

Förekomst av mikroembolier vid hemodialys och metoder att minska exponeringen av mikrobubblor

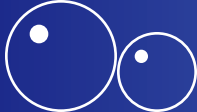


Presence of micro emboli during
haemodialysis and methods to reduce the
exposure to microbubbles



Ulf Forsberg



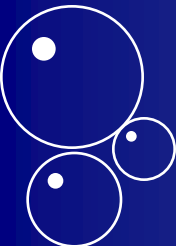


Bakgrund

Två incidenter i Umeå, luftblandat blod efter luftvakten



1993 dödsolycka i Danderyd – Patient dog i samband med dialys pga att två luftvaktslarm förbikopplades och luft kom in i patientens blodomlopp (*Socialstyrelsen 1993*)

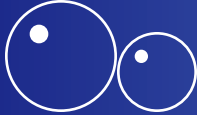


- Kan det passera luft förbi luftvakten utan att det larmar och hur vanligt är det?





Luftvakten består av en luftdetektor och venkammare



Tidigare resultat

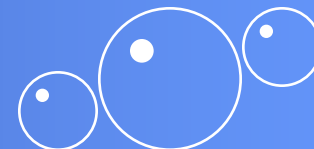
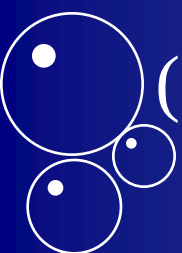
Mikroemboliska signaler (MES) registrerades i
accesser mha u-ljud – bedömdes bero på
luftbubblor eller tromber
(Woltmann et al 2000)



Ultraljud av vena subclavia –indikation för
mikroembolier vid HD



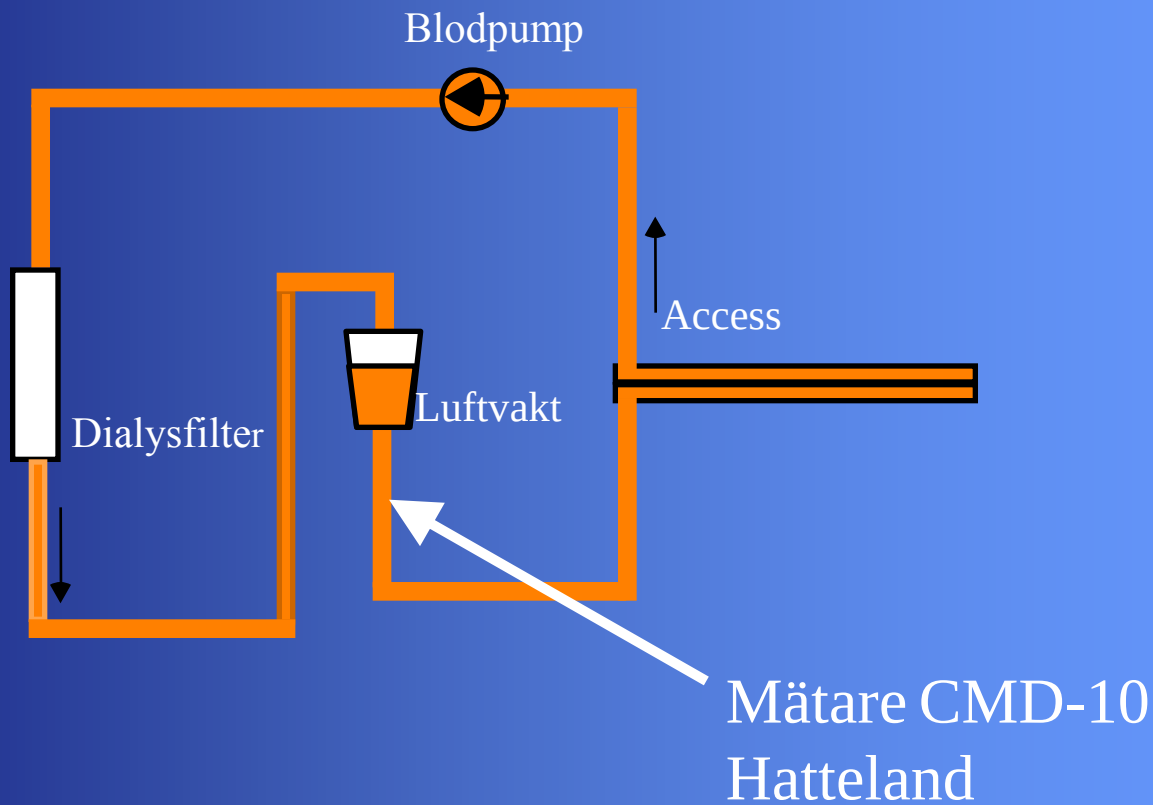
Pga u-ljudssignalens intensitet föreslogs embolier
bestå av syntetiskt material eller luftbubblor.
(Rolle et al 2000)



Metod

- *In-vitro*
 - Dextranlösning användes för att simulera blodets flödesegenskaper.
 - Detektering av mikroembolier (partiklar i blodbanan) m.h.a. ultraljudsteknik.
- (Jonsson et al 2007)

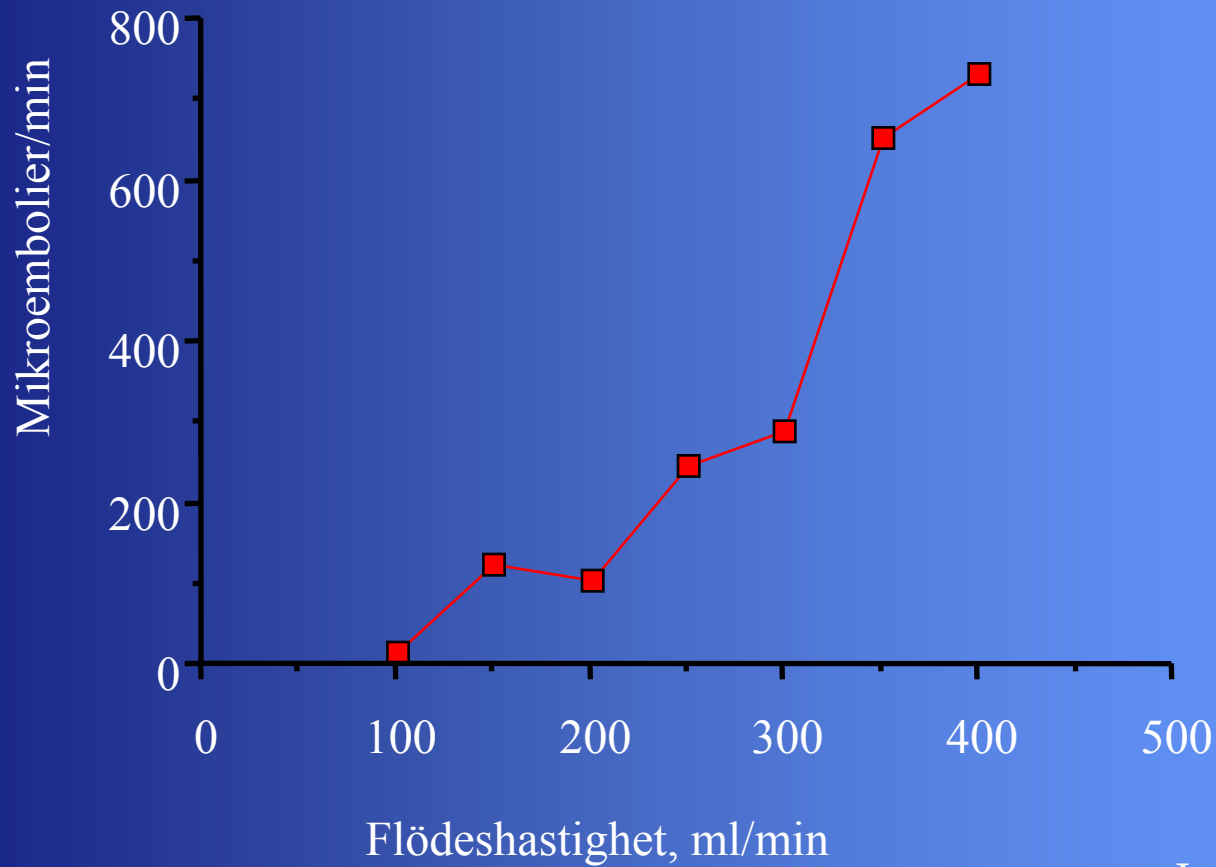
Detektion av mikroembolier mha u-ljuds-dopplerapparat



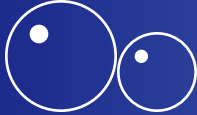
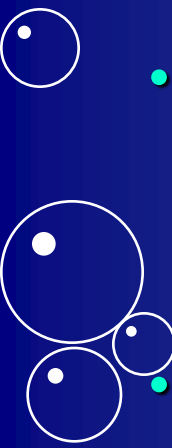
CMD-10

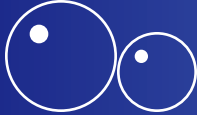


Resultat

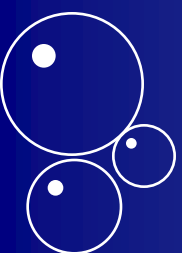
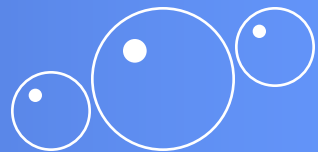


Jonsson et al 2007

- 
- 
- 
- 
- Resultaten talade starkt för att de mikroemboliska signalerna (MES) var mikrobubblor pga studiedesignen:
 1. Dextranlösningen innehåller ej fibrinogen eller andra koagulationsfaktorer
 2. Kalibreringen innebar att vätskan avluftades och bara glaskulor var kvar. Antalet detektioner ökade inte med tiden, vilket vore fallet om det var frågan om plastembolier från plastslangarna.
 3. Antalet detekterade u-ljudsignaler borde inte variera beroende på vätskenivån i luftvakten om embolierna var av konstgjort material.
 - Mikrobubblor har definierats som bubblor med storlek under 200 mikrometer.

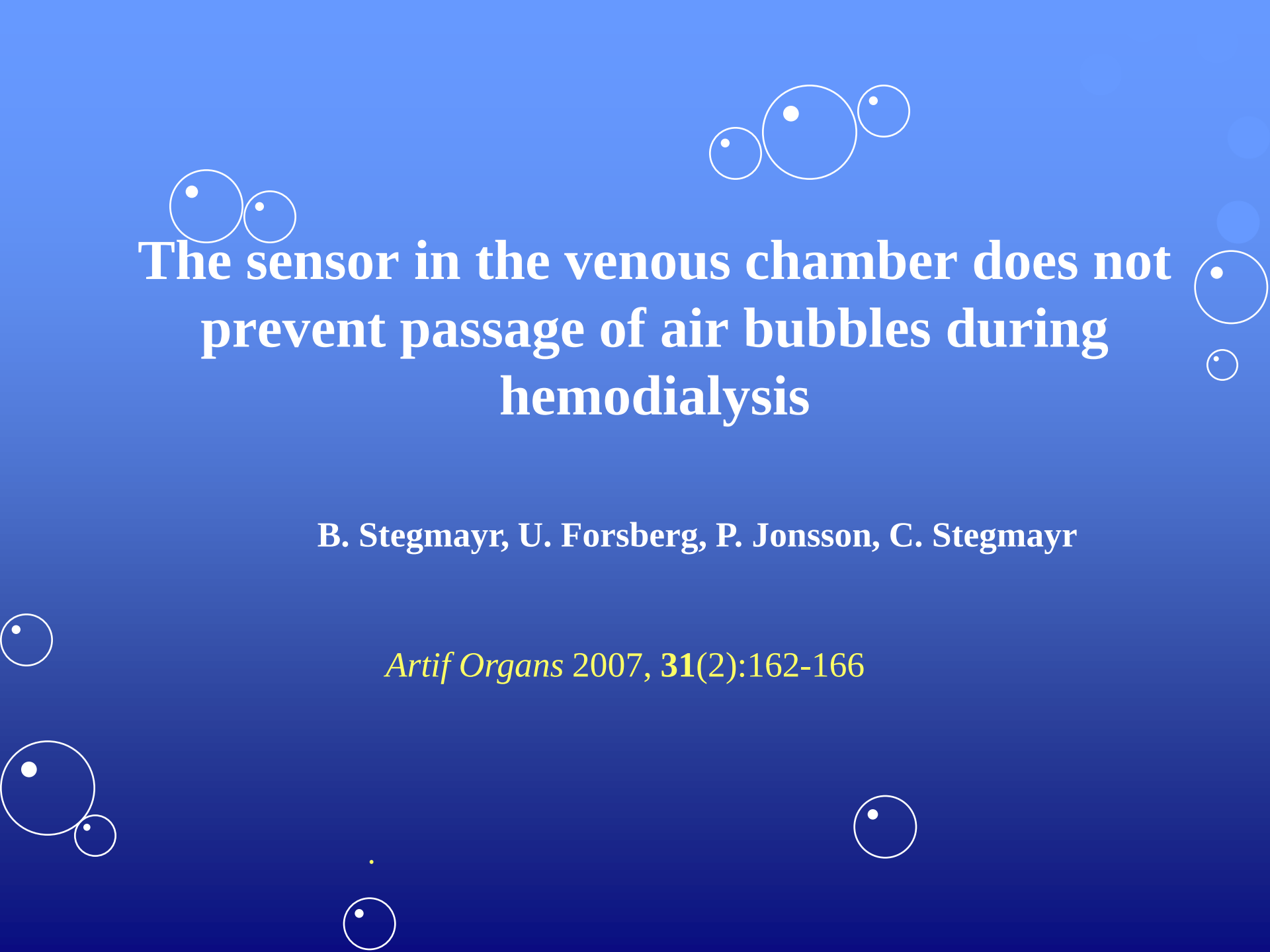


Var hamnar luftembolierna?

- Passerar in i patienten?
 - Resorberas i blodbanan?
 - I lungkapillärerna?
- 
- 
- 
- 
- 

Studie I

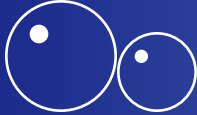




The sensor in the venous chamber does not prevent passage of air bubbles during hemodialysis

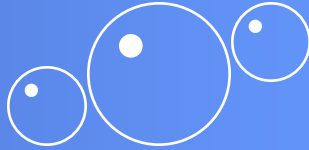
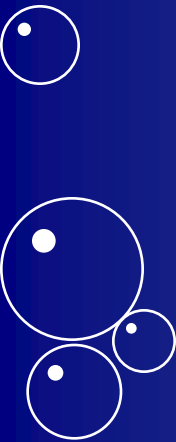
B. Stegmayr, U. Forsberg, P. Jonsson, C. Stegmayr

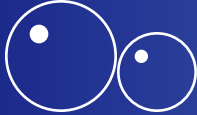
Artif Organs 2007, **31**(2):162-166



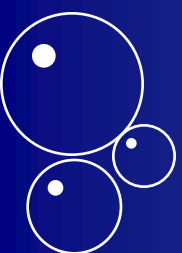
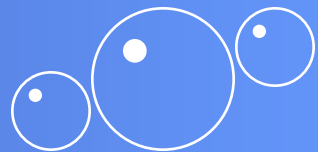
Syfte

Att undersöka om mikroembolier kan detekteras
i blodslangarna efter luftvakten

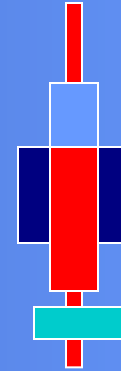




Material och metod

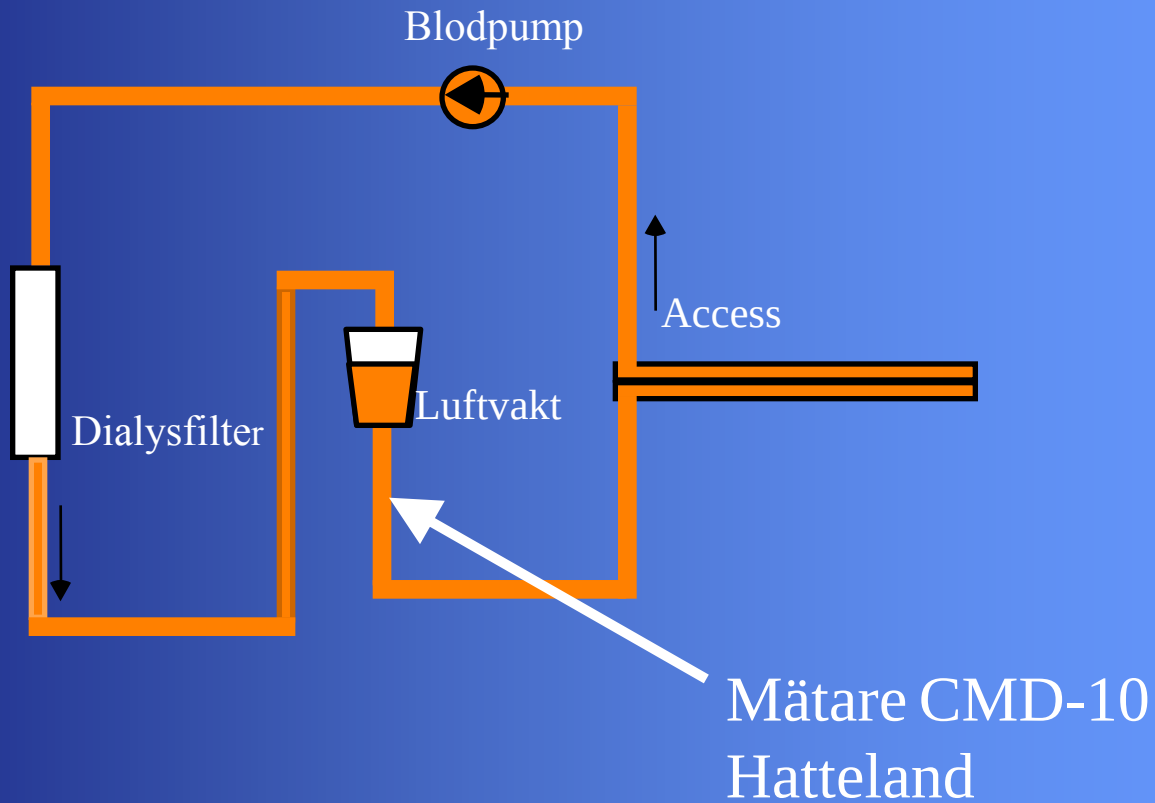
- Explorativ studiedesign
 - 40 patienter i kronisk HD
 - Ålder i medel 59 år
 - 46 HD-sessioner
- 
- 
- 
- 
- 

Metod

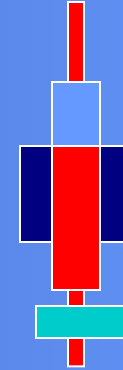


- Ultraljuds/doppler apparat CMD-10 kopplades på slangsetet efter luftvakten.
- Detta gjordes inom 30 min efter dialysstart och hos 25 av dessa patienter(40st) även mätning strax före avslut av dialysen

Detektion av mikroembolier mha ultraljuds-dopplerapparat



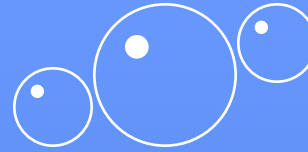
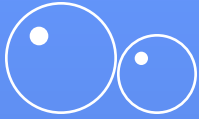
Metod



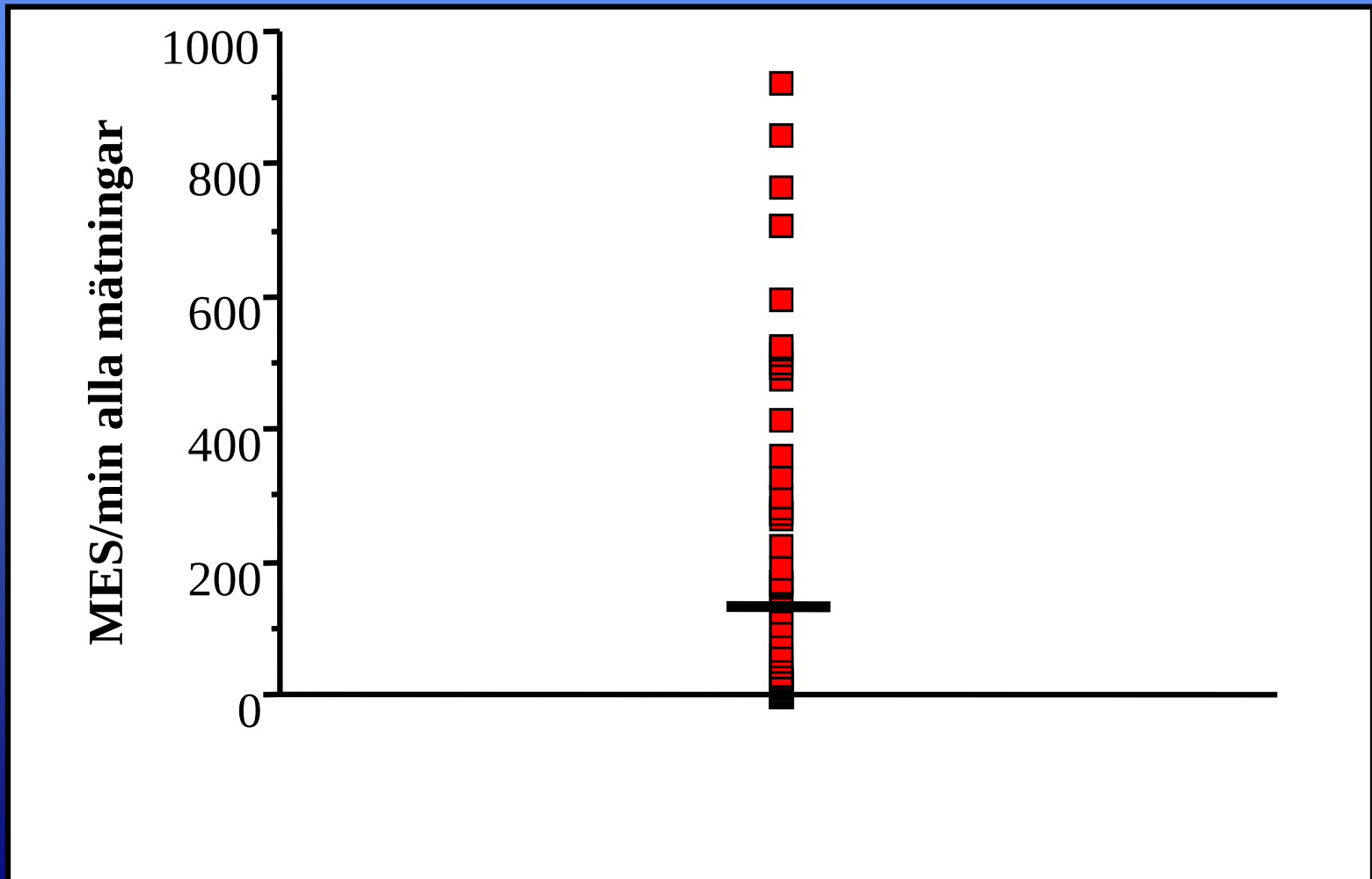
Mikroembolistorlekarna klassificerades:

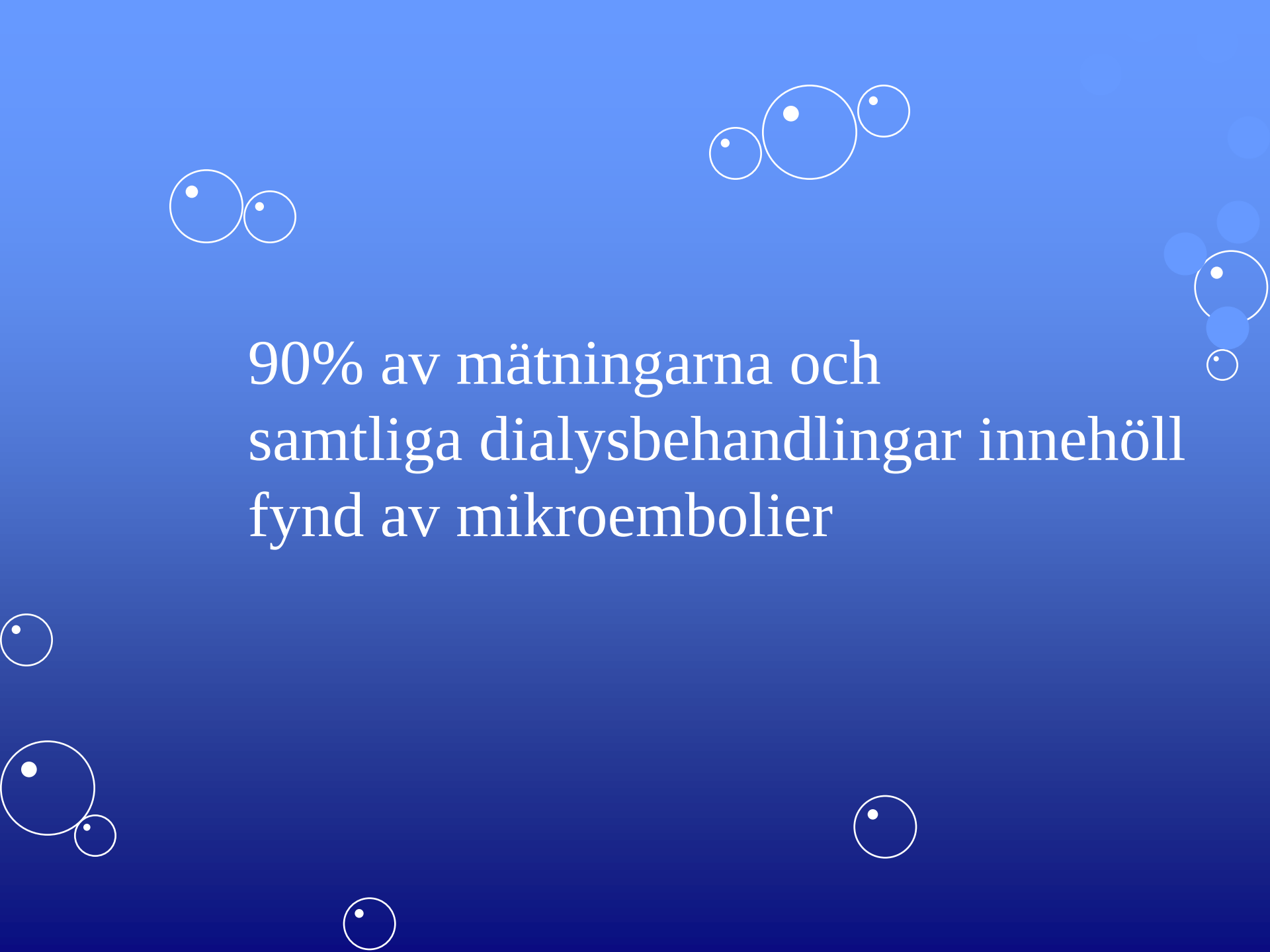
Range 1 som representerade diameter $5\mu\text{m}$ upp till
range 9 som representerade embolier över $42,5\mu\text{m}$.

Resultat



Mikroembolier/min alla mätningar





90% av mätningarna och
samtliga dialysbehandlingar innehöll
fynd av mikroembolier

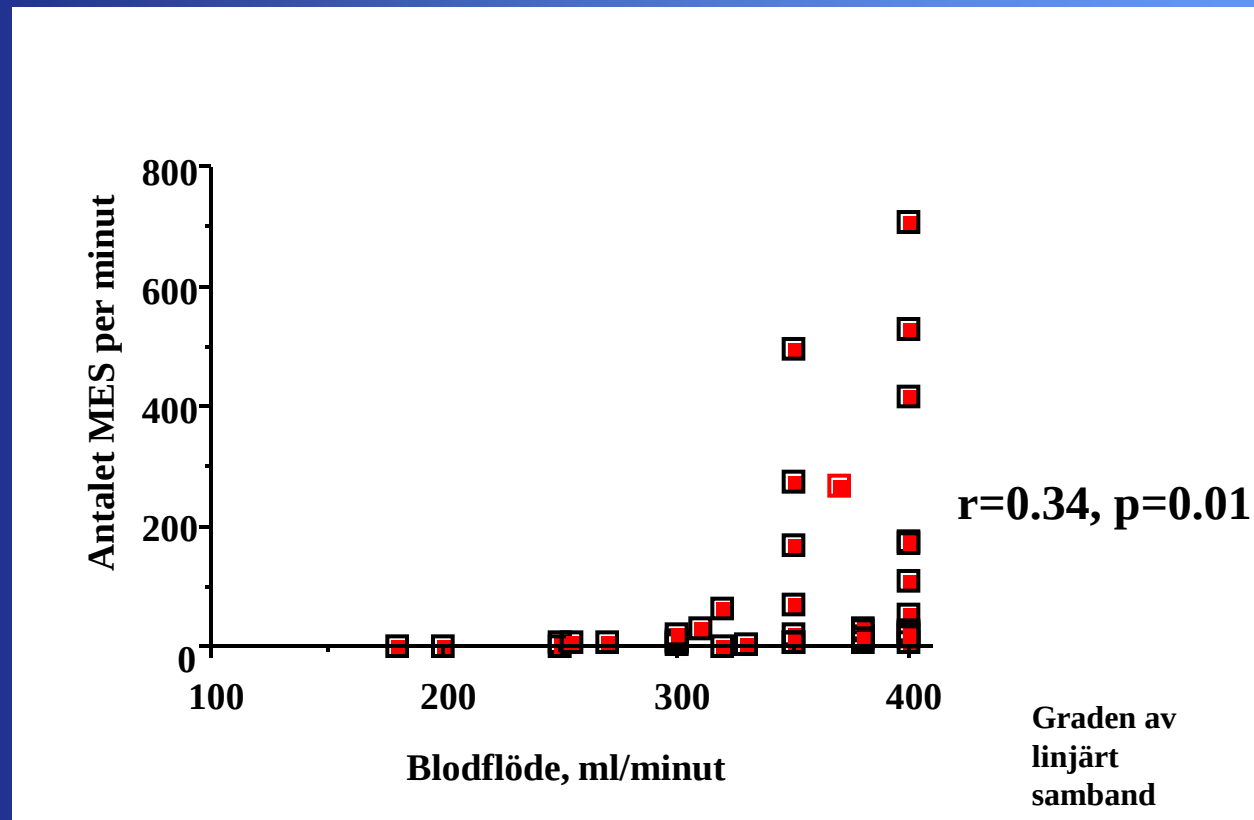
Antal mikroembolier per minut

Mikroemboliernas storlek, range 1-9

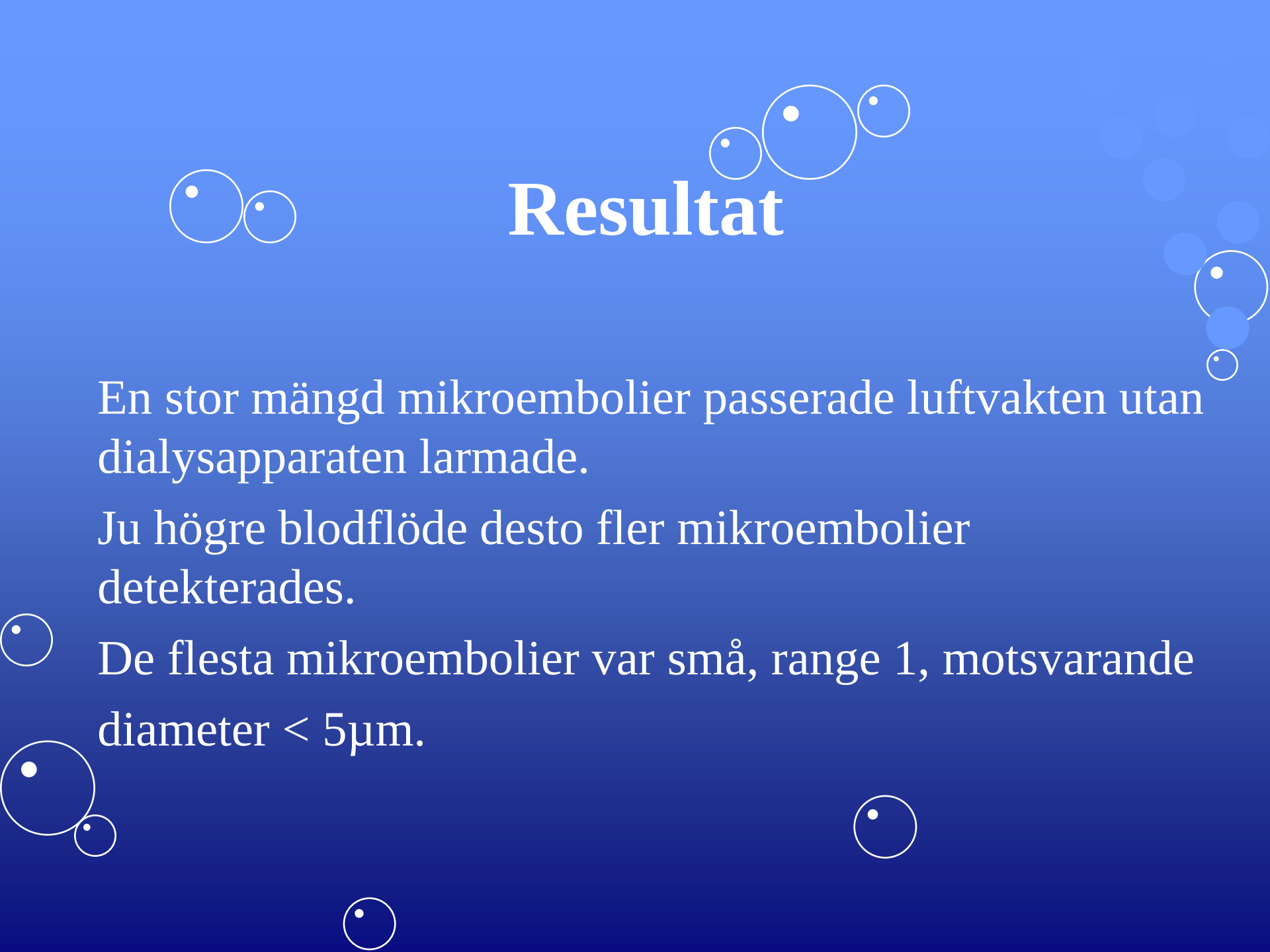
Mikroemboliernas storlek	Antal mikroembolier per minut (approximate range)
1	0 - 510
2	0 - 60
3	0 - 40
4	0 - 20
5	0 - 10
6	0 - 10
7	0 - 10
8	0 - 10
9	0 - 20



Blodflödets inverkan på antalet detekterade mikroembolier



Pearsons korrelations test



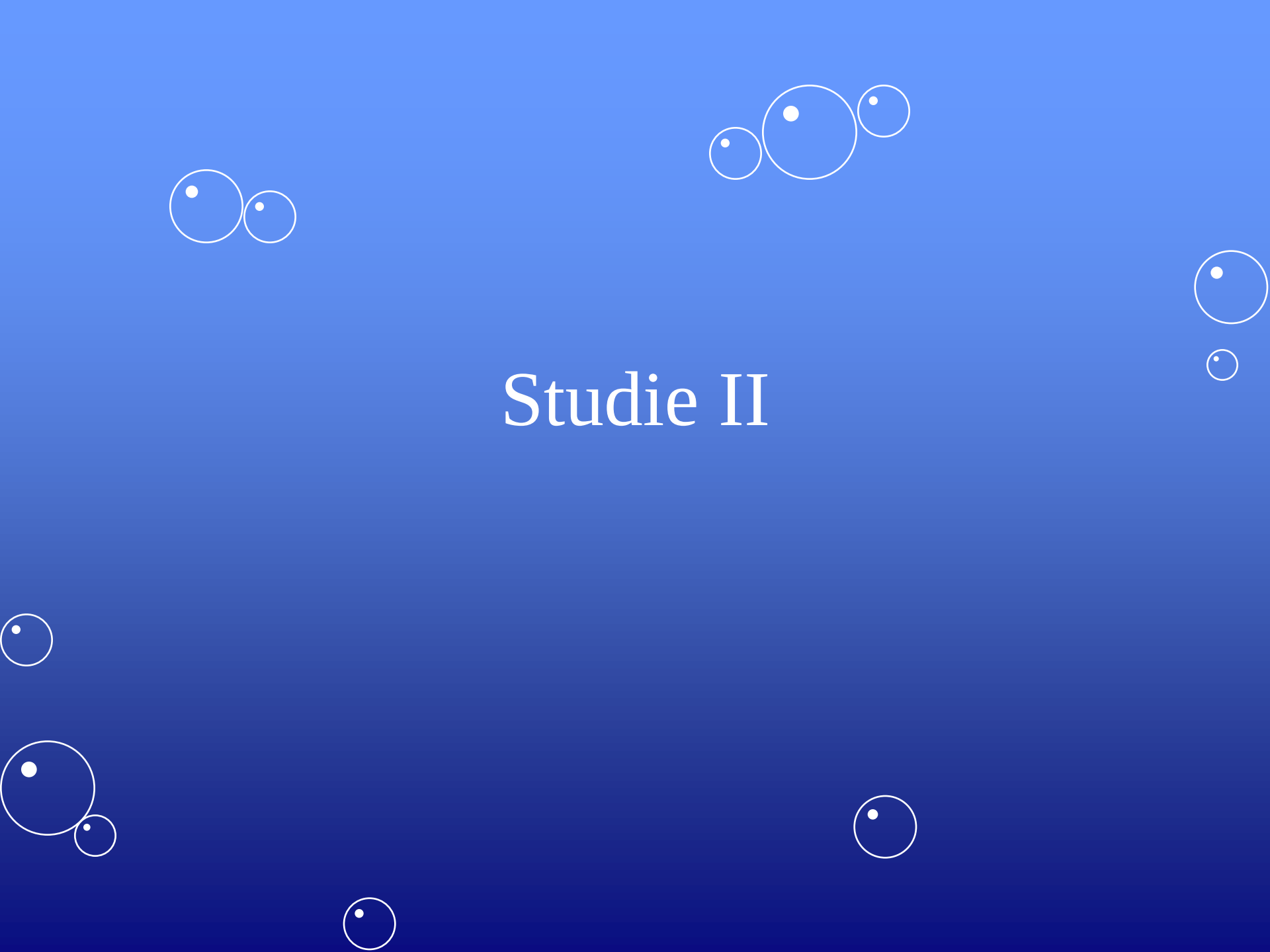
Resultat

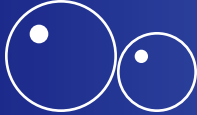
En stor mängd mikroembolier passerade luftvakten utan dialysapparaten larmade.

Ju högre blodflöde desto fler mikroembolier detekterades.

De flesta mikroembolier var små, range 1, motsvarande diameter $< 5\mu\text{m}$.

Studie II





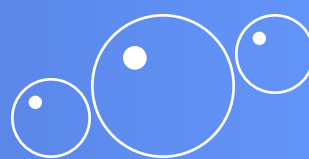
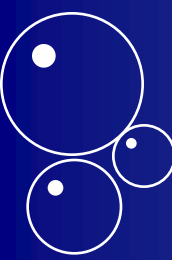
Microemboli, developed during
haemodialysis, pass the lung barrier
and may cause ischaemic lesions in organs
such as the brain



- **Forsberg U¹, Jonsson P², Stegmayr C², Stegmayr B²**
 - Department of Internal Medicine, County Hospital, Skelleftea¹,
 - University Hospital Umea², Sweden

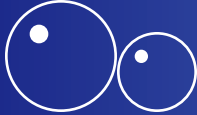


Nephrol Dial Transplant. 2010 Aug;25(8):2691-5.

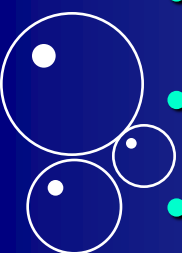
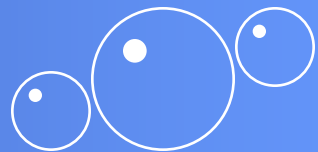


Syfte

- Att undersöka om mikroembolier kan detekteras i patientens kärlaccess och i halspulsådern (arteria carotis communis).



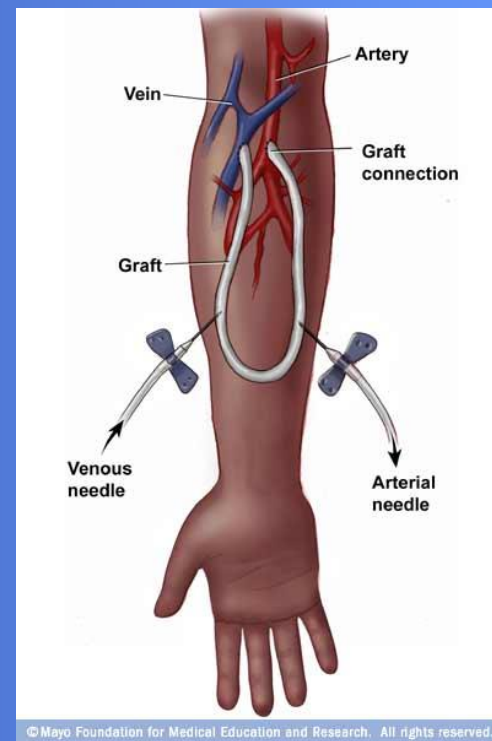
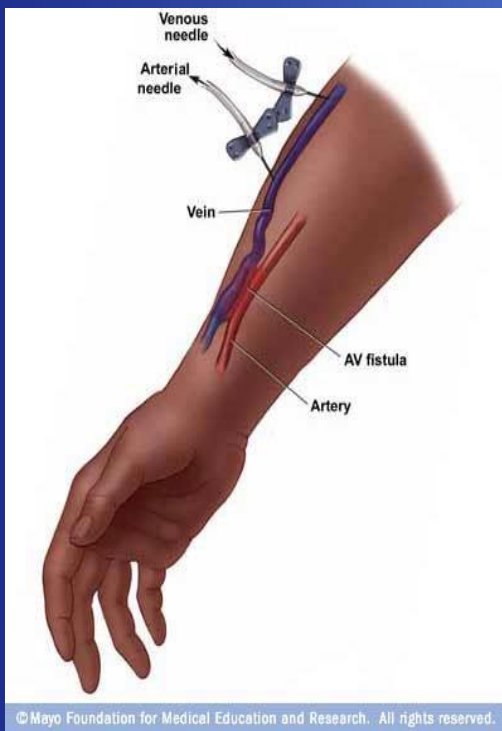
Material och metod

- Explorativ studiedesign
 - 54 kroniska hemodialyspatienter (16 med central dialyskateter)
 - Medelålder 62 år (24-86 år)
 - 24 kvinnor och 30 män
 - Fresenius 4008S, 4008H, 5008
 - Gambro AK 200, 200S
 - Polyflux 140H, 170H, 210H
 - FX80, F8HPS
- 
- 
- 
- 
- 

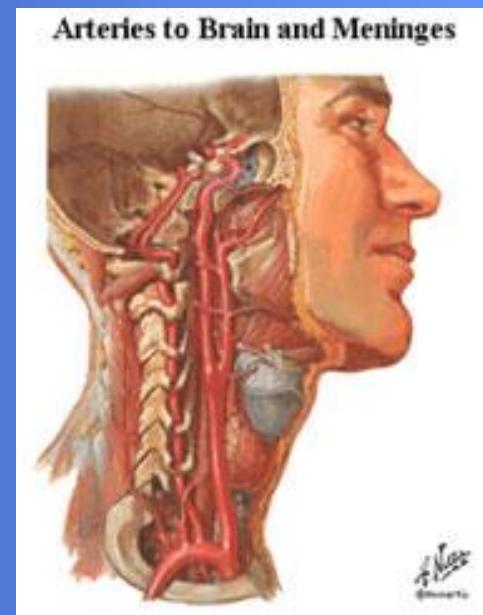
Ultraljudsapparat: Endovascular Micro
Emboli Detector (EMEX-25, Hatteland
Instrumentering, Røyken, Norge)
Mätmetoden baseras på Dopplerprincipen.



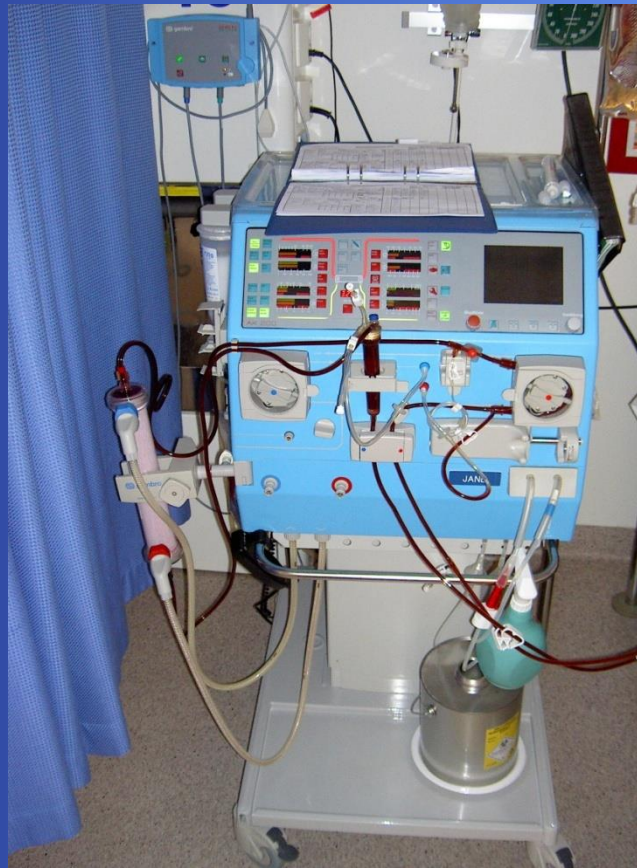
Antalet mikroembolier i fistel/graft



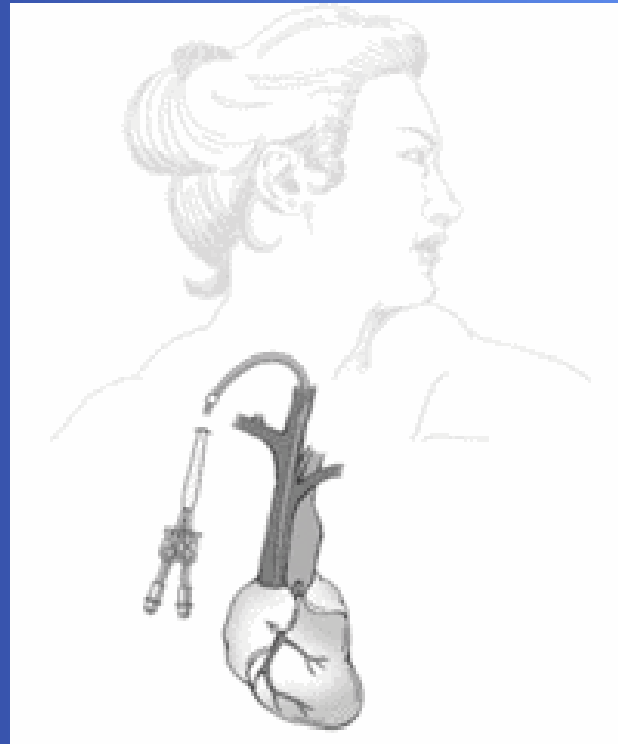
och i a.carotis communis

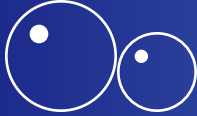


mättes vid två tillfällen:
Först före dialysstart och sedan under
pågående HD

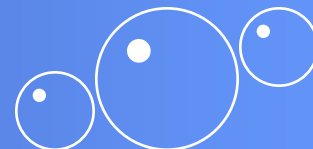
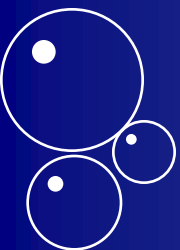


16 patienter hadde CDK som access





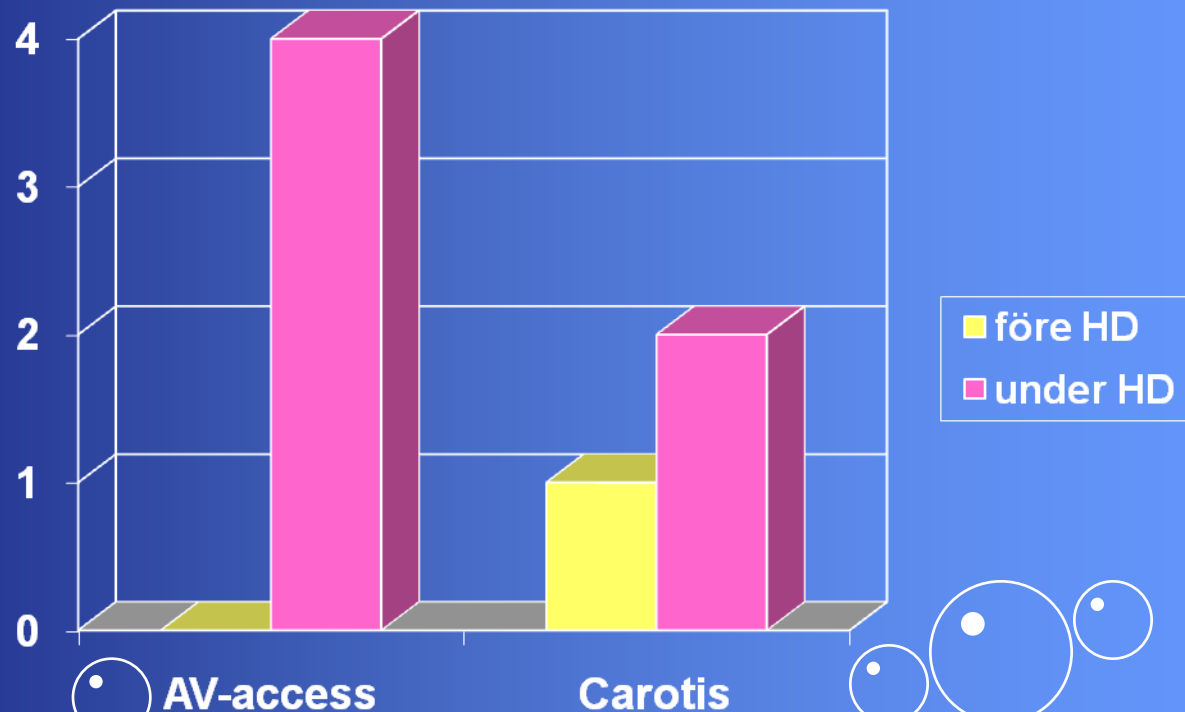
- Mätningar pågick under två minuter över AV-fistel/graft och under fem minuter över a.carotis communis.
- Wilcoxon icke parametrisk, parad test användes för att jämföra antalet embolier före och under dialys.

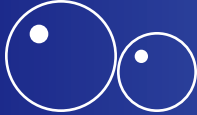


Resultat

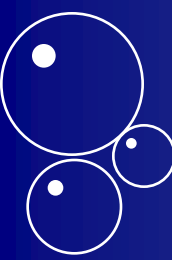
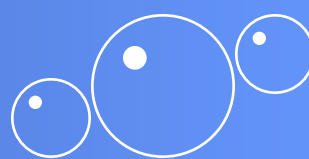
Antalet mikroembolier median(intervall)

AV access pre-HD antal/ 2 min	AV access HD antal/ 2 min	p=	Carotis pre-HD antal/ 5 min	Carotis HD antal/ 5 min	p=
0 (0-3)	4 (0-85)	0.000	1 (0-14)	2 (0-36)	0.008

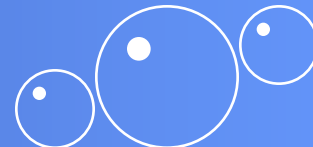
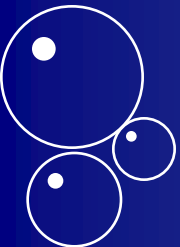
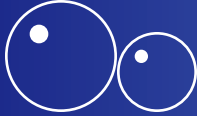


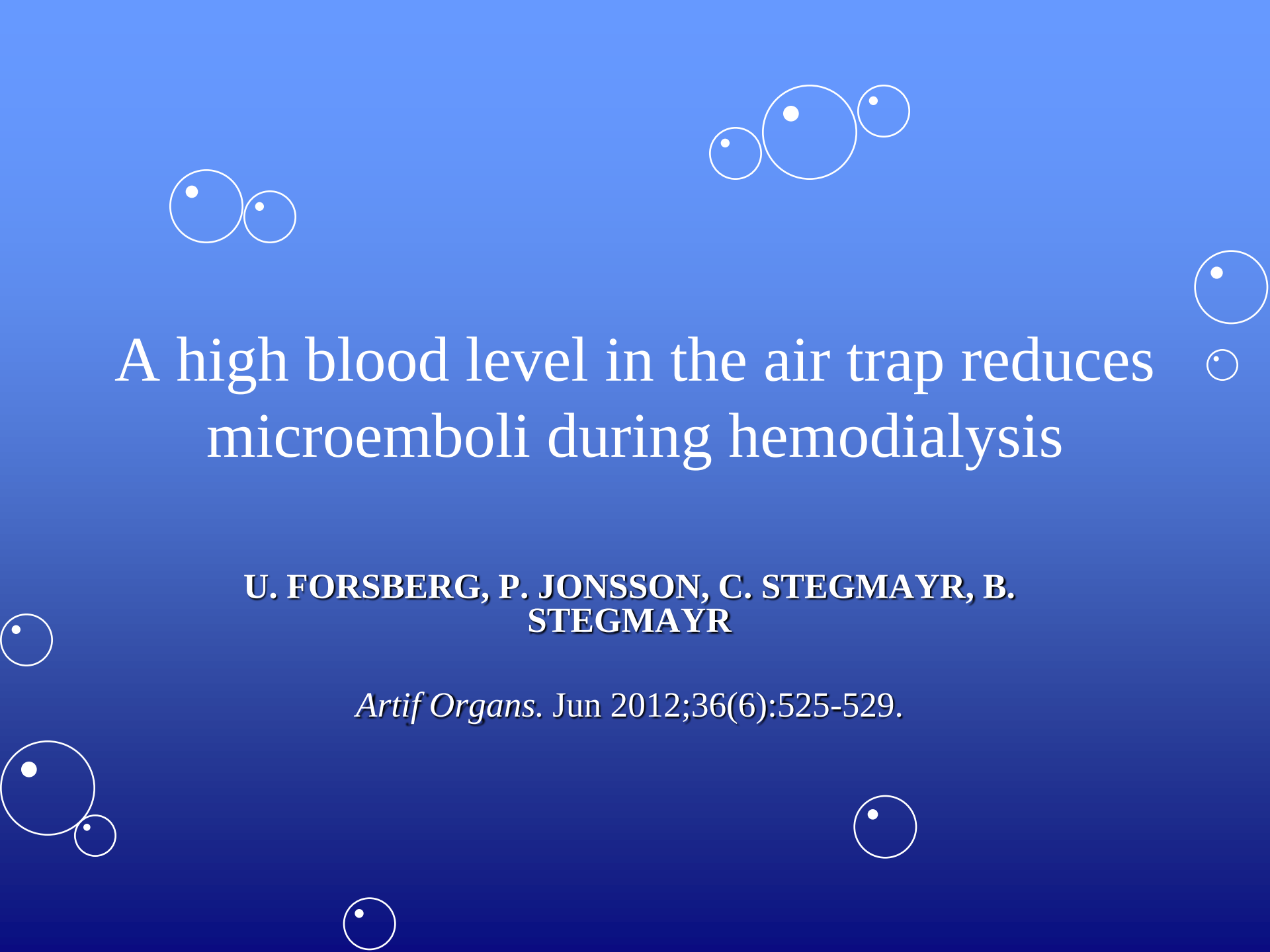


Resultat

- Hemodialysbehandling inducerar mikroembolier som passerar in i patienten utan att apparaterna larmar.
 - Mikroembolier passerar lungbarriären in i arteriella cirkulationen.
- 
- 
- 
- 
- 

Studie III

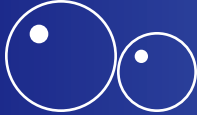




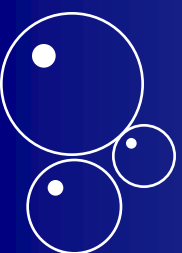
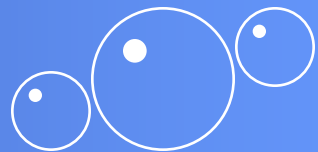
A high blood level in the air trap reduces microemboli during hemodialysis

**U. FORSBERG, P. JONSSON, C. STEGMAYR, B.
STEGMAYR**

Artif Organs. Jun 2012;36(6):525-529.

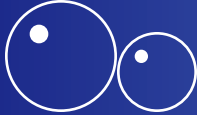
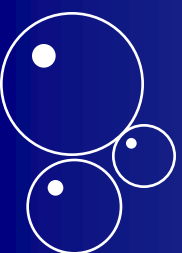
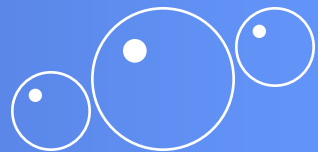


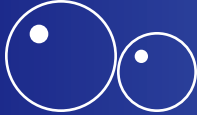
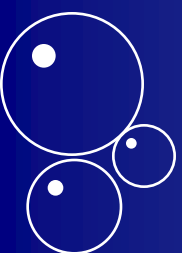
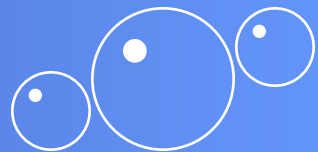
Syfte

- Undersöka om antalet mikroembolier kan minskas genom att höja blodnivån i luftvaktens venkammare
- 
- 
- 
- 
- 

Metod

- En dubbelblind, randomiserad, cross-over interventionsstudie genomfördes

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 20 kroniska hemodialyspatienter i Skellefteå och Umeå deltog i studien. Nio kvinnor och elva män inkluderades. Medelålder var 67 år. Åldersspannet var 31-88 år.

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- Gambro AK 200S dialysapparater vid alla tillfällen förutom ett då Fresenius 4008H användes.
 - Mestadels användes högpermeabla filter: Polyflux 210H, Xenium 170, 190 och FX80. Vid två behandlingar användes FX10.

20 hemodialyspatienter lottades till antingen

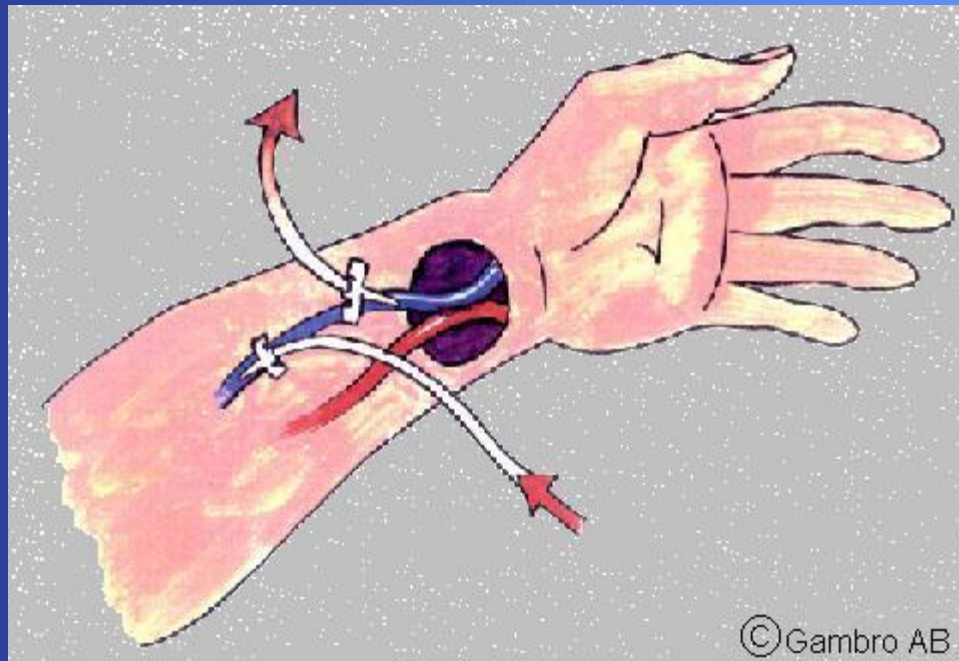
Blindad både för
undersökare och
patient

Hög nivå i luftvakt



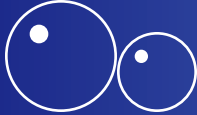
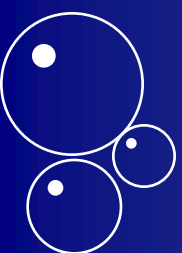
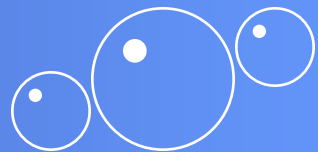
Låg nivå i luftvakt

- Antalet mikroembolier mättes i patientens arterio-venösa access(AV-access)



- med hjälp av en ultraljuds-dopplerapparat under två minuter.



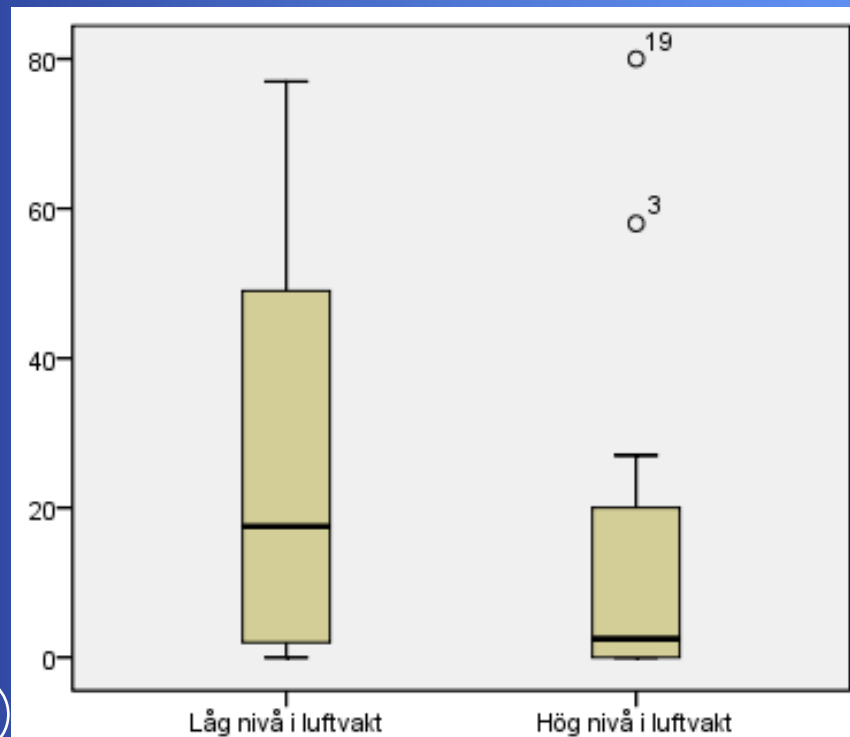
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- Efter mätningen ändrades nivån till motsatt den första inställningen och ny mätning genomfördes efter 30 min. Inställningarna var blindade för undersökaren.

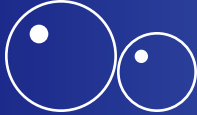
- Wilcoxon icke parametrisk, parat test för att jämföra antalet embolier vid låg respektive hög nivå i luftvakten.

Resultat

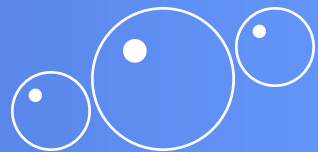
Låg nivå i luftvakt (n=20)	Hög nivå i luftvakt (n=20)	p=
17,5 (0-77)	2,5 (0-80)	0.044

Boxdiagram för antalet luftembolier i AV-access.

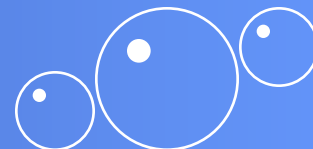
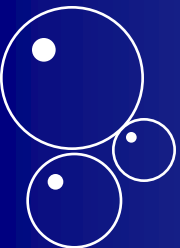
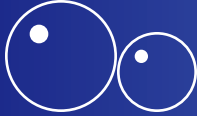


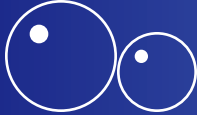


Resultat

- Antalet mikroembolier i HD-patienternas AV-access minskades signifikant om blodnivån i luftvakten var hög.
 - Med en enkel maskininställning, genom att höja blodnivån i luftvakten, kan exponeringen av mikroembolier minskas utan extra kostnad för sjukvården.
- 
- 
- 
- 

Studie IV



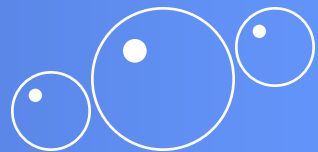
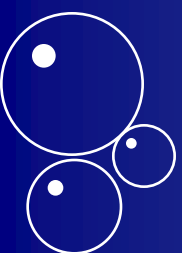


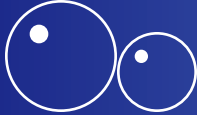
A high blood level in the venous chamber and a wet-stored dialyzer help to reduce exposure for microemboli during haemodialysis

Forsberg U, Jonsson, P, Stegmayr C, Jonsson F, Nilsson B, Nilsson Ekdahl K, Stegmayr, B.



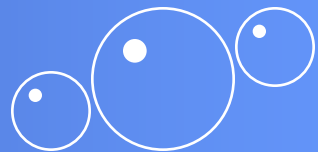
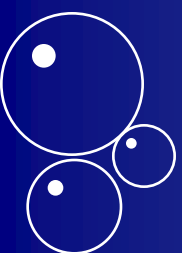
Hemodial Int. Apr 29 2013

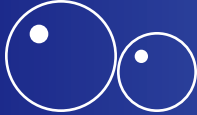




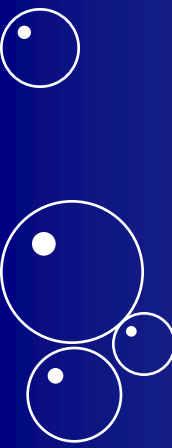
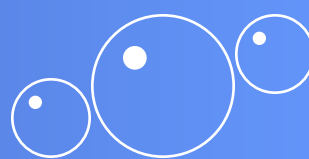
Syfte

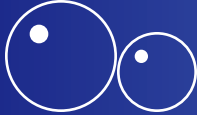
Undersöka om exponeringen av mikroembolier kan påverkas genom att använda olika typer av dialysfiler i kombination med olika blodnivåer venkammaren





Metod

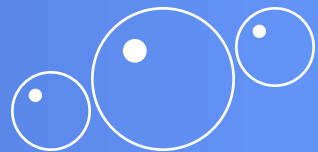
- 20 patienter som genomgår HD-behandling i Umeå inkluderades. Åtta kvinnor och tolv män i deltog. Medelåldern var 65 år. Åldersspannet var 42-80 år.
- 
- 
- 
- 

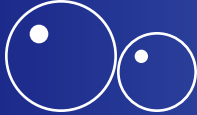


Metod

Patienterna randomiserades till behandling med antingen:



- a) F8HPS + låg nivå i luftvakt (DL)
 - b) F8HPS + hög nivå i luftvakt (DH)
 - c) Våtfiler Rexeed 18L + hög nivå i luftvakt (WH)
- 
- 
- 



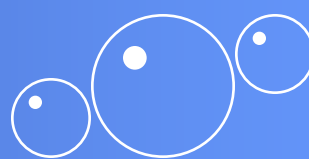
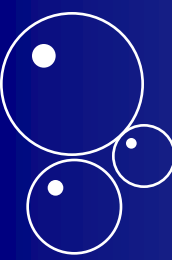
Cross-over design



Varje patient genomgick totalt tre HD-behandlingar.



60 dialyssessioner genomfördes.



```
graph TD; A["20 patienter genomgick behandling enligt tre olika alternativ i randomiserad ordning"] --> B["Behandling 1 randomiserat till alternativ a), b), c)"]; B --> C["Behandling 2 randomiserat till alternativ a), b), c)"]; C --> D["Behandling 3 kvarvarande alternativ a), b), c)"];
```

**20 patienter
genomgick
behandling enligt
tre olika alternativ i
randomiserad
ordning**

**Behandling 1
randomiserat till
alternativ
a), b), c)**

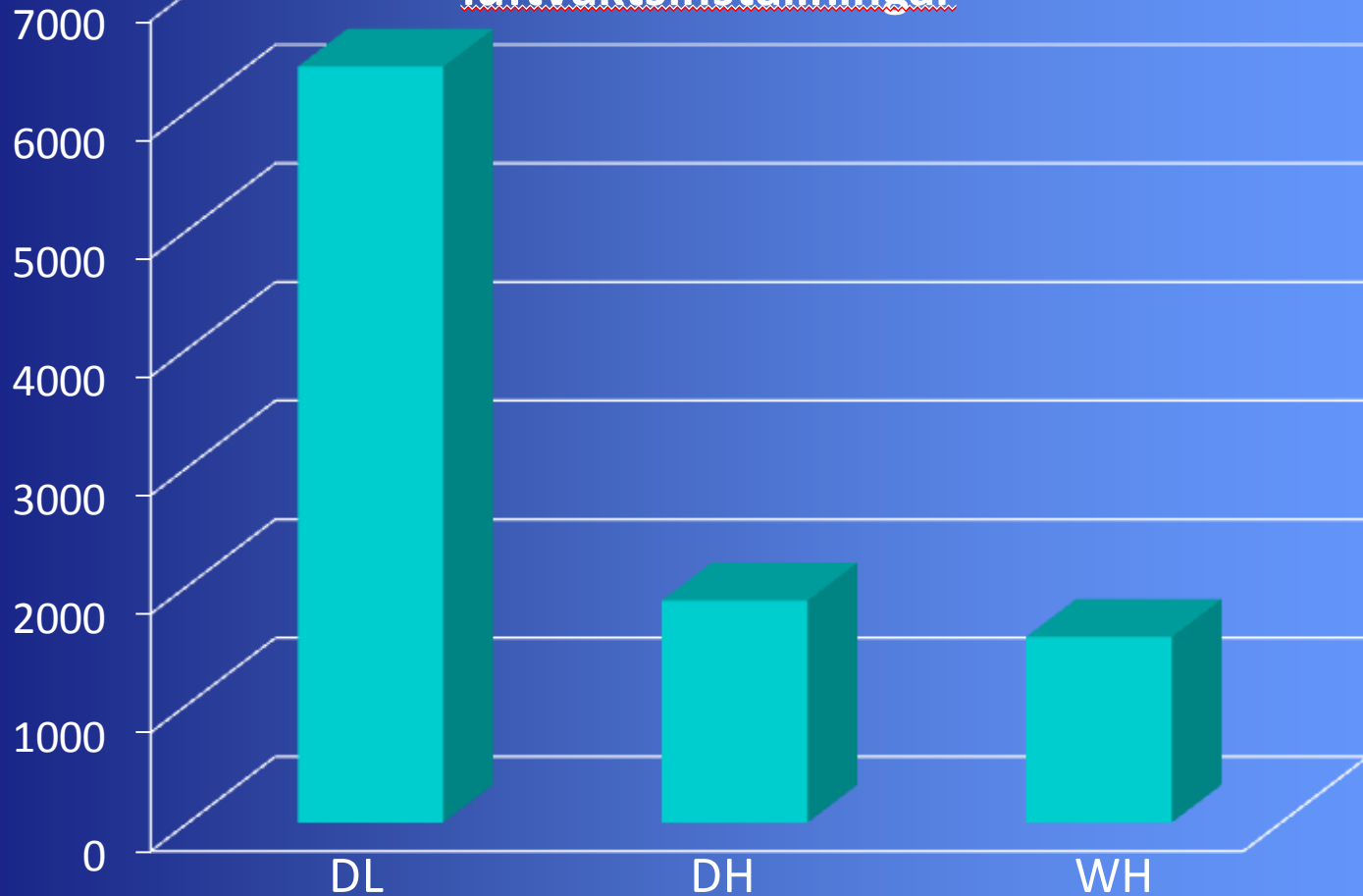
**Behandling 2
randomiserat till
alternativ
a), b), c)**

**Behandling 3
kvarvarande
alternativ
a), b), c)**

- Antalet mikroembolier mättes under de tre första timmarna av dialysbehandlingen.



Antalet MES(medel) under tre timmars dialysbehandling med olika filter och luftvaksinställningar



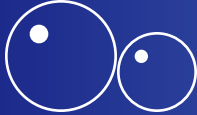
DL=Torrlagrat filter med låg nivå DH=Torrlagrat filter med hög nivå
WH=Våtlagrat filter med hög nivå i venkammaren

Multipel Poisson regression användes för att testa effekten av de olika behandlingsalternativen (DL, DH, and WH) har på antalet detekterade MES

Behandlingsalternativ jämförelse	Odds ratio	95% CI of odds ratio	p
DL vs WH	4.07*	4.03-4.11	<0.001
DH vs WH	1.18*	1.17-1.19	<0.001

*Oddsquot signifikans vid $p < 0.05$

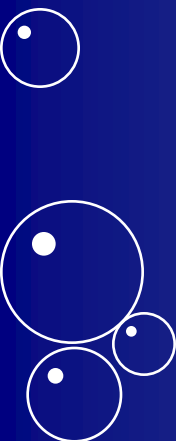
Dvs det är mest sannolikt att exponeras för mikroembolier om torrlagrat filter med låg blodnivå i luftvakten användes och minst troligt att exponeras för mikroembolier om ett våtlagrat filter med hög blodnivå användes



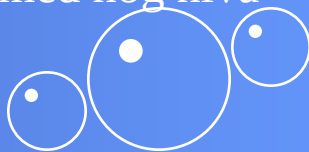
Korrelation mellan antalet MES och blodflödet



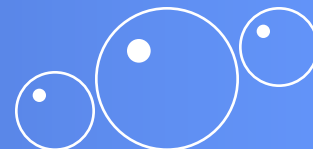
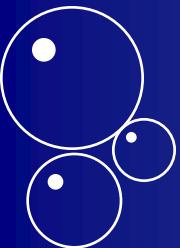
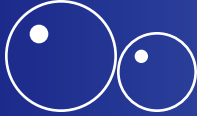
Settings	Pearson's test för korrelation	P
DL	0.55	0.014
DH	0.55	0.015
WH	0.47	0.041



DL=Torrlagrat filter med låg nivå DH=Torrlagrat filter med hög nivå
WH=Våtlagrat filter med hög nivå i venkammaren



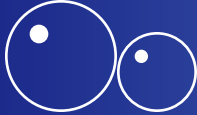
Studie V



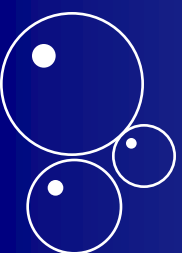
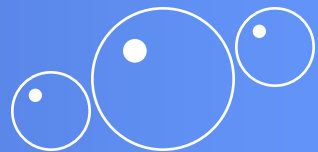
Microbubbles of air may occur in the organs of hemodialysis patients

Stegmayr B, Brannstrom T, Forsberg U, Jonson P, Stegmayr C, Hultdin J.

ASAIO J. Mar-Apr 2012;58(2):177-179.

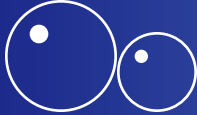


Syfte

- Undersöka om mikrobubblor kan upptäckas *in-vivo* genom att utföra obduktion av en avliden patient som fått kronisk hemodialysbehandling
- 
- 
- 
- 
- 

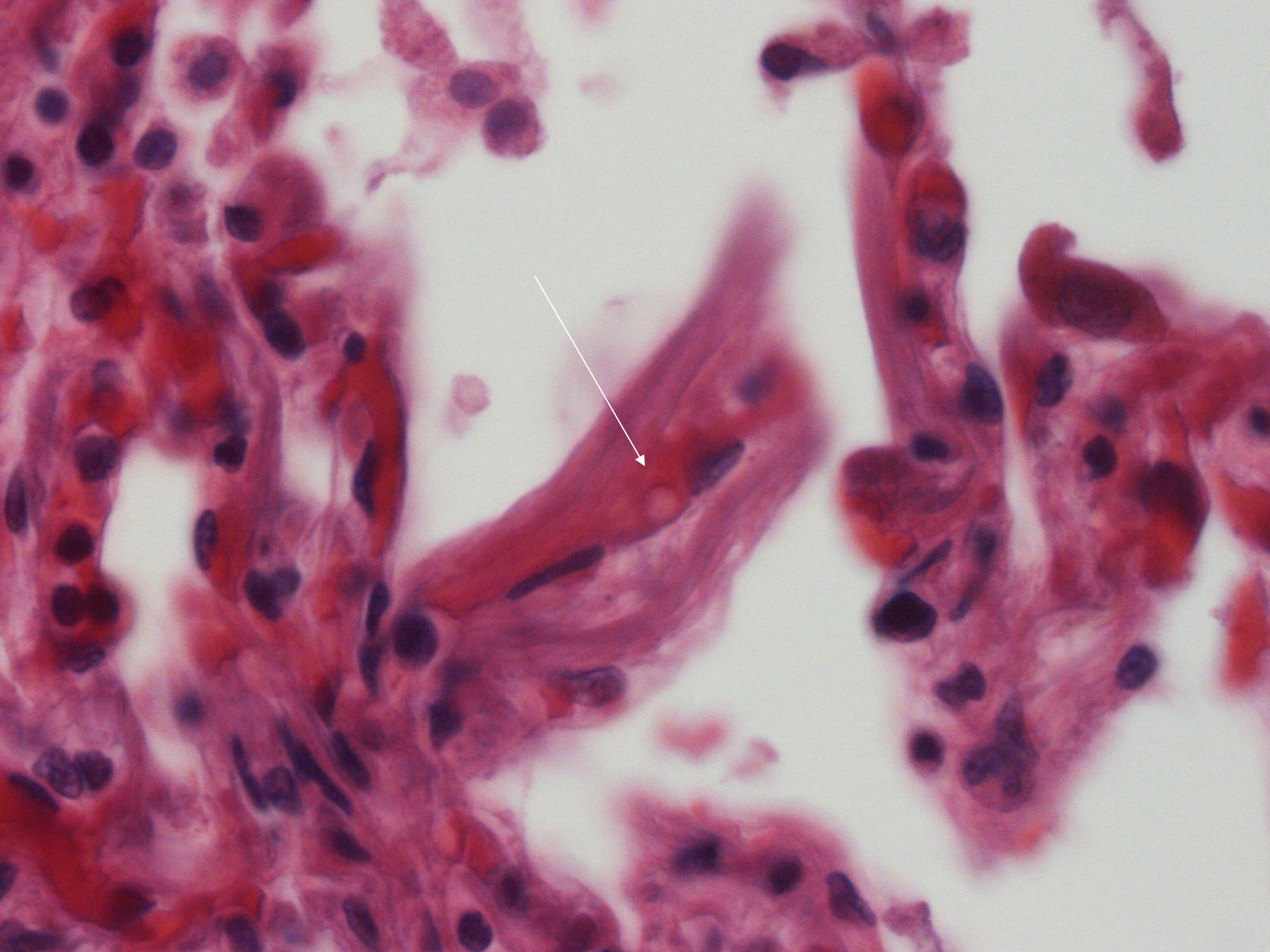
Material och metod

- Fallstudie på en 61-årig man som led av typ II diabetes sedan 30-års ålder. Drabbades av upprepade tromboser. Genomgick utredning som påvisade hypofibrinolys och behandlades med Waran. Terminal njursvikt pga diabetes nefropati vid 56 åå. HD påbörjades. Sex år senare dog han av hjärtstopp under pågående ultrafiltration.

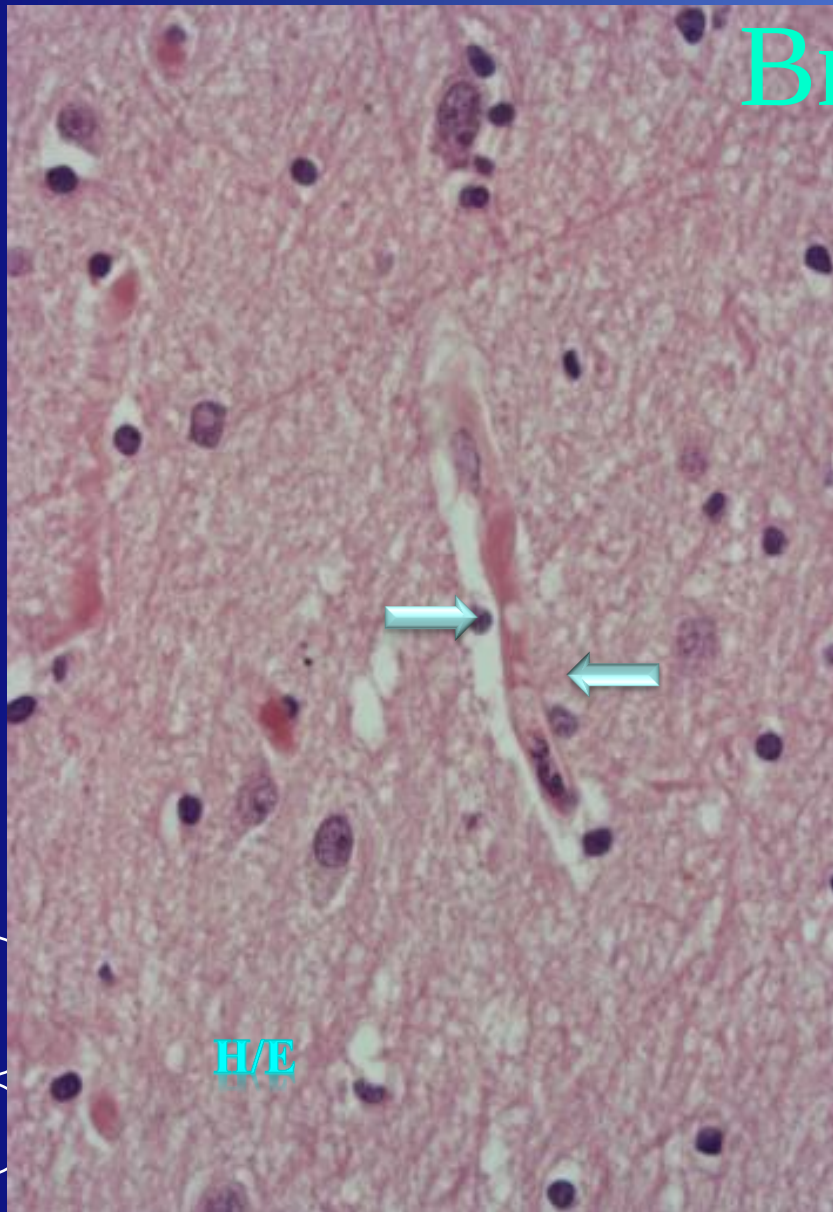


Material och metod

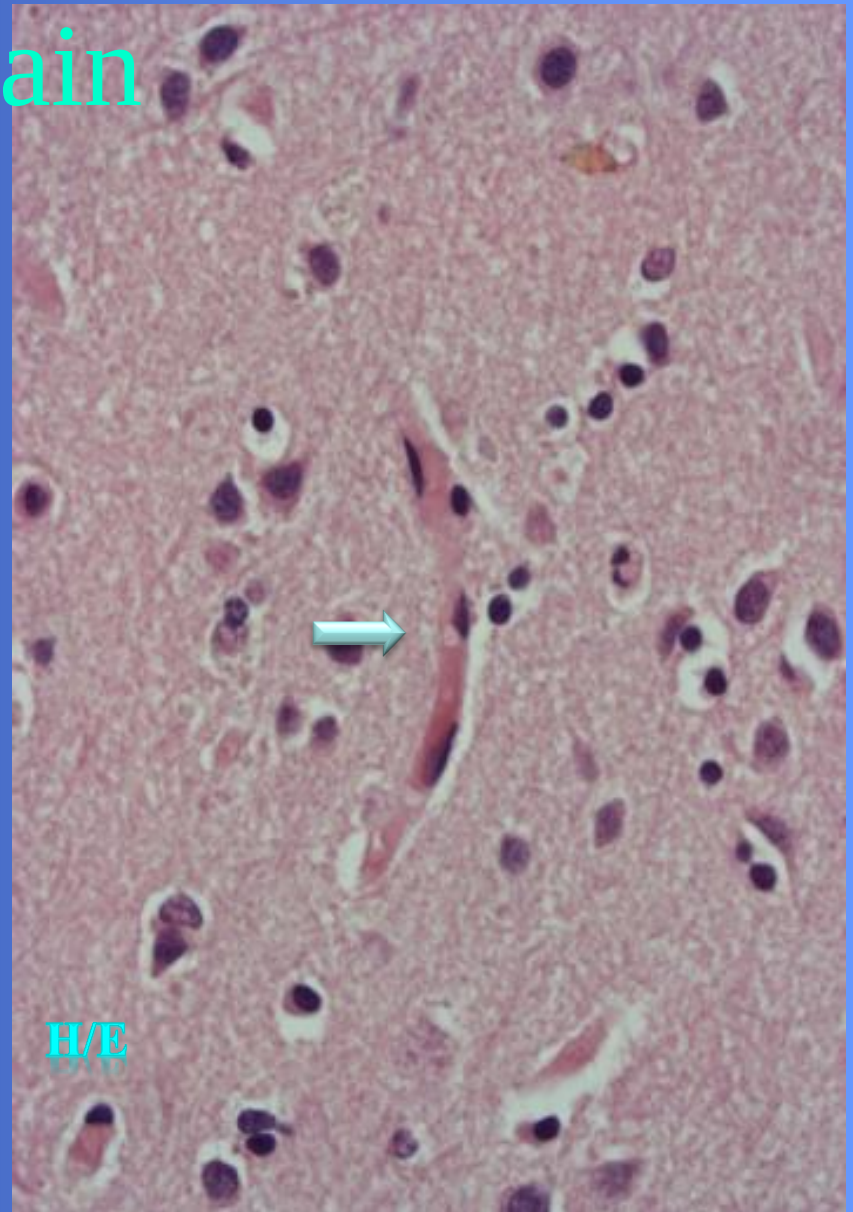
- Obduktion påvisade ingen foramen ovale, men lungödem.
 - Mikroskopisk undersökning:
- 



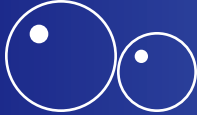
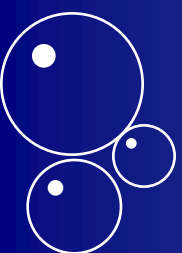
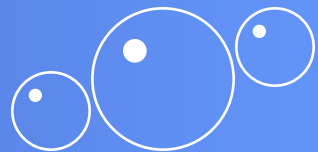
Brain



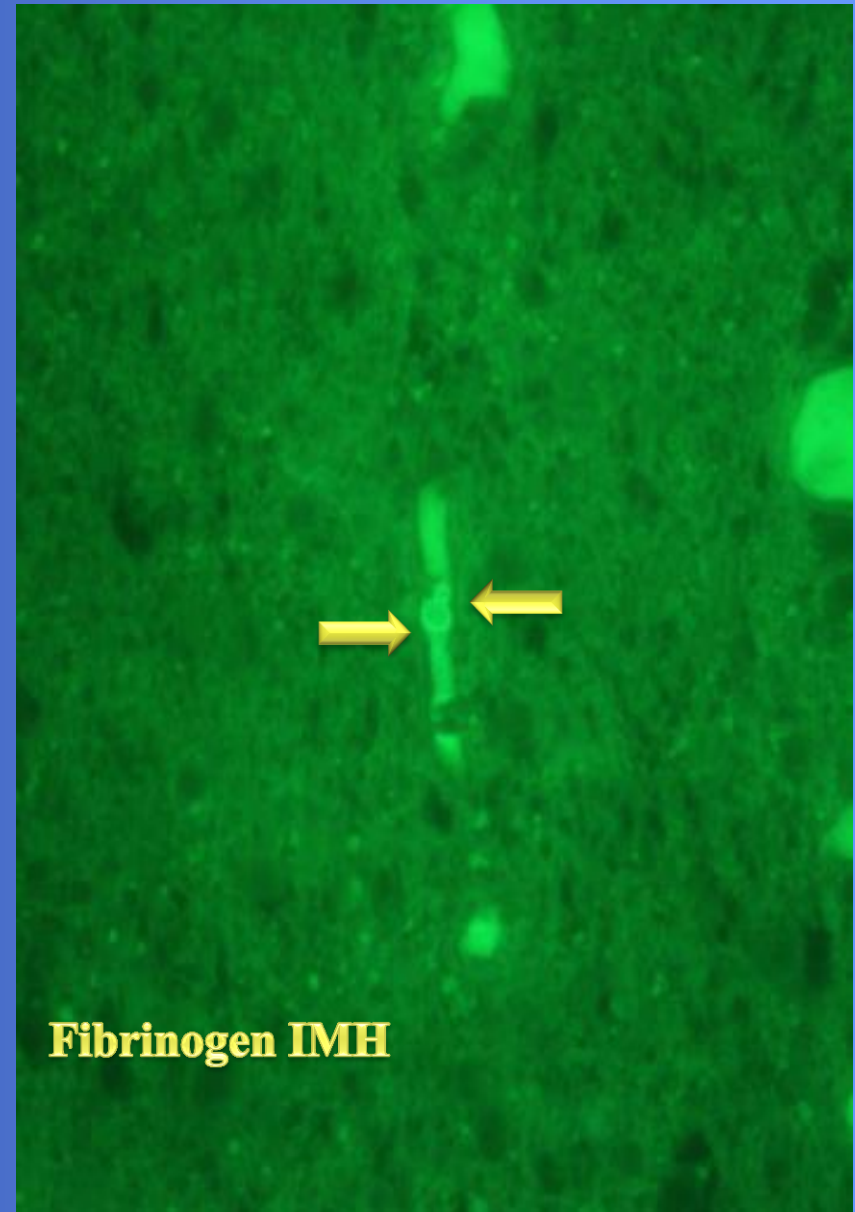
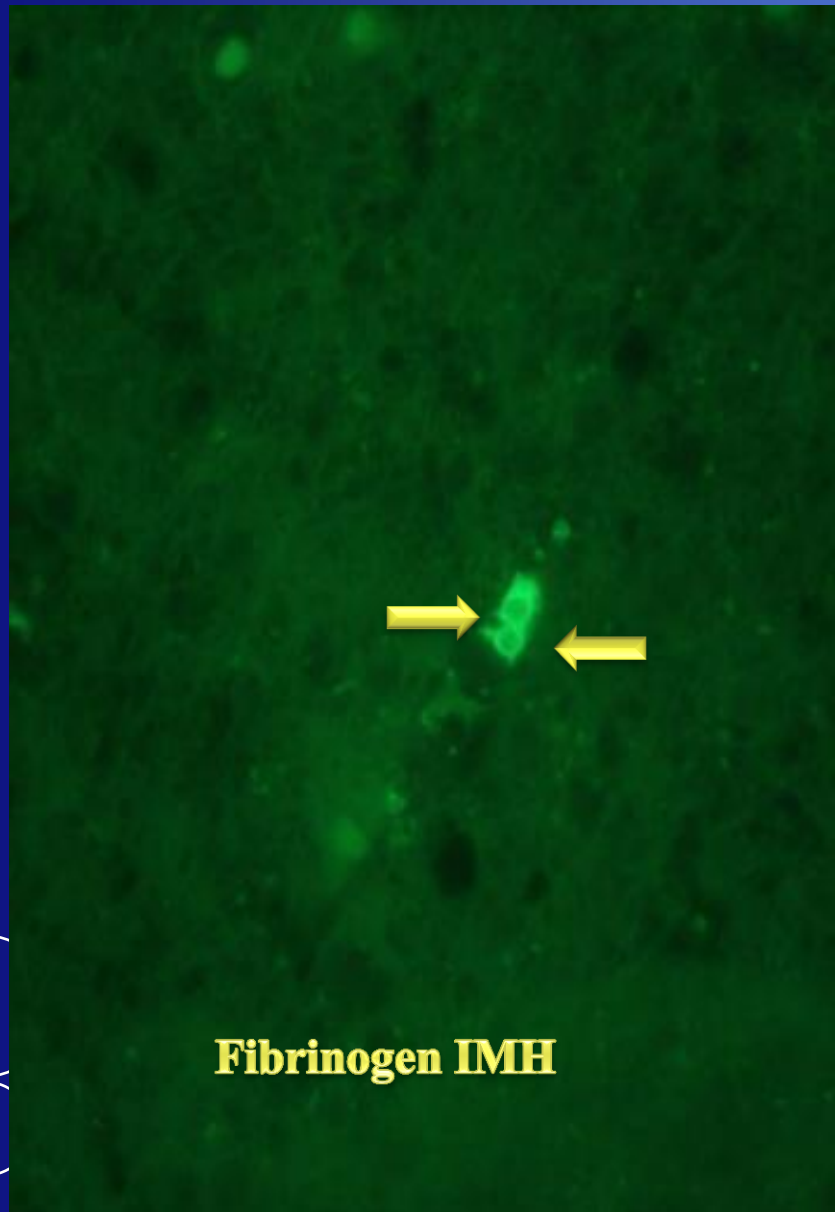
H/E

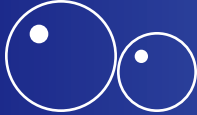


H/E

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- Gasbubblor påvisades i lungkär, hjärtkär och i hjärnans kär.
 - Antifibrinogen infärgning var positiv.

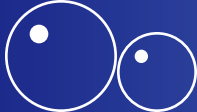
Brain



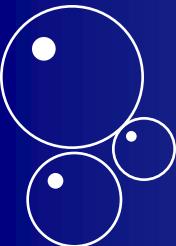
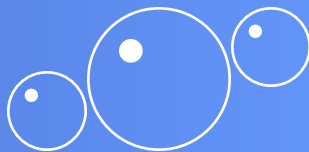


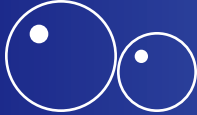
Generella slutsatser

- Studier av patienter som behandlas med hemodialys har visat att mikroembolier:
 - 1) detekteras i blodslangarna, efter luftvakten, där blodet pumpas in i patienten
 - 2) ökar i antal under HD-behandling
 - a) i A-V accessen
 - b) i halspulsådern (a.carotis communis)
- 



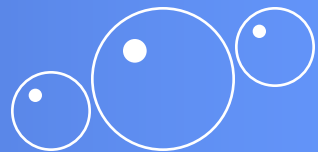
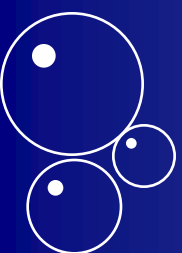
Generella slutsatser

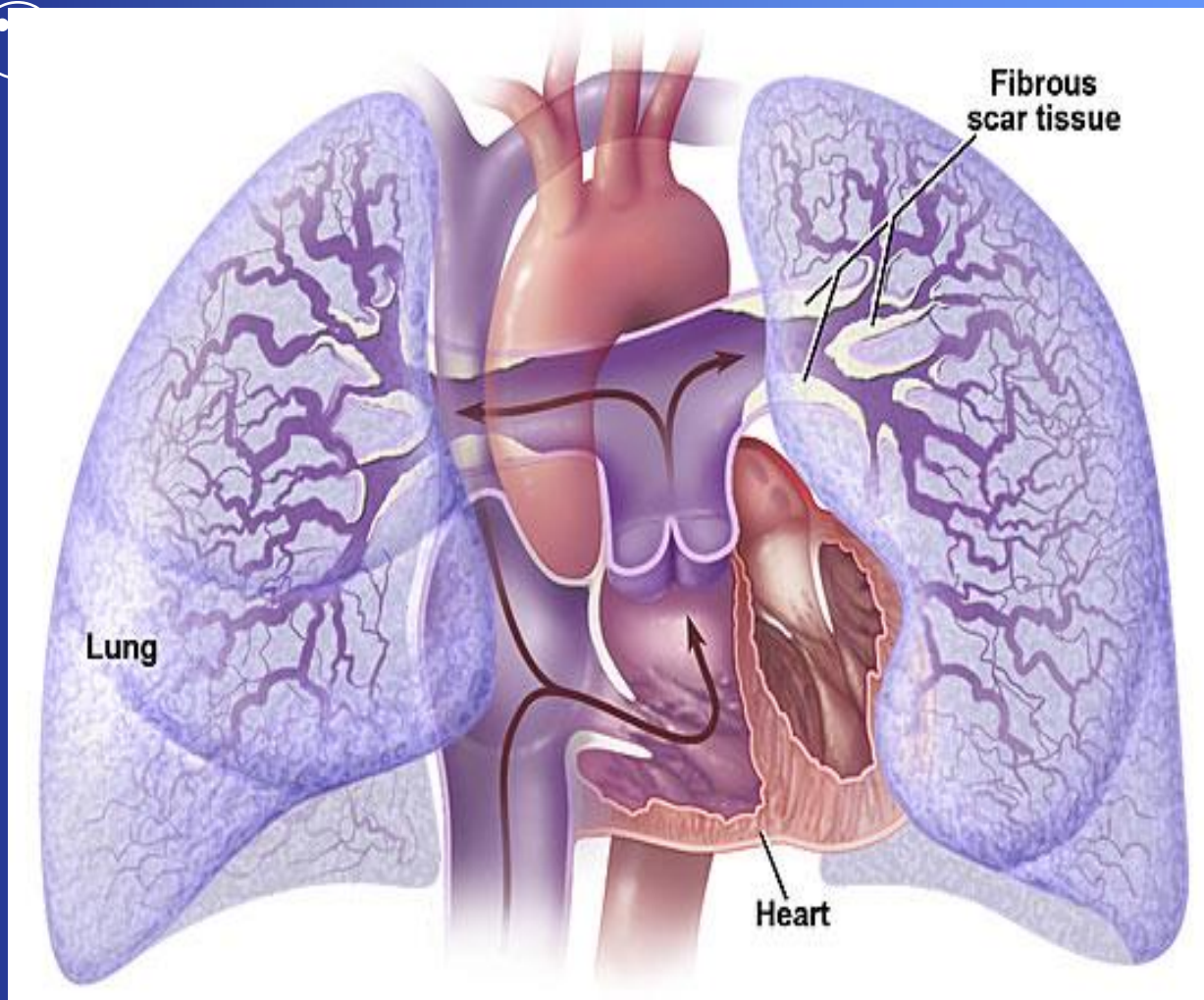
- 
- 
- 3) minskar i antal om blodnivån i venkammaren är hög
 - 4) minskar i antal om ett våtlagrat filter används
och att
 - 5) gasbubblor förekommer vid obduktion i både ven och artärcirkulationen hos en patient som behandlats med HD
- 
- 
- 
- 



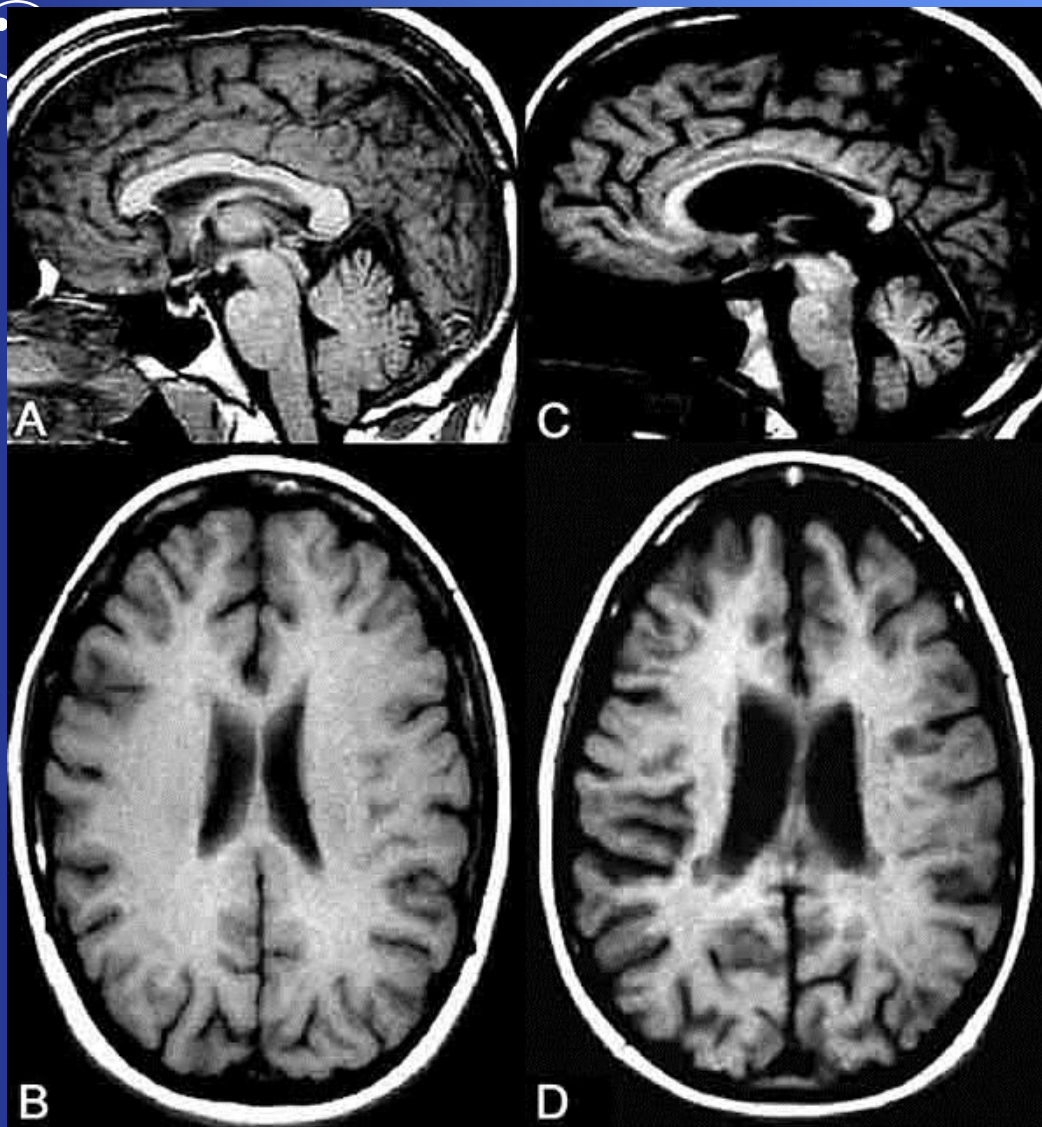
Diskussion

Mikroluftbubblor kommer in i dialyspatienterna under pågående dialys och dessutom passerar de lungorna och finns i halskärlen på väg till hjärnan!

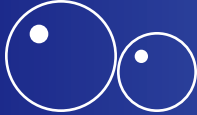




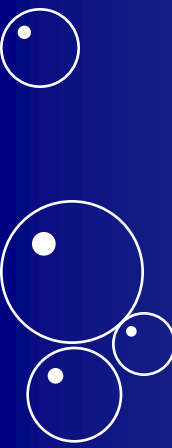
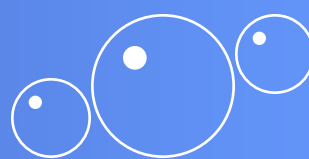
Kan luftbubblor bidra?



Kan luftbubblor bidra?



Råd i kliniken

- ❖ Stäng och dra åt skruvkopplingar noggrant för att förhindra luftläckage – viktigt att testa och välja material som inte släpper in luft
 - ❖ Skaka eller rör inte dialysfiltret under pågående dialys!
 - ❖ Prima ordentligt. Ju mer genomspolning desto bättre. Hur mycket i kliniken bör utforskas
 - ❖ Ej öka blodflödet över 300ml/min om det inte behövs för att uppnå acceptabel rening
 - ❖ En hög blodnivå i venkammaren bör eftersträvas
 - ❖ Våtfiler kan övervägas
- 
- 
- 
- 

Varifrån kommer luftbubblorna?

*1. Kvarvarande luft
efter priming*

Blodpump

Negativt tryck

2. Luftläckage

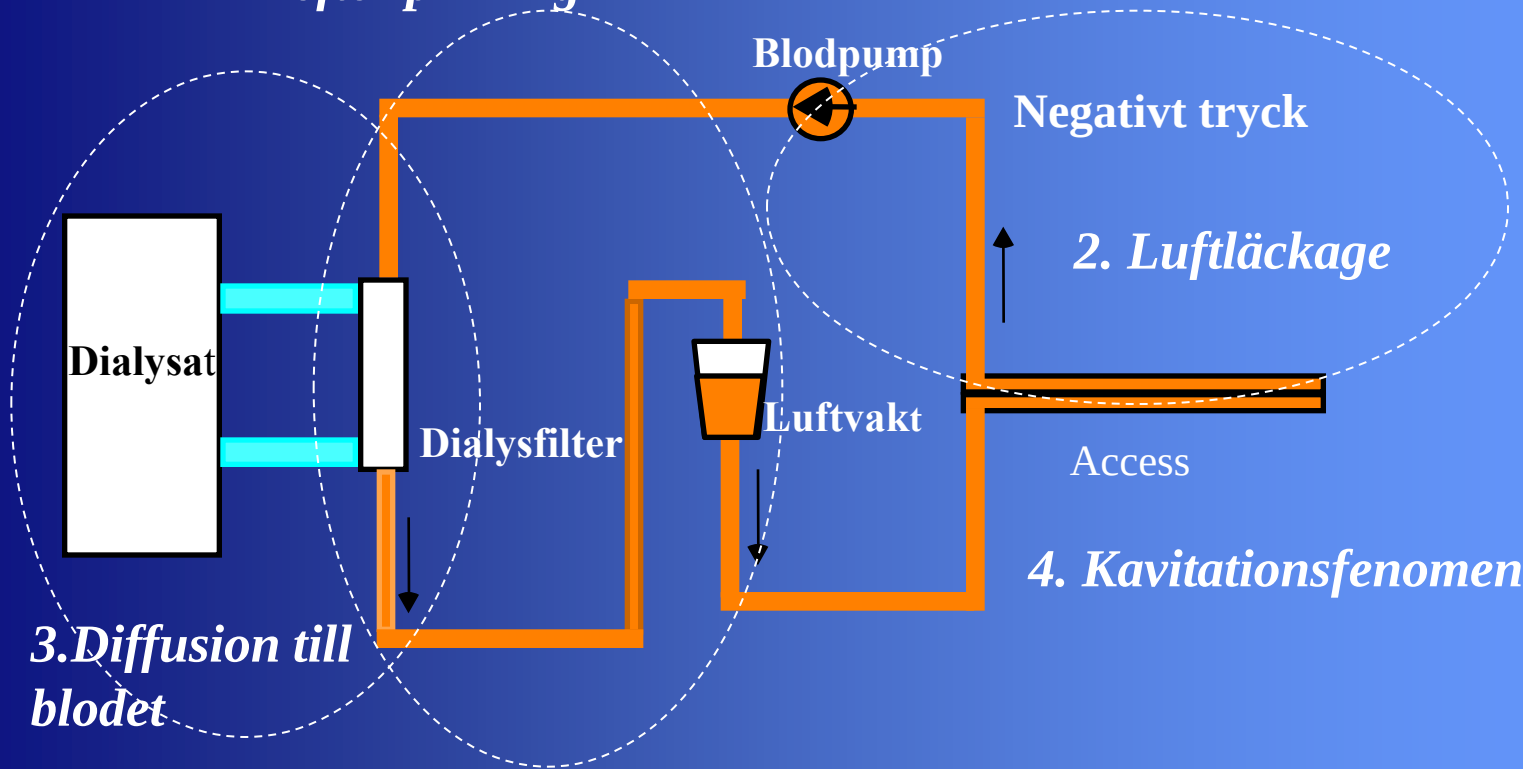
Luftvakt

Access

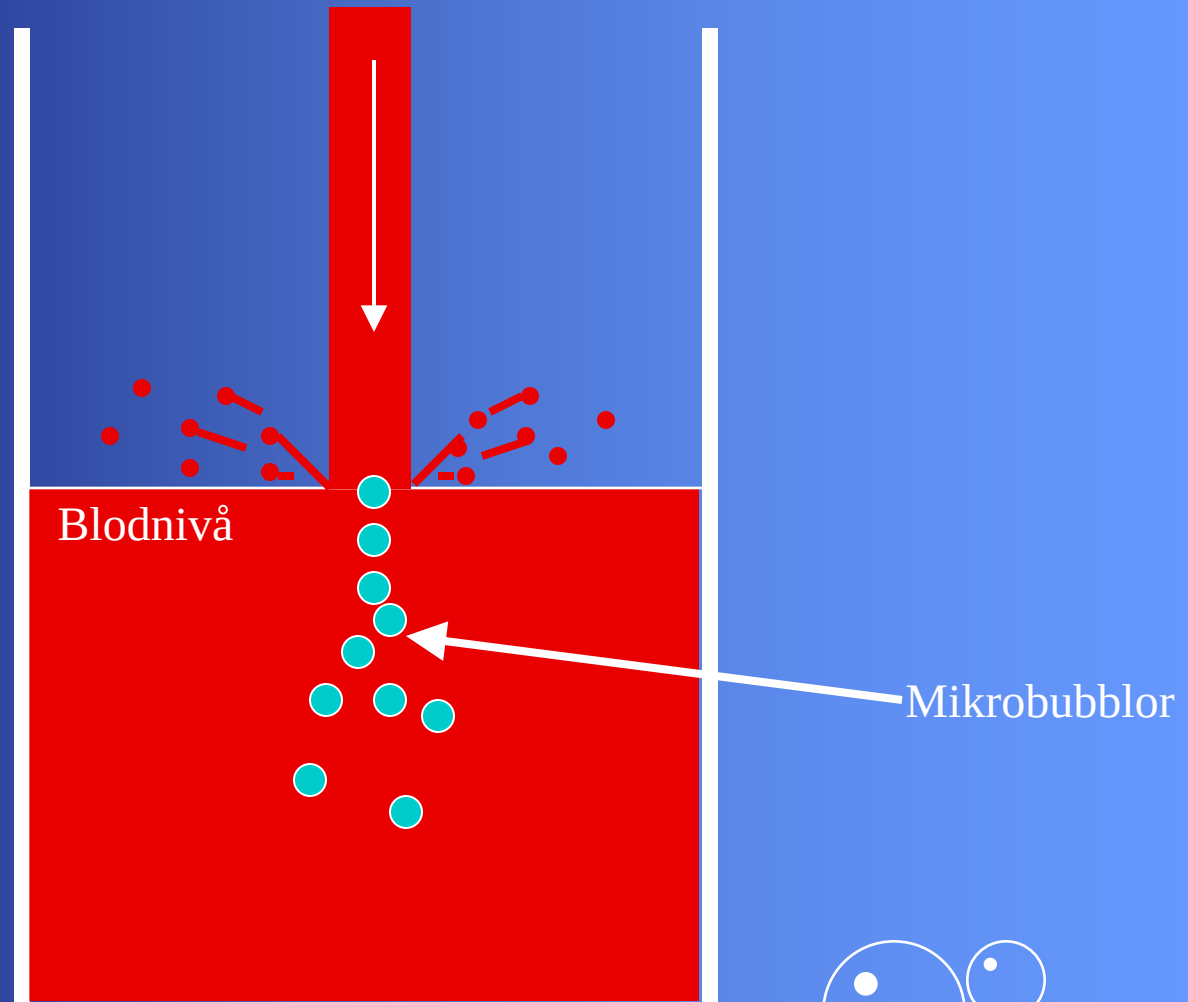
4. Kavitationsfenomenen

*3. Diffusion till
blodet*

5. Administration av övermättad koksalt



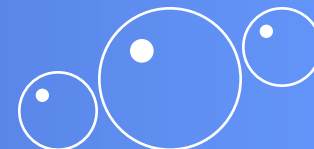
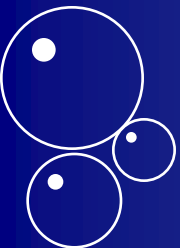
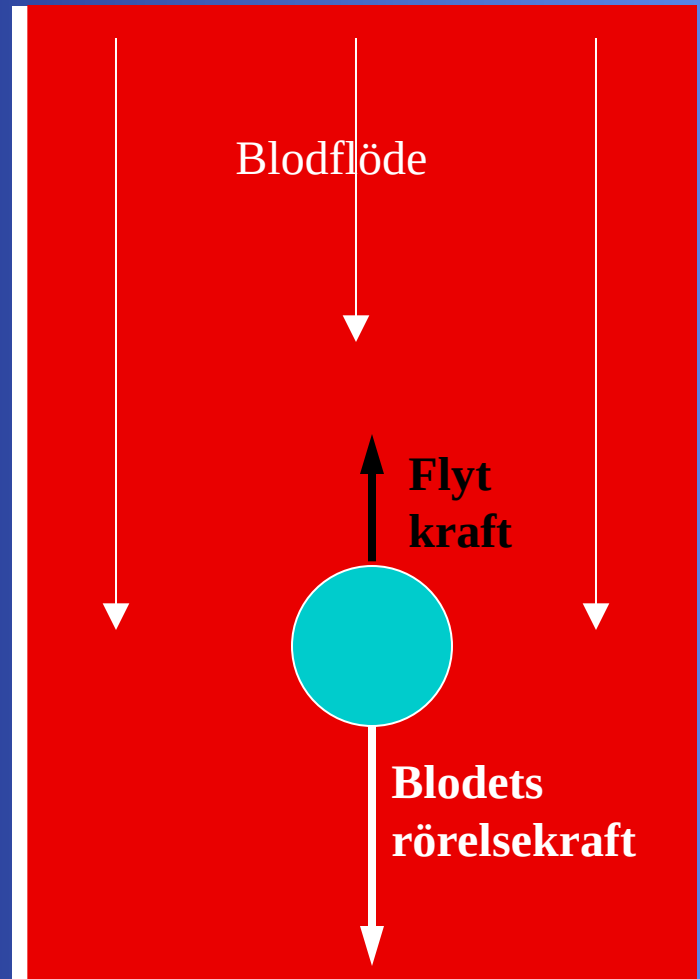
Då blodstrålen träffar blodytan dras luft från venkammaren ner och skapar turbulens



Bubblorna följer blodströmmen vidare i slangen och in i patienten

**Flytkraften är beroende
av bubblans storlek.**

**Blodets rörelsekraft är
beroenda av blodflödet
och viskositeten
(vätskans friktion).**





SKELLEFTEÅ
AIK HOCKEY



SKELLEFTEÅ
AIK HOCKEY



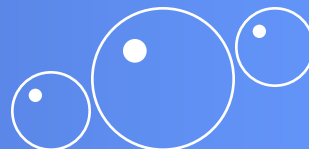
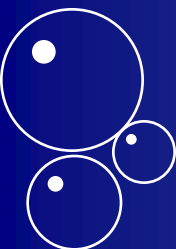
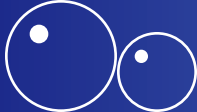
SKELLEFTEÅ
AIK HOCKEY



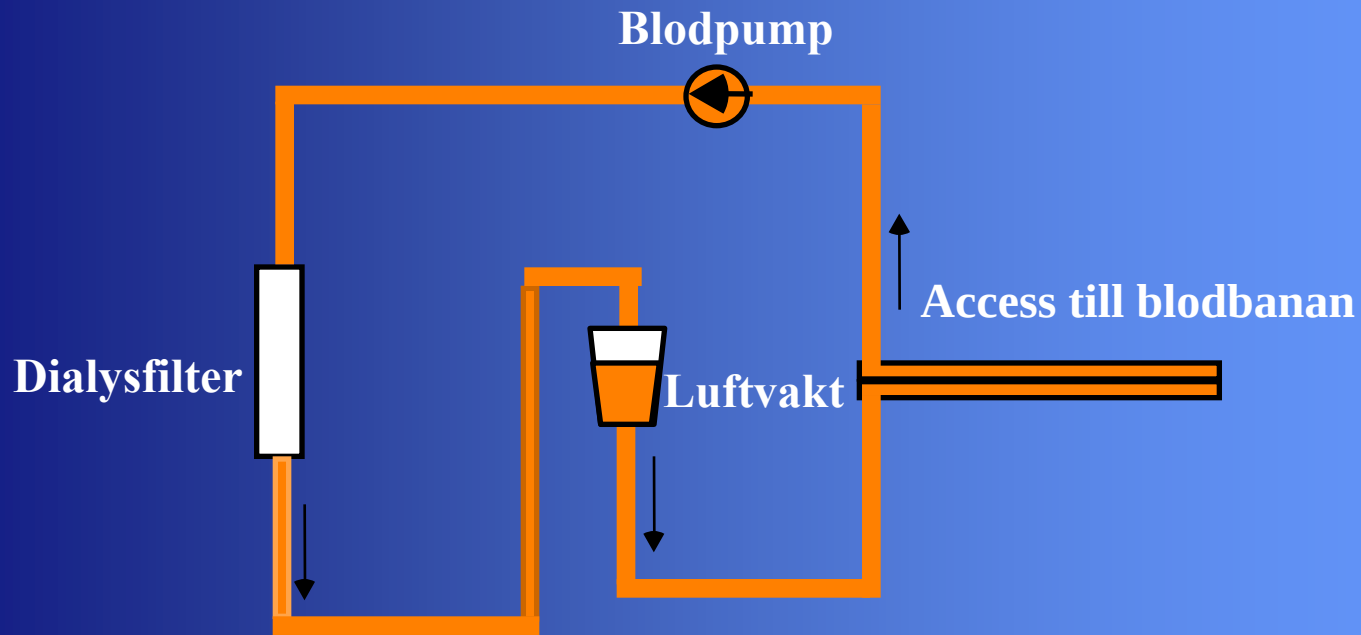
SKELLEFTEÅ
AIK HOCKEY

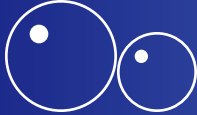
SM-Guld igen!





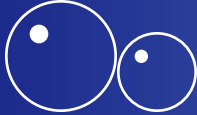
Hemodialys (HD)



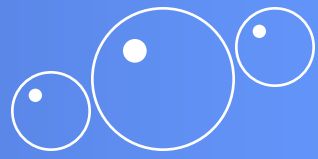


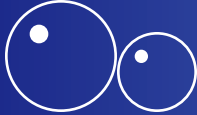
1. Kvarvarande luft efter priming

- Luft i slangsystemet, venkammare, filter.
 - Mikrobubblor genereras av turbulens i venkammaren. Luft följer blodstrålen ner i venkammarens blod och vidare nedströms.
- 



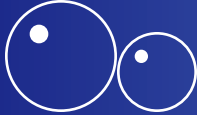
2. Luftläckage

- Negativt tryck före blodpumpen:
 - CDK-slang med spricka eller i slangkoppling
 - Fistelnålskoppling till slang
 - Artärport för provtagning/lågmolekylärt heparin
 - Heparinslang
 - ”Slangstump med klämma”
 - Då accesslang kopplas ihop med artärslang
- 
- 
- 
- 

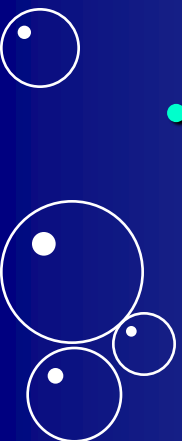
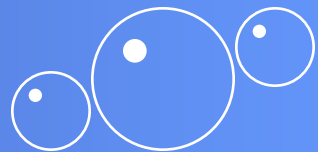


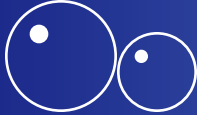
3. Diffusion till blodet

- Vätskan utsätts för ett undertryck och då frigörs de i vätskan lösta gaserna. Dessa avluftas sedan via en avgasningskammare. Om det blir fel i den funktionen kan dialysatvätskan bli övermättad.
- 

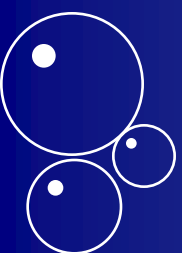
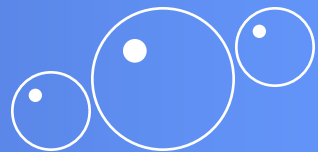


4. Kavitation

- Kavitation uppstår i blod när det lokala vätsketrycket sjunker under ångtrycket så att blodet förångas och bubblor (kaviteter) bildas.
 - Vätsketrycket lokalt kan teoretiskt minskas av höga flödeshastigheter och acceleration.
Trycksänkning sker i dialysnålen på artärsidan.
 - Delade meningar om sänkningen är tillräcklig för att luftbubblor ska bildas.
- 
- 
- 
- 



5. Administration av övermättad koksalt

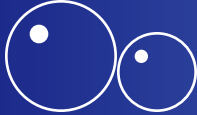
- Under primingprocessen kan koksalt användas som kan vara övermättad.
 - Vid benkramper kan koksalt ges i venkammare likaså infusioner. Om övermättad vätska och stigande temperatur kan bubblor ses
- 
- 
- 
- 
- 



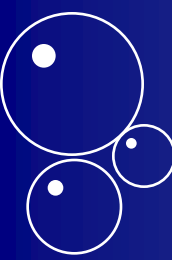
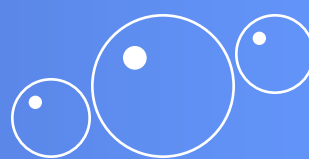
4

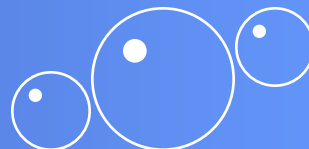
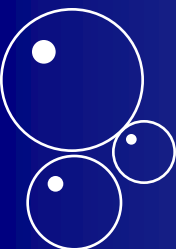
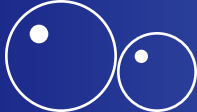


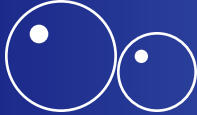
Jonsson et al. 2007



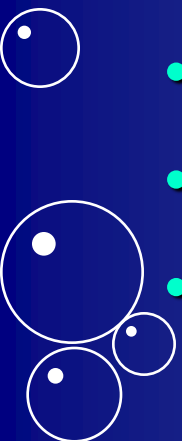
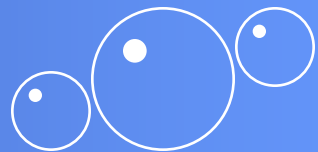
5. Administration av övermättad koksalt

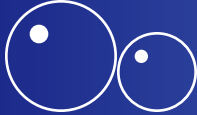
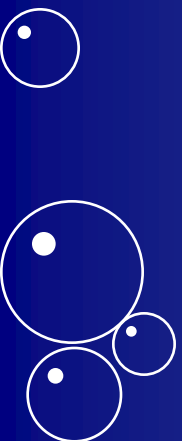
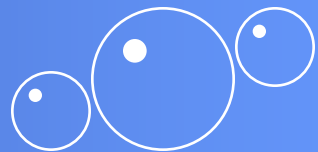
- Under primingprocessen kan koksalt användas som kan vara övermättad.
 - Vid benkramper kan koksalt ges i venkammare likaså infusioner. Om övermättad vätska och stigande temperatur kan bubblor ses
- 
- 
- 
- 
- 

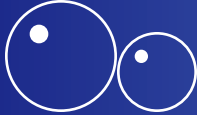




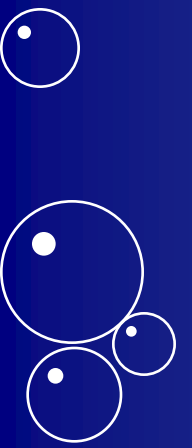
MES före HD?

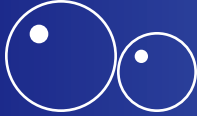
- 1. Artefakter: Små rörelser av patienten eller proben, vilket orsakar signaler som registreras av DU-apparaten som MES
 - 2. HD-patienter har hög förekomst av hjärtkärlsjukdom på atherosclerotisk bas, vilket kan ge upphov till tromboembolism
 - Dock är risken densamma f. och e. HD
 - Parad statistik → patient sin egen kontroll!
 - Men risk för systemfel → Ej blindad studie
- 
- 
- 
- 

- 
- 3. Mikrobubblor som följt med nyligen administrerad intravenös infusion av vätska
 - 4. Mikrobubblor som recirkulerar sedan föregående HD
 - 5. Tromber uppkomna pga blod-membran interaktion eller av dialysprocessen föregående HD
- 
- 
- 
- 



MES=Ffa mikrobubblor

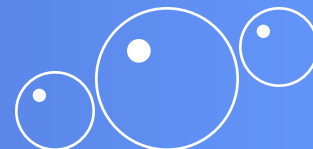
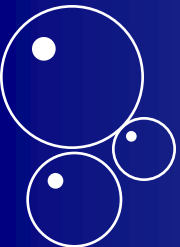
- In our previous *in-vitro* studies, we observed:
 - that MES were detected when we used dextran, instead of blood
 - calibration of CMD-10 meant that the fluid was deaerated and only the glass marbles remained. The number of MES did not increase with time as would be the case if it was an issue of emboli from plastic tubing
- 
- 
- 

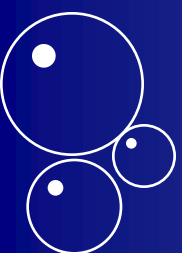
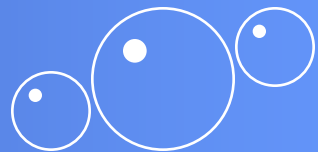


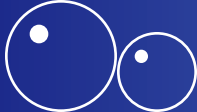
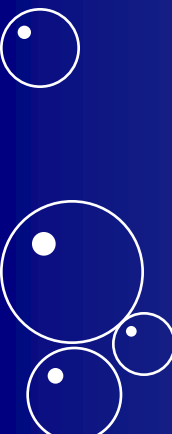
- the number of MES would not vary according to the level of the fluid if MES were of artificial material

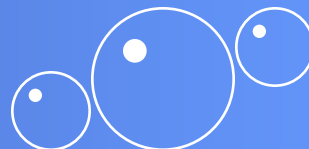
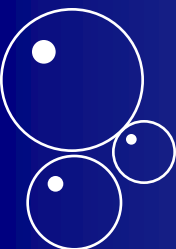
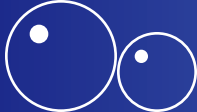
air bubbles could be seen with the naked eye during the experiments

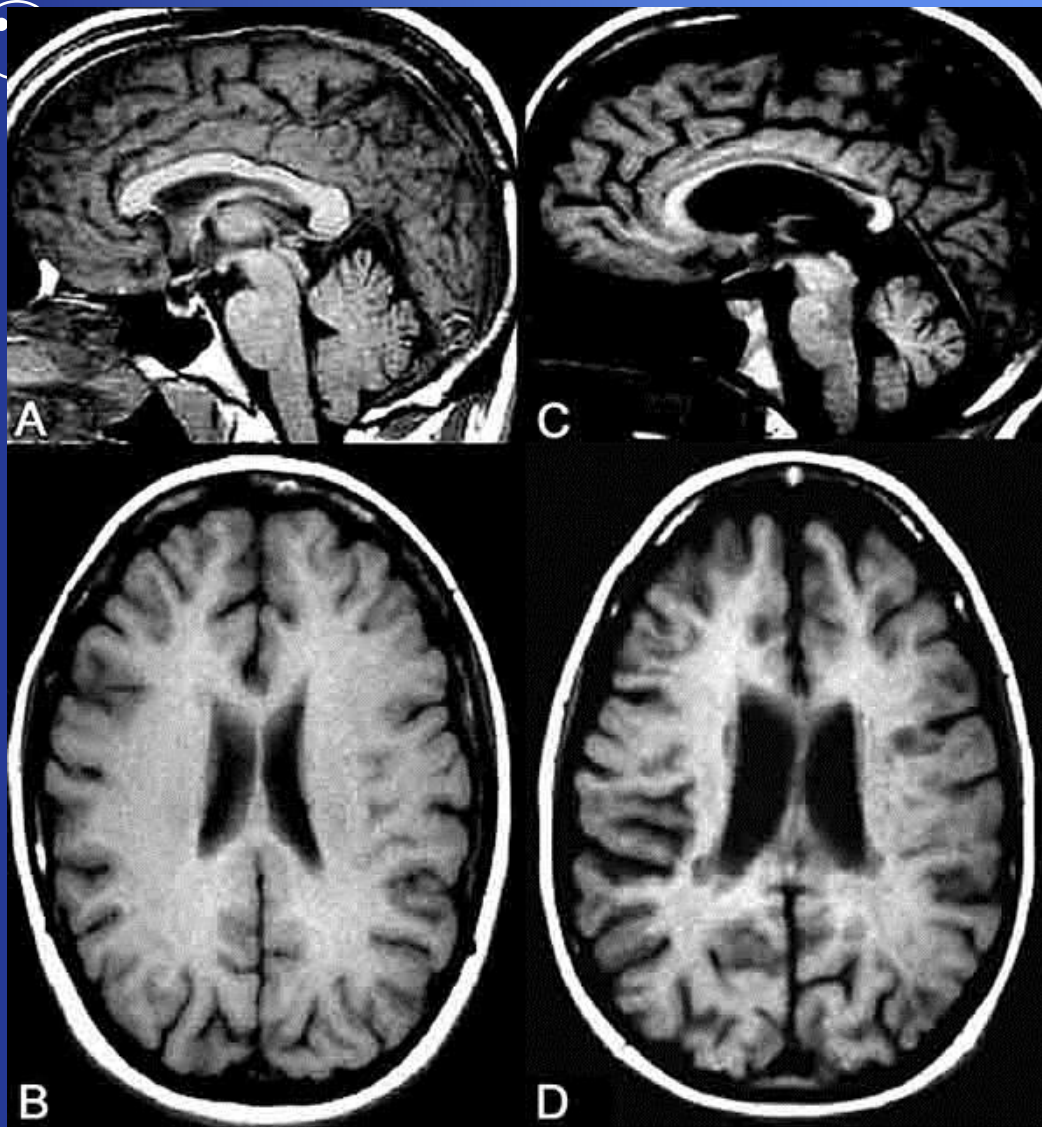
- the DU device, CMD 10, is much more sensitive for microemboli that consist of gas (because of its high acoustic impedance)
- These data suggest that larger amounts of detected MES consist of air bubbles.



- 
- In our clinical studies:
 -
 - blood levels of the venous chamber affect the number of MES
 - wet filters generate fewer MES, which can be explained by less air in the wet-stored filter compared with a dry-stored filter
 - DU devices, based on the same technology as *in-vitro* studies were used. They are more sensitive to microemboli that consist of gas.
- 
- 
- 
- 
- 
- 

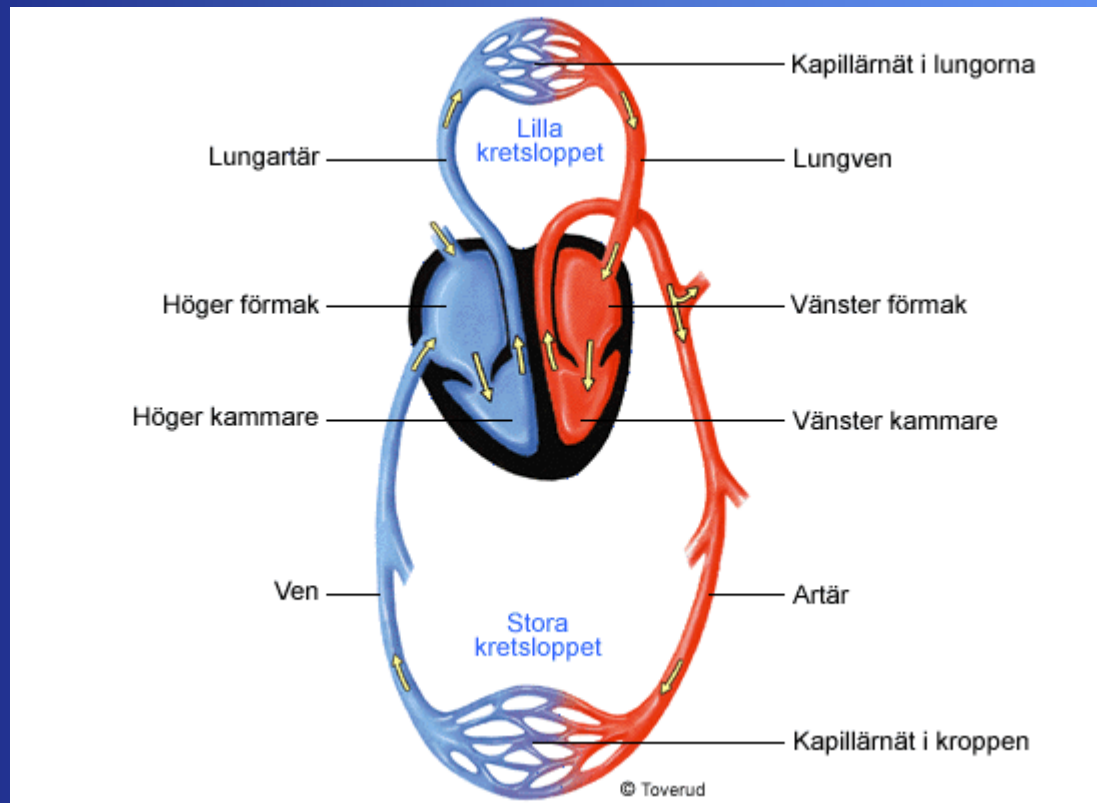
- 
- 
- 
- 
- 
- the autopsy study of a chronic HD patient showed small cavities. These cavities were probably caused by micro-bubbles of gas. The gas bubbles were detected in the capillaries of the brain, lungs and heart. The gas bubbles were surrounded by fibrin, proving existence before death occurred.
 - Altogether, the results indicate that microbubbles were responsible for most of the detected MES in the studies

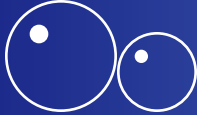




Kan mikroembolier bidra?

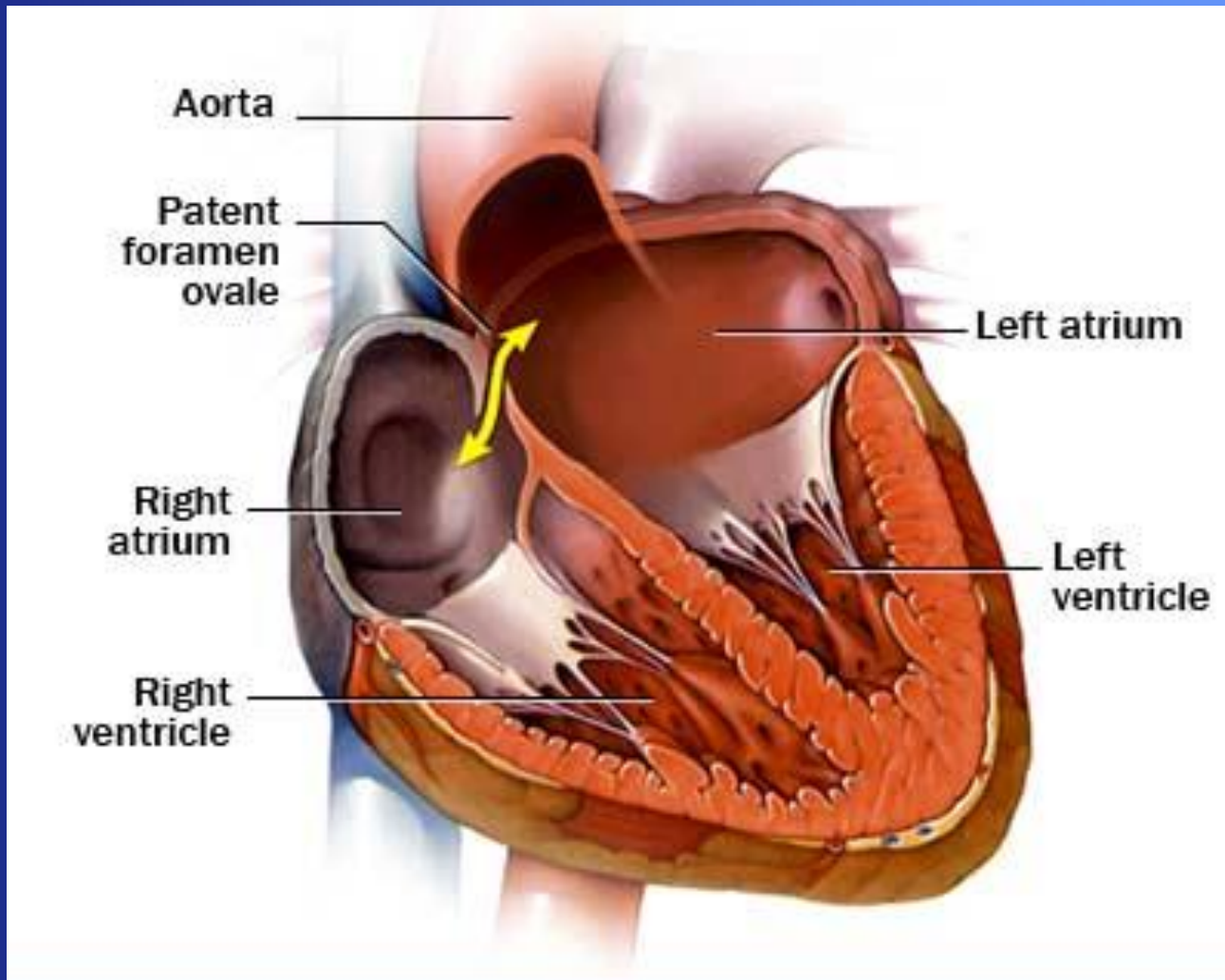
Hur passerar mikroembolierna lungorna?



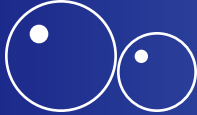


Hur kan mikroembolierna passera lungorna?

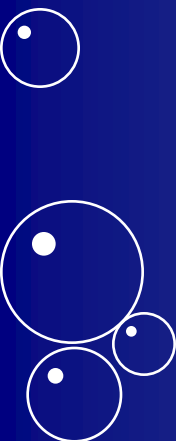
- 1. Mikroluftbubblorna passerar via foramen ovale (25-30% av befolkningen) vid tillfälligt ökat tryck på vensidan(Valsavamanöver)
- 

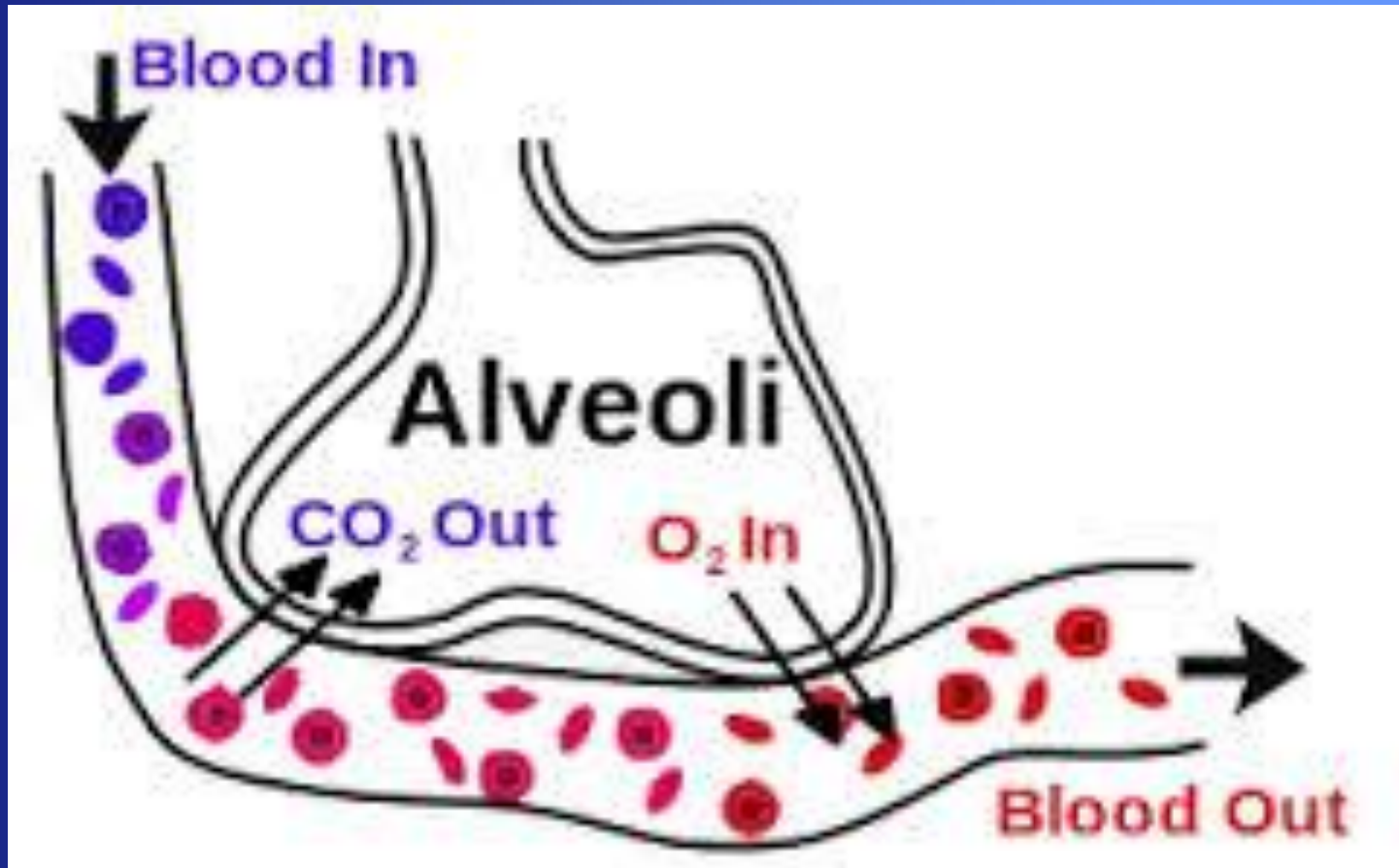


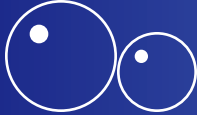
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



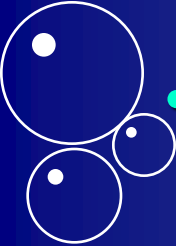
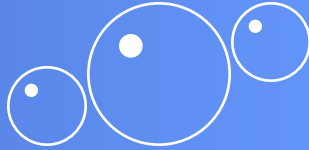
Hur kan mikroembolierna passera lungorna?

- 1. Mikroluftbubblorna passerar via foramen ovale (25-30% av befolkningen) vid tillfälligt ökat tryck på vensidan(Valsavamanöver)
 - 2. En stor del av mikroluftbubblorna är i samma storlek eller mindre än röda blodkroppar(<7-8 μm) och som kan passera lungkapillärerna utan gasutbyte(proteinlager runt bubblorna) Dessutom består luft av 80% kvävgas som är inert och inte ventileras ut, största delen passerar (kommunikation B. Edin)
- 
- 
- 
- 



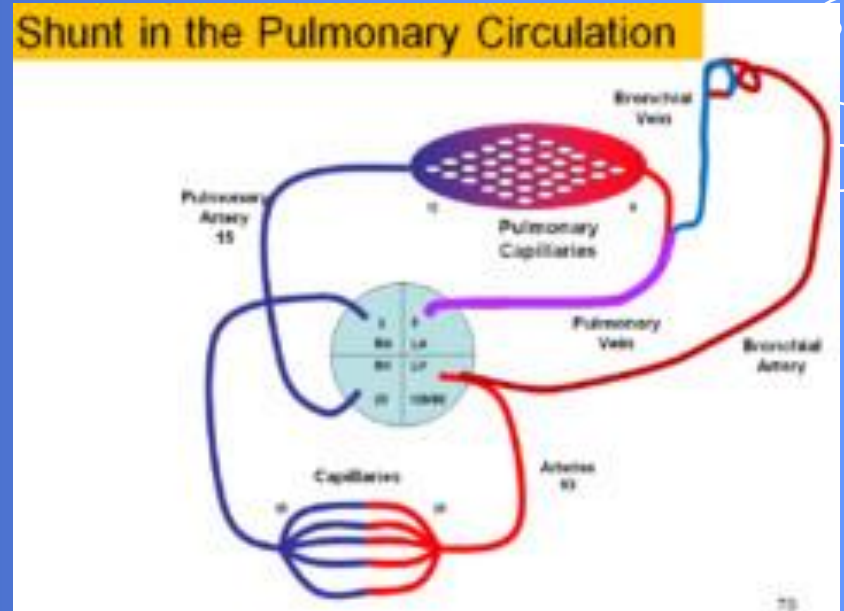


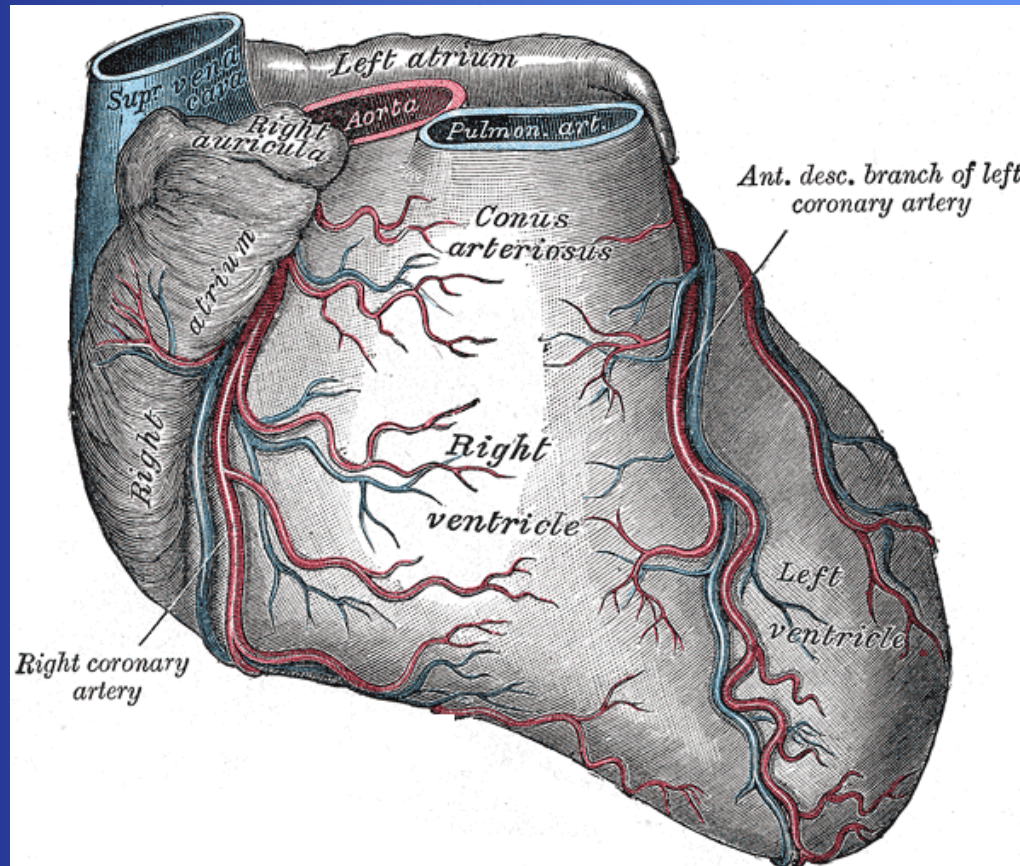
Hur kan mikroembolierna passera lungorna?

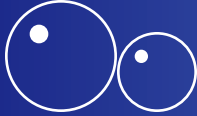
- 1. Mikroluftbubblorna passerar via foramen ovale (25-30% av befolkningen) vid tillfälligt ökat tryck på vensidan(Valsavamanöver)
 - 2. En stor del av mikroluftbubblorna är i samma storlek eller mindre än röda blodkroppar(<7-8 μm) och som kan passera lungkapillärerna utan gasutbyte(proteinlager runt bubblorna)
 - 3. Passerar via fysiologiska shuntar till artärcirkulationen
- 
- 
- 
- 
- 

- Bronkialartären försörjer lungvävnaden med syre

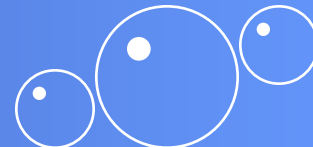
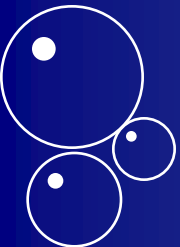
Venblodet blandar sig med det syrerika blodet i lungvenen till vänster förmak

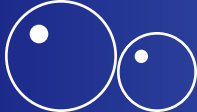






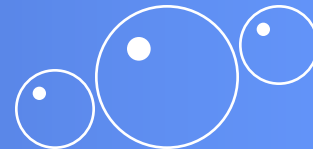
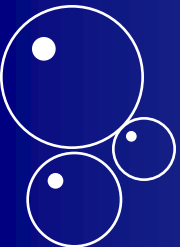
- 4. Blod-dialysmembran interaktion och dialysprocessen i sig själv initierar koagulationsprocessen och tromboembolism uppstår:
- 5. Mikroluftbubblor aktiverar hemostasen och embolier bildas i venösa cirkulationen:
- Bildade tromber passerar lungbarriären eller via fysiologiska shuntar över till artärcirkulationen.

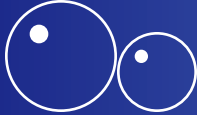
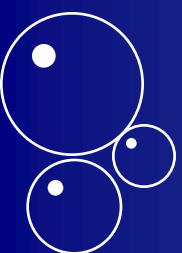
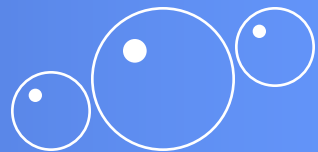


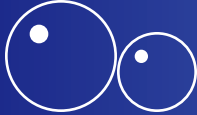


The International Electrotechnical Commission (IEC) standards för infusionspumpar och dialysmaskiner

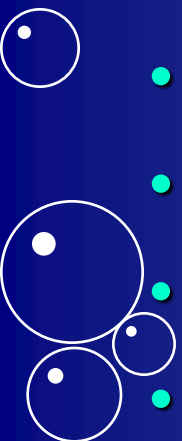
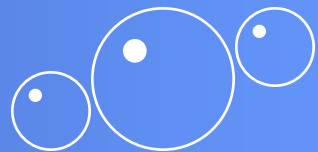
- Mindre än 1 ml/15 min och bubblor mindre än 50 μ l accepteras (infusionspumpar)
- Mindre än 0,03 ml/kg kroppsvikt och minut för kontinuerlig infusion eller 0,1 ml/kg kroppsvikt som engångsdos/bolus anses tolerabelt (dialysmaskiner)
- (Volumen av 2000 bubblor med diametern 100 μ m är ungefär 1 μ l)

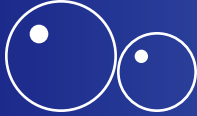


- 
- 
- 
- 
- 
- 
- Gambro AK 200 ULTRA S: The air detector will detect at least 0,5 ml air/min at blood flows at 300 ml/min and gives an alarm.



Fresenius 5008

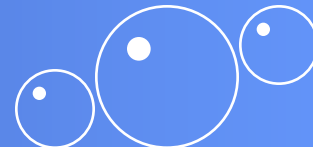
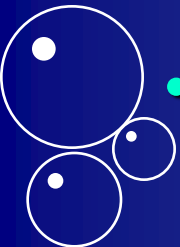
- Nivåvakten(kapacitiv mätning-när mediumet mellan två plattor ändras, ändras också kapacitansen) detekterar om nivån i venkammaren sjunker.
 - Luftvakten följer efter venkammaren. Denna skyddar mot
 - infundering av luft.
 - Metod: Ultraljudstransmission på slangen
 - Känslighet:
 - – Luftbubblor: Bubblornas volym $\geq 20 \mu\text{l}$,
 - - Blodskum (luftblodblandning)
- 
- 
- 
- 



- Känslighet:
- – Luftbubblor: Bubblornas volym $\geq 20 \mu\text{l}$,
- - Blodskum (luftblodblandning)

Luftlarm:

- – Blodflödes hastighet $< 100 \text{ ml/min}$:
- Luftbubbla: Volym $\geq 20 \mu\text{l}$
- – Blodflödes hastighet $\geq 100 \text{ ml/min}$:
- 10 luftbubblor med en luftbubblevolym på vardera $< 50 \mu\text{l}$
- eller 1 luftbubbla med en luftbubblevolym på $\geq 50 \mu\text{l}$



- 1. Fresenius 4008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany): response threshold: decrease of the liquid level, air bubbles, foam, or microfoam (translation from the German manual 07.99);
- **2 Fresenius 5008 (Fresenius Medical Care): sensitivity:**
- bubble volume >20 mL, blood foam;
- **3 Gambro AK200 Ultra (1999) (Gambro AB, Lund, Sweden):** >0.5 mL air injected in the detector area at 300-mL/min blood flow will create an alarm;
- **4 Gambro AK200 Rev 12 (2003) (Gambro AB):**
- bubbles larger than 1 mL will be trapped by the drip chamber. An alarm will be issued if the blood level falls below the middle of the air detector.
- Venous drip chamber size (diameter), 22 mm;
- **5 B. Braun Dialog (01/2001) (B. Braun Medizintechnologie GmbH, Melsungen, Germany):** alarms in case of microfoam and if the level decreases (translation from the German manual);
- **6 Nikkiso DBB-05 (06/2002) (NIKKISO Medical GmbH, Hamburg, Germany):** sensitivity: 0.02 mL (20 mL) for bubbles, 0.0003 mL for microfoam;
- **7 Hospal Integra (1999) (Gambro Dasco S.p.A., Medolla [Modena], Italy):** tests have demonstrated that the detector can reveal a single bubble of 200 µL, injected into a Hospal dropper.



Studie I

Diagnosis	Number
Diabetic nephropathy Type I and Type II	12
Chronic renal failure; aetiology uncertain	11
Glomerulonephritis	7
Polycystic kidney disease	7
Renal vascular disease	4
Pyelonephritis	3
Tubular necrosis	3
Interstitial nephritis	2
Alport Syndrome	1
Congenital disease	1
Goodpasture's Syndrome	1
Medullary cystic disease	1
Wegener's granulomatosis	1
Total	54

Figure 5. Correlation between the number of bubbles/min (all sizes) detected by CMD-10 (y-axis) and EMEX-25 (x-axis)

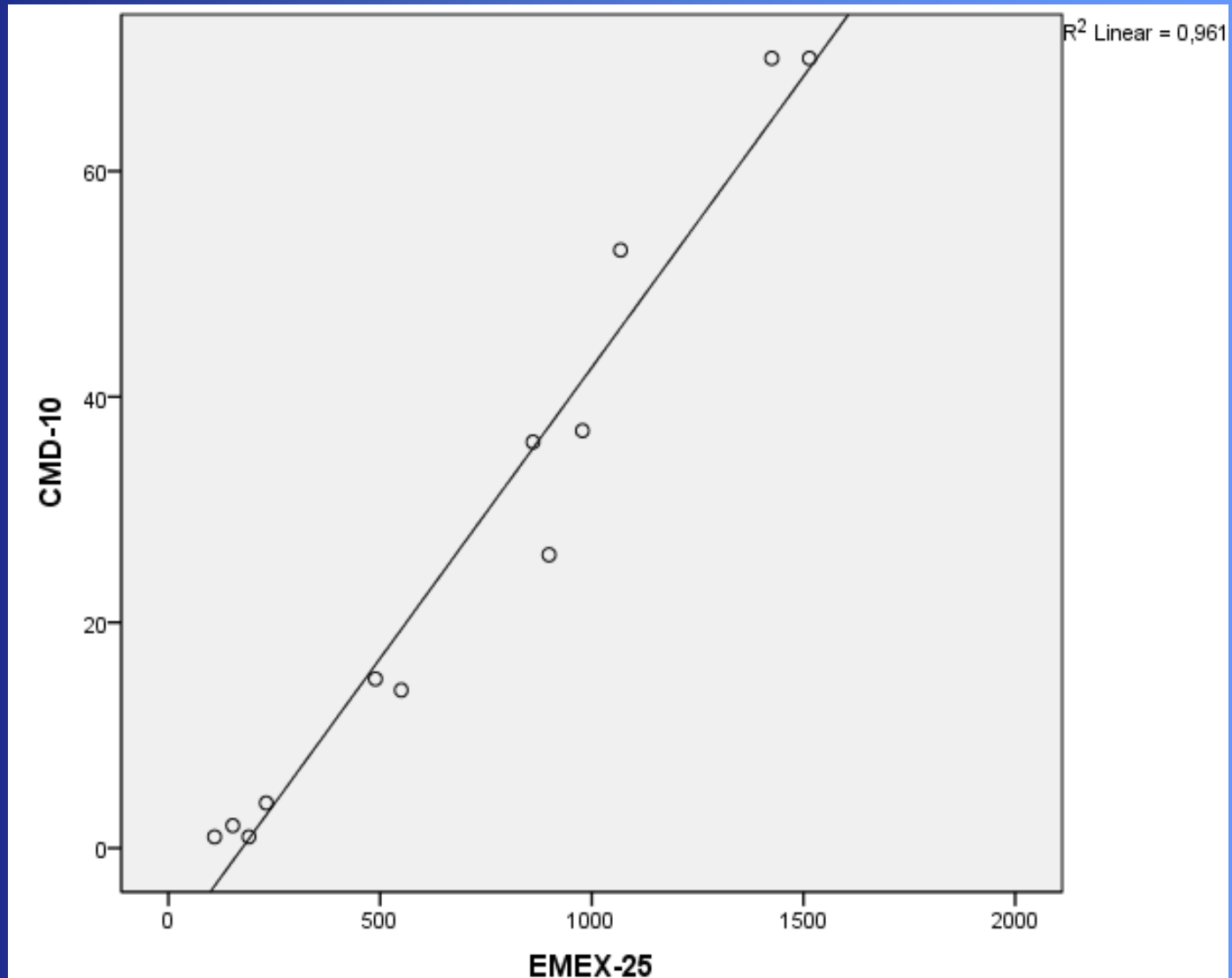


Table 9. Distribution of microemboli related to size (grouped 1–9, and the sum of all) in 46 sessions during the first 30 min of dialysis (mean $\pm$ SD).

Comparison of extent of microemboli between the smaller to the next larger size is given

Range of the size of microemboli (μm)	Number of microemboli/min	
	mean values $\pm$ SD	<i>P</i>
Range 1 (2.5-7.5)	60 $\pm$ 118	
Range 2 (7.5-12.5)	15 $\pm$ 20	0.009
Range 3 (12.5-17.5)	11 $\pm$ 18	0.000
Range 4 (17.5-22.5)	11 $\pm$ 23	n.s.
Range 5 (22.5-27.5)	8 $\pm$ 20	0.000
Range 6 (27.5-32.5)	7 $\pm$ 17	n.s.
Range 7 (32.5-37.5)	5 $\pm$ 14	0.023
Range 8 (37.5-42.5)	4 $\pm$ 12	n.s.
Range 9 (>42.5)	8 $\pm$ 29	n.s.
Sum of all	128 $\pm$ 190	

Table 10. Microembolic signals prior to haemodialysis (no-HD) and during (d-HD) at the AV fistula /graft and carotid artery

Carotid artery no-HD (n=54)	Control group (n=16)	<i>P</i>
1 (0-14) 1.7 ± 2.9	0 (0-1) 0,2 ± 0,5	0.016

Values are presented as median (range) (first row) and means ± SD (second row)

Table 11. Microembolic signals prior to haemodialysis (no-HD) compared with a control group at carotid artery

Carotid artery no-HD (n=54)	Control group (n=16)	<i>P</i>
1 (0-14) 1.7 ± 2.9	0 (0-1) 0,2 ± 0,5	0.016

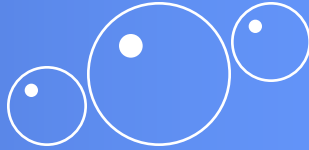
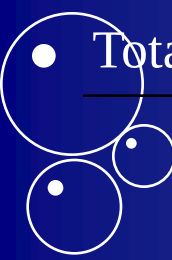
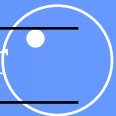
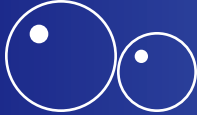
Values are presented as median (range) (first row) and means ± SD (second row)

Table 6. Primary diagnosis leading to end stage renal disease

Diagnosis	Number
Diabetic nephropathy Type I and Type II	12
Chronic renal failure; aetiology uncertain	11
Glomerulonephritis	7
Polycystic kidney disease	7
Renal vascular disease	4
Pyelonephritis	3
Tubular necrosis	3
Interstitial nephritis	2
Alport Syndrome	1
Congenital disease	1
Goodpasture's Syndrome	1
Medullary cystic disease	1
Wegener's granulomatosis	1
Total	54

Table 10. Microembolic signals prior to haemodialysis (no-HD) and during (d-HD) at the AV fistula /graft and carotid artery

AV access no-HD (<i>n</i> = 38)	AV access d-HD	<i>P</i>	Carotid artery no-HD (<i>n</i> = 54)	Carotid artery d-HD	<i>P</i>
0 (0-3) 0.2 ± 0.5	4 (0-85) 13.5 ± 20	0.000	1 (0-14) 1.7 ± 2.9	2 (0-36) 3.5 ± 5.8	0.008

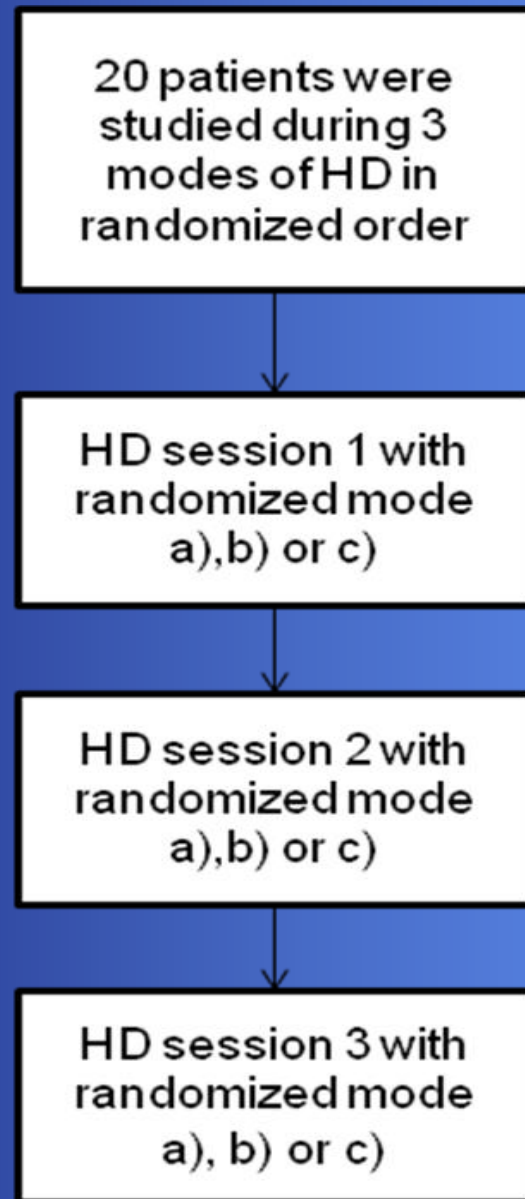


Diagnosis	Number
Polycystic kidney disease, adult type	5
Chronic renal failure; aetiology uncertain	3
Glomerulonephritis	3
Diabetic nephropathy Type I	2
Pyelonephritis	2
Renal vascular disease	2
Hemolytic uremic syndrome	1
Interstitial nephritis	1
Tubular necrosis	1
Total	20

Table 7. Primary diagnosis leading to end stage renal disease

Diagnosis	Number
Chronic renal failure; aetiology uncertain	7
Polycystic kidney disease, adult type	3
Diabetic nephropathy Type II	2
Glomerulonephritis	2
Pyelonephritis	2
Renal vascular disease	2
Diabetic nephropathy Type I	1
Polyarteritis	1
Total	20

Figure 7. Study design of paper IV



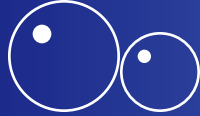
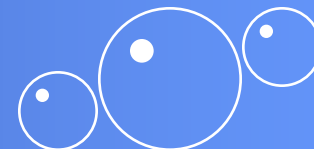
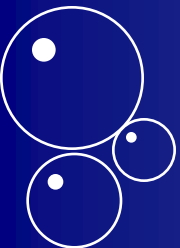
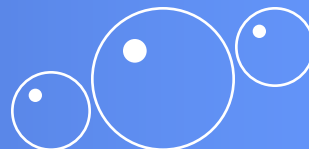
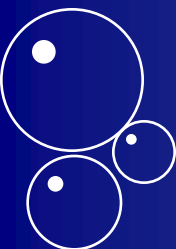
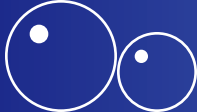


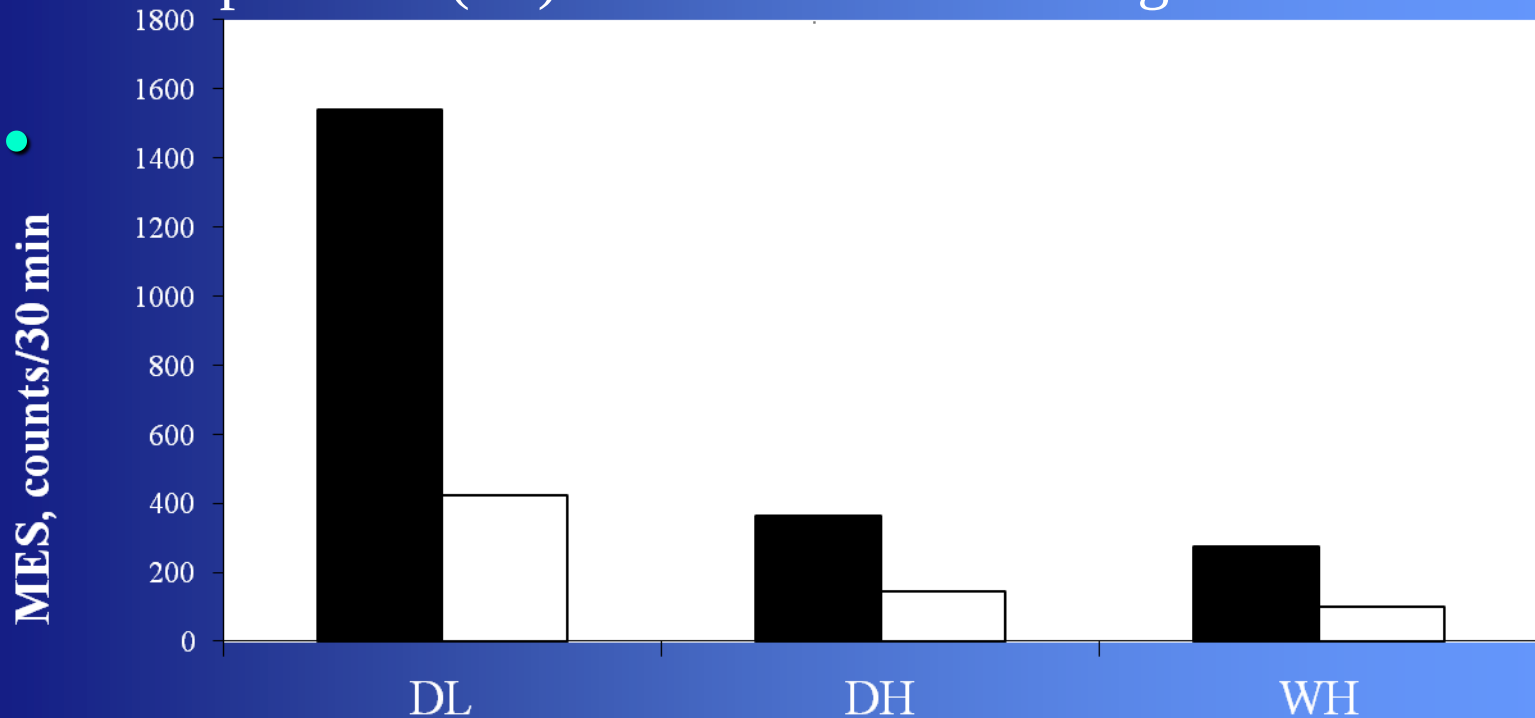
Table 8. Specifications for F8HPS and Rexeed-18L

Specifications	F8 HPS	Rexeed-18L
Clearance(ml/min)¹		
Urea	252	270
Creatinine	224	256
Phosphate	193	199
Vitamin B	118	117
UF-coefficient²	18	15
Priming volume(ml)	113	103
Effective surface area(m²)	1.8	1.8
Sterilization	steam	y-ray





Antal MES (median) under de första 30 minutrarna (svart) jämfört med median värdet för nästkommande 30 minuters perioder (vit) för de olika behandlingsalternativen



DL=Torrlagrat filter med låg nivå DH=Torrlagrat filter med hög nivå
WH=Våtlagrat filter med hög nivå i venkammaren

Wilcoxon icke-parametrisk test användes

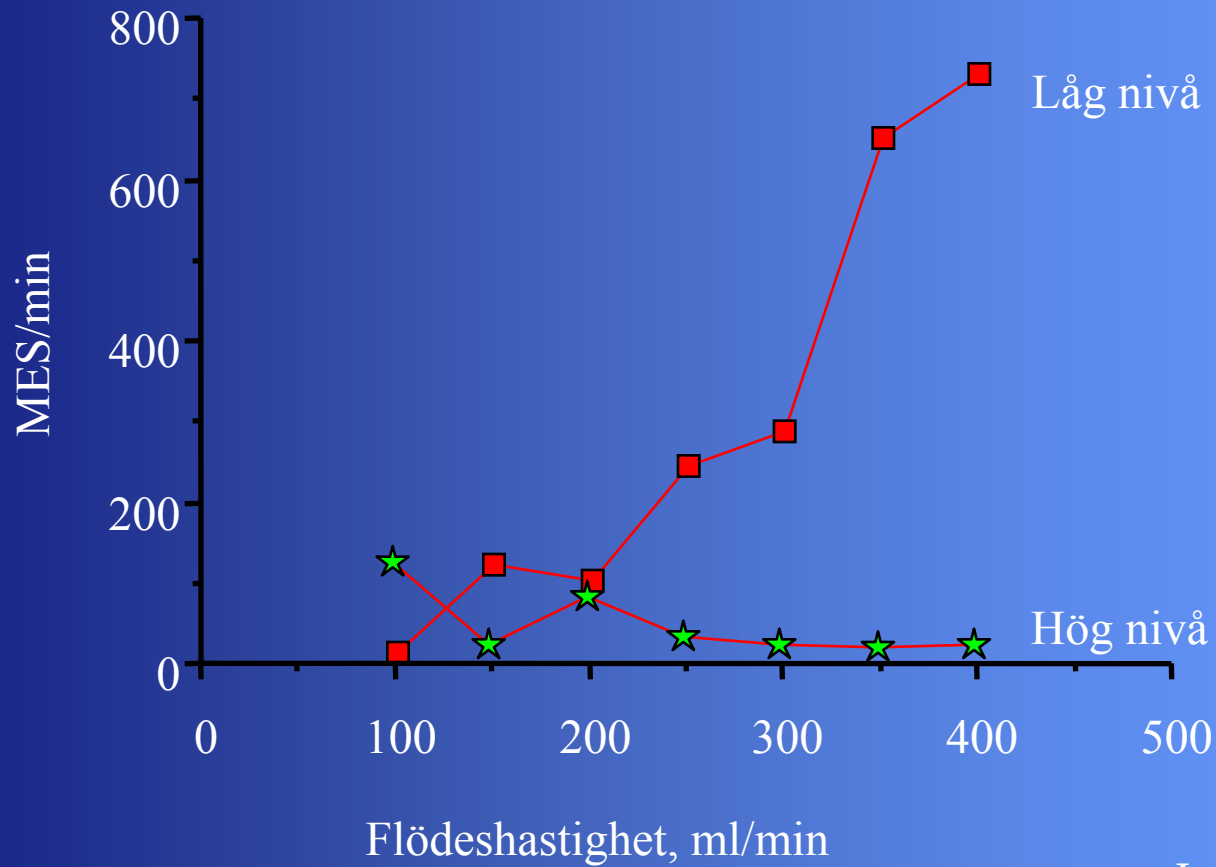
Antal MES vid blodflöde lägre än 300 ml/min och blodflöde
högre än 300 ml/min vid olika tidsperioder.

30s=Första 30 minuter efter start, 30f=Median för följande 30
minutersperioder, 180=För hela tidsperioden

		Blodflöde <300 ml/min		Blodflöde > 300 ml/min		P
		Mean	Std. Dev.	Mean	Std. Dev.	
DL -30s		1085	1760	1712	1499	0.007
DL-30f		318	354	2897	2320	0.005
DL-180		2675	3142	11458	8939	0.002

Mann-Whitney U-test

Resultat



Jonsson et al 2007