbonaat steeg. Hierbij bleken V_L en paO_2 af te nemen. De $paCO_2$ steeg terwijl de waarde van R zeer licht toenam.

Onder deze condities blijkt dus bij bicarbonaatdialyse een paO_2 -daling op te treden die nu wél veroorzaakt wordt door een hypoventilatie in vergelijking met de uitgangssituatie waarbij een stijging van de $paCO_2$ optreedt die verantwoordelijk is voor de afname van de paO_2 .

Tevens is de daling van de \dot{V}_F bij een stijgende $paCO_2$ in overeenstemming met een verschuiving van de \dot{V}_E - $paCO_2$ -responscurve naar rechts door de toename van het bicarbonaat

Conclusie

Bloed dat is afgenomen uit de arteriele lijn van de kunstnier is niet zonder meer geschikt voor bloedgasanalyse

De tijdens kunstnierbehandeling met acetaatbevattende buffers optredende hypoxemie wordt veroorzaakt door verminderde uitademing van CO_2 , en daarmee de verlaging van de respiratory exchange ratio (R), die ontstaat door het metabolisme van acetaationen dat een lage RQ heeft (0,5) en in het geval van hemodiafiltratie ook van lactaationen (RQ 0,67).

Hierbij treedt niet noodzakelijkerwijs hypoventilatie op.

Verlies van CO_2 naar het dialysaat is niet verantwoordelijk voor de verminderde $\dot{V}CO_2$ die gevonden wordt tijdens acetaathemodialyse en acetaathemodiafiltratie.

Tijdens dialyse met bicarbonaatbevattend badwater komt evencens een hypoxemie voor. Deze wordt wel veroorzaakt door een verminderde ventilatie gepaard gaande met een stijging van de $paCO_2$.

Tijdens acetaatdialyse verschuift de \dot{V}_L - $paCO_2$ -curve terwijl de steilheid van deze curve niet verandert. De correlatie tussen de waarde van het bicarbonaatgehalte van het bloed en de ligging van de curve suggereert dat deze verschuiving veroorzaakt wordt door de verandering van het bicarbonaatgehalte.

De door verschillende auteurs waargenomen verandering van $(A-a)DO_2$ kan worden bevestigd indien gebruik gemaakt wordt van een betrouwbare techniek van bemonstering.

Summary

In the sixties chronic intermittent hemodialysis was first used as a kidney function replacement for end stage renal disease (ESRD). During this therapy it occurred that in a number of patients the paO_2 levels decreased. This was originally discovered during dialysis where acetate was used as the buffer in the dialysate. The explanation given was that, as a result of the loss of CO_2 to the dialysate, less CO_2 would be exhaled and, in comparison with the situation before dialysis, hypoventilation would occur. Concurrently, the respiratory exchange ratio R also decreased. By substituting this value in the equation for alveolar oxygen:

$$\text{pAO}_2 = \text{F}_1\text{O}_2 \cdot (\text{pB} - \text{pH}_2\text{O}) - \text{paCO}_2 \cdot \left(\text{F}_1\text{O}_2 + \frac{1 - \text{F}_1\text{O}_2}{R} \right)$$

the pAO_2 value decreased; with, as a result, a reduction in the paO_2 .

Later, where dialysis therapy employing bicarbonate as the buffer was used, the loss in CO_2 could not occur. The reduction in the paO_2 however, was recorded by some authors but not by others.

The situation was made more complicated when, next to the originally used artificial kidneys incorporating cupropane membranes, which are not very biocompatible, artificial kidneys were introduced which used more biocompatible membranes such as polyacrylonitril (PAN). This is the reason why some authors found an extra decrease in the arterial alveolar paO_2 which was caused by an increase in the $(\text{A-a})\text{DO}_2$ in the cases where cupropane was used. This did not occur by the use of more biocompatible membranes. Others did not find this decrease.

In the medical literature however, the only consensus of opinion exists on the point that a decrease occurs in the paO_2 during dialysis when acetate is used as a buffer.

The possible explanation for the apparent different results can be found in the way in which the samples were obtained for blood-gas analysis.

In the various studies described, it was often not recorded exactly in which manner the arterial blood for gas analysis was obtained. Where this was described, the blood was taken from the arterial line during dialysis. It may be presumed that this was the normal practice. Here, in many patients, a portion of the newly processed blood from the dialysis machine is returned to the arterial line (recirculation). This can cause considerable errors to occur, especially in the level of the paCO_2 , (see chapter 1).

The values of such parameters as $(\text{A-a})\text{DO}_2$ are here untrustworthy. This could be an explanation for the different results obtained from experiments with membranes with

different biocompatibility characteristics, where the change in the arterial-alveolar pO_2 -difference plays an important role

As it is not considered correct simply for the sake of experiment to perform repeated arterial punctures, a method was sought whereby arterial blood could still safely be obtained from the shunt. This appeared in fact to be possible by interrupting the blood stream during dialysis such that no recirculating blood could contaminate the sample. The blood-gas values so obtained from a permanent catheter placed in the arterial side of the shunt were found to be in good agreement with those obtained from a peripheral artery. In this way it is possible to eliminate the experimental error, (see chapter 2)

Due to the fact that many different authors have concluded that the transport of CO_2 through the membrane is the most important factor for the hypoxemia occurring during hemodialysis it was decided to study this transport in three different methods of renal function replacement currently in use in our hospital, namely

- acetate hemodialysis,
- bicarbonate hemodialysis,
- hemodiafiltration using acetate as buffer and lactate in the substitution fluid, (see chapter 3)

Here, it became obvious that using acetate dialysis and hemodiafiltration, the transport of CO_2 to the bathing solution, occurred primarily in the form of bicarbonate whereby the pH of the blood after passing the kidney machine remained unchanged. There is in effect in the blood leaving the kidney a compensation for the perturbation of the acidity balance. There appeared thus to be no reason why a respiratory regulatory mechanism should be activated.

In the case of bicarbonate dialysis, there is a transport of CO_2 to the blood whereby the pH is affected. The direction in which this change occurs depends upon the composition of the bathing fluid, a parameter which can vary considerably. It is possible here, that a respiratory compensation mechanism is still operating.

As has already been explained, it is not expected that a change in respiration will occur during acetate dialysis as a result of any pH variation. Actually it can be shown that the amount of bicarbonate that is lost to the water is approximately compensated for by the metabolism of the acetate which is extracted from the bath water. Possibly there is even an overcompensation effect. This of course, can not be the explanation for the reduced CO_2 exspiration which exists during acetate dialysis in comparison with that before.

Bicarbonate is lost to the bath water. Yet it would appear that the amount of CO_2 expired in the presence of acetate ions is the same during dialysis, with a loss of CO_2 to the dialysate, as without dialysis when there is no loss of CO_2 . The CO_2 expired however, was less than that before dialysis, (see chapter 4). Here it is obvious that the *presence* of the acetate ions is important and not the *loss of CO_2* .

The difference in the expired CO_2 can only be explained if one assumes that during the acetate dialysis the metabolism for acetate has the highest priority above that of

other energy sources, (i.e. glucose). Here, acetate is converted to bicarbonate, whereby 1,0 mol of O₂ was used whilst 0,5 mol of CO₂ was given off, producing 840 kilojoules of reaction energy. The respiratory quotient (RQ) of this proces is thus 0,5. This is lower than that released by oxydising either glucose (1,0), or fat (0,7). Indeed a respiratory quotient of 0,65 is measured during acetate dialysis as opposed to that of 0,82 before dialysis.

In this experiment, although the \dot{V}_E decreased in some patients, the average \dot{V}_E did not. The reduced CO₂ production was thus not always compensated for by a relative hypoventilation in comparison with the starting situation. The pO₂ reduction which occurred in a number of cases, apart from an occasional increase in the (A-a)DO₂, can be completely explained by the change in the pAO₂ through the reduction in the value of R. This became apparent by substitution in the alveolar oxygen equation. The reduction in R appeared, as was to be expected to occur during hemodialysis, where buffers such as acetate and lactate ions were used, (see chapter 6). Here the paO₂ also decreased in accordance with expectation.

In chapter 5, the (A-a)DO₂ values recorded during dialysis with a bad (cuprophane), and a good (polyacrylonitril) biocompatible membrane are compared. The blood was obtained in the manner described above, via a permanent catheter from the arterial side of the shunt. It could be shown that with bad biocompatibility the (A-a)DO₂ increased more than with good biocompatibility. Also, there are indications that the original increase at the end of dialysis decreases again in the situations where a cuprophane membrane was used. This suggests an increase in biocompatibility, probably due to a coating with protein.

Actually it appeared in this experiment when acetate was used as the buffer, (as is normal by hemodiafiltration), that after about 1 hour there occurred a significant decrease in the paCO₂ compared to that before dialysis.

By calculating the \dot{V}_E -paCO₂ response curve before and during acetate dialysis, (see chapter 7), it can be shown that the presence of acetate ions has no influence upon the sensitivity of the receptors for changes in the paCO₂. The relationship between the parameters \dot{V}_E and paCO₂ can be obtained using the formula:

$$\dot{V}_E = S \cdot (paCO_2 - B)$$

where S is the sensitivity for changes in the paCO₂, and B represents the threshold.

It appears that during acetate dialysis the value of S does not change, whilst the value of B decreases. There is a positive correlation between the value of B and the concentration of the bicarbonate recorded during dialysis.

This suggests a resetting of the respiratory regulatory mechanisms, triggered by the reduction in the blood bicarbonate concentration, which occurred in all cases in this experiment during dialysis. This is probably due to the sensitivity of the *periferal* chemoreceptors, since it is known that the central receptors require a time period,

which is longer than the duration of the dialysis, before they react to a change in the plasma bicarbonate concentration.

Due to the contradictory observations concerning the behaviour of the paO_2 during bicarbonate dialysis we measured also the values of \dot{V}_E , bicarbonate, paO_2 , $paCO_2$, and R, before, during and after dialysis. Use was made of an artificial kidney where the dialysance was high, and a dialysis fluid with a high bicarbonate level, such that the pH and bicarbonate increased in all patients. Here it appeared that the \dot{V}_E and the paO_2 decreased. The $paCO_2$ increased while the value of R showed only a slight increase.

Under these conditions with a bicarbonate dialysis a reduction in the paO_2 was observed, which in this case must be caused by hypoventilation.

Actually, the decrease in the \dot{V}_E with an increase in the $paCO_2$ is in accordance with a shift to the right of the \dot{V}_E - $paCO_2$ response curve due to an increase in the bicarbonate concentration.

Conclusion

Blood that is obtained from the arterial line may not be used for bloodgas analysis without the precautions being taken as described in chapter 2.

The hypoxemia occurring during therapy using a kidney machine with acetate buffers is caused by a reduction in the expiration of CO_2 , and consequently in the reduction of the respiratory exchange ratio R. This is caused by the metabolism of acetate ions which have a low RQ of (0,5), and in the situation of hemodiafiltration also by the lactate ions, (RQ 0,67).

Here however, hypoventilation does not necessarily occur.

During dialysis using bicarbonate as the bath fluid, hypoxemia also occurred. This was caused by a reduced ventilation together with an increase of the $paCO_2$.

During acetate dialysis, the \dot{V}_E - $paCO_2$ curve was displaced parallel to itself, whilst the slope remained the same. The positive correlation between the blood bicarbonate concentration and the position of the curve suggests that this displacement is caused by the variation in the bicarbonate level.

The observation differences from the various authors for the parameters (A-a) DO_2 can be confirmed if use is made of a trustworthy technique for obtaining samples.

Geraadpleegde literatuur

- 1 Abu-Hamdan D K , Desai S G , Mahajan S K e a
Hypoxemia during hemodialysis using acetate versus bicarbonate dialysate
Am J Nephrol ,4,248-253,1984
- 2 Ahmad S , Pagel M , Shen F , Vizzo J , Scribner B H
Effects of oxygen administration on the manifestations of acetate intolerance in dialysis patients
Am J Nephrol ,2,256-260,1982
- 3 Ahmad S , Pagel M , Vizzo J , Scribner B H
Effect of the normalization of acid-base balance on postdialysis plasma bicarbonate
Trans ASAIO,26,318-322,1980
- 4 Aizawa I , Ohmori T , Imai K , Nara Y , Matsuoka M , Hirasa Y
Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system
Clin Nephrol ,8(no 5),477-480,1977
- 5 Albertini von B , Kirpalani A , Goldstein M , Glabman S , Bosch J
Changes in pCO₂ during and after hemodialysis
Proc Dial Transpl Forum,199-201,1976
- 6 Aljama P , Garin J M , Torres A , Martin Malo A , e a
Hemodialysis leucopenia as an index of membrane biocompatibility
Contr Nephrol ,37,129-133,1984
- 7 Aurigemma N M , Feldman N T , Gottlieb M , Ingram R H , Lazarus J M , Lowrie E G
Arterial oxygenation during hemodialysis
NEJM,297(no 16),871-873,1977
- 8 Beasley C R W , Neale T J
Comparison of blood gas and pH values obtained from arteriovenous fistulae and femoral arteries in chronic hemodialysis patients
Clin Nephrol ,23(no 4),184-188,1985
- 9 Bischel M D , Scoles B G , Mohler J G
Evidence for pulmonary microembolization during hemodialysis
Chest,67,335-337,1975
- 10 Blanchet F , Kanfer A , Cramer E , e a
Relative contribution of intrinsic lung dysfunction and hypoventilation to hypoxemia during hemodialysis
Kidney Int ,26,430-435,1984

- 11 Blanchet F., Kanfer A., Cramer E., e.a.
Relative contribution of intrinsic lung dysfunction and hypoventilation to hypoxemia during hemodialysis.
Kidney Int.;26;430-435;1984
- 12 Blumberg A., Marti H.R.
Mechanisms of postdialysis hyperventilation in patients with chronic renal insufficiency.
Clin. Nephrol.;5(no 3);119-122;1976
- 13 Bosch J.B., Albertini B., Glabman S.
Hypoxemia during hemodialysis.
West. Dial. Trans. Soc. Proc.;80;1976
- 14 Brad Burns C., Scheinhorn D.J.
Hypoxemia during hemodialysis.
Arch. Intern. Med.;142;1350-1353;1982
- 15 Brauthar N., Shimaberger J.H., Miller J.H. e.a.
Hemodialysis hypoxemia: Evaluation of mechanism utilizing sequential ultrafiltration-dialysis.
Nephron;26;96-99;1980
- 16 Brenner and Rector
The Kidney;2450-2465;1986
- 17 Carlon G.C., Campfield P.B., Goldiner P.L., Turnbull A.D.
Hypoxemia during hemodialysis.
Crit. Care Med.;7(no 11);497-499;1979
- 18 Chang B.S., Garella S.
Complete extracorporeal removal of metabolic carbon dioxide by alkali administration and dialysis in apneu.
Int. J. Artif. Organs;6;295-298;1983
- 19 Cohn M.A., Rao A.S.V., Broudy M., Birch S., Watson H., Atkins N., Davis B., Stott F.D., Sackner M.A.
The respiratory inductive plethysmograph: a new non-invasive monitor of respiration.
Bull. Eur. Physiopath. Resp.;18;634-658;1982
- 20 Cowie J., Lambie A.T., Robson J.S
The influence of the extracorporeal dialysis on the acid-base composition of blood and cerebrospinal fluid.
Clin. Sci.;23;397-404;1962
- 21 Craddock P.R., Fehr J., Brigham K.L., Kronenberg R.S., Jacob H.S.
Complement and leucocyte mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis.
NEJM;296;769-774;1977
- 22 Craddock P.R., Fehr J., Dalmaso A.P., Brigham K.L., Jacobs H.S.
Hemodialysis leukopenia.
J. Clin. Invest.;59;879-881;1977

- 23 Cropp G.J.A., Comroe J.H.
Role of mixed venous blood pCO₂ in respiratory control.
J. Appl. Physiol.;16(no 6);1029-1033;1961
- 24 Cunningham D.J.C. et al
Samson Wright's Applied Physiology;189-191;1975
- 25 De Backer W.A.
Studies on the chemical regulation of breathing in man.
Proefschrift 1988
- 26 De Backer W.A., Heyrman R.M., Wittesaele W.M., Van Waelegheem J.P., Vermeire P.A.,
De Broe M.E.
Hypoventilation as a cause of hypoxemia during hemodialysis.
Bull. Eur. Physiopath. Resp.;22;883;1986
- 27 De Backer W.A., Heyrman R.M., Wittesaele W.M., Van Waelegheem J.P., Vermeire P.A.,
De Broe M.E.
Ventilation and breathing patterns during hemodialysis induced carbondioxide unloading.
Am. Rev. Respir. Dis.;136(2);406-410;aug 1987
- 28 De Backer W.A., Verpooten G.A., Borgonjon D.J., Vermeire P.A.,Lins R.R., De Broe M.E.
Hypoxemia during hemodialysis: Effects of different membranes and dialysate compositions.
Kidney Int.;23;738-743;1983
- 29 Bouffard Y., Viale J.P., Annat G., Guillaume C., Percival C., Bertrand O., Motin J.
Pulmonary gas exchange during hemodialysis.
Kidney Int.;30(6);920-923;1986
- 30 De Broe M.E., De Backer W.A.
Pathophysiology of hemodialysis-associated hypoxemia.
Adv. Nephrol.;18;297-315;1989
- 31 Dolan M.J., Whipp B.J., Davidson W.P. e.a.
Hypopnea associated with acetate hemodialysis: Carbondioxide-flow-dependent ventilation.
NEJM;305;72-75;1981
- 32 Dumler F., Levin N.W.
Leukopenia and hypoxemia. Unrelated effects of hemodialysis.
Arch. Intern. Med.;139;1103-1106;1979
- 33 Earnest D.L., Sadler J.H., Ingram R.H., Macon E.J.
Acid base balance in chronic hemodialysis.
Trans. ASAIO;14;434-437;1968
- 34 Egger U., Blumberg A., Marti H.R.
Acid-base balance and oxygen affinity of hemoglobin in patients on maintainance dialysis.
Clin. Nephrol.;1(no 2);70-75;1973

- 35 Eiser A.R.
Pulmonary gas exchange during hemodialysis and peritoneal dialysis: Interaction between respiration and metabolism.
Am J. Kidney. Dis.;6(no 3);131-142;1985
- 36 Eiser A.R., Jayamanne D., Koksong E. e.a.
Contrasting alterations in oxygen consumption and respiratory quotient during acetate and bicarbonate hemodialysis.
Kidney Int.;19;145;1981
- 37 Fairschter R.D., Vaziri N.D., Wilson A.F., Fugl-Meyer A.R.
Respiratory physiology before and after hemodialysis in chronic renal failure patients.
Am. J. Med. Sci.;278;11-18;1979
- 38 Faro S., Stabile C., Lopes dos Santos M., Romaldini H., Ratto O.R.
Central venous blood composition and the pulmonary ventilation during hemodialysis.
Nephron;41(1);45-49;1985
- 39 Fawcett S., Hoenich N.A., Laker M.F., Schorr W., Ward M.K., Kerr D.N.
Hemodialysis induced respiratory changes.
Nephrol. Dial. Transplant.;2(3);161-168;1987
- 40 Fawcett S., Hoenich N.A., Woffindin C., Ward M.K.
Influence of high permeability synthetic membranes on gasexchange and lung function during hemodialysis.
Contr. Nephrol.;46;83-91;1985
- 41 Fischbach M., Hamel G., Meunier Carus J. e.a.
Acetate hemodialysis in children: Carbon dioxide removal with or without hypoxemia if high permeable membrane is used.
Nephron;42;185-186;1986
- 42 Fournier G., Gaillard J.L., Man N.K.
Prevention de l'hypoxemie arterielle a l'aide de dialysat au bicarbonate.
J. Urol. Nephrol.;85;863-868;1979
- 43 Fournier G., Gaillard J.L., Thireau P., Man N.K.
Bicarbonate dialysis: comparative study of its long-term effects.
Nephrologie.;4;238-241;1983
- 44 Francos G.C., Besarab A., Burke J.F., Peters J., Tahamont M.V., Gee M.H., Flynn J.T.
Dialysis induced hypoxemia: Membrane dependent and membrane independent causes.
Am. J. Kidney. Dis.;5(no 3);191-198;1985
- 45 Garella S., Chang B.S.
Hemodialysis associated hypoxemia.
Am. J. Nephrol.;4;273-279;1984
- 46 Gerlag P.G.G.
Vergelijkend onderzoek naar hypotensie en klachten tijdens acetaat hemodialyse, bicarbonaat-hemodialyse en hemofiltratie.
Medisch Journaal;35-38;1986

- 47 Go I H , Schuurmans M M J , Hilgers A
A comparison of the quality of chronic hemodialysis with acetate versus bicarbonate
Abstracts EDTA,120,1983
- 48 Gonzalez F M , Pearson J E , Garbus S B , Holbert R D
On the effect of acetate during dialysis
Trans ASAIO,20,169-174,1974
- 49 Graefe U
Hemodynamic and metabolic aspects of bicarbonate dialysis
Nephrologie ,4,225-227,1983
- 50 Greco E C , Fordyce W E , Gonzalez F , Reischl P , Grodins F
Respiratory responses to intravenous and intrapulmonary CO₂ in awake dogs
J Physiol ,109-114,1978
- 51 Gunnerson B , Asaba H , Kibus A e a
Fibrin deposition in disposable dialyzers before and after reuse
Clin Nephrol ,12,117-121,1979
- 52 Guz A
Regulation of respiration in man
J Physiol ,303-319,1975
- 53 Habte B , Carter R , Shamebo M , Veicht J , Boulton Jones J M
Dialysis induced hypoxemia
Clin Nephrol ,10(no 3),120-125,1982
- 54 Hakim R M , Lowrie E G
Effect of dialyzer reuse on leukopenia,hypoxemia and total hemolytic complement system
Trans ASAIO,26,159-164,1980
- 55 Hakim R M , Pontzer M A , Tilton D , Lazarus J M , Gottlieb M N
Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients
Kidney Int ,28(3),535-540,1985
- 56 Hampl H , Mahiout A ,Kessel M
Acid base values, hypoxemia in diabetic patients on acetate and bicarbonate dialysis
Trans ASAIO,30,55-59,1984
- 57 Hartitzsch von B , Eaton J W , Buselmeier T J , Kjellstrand C M
Dialysis disequilibrium A manifestation of impaired tissue oxygenation
Trans ASAIO,20,373-376,1974
- 58 Henrich L W , Woodart T D , Meyer B D , Chappell T R , Rubin L J
High sodium bicarbonate and acetate dialysis double blind crossover comparison of hemodynamic and ventilatory effects
Kidney Int ,24,240-245,1983
- 59 Henrich W L
Hemodynamic instability during hemodialysis
Kidney Int ,30,605-612,1986

- 60 Hunt J M , Cappell T R , Henrich W L e a
Gas exchange during dialysis Contrasting mechanisms contributing to a comparable alteration
with acetate and bicarbonate buffers
Am J Med ,77,255-260,1984
- 661 Hunt J M , Rubin L J , Chappell T R , Henrich W L
Acetate and bicarbonate hemodialysis cause equivalent hypoxia by different mechanisms
Abstracts EDTA,185,1985
- 62 Igarashi H , Kioi S , Fumitake G e a
Physiologic approach to dialysis induced hypoxemia
Nephron,41,62-69,1985
- 63 Ikeda T , Hirasawa Y
Effect of acetate upon arterial gases
Journal of dialysis,3,135-141,1979
- 64 Jacob A I , Gavellas G , Zarco R , Perez G , Bourgoignie J J
Leukopenia, hypoxia and complement function with different hemodialysis membranes
Kidney Int ,18,505-509,1980
- 65 Johnson N R , Bischel M D , Boylen C T e a
Hypoxia and hyperventilation in chronic hemodialysis
Clin Res ,19 (abstr),145,1974
- 66 Jones R H , Broadfield B , Parsons V
Arterial hypoxemia during hemodialysis for acute renal failure in mechanically ventilated
patients
Clin Nephrol ,14,18-22,1980
- 67 Kaplow L S , Groffinet J A
Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis
JAMA,203,1135-1137,1968
- 68 Kirkendol P L , Pearson J E , Bower J D , Holbert R D
Myocardial depressant effects of sodium acetate
Cardiov Res ,12,127-136,1978
- 69 Kirkendol P L , Robie N W , Gonzalez F M , Devia C J
Cardiac and vascular effects of infused sodium acetate in dogs
Trans ASAIO,24,714-718,1978
- 70 Kishimoto T , Yamamoto K , Yamamoto T , Mizutani Y , Horiuchi N , Hirata S ,
Yamagami S
Acetate intolerance in hemodialysis
Trans ASAIO,29,402-405,1983
- 71 Kolobow YT , Gattinoni L , Tomlinson T A , Pierce J E
Control of breathing using an extracorporeal membrane lung
Anaesthesiology,46,138-141,1977

- 72 Kramer Seitz M
Acid-base changes in hemodialysis and peritoneal dialysis
Journal of medical technology,1(no 2),118-123,1984
- 73 Kraut J , Gafter U , Brautbar N , Miller J , Shinaberger J
Prevention of hypoxemia during dialysis by the use of sequential isolated ultrafiltration-diffusion dialysis with bicarbonate dialysate
Clin Nephrol ,15(no 4),181-184,1981
- 74 Kraut J A , Gafter U , Miller J H e a
Prevention of hypoxemia by use of bicarbonate dialysate
Kidney Int ,14,689,1978
- 75 Kraut J A , Gafter U , Miller J H e a
Prevention of arterial hypoxemia during dialysis by use of bicarbonate dialysate
Kidney Int ,14,678(abstr),1978
- 76 Lamb T
Ventilatory responses to intravenous and inspired carbon dioxide in anesthetized cats
Respiration Physiology,2,99-104,1967
- 77 Lanschot van J J B , Feenstra B W A , Geelen van J A , Vermeij C G , Bruining H A
De invloed van dialyse op arteriele oxygenatie en indirecte calorimetrie
Klinische Fysica,3,137-140,1986
- 78 Lewis E J , Tolchin N , Roberts J L
Estimation of the metabolic conversion of acetate to bicarbonate during hemodialysis
Kidney international,18 supp 10,51-55,1980
- 78 Liang C S , Lowenstein J M
Metabolic control of the circulation Effects of acetate and pyruvate
J of Clin Invest ,62,1029-1038,1978
- 80 Mahajan S , Gardiner H , DeTar B , Desai S , Muller B , Johnson N , Briggs W , McDonald F
Relationship between pulmonary functions and hemodialysis induced leukopenia
Trans ASAIO,23,411-414,1977
- 81 Mansell M A , Nunan T O , Laker M F , Boon N A , Wing A J
Incidence and significance of rising blood acetate levels during hemodialysis
Clin Nephrol ,12(no 1),22-25,1979
- 82 Mansell M A , Wing A J
Acetate or bicarbonate for hemodialysis ?
BMJ,287,308-309,1983
- 83 Martin L
Hypoventilation without elevated carbon dioxide tension
Chest,77(no 6),720,1980

- 84 Mathieu d , Gosselin B , Durocher A , Chopin C , Wattel F
Insuffisance renale aigue en milieu de reanimation amelioration de la tolerance dialytique par l'utilisation de bicarbonate dans le dialysat
Nephrologie ,4(4-5),248-250,1983
- 85 Milner L Sl, Rothberg A D , Thomson P D , Stotthart M
Sustained ventilation perfusion imbalance during hemodialysis
Int J Pediatr Nephrol ,4(2),89-92,1983
- 86 Mion C M , Hegstrom R M , Boen S T , Scribner B H
Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis
Trans ASAIO,10,110-113,1964
- 87 Nagai K , Pagel M , Rattazzi T , Vizzo J , Scribner B H
The influence of acetate versus bicarbonate on patients symptomatology during dialysis
Proc Eur Dial Transpl Ass ,16,122-127,1979
- 88 Nissenson A R
Prevention of dialysis induced hypoxemia by bicarbonate dialysis
Trans ASAIO,16,339-342,1980
- 89 Nissenson A R , Patterson R W , Narins R G e a
Dialysis induced hypoxemia is due to increased O₂-consumption and CO₂-dialysance with normal lungs
Am Soc Nephrol ,11,47A(abstr),1987
- 90 Oh M S , Uribarri J , Delmonte M L e a
A mechanism of hypoxemia during hemodialysis Consumption of CO₂ in metabolism of acetate
Am J Nephrol ,5,366 371,1985
- 91 Oh M S , Uribarri J V , Del Monte M L , Friedman E A , Caroll H J
Consumption of CO₂ in metabolism of acetate as an explanation for hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis
Proc Dial Transpl Forum,226-229,1979
- 92 Pagel M D , Ahmad S , Vizzo J E Scribner B H
Acetate and bicarbonate fluctuations and acetate intolerance during dialysis
Kidney Int ,21,513-518,1982
- 93 Patterson R W , Nissenson A R , Miller J , Smith R T , Narins R G , Sullivan S F
Hypoxemia and pulmonary gasexchange during hemodialysis
J Appl Phys Resp Envir Exerc Phys ,50(no 2),259-268,1981
- 94 Phillipson E A , Duffin J ,Cooper J D
Critical dependence of respiratory rhythmicity on metabolic CO₂ load
J Appl Phys Resp Env Exerc Phys ,50(no 1),45-54,1981
- 95 Ponte J , Purves M J
Carbon dioxide and venous return and their interaction as stimuli to ventilation in the cat
J Physiol ,274,455-475,1978

- 96 Quebbeman E J , Maerhofer W J , Piering W F
Mechanisms producing hypoxemia during dialysis
Crit Care Med ,12(no 4),359-363,1984
- 97 Raja R , Kramer M , Rosenbaum J L , Bolisay C , Krug M
Prevention of hypotension during iso-osmolar hemodialysis with bicarbonate dialysate
Trans ASAIO,26,375-377,1980
- 98 Raja R M , Kramer M S , Rosenbaum J L , Bolisay C , Krug M
High sodium dialysate with addition of chloride, acetate and bicarbonate
Trans ASAIO,27,36-39,1981
- 99 Raja R M , Kramer M S , Rosenbaum J L , Bolisay C G , Krug M
Hemodialysis associated hypoxemia,Role of acetate and pH in etiology
Trans ASAIO,27,180-184,1981
- 100 Richards R H , Vreman H J , Zager P , Feldman C , Blaschke T , Weiner M W
Acetate metabolism in normal human subjects
Am J Kidney Dis ,2(no 1),47-57,1982
- 101 Rohmer D , Nassiri M , Sherlock J , Letteri J , Ledwith J
A comparison of the respiration dynamics during hemodialysis using acetate and bicarbonate dialysate in a sorbent regenerative system
Trans ASAIO,27,176-179,1981
- 102 Romaldini H , Stabile C , Faro S , Lopes Dos Santos M , Luiz Ramos O , Ribeiro Ratto o
Pulmonary ventilation during hemodialysis
Nephron,23,131-134,1982
- 103 Rossing T H , Saari A F , Lazarus J M , Weiss J W
The effects of passive CO₂ removal on breathing pattern in humans
Respiration ,49(2),109-113,1986
- 104 Ruder M A , Alpert M A , Van Stone J , Selmon M R , Kelly D L , Haynie J D ,
Perkins S k
Comparative effects of acetate and bicarbonate hemodialysis on left ventricular function
Kidney Int ,27,768-773,1985
- 105 Salvadeo A , Segani S , Poggio F , Galli F , e a
Acid-base balance and respiratory response during biofiltration with polyacrylonitril membrane
Int J Artif Organs,9 suppl 3,43-48,1986
- 106 Salvadeo A , Segani S , Galli F e a
Reponse respiratoire et equilibre acido basique au cours de la dialyse a l'acetate et au bicarbonate
Nephrologie,4,186-189,1983
- 107 Santiago-Delphin E A , Buselmeier T J , Simmons R I , Najarian J S , Kjellstrand C M
Blood gases and pH in patients with artificial arterioveous fistulas
Kidney Int ,1,131-133,1972

- 108 Schurr D., Pomerantz A., Drukker A.
Dialysis induced hypoxemia.
Nephron;375-107;105-107;1984
- 109 Sheldon M.I., Green J.F.
Evidence for pulmonary CO₂ chemosensitivity: effects on ventilation.
J. Appl. Phys.:Resp. Envir. Exerc. Phys.;52 (no 5);1192-1197;1982
- 110 Sherlock J., Ledwith J., Letteri J.
Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: reflex response to removal of CO₂ across the dialyzer.
Trans. ASAIO;23;406-410;1977
- 111 Sherlock J., Ledwith J., Letteri J.
Determinants of oxygenation during hemodialysis and related procedures.
Am. J. Nephrol.;4;158-168;1987
- 112 Sherlock J.E., Yoon Y., Ledwith J.W., Letteri J.M.
Respiratory gas exchange during hemodialysis.
Proc. Dial. Transpl. Forum.;171-175;1972
- 113 Siesjo B.K.
The regulation of cerebrospinal fluid pH.
Kidney Int.;1;360-374;1972
- 114 Siggard Andersen O.
The Acid-Base status of the blood
Proefschrift;1964
- 115 Sigler M.H., Skutches C.L., Teehan B.P., Cooper J.H., Reichard G.A.
Acetate and energy metabolism during hemodialysis.
Kidney Int.;24;97-101;1983
- 116 Smith R.T., Sullivan S.F., Patterson R.W.
On line measurement of oxygen consumption; Clinical feasibility and application.
Crit. Care Med.;11-16;1984
- 117 Strading J.R., Chadwick G.A., Quirk C., Phillipis T.
Respiratory inductance plethysmography: calibration techniques, their validation and the effect of posture.
Bull. Eur. Physiopath. Resp.;21;317-324;1985
- 118 Stremel R.W., Huntsman D.J., Casaburi R., Whipp B.J., Wasserman K.
Control of ventilation during intravenous CO₂ loading in the awake dog.
J. Appl. Phys.:Resp.:Env.Exerc.Phys.;44(no 2);311-316;1978
- 119 Stumvoll H.K.
The pathophysiology of hemodialysis treatment.
Acta Med. Austriaca. Suppl.;28;1-22;1983

- 120 Sullivan S F , Patterson R W , Papper E M
Posthyperventilation hypoxia
J Appl Physiol ,22(no 3),431-435,1967
- 121 Thomas L J
Algorithms for selected blood acid-base and blood gas calculations
J Appl Physiol ,33(no 1),154-148,1972
- 122 Tolchin N , Roberts J L , Lewis E
Respiratory gas exchange by high-efficiency hemodialyzers
Nephron,21,137-145,1978
- 123 Torrance J D , Milne F J , Hurwitz S , Zwi S , Rabkin R
Changes in oxygen delivery during hemodialysis
Clin Nephrol ,3(no 2),54-59,1975
- 124 Van Slyke D D , Sendroy J
Line charts for graphic calculation by the Henderson-Hasselbalch equation, and for calculation plasma carbon dioxide content from whole blood content
J Biol Chem ,79,781-798,1928
- 125 Van Stone J C , Cook J
The effect of bicarbonate dialysate in stable chronic hemodialysis patients
Dialysis and Transplantation,8,703-704,1979
- 126 Vanderweghem J L , Drukker W , Schwartz A
Clinical significance of blood-device interaction in hemodialysis A review
Int J Art Organs,10(4),219-232,1987
- 127 Vaziri N D
Dialysis induced hypoxemia
Int J Art Organs,5(no 1),8-10,1982
- 128 Vinay P , Cardoso M , Tejedor A , Prud'homme M , Levelillee M , Vinet B , e a
Acetate metabolism during hemodialysis metabolic considerations
Am J Nephrol ,7(5),337-354,1987
- 129 Vincent J L , Vanherweghem J L , Degaute J P , Berre J ,Dufaye P , Kahn R J
Acetate-induced myocardial depression during hemodialysis for acute renal failure
Kidney Int ,22,653-657,1982
- 130 Vinuesa S G de , Resano M , Luno J , Gonzalez C , Barril G , Junco E , Valderabano F
Leukopenia, hypoxia and complementactivation in hemodialysis, three unrelated phenomena
Proc Eur Dial Transpl Ass ,19,159-,1982
- 131 Vreman H J , Assomull V M , Kaiser B A , Blaschke T F , Weiner M W
Acetate metabolism and acid-base homeostasis during hemodialysis Influence of dialyzer efficiency and rate of acetate metabolism
Kidney Int ,18 (S 10),62-74,1980

- 132 Walker J F , Lindsay R M , Priedger A A e a
Hemodialysis commonly causes transient pulmonary hypertension
Kidney Int ,25,195,1984
- 133 Wasserman K , Whipp B J , Casaburi R , Hustedman D J , Castagna J , Lugliani R
Regulation of arterial pCO₂ during intravenous CO₂ loading
J Appl Physiol ,38,651-656,1975
- 134 Wathen R L , Ward R A
Long term effects of acid-base equilibrium of bicarbonate dialysis
Nephrologie ,4,184-185,1983
- 135 Wizeman V , Kramer W , Knopp G , Rawer P , Mueller K , Schutterle G
Ultrashort hemodiafiltration efficiency and hemodynamic tolerance
Clin Nephrol ,19(1),24-30,1983
- 136 Wonders T , Huttemeier P , Berry D e a
Complement depletion prevents pulmonary hypertension and leukopenia in sheep extracorporeal membrane oxygenation
Trans ASAIO,29,210-213,1983
- 137 Yamamoto W S , Edwards M E
Homeostasis of carbondioxide during intravenous infusion of carbondioxide
J Appl Physiol ,15 (no 5),807-818,1960
- 138 Ypersele de Strihou v C , Frans A
The pattern of respiratory compensation in chronic uremic acidosis
Nephron,7,37-50,1970

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift werd geboren op 23 maart 1945 te St. Michielsgestel. Na het behalen van het diploma gymnasium B in 1963 was hij werkzaam op het Natuurkundig Laboratorium van Philips te Waalre. Tevens studeerde hij gedurende een jaar chemie aan de Technische Hogeschool te Eindhoven. Na het vervullen van de militaire dienstplicht begon hij zijn studie geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen in 1966. Het artsdiploma werd behaald in 1974 waarna hij als algemeen assistent werkzaam was in het St. Gregoriusziekenhuis te Brunssum. Van 1976 tot 1981 was hij in opleiding tot internist in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis te Nijmegen (opleider Dr. J.H.J. Enneking). Vanaf juli 1981 is hij als internist werkzaam in dit ziekenhuis, met als belangrijkste aandachtsgebieden nefrologie en intensive care. Sedert 1985 is hij tevens medisch leider van de thrombosedienst te Nijmegen.

STELLINGEN

I

Bloed uit de arteriële lijn van de kunstnier is niet zonder meer geschikt voor arteriële bloedgasanalyse.

II

Bij gebruik van acetaatbevattend dialysaat in de kunstnier is het metabolisme van acetaat de belangrijkste oorzaak voor het optreden van hypoxemie en niet hypoventilatie door het verlies van CO_2 en bicarbonaat naar het badwater.

III

Of er tijdens acetaatdialyse hypoventilatie optreedt hangt af van het evenwicht tussen de aanmaak van bicarbonaat door de patiënt en verlies hiervan in de kunstnier.

IV

De hypoxemie die tijdens bicarbonaaldialyse optreedt wordt veroorzaakt door hypoventilatie.

V

Een goede arts-patiëntrelatie moet er niet toe leiden dat bij wetenschappelijk onderzoek het vereiste 'informed consent' wordt vervangen door 'informal consent'.

VI

Voor het bedrijven van diagnostiek geldt bij uitstek “In der Beschränkung zeigt sich der Meister”.

VII

Het is wenselijk dat ook een huisarts zitting heeft in de commissies ad hoc bij de benoeming van specialisten.

VIII

Een gebudgetteerde gezondheidszorg is er meer mee gebaat de bestaande geneesmiddelen en technieken beter te leren gebruiken dan kostbare nieuwe te ontwikkelen.

IX

Het aspirientje is gelukkig weer terug van weggeweest.

X

Samenwerking van artsen en ziekenhuizen met de farmaceutische industrie dient alleen plaats te vinden op basis van contract-research.

XI

De discussie over de sociale verzekeringen is een gesublimeerde vorm van “struggle for life and survival of the fittest”.

XII

In de moderne maatschappij 'leven' de mensen niet, maar 'functioneren' ze.

XIII

Bij automatiseren wordt de chaos elektronisch.

Stellingen behorend bij het proefschrift "De gaswisseling bij hemodialyse en hemodiafiltratie" van M.M.J. Schuurmans.

