

Aus der Abteilung Anaesthesiologie
[Prof. Dr. med. M. Quintel]
im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Evaluation eines präoperativen Scores für akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen

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

vorgelegt von
Daniela Sundermann
aus
Herford

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

1. Berichterstatter: PD Dr.med. A. Bräuer
2. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. sc. hum. T. Friede
3. Berichterstatter/-in: -

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	7
1.1 Bedeutung des akuten Nierenversagens	7
1.2 Risikofaktoren für akutes Nierenversagen	7
1.3 Erkennung des akuten Nierenversagens.....	8
1.4 Beschreibung des prognostischen Scores von Thakar	9
1.5 Fragestellung	11
1.6 Akutes Nierenversagen	11
1.6.1 Inzidenz	11
1.6.2 Definition und Klassifikation	12
1.6.3 Prärenales ANV.....	12
1.6.4 Intrarenales ANV	14
1.6.5 Postrenales ANV	15
1.6.6 ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen	16
1.6.7 Diagnostik	17
1.6.8 Therapie.....	18
1.6.9 Prognose	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.2 Erhebung präoperativer Daten.....	19
2.3 Validierung des Original-Scores	23
2.3.1 ROC-Beschreibung	24
2.3.2 ROC-Anwendung.....	25
2.4 Modifizierter Score.....	26
2.4.1 χ^2 -Test für kategoriale Risikofaktoren.....	26
2.4.2 t-Test für kontinuierliche Risikofaktoren.....	27
2.4.3 Logistische Regression.....	27
2.4.4 ROC-Analyse mit Göttinger Score-Werten	28
2.4.5 Angewandte Software und statistisches Signifikanzniveau	28

3. Ergebnisse	30
3.1 Häufigkeitsverteilung der Score-Werte und -klassen.....	30
3.2 Inzidenz des akuten Nierenversagens	33
3.3 Sensitivität und Spezifität des Original-Scores.....	36
3.4 Analyse der Risikofaktoren im Göttinger Kollektiv	36
3.4.1 Monovariate Analyse	36
3.4.2 Multivariate Analyse der unterschiedlich verteilten Risikofaktoren.....	39
3.5 Anwendung des „modifizierten“ Scores im Göttinger Kollektiv.....	40
4. Diskussion	42
4.1 Fragestellung	42
4.1.1 Bedeutung des postoperativen akuten Nierenversagens	42
4.1.2 Bedeutung der frühzeitigen Erkennung eines ANV.....	42
4.1.3 Limitationen klinisch gebräuchlicher Nierenfunktionsparameter.....	43
4.1.4 Entwicklung und Stellenwert prognostischer Scores	43
4.1.5 Auswahl des Scores von Thakar	44
4.2 Größe des Patientenkollektivs, Datenqualität	44
4.3 Ergebnisse	46
4.3.1 Validierung des Thakar-Scores am Göttinger Kollektiv.....	46
4.3.2 Inzidenz des Akuten Nierenversagens	46
4.3.3 Analyse der einzelnen Risikofaktoren und Modifikation des Original-Scores..	47
4.4 Schlussfolgerung	48
5. Zusammenfassung.....	50
Abbildungsverzeichnis.....	51
Tabellenverzeichnis.....	52
Literaturverzeichnis.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AKIN	Acute Kidney Injury Networks
ANV	Akutes Nierenversagen
ATN	Akute Tubulusnekrose
AT II	Angiotensin II
AUC	Area under curve
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
EF	Ejektionsfraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GISI	Göttinger Informations-System für Intensivmedizin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intra-aortic-balloon-pump
IDDM	Insulin-dependent Diabetes mellitus
KI	Konfidenzintervall
KIM	Kidney Injury Molecule
LMW	Low Molecular Weight
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NGAL	Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin
NIDDM	Non Insulin-dependent Diabetes mellitus
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannte
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PEEP	Positive end-expiratory pressure
RBF	Renaler Blutfluss

RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
RPGN	Rapidly progressive glomerulonephritis
s.	siehe
SD	standard deviation = Standardabweichung
Tab.	Tabelle
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1 Bedeutung des akuten Nierenversagens

Kardiochirurgische Eingriffe gewinnen immer mehr an Bedeutung und die Fallzahlen steigen stetig. Nach Angaben der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie werden zur Zeit in Deutschland jährlich ca. 100.000 kardiochirurgische Eingriffe durchgeführt (Gummert et al. 2009). Der Fortschritt in der Kardiochirurgie führt dazu, dass operative Eingriffe zunehmend häufig auch bei Patienten mit hohem Lebensalter und einem breiten Profil an Vorerkrankungen durchgeführt werden. Deswegen ist es von großer Bedeutung, Komplikationen dieser Operationen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Eine zentrale Rolle bei der Versorgung postoperativer Patienten spielt das akute Nierenversagen [ANV], da es nicht nur eine hohe Inzidenz aufweist (Provenchere et al. 2003; Martinelli et al. 2009), sondern auch zu einer erheblichen Steigerung der Mortalität führt (Rosner und Okusa 2006). Speziell nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stellt das ANV eine der häufigsten Komplikationen dar (Bove et al. 2004), die bei ca. 5-30% der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen auftritt (Leacche et al. 2006). Bei kardiochirurgischen Patienten steigert ein ANV das Mortalitätsrisiko exponentiell bis auf 60 Prozent (Abel et al. 1976; Frost et al. 1991; Chertow et al. 1997; Mangano et al. 1998; Bent et al. 2001; Thakar et al. 2003 b). Der damit verbundene deutliche Verbrauch an Ressourcen hat ebenfalls eine große Bedeutung für die Intensivmedizin (Mangano et al. 1998; MaWhinney et al. 2000). Zudem verlängert sich die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus durch die Komplikation „akutes Nierenversagen“ (Mehta et al. 2007; Lassnigg et al. 2008).

1.2 Risikofaktoren für akutes Nierenversagen

Eine Vielzahl von Studien hat den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Entstehen eines ANV untersucht (Yallop und Smith 2004). Ein Teil dieser Risikofaktoren resultiert aus Vorerkrankungen des Patienten und kann somit als präoperative Risikofaktoren zusammengefasst werden. Davon abzugrenzen sind intra- und postoperative Risikofaktoren, die aus operativen bzw. medizinischen Behandlungsstrategien resultieren. Diese

Unterscheidung ist deshalb sinnvoll, weil präoperative Risikofaktoren nicht mehr modifiziert werden können, während die intra- und postoperative Therapie in gewissen Grenzen individuell angepasst werden kann. Zu den präoperativen Risikofaktoren zählen das Alter (Sirvinskas et al. 2008), das weibliches Geschlecht (Mitter et al. 2010), eine reduzierte Nierenfunktion (Durmaz et al. 1999), eine eingeschränkte LVEF (Conlon et al. 1999), die präoperative Anlage einer IABP (Doddakula et al. 2007), Notfalleingriffe (Thakar et al. 2005) und Diabetes mellitus (Conlon et al. 1999; Morricone et al. 1999). Mit zu den wichtigsten intraoperativen Risikofaktoren zählt die Bypass-Zeit, d.h. die Zeit, während der die Herz-Lungen-Maschine den Kreislauf aufrecht erhält (Thakar et al. 2005; Doddakula et al. 2007). Zudem hat auch die Art des kardiochirurgischen Eingriffs einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung eines postoperativen ANV (Morabito et al. 2006). Die signifikantesten postoperativen Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV sind Nachblutungen (Oliveira et al. 2010) und Re-Thorakotomien (de Moraes Lobo et al. 2000; Rodrigues et al. 2009).

Präoperative Risikofaktoren spielen eine entscheidende Rolle und sind deshalb von besonderem Interesse, weil sich zum einen aus ihnen die Indikation für den frühzeitigen Einsatz besonders nephroprotektiver Operations- und HLM-Techniken ableiten lassen kann. Zum anderen deuten die Ergebnisse vieler klinischen Studien darauf hin, dass eine Therapie des Nierenversagens möglichst frühzeitig, wenn möglich in den ersten 24 bis 48 Stunden, nach Schädigungsbeginn der Nieren beginnen sollte (Star 1998; Bonventre und Weinberg 2003). Somit können präoperative Risikofaktoren in die Indikationsstellung zur frühzeitigen Nierenersatztherapie mit einbezogen werden.

1.3 Erkennung des akuten Nierenversagens

Ein gängiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion ist das Serum-Kreatinin, anhand dessen es aber besonders in frühen Stadien schwierig ist, die Diagnose eines postoperativen ANV zu stellen. Da ein hyperboler Zusammenhang zwischen glomerulärer Filtrationsrate [GFR] und Serum-Kreatinin besteht, führt eine beginnende Abnahme der GFR nur zu minimalen Anstiegen des Serum-Kreatinins [sog. Kreatinin-blinder-Bereich der GFR]. Deshalb wurden verschiedene Formeln entwickelt, die die Berechnung der GFR aus dem aktuellen Serum-Kreatinin erlauben, z.B. Cockcroft und Gault-Formel (Cockcroft und Gault 1976), MDRD-Formel (Herold 2010). Da die Halbwertszeit von Kreatinin ca. vier Stunden

beträgt, stellt sich nach Änderung der GFR ein Steady-state des Serum-Kreatinins jedoch erst nach ca. 20 Stunden ein (Chiou und Hsu 1975).

Zwar konnten diverse aktuelle klinische Studien zeigen, dass tubuläre Nierenfunktionsparameter wie NGAL, Cystatin C oder α 1-Mikroglobulin eine deutlich frühzeitigere Erkennung einer akuten Nierenschädigung ermöglichen. Für die gezielte und frühzeitige Anwendung nephroprotektiver Maßnahmen sind jedoch auch diese Parameter nur bedingt geeignet, da signifikante Änderungen erst nach einer stattgehabten Schädigung des Nierenparenchyms zu beobachten sind.

1.4 Beschreibung des prognostischen Scores von Thakar

Um intra- und postoperative nephroprotektive Maßnahmen gezielt auf Patienten mit einem hohen ANV-Risiko fokussieren zu können, ist es erforderlich, bereits präoperativ das Risiko eines postoperativen ANV abschätzen zu können.

Aus diesem Grund entwickelte Thakar einen Risikoscore, mit welchem sich die Inzidenz des akuten Nierenversagens aus ausschließlich präoperativen Risikofaktoren präzise voraussagen lässt (Thakar et al. 2005). Der Test wurde an insgesamt 31.677 Patienten entwickelt und validiert, die zwischen 1993 und 2002 einen kardiochirurgischen Eingriff am offenen Herzen erhalten hatten.

Die Entwicklung des Scores erfolgte an der Hälfte [15838] der Patienten, die in zwei Gruppen [ANV bzw. kein ANV] unterteilt wurden, wobei das Kriterium für das Vorliegen eines ANV die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens war. Als Indikationen für eine Dialyse wurden Urämie, Volumenüberschuss oder Hyperkaliämie festgelegt.

Aufgrund der Ergebnisse vorausgegangener klinischer Studien (Thakar et al. 2003 a; Thakar et al. 2003 c) wurden 16 Risikofaktoren - zunächst univariat - auf signifikant unterschiedliche Verteilungen in den beiden Patientengruppen untersucht. Hierfür wurde der χ^2 - Test für kategoriale Risikofaktoren [d.h. solche, die in „vorhanden“ bzw. „nicht vorhanden“ unterteilt werden können] angewandt wie z.B. COPD, IABP usw. Für die kontinuierlichen Risikofaktoren wie z.B. Alter und Kreatinin wurde der t – Test für unverbundene Stichproben verwendet.

Anschließend wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welcher der verbleibenden, unterschiedlich verteilten Faktoren ein unabhängiges Risiko für das Entstehen eines

postoperativen ANV darstellt. Da dieses statistische Verfahren auch die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren erlaubt, wurden für die einzelnen Faktoren Punktwerte berechnet und zugewiesen, indem der natürliche Logarithmus der Odds Ratio mit 2 multipliziert und auf den nächsten ganzzahligen Wert aufgerundet wurden. Das Spektrum der Risiko-Punkte reichte von 1 Punkt [weibliches Geschlecht, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre EF < 35%, COPD, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Re-Eingriff, OP-Typ Klappeneingriff] bis 5 Punkte [präoperatives Serum-Kreatinin > 2,1mg/dl]. Der maximal mögliche Scorewert bei Vorhandensein aller Risikofaktoren betrug 17 Punkte. Aus dem Ergebnis der logistischen Regression konnte somit ein Score abgeleitet werden, in den 11 der 16 Risikofaktoren eingingen:

Tab. 1 : Risikofaktoren mit zugehörigen Scorepunkten

Risikofaktor	Punktwert
Weibliches Geschlecht	1
Herzinsuffizienz [ab NYHA III]	1
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35%	1
COPD	1
Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus	1
Re-Eingriff	1
OP-Typ:	
- Klappeneingriff	1
- Bypass + Klappeneingriff	2
- Andere kardiochirurg.Eingriffe	2
Präoperative Anlage einer IABP	2
Noteingriff	2
Präoperatives Serum-Kreatinin 1,2–2,0mg/dl	2
Präoperatives Serum-Kreatinin $\geq 2,1$ mg/dl	5

Abschließend wurde die zu erwartende Wahrscheinlichkeit eines postoperativen dialysepflichtigen ANV, inklusive des 95%-Konfidenzintervalls, für das ANV-Risiko in Abhängigkeit des Score-Wertes errechnet. Die Berechnung erfolgte sowohl für alle einzelnen Score-Werte von 0 – 13 als auch für 4 Score-Gruppen [0-2, 3-5, 6-8 und 9-13 Punkte].

Die Validierung erfolgte an den verbleibenden 15839 Patienten des Gesamtkollektivs. Der Score zeigte eine gute Kalibration, da die im Validierungskollektiv beobachteten ANV-Inzidenzen für alle Score-Werte innerhalb der prognostizierten 95%-Konfidenzintervalle lagen. Sensitivität und Spezifität des Scores für die Voraussage eines ANV wurden mit Hilfe von Receiver-Operation-Characteristic [ROC] ermittelt [siehe Kap. 2.3, Validierung des Original-Scores], wobei der Score ebenfalls eine sehr gute Sensitivität und Spezifität zeigte.

1.5 Fragestellung

Trotz der hohen Präzision, mit der die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen dialysepflichtigen ANV innerhalb des Validierungs-Kollektivs vorausgesagt werden konnte, diskutierten die Autoren als mögliche Einschränkung, dass der Score an einem monozentrischen Patientenkollektiv entwickelt und validiert worden ist. Ob der qualitative Zusammenhang zwischen steigendem Score-Wert und einer zunehmenden Inzidenz des dialysepflichtigen ANV allgemein auf alle kardiochirurgischen Patienten übertragbar ist, muss ebenso untersucht werden wie die quantitative Übereinstimmung zwischen prognostizierten und tatsächlichen Inzidenzen in den jeweiligen Scorewert-Gruppen. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es daher, die Anwendbarkeit des von Thakar entwickelten Scores an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv eines weiteren Zentrums zu überprüfen.

1.6 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist definiert als eine akut einsetzende, potentiell jedoch reversible Abnahme der Nierenfunktion, die über Tage anhält. In der Folge kommt es zu einer Retention harnpflichtiger Substanzen und zu einer Störung des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts.

1.6.1 Inzidenz

Ein bis fünf Prozent aller im Krankenhaus behandelten Patienten und über zehn Prozent der Intensivpatienten entwickeln ein akutes Nierenversagen. Die Inzidenz, verbunden mit einem

chirurgischen Eingriff, liegt mit bis zu 40 Prozent deutlich höher (Bourgeois et al. 2009; Costantini et al. 2009).

In der Kardiochirurgie tritt das Nierenversagen mit bis zu 17% Prozent auf (Provenchere et al. 2003; Martinelli et al. 2009).

1.6.2 Definition und Klassifikation

Man unterteilt das akute Nierenversagen je nach Genese in ein prärenales, intrarenales und postrenales Versagen, wobei das prärenale Nierenversagen mit 60%, gegenüber dem renalen [35%] und postrenalen [5%] Nierenversagen, am häufigsten auftritt (Herold 2010). Darüber hinaus kann das ANV anhand der Urinproduktion in oligurisches [Urinmenge kleiner 500ml pro Tag] oder anurisches Nierenversagen [Urinmenge kleiner 100ml pro Tag] unterschieden werden. Aber auch Normo- bzw. polyurische Verläufe [in 30 Prozent der Fälle] sind möglich, die sich daher nur anhand steigender Retentionswerte diagnostizieren lassen, z.B. eines Anstiegs des Serum-Kreatinins von mehr als 50% des Ausgangswertes.

1.6.3 Prärenales ANV

Unter prärenalem Nierenversagen werden alle Formen des Nierenversagens zusammengefasst, die zu einem kritischen Abfall der glomerulären Filtration führen [s. Tab. 2].

Minderperfusion [Abfall des renalen Blutflusses RBF]

Zum einen können strukturelle Veränderungen zu einem akuten Abfall der Nierendurchblutung führen. Hierzu zählen Nierenarterienstenosen, Aortendissektionen oder auch thrombembolische Geschehen. Zum anderen können auch funktionelle Störungen eine renale Minderperfusion zur Folge haben. Diese Minderperfusion kann entweder auf eine verminderte kardiale Leistung [z.B. kardiogener Schock als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens (Conlon et al. 1999)] oder auf eine Verminderung des Plasmavolumens [Ekksikose, Blutverlust etc.] zurückzuführen sein.

Gestörte Autoregulation

Unter Autoregulation versteht man die Fähigkeit der Niere, sich an unterschiedliche Blutdruck- und Durchblutungsverhältnisse zu adaptieren. Diese Fähigkeit wird dadurch

realisiert, dass die zu- und abführenden Gefäße des Glomerulums [Vas afferens und Vas efferens] ihren Widerstand in einem weiten Bereich variieren können. Bei akut abfallendem Blutdruck wird durch eine Weitstellung des Vas afferens eine ausreichende Perfusion gewährleistet, während die gleichzeitige Konstriktion des Vas efferens für den nötigen Filtrationsdruck sorgt. Demgegenüber findet man bei einer Hypertension den gegenteiligen Effekt. Dadurch wird bei systolischen Blutdruckwerten zwischen 80 und 180 mmHg eine konstante glomeruläre Filtration aufrecht erhalten. Bei gestörter Autoregulation kann dagegen bei bereits physiologischen Blutdruckwerten die glomeruläre Filtration beeinträchtigt sein.

Die Vasodilatation des Vas afferens wird durch Prostaglandine vermittelt, die Vasokonstriktion des Vas efferens hingegen durch Angiotensin II. Daher können Medikamente, die in den Prostaglandin- bzw. AT-II- Stoffwechsel eingreifen, zu Störungen in der Autoregulation führen. Hierzu zählen z.B. Nicht-steroidale-Antiphlogistika oder ACE-Hemmer (Whelton 2000; Gross et al. 2005). Auch Röntgenkontrastmittel können durch eine massive Vasokonstriktion des Vas afferens einen kritischen Abfall der GFR hervorrufen (McCullough 2008).

Tab. 2 : Prärenale Ursachen für akute Niereninsuffizienz (Köhler 1999, S. 1389)

Hypovolämie	Trauma
	Hämorrhagie
	Pankreatitis
	Gastrointestinale Flüssigkeitsverluste
Vermindert effektives Plasmavolumen	Nephrotisches Syndrom
	Leberversagen
	Sepsis, Vasodilatation, Schock
	Anästhetika
Verminderte kardiale Funktion	Kardiogener Schock, Herzversagen
	Perikardtamponade
	Lungenembolie
	PEEP-Beatmung
Renovaskuläre Minderversorgung	Atherosklerose
	Thrombose
	Aortenaneurysma
Gestörte Autoregulation	Prostaglandininhibitoren, ACE-Hemmer, Ciclosporine

Die für das prärenale Nierenversagen charakteristische Minderperfusion führt zunächst zu einer Beeinträchtigung der glomerulären Filtration. Da das Blut nach der Glomerulumpassage auch für die nutritive Versorgung des kompletten Nierenparenchyms benötigt wird [s. Abb. 1], kann ein länger andauerndes prärenales Nierenversagen zu strukturellen Schädigungen im Tubulussystem führen. Der daraus resultierende Übergang in ein intrarenales Nierenversagen ist somit möglich.

1.6.4 Intrarenales ANV

Im Gegensatz zum prärenalen Nierenversagen ist das renale Nierenversagen durch strukturelle Läsionen des Nierenparenchyms definiert [s. Tab. 3].

Da hierbei hauptsächlich das Tubulussystem geschädigt wird, ist ein weiteres Synonym für diese Form des Nierenversagens die „akute Tubulusnekrose“ [ATN].

Zwar können diese Schädigungen grundsätzlich auch auf eine längerdauernde Minderperfusion zurückzuführen sein. In den meisten Fällen wird das renale Nierenversagen jedoch von Substanzen mit nephrotoxischen Effekten verursacht. Je nach Herkunft und Wirkmechanismus können diese auslösenden Noxen wie folgt eingeteilt werden:

- Exogene Substanzen mit direktem, dosisabhängig toxischem Effekt, z.B. Pharmaka wie Aminoglykoside, Vancomycin oder Amphotericin B (Evenepoel 2004)
- Endogene Substanzen mit direkt toxischem Effekt. Hierbei führt z.B. Hämoglobin aufgrund des Eisenatoms zu Schädigungen des Tubulusepithels, aber auch durch Aggregation zu mechanischer Obstruktion des Tubulussystems (Evenepoel 2004). Weitere Substanzen mit direkter nephrotoxischer Wirkung sind bakterielle Endotoxine oder freie Sauerstoffradikale (Heyman et al. 2000; Basnakian et al. 2002)
- Endogene Substanzen mit indirekt toxischem Effekt. Diese Substanzen führen zur Apoptose von Tubuluszellen (Basnakian et al. 2002; Joannes-Boyau et al. 2010).

Tab. 3 : Intrarenale Ursachen für akute Niereninsuffizienz (Köhler 1999, S. 1389)

Prärenale Schädigung	jede längere Zeit bestehende prärenale Störung kann zur „renalen“ Schädigung führen
Tubuläre Läsionen	Postischämie, nephrotische Schädigung
	Medikamente, Aminoglykoside, Kontrastmittel
	Anästhetika, Schwermetalle
	Myoglobinurie
	Leichtkettennephropathie
	Hyperkalziämie
Glomeruläre Ursachen	RPGN
	Postinfektiöse Glomerulonephritis
Kapilläre Ursachen	Vaskulitiden
	Disseminierte intravasale Gerinnung
	Hämolytisches urämisches Syndrom
	Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
Interstitielle Nephritis	

1.6.5 Postrenales ANV

Dem postrenalen Nierenversagen liegt ein Abflusshindernis in den ableitenden Harnwegen mit kompletter oder partieller Obstruktion meist beider Nieren vor. Häufige Ursachen sind Prostatahypertrophie, Blasen Tumore oder retroperitoneale Hämatome [s. Tab. 4]. Klinisch manifestiert sich diese Form oft mit einer akuten Anurie, die aber auch beim prärenalen und renalen Nierenversagen zu finden ist.

Tab. 4 : Postrenale Ursachen für akute Niereninsuffizienz (Köhler 1999, S. 1390)

Blasentleerungsstörung	Harnröhrenstriktur, -obstruktion
	Blasenhalsobstruktion [Prostatahypertrophie/ -karzinom]
	neurogene Blasentleerungsstörung
Ureterobstruktion	Steine, Kristalle, Koagel, Tumoren
	Gewebeteile [Papillennekrose]
	retroperitoneale Fibrose, Ligatur

1.6.6 ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen

Kardiochirurgische Eingriffe unter Verwendung der HLM führen häufig zu prärenalen, intrarenalen oder kombinierten Nierenfunktionsstörungen. Die unphysiologische [non-pulsatile] Perfusion durch die HLM, postoperatives Low-Cardiac-Output oder Hypovolämien durch Nachblutungen können hierbei ein prärenales Nierenversagen auslösen. Darüber hinaus induziert der Blutkontakt zu den Fremdoberflächen der HLM eine unterschiedlich intensiv ausgeprägte Immunreaktion, die ihrerseits zu renalen Funktionsstörungen führen kann. Aus diesem Grund zählt das ANV gerade bei herzchirurgischen Eingriffen zu den häufigsten Komplikationen.

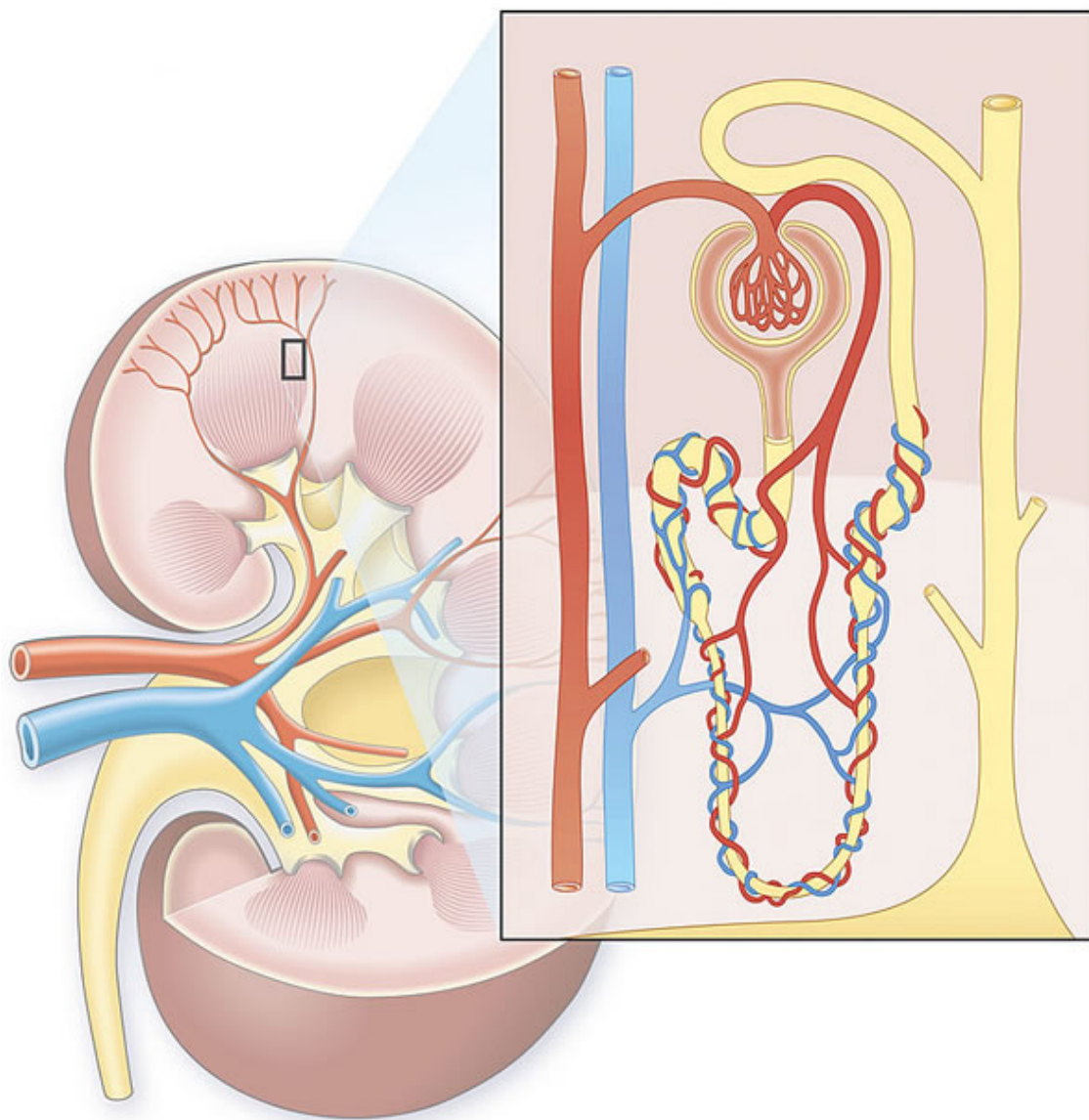


Abb. 1 : Niere

mit Genehmigung von: Wort und Bild Verlag/ Ibelherr/Szczesny (2005)

1.6.7 Diagnostik

In der Diagnostik spielen Anamnese, Klinik, Labor, Diuresemenge und bildgebende Verfahren wie Sonographie, farbkodierte Duplexsonographie, Angio-MRT, Spiral-CT und die perkutane Nierenbiopsie die entscheidende Rolle. Neben der Diagnose „akutes Nierenversagen“ sollte auch die Ursache des Versagens diagnostiziert werden.

Für das prärenale Nierenversagen insbesondere werden folgende diagnostische Verfahren gewählt:

- Dopplersonographische Messung der Nierendurchblutung
- Labortests für GFR [Serum-Krea, Krea-Clearance, Serum-Cystatin C]
- Hochkonzentrierter Urin, d.h. hohes Verhältnis der Urin/Serum-Konzentrationen von Kreatinin, Natrium etc.

Bei einem intrarenalen Nierenversagen ist zum einen die Konzentrationsfähigkeit des Tubulussystems gestört, d.h. das Verhältnis der Konzentrationen Urin/Serum von Kreatinin, Natrium etc. nimmt stark ab. Zum anderen lassen verschiedene Laborparameter Rückschlüsse auf Rückresorptionsfunktion, Syntheseleistung, strukturelle Integrität oder aber unspezifische Schädigung des Tubulussystems zu. Im Einzelnen:

- Rückresorption von Proteinen: „LMW“-Proteine im Urin [α 1- oder β 2-Mikroglobulin], Cystatin C im Urin
- Rückresorption von Elektrolyten: Fraktionelle Exkretion von Elektrolyten, z.B. fraktionelle Natriumexkretion [„FeNa“]
- Syntheseleistung: Tamm-Horsfall-Protein im Urin
- Zellintegrität: Auftreten von obligat intrazellulären Enzymen im Urin wie N-Acetylglucosaminidase (Provenchere et al.) oder Lysozym
- Unspezifische Marker einer akuten Tubulusschädigung, deren Synthese bei akutem Tubulusschaden stark hochreguliert wird. Sie können im Serum und Urin gemessen werden. Die bekanntesten sind Kidney Injury Molecule [KIM], Interleukin 18 oder Neutrophiles Gelatinase-Assoziiertes Lipocalin [NGAL]. Besonders NGAL gewinnt immer mehr an Bedeutung, da es ein sensitiver Marker ist, der bereits 1-2 Stunden nach Tubulusschaden extrem erhöht ist.

Bei der Diagnose des postrenalen Nierenversagens spielen besonders die bildgebenden Verfahren eine zentrale Rolle, da die Folgen eines mechanischen Abflusshindernisses in den meisten Fällen gut dargestellt werden können [Nierenbeckensonographie, Urographie, etc.].

1.6.8 Therapie

Die Therapie des akuten Nierenversagens besteht aus drei Grundpfeilern. Erstens muss die zum Nierenversagen führende Grunderkrankung therapiert werden [optimale Schocktherapie, Absetzen nephrotoxischer Medikamente, Revaskularisationsmaßnahmen, urologische Behandlung bei postrenalem Versagen]. Den zweiten Pfeiler stellt die symptomatische Therapie dar. Hierbei spielen die Bilanzierung des Flüssigkeit-Elektrolyt-Haushaltes, die ausreichend kalorienhaltige Ernährung und die Dosisanpassung von Medikamenten die Hauptrolle. Der dritte Pfeiler besteht aus der Nierenersatztherapie zur Behandlung der Azotämie, zum Ausgleich des Flüssigkeit-Elektrolyt-Haushaltes und zur Therapie der metabolischen Azidose.

Da diese Therapiemaßnahmen einerseits so früh als möglich eingesetzt werden sollen, andererseits aus ökonomischen Gründen die breitgestreute Anwendung nicht bei allen Patienten erfolgen kann, ist eine frühzeitige Identifikation von Risikopatienten für den gezielten Einsatz therapeutischer Maßnahmen von großer Bedeutung.

1.6.9 Prognose

Die Mortalität des akuten Nierenversagens liegt bei Intensivpatienten trotz großer Fortschritte in der Intensivmedizin in den letzten Jahren unverändert bei 40 Prozent (Bourgeois et al. 2009; Costantini et al. 2009). Das Nierenversagen beeinflusst unabhängig von der Grunderkrankung Komplikationen und Prognosen negativ. Dies liegt zum einen an unmittelbaren Störungen des Volumen- Elektrolythaushaltes und zum anderen auch am ungünstigen Einfluss auf alle biologischen Prozesse und Organfunktionen des Körpers.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden retrospektiv Daten von 3628 Patienten analysiert, die in den Jahren 2002 bis 2005 einen kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am offenen Herzen erhalten hatten.

120 Patienten [ca. 3%] wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen, da der Score-Wert entweder aufgrund unvollständiger Datensätze nicht errechnet werden konnte oder Ausschlusskriterien [wie z.B. bereits präoperativ bestehendes dialysepflichtiges Nierenversagen] vorlagen. Somit standen für die Validierung des Scores noch 3508 Patienten zur Verfügung.

2.2 Erhebung präoperativer Daten

Die Sammlung und Archivierung der erforderlichen Patientendaten erfolgte in Microsoft-Excel. Die Quelle für die Rohdaten war das Patientendatenmanagementsystem GISI [Göttinger Informations-System für Intensivmedizin], aus dem ein Großteil der erforderlichen Daten retrospektiv erhoben werden konnte. Dieses hausintern entwickelte System aus den 80er Jahren wurde in der Mehrheit von den Intensivstationen am Göttinger Universitätsklinikum verwendet. Alle Patienten wurden auf der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Göttingen [Station 0118] behandelt.

Aufgrund der Struktur des Patientendatenmanagementsystems GISI mussten nicht alle für den Score erforderlichen Daten bei der Patientenaufnahme dokumentiert werden. Deswegen war es erforderlich, dass das Vorhandensein einiger Risikofaktoren anhand von Freitextfeldern [Anamnese: Vormedikation etc., s.Abb. 2, 3 rechts unten] überprüft wurde.

Unabhängig davon konnte das Vorhandensein nicht aller Risikofaktoren objektiv beurteilt werden [s.Tab. 5]. Dies war z.B. möglich bei dem Geschlecht oder Art des Eingriffs [s.Abb. 4, 6] . Ein Beispiel für subjektive, also der Interpretation des Auswerters unterliegende Risikofaktoren ist z.B. Herzinsuffizienz. So kann dieser Risikofaktor zwar objektiv anhand

der NYHA-Klassifikation beurteilt werden, jedoch mussten beim Fehlen der NYHA-Angabe subjektive Symptome des Patienten interpretiert werden.

Nach der NYHA-Klassifikation wird folgendermaßen eingeteilt:

Schweregrad 1 : keine Leistungseinschränkung bei gewöhnlicher Belastung

Schweregrad 2 : leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit

Schweregrad 3 : Beschwerden bei geringer körperlicher Belastbarkeit

Schweregrad 4 : manifeste Herzinsuffizienz bereits in Ruhe.

So waren Begriffe wie „gewöhnliche Belastung“ oder „leichte Einschränkung“ von der Interpretation abhängig.

Tab. 5 : Einteilung der erforderlichen Daten

	Obligat	Fakultativ
Objektiv	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Geschlecht - OP-Art [Klappe, Bypass, Klappe + Bypass] - präoperatives Kreatinin 	<ul style="list-style-type: none"> - IDDM - EF < 35 % - präoperative Anlage einer IABP
Subjektiv		<ul style="list-style-type: none"> - Herzinsuffizienz - COPD

Demnach waren bei jedem Patienten definitiv die Angaben Alter, Geschlecht und die Art des kardiochirurgischen Eingriffs dokumentiert. Die Anlage einer IABP dagegen wurde entweder in einem Kontrollkästchen markiert oder eine Eingabe mit Datum der Anlage einer IABP im Freitextfeld getätigt. Die weiteren Risikofaktoren COPD, Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bezogen sich auf die Anamnese und mussten daher anhand eines Freitextfeldes bewertet werden [s.Abb. 3].

Das präoperative Kreatinin war nur teilweise im GISI-Programm angegeben, so dass aus dem Laborsystem des Göttinger Universitätsklinikums IXSERV die noch fehlenden Daten ergänzt wurden.

The screenshot shows the 'Medizinische Basisdaten' window with the 'Basisdaten' tab selected. The window is divided into several sections:

- Basisdaten:** Contains input fields for 'Größe' (164 cm), 'Gewicht' (51 kg), 'Körperoberfl.' (1.53 qm), and 'Blutgruppe' (Null Rh pos).
- Diagnosen:** A list box containing 'Hauptdiagnose' with entries 'pAVK IV re' and 'Z.n. TEA der A. fem re'.
- Nebendiagnosen:** An empty list box.
- Einweisungsdiagnose:** An empty list box.
- Klassifikation:** An empty list box.
- Fallklassifikation:** An empty list box.

At the bottom, there are buttons for 'Übernehmen', 'OK', 'Abbrechen', and 'Hilfe'. The system clock in the bottom right corner shows 21:46.

Abb. 2 : GISI-Maske mit obligaten Daten

The screenshot shows the 'Medizinische Basisdaten' window with the 'Anamnese' tab selected. The window is divided into several sections:

- Risikofaktoren:** A list box containing 'Zn ACVB 2005', 'EF 45%', 'art. Hypertonus', and 'Diabetes Mellitus'.
- Allergien:** An empty list box.
- Vorerkrankungen:** An empty list box.
- Voroperationen:** An empty list box.
- Bemerkungen:** An empty list box.
- Vormedikation:** A list box containing 'Lasix 10 1-1-0', 'Beloc zok mite 1-0-1', 'Corvaton 8-0-8', 'Delix 2,5 1-0-0', and 'HCT 12,5 1-0-0'.

At the bottom, there are buttons for 'Übernehmen', 'OK', 'Abbrechen', and 'Hilfe'. The system clock in the bottom right corner shows 21:55.

Abb. 3 : GISI-Maske mit fakultativen Daten: objektiv [links], subjektiv [rechts]

Abb. 4 : GISI-Maske mit objektiv-obligaten Daten am Beispiel: Art des kardiochirurgischen Eingriffs

Datum	Zeit	Besonderheit im Verlauf	Kommentar
10.12.2005	11:32	Hämofiltration	beendet am 12.12.05, 09:15
07.12.2005	10:24	Hämofiltration	beendet am 07.12.05, 17:22
05.12.2005	21:06	Hämofiltration	beendet am 07.12.05, 05:43
04.12.2005	19:26	Hämofiltration	beendet am 05.12.05, 20:42
01.12.2005	18:09	Hämofiltration	beendet am 03.12.05, 07:12
30.11.2005	14:37	Hämofiltration	beendet am 01.12.05, 09:55
29.11.2005	17:37	Hämofiltration	beendet am 30.11.05, 11:10
27.11.2005	18:59	Hämofiltration	beendet am 29.11.05, 12:33
25.11.2005	15:59	Hämofiltration	beendet am 27.11.05, 17:39
25.11.2005	05:31	Hämofiltration	beendet am 25.11.05, 08:18
24.11.2005	16:49	Hämofiltration	beendet am 25.11.05, 03:55
23.11.2005	15:27	Hämofiltration	beendet am 24.11.05, 13:56

Abb. 5 : GISI-Maske für das Merkmal ANV / kein ANV

Abb. 6 : GISI-Maske mit objektiv-obligaten Daten am Beispiel: Art des kardiochirurgischen Eingriffs in Form eines Freitextfeldes

Als Kriterium für akutes Nierenversagen wurde, wie beim Original-Score von Thakar, die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens gewählt. Diese Information war für jeden Patienten in obligatorischer Form gespeichert, so dass eine objektive Zuordnung zu den beiden Gruppen ANV bzw. kein ANV möglich war [s.Abb. 5]. Per Definition war die Indikation zur Dialyse gegeben, wenn eine Urämie, Volumenüberschuss oder Hyperkaliämie vorlag.

2.3 Validierung des Original-Scores

Sensitivität und Spezifität des Thakar-Scores, für die Voraussage eines dialysepflichtigen Nierenversagens innerhalb des Göttinger Patientenkollektives, wurden mittels Receiver-Operating-Characteristic-Analyse [ROC] errechnet.

2.3.1 ROC-Beschreibung

Die ROC-Analyse ist ein Verfahren, mit dem die Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests quantifiziert werden kann.

Die Sensitivität gibt bei einem statistischen Test die Wahrscheinlichkeit an, einen tatsächlich positiven Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Die Sensitivität gibt also den Anteil der richtig als positiv [richtig positiv] erkannten Sachverhalte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit positiven Sachverhalte an.

Die Spezifität hingegen drückt die Wahrscheinlichkeit aus, einen tatsächlich negativen Sachverhalt durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. Das bedeutet, dass die Spezifität somit den Anteil der richtig als negativ [richtig negativ] erkannten Sachverhalte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Sachverhalte angibt.

Wenn ein dichotomes Testergebnis [positiv/negativ] anhand einer kontinuierlichen Variablen beurteilt werden soll, hängen Sensitivität und Spezifität wesentlich vom gewählten Grenzwert der Variablen [sog. Cut-off-Point] ab. Wählt man den Cut-Off-Wert niedrig, resultiert eine hohe Sensitivität, aber eine niedrige Spezifität. Bei einem hoch gewählten Cut-Off-Wert ist die Sensitivität gering, aber die Spezifität hoch.

Berechnet man für eine Reihe von Cut-off-Punkten innerhalb des Bereiches aller möglichen Testergebnisse die dazugehörigen Spezifitäten und Sensitivitäten, kann man die Wertepaare in Form eines Graphen darstellen.

Liegen die Punkte genau auf der Diagonalen, bedeutet dies, dass der Test keine diagnostische Aussagekraft besitzt, da der Anteil der richtig klassifizierten gleich dem Anteil der falsch klassifizierten Patienten entspricht. Da man möglichst eine hohe Spezifität und Sensitivität der Ergebnisse anstrebt, sind Ergebnisse, die in den unteren rechten Teil des Koordinatensystems fallen, nicht aussagekräftig. Anhand des ROC-Graphen kann derjenige Cut-off-Punkt identifiziert werden, der mit der höchsten Spezifität und Sensitivität behaftet ist [s. Abb. 7].

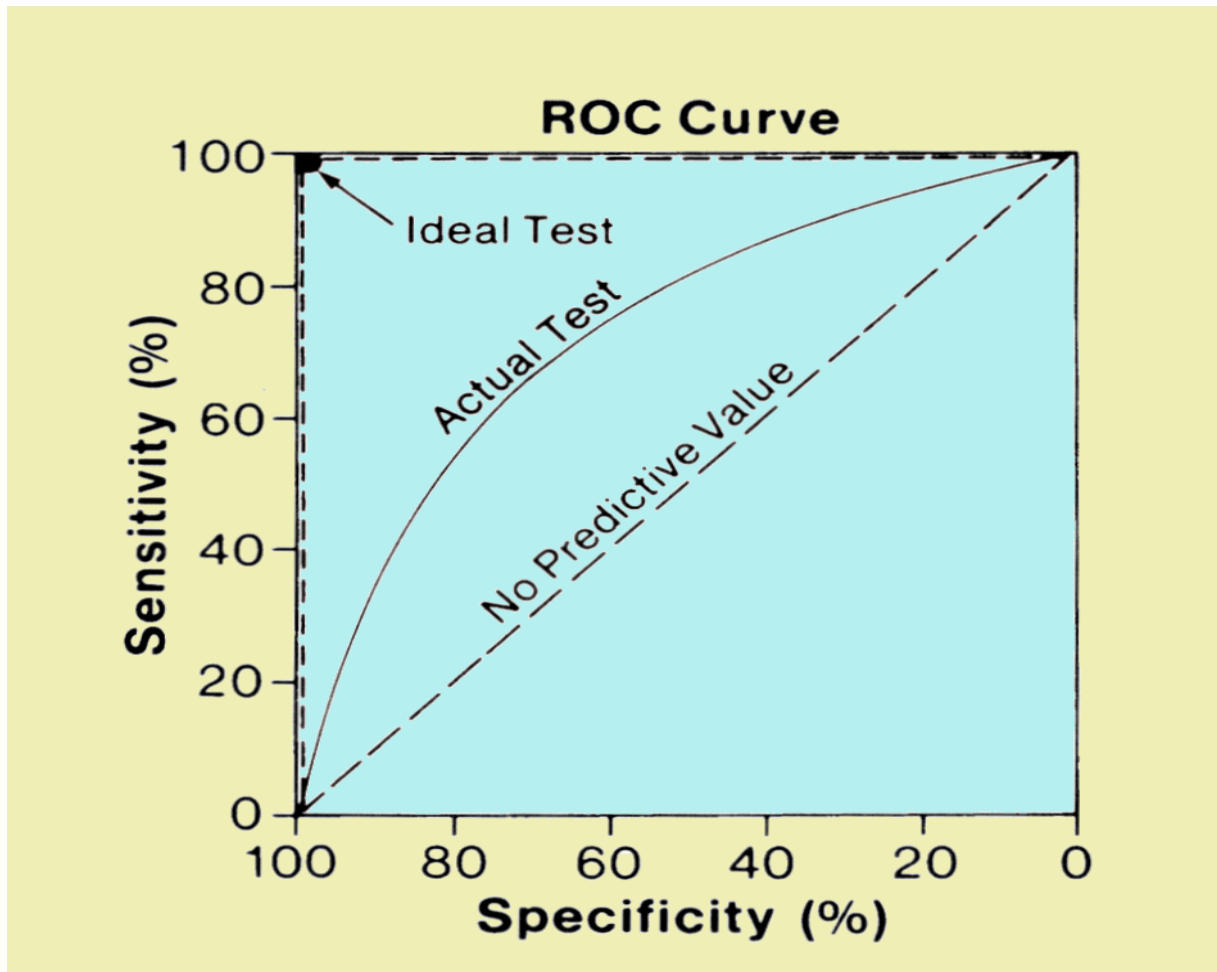


Abb. 7 : Beispiel ROC-Kurve

Darüber hinaus kann die diagnostische Aussagekraft eines Tests mit der Fläche quantifiziert werden, die der Graph unter sich einschließt [Area under the Curve oder auch AUC). Der AUC-Wert kann dabei Werte zwischen null und eins besitzen. Ein Wert von 0,5 beispielsweise würde keine Aussagekraft haben und einfachem Raten entsprechen. Dementsprechend sollte der Wert über 0,5 liegen, weil ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.

Deshalb erlaubt dieses Verfahren eine Gegenüberstellung von Testergebnissen, die in verschiedenen Kollektiven erhoben wurden.

2.3.2 ROC-Anwendung

Für 3508 Patienten wurde anhand ihres individuellen Score-Wertes und anhand des Kriteriums „akutes Nierenversagen / kein akutes Nierenversagen“ eine ROC-Kurve erstellt.

Dabei wurde für jeden Cut-off-Punkt das zugehörige Wertepaar [Sensitivität; 1- Spezifität] in ein Koordinaten-System aufgetragen.

Hieraus wurde die Fläche unter der Kurve [AUC] einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle [KI] errechnet, um die diagnostische Aussagekraft des Original-Scores für das Göttinger Kollektiv quantifizieren zu können.

2.4 Modifizierter Score

Anschließend wurde überprüft, ob die Risikofaktoren des Thakar-Scores im Göttinger Patientenkollektiv eine ähnliche Gewichtung zeigten wie in den Kollektiven aus Cleveland. Hierzu wurden die Einflussfaktoren zunächst univariat auf unterschiedliche Verteilung in den Patientengruppen [mit bzw. ohne dialysepflichtiges Nierenversagen] mittels χ^2 -Test und t-Test untersucht.

2.4.1 χ^2 -Test für kategorische Risikofaktoren

Die Verteilung [nominaler] kategorischer Größen wurde mittels χ^2 -Test analysiert.

Der χ^2 -Test wird angewandt, um zu überprüfen, ob die Ausprägung eines Merkmals in verschiedenen Untergruppen gleich verteilt ist. Der „klassische“ χ^2 -Test ist die 4-Felder Tafel, in der das Merkmal nur zwei Ausprägungen hat [ja / nein] und seine Verteilung in zwei Gruppen verglichen wird. Während in der vorliegenden Studie die Anzahl der Gruppen immer zwei betrug [ANV / kein ANV], lagen die Merkmale „Diabetes“ und „OP-Art“ in drei bzw. vier Ausprägungen vor [Diabetes: insulinpflichtig, nicht insulinpflichtig, kein Diabetes, OP-Art: Bypass, Klappen-OP, Klappe + Bypass, andere]. Alle anderen nominalen Merkmale lagen in zwei Ausprägungen vor, nämlich „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“, als Beispiel COPD [s.Tab. 6].

Tab. 6 : Beobachtete Häufigkeiten in einer Kreuztabelle

COPD	ANV	kein-ANV
Vorhanden [N = 491]	62	429
Nicht vorhanden [N = 3017]	321	2696

Das Ergebnis des Tests ist die Kenngröße χ^2 . Aus dieser Größe und der Anzahl n kann anhand der festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme, dass die Verteilung in beiden Gruppen unterschiedlich ist, der p-Wert ermittelt werden [s.Tab. 7]. Bei der vorliegenden Untersuchung lag die Anzahl der Freiheitsgrade bei 1, so dass für die Größe χ^2 ein Grenzwert von 3,841 festgelegt wurde.

Tab. 7 : χ^2 -Verteilung (Weiss C. 2010, S. 334)

f = Freiheitsgrad	χ^2 f; 0,90	χ^2 f; 0,95	χ^2 f; 0,975	χ^2 f; 0,99	χ^2 f; 0,995
1	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879
2	4,605	5,991	7,378	9,21	10,597
3	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838

2.4.2 t-Test für kontinuierliche Risikofaktoren

Der t-Test wird verwendet, um kontinuierliche Größen, wie zum Beispiel präoperatives Kreatinin, auf unterschiedliche Verteilung hin zu untersuchen. Für die Anwendung des Tests ist es wichtig, dass die Größen normal verteilt sind. Da die Kollektive mit ANV bzw. ohne ANV miteinander verglichen wurden, kam der t-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Die mit dem t-Test analysierten Risikofaktoren waren rational- skaliert, d.h. dass nicht nur der Abstand der Messwerte, sondern auch deren Nullpunkt definiert war. Der Test liefert als Ergebnis die Irrtumswahrscheinlichkeit p , mit der die Nullhypothese der Annahme gleicher Mittelwerte in den Gruppen abgelehnt werden kann.

2.4.3 Logistische Regression

In einem zweiten Schritt wurden diejenigen Faktoren, die in den Gruppen signifikant unterschiedlich verteilt waren, auf ihren unabhängig voneinander bestehenden Einfluss auf die Entstehung eines ANV überprüft. Hierfür wurde als Verfahren eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression angewandt.

Die logistische Regression ermittelt eine Funktionsgleichung, die den quantitativen Einfluss mehrerer Faktoren auf ein dichotomes Endergebnis beschreibt.

Die logistische Regression liefert als Ergebnis für jeden Risikofaktor einen Regressionskoeffizienten. Potenziert man die Eulersche Zahl e mit dem Regressionskoeffizienten, resultiert daraus die „Odds Ratio“ [OR] für den jeweiligen

Risikofaktor. Die Odds-Ratio ist der Faktor, um den das Risiko für die Entstehung des Endergebnisses steigt, wenn der betreffende Risikofaktor vorliegt. $OR = 1$ bedeutet keinen Einfluss auf das Auftreten des Endergebnisses. $OR > 1$ bedeutet, dass der Risikofaktor das Auftreten des Endergebnisses begünstigt. Angegeben werden auch die 95%-Konfidenzintervalle der OR, d.h. der Bereich, in dem die OR mit 95%iger Sicherheit liegt. Der Einfluss eines Risikofaktors auf das Endergebnis kann mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ als gegeben angesehen werden, wenn das 95%-Konfidenzintervall der Odds Ratio nur Werte über 1 oder unter 1 enthält [z.B. 1,2 – 2,8 , nicht aber 0,7 – 5,6].

Entsprechend der Methodik von Thakar wurden für alle Risikofaktoren mit unabhängigem Einfluss auf das Ergebnis ANV Scorepunkte errechnet, indem der Regressionskoeffizient mit 2 multipliziert und auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet wurde.

2.4.4 ROC-Analyse mit Göttinger Score-Werten

Der so entstandene modifizierte Score wurde abschließend mittels ROC-Analyse auf seine Sensitivität und Spezifität für die Voraussage eines dialysepflichtigen Nierenversagens innerhalb des Göttinger Kollektivs untersucht.

2.4.5 Angewandte Software und statistisches Signifikanzniveau

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software „MedCalc[®]“ Version 9.3 [MedCalc Software, Mariakerke, Belgien].

Als Grenzwert für statistische Signifikanz wurde $p < 0,05$ festgelegt [s.Tab. 8]

Dieser p-Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass die formulierte Nullhypothese irrtümlicherweise abgelehnt wird. Die Nullhypothesen für den χ^2 - bzw. t-Test gehen von einer Gleichverteilung in beiden Gruppen aus. Die Nullhypothese für die logistische Regression dagegen besagt, dass die Risikofaktoren keinen unabhängigen Einfluss auf das Endergebnis haben.

Tab. 8 : p-Wert Aussagen

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung
$P > 0,05$	Nicht signifikant
$p \leq 0,05$	Signifikant
$P \leq 0,01$	Sehr signifikant
$P \leq 0,001$	Höchst signifikant

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung der Score-Werte und -klassen

Aus den einzelnen Risikofaktoren, die jeweils ein Patient aufzuweisen hatte, ergab sich der individuelle Score-Wert. Die im Göttinger Kollektiv erreichten Scorewerte hatten eine Spanne von 0-11. Im Cleveland-Kollektiv wurden die Score-Werte 0-13 vergeben, wobei Patienten mit den Scorewerten 12 und 13 einen Anteil von insgesamt 0,05 % am gesamten Kollektiv ausmachten.

Im Vergleich mit Cleveland war die Verteilung der prozentualen Anteile der Patienten auf die einzelnen Score-Werte in Göttingen fast identisch. Einen Score-Wert von null hatten in Göttingen 13,28% der Patienten, in Cleveland 13,4% der Patienten [s.Tab. 9, s.Abb. 8].

Der Anteil am Gesamtkollektiv stieg bei den Score-Werten eins und zwei an. Der häufigste erreichte Score-Wert war in beiden Kollektiven zwei [in Göttingen 21,58 % und in Cleveland 22,31 % der Patienten). Ab dem Score-Wert drei fiel der Anteil der zugehörigen Patienten wieder ab. Dieses bedeutet, höhere Score-Werte wurden von weniger Patienten erreicht.

Der höchste in Göttingen erreichte Score-Wert von 11 war, wie auch in Cleveland, mit einem Anteil von 0,09 % der Patienten vertreten.

Ebenso wie in der Original-Arbeit von Thakar (Thakar et al. 2005) wurden die Score-Werte als Risiko-Gruppen zusammengefasst. Hieraus ergaben sich die vier Risiko-Gruppen 0-2, 3-5, 6-8 und 9-13, wodurch sich ein besserer Überblick und auch Vergleich ergaben.

Auch hier zeigte sich im Vergleich der beiden Kollektive eine nahezu identische Verteilung in den einzelnen Gruppen. Die größte Gruppe bildete dabei die Score-Gruppe mit den Werten von null bis zwei [s.Tab. 10, s.Abb. 9] . Diese war in Göttingen mit einem Anteil von 53,93 % und in Cleveland mit einem Anteil von 53,14 % vertreten. Danach fiel in den nachfolgenden Gruppen [wie schon oben erwähnt] der Anteil am Gesamtkollektiv ab. So war die Gruppe mit einem Score-Wert von drei bis fünf mit einem Anteil von 37,66 % in Göttingen und 38,5 % in Cleveland auszumachen. Auf die Score-Gruppe von sechs bis acht Punkten entfielen in Göttingen 7,27 % der Patienten am Gesamtkollektiv, im Kollektiv von Cleveland betrug der Anteil 7,46 %. Auf die letzte Score-Gruppe mit Score-Werten von neun bis dreizehn entfielen in Göttingen 1,14 % und in Cleveland 0,91 % der Patienten.

Tab. 9 : Verteilung der einzelnen Score-Werte

Score-Punkte	Göttingen Häufigkeit der Score-Werte		Cleveland Häufigkeit der Score-Werte	
	N	%	N	%
0	466	13,28	2123	13,40
1	669	19,07	2760	17,43
2	757	21,58	3533	22,31
3	614	17,50	2949	18,62
4	451	12,86	1896	11,97
5	256	7,30	1252	7,91
6	140	3,99	685	4,33
7	74	2,11	323	2,04
8	41	1,17	173	1,09
9	26	0,74	82	0,52
10	11	0,31	40	0,25
11	3	0,09	14	0,09
12	0	0,00	7	0,04
13	0	0,00	1	0,01

Tab.10 : Verteilung der Risiko-Gruppen

Risiko-Gruppen	Göttingen Häufigkeit der Score-Werte		Cleveland Häufigkeit der Score-Werte	
	N	%	N	%
0 - 2	1892	53,93	8416	53,14
3 - 5	1321	37,66	6097	38,50
6 - 8	255	7,27	1181	7,46
9 - 13	40	1,14	144	0,91

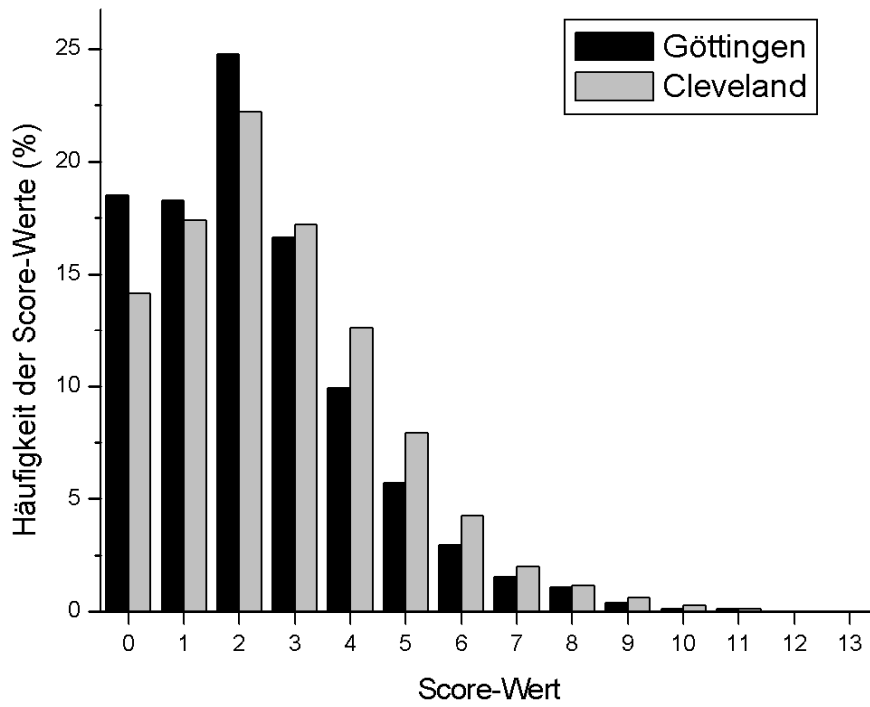


Abb. 8 : Verteilung der einzelnen Score-Werte

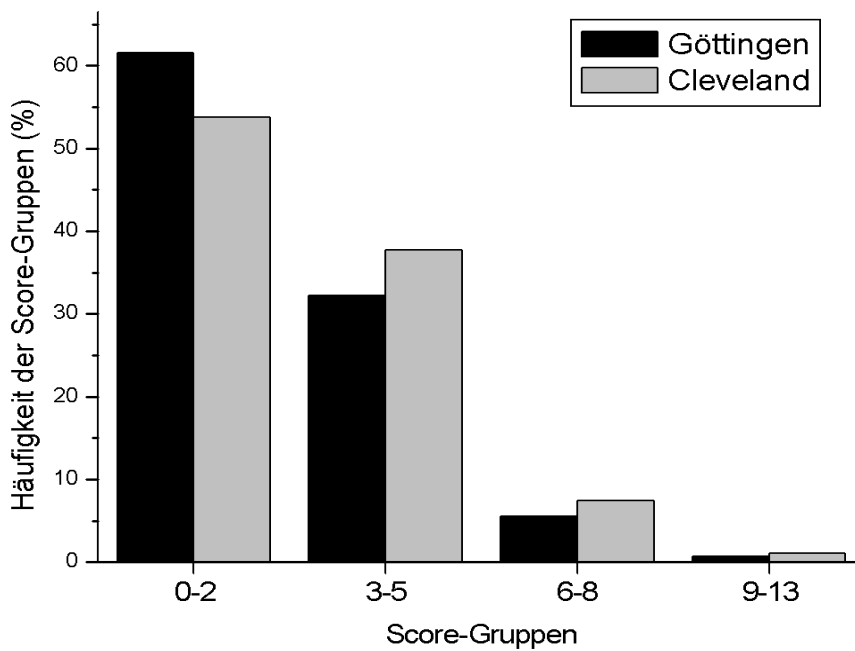


Abb. 9 : Häufigkeit der Risiko-Gruppen

3.2 Inzidenz des akuten Nierenversagens

Für das Göttinger Kollektiv wurden die Inzidenzen des ANV sowohl für jeden individuellen Score-Wert als auch für die Score-Wert-Gruppen errechnet. Qualitativ ähnelten die Ergebnisse aus Göttingen denjenigen aus Cleveland dahingehend, dass mit zunehmendem Score-Wert auch der Anteil von Patienten mit akutem Nierenversagen stieg [s.Tab. 11, s.Abb. 10]. Dagegen lagen die absoluten Inzidenzen für ein ANV sowohl für die einzelnen Score-Werte als auch innerhalb der Score-Wert-Gruppen in Göttingen deutlich höher als im Kollektiv von Cleveland. So lag bei dem niedrigsten Score-Wert von null Punkten der Anteil an Patienten im Göttinger Kollektiv mit akutem Nierenversagen bei 6,22 % [Cleveland 0,05%, 95%-KI: 0-0,26%]. Bei Patienten mit dem am häufigsten erreichten Score-Wert „zwei“ betrug im Göttinger Kollektiv die Inzidenz des ANV 7,4% [Cleveland 0,71%, 95%-KI:0,46-1,04%].

Analog zu den einzelnen Score-Werten nahm die Inzidenz des akuten Nierenversagens innerhalb der gebildeten Risikogruppen [0-2, 3-5, 6-8, 9-13] zu [s.Tab. 12, s.Abb. 11]. Auch in diesen Gruppen lagen die Inzidenzen des ANV in Göttingen deutlich höher als in Cleveland:

So trat ein akutes Nierenversagen in der ersten Risikoscoregruppe mit den Score-Werten von null bis zwei in Göttingen bei einem Patientenanteil von 6,71 % auf, in Cleveland bei einem Patientenanteil von 0,4 % [95%-KI: 0,28-0,56%]. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens stieg in der nächsten Risikoscoregruppe [drei bis fünf] in Göttingen auf einen Patientenanteil von 12,72 %. In Cleveland hatten dagegen 1,8 % der Patienten in dieser Gruppe ein akutes Nierenversagen [95%-KI: 1,5-2,2%]. In der darauffolgenden Risikoscoregruppe von sechs bis acht stieg in Göttingen die ANV-Inzidenz auf 29,02 % , in Cleveland lag die Inzidenz der gleichen Gruppe bei 7,8 % [95%-KI: 6,3-9,5%]. Bei den Score-Werten von neun bis dreizehn, die die letzte Risikoscoregruppe bildeten, waren im Göttinger Kollektiv 35 % der Patienten von einem akuten Nierenversagen betroffen und im Kollektiv von Cleveland 21,5 % der Patienten [95%-KI: 15,1-29,1%].

Zusammenfassend ist in beiden Kollektiven zu sehen, dass zum einen mit zunehmendem Score-Wert die Inzidenz des ANV steigt. Zum anderen liegt die Inzidenz des akuten Nierenversagens in Göttingen sowohl innerhalb der einzelnen Score-Werte [0-11] als auch in

den Risikoscore-Gruppen [0-2, 3-5, 6-8, 9-13] außerhalb der von Thakar prognostizierten 95%-Konfidenzintervalle und ist somit signifikant höher als in Cleveland.

Tab.11 : Einzelne Score-Werte und Inzidenz des ANV

Score Punkte	Göttingen Häufigkeit des ANV		Cleveland Häufigkeit des ANV		95% KI
	N	%	N	%	
0	466	6,22	2123	0,05	0 - 0,26
1	669	6,28	2760	0,29	0,13 - 0,57
2	757	7,40	3533	0,71	0,46 - 1,04
3	614	10,26	2949	1,19	0,83 - 1,65
4	451	11,97	1896	2,06	1,47 - 2,8
5	256	19,92	1252	3,04	2,16 - 4,14
6	140	24,29	685	6,42	4,71 - 8,53
7	74	31,08	323	9,60	6,67 - 13,15
8	41	41,46	173	9,83	5,83 - 15,27
9	26	26,92	82	21,95	13,56 - 32,46
10	11	54,55	40	12,50	4,19 - 26,8
11	3	33,33	14	21,43	4,66 - 50,08
12	0	-	7	57,14	18,41 - 90,1
13	0	-	1	100,00	2,5 - 100

Tab.12 : Risiko-Gruppen und Inzidenz des ANV

Risiko-Gruppen	Göttingen Häufigkeit des ANV		Cleveland Häufigkeit des ANV		95% KI
	N	%	N	%	
0 - 2	1892	6,71	8416	0,4	0,28 - 0,56
3 - 5	1321	12,72	6097	1,8	1,5 - 2,2
6 - 8	255	29,02	1181	7,8	6,3 - 9,5
9 - 13	40	35	144	21,5	15,1 - 29,1

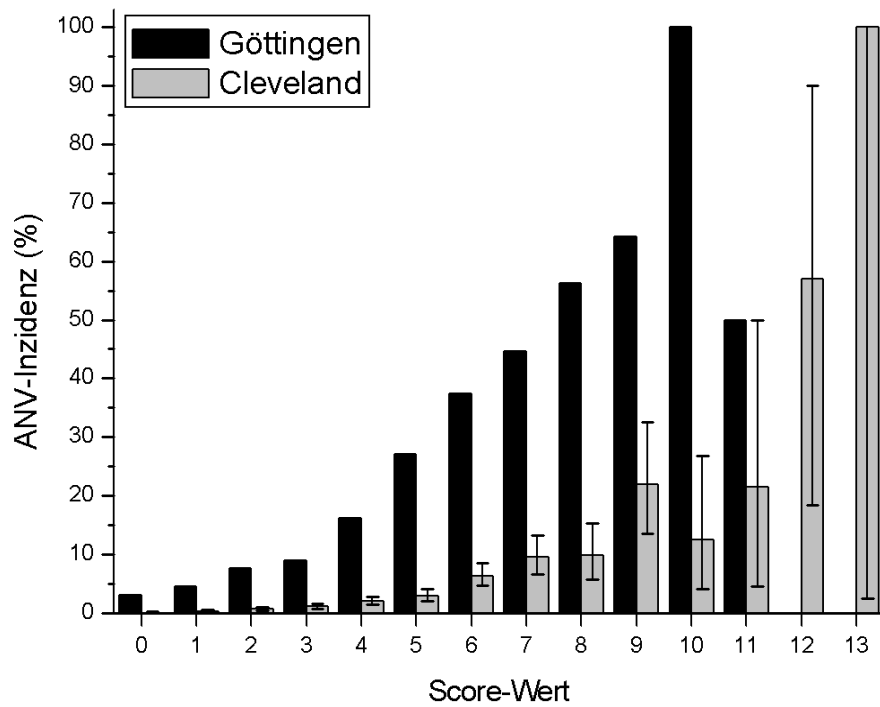


Abb.10 : Inzidenz des ANV in den einzelnen Score-Werten

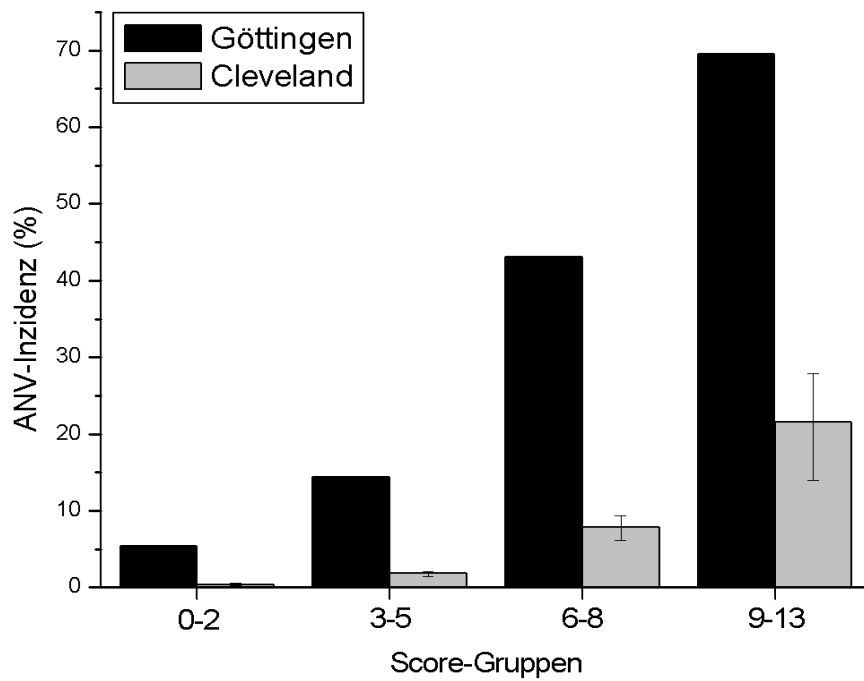


Abb.11 : Inzidenz des ANV in den Risiko-Gruppen

3.3 Sensitivität und Spezifität des Original-Scores

Bei Anwendung des Original-Scores am Göttinger Kollektiv betrug die Fläche unter der *Receiver-operating-characteristic*-Kurve [AUC] 0,662. Das Konfidenzintervall erstreckte sich von 0,646 - 0,678. Somit war die diagnostische Aussagekraft geringer als im Validierungskollektiv aus Cleveland, bei dem ein AUC-Wert von 0,82 [95%-KI: 0,80 – 0,85%] erreicht wurde [s.Abb. 12].

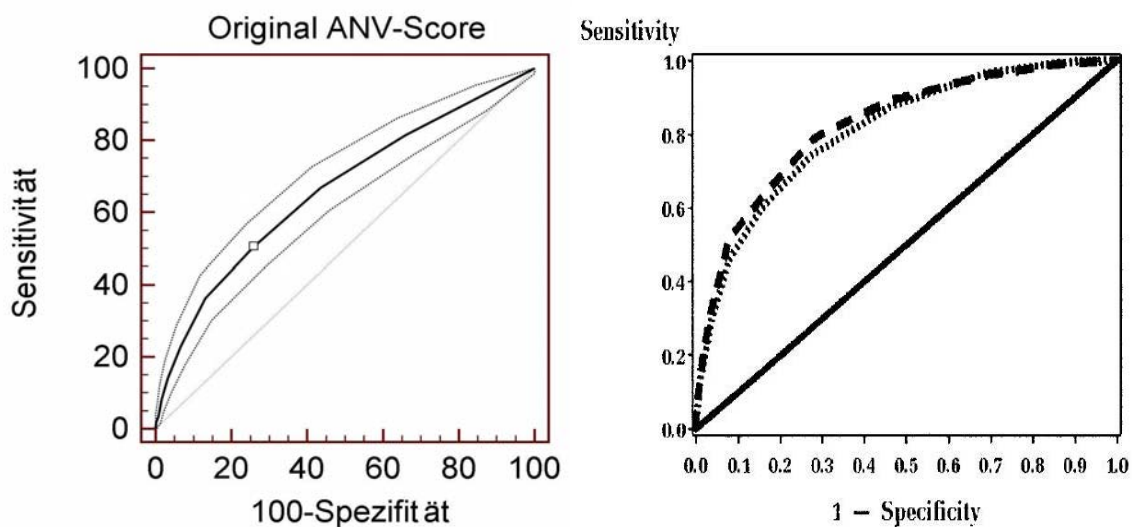


Abb.12 : Gegenüberstellung ROC-Kurve angewandt am Göttinger Kollektiv [links] mit der ROC-Kurve des Original-Thakar-Scores [rechts]

3.4 Analyse der Risikofaktoren im Göttinger Kollektiv

3.4.1 Monivariate Analyse

Bei der monovariaten Analyse zeigten folgende Faktoren eine unterschiedliche Verteilung in den Patientengruppen mit bzw. ohne akutes Nierenversagen [s. Tab. 13, 14]:

- Noteingriff [$p < 0,0001$]
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus [$p < 0,0001$]
- Zerebrovaskuläre Erkrankung [$p = 0,0005$]

- Präoperativer Gebrauch einer IABP [$p = 0,001$]
- Ejektionsfraktion $< 35\%$ [$p = 0,004$]
- Re-OP [$p = 0,035$]
- Präoperatives Serum-Kreatinin [$p < 0,001$]

Im Göttinger Kollektiv waren somit nicht signifikant unterschiedlich verteilt:

- Periphere Gefäßerkrankung [$p = 0,15$]
- COPD [$p = 0,22$]
- Herzinsuffizienz [$p = 0,27$]
- Art der OP [$p = 0,78$]
- Alter [$p = 0,068$]

Tab.13 : Vergleich monovariante Analyse der kategorischen Risikofaktoren für das ANV

Risikofaktor [N = 3508]	ANV [N = 383]	Kein ANV [N = 3125]	P-Wert Göttingen	P-Wert Cleveland
Not-Eingriff			< 0,0001	< 0,001
ja [N = 334]	63 (16,4%)	271 (8,7%)		
nein [N = 3174]	320 (83,6%)	2854 (91,3%)		
Diabetes mellitus			<0,0001	< 0,001
IDDM [N = 503]	85 (22,2%)	418 (13,4%)		
NIDDM [N = 441]	53 (13,8%)	388 (12,4%)		
kein D.m. [N = 2564]	245 (64,%)	2319 (74,2%)		
Zerebrovaskuläre Erkrankung			0,0005	< 0,001
ja [N = 441]	70 (18,3%)	371 (11,9%)		
nein [N = 3067]	313 (81,7%)	2754 (88,1%)		
Präoperative Anlage einer IABP			0,001	< 0,001
ja [N = 38]	12 (3,1%)	26 (0,8%)		
nein [N = 3470]	371 (96,9%)	3099 (99,2%)		
Ejektionsfraktion < 35%			0,0043	< 0,001
ja [N = 432]	65 (17,%)	367 (11,7%)		
nein [N = 3076]	318 (83,%)	2758 (88,3%)		
Re-Eingriff			0,0359	< 0,001
ja [N = 244]	37 (9,7%)	207 (6,6%)		
nein [N = 3264]	346 (90,3%)	2918 (93,4%)		
Periphere vaskuläre Erkrankung			0,1573	< 0,001
ja [N = 312]	42 (11,%)	270 (8,6%)		
nein [N = 3196]	341 (89,%)	2855 (91,4%)		
COPD			0,2181	< 0,001
ja [N = 491]	62 (16,2%)	429 (13,7%)		
nein [N = 3017]	321 (83,8%)	2696 (86,3%)		
Herzinsuffizienz			0,2732	< 0,001
ja [N = 577]	71 (18,5%)	506 (16,2%)		
nein [N = 2931]	312 (81,5%)	2619 (83,8%)		
Art des kardiologisch. Eingriffs			0,7796	< 0,001
Bypass [N = 1929]	204 (53,3%)	1725 (55,2%)		
Klappenersatz	68 (17,8%)	571 (18,3%)		
Bypass+Klappe [N = 609]	71 (18,5%)	538 (17,2%)		
andere OP [N = 331]	40 (10,4%)	291 (9,3%)		

Tab.14 : Vergleich univariate Analyse der kontinuierlichen Risikofaktoren für das ANV

Risikofaktor [N = 3508]	ANV [N = 383]	kein ANV [N = 3125]	P-Wert Göttingen	P-Wert Cleveland
Präoperatives Kreatinin [mg/dl] MW ±SD	1,54 ± 1,40	1,11 ± 0,73	< 0,001	< 0,001
Alter [Jahre] MW ±SD	68,8 ± 12,5	64,8 ± 13,7	0,068	< 0,001

3.4.2 Multivariate Analyse der unterschiedlich verteilten Risikofaktoren

Die signifikant unterschiedlich verteilten Risikofaktoren wurden mittels logistischer Regression auf ihren unabhängigen Einfluss auf die Entstehung eines akuten Nierenversagens überprüft [s. Tab. 15]. Zusätzlich konnte anhand der Odds Ratios eine quantitative Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren für das Risiko eines akuten Nierenversagens vorgenommen werden.

Einen signifikanten unabhängigen Einfluss auf das Ereignis „Akutes Nierenversagen“ hatten:

- Präoperatives Serum-Kreatinin > 2 mg/dl [p < 0,001]
- Präoperatives Serum-Kreatinin 1,2 to 2 mg/dl [p < 0,001]
- Präoperative Anlage einer IABP [p < 0,039]
- Noteingriff [p < 0,001]
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus [p < 0,001]
- Weibliches Geschlecht [p < 0,013]
- Zerebrovaskuläre Erkrankung [p < 0,004]

Keinen signifikanten unabhängigen Einfluss auf das Ereignis „Akutes Nierenversagen“ hatten:

- Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus [NIDDM]
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 %
- Re-Eingriff

Tab.15 : Vergleich multivariate Analyse der Thakar-definierten ANV Risikofaktoren

Risikofaktor:	Goettingen			Thakar 2005		
	Regressionskoeffizient	P-Wert	Scorepunkte	Regressionskoeffizient	P-Wert	Scorepunkte
Präop. Krea. $\geq 2,1$ mg/dl	1,851	< 0,001	4	2,66	< 0,001	5
Präop.Krea. 1,2 to < 2,1 mg/dl	0,7912	< 0,001	2	0,92	< 0,001	2
Präop. Anlage einer IABP	0,7857	0,0393	2	1,08	< 0,001	2
Noteingriff	0,6142	< 0,001	1	1,13	< 0,001	2
IDDM	0,5741	< 0,001	1	0,4	0,026	1
Weiblich	0,2992	0,0134	1	0,48	< 0,001	1
Cerebrovaskuläre Erkrankung	0,4218	0,0044	1	(nach log. Regression ausgeschlossen)		
NIDDM	(nach log. Regression ausgeschlossen)			(nach log. Regression ausgeschlossen)		
Herzinsuffizienz	(nicht eingeschlossen in log. Regression)			0,48	< 0,001	1
LV-Ejektionsfraktion < 35%	(nach log. Regression ausgeschlossen)			0,39	0,016	1
COPD	(nicht eingeschlossen in log. Regression)			0,7	< 0,001	1
Re-Eingriff	(nach log. Regression ausgeschlossen)			0,54	< 0,001	1
OP-Art:	(nicht eingeschlossen in log. Regression)					
nur Klappe			-	0,45	0,013	1
Bypass + Klappe			-	0,86	< 0,001	2
anderer kardiochirurg.OP			-	1,02	< 0,001	2

3.5 Anwendung des „modifizierten“ Scores im Göttinger Kollektiv

In Göttingen wurden drei der insgesamt zehn kontinuierlichen Risikofaktoren nicht mit in die multivariate Analyse einbezogen. In der anschließenden logistischen Regression konnte für weitere drei Risikofaktoren kein signifikanter Einfluss auf das Endergebnis eines ANV gezeigt werden. Daraus resultierte, dass für das Göttinger Kollektiv ein modifizierter Score aus insgesamt sieben Risikofaktoren und den korrespondierenden Scorepunkten erstellt wurde.

Bei der Anwendung dieses modifizierten Scores am Göttinger Kollektiv resultierte eine Fläche unter der *Receiver-operating-characteristic*-Kurve mit einem Wert von 0,671 [95%-KI: 0,655 - 0,687]. Demgegenüber betrug der AUC-Wert bei der Verwendung des Original-Scores von Thakar am Göttinger Kollektiv 0,662 [Konfidenzintervall von 0,646 bis 0,678] [s. Abb. 13]. Der Unterschied zwischen beiden AUC-Werten der ROC-Kurve ist statistisch nicht signifikant. Sensitivität und Spezifität des Scores konnten somit durch Neu-Adjustierung der Risikofaktoren nicht verbessert werden.

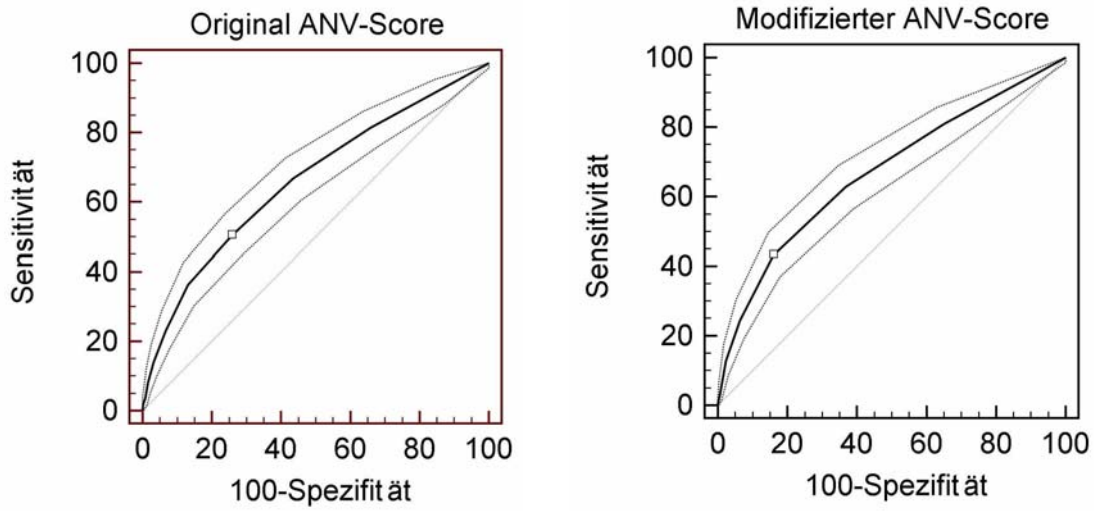


Abb.13 : ROC-Kurve des Original-Scores angewandt am Göttinger Kollektiv [links] und ROC-Kurve des modifizierten Scores [rechts]

4. Diskussion

4.1 Fragestellung

4.1.1 Bedeutung des postoperativen akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen hat bei kardiochirurgischen Patienten nicht nur eine sehr hohe Inzidenz, es führt auch zu einer erheblichen Steigerung der Mortalität (Praught und Shlipak 2005; Rosner und Okusa 2006) sowie zu einem schlechteren Outcome (Ryckwaert et al. 2002; Lassnigg et al. 2004). Da nicht nur die Anzahl kardiochirurgischer Eingriffe zunimmt, diese Patienten ein immer breiteres Spektrum an Vorerkrankungen aufweisen, gewinnt das ANV zunehmend an Bedeutung. Aus diesem Grund beschäftigen sich viele klinische Studien mit der Entstehung, Erkennung und Therapie eines akuten Nierenversagens.

4.1.2 Bedeutung der frühzeitigen Erkennung eines ANV

Die frühzeitige Erkennung eines ANV ist deshalb von großer Bedeutung, weil diverse prophylaktische und therapeutische Strategien existieren, mit denen Entstehung bzw. Auswirkungen des ANV reduziert werden können. Die wichtigste präoperative Strategie besteht in der ausreichenden Hydrierung des Patienten, die jedoch noch kontrovers diskutiert wird. Dagegen konnte für bestimmte intraoperative Maßnahmen ein günstiger Effekt auf die Entstehung des ANV gezeigt werden. Hierzu zählen z.B. „Off-Pump-Verfahren“ gegenüber dem herkömmlichen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (Stallwood et al. 2004), die Einhaltung kurzer Zeiten extrakorporaler Zirkulation, ein Hämatokrit zwischen 21-25% und ein optimales Sauerstoffangebot (Karkouti et al. 2005; Ranucci et al. 2005; Taniguchi et al. 2007). Darüber hinaus kann der Entstehung eines ANV auch intraoperativ durch die Gabe von Pharmaka wie N-Acetylcystein, Diltiazem (Bergman et al. 2002) oder dem selektiven Dopamin-1-Rezeptor-Agonisten Fenoldopam entgegengewirkt werden (Barr und Kolodner 2008; Sisillo et al. 2008). Zu den postoperativen Strategien zur Prophylaxe eines akuten Nierenversagens zählen die Optimierung der Hämodynamik und des Flüssigkeitshaushaltes (Bellomo et al. 2005; Kellum et al. 2005; Jones und Lee 2007) sowie die möglichst restriktive Indikationsstellung für den Einsatz nephrotoxischer Substanzen [Kontrastmittel,

Aminoglykosid-Antibiotika). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein frühzeitiger Beginn einer Nierenersatztherapie mit einem verbesserten Outcome des Patienten vergesellschaftet war (Demirkilic et al. 2004; Elahi et al. 2004).

Eine optimale Fokussierung all dieser Maßnahmen macht es jedoch erforderlich, Patienten mit einem hohen ANV-Risiko so frühzeitig als möglich zu identifizieren.

4.1.3 Limitationen klinisch gebräuchlicher Nierenfunktionsparameter

Die in der klinischen Praxis gebräuchlichsten Nierenfunktionsparameter basieren auf dem Serum-Kreatinin. Dieser Parameter ist jedoch nicht nur mit dem Nachteil behaftet, dass ein Anstieg des Serum-Kreatinins mit einer deutlich zeitlichen Latenz erfolgt, sondern auch erst bei einer erheblichen Reduktion der GFR zu beobachten ist (Chiou und Hsu 1975).

Um das akute Nierenversagen trotzdem möglichst früh postoperativ zu erkennen, wurden auch Studien mit neuartigen Parametern der tubulären und glomerulären Nierenfunktion durchgeführt, in denen sich NGAL, Cystatin C und α 1-Mikroglobulin als geeignet erwiesen, eine akute Nierenschädigung bereits früh postoperativ nachzuweisen (Heise et al. 2010; Perry et al. 2010). Obwohl die Parameter wie z.B. NGAL sofort nach dem Nierenschaden signifikant erhöht sind und so die Optimierung der postoperativen Therapie erlauben, zeigen sie jedoch eine bereits stattgehabte Schädigung an und sind daher für die prä- und intraoperative Planung nephroprotektiver Maßnahmen ungeeignet.

4.1.4 Entwicklung und Stellenwert prognostischer Scores

Aus den genannten Gründen wurden prognostische Scores entwickelt, mit denen die Wahrscheinlichkeit eines kardiochirurgisch-assoziierten ANV abgeschätzt werden kann. Da die Entstehung eines ANV nicht nur von präoperativen, sondern auch intra- und postoperativen Risikofaktoren begünstigt wird, können grundsätzlich Risikofaktoren dieser drei Kategorien in einen Score einfließen. Die bislang entwickelten und etablierten Scores basieren jedoch weitestgehend auf präoperativen Risikofaktoren (Mehta et al. 2006; Palomba et al. 2007; Wijeysondera et al. 2007). Diese Begrenzung ist zwar mit dem Nachteil behaftet, dass der z.T. erhebliche Einfluss von intraoperativen und postoperativen Ereignissen nicht mit einbezogen wird, was möglicherweise die Präzision der Voraussage einschränken kann. Jedoch erlaubt die bereits präoperative Einschätzung des ANV-Risikos die optimale

Ausschöpfung aller intra- und postoperativen Maßnahmen zur Vermeidung einer Nierenschädigung. Die o.g. Scores wurden jedoch an monozentrischen Patientenkollektiven entwickelt und validiert, weshalb ihre Aussagekraft an anderen Patientenkollektiven noch untersucht werden muss.

4.1.5 Auswahl des Scores von Thakar

Das Ziel der vorliegenden Studie war, die prognostische Aussagekraft des Thakar-Scores an kardiochirurgischen Patienten der Universitätsklinik Göttingen zu überprüfen. Da zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Untersuchung lediglich der Thakar-Score publiziert war, begrenzte sich die Studie auf die Validierung dieses prognostischen Systems. Die Vorteile dieses Scores bestehen zum einen darin, dass er an einem sehr großen Patientenkollektiv entwickelt wurde, woraus eine hohe Genauigkeit der Ergebnisse resultiert. Zum anderen basiert dieser Score auf ausschließlich präoperativen Risikofaktoren, was die maximal frühzeitige Einschätzung des Patientenrisikos erlaubt. Ein weiterer Vorteil des Thakar-Scores ist, dass das Merkmal „Re-Eingriff“ als Surrogat-Parameter für die Dauer der HLM, dem wichtigsten intraoperativen Risikofaktor, verwendet wird, da Wiederholungseingriffe in der Regel mit längeren Zeiten an der HLM einhergehen (Thakar et al. 2005). Demgegenüber wiesen die Autoren jedoch einschränkend in ihrer Arbeit darauf hin, dass die Übertragbarkeit ihres Scores auf andere Patientenkollektive noch überprüft werden muss.

4.2 Größe des Patientenkollektivs, Datenqualität

Grundsätzlich ist bei statistischen Fragestellungen eine möglichst große Anzahl ausgewerteter Patienten anzustreben, um auch für gering ausgeprägte Unterschiede untersuchter Merkmale das erforderliche statistische Signifikanzniveau zu erreichen. Das Göttinger Patientendatenmanagementsystem GISI wurde jedoch häufig modifiziert und somit an aktuelle Gegebenheiten angepasst. Dadurch nahm die Inhomogenität der Datensätze zu, je größer der Auswertungszeitraum gewählt wurde. Bei der Größe des Patientenkollektivs musste somit ein Kompromiss zwischen Umfang und Homogenität des zugrunde liegenden Datensatzes gefunden werden.

In Göttingen werden jährlich ca.1000 Patienten unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Aus Sicht der Vollständigkeit der Daten schien eine Auswertung der Datensätze der Jahre 2002-2005 geeignet zu sein. Die hieraus resultierende Größe des Kollektivs von 3000 – 4000 Patienten stellte einen geeigneten Kompromiss zwischen dem Stichprobenumfang und der Homogenität der Daten dar. In diese Überlegung wurde ebenfalls mit einbezogen, dass ein bestimmter Anteil an Patientendatensätzen aufgrund von Unvollständigkeit nicht in die Auswertung einbezogen werden konnte, so dass die Anzahl der tatsächlich ausgewerteten Datensätze etwas niedriger lag, als der zunächst abgeschätzte Umfang.

Die Datenqualität war durch zwei grundsätzliche Einschränkungen limitiert. Zum einen musste das Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren anhand von Freitexteingaben beurteilt werden, die einen gewissen Interpretationsspielraum zuließen wie z.B. der Risikofaktor Herzinsuffizienz. In vielen Fällen war dieser Risikofaktor zwar nicht explizit dokumentiert, obwohl anamnestische Angaben wie z.B. Belastungsdyspnoe oder Unterschenkelödeme auf eine Herzinsuffizienz hinwiesen. In diesen Fällen war eine sorgfältige Interpretation des Auswerters erforderlich. Zum anderen enthielt eine Vielzahl der Datensätze zu bestimmten Risikofaktoren keinerlei [direkte oder indirekte] anamnestische Angaben. In diesen Fällen musste das Vorhandensein der betreffenden Risikofaktoren aus anderen Bestandteilen des Datensatzes wie z.B. Vormedikation, Angaben zur EF ermittelt werden. Beispiele hierfür sind COPD oder Diabetes mellitus, die anhand bestimmter Vormedikationen identifiziert werden konnten. Auch hierfür war die Interpretation des Auswerters erforderlich.

Da diese Einschränkungen auf die grundsätzliche Struktur des Patientendatenmanagementsystems GISI zurückzuführen waren, war ein bestimmtes Maß an Subjektivität bei der Auswertung der Datensätze systembedingt nicht zu umgehen. Um aber interpretationsbedingte Einflüsse möglichst gering zu halten, erfolgte die Zuordnung von Scorepunkten zu jedem einzelnen Datensatz durch ein und denselben Untersucher.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Validierung des Thakar-Scores am Göttinger Kollektiv

Die prognostische Aussagekraft des Thakar-Scores war bei seiner Anwendung am Göttinger Kollektiv geringer ausgeprägt als im Validierungskollektiv aus Cleveland. Während Thakars AUC-Wert von 0,82 einer „guten“ Trennschärfe entspricht, besagt der AUC-Wert von 0,662 bei der Anwendung am Göttinger Kollektiv lediglich eine „mäßige“ Sensitivität und Spezifität. Die Häufigkeiten der Score-Werte bzw. Scorewert-Gruppen waren in den Kollektiven von Göttingen und Cleveland qualitativ gleich verteilt. Somit ergaben sich keine Hinweise für die Annahme, dass diese reduzierte Trennschärfe auf relevante Unterschiede im Patientengut zurückzuführen ist. Dagegen bestand ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Kollektiven darin, dass die Score-Werte in Göttingen zwischen null und elf Punkten lagen, während in Cleveland auch Score-Werte von zwölf und dreizehn erreicht wurden. Da Score-Werte über elf in Cleveland nur von sechs der 15.839 Patienten erreicht wurde, kommt diesem Unterschied nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Als wahrscheinlichster Grund für die reduzierte prognostische Aussagekraft am Göttinger Kollektiv wurde andererseits die nicht immer gegebene Objektivität bei der Vergabe von Score-Punkten für einzelne Risikofaktoren angenommen [s. Kapitel 4.2. Größe des Patientenkollektivs, Datenqualität]. Andererseits stellt aber auch der Einsatz von Nierenersatzverfahren keine objektive Definition für das akute Nierenversagen dar, da die Indikation in vielen Fällen unterschiedlich restriktiv gefällt werden kann.

4.3.2 Inzidenz des Akuten Nierenversagens

Übereinstimmend mit den Daten aus Cleveland nimmt auch im Göttinger Kollektiv die Inzidenz des akuten Nierenversagens mit steigendem Score-Wert zu. Jedoch lag das ANV im Göttinger Kollektiv in allen Score-Bereichen deutlich außerhalb des von Thakar angegebenen 95%-Konfidenzintervalls. Zu qualitativ gleichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe von Candela-Toha et. al., die ebenfalls eine mangelhafte Kalibration des Thakar-Scores an ihrem Patientenkollektiv beobachteten (Candela-Toha et al. 2008).

Die wahrscheinlichste und naheliegendste Ursache für diese Unterschiede in den Ergebnissen ist, dass das akute Nierenversagen über den Einsatz von Dialyseverfahren definiert wurde. Da

nur in wenigen klinischen Situationen eine absolute Indikation für den Beginn eines Nierenersatzverfahrens gegeben ist, ist deren Einsatz in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von lokalen Standards der jeweiligen Intensivstationen abhängig (Gibney et al. 2008). Diese uneinheitlichen, an verschiedene therapeutische Standards angelehnten Definitionen des ANV stellen ein allgemeines Problem nicht nur für den Vergleich wissenschaftlicher Studien, sondern auch unterschiedlicher Therapiestrategien dar (Yallop und Smith 2004). Aus diesem Grund wurden in den vergangenen Jahren maximal objektive Definitions- und Klassifikationssysteme für das akute Nierenversagen entwickelt wie z.B. die RIFLE-Kriterien (Bellomo et al. 2007) oder die daraus weiterentwickelte AKIN-Klassifikation (Bagshaw et al. 2008). Zum Zeitpunkt der Entwicklung des Thakar-Scores [2005] waren diese Klassifikationssysteme jedoch noch nicht etabliert. Da die vorliegende Untersuchung die Anwendbarkeit des Original Scores von Thakar untersuchen sollte, wurde auch der Endpunkt, d.h. die Definition des Akuten Nierenversagens, unverändert übernommen.

Die Verwendung der RIFLE bzw. AKIN-Kriterien für die Definition eines ANV könnte jedoch die Vergleichbarkeit und Objektivität zukünftiger klinischer Studien deutlich verbessern.

4.3.3 Analyse der einzelnen Risikofaktoren und Modifikation des Original-Scores

Nicht alle der von Thakar identifizierten Risikofaktoren waren im Göttinger Kollektiv zwischen den beiden Patientengruppen signifikant unterschiedlich verteilt, wobei einige Risikofaktoren wie z.B. Zerebrovaskuläre Erkrankungen das statistische Signifikanzniveau jedoch nur knapp verfehlten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass diese Risikofaktoren in einem größeren Patientenkollektiv Unterschiede mit statistischer Signifikanz aufgewiesen hätten. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine Studie von di Bella, in der von den 11 Risikofaktoren des Thakar Scores lediglich fünf Risikofaktoren in den beiden Patientengruppen signifikant unterschiedlich verteilt waren (Di Bella et al. 2007). Dagegen zeigte der Risikofaktor „Art des kardiochirurgischen Eingriffs“ in den Patientengruppen mit bzw. ohne ANV eine absolut identische Verteilung. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da Angaben zur OP-Art nicht nur obligat, d.h. in jedem Datensatz vorhanden waren, sondern auch keinerlei Interpretation bedurften und daher maximal objektiv waren. Aus diesem Grund scheint die Art des operativen Eingriffs im Göttinger Kollektiv daher tatsächlich keinen Einfluss auf die Entstehung eines ANV zu haben.

In der multivariaten Analyse mittels logistischer Regression konnte für drei der Risikofaktoren [Diabetes mellitus, LVEF, Re-Eingriff] kein unabhängiger Einfluss für die Entstehung eines postoperativen ANV gezeigt werden. Alle drei Risikofaktoren verfehlten jedoch nur knapp das statistische Signifikanzniveau, so dass auch hier angenommen werden kann, dass bei Auswertung eines größeren Patientenkollektivs ein unabhängiger Einfluss dieser Risikofaktoren nachweisbar gewesen wäre.

Durch die Modifikation des Scores konnten Sensitivität und Spezifität nur minimal gesteigert werden [AUC des Original Scores 0,662, AUC des modifizierten Scores 0,671]. Die Adjustierung der Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren spielt somit eine untergeordnete Rolle für die prognostische Aussagekraft. Die niedrigeren AUC-Werte sowohl des Original-Scores als auch des modifizierten Scores bei der Anwendung im Göttinger Kollektiv scheinen somit auf zwei Ursachen zurückzuführen zu sein:

Wie bereits beschrieben, war die retrospektive Zuordnung von Risikofaktoren nicht immer vollständig objektiv und direkt möglich. Hieraus ergibt sich eine Unschärfe bei der Berechnung der individuellen Score-Werte, die zu einer Abnahme der diagnostischen Trennschärfe des Scores führen kann. Darüber hinaus konnte der Endpunkt dialysepflichtigen Nierenversagens zwar für alle Patienten objektiv beurteilt werden, jedoch unterliegt die Indikationsstellung zur Dialyse dem behandelnden Arzt und ist daher mit einem gewissen Maß an Subjektivität verbunden.

4.4 Schlussfolgerung

Der präoperativen Abschätzung des Risikos eines postoperativen akuten Nierenversagens nach kardiochirurgischen Eingriffen kommt eine große Bedeutung zu, da sie die Grundlage für die Indikationsstellung nephroprotektiver Behandlungsmaßnahmen darstellt. Obwohl mit zunehmendem Score-Wert auch eine Zunahme der ANV-Inzidenz zu beobachten war, erlaubte die Anwendung des Scores am Göttinger Kollektiv, gemessen an der Fläche unter der ROC-Kurve, jedoch nur eine weniger präzise Voraussage des ANV-Risikos als im Validierungskollektiv aus Cleveland. Auch die Adjustierung der einzelnen Risikofaktoren führte zu keiner relevanten Verbesserung der prognostischen Aussagekraft.

Der Thakar-Score scheint somit grundsätzlich für die präoperative Abschätzung des ANV-Risikos geeignet zu sein. Voraussetzung für die optimale Anwendung dieses Scores ist jedoch zum einen die maximal objektive [d.h. interpretationsfreie] Bewertung der Risikofaktoren jedes einzelnen Patienten. Zum anderen könnte darüber hinaus die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus monozentrischen Analysen möglicherweise verbessert werden, indem auch der Endpunkt akuten Nierenversagens maximal objektiv definiert wird. Anstatt des von Thakar gewählten Kriteriums „Einsatz eines Nierenersatzverfahrens“ sollten die inzwischen etablierten RIFLE- oder AKIN-Kriterien zur Klassifikation einer akuten Nierenschädigung verwendet werden.

5. Zusammenfassung

Der möglichst frühzeitigen, d.h. präoperativen, Abschätzung des Risikos für die Entstehung eines postoperativen akuten Nierenversagens [ANV] kommt bei kardiochirurgischen Patienten eine wichtige Bedeutung zu, da hierdurch eine effektive Fokussierung prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen auf Patienten mit erhöhtem ANV-Risiko erfolgen kann. Thakar et al. publizierten 2005 einen Score zur präoperativen Abschätzung des ANV-Risikos, mit dem an einem großen monozentrischen Validierungs-Kollektiv die Inzidenz eines postoperativen dialysepflichtigen ANV mit hoher Präzision vorausgesagt werden konnte. Um die Übertragbarkeit dieses Scores auf andere Patientenkollektive zu prüfen, wurde der Score retrospektiv bei 3508 kardiochirurgischen Patienten der Universitätsklinik Göttingen angewandt. Es zeigte sich zwar ein qualitativ gleicher Zusammenhang zwischen Score-Wert und ANV-Risiko, die prognostische Aussagekraft war jedoch, gemessen an der Fläche unter der ROC-Kurve, deutlich reduziert. Mögliche Ursachen hierfür können zum einen die zum Teil unscharfe Definition einzelner präoperativer Risikofaktoren [z.B. Herzinsuffizienz] sein. Darüber hinaus können zum anderen auch unterschiedlich ausgeprägte intra- und postoperative Einflussfaktoren für abweichende prognostische Aussagekraft des Scores verantwortlich sein. Auch war die ANV-Inzidenz bei Patienten des Göttinger Kollektivs erheblich höher, als bei Patienten mit gleichem Score-Wert aus dem Validierungs-Kollektiv von Thakar. Als Kriterium für ein akutes Nierenversagen wurde von Thakar der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens festgelegt. Da die Voraussetzungen für den Beginn einer Nierenersatztherapie, abgesehen von wenigen zwingenden Indikationen, in Abhängigkeit von lokalen Standards in weiten Bereichen variieren können, limitiert diese Definition des Endpunktes ebenfalls die Überprüfbarkeit der Daten an anderen Patientenkollektiven. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Übertragbarkeit der Score-Ergebnisse durch objektivere Kriterien des ANV, wie z.B. nach AKIN-Klassifikation, erheblich verbessert werden könnte.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 : Niere.....	16
Abb. 2 : GISI-Maske mit obligaten Daten	21
Abb. 3 : GISI-Maske mit fakultativen Daten: objektiv [links], subjektiv [rechts].....	21
Abb. 4 : GISI-Maske mit objektiv-obligaten Daten am Beispiel: Art des kardiochirurgischen Eingriffs.....	22
Abb. 5 : GISI-Maske für das Merkmal ANV / kein ANV	22
Abb. 6 : GISI-Maske mit objektiv-obligaten Daten am Beispiel: Art des kardiochirurgischen Eingriffs in Form eines Freitextfeldes.....	23
Abb. 7 : Beispiel ROC-Kurve	25
Abb. 8 : Verteilung der einzelnen Score-Werte	32
Abb. 9 : Häufigkeit der Risiko-Gruppen.....	32
Abb.10 : Inzidenz des ANV in den einzelnen Score-Werten.....	35
Abb.11 : Inzidenz des ANV in den Risiko-Gruppen	35
Abb.12 : Gegenüberstellung ROC-Kurve angewandt am Göttinger Kollektiv [links] mit der ROC-Kurve des Original-Thakar-Scores [rechts].....	36
Abb.13 : ROC-Kurve des Original-Scores angewandt am Göttinger Kollektiv [links] und ROC-Kurve des modifizierten Scores [rechts].....	41

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 : Risikofaktoren mit zugehörigen Scorepunkten.....	10
Tab. 2 : Prärenale Ursachen für akute Niereninsuffizienz	13
Tab. 3 : Intrarenale Ursachen für akute Niereninsuffizienz.....	15
Tab. 4 : Postrenale Ursachen für akute Niereninsuffizienz.....	15
Tab. 5 : Einteilung der erforderlichen Daten.....	20
Tab. 6 : Beobachtete Häufigkeiten in einer Kreuztabelle	26
Tab. 7 : χ^2 -Verteilung.....	27
Tab. 8 : p-Wert Aussagen.....	29
Tab. 9 : Verteilung der einzelnen Score-Werte.....	31
Tab.10 : Verteilung der Risiko-Gruppen.....	31
Tab.11 : Einzelne Score-Werte und Inzidenz des ANV.....	34
Tab.12 : Risiko-Gruppen und Inzidenz des ANV	34
Tab.13 : Vergleich monovariate Analyse der kategorischen Risikofaktoren für das ANV ...	38
Tab.14 : Vergleich univariate Analyse der kontinuierlichen Risikofaktoren für das ANV	39
Tab.15 : Vergleich multivariate Analyse der Thakar-definierten ANV Risikofaktoren.....	40

Literaturverzeichnis

Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Fischer JE (1976): "Acute postoperative renal failure in cardiac surgical patients." J Surg Res **20**(4): 341-8.

Bagshaw SM, George C, Bellomo R (2008): "A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients." Nephrol Dial Transplant **23**(5): 1569-74.

Barr LF, Kolodner K (2008): "N-acetylcysteine and fenoldopam protect the renal function of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery." Crit Care Med **36**(5): 1427-35.

Basnakian AG, Kaushal GP, Shah SV (2002): "Apoptotic pathways of oxidative damage to renal tubular epithelial cells." Antioxid Redox Signal **4**(6): 915-24.

Bellomo R, Bonventre J, Macias W, Pinsky M (2005): "Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention." Curr Opin Crit Care **11**(6): 542-7.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2007): "Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria." Intensive Care Med **33**(3): 409-13.

Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G, Silvester W, Gutteridge G, Matalanis G, Raman J, Rosalion A, Buxton BF (2001): "Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery." Ann Thorac Surg **71**(3): 832-7.

Bergman AS, Odar-Cederlof I, Westman L, Bjellerup P, Hoglund P, Ohqvist G (2002): "Diltiazem infusion for renal protection in cardiac surgical patients with preexisting renal dysfunction." J Cardiothorac Vasc Anesth **16**(3): 294-9.

Bonventre JV, Weinberg JM (2003): "Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure." J Am Soc Nephrol **14**(8): 2199-210.

Bourgeois E, Bataille A, Jacob L (2009): "[Perioperative modifications in kidney function]." Presse Med **38**(11): 1621-9.

Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, Zangrillo A (2004): "The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **18**(4): 442-5.

Candela-Toha A, Elias-Martin E, Abraira V, Tenorio MT, Parise D, de Pablo A, Centella T, Liano F (2008): "Predicting acute renal failure after cardiac surgery: external validation of two new clinical scores." Clin J Am Soc Nephrol **3**(5): 1260-5.

Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1997): "Preoperative renal risk stratification." Circulation **95**(4): 878-84.

Chiou WL, Hsu FH (1975): "Pharmacokinetics of creatinine in man and its implications in the monitoring of renal function and in dosage regimen modifications in patients with renal insufficiency." J Clin Pharmacol **15**(5-6): 427-34.

Cockcroft DW, Gault MH (1976): "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." Nephron **16**(1): 31-41.

Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K (1999): "Acute renal failure following cardiac surgery." Nephrol Dial Transplant **14**(5): 1158-62.

Costantini TW, Fraga G, Fortlage D, Wynn S, Fraga A, Lee J, Doucet J, Bansal V, Coimbra R (2009): "Redefining renal dysfunction in trauma: implementation of the Acute Kidney Injury Network staging system." J Trauma **67**(2): 283-7; discussion 287-8.

de Moraes Lobo EM, Burdmann EA, Abdulkader RC (2000): "Renal function changes after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass." Ren Fail **22**(4): 487-97.

Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, Caglar K, Oz BS, Cingoz F, Gunay C, Yildirim V, Ceylan S, Arslan M, Vural A, Tatar H (2004): "Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery." J Card Surg **19**(1): 17-20.

Di Bella I, Da Col U, Ciampichini R, Affronti A, Santucci A, Fabbri M, Sapia F, Ragni T (2007): "[Validation of a new scoring system to predict the risk of postoperative acute renal failure in cardiac surgery]." G Ital Cardiol (Rome) **8**(5): 306-10.

Doddakula K, Al-Sarraf N, Gately K, Hughes A, Tolan M, Young V, McGovern E (2007): "Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function." Interact Cardiovasc Thorac Surg **6**(3): 314-8.

Durmaz I, Buket S, Atay Y, Yagdi T, Ozbaran M, Boga M, Alat I, Guzelant A, Basarir S (1999): "Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure." J Thorac Cardiovasc Surg **118**(2): 306-15.

Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ (2004): "Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure." Eur J Cardiothorac Surg **26**(5): 1027-31.

Evenepoel P (2004): "Acute toxic renal failure." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **18**(1): 37-52.

Frost L, Pedersen RS, Lund O, Hansen OK, Hansen HE (1991): "Prognosis and risk factors in acute, dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery." Scand J Thorac Cardiovasc Surg **25**(3): 161-6.

Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, Bunchman T, Kher V, Viswanathan R, Mehta RL, Ronco C (2008): "Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions." Clin J Am Soc Nephrol **3**(3): 876-80.

Gross ML, Adamczak M, Ritz E (2005): "Renal failure and ACE inhibition: how much is too much?" Z Kardiol **94**(2): 81-6.

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A (2009): "Cardiac surgery in Germany during 2008. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery." Thorac Cardiovasc Surg **57**(6): 315-23.

Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M (2010): "Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and alpha(1)-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery." Eur J Cardiothorac Surg.

Herold G: Kap.: Akutes Nierenversagen, Innere Medizin, Eigenverlag, Köln 2010: 605-609.

Heyman SN, Rosen S, Darmon D, Goldfarb M, Bitz H, Shina A, Brezis M (2000): "Endotoxin-induced renal failure. II. A role for tubular hypoxic damage." Exp Nephrol **8**(4-5): 275-82.

Joannes-Boyau O, Honore PM, Boer W, Rose T (2010): "Septic acute kidney injury and tubular apoptosis: never a Lone Ranger." Intensive Care Med **36**(3): 385-8.

Jones DR, Lee HT (2007): "Protecting the kidney during critical illness." Curr Opin Anaesthesiol **20**(2): 106-12.

Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE (2005): "Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **129**(2): 391-400.

Kellum JA, Leblanc M, Gibney RT, Tumlin J, Lieberthal W, Ronco C (2005): "Primary prevention of acute renal failure in the critically ill." Curr Opin Crit Care **11**(6): 537-41.

Köhler H: Kap.: Akute Niereninsuffizienz, in: TIM's Thieme Innere, Thieme Verlag, Stuttgart 1999: 1389 - 1396.

Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004): "Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study." J Am Soc Nephrol **15**(6): 1597-605.

- Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D (2008): "Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure?" Crit Care Med **36**(4): 1129-37.
- Leacche M, Winkelmayr WC, Paul S, Lin J, Unic D, Rawn JD, Cohn LH, Byrne JG (2006): "Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery." Ann Thorac Surg **81**(4): 1385-92.
- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT (1998): "Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group." Ann Intern Med **128**(3): 194-203.
- Martinelli SM, Patel UD, Phillips-Bute BG, Milano CA, Archer LE, Stafford-Smith M, Shaw AD, Swaminathan M (2009): "Trends in cardiac surgery-associated acute renal failure in the United States: a disproportionate increase after heart transplantation." Ren Fail **31**(8): 633-40.
- MaWhinney S, Brown ER, Malcolm J, VillaNueva C, Groves BM, Quaipe RA, Lindenfeld J, Warner BA, Hammermeister KE, Grover FL, Shroyer AL (2000): "Identification of risk factors for increased cost, charges, and length of stay for cardiac patients." Ann Thorac Surg **70**(3): 702-10.
- McCullough PA (2008): "Radiocontrast-induced acute kidney injury." Nephron Physiol **109**(4): p61-72.
- Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, Ferguson TB, Peterson ED (2006): "Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery." Circulation **114**(21): 2208-16; quiz 2208.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007): "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury." Crit Care **11**(2): R31.
- Mitter N, Shah A, Yuh D, Dodd OJ, Thompson RE, Cameron D, Hogue CW (2010): "Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for women and men." J Thorac Cardiovasc Surg: im Druck.
- Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Pistolesi V, Pierucci A (2006): "[Acute renal failure following cardiac surgery.]." G Ital Nefrol **23 Suppl 36**: S52-60.
- Morricone L, Ranucci M, Denti S, Cazzaniga A, Isgro G, Enrini R, Caviezel F (1999): "Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population." Acta Diabetol **36**(1-2): 77-84.

Oliveira TM, Oliveira GM, Klein CH, Souza ESNA, Godoy PH (2010): "[Mortality and complications of coronary artery bypass grafting in Rio de Janeiro, from 1999 to 2003]." Arg Bras Cardiol.

Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L (2007): "Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score." Kidney Int **72**(5): 624-31.

Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC (2010): "Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients." Anesth Analg **110**(6): 1541-7.

Praught ML, Shlipak MG (2005): "Are small changes in serum creatinine an important risk factor?" Curr Opin Nephrol Hypertens **14**(3): 265-70.

Provenchere S, Plantefeve G, Hufnagel G, Vicaut E, De Vaumas C, Lecharny JB, Depoix JP, Vrtovsnik F, Desmots JM, Philip I (2003): "Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome." Anesth Analg **96**(5): 1258-64, table of contents.

Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A (2005): "Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations." Ann Thorac Surg **80**(6): 2213-20.

Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves Junior L, Scorzoni Filho A, Araujo WF, Vicente WV (2009): "[Risk factors for acute renal failure after heart surgery]." Rev Bras Cir Cardiovasc **24**(4): 441-6.

Rosner MH, Okusa MD (2006): "Acute kidney injury associated with cardiac surgery." Clin J Am Soc Nephrol **1**(1): 19-32.

Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM, Colson PH (2002): "Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery." Crit Care Med **30**(7): 1495-8.

Sirvinskas E, Andrejaitiene J, Raliene L, Nasvytis L, Karbonskiene A, Pilvinis V, Sakalauskas J (2008): "Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis." Perfusion **23**(6): 323-7.

Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, Juliano G, Salvi L, Veglia F, Fiorentini C, Marenzi G (2008): "N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial." Crit Care Med **36**(1): 81-6.

Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND (2004): "Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass." Ann Thorac Surg **77**(3): 968-72.

Star RA (1998): "Treatment of acute renal failure." Kidney Int **54**(6): 1817-31.

Taniguchi FP, Souza AR, Martins AS (2007): "Cardiopulmonary bypass time as a risk factor for acute renal failure." Rev Bras Cir Cardiovasc **22**(2): 201-5.

Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP (2003 a): "Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery." Kidney Int **64**(1): 239-46.

Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson DA, Hariachar S, Paganini EP (2003 b): "Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk-stratification algorithm." Hemodial Int **7**(2): 143-7.

Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, Paganini EP (2003 c): "ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race." Am J Kidney Dis **41**(4): 742-51.

Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP (2005): "A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery." J Am Soc Nephrol **16**(1): 162-8.

Weiss C.: "Basiswissen medizinische Statistik; 5. überarbeitete Auflage." Springer Verlag, Heidelberg 2010: 334.

Whelton A (2000): "Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics." Am J Ther **7**(2): 63-74.

Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, Beattie WS (2007): "Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery." JAMA **297**(16): 1801-9.

Wort und Bild Verlag/ Ibelherr/Szczesny (2005). Nierenversagen. <http://www.apotheken-umschau.de/Nierenversagen>.

Yallop KG, Smith DC (2004): "The incidence and pathogenesis of acute renal failure following cardiac surgery, and strategies for its prevention." Ann Card Anaesth **7**(1): 17-31.

Danksagung

Herrn PD Dr. Anselm Bräuer möchte ich für die Überlassung dieses Dissertationsthemas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Daniel Heise, der trotz seines hohen beruflichen Engagements ein hervorragender Betreuer war. Er war stets in allen Fragen zu jeder Zeit ansprechbar und motivierend. Von seinen Ideen und kritischen Korrekturen konnte ich stark profitieren.

Danken möchte ich auch Elke Meyerhof, die aufopferungsvoll Korrekturen las. Herrn Michael Schäfer gilt der Dank für die Hilfe bei den vielen Formatierungen und für seine endlose Geduld.

Lebenslauf

Am 16.04.1981 wurde ich in Herford als Tochter von Jörg-Michael Mann, kaufmännischer Angestellter, und Andrea Sundermann, Krankenschwester, geboren.

Ich besuchte von 1987 bis 1991 die Grundschule Diebrocker Straße in Herford und anschließend von 1991 bis 2000 das Königin-Mathilde-Gymnasium in Herford.

Während dieser Zeit absolvierte ich ein Schulhalbjahr am Lycée Hédouart-Hériot in Voiron, Frankreich. Meine Abiturprüfung legte ich im Juni 2000 ab.

Nach meiner Schulzeit begann ich im Oktober 2000 eine Ausbildung zur Krankenschwester im Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen, die ich im September 2003 mit dem Staatsexamen abschloss.

Ich erhielt für Oktober 2003 die Zulassung für das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. In den Semesterferien arbeitete ich als Krankenschwester zunächst auf einer kardiochirurgischen Normalstation, später auf einer chirurgisch-internistischen 22-Betten- Intensivstation.

Am 6. März 2006 legte ich den I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Während meines klinischen Studienabschnitts famulierte ich in den Fächern Anästhesiologie, Innere Medizin, Allgemeinmedizin und Kinderchirurgie.

Mein erstes Tertial im Praktischen Jahr absolvierte ich in der Chirurgie im Centre Hospitalier Territorial in Nouméa, Neukaledonien. Der Schwerpunkt lag in der Unfallchirurgie und Orthopädie. Im Anschluss durchlief ich mein zweites Tertial im Fach Innere Medizin im Klinikum Herzberg (Harz). Hier wählte ich den Schwerpunkt in den Bereichen Kardiologie und Gastroenterologie. Im letzten Tertial meines Praktischen Jahres war ich in meinem Wahlfach Anästhesiologie im Kantonsspital Liestal in der Schweiz tätig.

Den II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 19. Mai 2010.