

体液量評価とその適正化の臨床的意義

大河原晋

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

key words : 血液透析, 間歇補充型血液濾過透析, BV-UFC, 局所酸素飽和度, ドライウェイト

要旨

体液管理は血液透析 (HD) の主な治療目的の一つであり, 除水は医療者にとっても大きな課題であった。現在では gold standard の確立には至っていないものの, DW 設定に関するさまざまな方法の報告がなされている。なかでも Blood volume monitor (BVM) は除水に対する相対的循環血液量変化率 (% Δ BV) の非侵襲的および連続的な観察を可能にし, それまでの間歇的な血圧測定, 心胸郭比の計測および ANP などのバイオマーカー測定に頼っていた体液管理方法を, % Δ BV をリアルタイムに観察することで, HD 中にラグタイムなしに体液調整に介入することを可能にした。除水方法では均等除水が現在においても主流ではあるが, この除水方法は HD 後半の過度な BV 低下および透析低血圧発症につながる場合も少なくない。これを補うべく HD 治療前に % Δ BV 変化を予め設定し, % Δ BV 低下を予防する新たな除水モードである BV 計制御下除水速度コントロールシステム (BV-UFC) も日常臨床で使用可能となった。また, 間歇補充型血液濾過透析 (IHDF) は, その機序は明らかではない部分もあるが, 均等除水と比較して % Δ BV 低下を軽減させる効果を有し, HD 中の循環動態の維持に有用である。本稿では plasma refilling を表す指標である Plasma Weight Index (PWI), 平均血管透過性係数 (mean Kr) を使用した体液・血圧管理の概説に加えて, BV-UFC を使用した HD および IHDF による体液調整の実際について説明する。さらに, 適切な体液調

整は HD 症例に何をもたらすのか? この問いに対して, 私達が行っている HD 症例の脳内および肝臓内酸素動態の観察からの視点で, 体液適正化の臨床的意義についても概説する。

緒言

ドライウェイト (Dry weight; DW) の適切な設定は, 体液量の適正化により血液透析 (Hemodialysis; HD) 症例での溢水予防, 心負荷軽減や血圧管理の適正化, 透析低血圧の予防を通して, 無症状血液透析の実現につながることになる。そのことが HD 症例の入院頻度の減少や死亡率の低下をもたらし, 概念として表現すれば HD 症例の体液管理とはこれがすべてであるが, 日常臨床ではこの管理に難渋することも少なくない。本稿では HD 症例での体液管理方法とともに, その適正な管理が体内に何をもたらすのかについても述べる。

1 DW 設定方法と plasma refilling

未だに gold standard の確立には至っていない DW 設定方法ではあるが, 現在までにさまざまな DW 設定方法が報告されている (図 1)。浮腫の有無などの身体所見の確認, HD 中の血圧の変化, CTR や下大静脈 (Inferior Vena Cava; IVC) の計測, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (Brain natriuretic peptide; BNP) 測定, Bioimpedance (BIA) 法など, 実際の日常臨床では幾つかの指標を組み合わせて DW 評価に使用することが一般的である。最近では, 救急領域からの流れで

評価方法	評価部位	利点	欠点
身体所見	TBW	容易・安価・非侵襲	基準が曖昧
血圧の観察	TBW	推移で体液量を推測	絶対値評価が不可能 UFR 依存性
CTR の計測	血管内体液量	絶対値・多人数を評価 肺疾患などの確認	感度が低い・誤差 個人差を有する
IVC の計測	血管内体液量	絶対値での評価 安価・非侵襲・感度高い	観察者依存性 多症例・同時は不可能
BNP の測定	血管内体液量	絶対値で評価・感度高い 測定が容易	高価 心機能依存性
BIA 法	TBW/ECW/ICW	測定が容易・非侵襲	血管内の評価が不可能 変動が大きい
肺エコー	組織間液	非侵襲・容易	観察者依存性

図1 ドライウェイト設定に使用されるさまざまな臨床的評価法

CTR, cardiothoracic ratio; IVC, inferior vena cava; BNP, brain natriuretic peptide; TBW, total body water; ECW, extracellular water; ICW, intracellular water; UFR, ultrafiltration rate
(著者作成)

肺エコーによる肺組織間液の評価も行われるようになりつつある。HD 症例の血管内より限外濾過、いわゆる除水が行われると、血管内の膠質浸透圧が上昇し、この上昇が driving force となり組織間液の血管内への移動、すなわち plasma refilling がもたらされる。この除水速度 (Ultrafiltration rate; UFR) に対する plasma refilling rate の差異により、循環血液量 (Blood volume; BV) が減少することになる。この plasma refilling や BV 変化を定量化した指標として、Plasma Weight Index (PWI)¹⁾、平均血管透過性係数 (mean Kr)²⁾、HD 中の相対的循環血液量変化率 (% ΔBV)³⁾ が報告されている。これらの血管透過性指標の特徴として、安価に算出可能な指標であること、絶対値での評価が可能であること、継時的な体液状態の変化も把握が可能であること、があげられる。

1-1 PWI の算出方法と意義¹⁾

PWI は HD 中の除水により体重が 1% 減少した時の循環血漿量の変化率を表す指標 (循環血漿量変化率/体重変化率) である。HD 前後の体重 (Body Weight; BW) と血清総蛋白濃度 (Total Protein; TP) をそれぞれ、BW pre, BW post, TP pre, TP post とすると、

$$\text{体重変化率} = (1 - \text{BW post} / \text{BW pre}) \times 100 (\%)$$

$$\text{循環血漿量変化率} = (1 - \text{TP pre} / \text{TP post}) \times 100 (\%)$$

したがって、

$$\text{PWI} = (1 - \text{TP pre} / \text{TP post}) / (1 - \text{BW post} / \text{BW pre})$$

で算出される。DW 設定への利用方法として、PWI < 2.0 の場合、体重変化に対する循環血漿量減少が少ないと判断し、体液過剰としてドライウェイトを下げることを検討する。2.0 ≤ PWI ≤ 4.0 ではドライウェイト設定は適正と判断する。PWI > 4.0 では体重変化に対する循環血漿量減少が過剰と判断し、体液過少としてドライウェイトを上げることを検討する。

1-2 mean Kr の算出方法と意義²⁾

mean Kr は、HD 中の除水による膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure; COP) 変化に対する組織間液の血管内への移動速度を表す指標であり、plasma refilling を COP 変化で除したものとなる。

$$\text{Plasma refilling (mL/min)}$$

$$= \text{UFR} - \text{循環血漿量変化速度}$$

$$\text{COP 変化} = \text{PostHD-COP} - \text{PreHD-COP}$$

これより、

$$\text{mean Kr (mL/min/mmHg)}$$

$$= (\text{UFR} - \text{循環血漿量変化速度}) /$$

$$(\text{PostHD-COP} - \text{PreHD-COP})$$

で算出される。DW 設定への利用方法として、mean Kr < 1.0 の場合、COP 変化に対する plasma refilling が過少と判断し、体液過少としてドライウェイトを上げることを検討する。1.0 ≤ PWI ≤ 4.0 ではドライウェイト設定は適正と判断する。mean Kr > 4.0 では、COP 変化に対する plasma refilling が過剰と判断し、体液過剰

		きつい ← 体液管理 → あまい			
		mean Kr (mL/min/mmHg)	<1.0	1.0~4.0	4.0<
		PWI	>4.0	2.0~4.0	<2.0
Systolic blood pressure (mmHg)	<120	体液過少 ↓ DW を上げる			透析困難症
	120~160		適正な ドライウエイト		
	160<	レニン依存性高血圧 ↓ 降圧薬追加			体液過剰 ↓ DW を下げる

図2 PWI および mean Kr を使用した体液と血圧管理の管理指針
PWI, plasma weight index; mean Kr, plasma refilling coefficient
(文献4, 一部改変)

としてドライウエイトを下げることを検討する。

1-3 PWI および mean Kr を使用した DW 設定と
血圧管理の管理指針⁴⁾ (図2)

HD 前血圧は便宜上、120~160 mmHg を適正とするが、PWI が2~4, mean Kr が1~4 で、血圧が120~160 である場合 (中央), 体液および血圧管理は適正と判断する。血圧が低く、PWI および mean Kr では DW がきついと判断される場合 (左上段), 体液過少と判断し、DW を上げて対応する。逆に DW 設定が甘いにもかかわらず、血圧が低い場合 (右上段), 透析困難症と判断し、心機能を含めた精査を行う。さらに DW 設定がきついにもかかわらず、血圧が高い場合 (左下段) では、降圧薬による血圧管理の強化を、一方で DW 設定が甘く、血圧が高い場合 (右下段) には体液過剰状態と判断し、DW を下げて対応する。図2の4隅に属する症例に対し、適切に対応することが体液管理のコツと考えられる。

1-4 %ΔBV の DW 設定への利用方法

国内の各社から %ΔBV を観察する BV 計は販売されているが、なかでも BVM (Nikkiso, Tokyo, Japan) では DW 設定の適正範囲を示す2本の reference line が表示される。上方の line は DW 設定の上限を示し、その上方で %ΔBV が推移する場合には除水速度に対する %ΔBV 低下が乏しく、DW 設定が甘いと判断する。一方、下方の line は DW 設定の下限を示し、その下方で %ΔBV が推移する場合には除水速度に対す

る %ΔBV 低下が過度であり、DW 設定はきついと判断する。上限および下限を示す2本の reference line の内側が DW 設定の適正な範囲を示す area となる³⁾。

1-5 除水をトリガーとした腹腔内血液の大循環への移動
近年、除水と腹腔内血液量の関連にも注目が集まっている⁵⁾。具体的には、血管内からの除水は大循環内循環血液量の減少、心拍出量の減少などを介して大循環の血圧低下につながり、末梢血管や腹腔内血管の収縮、腹腔内 arterial inflow の減少、腹腔内 venous pooling 拡張圧の減少などをもたらし、結果として、腹腔内 venous pooling から大循環への体液移動が起こる。このことが直接的に大循環内血液量の増加・血圧の維持に働くことになる (図3)。今までは局所における組織間液と血管内での体液移動を考慮した体液管理が

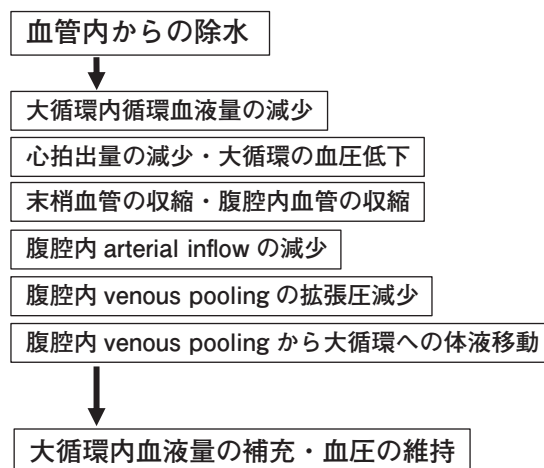


図3 除水をトリガーとした体液移動の連鎖
(著者作成)

主であったが、今後はこのような大循環と腹腔内循環の連関といった大きな枠組みでの体液移動も考慮する必要があるのかもしれない。

2 除水モードの工夫と循環血液量の維持

2-1 BV 計制御下除水速度コントロールシステム (Blood Volume-Ultrafiltration Control; BV-UFC) を用いた除水

BV-UFC (Nikkiso, Tokyo, Japan) は近年、HD 治療に登場した新たな除水モードである。その除水デザインは計画除水の概念を使用し、HD 前半でより多くの除水を行い、中盤から後半での過度な除水を避けること、さらに HD 後半での過度な循環血液量低下を抑制することを特徴とする。その除水期間は開始期間、定倍除水期間、UFC 期間、終了前期間の 4 期に分けられるが、定倍除水期間の倍率設定と UFC 期間の % Δ BV 変化の設定が重要なポイントとなる。均等除水による通常 HD と BV-UFC を使用した HD との臨床的有効性をクロスオーバーで比較した BV-UFC Study⁶⁾では、BV-UFC における定倍除水期間の倍率は均等除水の 1.2 から 1.5 とし、% Δ BV 変化は -3 から -6% と設

定し、検討を行った。その結果、通常 HD での UFR は青のラインで示されるように一定であるが、BV-UFC を使用した HD では HD 前半の定倍除水期間ではより多くの除水を行い、% Δ BV 制御下の UFC 期間では中盤から後半にかけて UFR は有意に抑制された (図 4)。この時の % Δ BV 変化の比較では、通常 HD では HD 終了時に向けて直線的に低下するが、BV-UFC を使用した HD では中盤から後半にかけて % Δ BV 低下は緩やかになり、HD 終了時では有意にその低下は軽減された (図 5)。本研究では BV-UFC を使用することにより、HD 中盤から後半の UFR は抑制され、% Δ BV 低下も軽減されることを確認できたが、limitation として定倍除水期間の倍率および UFC 期間の % Δ BV 変化の設定が各症例で相違を含む可能性があり、症例ごとに差のない統一した設定方法が必要であると考えられた。私達は BV-UFC の定倍除水設定、UFC 期間の % Δ BV 設定として、体重増加率 5% をカットオフ値としてその設定を変える簡便な方法を 図 6 のように作成し、臨床的検討を行った。この方法を使用した BV-UFC による HD においても 図 7 のよ

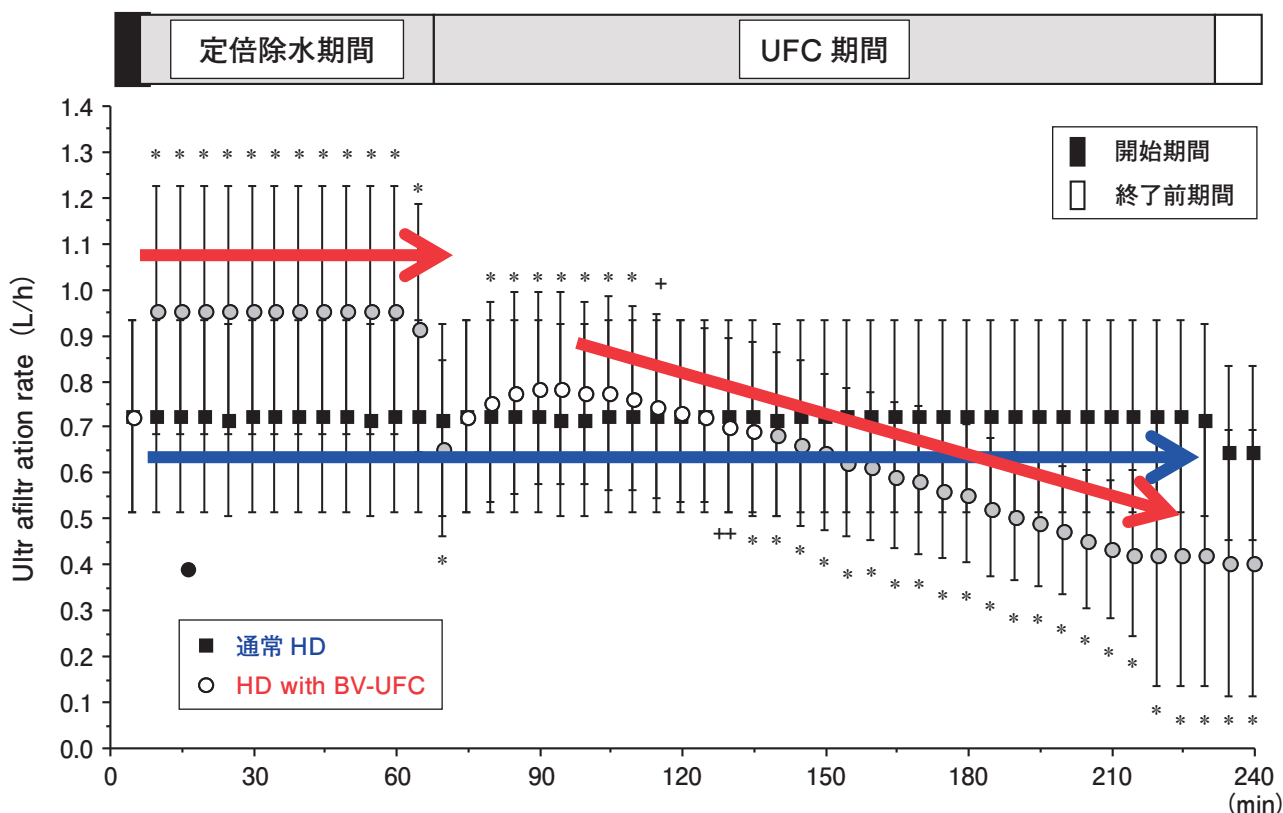


図 4 BV-UFC Study : 除水速度変化の相違

UFC, ultrafiltration control; HD, hemodialysis; BV-UFC, blood volume-guided ultrafiltration control

(文献 6, 一部改変)

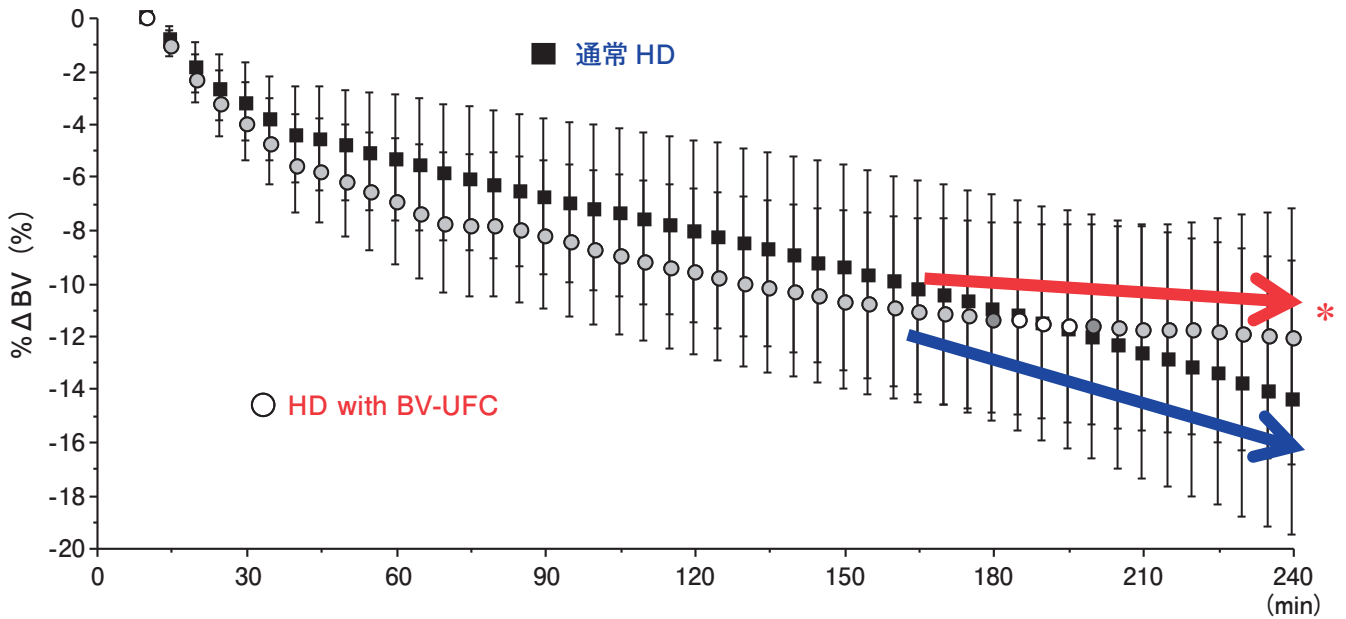


図5 BV-UFC Study：相対的循環血液量変化率の相違

* p<0.05 vs. 通常 HD 終了時

HD, hemodialysis; BV-UFC, blood volume-guided ultrafiltration control; % ΔBV, % changes in relative blood volume

(文献 6, 一部改変)

<p>● 体重増加率 ≤ 5% の場合</p> <p>定倍除水倍率設定 $= 15 \text{ (mL/h)} \times \text{DW (kg)} / \text{均等除水時除水速度 (mL/h)}$</p> <p>UFC 期間終了時 % ΔBV 設定 $\% \Delta \text{BV} = 1.5 \times (\text{定倍除水終了時残除水量} / \text{DW}) \times 100$</p> <p>● 体重増加率 > 5% の場合</p> <p>定倍除水倍率設定 $= 20 \text{ (mL/h)} \times \text{DW (kg)} / \text{均等除水時除水速度 (mL/h)}$</p> <p>UFC 期間終了時 % ΔBV 設定 $\% \Delta \text{BV} = 2.0 \times (\text{定倍除水終了時残除水量} / \text{DW}) \times 100$</p>
--

図6 BV-UFC の簡便な設定方法 - 定倍除水倍率と UFC 期間終了時 % ΔBV の設定

DW, dry weight; UFC, ultrafiltration control; BV, blood volume;

(著者作成)

うに、体重増加率 5% をカットオフとした両群ともに後半の UFR は開始期間の均等除水速度に比し、有意に抑制され、さらに % ΔBV 変化も中盤から後半にかけて、終了時 % ΔBV と比較しても有意な低下を認めないことが確認できた (図 8)。このようなことから、BV-UFC を使用した HD は除水による循環血液量低下を均等除水の HD に比し、より厳格に調整することで血圧低下といった循環動態の破綻を予防もしくは軽減する可能性を秘めた体液調整方法であると考えられる。

2-2 間歇補充型血液濾過透析 (Intermittent infusion hemodiafiltration; IHDF) による除水

IHDF は 2020 年末時点で 45,162 人に対して施行されており、近年、透析領域の日常臨床で急速に普及するに至っている⁷⁾。IHDF では周期的に透析液を補充することにより % ΔBV 変化は波状の形態を示し、HD と同等量の除水下であっても % ΔBV 低下は IHDF で有意に軽減すること⁸⁾、HD に比し IHDF では中盤から後半にかけての収縮期血圧の維持および脈拍上昇の抑制に働くことが報告されている⁹⁾。さらに IHDF には有効例、無効例が存在し、有効例では HD に比し

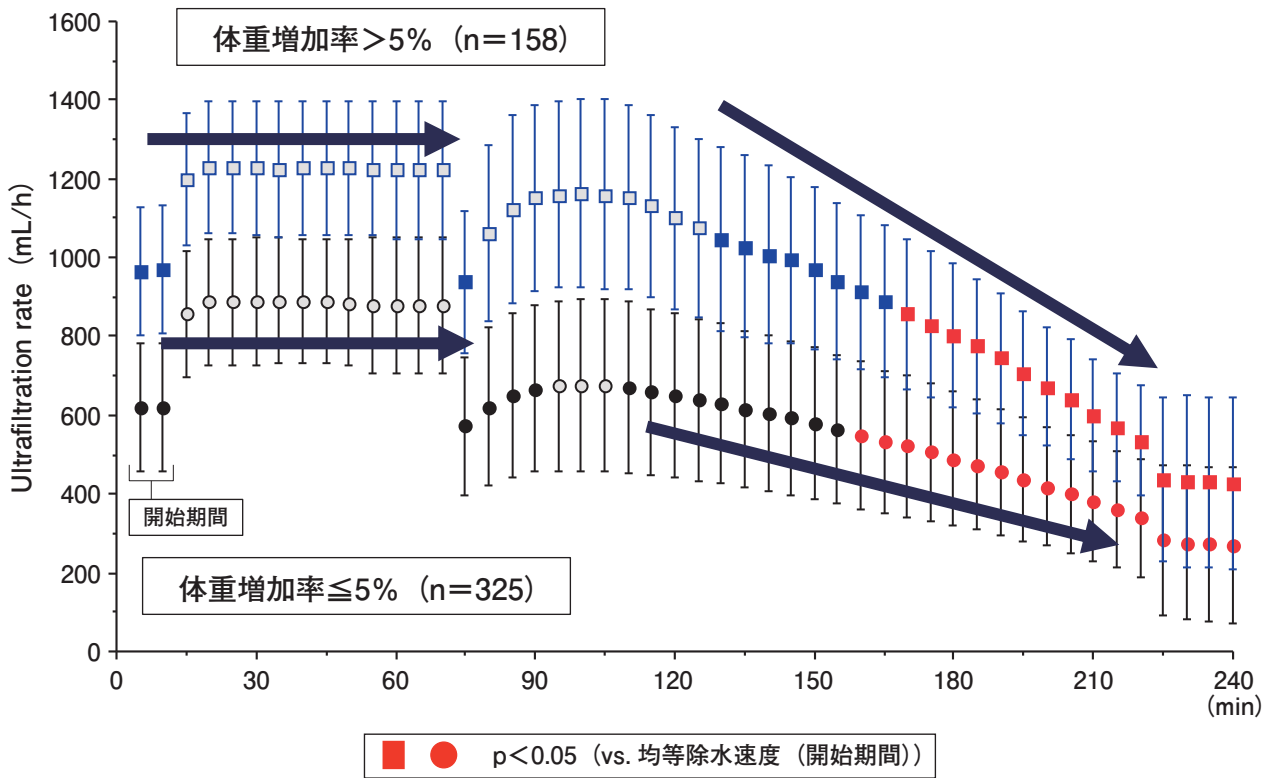


図7 BV-UFCの簡便な設定方法：除水速度の変化
(著者作成)

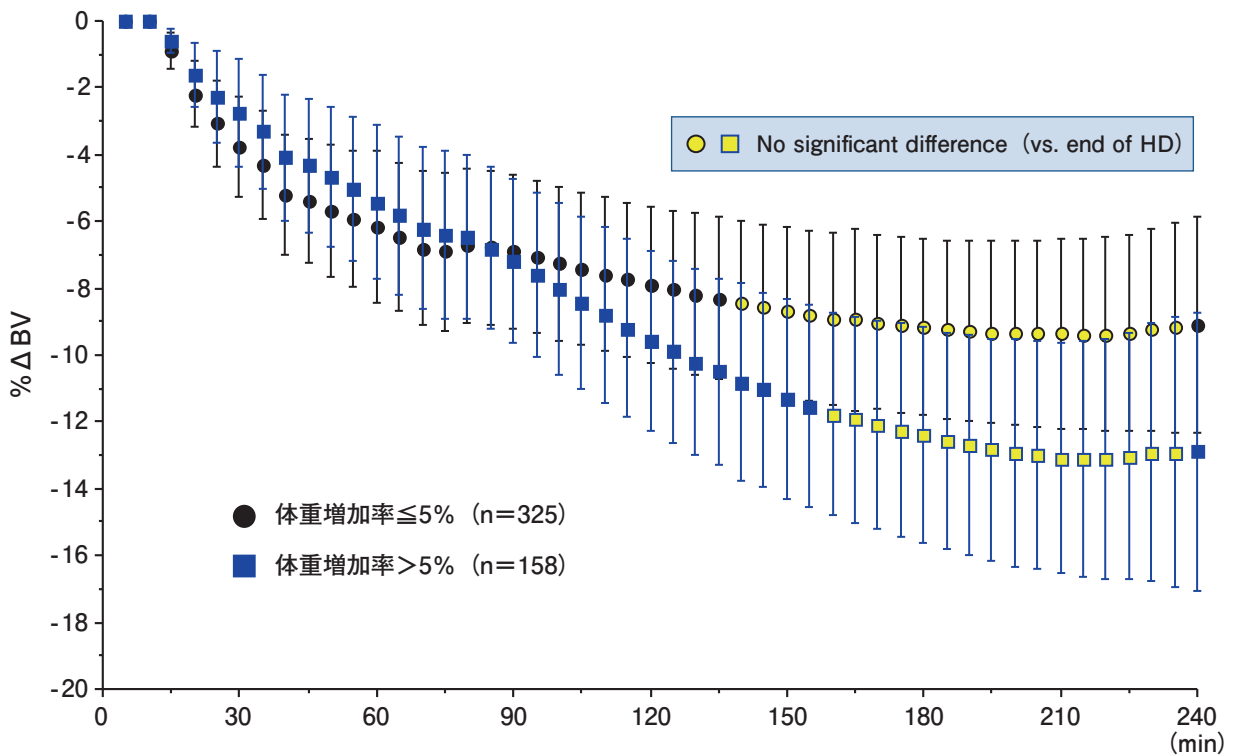


図8 BV-UFCの簡便な設定方法：%ΔBV変化の推移
%ΔBV, % changes in relative blood volume
(著者作成)

refilling fraction が高値であることが示され¹⁰⁾、IHDF の循環動態への保護的効果は、除水に対する plasma refilling の速やかな維持・促進がその理論的根拠であることが示唆されている。しかしながら、IHDF における周期的な透析液補充が何故、循環動態維持につながるのか、まだ未解明の部分も多く、今後の解明が待たれる。

3 体液量適正化と脳内酸素動態の関連

私達は HD 中の臓器内酸素動態を、近赤外光を使用した局所酸素飽和度 (regional oxygen saturation, 以下 rSO_2) を測定することにより評価してきた。INVOS 5100c (Covidien Japan, Tokyo, Japan) は 2 波長 (730 nm と 810 nm) の近赤外光の吸光比率から観察部位の深部組織、センサー貼付部直下 2~3 cm の臓器内の rSO_2 の測定を行うシステムとなっている。脳内 rSO_2 測定の場合では前額部に貼付して観察することになる。

脳内 rSO_2 に関して、循環動態の安定した維持 HD 症例では除水により % ΔBV の低下を認めるにもかかわらず、脳内 rSO_2 は安定して推移すること¹¹⁾、透析低血圧発症時では血圧低下とともに脳内 rSO_2 の低下を認めること¹²⁾も報告されている。さらに溢水を呈した HD 症例では、溢水時には著明な脳内 rSO_2 低下を認め、除水とともにその上昇を認めること、体液調整が終了した安定維持 HD 期にはさらなる脳内 rSO_2 の改善を認めることが報告されている¹³⁾。これらの報告を DW 設定の観点から考えてみると、DW 設定の不適合には DW 設定がきつい場合の透析低血圧と、DW 設定が甘い場合の溢水・体液量過剰の二つのパターンがある。透析低血圧は日常臨床でしばしば経験する病態であり、除水停止や下肢挙上、補液などで速やかに改善を認める。一方、溢水では入院加療が必要になる場合が多く、ともすると DW をきつめに設定し、透析低血圧には半分、目をつぶることもないわけではないかもしれない。しかしながら、これら二つの病態はともに臓器内酸素動態の悪化、特に間欠的低酸素状態 (intermittent hypoxia) を来すという点では全く同じ病態であり、このような酸素動態の悪化が HD 症例の脳萎縮や認知機能障害などに関連する可能性が考えられている (図 9)。私達は HD 症例の認知機能障害に関して、脳内 rSO_2 を含むさまざまな臨床的因子を用いて関連する因子解析を行った。その結果、HD 症例

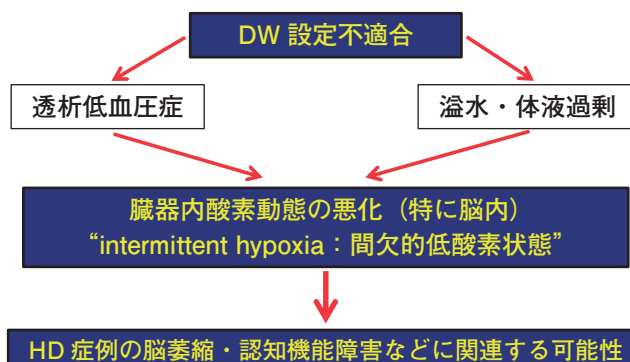


図 9 臓器内酸素動態からみたドライウェイト設定の意義 (著者作成)

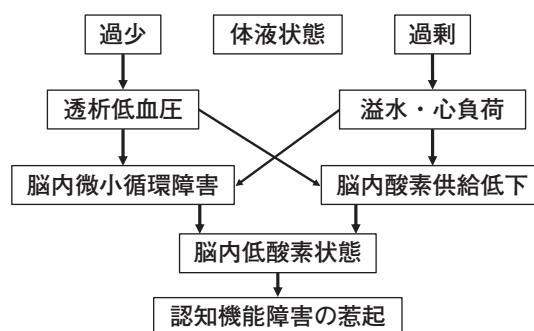


図 10 血液透析症例の体液管理・脳内酸素動態・認知機能障害の関連 (著者作成)

の認知機能は従来までの報告と同様に、年齢は有意な負の関連を示した一方で、脳内 rSO_2 は有意な正の関連を示した¹⁴⁾。これらのまとめとして、HD 症例の体液管理・脳内酸素動態・認知機能障害の関連のシエマを示す (図 10)。体液調整の不適合は脳内微小循環障害や脳内酸素供給低下につながり、脳内低酸素状態を引き起こすことになる。そして、この脳内酸素動態悪化が認知機能障害の惹起につながることを推察される。したがって、適切な体液管理は脳内酸素動態の維持・安定化を介して、認知機能の維持・低下抑制につながるものと考えられる。

4 HD と肝臓内酸素動態測定の意義

前述にもあるように、除水による大循環内血液量減少と腹腔内血液の大循環への移動、という除水をトリガーとした大循環と腹腔内循環の連関に注目が集まっている⁵⁾。肝臓内酸素動態を示す肝臓内 rSO_2 は腹腔内循環動態をも反映する指標と考えられ、私達は肝臓内 rSO_2 を指標として HD 症例の肝臓内酸素動態把握の臨床的意義について検討してきた。HD 前の肝臓内

rSO₂ は Body mass index, 平均血圧, 血清アルブミン濃度, ヘモグロビン濃度と有意な正の関連を, 心血管疾患の既往と有意な負の関連を示すこと¹⁵⁾, 循環動態の安定した HD 症例では, 肝臓内 rSO₂ は HD 中, 有意な変化なく比較的安定した経過を示すこと¹⁶⁾, 透析低血圧症例では血圧低下に先立って, その低下を認めること¹⁷⁾などが明らかとなった. 特に, 血管内からの過度な除水が持続した場合, 肝臓内を含む腹腔内血行動態の破綻・虚血が惹起され, 肝臓からの血管拡張性物質の放出が起こり, 透析低血圧の発症につながる経路が想定されている. 透析低血圧症例での肝臓内 rSO₂ の著明な低下はこのような腹腔内循環動態を含む全身の血行動態の破綻を示していると考えられる. しかしながら HD 症例におけるこの分野の取り組みは始まったばかりであり, 今後の進展を期待したい.

結 語

- 適切な体液管理を行うために, plasma refilling を定量化した指標を含めたさまざまな DW 設定方法を理解することが重要である.
- BV-UFC, IHDF といった新たな除水モードの使用により, HD 患者の循環動態の安定化がもたらされる可能性が考えられる.
- 体液量の適正化の目的は臓器内, 特に脳内酸素動態の維持・改善と言い換えることが可能であり, 認知機能維持にも関連する.

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

- 1) 田部井薫, 黒田 豊, 高野隆一, 他: 除水による蛋白濃縮度の意義の検討. 透析会誌 1999; 32: 1071-1077.
- 2) 大河原晋, 鈴木昌幸, 宗村美和, 他: 血液透析における plasma refilling coefficient (mean Kr) 算出の臨床的意義の検討. 透析会誌 2001; 34: 1185-1192.
- 3) Yoshida I, Ando K, Ando Y, et al.: A new device to monitor blood volume in hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2010; 14: 560-565. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00845.x.
- 4) 後藤佐和子, 大河原晋, 田部井薫: 透析療法における体重管理の諸問題 (1) 血液透析における体重管理. 臨床透析 2014; 30: 1549-1556.
- 5) Ribitsch W, Schneditz D, Franssen CFM, et al.: Increased Hepato-Splanchnic Vasoconstriction in Diabetics during Regular Hemodialysis. PLoS ONE 2015; 10: e0145411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145411>.
- 6) Ookawara S, Ito K, Uchida T, et al.: Hemodialysis crossover study using a relative blood volume change-guided ultrafiltration control compared with standard hemodialysis: the BV-UFC study. Ren Rep Ther 2020; 6: 45. <https://doi.org/10.1186/s41100-020-00295-8>.
- 7) 花房規夫, 阿部雅紀, 常喜信彦, 他: わが国の慢性透析療法の実況. 透析会誌 2021; 54: 611-658.
- 8) Mineshima M, Eguchi K: Development of intermittent infusion hemodiafiltration using ultrapure dialysis fluid with an automated dialysis machine. Blood Purif 2013; 35: 55-58. doi: 10.1159/000346371.
- 9) Koda Y, Aoike I, Hasegawa S, et al.: Feasibility of intermittent back-filtrate infusion hemodiafiltration to reduce intradialytic hypotension in patients with cardiovascular instability: a pilot study. Clin Exp Nephrol 2017; 21: 324-332. doi: 10.1007/s10157-016-1270-z.
- 10) Koda Y, Aoike I: Prevention of intradialytic hypotension with intermittent back-filtrate infusion haemodiafiltration: insight into the underlying mechanism. Blood Purif 2019; 48: 1-6. doi: 10.1159/000503878.
- 11) Hoshino T, Ookawara S, Goto S, et al.: Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. Nephron Clin Pract 2014; 126: 57-61. doi: 10.1159/000358432.
- 12) Miyazawa H, Ookawara S, Tabei K: Aggravation of cerebral oxygenation due to intradialytic hypotension induced by blood volume reduction during hemodialysis: a case report. Ther Apher Dial 2015; 19: 525-527. doi: 10.1111/1744-9987.12303.
- 13) Minato S, Ookawara S, Ito K, et al.: Continuous monitoring of changes in cerebral oxygenation during hemodialysis in a patient with acute congestive heart failure. I Artif Organs 2020; 23: 292-295. doi: 10.1007/s10047-019-01150-2.
- 14) Ookawara S, Ito K, Sasabuchi Y, et al.: Association between cerebral oxygenation, as evaluated with near-infrared spectroscopy, and cognitive function in patients undergoing hemodialysis. Nephron 2021; 145: 171-178. doi: 10.1159/000513327.
- 15) Ueda Y, Ookawara S, Ito K, et al.: Association between hepatic oxygenation on near-infrared spectroscopy and clinical factors in patients undergoing hemodialysis. PLoS One 2021; 16: e0259064. doi: 10.1371/journal.pone.0259064.
- 16) Ookawara S, Ito K, Ueda Y, et al.: Differences in tissue oxygenation and changes in total hemoglobin signal strength in the brain, liver, and lower-limb muscle during hemodialysis. J Artif Organs 2018; 21: 86-93. doi: 10.1007/s10047-017-0978-1.
- 17) Imai S, Ookawara S, Ito K, et al.: Deterioration of hepatic oxygenation precedes an onset of intradialytic hypotension with little changes in blood volume during hemodialysis. Blood Purif 2018; 45: 345-346. doi: 10.1159/000486232.