

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

Der Einfluss prä-, intra- und postoperativer Parameter auf die
Aussagekraft von Scores zur Vorhersage von
Nierenfunktionsstörungen nach Operationen an der
Herz-Lungen-Maschine

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von

Nils Kunze

aus

Sangerhausen

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. Schön

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Quintel

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. D. Patschan

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 12. November 2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung und Fragestellung.....	1
2 Theoretische Grundlagen.....	3
2.1 Physiologie der Nieren.....	3
2.1.1 Exkretorische Funktion der Nieren	3
2.1.2 Inkretorische Funktion der Nieren	5
2.1.3 Regulation der Nierenfunktion	6
2.2 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens (ANV)	9
2.2.1 Prärenal ausgelöstes ANV	9
2.2.2 Postrenales ANV	10
2.2.3 Intrarenales ANV	11
2.3 Definition des ANV	13
2.3.1 Vom Nierenversagen zur Nierenschädigung.....	13
2.3.2 Ein erster Konsens: Die RIFLE-Klassifikation	15
2.3.3 Von RIFLE zu den AKIN-Kriterien	16
2.4 Akute Nierenschädigung (ANS) in der Herzchirurgie.....	17
2.4.1 Epidemiologie – Wie groß ist das Problem?	18
2.4.2 Extrakorporale Zirkulation als Risikofaktor	20
2.4.3 Pathophysiologie der ANS in der Herzchirurgie	23
2.4.4 Diagnostik auf der Intensivstation	29

2.4.5	Therapie auf der Intensivstation	30
2.4.6	Prognose der ANS nach Herzoperationen	33
2.4.7	Risikostratifizierung – Der gefährdete Patient	34
3	Material und Methoden	38
3.1	Studienbeschreibung	38
3.2	Datenerhebung	39
3.2.1	Elektronische Patientenakte	39
3.2.2	Archivierte Patientenakte	40
3.2.3	Datenzusammenführung und Pseudonymisierung	41
3.2.4	Votum der Ethikkommission	41
3.3	Zielparameter für die Scores.....	42
3.3.1	Präoperative Zielparameter.....	42
3.3.2	Präoperative Zielparameter im EuroSCORE.....	43
3.3.3	Intraoperative Zielparameter	45
3.3.4	Postoperative Zielparameter	45
3.4	Erfassen der Nierenschädigung.....	46
3.4.1	Serum-Kreatininverlauf.....	46
3.4.2	Urinzeitvolumen.....	47
3.5	Statistische Auswertung und Scoreentstehung	48
4	Ergebnisse	50
4.1	Patientenkollektive und OP-Daten	50
4.2.	Postoperative Nierenschädigung	52
4.2.1	Gesamtkollektiv	52
4.2.2	Evaluationskollektiv	53
4.2.3	Validierungskollektiv	54

4.3	Univariate Analyse	54
4.3.1	Präoperative Parameter	55
4.3.2	Intraoperative Parameter.....	56
4.3.3	Postoperative Parameter.....	57
4.4	Multivariate Analyse	58
4.5	Validierung der Scores.....	62
4.6	Krankenhausmortalität	65
5	Diskussion	66
6	Zusammenfassung.....	76
7	Literaturverzeichnis	79

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arteria / Arteriae
ACB	Aortokoronare Bypassoperation
ACE	angiotensin-converting enzyme
ACI	A. carotis interna
ADH	antidiuretisches Hormon
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative Group
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	acute kidney injury
AKICS	acute kidney injury following cardiac surgery
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANS	akute Nierenschädigung
ANV	akutes Nierenversagen
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AT I bzw. II	Angiotensin I bzw. II
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
BMI	body mass index [kg/m ²]
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
C.O.	kardiale Auswurfleistung („cardiac output“) [ml/min/m ²]
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung („chronical obstructive pulmonary disease“)
CrCl	Kreatininclearance
dl	Deziliter
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ESKD	end-stage kidney disease
EuroSCORE	european system for cardiac operative risk evaluation
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate

GISI	Göttinger Informationssystem für Intensivmedizin und OP
h	Stunden
Hb	Hämoglobin
HK	Herzkatheter
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HN	Harnstoff
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IQR	Streuung („interquartile range“)
ITS	Intensivstation
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NKCC	Natrium-, Kalium-, 2-Chlorid-Symportprotein
nm	Nanometer
n.s.	nicht signifikant
NSAID	nicht-steroidale Antiphlogistika („non-steroidal antiinflammatory drug“)
NSTEMI	Herzinfarkt ohne ST-Hebung („non-ST-elevation myocardial infarction“)
NYHA	New York Heart Association

OP	Operation
p	statistischer p-Wert; Überschreitungswahrscheinlichkeit
PAPsys	systolischer Blutdruck in der A. pulmonalis
(p)AVK	(periphere) arterielle Verschlusskrankheit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	renaler Blutfluss
RF	Regurgitationsfraktion
RIFLE	Akronym zur Bestimmung des Schweregrades der ANS
RIFLE-E	ANS-Folgestadium „end-stage kidney disease“
RIFLE-F	ANS der Klasse „failure“
RIFLE-I	ANS der Klasse „injury“
RIFLE-L	ANS-Folgestadium „loss“
RIFLE-R	ANS der Klasse „risk“
ROC	receiver operation curve
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RRT	Nierenersatzverfahren („renal replacement therapy“)
sCr	Serum-Kreatininwert
SD	Standardabweichung („standard deviation“)
STEMI	Herzinfarkt mit ST-Hebung (“ST-elevation myocardial infarction“)
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
UZV	Urinzeitvolumen [ml//h]
VEL	Vollelektrolytlösung
vgl.	vergleiche
VM	Vormedikation
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung des Nierenkörperchens	Seite 7
Abbildung 2	Schematische Darstellung der Herz-Lungen-Maschine	Seite 20
Abbildung 3	Darstellung der Studienkollektive	Seite 38
Abbildung 4	Zeitpunkte der Kreatininbestimmung	Seite 47
Abbildung 5	Verteilung der OP-Prozeduren in den Studienkollektiven	Seite 50
Abbildung 6	Häufigkeit der ANS in den Studienkollektiven	Seite 51
Abbildung 7	Häufigkeit der ANS-Schweregrade im Gesamtkollektiv	Seite 52
Abbildung 8	Häufigkeit der ANS-Schweregrade im Evaluationskollektiv	Seite 53
Abbildung 9	Häufigkeit der ANS-Schweregrade im Validierungskollektiv	Seite 54
Abbildung 10	Ergebnisse der ROC-Analysen stetiger Parameter	Seite 59
Abbildung 11	Grafische Darstellung der ROC-Analyse von Score 1	Seite 63
Abbildung 12	Grafische Darstellung der ROC-Analyse von Score 2	Seite 64
Abbildung 13	Grafische Darstellung der ROC-Analyse von Score 3	Seite 64
Abbildung 14	Grafische Darstellung der Krankenhaussterblichkeit	Seite 65
Abbildung 15	Gegenüberstellung der Studienergebnisse und Literaturergebnisse aus dem herzchirurgischen Umfeld	Seite 73
Abbildung 16	Gegenüberstellung der Studienergebnisse und Literaturergebnisse aus dem allgemeinen intensivmedizinischen Umfeld	Seite 74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Die RIFLE-Klassifikation	Seite 16
Tabelle 2	Die AKIN-Klassifikation	Seite 17
Tabelle 3	Unabhängige Risikofaktoren für eine postoperative ANS	Seite 35
Tabelle 4	Der additive EuroSCORE.....	Seite 36
Tabelle 5	Zielparameter aus dem präoperativen Zeitraum	Seite 42
Tabelle 6	Präoperative Zielparameter im EuroSCORE	Seite 43
Tabelle 7	Zielparameter aus dem intraoperativen Zeitraum	Seite 45
Tabelle 8	Zielparameter aus dem postoperativen Zeitraum	Seite 45
Tabelle 9	Die AKIN-Klassifikation	Seite 46
Tabelle 10	Demografische Eigenschaften und Verteilung der OP-Prozeduren in den Studienkollektiven	Seite 51
Tabelle 11	Univariate Analyse normal verteilter präoperativer Zielparameter	Seite 55
Tabelle 12	Univariate Analyse nicht-normal verteilter präoperativer Zielparameter	Seite 55
Tabelle 13	Univariate Analyse kategorischer präoperativer Zielparameter	Seite 55
Tabelle 14	Univariate Analyse nicht-normal verteilter intraoperativer Zielparameter	Seite 56
Tabelle 15	Univariate Analyse kategorischer intraoperativer Zielparameter	Seite 57
Tabelle 16	Univariate Analyse nicht-normal verteilter postoperativer Zielparameter.....	Seite 57
Tabelle 17	Univariate Analyse kategorischer postoperativer Zielparameter.....	Seite 57
Tabelle 18	Darstellung der signifikant unterschiedlichen Risikofaktoren	Seite 58
Tabelle 19	Score 1	Seite 60
Tabelle 20	Score 2	Seite 61
Tabelle 21	Score 3	Seite 62
Tabelle 22	Ergebnisse der Score-Validierung mittels ROC-Analyse	Seite 63
Tabelle 23	Gegenüberstellung der Studienergebnisse und Ergebnisse anderer Studien zur Score-Erstellung und Validierung.....	Seite 67
Tabelle 24	Gegenüberstellung der Studienergebnisse und Ergebnisse anderer Studien aus dem herzchirurgischen und intensivmedizinischen Umfeld.....	Seite 71

1 Einleitung und Fragestellung

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens (ANV) nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine ist eine seit langem beobachtete, schwere Komplikation in der operativen Intensivmedizin. Trotz der allgemein anerkannten Charakterisierung des ANV als plötzlich auftretende, primär reversible Einschränkung der Nierenfunktion mit Absinken der Urinproduktion und Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut findet sich bis 2004 in der Literatur keine einheitlich genutzte klinische Definition. Abhängig von der verwendeten Definition schwankt die Inzidenz in diesen Arbeiten zwischen 1 % und 30 % der Fälle.

Neuere Daten, die mit der 2004 veröffentlichten RIFLE-Klassifikation (RIFLE steht als Akronym für die dort definierten Schweregrade einer Nierenfunktionsstörung, nämlich „*risk*“, „*injury*“, „*failure*“, „*loss*“ und „*end-stage kidney disease*“, vgl. Kapitel 2.3.2, Seite 15) eine erste allgemein anerkannte und dadurch vergleichbare Definition für ein Nierenversagen nutzen, geben eine Häufigkeit von etwa 7 % bis 19 % nach Herzoperationen an (Bellomo et al. 2004; Kuitunen et al. 2006; Heringlake et al. 2006; Dasta et al. 2008). Im Zuge dieses Umdenkens löste der Begriff der akuten Nierenschädigung („*acute kidney injury*“, AKI) den klassischen Terminus des ANV ab, wodurch der Blick auf eine komplexe, nicht in Gänze verstandene Pathophysiologie geschärft werden soll (Mehta et al. 2007). In den Folgejahren wurden die Bedingungen für die Diagnose einer akuten Nierenschädigung noch enger gefasst und die RIFLE-Kriterien durch die AKIN-Klassifikation (AKIN, „*acute kidney injury network*“) ersetzt (Mehta et al. 2007). Sie gelten bis heute als anerkannte Diagnosekriterien.

Die Identifizierung verschiedener Einflussfaktoren auf die Entstehung einer akuten Nierenschädigung (ANS) ist ein Schwerpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Anhand klinischer Studien konnten viele perioperative Risikofaktoren benannt und bewertet werden. Hier spielt das frühzeitige Erkennen gefährdeter Patienten anhand bereits präoperativ bestehender Risikokonstellationen eine wichtige Rolle. Das bereits vor der Operation bekannte Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen oder Gefäßerkrankungen und das Vorhandensein einer chronischen Herzerkrankung, eines hohen Lebensalters oder die Diagnose eines Diabetes mellitus sind Beispiele für anamnestische Informationen, die als Risikofaktoren für eine renale Komplikation gelten (Conlon et al. 1999; Chertow et al. 1997).

In der Kardiochirurgie spielen zudem intraoperative Besonderheiten, wie eine prolongierte Perfusionsdauer an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) oder ein niedriger mittlerer arterieller Druck an der HLM, eine bedeutende Rolle bei der Entstehung einer postoperativen ANS (Suen et al. 1998; Lombardi und Ferreiro 2008).

Die Häufigkeit des Auftretens renaler Komplikationen hängt zudem von der Art des chirurgischen Eingriffs ab. So treten diese bei reinen aortokoronaren Bypassoperationen (ACB) deutlich seltener auf, als bei Kombinationseingriffen, wie einer Kombination aus ACB- und Herzklappenoperationen (Wijeysundera et al. 2006).

Unabhängig vom klinischen Umfeld der Herzchirurgie potenziert sich die Krankenhausmortalität bei Auftreten einer ANS. In allen Bereichen der Intensivmedizin wurden signifikant erhöhte Sterblichkeitsraten bei Patienten mit renalen Komplikationen, auch bei leichten und moderaten Einschränkungen der Nierenfunktion, nachgewiesen (Ostermann und Chang 2007). Für die kardiochirurgische Intensivmedizin bedeutet das einen Anstieg der Gesamtmortalität auf bis zu 32,5 %. Im Vergleich dazu liegt sie bei Patienten ohne renale Komplikationen bei etwa einem Prozent (Kuitunen et al. 2006).

In den vergangenen Jahren wurde in zahlreichen klinischen Studien der protektive Effekt verschiedener präventiver Behandlungsstrategien bei der Entstehung einer ANS untersucht (Park et al. 2010). Der gezielte Einsatz dieser Maßnahmen bei Patienten mit entsprechendem Risiko erfordert jedoch die möglichst frühzeitige Identifikation besonders ANS-gefährdeter Patienten. Aus diesem Grunde, aber auch um eine allgemeine Risikostratifizierung vornehmen zu können, wurden verschiedene prädiktive Scores entwickelt, anhand derer das Risiko einer postoperativen Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen eingeschätzt werden kann (Mehta et al. 2006; Palomba et al. 2007; Thakar et al. 2005 a; Brown et al. 2007).

Die Mehrzahl der bisher entwickelten Scores basiert ausschließlich auf patientenspezifischen Risikofaktoren. Hierdurch ist es möglich, das ANS-Risiko bereits präoperativ zu stratifizieren, so dass die Planung der perioperativen Therapie gegebenenfalls optimiert werden kann. Es tragen aber nicht nur patientenspezifische Risikofaktoren, sondern auch intra- und postoperative Noxen zum Entstehen einer ANS bei. Präoperativ errechnete Scores erfassen deshalb möglicherweise nicht alle relevanten Risikofaktoren für ihre Entstehung.

In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob die Sensitivität und Spezifität eines Scores zur Stratifizierung des ANS-Risikos verbessert werden kann, wenn nicht nur die bereits präoperativ bekannten Risikofaktoren, sondern auch intra- und postoperative Parameter in einem Score Beachtung finden.

2 Theoretische Grundlagen

Von der normalen Funktion der Nieren hängt die Regulation des Flüssigkeits-, des Elektrolyt- und des Säure- und Basenhaushalts im menschlichen Körper ab. Sie sind damit die wichtigsten Regulationsorgane für die Aufrechterhaltung der Homöostase im Organismus. Auch die Ausscheidung und damit die Elimination von Stoffwechselendprodukten und körperfremden Stoffen bzw. deren Metaboliten erfolgt über die Nieren. Man fasst dies als regulatorische und exkretorische Funktionen zusammen. Die Nieren haben aber ebenfalls wichtige inkretorische, also endokrine Aufgaben. Sowohl als Produktions-, als auch als Erfolgsorgane von Botenstoffen im Organismus spielen sie eine zentrale Rolle.

Im folgenden Kapitel soll anhand ihrer Physiologie zunächst die Arbeitsweise der Nieren erläutert werden. Diese Kenntnisse, zusammen mit dem Wissen über die Regulation der Nierenfunktionen, sind die Voraussetzung für das Verständnis der Entstehung des akuten Nierenversagens. Die verschiedenen Formen dieser krankhaften Veränderung und die Folgen für den menschlichen Körper werden ebenfalls in den folgenden Kapiteln beschrieben. Besonderes Augenmerk gilt dabei dem ANV als Komplikation in der kardioanästhesiologischen Intensivmedizin.

2.1 Physiologie der Nieren

Die Ausführungen zur Physiologie der Nieren orientieren sich an der Monographie „Physiologie des Menschen“ von R.F. Schmidt, G. Thews und F. Lang (Schmidt et al. 2000).

2.1.1 Exkretorische Funktion der Nieren

In den Glomeruli der Nieren wird ein großes Flüssigkeitsvolumen aus dem Blut filtriert. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), definiert als das Flüssigkeitsvolumen, das pro Minute von allen Glomeruli filtriert wird, beträgt etwa 120 ml/min. Das entspricht 180 l Ultrafiltrat pro Tag. Um eine derart hohe GFR erreichen zu können, müssen die Nieren gut durchblutet werden. Der renale Blutfluss (RBF) beträgt etwa 1,2 l/min. Die Nieren haben demzufolge einen Anteil von bis zu 25 % am Herzzeitvolumen. Das Mark ist dabei mit einem Anteil von etwa fünf Prozent am RBF viel schlechter durchblutet als die Rinde, in der die Filtration stattfindet. Sie erhält etwa 95 % des Blutes. In den physiologischen Grenzen ermöglicht der RBF eine ausreichende glomeruläre Filtration.

Das täglich filtrierte Volumen entspricht mehr als zehnmal der austauschbaren extrazellulären Flüssigkeitsmenge im menschlichen Körper. Das Ultrafiltrat, das neben dem Wasser auch niedermolekulare Plasmabestandteile beinhaltet, muss also je nach Bedarf konzentriert werden.

Gleichzeitig muss sichergestellt sein, dass toxische Substanzen ausgeschieden werden und das innere Milieu des Körpers im Gleichgewicht gehalten wird. Hierzu gelangt das Ultrafiltrat in das Tubulussystem, in dem aktive, sekundär aktive und passive Transportprozesse dafür sorgen, dass, je nach Substanz, diese durch die Tubuluszellen wieder reabsorbiert werden oder mit dem Harn ausgeschieden werden kann.

Die Abschnitte des Tubulussystems haben verschiedene Aufgaben. Transportprozesse im proximalen Tubulusabschnitt reabsorbieren bis zu zwei Drittel des im Ultrafiltrat befindlichen Natriums. Wichtig sind hier vor allem sekundär aktive Transportproteine, deren Substrate, im Sinne eines Symports mit den Natriumionen, auch Glucose, Laktat, Aminosäuren und ähnliche Moleküle sein können. Wasser folgt dem osmotischen Gradienten, der durch die beschriebenen Transportprozesse aufgebaut wird. Sie haben mit der Entfernung osmotisch wirksamer Substanzen wie Elektrolyte und vor allem der Glucose für den Aufbau eines osmotischen Druckgradienten aus dem Lumen gesorgt, dem das Wasser durch die Zell-Zell-Verbindungen zwischen den einzelnen Tubuluszellen folgt. Dem Ausstrom des Wassers folgen Natrium- und Chloridionen durch diese so genannten „*tight junctions*“. Man bezeichnet dies als „*solvent drag*“.

Nachdem im dünnen Teil der Henle-Schleife ein großer Teil der Wasserrückresorption erfolgt ist, gelangt das Filtrat zu den Transportprozessen des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife. Er ist nicht permeabel für Wasser, seine Zellen besitzen aber ein wichtiges Transportprotein an ihrer luminalen Membran. Dieses sorgt durch einen sekundär aktiv betriebenen Symport von Natrium-, Kalium- und Chloridionen (NKCC) für eine weitere Rückresorption der vom Organismus benötigten Elektrolyte. Bis zu 30 % des im Primärharn enthaltenen Natriums werden hier reabsorbiert. Auch aus pharmakologischer Sicht ist dieses Transportprotein von Bedeutung. Es ist der Angriffspunkt der Diuretika vom Furosemid-Typ, die den Transporter hemmen und deshalb auch als Schleifendiuretika bezeichnet werden.

Den Transportprozessen in den distalen Tubulusabschnitten und den Sammelrohren obliegt die Regulation der verbleibenden Elektrolyte im Harn und die endgültige Anpassung der auszuscheidenden Flüssigkeitsmenge an die Bedürfnisse des Körpers. Die Zellen des frühdistalen Tubulussystems nehmen mit einem Natrium- und Chloridionensymportprotein Anteil an dieser Feineinstellung. Im spätdestalen Tubulus werden unter dem Einfluss des Mineralkortikoids Aldosteron Natriumkanäle in die luminalen Membran eingebaut. Die so ermöglichte, äußerst effektive, aber auch von Kaliumverlust gekennzeichnete Natriumrückresorption wird passiv von einer an der basolateralen Zellmembran gelegenen Natrium-/Kalium-ATPase angetrieben, deren Expression ebenfalls von Aldosteron gesteuert wird.

Die Tubulusepithelien der Nieren leisten eine Reihe weiterer, bedeutender Beiträge zur Regulation des Elektrolyt- und des Säure- und Basenhaushalts. Auf diese komplexen Transportprozesse wird hier im Detail nicht weiter eingegangen. Der Weg der Natriumionen wurde beispielhaft in den Vordergrund gestellt, um die Komplexität der physiologischen Vorgänge zu verdeutlichen.

Die Transportprozesse in und um die Tubuluszellen ermöglichen es dem Körper, die Ausscheidung von wichtigen Blutbestandteilen wie Elektrolyten, Glucose, Wasser, Säuren, Basen und Aminosäuren zu limitieren, sodass diese dem Organismus weiter zur Verfügung stehen. Stoffwechselprodukte und Fremdstoffe werden nicht reabsorbiert. Sie werden mit dem Harn eliminiert und zum Teil sogar aktiv in diesen sezerniert. Beispiele hierfür sind der Harnstoff und die Harnsäure bzw. Metabolite von Medikamenten oder andere Toxine.

Zudem bewirken die Transportprozesse eine Konzentrierung des Harns. Hierfür sind vor allem die dünnen Abschnitte der Henle-Schleife und die Sammelrohre wichtig. In der Henle-Schleife wird Wasser durch das Gegenstromprinzip rückresorbiert, wobei durch zwei sich gegenüberliegende Kompartimente mit stark unterschiedlicher Osmolalität eine Rückresorption des Wassers in das den Tubulus umgebende Interstitium ermöglicht wird. In den Sammelrohren kann unter dem Einfluss von antidiuretischem Hormon (ADH) eine letzte Wasserrückresorption erfolgen, bevor der nun endgültig eingestellte Harn in die Nierenbecken gelangt. Dieser Endharn steht den Transportprozessen der Nieren nicht mehr zur Verfügung und gelangt über die ableitenden Harnwege zur Ausscheidung.

Normalerweise beträgt die absolut pro Tag ausgeschiedene Harnmenge ein bis zwei Liter. Verglichen mit etwa 180 l Ultrafiltrat pro Tag wird daran die Resorptionsleistung der Organe deutlich.

2.1.2 Inkretorische Funktion der Nieren

Neben ihren Aufgaben als zentrale Ausscheidungsorgane des Menschen sind die Nieren Produktionsstätte für eine Reihe von Hormonen. Erythropoetin und Thrombopoetin etwa werden nur in den Nieren synthetisiert und sind essentiell für die Entwicklung der jeweiligen namensgebenden Blutbestandteile.

Für den Calciumstoffwechsel spielt das Calcitriol eine wichtige Rolle. Es wird von den Zellen der proximalen Tubuli gebildet. Der korrekte Name des Botenstoffes lautet 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Er entsteht aus einem von der Leber produzierten Vorläufer, der aus dem Vitamin D₃ hervorgeht. Das Hormon bewirkt eine Steigerung des Calciumspiegels im Körper. Dies wird beispielsweise durch eine gesteigerte renale Calciumretention und eine vermehrte Calciumaufnahme im Darm erreicht.

Neben der Möglichkeit, den Blutdruck über die Kontrolle des Plasmavolumens zu regulieren, sind die Nieren in der Lage, durch die Produktion und Ausschüttung von Kininen sowie Prostaglandinen anderweitig Einfluss auf die lokale und systemische Blutdruckeinstellung zu nehmen. Sie sind hierbei nicht ausschließlich Produktionsorgan, sondern werden auch als Erfolgsorgan von den, durch sie produzierten, Botenstoffen beeinflusst. Das renale Bradykinin etwa wirkt auch in den Nieren an β_2 -Rezeptoren vasodilatatorisch und steigert so die Elektrolyt- und Wasserausschei-

dung. Ähnliches gilt für das Hormon Renin, dessen vielfältiger Einfluss auf die Regulation der Nieren- und Körperfunktionen Gegenstand des anschließenden Kapitels sein wird.

2.1.3 Regulation der Nierenfunktion

Das komplexe Zusammenspiel der Nierenfunktionen muss einer präzisen Kontrolle und Regulation unterliegen. Um das zu erreichen, bedient sich der menschliche Körper einer Reihe von Einflussmöglichkeiten.

Wie bereits erläutert, hängt die GFR, und damit die exkretorische Leistungsfähigkeit der Nieren, maßgeblich vom renalen Plasmafluss und somit vom systemischen Blutdruck ab. Durch renale Autoregulationsmechanismen wird der RBF in einem Bereich von 80 mmHG bis 180 mmHG (bezogen auf den mittleren arteriellen Blutdruck, MAD) fast konstant gehalten. Diese Autoregulation wird im Wesentlichen durch drei Mechanismen ermöglicht, die vor allem Einfluss auf die Gefäßweite des zuführenden, *Vas afferens* genannten, Blutgefäßes nehmen. Im Einzelnen sind dies die myogene Autoregulation, der Prostaglandineinfluss und das Prinzip der tubuloglomerulären Rückkopplung.

Die Nieren unterliegen aber auch einer Vielzahl systemischer Regulationsmechanismen. Diese können nicht in aller Ausführlichkeit besprochen werden. Stattdessen sei an dieser Stelle an die Wirkung des Aldosterons auf die Zellen des spätdistalen Tubulus und die ADH-Wirkung auf die Sammelrohre sowie die damit verbundene potente Wasserretention erinnert. Auch das vegetative Nervensystem spielt hierbei eine wichtige Rolle. Vor allem der sympathische Anteil hat Einfluss auf die Nieren. Wird er, z.B. im Rahmen eines akuten Volumenmangels, aktiviert, so kommt es zu einer Vasokonstriktion in den Renalarterien. Der RBF sinkt und mit ihm auch das filtrierte Volumen. Im Gegenzug werden die tubulären Resorptionsvorgänge stimuliert. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) unterliegt ebenfalls sympathischem Einfluss. Die Reninausschüttung wird unter anderem direkt über renale β_1 -Rezeptoren sympathisch vermittelt.

Großen Einfluss auf die Theorien zur Pathophysiologie des akuten Nierenversagens hatten aber vor allem die drei erstgenannten Autoregulationsmechanismen. Sie werden deshalb einzeln im Folgenden besprochen.

Der auch als Bayliss-Effekt bezeichnete Mechanismus der myogenen Vasokonstriktion reagiert auf schnelle Blutdruckanstiege. Steigt der transmurale Druck im *Vas afferens*, kommt es reaktiv zu einer Kontraktion der in der Gefäßmedia liegenden Muskelzellen und somit zur Drosselung des RBF.

Kommt es bei niedrigen Blutdruckwerten zu einer Mangel durchblutung des Nierenmarks, werden dort vermehrt Prostaglandine produziert. Sie wirken vasodilatatorisch und erreichen dadurch, ausreichendes Plasmavolumen vorausgesetzt, eine Erhöhung des RBF. Welchen Einfluss nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und andere Hemmstoffe der Cyclooxygenase darauf haben, ist nicht abschließend geklärt.

Weitaus komplizierter ist das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten der tubuloglomerulären Rückkopplung. Dieser Mechanismus ermöglicht bei einer veränderten renalen Perfusionsituation eine adäquate Reaktion, die nicht nur in den Nieren selbst erfolgt, sondern den gesamten Organismus beeinflussen kann.

Wichtigstes Werkzeug der tubuloglomerulären Rückkopplung ist der juxtaglomeruläre Apparat. Er stellt mit seiner Lage am dicken aufsteigenden Ende der Henle-Schleife eines jeden Nephrons eine ideale Schnittstelle zwischen filtrierenden und reabsorbierenden Teilen der einzelnen renalen Funktionseinheiten dar. Wie in Abbildung 1 zu sehen, trifft das Tubulussystem des Nephrons (Retention) hier erneut auf den Glomerulus und das ihm eng anliegende *Vas afferens* (Filtration).

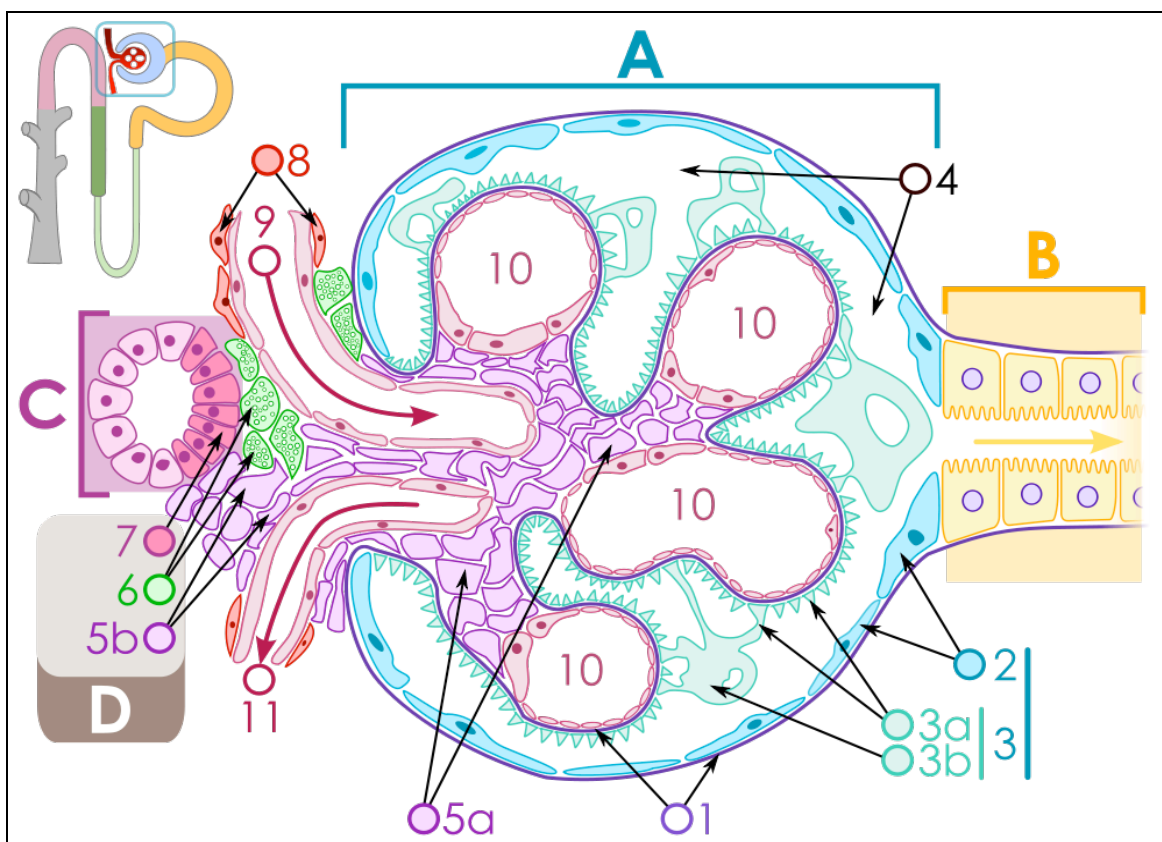


Abbildung 1 – Schematische Darstellung des Nierenkörperchens (A) mit proximalem (B) und distalem Tubulus (C) sowie juxtaglomerulärem Apparat (D). Dargestellt sind im Detail: Basalmembran (1), parietales (2) und viszerales Blatt (3) der Bowman-Kapsel, Podozytenfüßchen (3a), Podozyt (3b), Harnraum (4), Mesangiumzellen (5a/b), juxtaglomeruläre Zellen (6), Macula densa (7), Myozyten der Arteriolenwand (8), Vas afferens (9), glomeruläre Kapillarschlingen (10), Vas efferens (11) (Quelle: Michał Komorniczak, Wikimedia Commons, lizenziert unter CreativeCommons-Lizenz by-sa-2.0-de, URL: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/de/deed.de>, Originaldatei-URL: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renal_Corpuscle.svg).

In der Wand der Tubuli befinden sich an dieser Stelle spezialisierte Zellen. Sie vermögen die Natriumchlorid(NaCl-)konzentration des im Tubuluslumen befindlichen Harns zu messen. Dieser Bereich heißt *Macula densa*. Die hier liegenden Zellen fungieren als Messfühler dieses Kontrollsystems und überprüfen die Effektivität der Rückresorptionsvorgänge in den proximal von ihnen gelegenen Tubulusabschnitten. Als Reaktion auf die jeweilige NaCl-Konzentration wird eine Aktivierung oder eine Hemmung des ebenfalls durch sie kontrollierten RAAS vermittelt.

An dieser Stelle hat das Filtrat bereits die potenten Rückresorptionsmechanismen des proximalen Tubulus und des aufsteigenden Teils der Henle-Schleife, mit ihren Natrium-, Kalium- und Chloridsymportproteinen, durchwandert. Im dünnen Teil der Henle-Schleife erfolgte außerdem bereits ein großer Teil der Wasserrückresorption. Unter normalen Bedingungen wurden bis zu dieser Stelle bereits 80 % des Flüssigkeitsvolumens und ein Großteil der primär filtrierten Elektrolyte reabsorbiert. Es besteht aber gleichwohl noch die Möglichkeit, die distal angesiedelten Transportprozesse zu beeinflussen und den aktuellen Bedürfnissen anzupassen.

Deshalb liegt die *Macula densa* in enger Nachbarschaft zu den Wänden der glomerulären Arteriolen. Die dem Gefäßendothel anliegenden Zellen zeigen hier eine weitere Besonderheit. Diese so genannten Epitheloidzellen beinhalten Renin und sind damit die Reaktionsorgane des tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus.

Renin wird als Proenzym in Epitheloidzellen im Bereich des juxtaglomerulären Apparates gebildet. Das so genannte Pro-Renin wird in diesen Zellen in Vesikeln gespeichert und kann auf entsprechenden Reiz durch die Zellen der *Macula densa* in die Blutgefäße ausgeschüttet werden. Zuvor wird die inaktive Vorstufe proteolytisch gespalten und kommt als nunmehr aktives Renin zur Freisetzung. Die Logik der Reninausschüttung erschließt sich aus seinen Wirkungen auf die Nieren und den Gesamtorganismus.

Die Endopeptidase bewirkt unter anderem eine Steigerung des systemischen Blutdrucks. Dies geschieht vor allem durch einen potenten gefäßverengenden Effekt. Das Enzym wirkt dabei nicht selbst vasokonstriktorisch, sondern benötigt einen weiteren Mediator. Zunächst wird bei Anwesenheit von Renin das, in der Leber und dem Fettgewebe gebildete, Angiotensinogen zu Angiotensin I (AT I) gespalten. Dieses wird durch das so genannte *angiotensin-converting enzyme* (ACE), ein Enzym, das vor allem in Lungen und Nieren vorkommt, in Angiotensin II umgewandelt. Dieses ist der eigentliche, biologisch aktive Mediator des tubuloglomerulären Rückkopplungsprozesses und der Reninausschüttung.

Angiotensin II (AT II) bewirkt direkt eine Erhöhung des Gefäßwiderstands durch Kontraktion von glatten Muskelzellen. Diese Wirkung findet maßgeblich systemisch statt, zieht eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstands und somit des systemischen Blutdrucks nach sich. Die Folge ist ein erhöhter RBF. Die lokal renale Wirkung besteht in der Stimulation der Transportprozesse in den Tubulusabschnitten und in der Hemmung der Reninfreisetzung, im Sinne der eigenen negativen Rückkopplung.

Systemisch löst es Durstgefühl und Salzappetit aus und aktiviert die Freisetzung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen. Natriumrückresorbierend wirkt es auch über den Umweg der Stimulation der Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde, wodurch in den distalen Tubulusabschnitten ebenfalls vermehrt Natrium reabsorbiert werden kann.

Das komplexe Zusammenspiel der beschriebenen Prozesse soll an zwei vereinfachten Beispielen abschließend kurz zusammengefasst werden:

Steigt die renale Perfusion so stark an, dass die Rückresorptionsmechanismen überfordert werden, wird die erhöhte NaCl-Konzentration in der *Macula densa* registriert. Die Folge ist eine verminderte Reninfreisetzung in das *Vas afferens* des Glomerulus, um den systemischen Blutdruck zu senken. Die GFR fällt ebenfalls und durch die erfolgte Anpassung an die Kapazität der tubulären Transportprozesse wurde einem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust entgegengewirkt.

Kommt es zu einer renalen Hypoperfusion, folgt daraus ein Absinken des in den Glomeruli filtrierten Volumens. Aufgrund der verminderten GFR steht den Transportprozessen im renalen Tubulussystem ein kleineres Ultrafiltratvolumen gegenüber. Folglich sinkt die Chloridkonzentration im Harn. Die Zellen der *Macula densa* detektieren dies und vermitteln eine vermehrte Reninausschüttung. Folge sind systemische Effekte, wie eine Erhöhung des Blutdrucks und die mittelfristige Erhöhung des Plasmavolumens. Die Resorptionsprozesse in den Nieren werden daraufhin ebenfalls gesteigert.

2.2 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens (ANV)

Im klassischen pathophysiologischen Verständnis unterscheidet man beim ANV zwischen einer prärenal ausgelösten, einer intrarenalen und einer postrenalen Form. Die Begriffe implizieren das Vorhandensein einer eindeutig auszumachenden Ursache. Tatsächlich sind die Übergänge fließend. Vor allem gehen prärenal ausgelöstes und postrenales Nierenversagen oft in ein intrarenales ANV über.

2.2.1 Prärenal ausgelöstes ANV

Das prärenal ausgelöste Nierenversagen ist Folge einer gestörten renalen Perfusion. Das Nierengewebe wird hierbei jedoch nicht direkt geschädigt. Es handelt sich um eine funktionell bedingte Einschränkung der Organfunktion. Mögliche Auslöser sind in einer akuten Hypovolämie, einer Herzinsuffizienz, einer systemischen Vasodilatation oder einer selektiven renalen Vasokonstriktion bzw. einer akuten Stenosierung der Nierenarterien zu sehen. Aus der verminderten Durchblutung resultiert eine Nierenfunktionseinschränkung, die als Anstieg der Retentionsparameter in Verbindung mit einem Absinken der Urinausscheidung bis hin zur Anurie wahrgenommen wird. In der

Intensivmedizin sind die gebräuchlichsten Retentionsparameter der Serum-Kreatininwert (sCr) und der Harnstoffwert (HN). Den gemeinsamen Anstieg der beiden Parameter bezeichnet man als Azotämie. Ihre Bedeutung als diagnostische Parameter wird im Kapitel 2.4.4 weiter ausgeführt.

Der verminderte RBF führt durch das Absinken der GFR zur Azotämie und gleichzeitig zur Verminderung der Urinausscheidung. Diese Konstellation wird häufig als akutes, prärenal ausgelöstes Nierenversagen ausgelegt. Alternativ kann diese Reaktion aber ebenso als Ausdruck einer maximalen Volumenkonservierung zum Erhalt der kardialen und cerebralen Perfusion und somit im Sinne eines physiologischen Schutzmechanismus interpretiert werden. Thureau und Boylan werteten die Zusammenhänge als normale, der Physiologie und den Funktionen der Nieren entsprechende, Reaktion und bezeichneten die Vorgänge als akuten renalen Erfolg („*acute renal success*“). Sie machten Vorschläge zur Nutzung ihrer Erkenntnisse, um diagnostische Abgrenzungen zu anderen, pathologischen Mechanismen zu ermöglichen. So soll es etwa durch das Heranziehen der Urinosmolalität und der Natriumkonzentration im Urin möglich sein, eine hypoperfusionsbedingte Reaktion von einem strukturell tubulären Schaden zu unterscheiden. Diese alternative Interpretation und deren Bedeutung für die Therapie kritisch Kranker blieb bis heute Gegenstand des wissenschaftlichen Austauschs, vor allem auch darüber, wie dieses Prinzip der benignen prärenalen Azotämie im komplexen Management von intensivmedizinisch betreuten Patienten therapeutische Entscheidungen beeinflussen sollte. Schließlich nehmen in komplexen Krankheitsverläufen mit weiteren Komplikationen, wie der Sepsis oder dem Leberversagen, viele nicht renale Faktoren Einfluss auf die Organfunktionen (Thureau und Boylan 1976; Kellum 2007; Bagshaw et al. 2007 b).

Bei einer lang anhaltenden und schweren renalen Minderdurchblutung kann durch eine ischämiebedingte Schädigung des Tubulusgewebes die Niere vom Abwehrorgan zum geschädigten Organ werden und der initiale renale Erfolg in ein intrarenales Nierenversagen umschlagen. Die ablaufenden Mechanismen müssten somit unmittelbar reversibel sein, nämlich bei zeitnaher Etablierung eines ausreichenden renalen Blutflusses. Es besteht aber auch dann bereits eine Funktionseinschränkung und ein hohes Risiko für einen strukturellen Organschaden mit der Folge eines intrarenalen ANV.

2.2.2 Postrenales ANV

Durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege kann es zu einem postrenalen ANV kommen. Diese selten auftretende Form der Nierenschädigung ist in der Intensivmedizin von minderer Bedeutung, stehen doch hämodynamische und toxische Prozesse im klinischen Alltag im Vordergrund. Eine relevante Abflussbehinderung muss bei einem nierengesunden Patienten beide Harnleiter betreffen bzw. distal der Harnblase liegen, da ansonsten die Ausscheidungsfähigkeit der nicht obstruierten Seite ausreichen würde, um einem Nierenversagen vorzubeugen. Ein erhöhtes

Risiko besteht bei Patienten mit einer vorgeschädigten Niere, etwa nach einer Glomerulonephritis oder nach Nephrektomie.

Als mögliche Ursachen für eine Blasenobstruktion sind Prostataerkrankungen, Harnblasentumoren, neurogene Blasenentleerungsstörungen, der Einsatz von Anticholinergika oder – speziell bei Patienten mit Blasenkatetern – die Abflussbehinderung nach intravesikalen Blutungsereignissen zu nennen. Zur Obstruktion der Harnleiter kann es durch Harnleitersteine, durch Kompression infolge retroperitonealer Blutungen, durch Tumoren oder auch nach Eingriffen im Bereich des kleinen Beckens kommen.

Im Extremfall kann ein postrenales ANV ein intrarenales Nierenversagen nach sich ziehen, da es durch den gestörten Abfluss zum Aufstau der Nierenbecken und dadurch zur direkten Schädigung des Nierengewebes kommen kann. Auch eine Entzündung der Nierenbecken kann aus einer Harnabflussbehinderung resultieren und das Substrat für ein intrarenales ANV bilden.

2.2.3 Intrarenales ANV

Ein Nierenversagen im engeren Sinne bezeichnet man, aufgrund der zugrunde liegenden strukturellen Schäden am Tubulusepithel, als intrarenales ANV. Der Schaden am Gewebe wird in der Fachliteratur oft dem Terminus der akuten Tubulusnekrose („*acute tubular necrosis*“) gleichgesetzt. Diese Darstellung ist aber nicht korrekt. Sie geht auf tierexperimentelle Erkenntnisse zurück, durch die gezeigt werden konnte, dass im äußeren Nierenmark gelegene Tubuluszellen von Säugtieren auf eine längere, warme Ischämiephase (länger als eine Stunde) und darauf folgender Reperfusion, mit einer ausgedehnten Nekrose reagieren und somit ihre Funktion einbüßen (Shanley et al. 1986). Dies spiegelt die beim Menschen ablaufenden Vorgänge nicht ausreichend wider. Die Tubulusepithelien der Nieren werden oft nur subletal geschädigt oder es wird als Folge der Schädigung eine Apoptose eingeleitet, die nicht mit den Zeichen der Nekrose einhergeht.

Eine „echte“ Tubulusnekrose tritt beim Menschen nur sehr selten auf. Ein anzunehmendes Szenario mit plötzlich einsetzender warmer Ischämie des renalen Gewebes, wie im beschriebenen Tiermodell, ist beispielsweise die akute Dissektion der Bauchaorta mit Beteiligung der Abgänge der Aa. renales. Dies betrifft nur eine kleine Anzahl von Patienten, so dass diese Erkenntnisse nicht auf das allgemeine Krankengut übertragen werden können. Vielmehr ist es ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren, das für die Entstehung der intrarenalen Gewebsschädigung verantwortlich ist. Man kann diese Faktoren grob in ischämische und im weitesten Sinne toxische Faktoren einteilen. Wichtig ist dabei die Feststellung, dass heute bei intensivmedizinisch betreuten Patienten in den seltensten Fällen ein einzelner auslösender Faktor benannt werden kann. Das intrarenale ANV ist fast immer durch mehrere schädigend einwirkende Umstände bedingt.

Ein ischämisch bedingtes ANV entsteht oft aus einer prärenal bedingten Nierenfunktionseinschränkung, im Sinne einer prärenalen Azotämie (vgl. Kapitel 2.2.1, Seite 9). Begünstigt wird dies

durch die Besonderheiten in der Anatomie der Nierengefäße und die metabolischen Eigenschaften der verschiedenen Teile des Nierengewebes. Durch die anatomische Nähe der Arterien und Venen im Organparenchym erfolgt eine Diffusion von Sauerstoff zwischen den Gefäßanteilen, die dazu führt, dass in manchen Abschnitten des Nierengewebes der Sauerstoffpartialdruck niedriger ist als in den Nierenvenen. In diesen ist, infolge des shuntartigen Austauschs mit den arteriellen Gefäßen, der Partialdruck relativ hoch. Die Sauerstoffversorgung weiter Abschnitte des Tubulussystems, das einen hohen Energieverbrauch aufweist, ist deshalb schon unter physiologischen Bedingungen eher grenzwertig. Besonders betrifft dieser Umstand Teile der proximalen Tubuli und des dicken aufsteigenden Anteils der Henle-Schleife, so dass diese von einem Perfusionsabfall besonders betroffen sind (Zhang und Edwards 2002).

Die Schädigung des Nierengewebes erfolgt aber nicht nur in der eigentlichen Ischämiephase, sondern erstreckt sich ebenfalls auf die darauf folgende Phase der Reperfusion. Ursächlich für diesen sogenannten Reperfusionsschaden ist eine am vorgeschädigten Epithel stattfindende Entzündungsreaktion, die zum Teil vom Komplementsystem vermittelt wird und zu einer weiteren Funktionseinschränkung führt (de Vries et al. 2003). Auch die Integrität des Verbands der Tubulusepithelzellen wird durch den Ischämieschaden beeinflusst. Dieser Umstand wird zum einen für eine Störung der glomerulären Filtrationsbarriere und zudem für ein Zurückhalten des abgefilterten Primärharns im renalen Interstitium, im Englischen als „backleak“ bezeichnet, verantwortlich gemacht. Dadurch kann das Absinken des Urinzeitvolumens im Rahmen eines ischämiebedingten ANVs erklärt werden.

Von besonderer Bedeutung in der Intensivmedizin sind die hämodynamischen Vorgänge im Rahmen einer Sepsis, in deren Verlauf ein Nierenversagen eine häufig auftretende Komplikation ist (Uchino et al. 2005). Der genaue Pathomechanismus ist ungeklärt. Es gibt aber deutliche Hinweise auf eine relevante Dysbalance von intrarenal wirkenden vasoaktiven Substanzen, die ein ANV begünstigen kann. Langenberg und Mitarbeiter beschrieben im Tiermodell die Zusammenhänge zwischen erhöhtem Herzzeitvolumen (HZV), einem folglich erhöhten RBF und einer reaktiven renalen Vasodilatation, die selbst einer Noradrenalin-Gabe standhielt. In der Folgezeit beobachteten sie bei den Tieren einen Rückgang der GFR und ein Ansteigen des sCr bis auf den dreifachen Wert (Langenberg et al. 2006; Langenberg et al. 2007).

Neben der Ischämie gibt es eine Vielzahl von Substanzen, die die Nierenfunktion beeinflussen können. Leider sind viele dieser nephrotoxischen Stoffe Bestandteile von Medikamenten, auf die man in der Versorgung von kritisch Kranken nicht verzichten kann. Ihre nephrotoxische Wirkung entfalten die Medikamente auf verschiedenen Wegen.

Aminoglykosidantibiotika wie Gentamycin akkumulieren in den Epithelzellen des Tubulussystems und können zu deren Nekrose führen (Olbricht et al. 1999). Über den Weg der Apoptoseeinleitung in diesen Zellen können sie ebenfalls zu einem ANV beitragen. Das Ausmaß der Schädigung scheint dabei vom Einnahmemodus und der Dosierung abzuhängen (Ward et al. 2005; Rybak et

al. 1999). Penicilline, NSAIDs und eine Reihe weiterer Medikamente sind in der Lage, die Nierenfunktion zu beeinträchtigen, indem sie eine interstitielle Entzündungsreaktion hervorrufen, die das Tubulusepithel schädigt. Diese akute interstitielle Nephritis kann mit systemischen Symptomen einer Medikamentenunverträglichkeit einhergehen, aber auch deren alleiniges Symptom bleiben (Rossert 2001).

Eine wichtige Rolle in der Behandlung der Herzinsuffizienz spielen Medikamente, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen. Hemmstoffe des ACE und AT-II-Rezeptor-Antagonisten bergen aber, neben ihren positiven Effekten für das Herz- und Kreislaufsystem, ein Risiko der indirekten renalen Schädigung. Beide verringern die lokal renalen Wirkungen des Angiotensin II und können deshalb, vor allem bei bereits vorgeschädigten Nieren, ein ANV in hämodynamisch kritischen Situationen begünstigen. Eine hohe Gefahr besteht etwa beim gleichzeitigen Vorliegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz. Ein Anstieg des sCr um bis zu 30 % wurde nach der Gabe von ACE-Hemmern und AT-II-Rezeptorantagonisten beobachtet, auch ohne dass eine renale Hypoperfusion vorlag (Packer et al. 1987; Cruz et al. 2007).

Viele hier nicht beschriebene Medikamentengruppen sind ebenfalls in der Lage, ein ANV auszulösen oder es zu begünstigen. Zu nennen sind Chemotherapeutika wie das Cis-Platin und Röntgenkontrastmittel, das unter anderem für Herzkatheteruntersuchungen vor herzchirurgischen Operationen benötigt wird. In den seltensten Fällen kann ein einzelner Grund für die Entstehung eines ANVs ausgemacht werden. Die Zusammenschau und Abwägung der in Frage kommenden Faktoren für die Schädigung des Tubulusepithels ist oft komplex und schwierig. Gerade auf kardiologischen Intensivstationen kommen weitere potentielle Auslöser hinzu. Diese Zusammenhänge werden in Kapitel 2.4 erläutert. Die Kenntnis relevanter Risikofaktoren erlaubt eine individuelle Abschätzung der Gefährdung des Patienten und hat Einfluss auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen in der Intensivmedizin.

2.3 Definition des ANV

2.3.1 Vom Nierenversagen zur Nierenschädigung

Ausgehend von der Definition des akuten Nierenversagens als plötzliche und anhaltende, aber primär reversible, Einschränkung der Nierenfunktion mit Verschlechterung der GFR und Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut, finden sich in der Fachliteratur viele verschiedene Ansätze zur Diagnose eines akuten Nierenversagens und zur Quantifizierung des Schweregrades eines ANVs. Es werden verschiedene Einschlusskriterien, Abstufungen der jeweils verwendeten Schweregrade und Endpunkte definiert.

Betrachtet man die einzelnen Arbeiten, so finden sich neben vielen Unterschieden drei wichtige Parallelen. Erstens die Verwendung eines Parameters zur Quantifizierung des Anstiegs der

harnpflichtigen Substanzen im Blut, meistens des sCr. Zum Teil wird der Harnstoffwert zusätzlich erhoben. Zweitens wird das Urinzeitvolumen (UZV) herangezogen. Es ist definiert als ausgeschiedenes Harnvolumen pro Zeiteinheit und wird von manchen Autoren adaptiert an das Körpergewicht des Patienten verwendet. Drittens werden in den meisten Definitionen Patienten mit einer vorbestehenden renalen Dysfunktion gesondert betrachtet. Entweder wurde die jeweilige Definition für diese Fälle modifiziert oder diese Patienten wurden aus den Studien ausgeschlossen (Liaño et al. 1998; Behrend und Miller 1999; Corwin et al. 1987; Obialo et al. 1999; Rich und Crecelius 1990; Weisberg et al. 1997; Liaño und Pascual 1996; de Mendonca et al. 2000; Schiffel et al. 2002; Mehta et al. 2001; Bouman et al. 2002).

Die verwendeten Parameter spiegeln die exkretorische Nierenfunktion wider. Das heißt jedoch nicht, dass die restlichen Nierenfunktionen nicht von einer Schädigung betroffen sind. Vielmehr sind die genannten Parameter diejenigen, die einfach und routinemäßig im klinischen Alltag bestimmt werden können.

Wendet man die verschiedenen Definitionen auf eine einzelne Population von Patienten an, so findet man breite Schwankungen bei den Ergebnissen. Die Prävalenz für ein akutes Nierenversagen reicht von 1 % bis zu 44 %. Die Odds Ratio für die Krankenhaussterblichkeit schwankt je nach Definition zwischen 4,1 und 16,4. Man kann daraus ableiten, dass es unmöglich ist, die Ergebnisse dieser Studien sinnvoll miteinander zu vergleichen (Chertow et al. 2005).

Es wird allerdings deutlich, dass selbst geringe Einschränkungen der Nierenfunktion, die sich in den betrachteten Parametern widerspiegeln, mit einer erhöhten Krankenhausmortalität verbunden sind. Hierbei spielen die Sensitivität und die Spezifität der jeweils angewendeten Definitionen eine wichtige Rolle. Die sensitivste Definition besagt, dass ein ANV vorliegt, wenn der sCr um wenigstens 0,3 mg/dl im Vergleich zum Ausgangswert angestiegen ist. Die höchste Spezifität wird erreicht, wenn ein ANV als ein Serum-Kreatinin-Anstieg um wenigstens 2,0 mg/dl angesehen wird (Chertow et al. 2005).

Eine allgemeingültige Definition des akuten Nierenversagens muss also grundlegenden Anforderungen standhalten. Zum einen muss sie sensitiv genug sein, um gefährdete Patienten zu identifizieren, deren Überlebenschancen schon durch die beginnende renale Dysfunktion gemindert ist. Andererseits muss es möglich sein, Patienten mit einem manifesten Nierenversagen zu diagnostizieren, um sie der gebotenen Therapie zuzuführen, die mit Komplikationen und Kosten verbunden ist.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen wurden im Jahr 2004 von der *Acute Dialysis Quality Initiative Group* (ADQI), einer internationalen und interdisziplinären Forschungsgruppe, die RIFLE-Kriterien zur allgemeingültigen Definition eines akuten Nierenversagens veröffentlicht (Bellomo et al. 2004). Der Begriff des akuten Nierenversagens wurde im Zuge der Validierung der RIFLE-Klassifikation vom Begriff der akuten Nierenschädigung (ANS), im Englischen „*acute kidney injury*“ (AKI), abgelöst. Er soll das gesamte Spektrum des Krankheitsbildes besser widerspiegeln und das Augenmerk darauf richten, dass eine Einschränkung der Nierenleistung oft sekundär nach einer

Schädigung auftritt, die die Funktion und/oder die Struktur der Nieren beeinflusst. Zudem soll deutlicher in den Mittelpunkt gerückt werden, dass schon gering erscheinende Funktionsstörungen der Nieren Einfluss auf die Mortalität haben können und nicht erst ein vollständiges Versagen der Nieren die volle Aufmerksamkeit des Behandelnden verdient (Mehta et al. 2007).

Im Folgenden wird aus diesem Grund der Terminus des akuten Nierenversagens (ANV) durch den der akuten Nierenschädigung (ANS) ersetzt.

2.3.2 Ein erster Konsens: Die RIFLE-Klassifikation

Das Akronym RIFLE steht für drei Schweregrade der akuten Nierenschädigung: Risiko (R [„*risk*“]), Schädigung (I [„*injury*“]) und Versagen (F [„*failure*“]). Zudem werden zwei Folgestadien benannt: Andauern der Einschränkung der Nierenfunktion länger als vier Wochen (L [„*loss*“]) und die terminale Niereninsuffizienz über drei Monate hinaus (E [„*end-stage kidney disease*“]). Die Einteilung der Patienten in die drei Schweregrade erfolgt durch die Betrachtung des sCr, der GFR und des UZV. Es wird das Kriterium verwendet, das die Einordnung in den höchsten Schweregrad zulässt (Bellomo et al. 2004).

RIFLE-R („Risiko“) trifft zu, wenn der sCr auf das 1,5fache des Ausgangswertes gestiegen ist, die GFR um mehr als 25 % gefallen ist oder die ausgeschiedene Urinmenge für sechs Stunden weniger als 0,5 ml/kg/h beträgt.

RIFLE-I („Schädigung“) wird definiert als ein sCr-Anstieg um das Doppelte des Ausgangswertes, einen GFR-Abfall um mehr als 50 % oder ein Absinken der Urinausscheidung unter 0,5 ml/kg/h für wenigstens zwölf Stunden.

RIFLE-F („Versagen“) tritt definitionsgemäß dann ein, wenn der sCr um das Dreifache des Ausgangswertes ansteigt, die GFR um 75 % gefallen ist oder das UZV über 24 h weniger als 0,3 ml/kg/h beträgt. Beträgt der initiale sCr 4 mg/dl oder mehr, tritt RIFLE-R schon bei einem Anstieg von 0,5 mg/dl ein. Auch eine Anurie über zwölf Stunden wird als RIFLE-R kategorisiert.

Erfüllt der Patient ein Kriterium für eine der genannten Kategorien, wird er dieser zugeordnet und so eine ANS diagnostiziert. Bei der Überprüfung der RIFLE-Klassifikation auf deren Eignung als einheitliches Diagnoseinstrument im klinischen Alltag stellte man fest, dass sich bei vielen Patienten, die eine ANS nach RIFLE-R entwickelten, im Verlauf ihrer Behandlung die Funktionseinschränkung verschlimmerte und sie den Kategorien RIFLE-I und RIFLE-F zugeordnet werden mussten. In der retrospektiven, interdisziplinär intensivmedizinischen Arbeit von Hoste et al. aus dem Jahr 2006 zeigte sich dieser Schweregradsprung deutlich. In einer Population von 5.383 Intensivpatienten entwickelten 28 % eine ANS der RIFLE-Klasse R. Bei 56 % beobachtete man eine Progredienz auf RIFLE-I. Den Sprung von RIFLE-I zu RIFLE-F, dem Versagen der Nierenfunktion also, beobachtete man bei 36,8 % der Patienten. RIFLE-R und RIFLE-I stellen oft den Ausgangs-

punkt für noch schwerwiegendere Funktionsstörungen der Nieren dar. Die Patienten müssen deshalb stetig auf eine mögliche Progression hin überprüft werden. Zumal mit dem Ansteigen der RIFLE-Klasse auch Liegedauer und Mortalität der Patienten zunahm (Hoste et al. 2006).

	Serum-Kreatinin (sCr) und Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Urinzeitvolumen (UZV)
<u>RIFLE-R</u> („ <i>risk</i> “)	sCr-Anstieg um das 1,5- bis 2fache des Ausgangswertes <u>oder</u> Abfall der GFR > 25 %	UZV < 0,5 ml/kg/h für mehr als sechs Stunden
<u>RIFLE-I</u> („ <i>injury</i> “)	sCr-Anstieg um das 2- bis 3fache des Ausgangswertes <u>oder</u> Abfall der GFR > 50 %	UZV < 0,5 ml/kg/h für mehr als zwölf Stunden
<u>RIFLE-F</u> („ <i>failure</i> “)	sCr-Anstieg um mehr als das 3fache des Ausgangswertes <u>oder</u> ein sCr von ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg von wenigstens 0,5 mg/dl <u>oder</u> Abfall der GFR > 75 %	UZV < 0,3 ml/kg/h für mehr als 24 Stunden <u>oder</u> Anurie für mehr als zwölf Stunden
<u>RIFLE-L</u> („ <i>loss</i> “)	Persistenz der Nierenschädigung länger als vier Wochen	
<u>RIFLE-E</u> (ESKD)	Persistenz der Nierenschädigung länger als drei Monate („ <i>end-stage kidney disease</i> “, ESKD)	

Tabelle 1 – Überblick über die RIFLE-Klassifikation mit der Stadieneinteilung und den Verlaufsparemtern RIFLE-L und RIFLE-E (nach Bellomo et al. 2004, Seite R206).

2.3.3 Von RIFLE zu den AKIN-Kriterien

Nachdem mit der RIFLE-Klassifikation ein erster Konsens in der Definition herbeigeführt wurde, zeigte sich in einigen Studien, dass die Diagnosekriterien unter Umständen nicht ausreichend eng gewählt waren, um möglichst alle ANS-gefährdeten Patienten identifizieren zu können. Mehta et al. bezogen sich hierzu in ihrer Arbeit aus 2007 auf Studien aus den Vorjahren und schlugen eine Klassifikation vor, in der sich schon geringere Veränderungen des sCr diagnostisch niederschlagen (Mehta et al. 2007; Chertow et al. 2005; Lassnigg et al. 2004; Levy et al. 2005; Praught und Shlipak 2005).

Die Veröffentlichung von Mehta et al. führte als Konsensuspapier des *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), dem neben anderen Expertengremien auch die ADQI angehört, die AKIN-Klassifikation ein. Sie gilt bis heute als anerkannte Einteilung der ANS in die Stufen AKI 1, AKI 2 und AKI 3. Sie sind als Modifikation der RIFLE-Kriterien anzusehen.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Schweregrade nach dem AKIN-Konsensus. Auch hier werden sCr und UZV herangezogen. Die GFR wird fortan nicht für die Diagnose einer ANS verwendet. Mit Veröffentlichung der AKIN-Klassifikation 2007 wurde ihr die RIFLE-Klassifikation

angepasst. RIFLE-L und RIFLE-E wurden als Outcomeparameter von der Diagnoseklassifikation ausgeschlossen (Mehta et al. 2007).

	Serum-Kreatinin (sCr)	Urinzeitvolumen (UZV)
<u>AKI 1 (RIFLE-R)</u>	sCr-Anstieg um 0,3 mg/dl oder mehr <u>oder</u> sCr-Anstieg um das 1,5- bis 2fache des Ausgangswertes	UZV < 0,5 ml/kg/h für mehr als sechs Stunden
<u>AKI 2 (RIFLE-I)</u>	sCr-Anstieg um das 2- bis 3fache des Ausgangswertes	UZV < 0,5 ml/kg/h für mehr als zwölf Stunden
<u>AKI 3 (RIFLE-F)</u>	sCr-Anstieg um mehr als das 3fache des Ausgangswertes <u>oder</u> ein sCr von ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg von wenigstens 0,5 mg/dl <u>oder</u> Beginn einer Nierenersatztherapie (RRT)	UZV < 0,3 ml/kg/h für mehr als 24 Stunden <u>oder</u> Anurie für mehr als zwölf Stunden

Tabelle 2 – Überblick über die AKIN-Klassifikation mit ihrer Stadieneinteilung anhand von sCr und UZV (nach Mehta et al. 2007, R31 Seite 4).

2.4 Akute Nierenschädigung (ANS) in der Herzchirurgie

Die Einschränkung der Nierenfunktion, bis hin zu deren Verlust, ist eine häufig beobachtete Komplikation nach chirurgischen Eingriffen am offenen Herzen unter Verwendung der HLM. Im Rahmen retro- und prospektiver Untersuchungen ist dies vor allem für Patientenpopulationen gezeigt worden, die sich koronararteriellen Bypassoperationen oder Kombinationseingriffen aus Bypassoperation und Herzklappenersatz unterziehen mussten (Wijeyesundera et al. 2006; Kuitunen et al. 2006; Conlon et al. 1999; Dasta et al. 2008). Dies sind die Eingriffe, die in der Herzchirurgie am häufigsten durchgeführt werden. Die postoperative ANS ist dabei mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Chertow et al. 1998; Thakar et al. 2005 b).

Auf die besonderen Umstände und die spezielle Risikokonstellation, wie sie in der Umgebung der kardiochirurgischen Intensivmedizin vorkommen, soll in diesem Kapitel eingegangen werden. Diagnostik und Therapie der Nierenschädigung auf der Intensivstation werden im Anschluss daran behandelt.

2.4.1 Epidemiologie – Wie groß ist das Problem?

In der internationalen Literatur wird das Auftreten einer ANS nach herzchirurgischen Operationen, abhängig von der zugrunde liegenden Definition, in 1,1 % bis in über 30 % der Fälle beschrieben (Frost et al. 1991; Andersson et al. 1993; Mangos et al. 1995; Chertow et al. 1998; Conlon et al. 1999; Callahan et al. 2003; Wijeyesundera et al. 2006). Diesen Daten zufolge ist die postoperative Nierenfunktionsstörung ein häufig auftretendes Problem der kardiochirurgischen Intensivmedizin, das unter anderem von der präoperativen Nierenfunktion abhängt. Problematisch beim Vergleich dieser Studien ist das Fehlen einer einheitlichen Definition.

Neuere Studien, die durch die Nutzung der RIFLE-Klassifikation besser vergleichbar sind, geben die Inzidenz der ANS nach Herzchirurgie in einem Bereich zwischen 6,9 % und 19,3 % an (Kuitunen et al. 2006; Heringlake et al. 2006; Dasta et al. 2008). Diese Zahlen schließen die RIFLE-Klassen „*risk*“ und „*injury*“ ein. Ein Versiegen der Nierenfunktion im Sinne der RIFLE-Klasse „*failure*“ trat, den genannten Quellen nach, in bis zu 5 % der operierten Patienten ein. Allen Daten gemein ist eine deutliche Assoziation der ANS mit einer erhöhten Mortalität. Die beschriebene Abstufung der Schweregrade in der RIFLE-Klassifikation scheint sich darin ebenfalls widerzuspiegeln. Kuitunen et al. beschreiben in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 (n = 813) für Patienten, die sich RIFLE-F zuordnen ließen, eine 90-Tages-Mortalität von 32,5 % (13 von 40 Patienten), verglichen mit 21,6 % (6 von 28 Patienten) in der RIFLE-I-Gruppe und 8 % (7 von 88 Patienten) in der RIFLE-R-Gruppe. Sie konnten zeigen, dass der Verlust der Nierenfunktion mit einem deutlichen Ansteigen der Mortalität verbunden ist. In der Gruppe der Patienten, bei denen die Nierenfunktion nach der Operation nicht eingeschränkt war (RIFLE-0), betrug die 90-Tages-Mortalität nur 0,9 % (6 von 652 Patienten) (Kuitunen et al. 2006).

In Deutschland erfassen alle Krankenhäuser, die Operationen an der Herz-Lungen-Maschine durchführen, anonymisierte Datensätze über die von ihnen behandelten Fälle. Die zentrale Datenerfassung erfolgte bis einschließlich 2009 bei der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS), die die Datensätze sammelte, verwaltete und Ergebnisse nach verschiedenen Qualitätsindikatoren veröffentlichte. Seit 2010 wird diese Aufgabe vom Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) fortgeführt. Die Ergebnisse des BQS-Qualitätsberichts für das Jahr 2004 sollen hier zur Verdeutlichung der Situation in der Bundesrepublik Deutschland zum Therapiezeitpunkt der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten herangezogen werden.

Neben der Krankenhaussterblichkeit ist einer der Qualitätsindikatoren in der Herzchirurgie die Häufigkeit des Auftretens der postoperativen Nierenfunktionsstörung. Leider fand die RIFLE-Klassifikation bei der Auswertung der Ergebnisse durch die BQS 2004 keine Anwendung. Stattdessen definierte sie eine „postoperative Retentionsstörung“ als einen Anstieg des sCr post- zu präoperativ um mindestens 0,7 mg/dl mit einem Mindest-sCr postoperativ von 2,3 mg/dl oder die postoperativ neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit des Patienten. Um Verzerrungen zu vermeiden,

wurden die Patienten den Gruppen „isolierte Koronarchirurgie“ (ACB), „isolierte Aortenklappenchirurgie“ (AKE) und „kombinierte Koronar- und Aortenklappenchirurgie“ (ACB/AKE) zugeordnet und die Ergebnisse gesondert veröffentlicht (Mohr et al. 2005).

Im Sinne einer prospektiven Multicenter-Studie lieferten im Jahr 2004 alle 77 Kliniken, die Operationen in besagtem Bereich durchführten, Daten über insgesamt (ACB, AKE, ACB/AKE) 72.187 Eingriffe an die BQS. Dieser Datensatz spiegelt die tatsächlich in Deutschland durchgeführten Operationen wider und soll, da die vorliegende Studie ebenfalls diesen Zeitraum einschließt, für die Einführung in das Thema herangezogen werden. Von der Gesamtzahl der gelieferten Datensätze gaben 68.815 Aufschluss über die prä- und postoperativen sCr, so dass diese in die Analyse des Qualitätsindikators „postoperative Retentionsstörung“ einfließen konnten. Betrachtet man alle Teilergebnisse zusammen, so findet sich in 3.279 Fällen die Komplikation der postoperativen Retentionsstörung. Dies entspricht einer Häufigkeit von 4,76 %. Im Teilbereich ACB waren es 2.309 Fälle bei 51.777 Operationen und damit 4,46 %. In Bereich AKE trat in 431 Fällen bei 9.939 Operationen eine Nierenfunktionsstörung auf. Die Häufigkeit betrug hier 4,34 %. Die meisten Fälle wurden bei den Kombinationseingriffen (ACB/AKE) beobachtet. Diese Art von Eingriff wurde 7.099mal durchgeführt. In 539 Fällen kam es zum ANS. Das entspricht einer Häufigkeit von 7,59 % und übersteigt damit die beiden anderen Teilgebiete deutlich (Mohr et al. 2005).

Um Verzerrungen aufzudecken wurden die Datensätze weiter bereinigt. Patienten, deren präoperativer sCr 1,4 mg/dl überstieg, wurden ebenso ausgeschlossen wie Datensätze von Operationen, die notfallmäßig oder als Ultima Ratio durchgeführt worden sind. Auch nach dieser Bereinigung bleibt der Trend des Gesamtergebnisses bestehen. Die Häufigkeiten betragen 2,46 % (ACB), 2,77 % (AKE) und 4,90 % (ACB/AKE). Der Kombinationseingriff scheint weiterhin mit dem größten Risiko für eine renale Komplikation einherzugehen (Mohr et al. 2005).

Die Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen beträgt nach der BQS-Studie von 2004 insgesamt 3,53 % (2.541 von 72.187 Patienten). In der Analyse der Daten findet sich keine Betrachtung über den Einfluss der Nierenfunktionsstörung auf die Mortalität. In einer Studie aus dem Jahr 1998 legten Mangano et al. dar, dass diese im Vergleich zu postoperativ Nierengesunden stark erhöht ist. In der von ihnen beschriebenen Population stieg die Krankenhaussterblichkeit auf 19 %, verglichen mit 0,9 % bei Patienten ohne renale Komplikationen (Mangano CM et al. 1998). Wie bereits erwähnt, konnten Kuitunen et al. zudem zeigen, dass bereits geringere renale Funktionseinschränkungen die Mortalität empfindlich ansteigen lassen (Kuitunen et al. 2006). Bezogen auf die Ergebnisse der BQS-Daten muss man also annehmen, dass mindestens vier Prozent aller an der HLM operierten Patienten von einer höheren Krankenhaussterblichkeit bedroht sind.

2.4.2 Extrakorporale Zirkulation als Risikofaktor

Möglich wurden Eingriffe am offenen Herzen, wie wir sie heute kennen, erst durch die Einführung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und Oxygenierung mittels Herz-Lungen-Maschine (HLM). Sie vermag die Funktionen von Herz und Lungen für die Zeit der Operation zu übernehmen, so dass für das chirurgische Vorgehen das Herz mittels kardioplegischer Lösungen zum Stillstand gebracht werden kann. Dies eröffnet nicht nur ein sehr viel größeres Zeitfenster für immer komplexer gewordene chirurgische Prozeduren, sondern erlaubt ebenfalls eine Chirurgie mit erniedrigtem Risiko von großen Blutverlusten. Für das Verständnis der speziellen Komplikationen in der kardiochirurgischen Intensivmedizin ist die grundlegende Kenntnis von Anwendung und Funktionsweise der HLM unumgänglich (vgl. hierzu Abbildung 2).

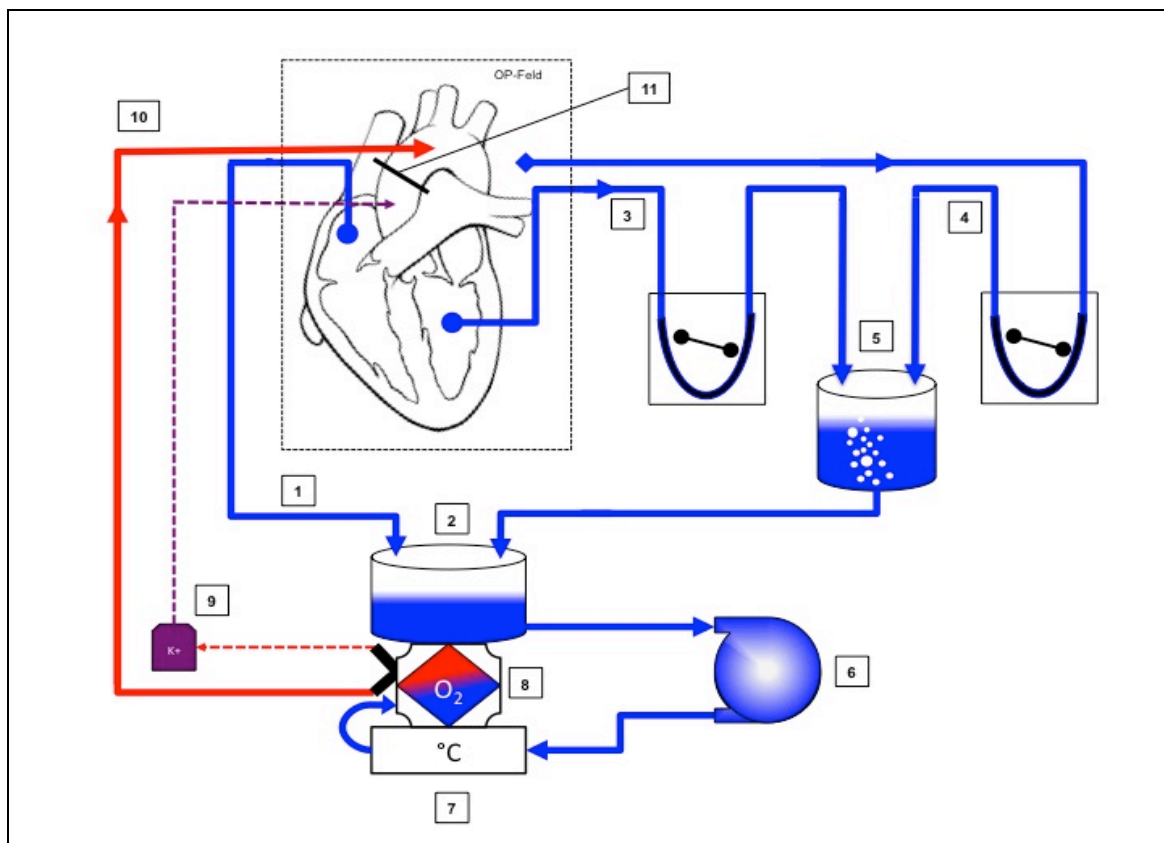


Abbildung 2 – Schematische Darstellung der HLM. Im Einzelnen sind zu sehen: (1) venöse Kanüle und venöser Abfluss, (2) venöses Reservoir, (3) Vent-Kanüle, (4) OP-Feldsauger, (5) Kardiotomiereservoir, (6) Zentrifugalpumpe, (7) Wärmetauscher, (8) Oxygenator, (9) Kardioplegieschenkel, (10) arterieller Schenkel und arterielle Kanüle, (11) Aortenklemme.

Die EKZ dient dabei als Bypass zwischen venösen und arteriellen Anteilen des physiologischen Blutkreislaufs unter Ausschaltung der Herz- und Lungenstrombahn. Zu diesem Zwecke werden im Rahmen der Operation über den rechten Vorhof zunächst die Vena cava superior und inferior kanüliert und das Blut der HLM zugeführt. Die Maschine basiert auf einem durch die Kanü-

len offenen System von Schläuchen und Pumpen, die über den venösen Schenkel das Blut aus dem Körper leiten und es ihm über den arteriellen Schenkel mit ausreichendem Perfusionsdruck wieder zuführen. Zwischen den beiden Anteilen der Maschine befindet sich ein Oxygenator, der das sauerstoffarme Blut aus dem venösen System mit Sauerstoff anreichert und das Blut decarboxyliert. Danach gelangt es über den arteriellen Schenkel zurück in die Aorta, so dass der Patient mit sauerstoffreichem Blut versorgt wird. Eine Absaugvorrichtung ermöglicht zusätzlich das Entfernen von Blut aus dem Operationsfeld, das dann ebenfalls der HLM zugeführt wird. Es gelangt zunächst in das so genannte Kardiotomiereservoir, wo es von Luftblasen, Fremdkörpern und Gerinnseln befreit wird, und dann dem venösem Reservoir und somit dem extrakorporalen Kreislauf zugeführt werden kann. Das venöse Reservoir erlaubt es dem Kardiotechner, das Perfusionsvolumen den aktuellen Bedürfnissen des Patienten und des Operateurs anzupassen. Um die Herzhöhlen während der Operation frei von Blut zu halten, erfolgt zudem die Anlage von so genannten Vent-Kanülen. Diese kommen vor allem zur Entlastung des linken Ventrikels zum Einsatz und sind ebenfalls mit dem Kardiotomiereservoir verbunden.

Angetrieben werden venöser und arterieller Blutfluss der HLM von Pumpen, die an verschiedenen Stellen des EKZ positioniert sind. Der venöse Zustrom zum Reservoir erfolgt über einzeln anzusteuernde Rollerpumpen. In ihnen wird der jeweilige Schlauch in einem halbkreisförmigen Kunststoffkasten von zwei gegenüberliegenden Andruckrollen, eines in der Mitte des Kastens rotierenden Pumpenkopfes, ausgedrückt und so ein Blutfluss in die gewünschte Richtung ermöglicht. Über Anpressdruck der Andruckrollen und die Rotationsrate des Pumpenkopfes lassen sich die Förderraten der Pumpen steuern. Das erlaubt beispielsweise ein genau abgestimmtes Reduzieren des venös umgeleiteten Volumens aus dem rechten Herzen beim schrittweisen Entwöhnen des Patienten von der HLM. Rollerpumpen finden auch im arteriellen Teil der HLM Anwendung. Die Funktionsweise unterscheidet sich nicht von denen im venösen Anteil. Diese Art von Blutpumpen scheint jedoch, je nach Anpressdruck und Rotationsrate, mit einer relativ hohen Hämolyserate einherzugehen, so dass man durch den Einsatz alternativer Pumpen im arteriellen Schenkel versucht hat, diesen Effekt zu vermindern. Heute finden dort aus diesem Grund häufig Zentrifugalpumpen Anwendung. Sie beschleunigen das Blut durch einen in der Pumpenmitte befindlichen Rotor, der, dem Prinzip der Strömungseigenschaften inkompressibler Flüssigkeiten nach Bernoulli entsprechend, das Blut mittels Zentrifugalkräften beschleunigt und dadurch einen ausreichend hohen Perfusionsdruck erzeugt. Ihre Leistung lässt sich über die Drehzahl des Rotors regulieren, der indirekt über einen darunter befindlichen, rotierenden Magneten beschleunigt wird.

Zusätzlich zu den beschriebenen Anteilen der HLM, sind dem extrakorporalen Kreislauf Komponenten zur Temperaturregulation, zur Messung der Perfusionsdrücke und der jeweiligen Gasanteile, sowie ein Vapor zur Beimischung volatiler Anästhetika zwischengeschaltet. Die Regu-

lation des beigemischten Sauerstoffanteils erfolgt über ein mit einer externen Sauerstoffquelle verbundenes Modul.

Eine zentrale Rolle in der Verwendung der HLM in der Herzchirurgie spielt die Kardioplegie. Dabei werden über spezielle Katheter kühle, kaliumhaltige Lösungen in die Koronargefäße appliziert und das Herz somit zum Stillstand gebracht. Kanüliert werden hierfür entweder der Sinus coronarius (retrograde Kardioplegie) oder die proximale Aorta ascendens (antegrade Kardioplegie). Der Herzstillstand erlaubt ein genaues Arbeiten am blutleeren Herzen. Die Applikation der Kardioplegielösung muss in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, um ein Wiedereinsetzen der Herzaktion zu unterbinden. Um den kardialen Sauerstoffverbrauch zu senken, wird die Kardioplegielösung in der Regel mit Temperaturen zwischen 26 °C und 34 °C eingebracht. Auch die Temperatur des über den arteriellen Schenkel in den Patienten zurückgeführten Blutes wird zumeist in diesem Bereich gehalten, um auch die restlichen Gewebe, nicht zuletzt die Nieren, einer protektiven milden Hypothermie zuzuführen.

Die HLM ist in den meisten Fällen die Voraussetzung für ein chirurgisches Vorgehen am offenen Herzen. Für wenige, definierte Eingriffe stehen Operationsmethoden zur Verfügung, die ohne eine EKZ auskommen. Abgesehen von diesen sogenannten *Off-Pump*-Techniken, bei denen beispielsweise koronare Bypässe unter Verwendung der Aa. mammariae internae am schlagenden Herzen etabliert werden können, ist die Herzchirurgie weiterhin auf den Ersatzkreislauf angewiesen. Doch seine Anwendung birgt ein nicht unerhebliches Risikopotential. So werden seit den Anfängen des Faches in den 1950er Jahren typische postoperative Komplikationen beobachtet. Auch das Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach Operationen am offenen Herzen wurde schon wenige Jahre nach Einführung der HLM beschrieben (Doberneck et al. 1962).

Die Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses wurde im Zuge klinischer Studien als unabhängiger Risikofaktor für eine postoperative ANS identifiziert. Anhand ihres retrospektiven Datensatzes beschreiben Stallwood et al. die Nutzung der EKZ bei isolierter ACB-Chirurgie als solchen. Sie verglichen Patienten, die mittels *Off-Pump*-Verfahren operiert wurden mit einer Gruppe konventionell (*On-Pump*) operierter Patienten. Zwar fand in dieser Arbeit die AKIN-Klassifikation keine Anwendung, es konnte mit der verwendeten Definition aber nachgewiesen werden, dass das Risiko, eine Herzchirurgie-assoziierte ANS davonzutragen, signifikant und unabhängig mit der Verwendung der HLM zusammenhängt. In der *On-Pump*-Gruppe (n = 1.483 Patienten) entwickelten 2,9 % der Patienten eine Nierenfunktionsstörung. In der *Off-Pump*-Gruppe (n = 716 Patienten) waren es 1,4 %. Die multivariante Regressionsanalyse ergab eine Odd's Ratio für die HLM-Nutzung von 2,64 (95 % CI von 1,28 bis 5,45; p = 0,009) (Stallwood et al. 2004). Del Duca et al. und Conlon et al. konnten in ihren Studien aus den Jahren 1999 und 2007 zudem nachweisen, dass die Zeit, die ein Patient an der HLM verbringt, Einfluss auf die Entstehung von postoperativen Nierenfunktionseinschränkungen hat. Eine längere HLM-Zeit geht demnach mit einem erhöhten Risiko für eine ANS einher (Conlon et al. 1999; Del Duca et al. 2007).

Die Anwendung der *Off-Pump*-Verfahren seit Mitte der 1990er Jahre erlaubt eine vergleichende Betrachtung der Einflüsse des gewählten Operationsverfahrens. Bleibt der Vergleich zwischen *On-* und *Off-Pump*-Verfahren auch auf eine bestimmte Gruppe von Patienten begrenzt, so erlaubt die Literatur doch einige Aussagen zum Risikopotential der HLM. Verschiedene Studien beschäftigten sich mit diesem Thema. In allen Arbeiten zeigt sich für die Nutzung der EKZ eine erhöhte Morbidität, bezogen etwa auf neurologische Komplikationen oder Auftreten postoperativer Arrhythmien. Beschrieben wird ebenfalls eine längere Liegedauer der Patienten, sowohl auf der Intensivstation als auch auf der Normalstation. Ein signifikantes Ansteigen der Mortalität durch die Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses konnte aber nicht gezeigt werden. Für die Nierenfunktion muss der EKZ aufgrund der Datenlage ein schädigender Einfluss unterstellt werden (Kilger et al. 2001; Patel et al. 2002; Gerritsen et al. 2001).

2.4.3 Pathophysiologie der ANS in der Herzchirurgie

Die Gründe für das häufig beobachtete Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung nach Operationen an der HLM sind multifaktoriell. Ein einzelner Auslöser ist in den allermeisten Fällen nicht auszumachen. Vielmehr liegt ein Zusammenspiel der in Kapitel 2.2 beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen zugrunde. Viele davon sind darüber hinaus von der medizinischen Wissenschaft lediglich wahrgenommen worden, aber noch schlecht verstanden. Ein kausaler Zusammenhang kann zumeist nur vermutet und oft nicht bewiesen werden.

Insgesamt sechs potentiell auslösende Faktoren für eine ANS wurden durch die ADQI (vgl. Kapitel 2.3.1, Seite 13) im speziellen Umfeld der Herzchirurgie anhand der bis dahin veröffentlichten Studienlage identifiziert und als Konsensmeinung publiziert. Diese sind im Einzelnen: (1) Exogene und endogene Toxine, (2) metabolische Faktoren, (3) Ischämie und Reperfusion, (4) neurohormonale Aktivierung, (5) Entzündungsreaktionen und (6) oxidativer Stress (Bellomo et al. 2008).

Um ein möglichst genaues Abbild der Einflussnahme der jeweiligen Faktoren zu beschreiben, kann man den Prozess der Herzoperation zudem zeitlich in mehrere Phasen einteilen. Adaptiert an Bellomo et al. werden im Folgenden für jeden Zeitabschnitt die möglichen Pathomechanismen anhand der sechs genannten Faktoren beschrieben (Bellomo et al. 2008).

Der erste Zeitabschnitt ist demnach die präoperative Phase, also die Zeit von Krankenhausaufnahme bis zum Operationstag. Folglich zählen hierzu auch alle Risikofaktoren, die der Patient bereits beim Betreten der Klinik in sich vereint.

Im Laufe der Behandlung verabreichte Medikamente sind teilweise nephrotoxisch (1). Wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, haben bestimmte Antibiotika, NSAID's und ACE-Hemmer bzw. AT-II-Rezeptorantagonisten einerseits einen festen Platz in der Therapie von Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch ein erhebliches Potential, die Nieren zu schädigen. Essentieller Bestandteil der Diagnostik in der präoperativen Phase, vor allem in der Koronarchirurgie, ist

zudem die Darstellung der Herzkranzgefäße unter Verwendung von Röntgenkontrastmittel. Diese wird bei nahezu jedem Patienten durchgeführt. Der Mechanismus der renalen Schädigung durch Kontrastmittel ist nicht endgültig geklärt. Gesichert ist sein nephrotoxisches Potential vor allem bei renal vorgeschädigten Patienten. Die Folge ist eine Kontrastmittelnephropathie (McCullough et al. 2006; Del Duca et al. 2007).

Unter den metabolischen Einflussfaktoren (2) spielt der Diabetes mellitus als häufigste Stoffwechselerkrankung die wichtigste Rolle. Die Diagnose eines Diabetes mellitus ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung einer dialysepflichtigen ANS, auch bei präoperativ nierengesunden Patienten (Doddakula et al. 2007). Der Ernährungszustand scheint ebenfalls das renale Outcome zu beeinflussen. Ein adipöser (*body mass index*, BMI = 30 - 40 kg/m²) und ein sehr schlanker Ernährungszustand (BMI < 20 kg/m²) wirken sich hier negativ aus (Wigfield et al. 2006; Engelman et al. 1999).

Renale Ischämiephasen (3), unter Umständen mit darauf folgender Reperfusion (vgl. Kapitel 2.2.3, Seite 11), können präoperativ auftreten. Sie können die Folge eines kardiogenen Schocks sein, der mit einer niedrigen kardialen Auswurfleistung, genannt „*cardiac output*“ (C.O.), einhergeht. Das Substrat hierfür kann beispielsweise ein großer Herzinfarkt sein. Eine Hypotension nicht kardialer Genese könnte in dieser Phase durch eine allgemeine Hypovolämie, etwa infolge einer Exsikkose, durch eine generelle Vasodilatation infolge einer anaphylaktischen Reaktion oder einer Überdosierung mit vasodilatierenden Medikamenten entstehen.

Schließlich kann eine lokale Minderdurchblutung der Nieren die Folge einer Renalarterienembolie sein. Als Ursprung des Embolus sind einerseits die Herzhöhlen denkbar, in denen, als Komplikation von Herzrhythmusstörungen oder Herzwandaneurysmata, Thromben entstehen können. Vom Klappenapparat des linken Herzens können sich im Rahmen einer Endokarditis ebenfalls Vegetationen ablösen, die potentiell thrombogenes Material darstellen. In der Literatur ist zudem das Ablösen atherosklerotischer Plaques von suprarenalen Aortenabschnitten mit darauffolgender Embolisierung über die Aa. renales beschrieben. Als besonders risikobehaftet wird hierbei die präoperative Herzkatheteruntersuchung angesehen, da diese eine geeignete Manipulation darstellt, um solche Plaques abzulösen, und damit in der Lage ist, Embolisierungen im Nierengewebe hervorzurufen (Scolari et al. 2000).

Eine bestehende chronische Herzinsuffizienz ist die wichtigste Grundlage für eine neurohormonale Aktivierung (4), die Störungen des Elektrolyt- und/oder Flüssigkeitshauhalts, sowie der Blutdruckkontrolle nach sich ziehen kann. Im Einzelnen erfolgt als Reaktion auf ein (über längere Zeit) erniedrigtes HZV die Aktivierung des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems und des RAAS (McFarlane et al. 2003). Hieraus ergibt sich eine Situation, in der sich mit einer generalisierten Vasokonstriktion, einer reduzierten renalen Filtration und der daraus resultierenden Wasser- und Elektrolytretention ein hohes Risikopotential für Nierenfunktionsstörungen abzeichnet, wenn sich ein solcher Patient einem kardiochirurgischen Eingriff unterzieht. ACE-

Hemmer, Diuretika und andere potentiell nierenschädigende Medikamente gehören bei Herzinsuffizienzpatienten zur Standardtherapie und erhöhen das Risiko noch weiter. Nicht selten haben eben diese Patienten zusätzlich relevante Komorbiditäten, wie einen arteriellen Hypertonus oder einen Diabetes mellitus. Die Nieren dieser Patienten sind „chronisch minderdurchblutet, gestresst, multiplen nephrotoxischen Medikamenten ausgesetzt und deshalb stark gefährdet, eine ANS zu erleiden“ (Bellomo et al. 2008, Seite 169).

Es gibt Hinweise dafür, dass bereits in der präoperativen Phase Entzündungsreaktionen (5) einen Anteil an der Schädigung der Nieren haben. Grundlage hierfür kann zum einen ein infektiöses Geschehen in Rahmen einer Endokarditis sein. Die weitaus häufigste Diagnose, die eine Herzoperation notwendig macht, bleibt aber die koronare Herzkrankheit (KHK). Sie geht ebenfalls mit einer entzündlichen Komponente einher. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Statine in der Lage sein können, diese entzündliche Komponente zu reduzieren. Eine Gabe von *Atorvastatin* über drei Wochen vor der Operation ging, in der Studie von Chello et al., mit einer signifikanten Reduktion der postoperativen Zytokinfreisetzung einher (Chello et al. 2006).

Schließlich wird von der ADQI oxidativer Stress (6) als Faktor in dieser Phase bewertet. Verursacht durch freie Radikale ist er einer der Hauptmechanismen der Schädigung des Herzmuskels in experimentellen Ischämie/Reperfusionen-Modellen (Dhalla et al. 2000). Man geht davon aus, dass bei vielen, nicht bis ins Detail geklärten, Pathomechanismen der ANS oxidative Reaktionen eine Rolle spielen. Diskutiert wird dies vor allem für die Schädigung durch Gentamycin, freie Eisenradikale (im Rahmen der Hämolyse) und für die Kontrastmittelneuropathie (Baliga et al. 1997).

Als zweiter Zeitabschnitt wird der kardiochirurgische Eingriff selbst angesehen. Die hier auftretenden Nephrotoxine (1) sind größtenteils identisch mit denen des ersten Zeitabschnitts. Hinzu kommt hier die Nutzung von antifibrinolytisch wirkenden Medikamenten, namentlich Aprotinin, ϵ -Aminokapronsäure und Tranexamsäure. Sie finden nach dem Abgang von der HLM Verwendung, um einer erhöhten Blutungsneigung durch Hyperfibrinolyse entgegenzuwirken. Für Aprotinin wurde von D. T. Mangano et al. im Jahr 2006 ein gehäuftes Auftreten von renalen Komplikationen, im Vergleich zur Verwendung von Tranexamsäure, ϵ -Aminokapronsäure oder eines Placebos, beschrieben (Mangano DT et al. 2006). Ursächlich wird eine intravasale Koagulationsneigung diskutiert, die durch das Medikament ausgelöst wird. Insgesamt ist die Studienlage, je nach Bereinigung der Daten von möglichen relevanten Begleitfaktoren, aber widersprüchlich. Lindvall et al. kommen mit ihrer Fall-Kontroll-Studie aus 2008 zu einem Ergebnis, das die Unbedenklichkeit der Aprotinin-Nutzung untermauert. Sicher ist, dass Aprotinin bei einem erhöhten Blutungsrisiko ein gut wirksames Medikament ist, das den Transfusionsbedarf, unabhängig von der Nutzung der EKZ, reduzieren kann. Dies impliziert aber auch, dass es vor allem bei Eingriffen mit erhöhtem Risiko Anwendung findet und schon dadurch die Daten einer Verfälschung unterliegen könnten. Mittlerweile besteht für Aprotinin keine klinische Zulassung mehr (Lindvall et al. 2008; Bittner et al. 2008; Umscheid et al. 2007).

In der operativen Phase spielen metabolische Prozesse (2) eine untergeordnete Rolle. Eine intraoperative Hyperglykämie korreliert mit der Ausbildung einer ANS (Gandhi et al. 2005). Doch selbst ein strenges Insulinregime scheint darauf keinen Einfluss zu haben (Gandhi et al. 2007).

Die wichtigsten pathophysiologischen Faktoren in diesem Zeitabschnitt sind die Ischämie und die Reperfusion (3). Risikopotential besteht dabei schon während der Narkoseeinleitung. Zu den in der präoperativen Phase genannten Mechanismen kommen hier weitere mögliche Auslöser für eine hämodynamische Instabilität hinzu, in deren Folge Phasen der Hypoperfusion auftreten können. Zu nennen sind das Umlagern des Patienten, die damit einhergehende Diskonnektion von intravenös verabreichten Medikamenten und Infusionen, sowie invasive Maßnahmen, wie das Einbringen von venösen und arteriellen Kathetern zur Überwachung des Patienten bzw. zur optimierten Medikamentenapplikation. Darauf folgt mit der eigentlichen Induktion der Narkose und der mechanischen Ventilation noch einmal eine hämodynamisch kritische Phase, in der häufig Blutdruckabfälle beobachtet werden.

Vor allem bei bereits am Herzen voroperierten Patienten besteht durch Verwachsungen ein erhöhtes Risiko von hohen Blutverlusten im Rahmen der ersten Operationsschritte zur Vorbereitung des Operationssitus auf den Einsatz der HLM. Das Etablieren der EKZ setzt, wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben, das Abklemmen und Kanülieren der Aorta thoracalis voraus. Durch diese Manipulation besteht die Gefahr des Ablösens von thrombogenem Material, das unter anderem für Nierenarterienembolien verantwortlich sein kann. Eine ausgeprägte Atherosklerose der Aorta thoracalis ist in diesem Zusammenhang als Risikofaktor für eine postoperative ANS identifiziert worden. Eine intraoperativ durchgeführte Ultraschalluntersuchung des Gefäßes kann eingesetzt werden, um signifikante Plaques zu erkennen, und helfen, diese zu umgehen. Auch die in die Aorta eingebrachte arterielle Kanüle der HLM ist mit ihrem konzentrierten Blutstrahl potentiell in der Lage, Plaques von der Gefäßwand abzulösen und so Emboli zu produzieren. Die präoperative Identifikation intraventrikulärer Thromben mittels transthorakaler (TTE) oder besser transösophagealer Echokardiographie (TEE) ist hier von Bedeutung, weil diese bei Einbringung der HLM-Kanülen losgelöst und abgeschwemmt werden können. Die Untersuchung mittels TEE ist ebenfalls eine geeignete Methode, um intraoperativ entstehende Luftemboli zu detektieren, von denen ebenfalls ein Embolierisiko ausgehen kann (Dávila-Román et al. 1999; Wilson et al. 2000).

Die Flusseigenschaften der durch die HLM etablierten Perfusion sind ein weiterer Einflussfaktor in der Pathogenese Kardiochirurgie-assoziiertes akuter Nierenschäden. Im Gegensatz zum physiologischen, von der Pumpfunktion des Herzens abhängigen, arteriellen Blutfluss ist dieser nicht pulsatil, sondern laminar. Angetrieben von Roller- oder Zentrifugalpumpen vermag die HLM die physiologische Pulskurve nicht zu imitieren. Die veränderten Flusseigenschaften führen unter anderem dazu, dass eine normale arterielle Perfusion von 2,2 bis 2,4 ml/min/m² bei einem geringeren arteriellen Mitteldruck erreicht wird, als dies unter physiologischen Verhältnissen der Fall

wäre. Unter diesen Bedingungen ist es wahrscheinlicher, unter die Autoregulationsschwelle der Nierendurchblutung zu geraten (vgl. Kapitel 2.1.3, Seite 6).

In ihrer 2002 veröffentlichten retrospektiven Studie an 143 nierengesunden Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, identifizierten Fischer et al., neben anderen Faktoren, das Auftreten niedriger Flussraten über die EKZ (entspricht dem C.O.) und längerer Phasen mit einem MAD unter 60 mmHG als signifikante Risikofaktoren für eine postoperative Nierenfunktionsstörung (Fischer et al. 2002). Bestrebungen, einen physiologischen Blutfluss an der HLM zu ermöglichen, mündeten in der Erfindung der pulsatilen HLM. Von ihrem Einsatz erhoffte man sich die Komplikations- und Mortalitätsrate nach Eingriffen mit Nutzung einer EKZ zu minimieren. Die Datenlage hierzu ist allerdings dünn und widersprüchlich. Ein klarer Vorteil gegenüber der „herkömmlichen“ HLM konnte, auch für das Auftreten von Nierenschäden, bisher nicht gezeigt werden (Alghamdi und Latter 2006; Murkin 2006).

Der Abgang von der HLM birgt am Ende des Eingriffs erneut das Risiko einer hämodynamischen Instabilität. Der Übergang vom kardiopulmonalen Bypass zurück zum physiologischen Zustand ist eine kritische Phase, die mittels hämodynamischen Monitorings überwacht werden muss. Hiernach werden das Volumenmanagement sowie die Unterstützung des Herzens mit positiv inotrop und vasokonstriktiv wirkenden Medikamenten abgestimmt.

Veränderungen der neurohormonalen Regulation (4) treten in der intraoperativen Phase vor allem als Reaktion auf die HLM auf. Das Ausmaß korreliert dabei mit der Zeit an der EKZ und der Aortenklemmzeit. Die Plasmaspiegel wichtiger Hormone steigen während der HLM-Zeit an und fallen nach der Entwöhnung erst langsam wieder ab. Betroffen hiervon sind unter anderem das Adrenalin, das Noradrenalin und das ADH, das auch als *Vasopressin* bezeichnet wird. Über die Freisetzung des durch Vorhofdehnung getriggerten natriuretischen Peptids wird auch das RAAS beeinflusst. Diese Zeitweise neuroendokrine Dysregulation wird für den, nach dem Abgang von der HLM regelhaft beobachteten, kurzzeitigen Abfall der GFR mitverantwortlich gemacht.

Ein Teil der pathophysiologischen Überlegungen beim Einsatz der HLM konzentriert sich auf das Auslösen einer Entzündungsreaktion (5) durch die Nutzung der EKZ. Das für das Schlauchsystem genutzte Kunststoffmaterial wird für eine entzündliche Reaktion mitverantwortlich gemacht, deren Auswirkungen sich auch auf die Nieren und deren Durchblutung erstrecken. Die Aktivierung des Immunsystems beinhaltet, neben dem Komplementsystem, auch die Aktivierung von zellulären Anteilen, wie neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Endothelzellen (Asimakopoulou und Taylor 1998).

Oxidative Prozesse (6) spielen an der HLM vor allem im Rahmen der Hämolyse durch die beteiligten Blutpumpen eine Rolle (vgl. Kapitel 2.4.2, Seite 20). Das hier frei werdende Hämoglobin wird für die Entstehung von freien Eisenradikalen verantwortlich gemacht (Baliga et al. 1997).

An die Operation schließt sich die postoperative Phase an, in der der Patient zunächst auf der kardioanästhesiologischen Intensivstation betreut und dann über die Normalstation in die am-

bulante Weiterbehandlung entlassen wird. In diesem Zeitabschnitt kommt zu den vorgenannten toxischen Einflüssen (1) das Myoglobin hinzu. Es wird im Rahmen der operativ bedingten Rhabdomyolyse freigesetzt, korreliert mit den postoperativ erhobenen Plasmaspiegeln der Creatinkinase (CK) und wird als Endotoxin für die Ausbildung einer ANS mitverantwortlich gemacht (Maccario et al. 1996).

Als metabolischer Einflussfaktor (2) ist hier erneut der Blutzuckerspiegel anzuführen. Seine strenge Kontrolle scheint das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen und die Häufigkeit der Nierenersatztherapien auf der Intensivstation zu reduzieren (van den Berghe et al. 2001). Dieser Zusammenhang bleibt jedoch kontrovers diskutiert. Andere Autoren sahen keinen Einfluss einer strengen Blutzuckereinstellung (Gandhi et al. 2007).

Ischämie und Reperfusion (3) können hier, wie bereits für den ersten Zeitabschnitt beschrieben, aus einem kardiogenen Schock oder einer nicht-kardialen Ursache für eine Hypoperfusion der Organsysteme resultieren. Die wichtigste Ursache für eine kardiogene Komplikation in der postoperativen Phase ist die Herzbeutel tamponade, die, je nach Größe der Einblutung in den Herzbeutel, eine lebensgefährliche Komplikation darstellen kann. Die schnelle Diagnose mittels TEE oder TTE und das Stoppen der Blutung sind in dieser Situation die wichtigsten Maßnahmen (Chuttani et al. 1994). Unabhängig von den möglichen Komplikationen muss ein engmaschiges Monitoring des intravasalen Volumens und der restlichen Herz-Kreislaufsituation vorausgesetzt werden, um ein adäquates Therapiemanagement zu ermöglichen.

Im Gefüge der neurohormonalen Aktivierung (4) sind die Dysregulation des RAAS und die sich daraus ergebenden renalen Funktionsstörungen weiterhin von pathophysiologischer Bedeutung.

In der Intensivmedizin ist das Krankheitsbild der Sepsis eine oft beobachtete Komplikation. Die damit verbundenen Entzündungsreaktionen (5) sind einer der Hauptgründe für das Entstehen einer ANS, auch nach Herzoperationen (vgl. Kapitel 2.2.3, Seite 11). Vor allem im Körper befindliches Fremdmaterial und die unphysiologische, maschinelle Beatmung begünstigen die Entstehung von Infekt komplikationen.

Oxidative Prozesse (6) spielen, abgesehen von speziellen Problemen in der Behandlung herztransplantierte Patienten, in der von der ADQI vertretenen Konsensmeinung keine Rolle während des letzten Zeitabschnitts der stationären Behandlung der Patienten (Bellomo et al. 2008).

2.4.4 Diagnostik auf der Intensivstation

Die Diagnose eines ANS in der Intensivmedizin erfolgt vorrangig durch eine engmaschige Überwachung der Retentionsparameter und der Urinausscheidung des Patienten. Da eine renale Funktionseinschränkung in der Regel primär asymptomatisch verläuft, stellen die Azotämie (vgl. Kapitel 2.2.1, Seite 9) und Veränderungen des Urinzeitvolumens in der Diagnostik die wichtigsten Säulen dar.

Sofern sich an den aktuellen Vorgaben von Fachgruppen wie der ADQI orientiert wird, erfolgt mit der Diagnose eines ANS sogleich die Zuordnung zu einem Schweregrad innerhalb der AKIN-Klassifikation. Von Vorteil erscheint dabei, dass die Diagnosestellung auf verschiedenen Ebenen möglich ist und sich nicht auf einen einzelnen Parameter stützt.

Die erste diagnostische Säule ist der Serum-Kreatinin-Wert (sCr). Er ist der klassische Parameter der Nierenfunktionsdiagnostik und Teil des klinischen Routinelabors. Der sCr ermöglicht die indirekte Erfassung einer eingeschränkten glomerulären Filtration. Kreatinin entsteht in der Muskulatur aus Kreatin und Kreatininphosphat. Im Zuge des Muskelstoffwechsels zerfallen diese Vorläufer zu Kreatinin, das sich dann in den Körperflüssigkeiten verteilt. Bei normaler Nierenfunktion wird es fast vollständig filtriert und ausgeschieden. Tubulär wird ein sehr geringer Teil zusätzlich in den Harn sezerniert. Dieser Anteil ist bei Nierengesunden vernachlässigbar klein. Im Rahmen einer renalen Funktionseinschränkung spielen, zum Ausgleich des Überangebots, Sekretions- und Metabolisierungsprozesse in den Nieren und dem Darm eine größere Rolle. In diesen Situationen ist der Anstieg des sCr limitiert. Diese Ungenauigkeit kann zu falsch hoch angenommenen Filtrationsraten führen und so eine Nierenschädigung verschleiern (Doolan et al. 1962; Kim et al. 1969).

Der sCr ist auch insofern kein idealer Indikator für die Nierenfunktion, als dass seine Korrelation mit der GFR einer hyperbolen Funktion entspricht. Bis zu einer Einschränkung der GFR um etwa 50 % bleibt der sCr meist im Referenzbereich. Allein anhand der Normalwerte wird eine Einschränkung der GFR im Bereich von etwa 90 ml/min bis 50 ml/min nicht sicher erkannt. Man nennt diesen Bereich deshalb auch den „*Creatinin-blinden Bereich*“ (Thomas et al. 1992, Seite 449).

Zweite Säule der ANS-Diagnostik, und ebenfalls fester Bestandteil intensivmedizinischen Monitorings, ist die Erhebung des Urinzeitvolumens (UZV). Eine postoperativ auftretende ANS kann oligurisch oder nicht-oligurisch verlaufen. Hieran zeigt sich bereits, dass auch das Urinzeitvolumen nicht als alleiniger Faktor für die Beurteilung der Nierenfunktion fungieren darf. Der Parameter ermöglicht aber, im Gegensatz zur punktuellen Betrachtung des sCr, eine Verlaufsbeurteilung in Echtzeit. Die Flüssigkeitsbilanzierung mittels Harnblasenkatheterisierung gehört zu den Standardverfahren auf der Intensivstation und ist bei praktisch jedem Patienten verfügbar. Obwohl das UZV lediglich einen groben Anhalt für die tatsächliche Funktion der Nieren geben kann, findet der Wert ebenfalls in der AKIN-Klassifikation Beachtung. Dies liegt zum einen an sei-

ner ubiquitären Verfügbarkeit und zum anderen an der Annahme, dass er bei hämodynamischen Schwankungen schneller und sensitiver auf eine Minderperfusion der Nieren reagiert, als etwa das Kreatinin (Bagshaw und Gibney 2008).

Harnstoff und Harnstoff-N werden weiterhin zur Verlaufsbeurteilung einer Nierenfunktionsstörung herangezogen. Eine Diagnose einer ANS über diese Parameter erscheint allerdings nicht sinnvoll, da sie von noch mehr Faktoren abhängen und vor allem bei kritisch Kranken Patienten nur schwer einheitlich zu beurteilen sind. Auch eine Abschätzung der GFR anhand der HN-Werte bietet sich aus den genannten Gründen nicht an (Bagshaw und Gibney 2008).

2.4.5 Therapie auf der Intensivstation

Eine kausale Therapie für eine ANS existiert, mit Ausnahme für die mechanisch-obstruktive postrenale Form, nicht. Das therapeutische Vorgehen richtet sich deshalb nach der Grunderkrankung des Patienten und den auftretenden Komplikationen im Verlauf der Erkrankung. Im Fall einer Kardiochirurgie-assoziierten ANS kann eine Vielzahl potentiell schädigender Faktoren eine Rolle spielen (vgl. Kapitel 2.4.3, Seite 23). Ebenso wichtig, wie das weitgehende Vermeiden bekannter Pathomechanismen, ist dabei die frühe Identifizierung renal bedrohter Patienten in der Herzchirurgie (vgl. Kapitel 2.4.7, Seite 38). Dies ermöglicht ein gezieltes Management des gefährdeten Patienten über die verschiedenen Phasen seines stationären Aufenthaltes hinweg und kann einer Veränderung der diagnostischen Parameter entgegenwirken (Tolwani et al. 2008).

Vorrangig sollte die Behandlung darauf ausgelegt sein, den Patienten einem möglichst geringen Risiko für eine perioperative renale Schädigung auszusetzen. Dazu gehört unter anderem die Vermeidung von Phasen hämodynamischer Unterversorgung, von toxischen Einflüssen und zusätzlichen Noxen, wie sie bereits besprochen wurden.

Das Registrieren weiterer, mit einer ANS assoziierten, Komplikationen ist ebenfalls Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Krankheitsbilder wie die Hyperkaliämie, eine ausgeprägte metabolische Azidose oder das Auftreten von Lungenödemem bzw. von Pleuraergüssen werden häufig im Rahmen einer ANS beobachtet und können wegweisend für die Diagnosestellung sein.

Neben rein symptomorientierten Ansätzen, wie z.B. dem Verabreichen von Kationenaustauscherharzen bei steigenden Kaliumwerten oder dem Einsatz von intravenös zu verabreichenden Puffersubstanzen, gibt es mehrere therapeutische Ansätze, den renalen Blutfluss und die Diureseleistung der Nieren zu verbessern. Im Einzelnen sind dies die Schaffung und Aufrechterhaltung einer adäquaten hämodynamischen Situation, eine bilanzgesteuerte Volumentherapie, der Einsatz von (Schleifen-)Diuretika und letztlich der Einsatz von apparativen Nierenersatzverfahren (RRT) (Burchardi et al. 2007).

Um die Nierenperfusion zu optimieren, wird unter anderem der Einsatz von Dopamin in der sogenannten „Nierendosis“ von 1 bis 3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ angeregt. Die kontinuierliche intravenöse

Applikation erfolgt dabei unter der Vorstellung, dass das Medikament in dieser niedrigen Dosierung die renale Perfusion steigert. Diese Wirkung soll einerseits über direkte Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, aber auch über eine Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands vermittelt werden. Der Effekt der Dopamingabe blieb jedoch weit hinter den Erwartungen zurück. In klinischen und experimentellen Studien zu diesem Thema konnte kein signifikanter Schutz vor der Entwicklung einer ANS nachgewiesen werden. Lediglich eine Steigerung des UZV bei einer oligurisch verlaufenden ANS gilt als erwiesen (Friedrich et al. 2005; Bellomo et al. 2000).

In kritischen Kreislaufsituationen muss bei Intensivpatienten weiterhin oft auf Katecholamine zurückgegriffen werden. Die Aufrechterhaltung einer zentralen Perfusion scheint aber mit dem Risiko der Unterversorgung von weniger zentralen Organsystemen, wie den Nieren, erkauf zu sein. Aus diesem Grund muss bei einer extensiven Katecholamintherapie - auch bei ausreichenden mittleren arteriellen Druckwerten - an eine erhöhte Gefährdung der Nieren gedacht werden (Richer et al. 1996).

Das am häufigsten verwendete Medikament zur Verbesserung der Diurese bei Intensivpatienten ist das Schleifendiuretikum *Furosemid* (Bagshaw et al. 2007 a). Das Medikament hemmt das NKCC an der apikalen Membran des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife und bewirkt dadurch eine Verringerung der Natrium- und Wasserrückresorption (Vgl. Kapitel 2.1.3, Seite 6). Der Effekt der Schleifendiuretika hängt wegen dieses nachgeschalteten Angriffspunktes vom glomerulär filtrierten Volumen ab. Ein direkter Einfluss auf anatomisch vorgeschaltete Probleme, wie etwa einer Filtrationsbarriere oder dem Einfluss einer toxischen Noxe an proximal von ihm gelegenen Tubulusabschnitten, kann aus diesem Grund kaum stattfinden.

Der Einsatz von Schleifendiuretika erfolgt unter der Annahme, dass es durch deren Gabe zu einem Anstoßen der Diurese kommt. Von einem ausreichenden Urinfluss erhofft man sich einen Spüleffekt, durch den etwa apoptotisches oder nekrotisches Tubulusepithel aus den Harnwegen entfernt und eine Tubulusobstruktion so behoben würde. Ausgehend von der Beobachtung, dass oligurische Verlaufsformen einer ANS mit einer deutlich schlechteren Prognose als nicht-oligurische Verläufe einhergehen, wird in der Intensivtherapie häufig versucht, ein möglichst hohes UZV zu etablieren bzw. den Patienten mittels Schleifendiuretikagabe aus einer Anurie herauszuführen (Brivet et al. 1996; Liaño et al. 1998). Der Einsatz der Medikamente erfolgt dabei in uneinheitlichen Dosierungen und nach den verschiedensten Schemata (Bagshaw et al. 2007 a; Uchino et al. 2004). Ein weiterer Ansatz zur protektiven Verwendung von Schleifendiuretika im perioperativen Umfeld ergibt sich aus der Eigenschaft der Medikamentengruppe den renalen Sauerstoffverbrauch zu senken. Denn mit dem NKCC wird ein wesentlicher Verbraucher im Nierenparenchym ausgeschaltet. Einige Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass hierdurch die besonders ischämieempfindlichen, im Nierenmark liegenden Anteile der distalen Tubuli in einem gewissen Umfang vor einem Schaden geschützt werden (Brezis et al. 1984). Auch bei Intensivpatienten konnte diese Senkung des parenchymalen Sauerstoffverbrauchs nachgewiesen werden (Swärd et al. 2005).

Wahrscheinlich durch die Hemmung des Enzyms Prostaglandindehydrogenase hat *Furosemid* zudem die Eigenschaft den renalen Gefäßwiderstand zu senken und dadurch den RBF zu erhöhen, woraus sich theoretisch ein weiterer Vorteil der *Furosemid*-Gabe ergibt (Ludens et al. 1968).

Aus dem Zusammenspiel zwischen angenommenem renoprotektiven Effekt, der guten Steuerbarkeit beim Ausgleichen von Flüssigkeitsbilanz und Elektrolytschwankungen, sowie der Volumentherapie resultiert wohl der nahezu selbstverständliche Einsatz der Schleifendiuretika in der heutigen Intensivmedizin. Ein tatsächlich schützender oder gar therapeutischer Effekt in Bezug auf eine Nierenschädigung konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden.

Lassnigg et al. konnten in ihrer randomisierten, doppelblind angelegten Studie aus dem Jahr 2000 keinerlei positive Auswirkungen einer kontinuierlichen intra- und postoperativen *Furosemid*-Gabe bei nierengesunden Patienten, die sich einer elektiven Herzoperation unterzogen, nachweisen. Sie definierten dabei „nierengesund“ mit einem initialen sCr von unter 2 mg/dl und verglichen die *Furosemid*-Gabe nicht nur mit einem NaCl-Placebo, sondern ebenfalls gegen die kontinuierliche Gabe von Dopamin in der besprochenen niedrigen „Nierendosis“. Für keines der Medikamente konnte ein signifikant protektiver Effekt nachgewiesen werden. In der *Furosemid*-Gruppe kam es sogar häufiger zu Einschränkungen der Nierenfunktion. Diese Ergebnisse decken sich mit früheren Erkenntnissen, nach denen auch bei einem bereits manifesten Nierenschaden kein therapeutischer oder prognostischer Effekt von einer *Furosemid*-Gabe zu erwarten ist (Lassnigg et al. 2000; Shilliday et al. 1997). In weiteren Studien wurde der Einfluss von Schleifendiuretika auf die Notwendigkeit der Anwendung einer RRT bei in der ANS befindlichen Patienten, die Krankenhaussterblichkeit und die Krankenhausliegedauer thematisiert. Für keinen der genannten Punkte ist ein signifikanter Vorteil durch die Gabe von Schleifendiuretika gesichert. Allerdings häuft sich mit ihrer Gabe das Auftreten othotoxischer Komplikationen, wie Tinnitus oder transients Taubheit (Ho und Sheridan 2006; Kellum 1997).

Weiterhin einen festen Platz haben die Schleifendiuretika in der Therapie des arteriellen Hypertonus sowie der chronischen und akut dekompensierten Herzinsuffizienz (Muth et al. 2006). Im Zusammenspiel mit osmotischen Diuretika und Volumengabe haben sie zudem einen nachgewiesenen Nutzen in der Prävention einer kontrastmittelinduzierten ANS (Solomon et al. 1994).

Verschlechtert sich die Nierenfunktion trotz allgemeiner und medikamentöser Therapieversuche weiterhin, ist die Anwendung der Nierenersatztherapie (RRT) angezeigt. Indikationen für deren Einsatz sind eine fortschreitende Azotämie, eine nicht kontrollierbare Hyperkaliämie, das Vorliegen einer metabolischen Azidose mit dauerhaft niedrigen pH-Werten, die Entwicklung eines Lungenödems bzw. von Pleuraergüssen, als Folge einer Volumenüberladung, und urämische Komplikationen, wie die urämiebedingte Enzephalopathie oder die urämische Pericarditis mit der Gefahr einer Perikardtamponade (Palevsky 2008; Burchardi et al. 2007).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der RRT bei Patienten aller AKIN-Klassen erfolgt. Darin äußert sich das Fehlen anerkannter Kriterien für den Beginn, die Dauer und die Intensität des Nierenersatzverfahrens (Ostermann und Chang 2007; Hoste et al. 2006).

Verschiedene Verfahren zur Etablierung einer RRT stehen in der Intensivmedizin zur Verfügung. Grundsätzlich zu unterscheiden ist hierbei zwischen der Hämodialyse und der Hämofiltration. Mit der Hämodiafiltration existiert aber auch eine Kombination aus beiden Verfahren. Die Anwendung der RRT kann dabei jeweils kontinuierlich oder intermittierend erfolgen. Bisher konnte für kein Vorgehen ein klarer Vorteil in Bezug auf die Prognose der ANS festgestellt werden. In ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2002 fanden Kellum et al. jedoch Hinweise dafür, dass die kontinuierlichen Verfahren im Hinblick auf die Mortalität überlegen sein könnten (Kellum et al. 2002). In neueren Daten spiegelt sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren wider (Lins et al. 2009). Ein einheitliches Vorgehen existiert, mangels evidenzbasierten Empfehlungen, derzeit nicht. Je nach Überzeugung des behandelnden Arztes und der apparativen und personellen Ausstattung der Intensivstation wird ein kontinuierliches oder intermittierendes Verfahren eingesetzt (Overberger et al. 2007).

2.4.6 Prognose der ANS nach Herzoperationen

Primär stellt die ANS, bis hin zum völligen Verlust der Nierenfunktionen mit Nutzung der RRT, ein reversibles Krankheitsbild dar. Prinzipiell kann eine Regeneration der Tubulusepithelien erfolgen. Diese geht von nicht geschädigten Zellen im Nierenparenchym aus und ist die Grundlage für eine Erholung der Nierenfunktion. Limitiert wird dieser Prozess vom Ausmaß der Gewebeschädigung. Die Phase der eingeschränkten bzw. erloschenen renalen Funktion hat zunächst jedoch entscheidenden Einfluss auf die unmittelbare Prognose auf der postoperativen Intensivstation.

Das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine hat negative Auswirkungen auf die Prognose der Patienten. Wie bereits beschrieben, sind etwa vier Prozent aller Patienten, die in Deutschland an der HLM operiert werden, von einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit bedroht (vgl. Kapitel 2.4.1, Seite 18). Dies sind bei 70.000 durchgeführten Eingriffen etwa 2.800 Patienten. Im Dunkeln bleibt dabei die Anzahl der Patienten mit einer milden oder moderaten ANS im Sinne der AKIN-Klassen 1 und 2 (Mangano CM et al. 1998; Kuitunen et al. 2006; Mohr et al. 2005).

Ostermann und Chang beschreiben in ihrer insgesamt 41.972 Patienten einschließenden Multicenter-Studie aus 2007 die RIFLE-Klassen „*risk*“, „*injury*“ und „*failure*“ als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Klinikmortalität. Im Einzelnen betrug sie für RIFLE-R, RIFLE-I und RIFLE-F 20,9 %, 45,6 % und 56,8 %. Patienten ohne ANS hatten zum Vergleich eine Krankenhausmortalitätsrate von 8,4 %. Die Studie schloss 8.559 Patienten nach koronararteriellen Bypass- und/oder Herzklappenoperationen mit ein. Eine einzelne Betrachtung dieser Subgruppe

fand allerdings nicht statt (Ostermann und Chang 2007). Auch eine Betrachtung über die Prognose der mit RRT behandelten Patienten war nicht Bestandteil der Arbeit.

Im Gegensatz dazu untersuchten Morgera et al. (2002) kurz-, mittel- und langfristige Prognosen der RRT-abhängigen Nierenfunktionseinschränkung. Sie betrachteten die Daten von 979 Intensivpatienten einer deutschen Universitätsklinik, die mittels RRT behandelt wurden. In dieser Population betrug die Krankenhaussterblichkeit 69 %. Sie errechneten weiterhin eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 19 % nach einem Jahr, von 16 % nach zwei Jahren und 14 % nach fünf Jahren. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied von kardiochirurgischen Patienten und anderen Subgruppen nachgewiesen werden. Negativ ausgedrückt kann die Prognose von Intensivpatienten nach RRT mit der von fortgeschrittenen Krebserkrankungen verglichen werden. Morgera et al. postulierten jedoch eine positivere Sicht. Nach ihren Ergebnissen überleben 77 % der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten die ersten sechs Monate zu Hause. 89 % der Patienten aus dieser Gruppe überleben danach weitere sechs Monate. Eine fünfzigprozentige Überlebenswahrscheinlichkeit wird demnach erst nach etwa fünf Jahren erreicht (Morgera et al. 2002). Frappierend hoch bleibt aber die Krankenhaussterblichkeit nach RRT. Die genannten Daten decken sich mit anderen Untersuchungen, auch im Bereich der Herzchirurgie. Die Mortalitätsangaben bewegen sich zwischen 58 % und den genannten 69 % (Leacche et al. 2006; Landoni et al. 2006; Metnitz et al. 2002). Wirtschaftlich stellt die Versorgung dieser Patienten ebenfalls eine enorme Herausforderung dar, werden durch sie doch viele strukturelle und personelle Ressourcen gebunden und hohe Versorgungskosten verursacht (Korkeila et al. 2000; Hamel et al. 1997).

2.4.7 Risikostratifizierung – Der gefährdete Patient

Die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen ANS in der Herzchirurgie stellt einen der Schwerpunkte der klinischen Forschung dar. Viele Studien widmeten sich diesem Thema. Mit der Zielsetzung, besonders gefährdete Patienten zu identifizieren und sie einer optimalen Versorgung zuzuführen, Indikationen für chirurgische Interventionen genau abwägen zu können, aber auch um Klinikressourcen optimal ausnutzen zu können und eine Qualitätskontrolle der eigenen Arbeit zu ermöglichen, wurden potentielle Risikofaktoren, meist mittels Regressionsanalysen, auf ihre Relevanz bei der Entstehung der ANS überprüft und von einigen Autoren auch ihr Einfluss auf die Mortalität dargelegt.

Im Verlauf dieser Forschungsbemühungen gelang es, eine Vielzahl von unabhängigen Risikofaktoren zu isolieren. Diese werden von den meisten Autoren anhand dreier Phasen beschrieben, die dem zeitlichen Ablauf des stationären Aufenthaltes des Patienten entsprechen (vgl. Tabelle 3). Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Identifikation von Risikofaktoren in der präoperativen Phase. Hier ist, zumindest bei elektiven Eingriffen, ein nochmaliges Abwägen der Operationsindikation bzw. ein Anpassen des Vorgehens an den Zustand des Patienten noch mög-

lich. Zudem ist es für die weiterbetreuenden Abteilungen von Vorteil, im Wissen um die renale Gefährdung eines Patienten, entsprechende Vorbereitungen treffen zu können und diesen nach der Übernahme aus dem Operationssaal fokussiert zu versorgen.

<u>Präoperativ:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - fortschreitendes Alter ^{**#§♣♣♣†} - weibliches Geschlecht [♥] - hoher BMI [*] - Diabetes mellitus (oral oder mit Insulin eingestellt) ^{*##§\$#♣♣†} - präoperative Hyperglykämie [¥] - arterieller Hypertonus (mit medikamentöser Therapie) ^{£♦} - COPD ^{£†} - (p)AVK [£] - Carotisstenose [*] - Herzinsuffizienz (z.B. LVEF < 35 % oder > NYHA III/IV) ^{*##§\$#♣♣†} - Herzkatheteruntersuchung < 72 h vor Operation [◇] - Kontrastmittelgabe < 48 h vor Operation [☼] - Vormedikation mit Diuretika [♣] - herzchirurgische Voroperation ^{§£¥†} - bestehende Niereninsuffizienz (sCr↑, GFR↓, oder CrCl↓) ^{*§£¥#♣♣♣♣†} - schlechter Allgemeinzustand (ASA-Klasse > 3) [☼] - präoperative IABP-Anlage - aktive Endokarditis [☼] - frischer Myokardinfarkt (innerhalb 3 Wochen prä-OP) [†] - hoher EuroSCORE (siehe unten) ^{#♣}
<u>Intraoperativ:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Kombinationseingriff (z.B. ACB + AKE) ^{§£#♣☼†} - nicht-elektive Operation / Notfalleingriff ^{#§#♣♣♣} - prolongierte Perfusionsdauer HLM ^{*#§♣♣} - niedriger Perfusionsdruck an der HLM (z.B. MAD < 50 für 30 min.) [♣] - niedriges UZV an der HLM [♣] - IABP-Einsatz ^{£♣}
<u>Postoperativ:</u>	<ul style="list-style-type: none"> - verzögerte Extubation [#] - Hypotension (z.B. systolischer RR < 90 mmHG für 1 h) [♣] - Low-Output-Syndrom [☼] - hoher Noradrenalin-Bedarf [♣] - hoher Blutverlust [☼]

Tabelle 3 – In der Literatur beschriebene, unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Nierenfunktionsstörung ([*] Conlon et al. 1999; [#] Doddakula et al. 2007; [§] Wijeyesundera et al. 2006; [£] Chertow et al. 1997; [¥] Mangano CM et al. 1998; [♣] Wang et al. 2003; [♣] Suen et al. 1998; [♣] Lombardi und Ferreiro 2008; [♣] Zanardo et al. 1994; [♥] Thakar et al. 2003; [♣] Weerasinghe et al. 2001; [☼] Provenchère et al. 2003; [†] Mehta et al. 2006; [◇] Del Duca et al. 2007)

Als Hilfsmittel für die Identifizierung renal gefährdeter Patienten hat sich, wie in vielen anderen klinischen Bereichen auch, die Nutzung von Scoring-Systemen durchgesetzt. Derartige Systeme beruhen auf Erkenntnissen über signifikante und unabhängige Risikofaktoren für das jeweilige Krankheitsbild. Durch statistische Gewichtung der Einflussfaktoren wird es möglich, einen additiven Risikoscore zu entwickeln und so im klinischen Alltag, nach dem Checklistenprinzip, Patienten in Gefährdungsklassen einzuteilen. Für das Vorliegen eines definierten Parameters erhält der Patient Punkte, die, ein valides Scoring-System vorausgesetzt, in ihrer Summe Auskunft über sein individuelles Gefährdungspotential geben.

Zur Abschätzung der Gefahr, eine ANS nach Herzoperationen zu erleiden, hat sich unter anderen der so genannte EuroSCORE etabliert. Das Akronym steht für „*European system for cardiac operative risk evaluation*“ (Nashef et al. 1999). Ursprünglich entwickelt um die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen vorherzusagen, wurde er im Rahmen der Suche nach unabhängigen Risikofaktoren für eine renale Funktionseinschränkung als ebensolcher identifiziert (Doddakula et al. 2007; Lombardi und Ferreiro 2008).

Parameter	Bedingung	Wertigkeit im EuroSCORE
<u>Alter:</u>	Bis 60 Jahre 61 – 65 Jahre 66 – 70 Jahre 71 – 75 Jahre 76 – 80 Jahre 81 – 85 Jahre 86 – 90 Jahre	0 1 2 3 4 5 6
<u>Geschlecht:</u>	Männlich Weiblich	0 1
<u>Chronische Lungenerkrankung:</u>	COPD oder Nutzung von inhalativen Bronchodilatoren bzw. Steroiden über längeren Zeitraum	1
<u>Extrakardiale Arterienerkrankung:</u>	Claudicatio intermittens, ACI-Stenose* > 50 %, vorangegangene oder indizierte OP an Aorta, Arterien der unteren Extremität oder der Carotiden (*Stenose der A. carotis interna [ACI])	2 (bei Vorliegen von mindestens einem der genannten Umstände)
<u>Neurologische Erkrankungen:</u>	Erkrankungen, die die Fortbewegung im Alltag einschränken	2
<u>Niereninsuffizienz:</u>	Präoperativer sCr > 200 µmol/l (2,273 mg/dl)	2
<u>Re-Operation:</u>	Vorangegangene Perikarderöffnung	3
<u>Akute Endokarditis:</u>	Mit andauernder Antibiotikatherapie	3
<u>Präoperativ Intensivpatient:</u>	Z.n. mechanischer Reanimation, Beatmung, präoperativer IABP-Einsatz, präoperative Katecholaminpflichtigkeit, Nierenversagen, Oligurie < 10 ml/h, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie	3 (bei Vorliegen von mindestens einem der genannten Umstände)
<u>Instabile Angina pectoris:</u>	Nitroglycerin-Perfusor bis Narkoseeinleitung	2

(Fortsetzung von Seite 36) Parameter	Bedingung	Wertigkeit im EuroSCORE
<u>Eingeschränkte LVEF:</u>	> 50 % 30 – 50 % < 30 %	0 1 3
<u>Frischer Myokardinfarkt:</u>	STEMI / NSTEMI in den letzten 90 Tagen	2
<u>Pulmonaler Hypertonus:</u>	Systolischer Druck A. pulmonalis > 60 mmHG	2
<u>Notfallindikation:</u>	OP sofort oder vor Beginn des nächsten Werk-tages	2
<u>Kombinationseingriff:</u>	Kein isolierter ACB-Eingriff	2
<u>Thorakaler Aorteneingriff:</u>	OP an der Aorta thoracalis	3
<u>Postinfarkt VSD:</u>	Ventrikelseptumdefekt (VSD) nach Myokardinfarkt	4

Tabelle 4 – Der additive EuroSCORE. Die Summe spiegelt das individuelle Mortalitätsrisiko für den Patienten wieder: niedriges Risiko 1 – 2 Punkte; mittleres Risiko 3 – 5 Punkte und hohes Risiko > 6 Punkte (Nashef et al. 1999, Seite 11).

Der EuroSCORE findet verbreitet klinische Anwendung bei der präoperativen Identifizierung renal gefährdeter Patienten, dient aber weiterhin auch seiner ursprünglichen Aufgabe, nämlich die Mortalität nach Herzoperationen vorherzusagen. Grundlage der Erstellung des EuroSCOREs war die Analyse der Daten von fast 20.000 kardiochirurgischen Patienten. In der Folge entstand daraus der additive EuroSCORE, dessen Validität in Bezug auf die Vorhersagekraft der Mortalität in großen Studien belegt werden konnte (Roques et al. 1999; Nashef et al. 1999; Roques et al. 2000; Nashef et al. 2002; Kawachi et al. 2002).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Wertigkeit der, im additiven EuroSCORE enthaltenen, Parameter. Demnach besteht bei einer Summe von über sechs Punkten ein hohes Risiko dafür, in der unmittelbaren Folge des Eingriffs zu versterben. Patienten mit einer Summe von drei bis fünf Punkten haben ein mittleres und solche mit nur ein oder zwei Punkten ein niedriges Mortalitätsrisiko (Nashef et al. 1999).

Eine Weiterentwicklung des additiven EuroSCOREs stellt die Verwendung der logistischen Regression der ermittelten Punktesumme dar. Mittels einer komplexen mathematischen Formel soll eine prozentuale Abschätzung der Mortalität in der Herzchirurgie ermöglicht werden. Den Parametern wird in der Formel ein Regressionskoeffizient zugeordnet, der sich aus der Betrachtung der ursprünglichen Studienpopulation bei der EuroSCORE-Erstellung, wie sie 1999 von Nashef et al. veröffentlicht wurde, ergibt (Roques et al. 2003).

3 Material und Methoden

3.1 Studienbeschreibung

In einer retrospektiven, anonymisierten Datenerhebung wurden 1.560 Patienten betrachtet, die sich über den Zeitraum vom Januar 2004 bis zum Februar 2006 einer herzchirurgischen Operation in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) unterzogen. Die untersuchten Parameter wurden anhand der elektronischen und der archivierten Patientenakten erhoben. Es wurden insgesamt 42 Parameter betrachtet, davon 27 aus dem präoperativen, acht aus dem intraoperativen und sieben aus dem postoperativen Zeitraum. Für jeden der Parameter erfolgte eine statistische Auswertung, wie sie in den folgenden Kapiteln beschrieben ist. Die Definition der ANS erfolgte nach der AKIN-Klassifikation. Hierfür wurden sowohl sCr als auch das UZV herangezogen.

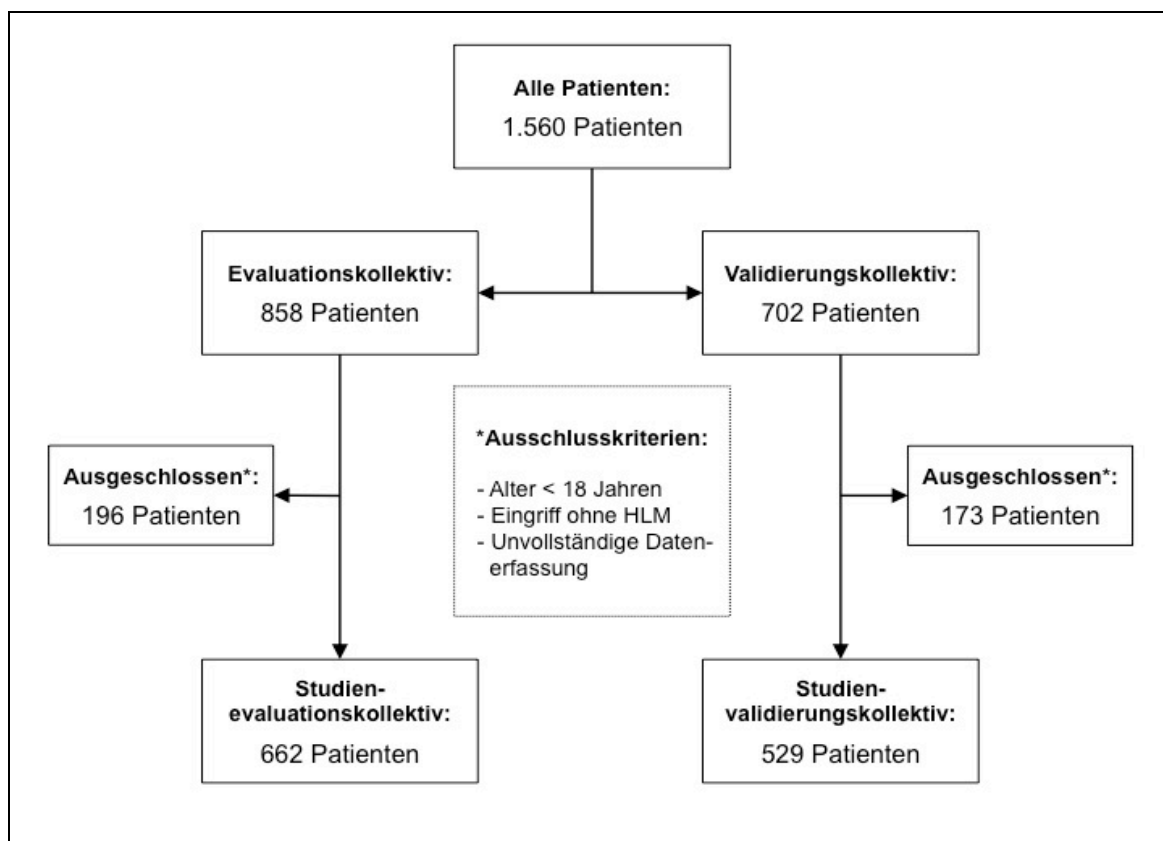


Abbildung 3 – Darstellung der Studienkollektive mit den Ausschlusskriterien.

Die Daten von 858 Patienten, die von Januar 2004 bis Januar 2005 behandelt wurden, sind dem Evaluationskollektiv zugeordnet worden. Mittels statistischer Verfahren wurde überprüft, für welche Faktoren ein signifikanter und unabhängiger Einfluss für das Auftreten einer ANS gezeigt werden kann. Aus denjenigen Parametern, für die ein unabhängiger Einfluss gezeigt werden konnte, wurden drei verschiedene Scores entwickelt: *Score 1* (basierend auf präoperativen Parametern), *Score 2* (basierend auf prä- und intraoperativen Parametern) und *Score 3* (basierend auf prä-, intra- und postoperativen Parametern).

Die prognostische Aussagekraft der drei Scores für das Auftreten einer ANS wurde anhand eines Validierungskollektivs ermittelt, das sich aus den Datensätzen der 702 Patienten zusammensetzt, die von Februar 2005 bis April 2006 operiert wurden. Der prognostische Wert des jeweiligen Scores wurde anhand von Spezifität und Sensitivität ermittelt und die Scores miteinander verglichen.

Für die Studienpopulation wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Patientenalter unter 18 Jahre zum Zeitpunkt des Eingriffs
- Kardiochirurgischer Eingriff ohne Nutzung der HLM
- Inkomplette Datenerfassung der Zielparameter in den Datenquellen.

Eine in gleicher Sitzung durchgeführte Thrombendarterektomie der A. carotis interna (ACI-TEA) führte nicht zum Ausschluss aus der Studie.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Elektronische Patientenakte

Aus dem elektronischen Dokumentationssystem der Kardiotechnik (*classic G/IS*, Eigenentwicklung der Universitätsmedizin Göttingen, weitere Erläuterungen siehe unten) wurden die Namen, Patienten- und Fallnummern der Patienten abgefragt, die zwischen Januar 2004 und April 2006 an der Herz-Lungen-Maschine operiert worden sind.

Anhand dieser Daten konnte mit Hilfe des elektronischen Patienten- und Befunddokumentationssystems der UMG, genannt *Ixserv* (Ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland), der stationäre Aufenthalt der Patienten vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Verlassen der operativen Intensivstation bzw. dem Zeitpunkt des Versterbens nachvollzogen werden. Neben den genannten Zeitpunkten können im *Ixserv* auch Laborbefunde eingesehen und anhand definierter Zeitpunkte abgefragt werden.

Intraoperativ erfolgte, neben der papierbasierten Dokumentation im Narkose- und Operationsprotokoll (vgl. Kapitel 3.2.2, Seite 40), eine elektronische Dokumentation des Operationsver-

laufs durch den Kardiotechniker mittels *classic G/IS*, wodurch Prozedurzeiten, wie OP-Dauer oder Aortenklemmzeit, nachvollzogen und ebenfalls elektronisch abgefragt werden konnten. Üblicherweise erfolgte zusätzlich zur elektronischen Datenerfassung ein Papierausdruck des Perfusionsprotokolls zur weiteren Nutzung auf der Intensivstation.

Nach der Übernahme des Patienten auf die operative Intensivstation wurden die Patientendaten in das *G/IS*, dem Göttinger Informationssystem für Intensivmedizin und OP, eingepflegt. Im Sinne eines Patientendatenmanagementsystems erfolgte die gesamte weitere Dokumentation bis zur Verlegung von der Intensivstation mit Hilfe des *G/IS*. Hieraus ließen sich, neben Verlaufsparemtern, täglichen Therapieplänen, ärztlichen Befunden und Komplikationen, auch Laborparameter abfragen. Zur Dokumentation der Patientenversorgung im *G/IS* war im Studienzeitraum jeder Bettenplatz auf der Intensivstation mit einem Rechner ausgestattet. Zusätzlich erfolgte eine papierbasierte Dokumentation anhand täglich ausgedruckter Therapiepläne und Fieberkurven, die später in der Krankenakte des Patienten verblieben (Rathgeber et al. 1998).

3.2.2 Archivierte Patientenakte

Ein Teil der Zielparameter lies sich nicht aus elektronischen Datenquellen abfragen, so dass hierfür analoge Quellen herangezogen werden mussten. Die betreffenden Krankenakten wurden aus dem Archiv der UMG angefordert, so dass die Daten manuell erhoben werden konnten. Dokumente von Bedeutung waren hierfür:

- Anamnese- und Untersuchungsbogen der aufnehmenden Abteilung
- Arzt- bzw. Verlegungsbrief der zuweisenden Klinik
- Rettungsdienstprotokoll
- Herzkatheterbefund
- Echokardiographiebefund
- Befunde weiterer apparativer Untersuchungen (z.B. Lungenfunktionstest)
- Narkoseprotokoll
- Operationsprotokoll
- Perfusionsprotokoll
- Therapiepläne der operativen Intensivstation
- Entlassungs- bzw. Verlegungsbrief
- Todesbescheinigung.

3.2.3 Datenzusammenführung und Pseudonymisierung

Die Abfrage der Zielparameter aus den elektronischen Datenquellen erfolgte mit Unterstützung der Abteilung für Informationstechnologie der UMG. Den Mitarbeitern wurden *Excel*-Tabellen (*Excel 2003*, Microsoft, Redmond, USA) mit den Patienten- und Fallnummern sowie den für die Abfrage der Zielparameter benötigten Daten zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse der Datenabfragen wurden ebenfalls in Form von *Excel*-Tabellen weitergegeben.

Mit Hilfe einer, im *Microsoft Access* (*Access 2003*, Microsoft, Redmond, USA) erstellten, Maske erfolgte die Erfassung der Zielparameter aus den archivierten Krankenakten. Die Datensätze wurden auf diese Weise digitalisiert. Nach Abschluss der Datenerhebung wurde die *Access*-Datenbank ebenfalls in eine *Excel*-Tabelle exportiert.

Die einzelnen *Excel*-Tabellen wurden zu einem endgültigen Datensatz zusammengeführt, in dem alle Zielparameter in doppelt pseudonymisierter Form vorliegen. Hierfür wurde jedem Patienten eine zunächst laufende Nummer und dann jeder laufenden Nummer eine Zufallsnummer zugeordnet. Die Zuordnung der Patienten bleibt durch einen separat und überwacht aufbewahrten Studienordner nachvollziehbar.

3.2.4 Votum der Ethikkommission

Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit abgeschlossenen Krankheitsverläufen und alle Datensätze wurden doppelt pseudonymisiert. Nach den geltenden Bestimmungen der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen war hierfür kein Votum des Gremiums notwendig. Unter der Antragsnummer *DOK_10_2011* erfolgte eine Anfrage an die Ethikkommission. Das Gremium bestätigte die Unbedenklichkeit des beschriebenen Vorgehens.

3.3 Zielparameter für die Scores

Im Folgenden werden die Parameter aufgeführt und teilweise ausführlicher Besprochen, die in die statistische Auswertung einfließen und so die Grundlage für die Scores bildete.

3.3.1 Präoperative Zielparameter

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die erhobenen Zielparameter im präoperativen Bereich.

Zielparameter	Bedingung	Datenquelle
<u>Personenbezogene Daten:</u>		
Geschlecht	Männlich / weiblich	Ixserv
Alter	Patientenalter in Jahren	Ixserv
BMI	body mass index (kg/m ²)	GISI
<u>Vorerkrankungen:</u>		
Diabetes mellitus	Diagnose in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen	Krankenakten / GISI
Arterielle Hypertonie	Diagnose in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen	Krankenakten / GISI
EuroSCORE	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
Katecholamine prä-OP	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
IABP prä-OP	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
Kardiochirurgische Vor-OP	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
COPD	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
(p)AVK	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
ACI-Stenose	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
Aktive Endokarditis	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
Akuter Myokardinfarkt	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
Pulmonaler Hypertonus	Vgl. Kapitel 3.3.2	Krankenakten / GISI
<u>Herzkatheter (HK) und Echokardiographie:</u>		
Dauer HK bis OP	Zeitraum zwischen HK und Operation	Herzkatheterbefund
<u>Vormedikation (VM):</u>		
Schleifendiuretika	Diuretika vom Furosemid-Typ in der VM?	Krankenakten
ACE-Hemmstoffe	Hemmstoffe des ACE in der VM?	Krankenakten
AT-II-Rezeptorantagonisten	Sartane in der VM?	Krankenakten
α2-Rezeptoragonisten	Imidazoline in der VM?	Krankenakten
β-Blocker	β-Rezeptorantagonisten in der VM?	Krankenakten
ASS	Acetylsalicylsäure in der VM?	Krankenakten
Clopidogrel	Clopidogrel in der VM?	Krankenakten
<u>Laborwerte:</u>		
Serum-Kreatinin (sCr)	sCr-Wert (mg/dl) prä-OP	Ixserv
Hämoglobin (Hb)	Hämoglobinwert (g/l) prä-OP	Ixserv

(Fortsetzung von Seite 42) Zielparameter	Bedingung	Datenquelle
<u>OP-Dringlichkeit:</u> Notfall	Notfalleingriff	Krankenakten / GISI
<u>OP-Art:</u> Kombinationseingriff	ACB und Herzklappenchirurgie	Classic GISI

Tabelle 5 – Zielparameter aus dem präoperativen Zeitraum.

3.3.2 Präoperative Zielparameter im EuroSCORE

Für die retrospektive Ermittlung des EuroSCORE-Wertes war es notwendig eine Reihe weiterer Parameter zu erfassen, die in Tabelle 5 (oben) unter dem Begriff „EuroSCORE“ zusammengefasst sind. Sinn und Prinzip des Scoring-Systems wurden im Kapitel 2.4.7 erläutert. Hier findet sich ebenfalls eine Tabelle mit einer ausführlicheren Darstellung der Parameter, wie sie auch für die vorliegende Arbeit erhoben wurden. Modifikationen und Datenquellen für die Zielparameter im Score werden in Tabelle 6 (unten) dargestellt.

Neben ihrem Nutzen zur Ermittlung des Punktwertes im EuroSCORE dienen einige Parameter auch als eigenständige präoperative Zielparameter.

Parameter im EuroSCORE	Modifikation	Datenquelle
Chronische Lungen- erkrankung: - COPD - Dosieraerosole	Diagnose in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen Inhalative Bronchodilatoren oder Steroide in der Vormedikation	Krankenakten Krankenakten
Extrakardiale Arteriener- krankungen: - Claudicatio intermittens - ACI-Stenose - (p)AVK	Diagnose in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen Stenose einer A. carotis interna > 50 % Diagnose in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen > Stadium IIa oder Z.n. bzw. geplante OP an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden (hier auch Kombinations- eingriff mit ACI-TEA)	Krankenakten Neurodopplerbefund Krankenakten
Neurologische Erkrankung:	Folgende Diagnosen in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen: - Morbus Parkinson (mit Medikation) - Cerebrale Ischämie mit Residuen - Bettlägerigkeit als Folge einer neurologischen Diagnose	Krankenakten
Niereninsuffizienz:	Keine	Ixserv

(Fortsetzung von Seite 43) Parameter im EuroSCORE	Modifikation	Datenquelle
Kardiochirurgische Vor-OP:	Keine	Krankenakten / GISI
Aktive Endokarditis:	Keine	Krankenakten
Präoperativ Intensivpatient: - Z.n. Reanimation - Beatmung - IABP prä-OP - Katecholaminpflichtig - Nierenversagen - Oligurie < 10 ml/h - Kammertachykardie - Kammerflimmern - Asystolie	Reanimation als Aufnahmegrund bzw. Reanimation zwischen Aufnahme und Narkoseeinleitung Patient vor Narkoseeinleitung beatmet IABP-Einlage vor Narkoseeinleitung Katecholamingabe vor Narkoseeinleitung Diagnose in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen Diagnose „Anurie“ oder terminales Nierenversagen in Arztbriefen oder Aufnahmebogen ... als Aufnahmegrund bzw. Auftreten zwischen Aufnahme und Narkoseeinleitung ... als Aufnahmegrund bzw. Auftreten zwischen Aufnahme und Narkoseeinleitung ... als Aufnahmegrund bzw. Auftreten zwischen Aufnahme und Narkoseeinleitung	Krankenakten Krankenakten Krankenakten Krankenakten Krankenakten Krankenakten Krankenakten Krankenakten
Instabile Angina pectoris:	Keine	Krankenakten / GISI
Eingeschränkte LVEF:	LVEF >60 % (0); LVEF 41-60 % (1); LVEF 21-40 % (2) LVEF <20 % (3) (aktuellste Angabe)	HK-/TEE-/TTE-Befund
Frischer Myokardinfarkt:	Keine	Krankenakten
Pulmonaler Hypertonus:	Diagnose in Arztbriefen bzw. Aufnahmebogen ab mittlerem Schweregrad bzw. PAPsys im HK > 60 mmHG	Krankenakten / HK-Befund
Postinfarkt VSD:	Keine	HK-/TEE-/TTE-Befund

Tabelle 6 – Aufstellung der Parameter, die für den EuroSCORE erhoben wurden, sowie deren Modifikation für die vorliegende Studie. Parameter, die neben ihrer Rolle im Score auch als eigenständige Parameter in die statistische Auswertung eingingen, sind hervorgehoben (nach Nashef et al. 1999, Seite 11).

3.3.3 Intraoperative Zielparameter

Tabelle 7 gibt einen Überblick über erhobene Parameter im intraoperativen Bereich.

Zielparameter	Bedingung	Datenquelle
<u>Prozedurzeiten:</u> OP-Dauer Aortenklemmzeit	Schnitt-/Nahtzeit Kumulative Aortenklemmzeit in Minuten	Classic GISI Classic GISI
<u>HLM-Details:</u> Antrieb der HLM	Zentrifugal- oder Rollerpumpe	Classic GISI
Kardioplegie Hämofiltration intraoperativ	Blut- oder Bretschneiderkardioplegie Hämofiltration an der HLM Ja/Nein	Classic GISI Classic GISI
<u>Flüssigkeits- und Transfusionsmanagement:</u> Anzahl VEL intra-OP Anzahl Kolloide intra-OP EK intraoperativ	Gabe von Vollelektrolytlösung intraoperativ Gabe von kolloidalen Lösungen intraoperativ Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK)	Narkoseprotokoll Narkoseprotokoll Narkoseprotokoll

Tabelle 7 – Zielparameter aus dem intraoperativen Zeitraum.

3.3.4 Postoperative Zielparameter

Tabelle 8 gibt einen Überblick über erhobene Parameter im postoperativen Bereich.

Zielparameter	Bedingung	Datenquelle
<u>Komplikationen:</u> Rethorakotomie	Rethorakotomie Ja/Nein	GISI / Krankenakte
<u>Laborwerte:</u> Erster sCr post-OP Peri-OP sCr Anstieg Blutzucker post-OP Maximum Laktat post-OP Erster Hb post-OP	sCr (mg/dl) bei Aufnahme ITS Differenz sCr prä-OP und post-OP Blutglucosewert (mg/dl) bei Aufnahme ITS Höchster Laktatwert (mmol/l) 24 h post-OP Erster Hämoglobinwert (g/l) auf der ITS	Ixserv Ixserv Ixserv Ixserv Ixserv
<u>Transfusionsmanagement:</u> EK 24 h post-OP	Anzahl EK bis 24 h nach Aufnahme ITS	GISI

Tabelle 8 – Zielparameter aus dem postoperativen Zeitraum.

3.4 Erfassen der Nierenschädigung

Das Erfassen der postoperativen ANS erfolgte in Anlehnung an die AKIN-Kriterien. Sowohl der sCr-Verlauf als auch das Urinzeitvolumen flossen für diese Studie in die Einteilung ein. Anhand des führenden der beiden Parameter erfolgte die Zuordnung jedes Patienten in die Gruppe AKI 0, in der keine Nierenschädigung auftrat, oder die Gruppe AKI 1-3, in der eine ANS der Schweregrade 1 bis 3 nach AKIN-Kriterien auftrat.

	Serum-Kreatinin (sCr)	Urinzeitvolumen (UZV)
<u>AKI 0</u>	Keine ANS	Keine ANS
<u>AKI 1</u>	sCr-Anstieg um 0,3 mg/dl oder mehr <u>oder</u> sCr-Anstieg um das 1,5- bis 2fache des Ausgangswertes	UZV < 0,5 ml/kg/h für mehr als sechs Stunden
<u>AKI 2</u>	sCr-Anstieg um das 2- bis 3fache des Ausgangswertes	UZV < 0,5 ml/kg/h für mehr als zwölf Stunden
<u>AKI 3</u>	sCr-Anstieg um mehr als das 3fache des Ausgangswertes <u>oder</u> ein sCr von ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg von wenigstens 0,5 mg/dl <u>oder</u> Beginn einer Nierenersatztherapie (RRT)	UZV < 0,3 ml/kg/h für mehr als 24 Stunden <u>oder</u> Anurie für mehr als zwölf Stunden

Tabelle 9 – AKIN-Klassifikation und Stadieneinteilung nach sCr und UZV (nach Mehta et al. 2007, R31 Seite 4).

3.4.1 Serum-Kreatininverlauf

Der Verlauf des sCr wurde von der Krankenhausaufnahme des Patienten bis maximal zum fünften Tag auf der postoperativen Intensivstation dargestellt. Hierfür wurden Zeitpunkte definiert und jeweils anhand von Patienten- und Fallnummer aus *Ixserv* die Laborwerte elektronisch abgefragt. Als Ausgangs-sCr wurde der letzte zwischen Krankenhausaufnahme und OP-Beginn bestimmte Wert definiert (vgl. Ziffer 1 in Abbildung 4). Um den Verlauf des sCr zu erfassen, wurde mittels elektronischer Abfrage aus *Ixserv* der höchste sCr in den ersten fünf Tagen nach Aufnahme auf der Intensivstation erfasst (vgl. Ziffer 2 in Abbildung 4).

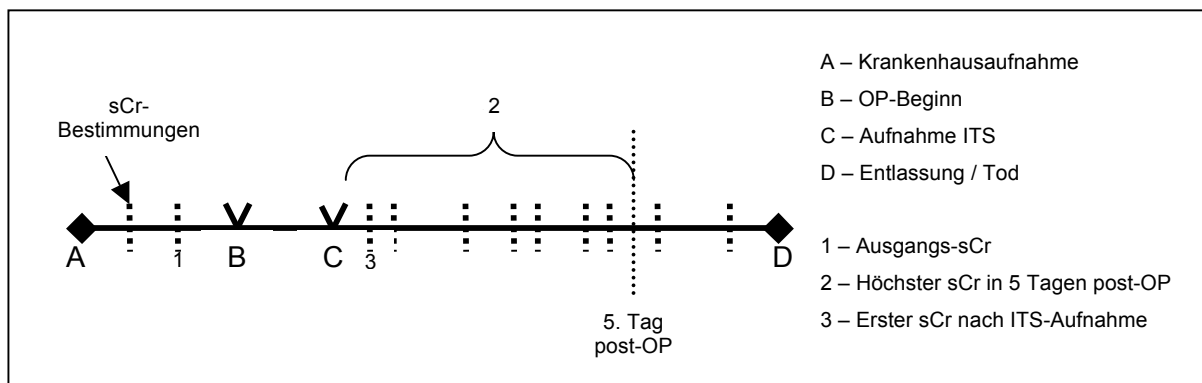


Abbildung 4 – Zeitlicher Verlauf des Krankenhausaufenthalts der Patienten und beispielhafter Zeitpunkte der sCr-Bestimmungen, die für die Studie herangezogen werden konnten.

Um den Fokus auf dem vorausgegangenem kardiochirurgischen Ereignis zu halten, wurden spätere sCr-Werte nicht in die Betrachtung einbezogen. Aus der Differenz der beiden Werte erfolgte die Zuordnung in die Gruppen AKI 0 oder AKI 1-3. Eine Differenzierung der Schweregrade in AKI 1, 2 und 3 ist durch diese Methode möglich. Für die statistische Auswertung der Scores wurden die betroffenen Patienten in der Gruppe AKI 1-3 zusammengefasst.

3.4.2 Urinzeitvolumen

Während des Aufenthalts der Patienten auf der Intensivstation findet eine engmaschige Bilanzierung der Flüssigkeitsein- und ausfuhr statt. Unter anderem wird im *G/IS* in regelmäßigen Zeitabständen die Menge des via Dauerkatheter ausgeschiedenen Urins dokumentiert. Aus diesen Angaben errechnet das Programm die Stundendiurese des Patienten. Es findet im *GIS* allerdings keine Umrechnung des Urinzeitvolumens (UZV) in die für die AKIN-Kriterien verwendete Form ml/kg/h statt. Um die Patienten über diesen Parameter in die Gruppen AKI 0 und AKI 1-3 einteilen zu können, hätten somit für einen Zeitraum von ebenfalls maximal fünf Tagen nach Aufnahme auf der ITS, die im *GIS* hinterlegten Daten entsprechend den Vorgaben der AKIN-Kriterien untersucht werden müssen. Eine retrospektive Betrachtung der Stundendiureseverläufe auf relevante Veränderungen in Zeitabschnitten von sechs Stunden war mit Abfragen aus dem *G/IS* nicht realisierbar, so dass für die Einordnung in die Gruppe AKI 1-3, also das Vorhandensein einer ANS, folgende Zielwerte definiert wurden:

- Oligurie A: Diurese $< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 24 Stunden
- Oligurie B: Diurese $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 24 Stunden.

Traf keines der genannten Kriterien zu, lag, der Betrachtung des UZV nach, keine ANS vor und der Patient wurde der Gruppe AKI 0 zugeteilt. Zum Vergleich dazu sehen die AKIN-Kriterien eine Einordnung in die in Tabelle 9 genannten Schweregrade vor.

Trifft das Kriterium Oligurie A zu, werden damit die AKI-Stadien 1 bis 3 abgebildet. Trifft das Kriterium Oligurie B zu, werden die AKI-Stadien 1 und 2 abgebildet. Eine Differenzierung zwischen den AKI-Stadien 1 und 2 fand über das Kriterium UZV demnach in dieser Studie nicht statt. In beiden Fällen wurden die Patienten der Gruppe AKI 1-3 zugeordnet.

3.5 Statistische Auswertung und Scoreentstehung

Nachdem das Evaluationskollektiv auf das Vorliegen einer ANS untersucht wurde, erfolgte für die in Kapitel 3.3 genannten Zielparameter eine statistische Auswertung und die Entwicklung von Scores zur Prognose einer ANS.

Alle Parameter wurden mittels *Kolmogorov-Smirnov-Test* auf ihre Normalverteilung untersucht. Um die Risikofaktoren hinsichtlich unterschiedlicher Verteilung in den Gruppen AKI 0 und AKI 1-3 zu untersuchen, wurde im Anschluss für normalverteilte Parameter der *T-Test* für unverbundene Stichproben und für nicht-normalverteilte Parameter der *Mann-Whitney-Test* durchgeführt. Für kategorische Parameter wurde der *Chi-Quadrat-Test* angewendet.

Alle signifikant unterschiedlich verteilten Parameter wurden einer multivariaten Analyse unterzogen, in der mittels logistischer Regression überprüft wurde, für welche Parameter ein unabhängiger Einfluss auf die Entstehung einer ANS gezeigt werden konnte. Es wurden drei getrennte logistische Regressionen durchgeführt, in die entweder nur präoperative, prä- und intraoperative oder prä-, intra- und postoperative Parameter eingingen.

Da alle Risikofaktoren in kategorischer Form, d.h. „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“, in die logistische Regression einfließen sollten, mussten stetig verlaufende Parameter zunächst dichotomisiert werden. Für diese Parameter wurden ROC-Analysen durchgeführt und jeweils der Wert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität als Cut-Off-Wert herangezogen.

Aus denjenigen Parametern, für die durch dieses Vorgehen ein unabhängiger Einfluss auf die Entstehung einer ANS gezeigt werden konnte, wurden drei Scores gebildet:

- Score 1: Präoperative Parameter
- Score 2: Prä- und intraoperative Parameter
- Score 3: Prä-, intra- und postoperative Parameter.

Die Berechnung der Score-Punkte für jeden einzelnen Risikofaktor erfolgte entsprechend dem Vorgehen von Thakar et al., indem die Regressionskoeffizienten mit zwei multipliziert und das Ergebnis auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet wurde (Thakar et al. 2005 a).

Abschließend wurde die prognostische Aussagekraft aller drei Scores für das Auftreten einer postoperativen ANS an einem Validierungskollektiv ermittelt. Mittels *receiver operation curve*-Analyse (ROC-Analyse) wurden Spezifität und Sensitivität für verschiedene Cut-Off-Werte sowie die daraus resultierenden *area under the curve*-Werte (AUC-Werte) errechnet.

Die Auswertung und statistische Datenanalyse erfolgte mit im Tabellenkalkulationsprogramm *Excel* (Excel 2003, Microsoft, Redmond, USA) erstellten Datenbanken, deren Grundlage zum Teil im Datenbankenprogramm *Access* (Access 2003, Microsoft, Redmond, USA) erstellte Inhalte waren. Kolmogorov-Smirnov-Teste, T-Teste für unverbundene Stichproben, Mann-Whitney-Teste, logistische Regressionsanalysen und ROC-Analysen wurden mit dem Statistikprogramm *MedCalc* (MedCalc 9, MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgien) durchgeführt. Für die Abbildungen wurden einige Grafiken mit der Statistiksoftware *Origin* (Origin 6.0, Microcal Software Inc., Northampton, USA) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektive und OP-Daten

Das Patientenkollektiv der Studie umfasste 1.560 Patienten. 1.191 vollständige Datensätze wurden ausgewertet und statistischen Verfahren zugeführt. In der Gesamtpopulation (n = 1.191) fanden sich 390 weibliche und 801 männliche Patienten. Der Median des Alters der Patienten betrug 69 Jahre, mit einer Streubreite (IQR) von 63 bis 75 Jahren. Es wurden 701 aortokoronare Bypassoperationen, 250 Herzklappeneingriffe, 216 Kombinationseingriffe und 24 sonstige Operationen an der HLM durchgeführt.

Die Gesamtpopulation wurde in ein Evaluierungs- und ein Validierungskollektiv eingeteilt. Das Evaluierungskollektiv bestand aus 662 Patienten, die vom Januar 2004 bis Januar 2005 operiert wurden. In dieser Population fanden sich 218 weibliche und 444 männliche Patienten. Das Altersmedian lag bei 69 Jahren mit einer Streubreite (IQR) von 63 bis 75 Jahren. Es wurden 378 aortokoronare Bypassoperationen, 140 Herzklappeneingriffe, 120 Kombinationseingriffe und 24 sonstige Operationen mit Einsatz der HLM durchgeführt.

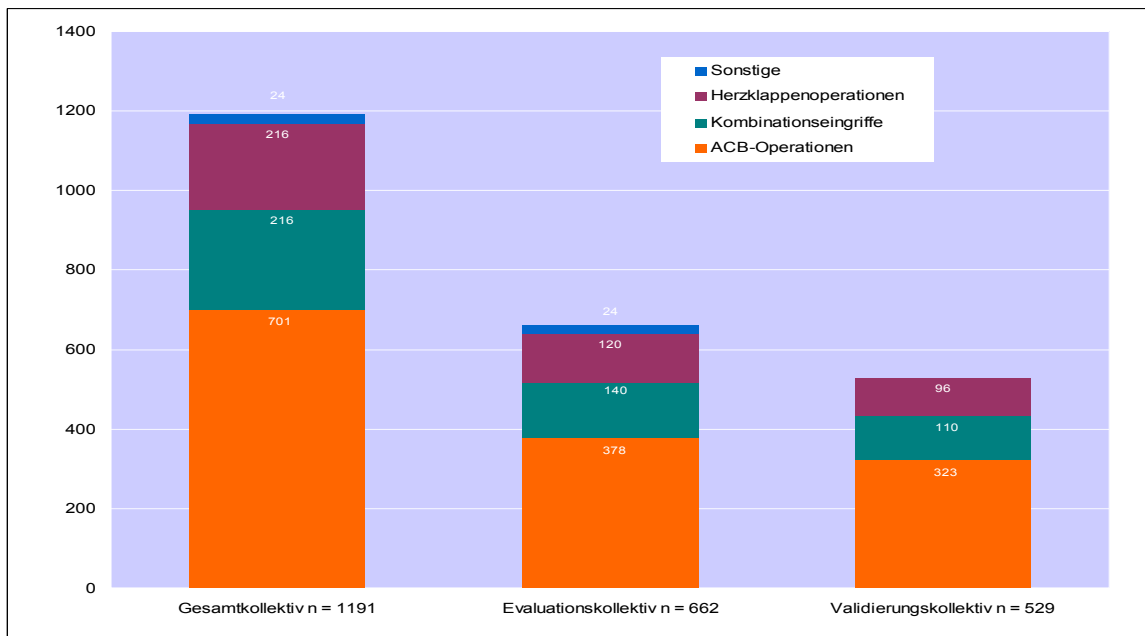


Abbildung 5 – Übersicht über die Verteilung der OP-Prozeduren in den Kollektiven der Studie

Das Validierungskollektiv bestand aus 529 Patienten, die zwischen Februar 2005 und April 2006 operiert wurden. Unter ihnen befanden sich 172 Frauen und 357 Männer. Der Median des Patientenalters lag in dieser Gruppe ebenfalls bei 69 Jahren. Auch die Streubreite (IQR) befand sich im Bereich von 63 bis 75 Jahren. Es wurden 323 aortokoronare Bypassoperationen, 110 Herzklappeneingriffe, 96 Kombinationseingriffe und keine sonstigen Operationen durchgeführt.

	Gesamtkollektiv	Evaluationskollektiv	Validierungskollektiv
Patientenzahl (n)	1.191	662	529
Geschlecht:			
- weiblich	390	218	172
- männlich	801	444	357
Alter:			
- Median	69	69	69
- Streuung (IQR)	63 - 75	63 - 75	63 - 75
OP-Prozedur:			
- ACB-OP	701	378	323
- Herzklappen-OP	250	140	110
- Kombinations-OP	216	120	96
- sonstige	24	24	0

Tabelle 10 – Demografische Eigenschaften und Verteilung der OP-Prozeduren in den einzelnen Studienkollektiven.

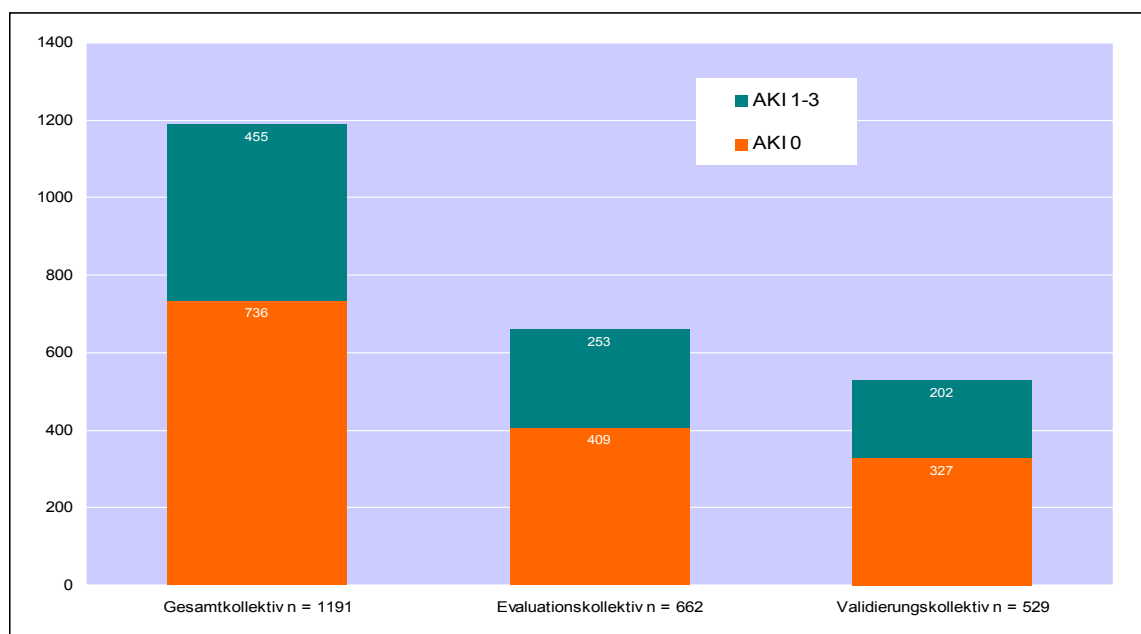


Abbildung 6 – Übersicht über die Häufigkeit der ANS in den Studienkollektiven.

4.2 Postoperative Nierenschädigung

4.2.1 Gesamtkollektiv

Innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage trat bei 455 von insgesamt 1.191 Patienten eine ANS auf. Es wurden folglich 736 Patienten der Gruppe AKI 0 und 455 Patienten der Gruppe AKI 1-3 zugeordnet.

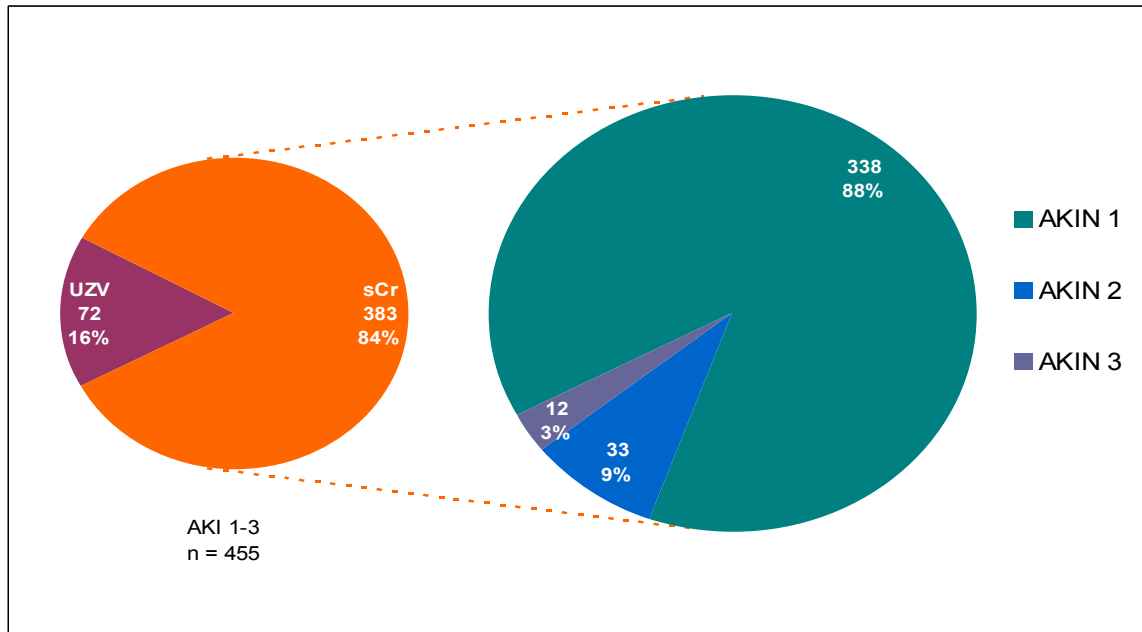


Abbildung 7 – Übersicht über die Häufigkeit der ANS-Schweregrade nach AKIN-Kriterien im Gesamtkollektiv. Im linken Kreisdiagramm ist zu sehen, welchen Anteil die Diagnose über den sCr-Anstieg in der gesamten Studienpopulation hatte.

Bei 383 Patienten konnte die ANS anhand des steigenden sCr diagnostiziert werden. Bei den übrigen Patienten, also in 72 Fällen, konnte die Diagnose nur durch die adaptierten Oliguriekriterien nachvollzogen werden. Während bei diesen keine weitere Einordnung in die Schweregrade der ANS nach AKIN stattfinden konnte (vgl. Kapitel 3.4.2, Seite 47), lässt sich für die sCr-Gruppe sagen, dass 338 Patienten dem Schweregrad AKIN 1, 33 dem Schweregrad AKIN 2 und zwölf dem Schweregrad AKIN 3 zuzuordnen waren. Abbildung 7 gibt einen Überblick darüber.

4.2.2 Evaluationskollektiv

In dieser Patientengruppe (n = 662) trat in den ersten fünf Tagen nach Operation insgesamt 253mal eine ANS auf. Die Diagnose wurde 205mal über das steigende sCr und 48mal über das sinkende UZV gestellt. In der sCr-Gruppe waren 184 Patienten mit einer ANS des Schweregrades AKIN 1, 15 mit einer ANS AKIN 2 und sechs mit einer ANS AKIN 3. Abbildung 8 gibt einen Überblick über diese Ergebnisse.

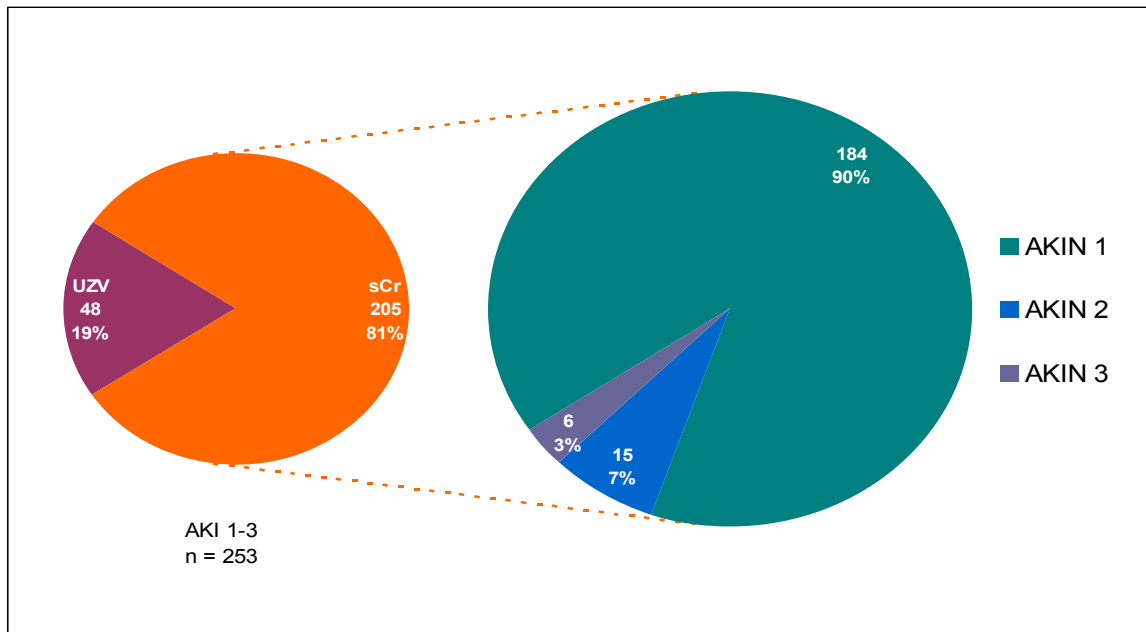


Abbildung 8 – Übersicht über die Häufigkeit der ANS-Schweregrade nach AKIN-Kriterien im Evaluationskollektiv. Im linken Kreisdiagramm ist zu sehen, welchen Anteil die Diagnose über den sCr-Anstieg in diesem Kollektiv hatte.

4.2.3 Validierungskollektiv

Im Validierungskollektiv (n = 529) fand sich bei 202 Patienten eine ANS. In 164 Fällen konnte ein sCr-Anstieg nachgewiesen werden, bei den übrigen 38 Patienten erfolgte die Einordnung in die Gruppe AKI 1-3 mittels Oliguriekriterien. In der sCr-Gruppe ließen sich 140 Patienten dem Schweregrad AKIN 1, 18 Patienten dem Schweregrad AKIN 2 und sechs Patienten dem Schweregrad AKIN 3 zuordnen. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

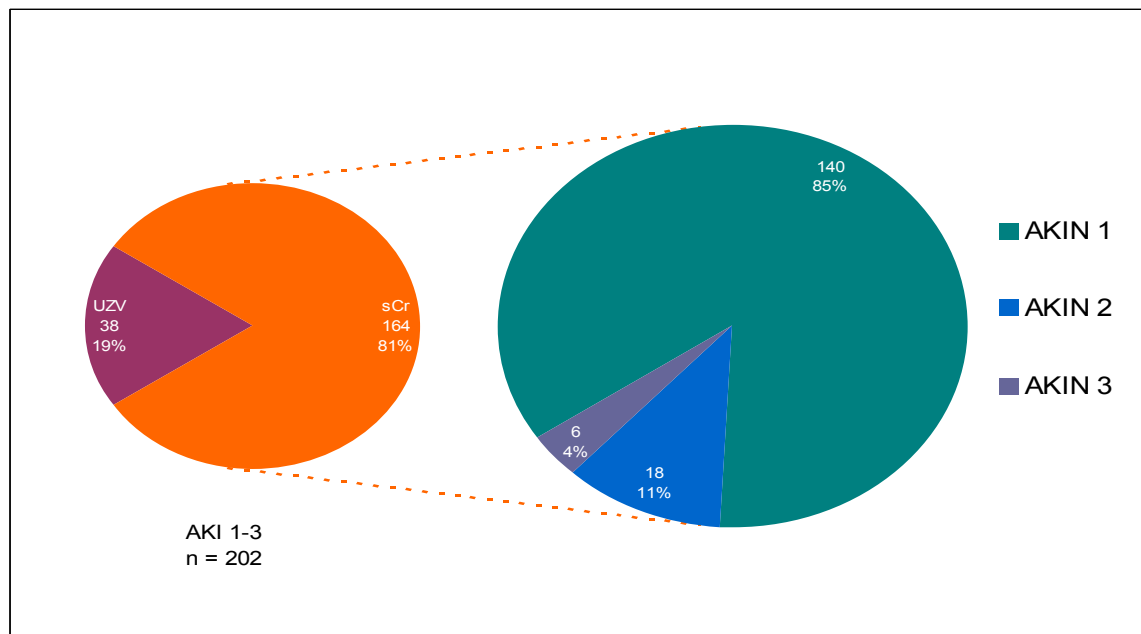


Abbildung 9 – Übersicht über die Häufigkeit der ANS-Schweregrade nach AKIN-Kriterien im Validierungskollektiv. Im linken Kreisdiagramm ist zu sehen, welchen Anteil die Diagnose über den sCr-Anstieg in diesem Kollektiv hatte.

4.3 Univariate Analyse

Von den insgesamt 42 statistisch untersuchten Parametern zeigten 24 eine signifikant unterschiedliche Verteilung in die Gruppen AKI 0 und AKI 1-3. Darunter befanden sich 14 präoperative, vier intraoperative und sechs postoperative Risikofaktoren. Eine signifikant unterschiedliche Verteilung konnte für Parameter gezeigt werden, für die sich eine Überschreitungswahrscheinlichkeit (p) kleiner als 0,05 ergab ($p < 0,05$). Alle Parameter, für die sich ein höherer p-Wert ergab, waren folglich nicht signifikant unterschiedlich verteilt und in den folgenden Kapiteln mit „n.s.“ gekennzeichnet. In Kapitel 4.4 findet sich eine Übersichtstabelle mit allen signifikant unterschiedlich verteilten Risikofaktoren.

4.3.1 Präoperative Parameter

Eine vollständige Darstellung aller präoperativen Parameter und ihrer Verteilung in den beiden Patientengruppen ist in den Tabellen 11 bis 13 wiedergegeben.

Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	MW	SD	MW	SD	
Hb prä-OP (g/l)	13,7	1,76	14,6	1,84	n.s.

Tabelle 11 – Univariate Analyse normalverteilter präoperativer Zielparameter mittels T-Test für unverbundene Stichproben.

Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Alter in Jahren	68	61-73	72	67-76	<0,0001
sCr prä-OP (mg/dl)	1	0,9-1,1	1,1	0,9-1,4	<0,0001
EuroSCORE	8	6-10	10	8-13	<0,0001
BMI (kg/m ²)	27	24-30	28	25-31	0,008
Dauer HK bis OP in Tagen	14,5	8,325-24,2	14,3	7,4-24,2	n.s.

Tabelle 12 – Univariate Analyse nicht-normalverteilter präoperativer Zielparameter mittels Mann-Whitney-Test.

Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Kardiochirurgische Vor-OP	21	388	61	192	<0,0001
Notfalloperation	22	387	33	220	0,0009
Diabetes mellitus	111	298	98	155	0,002
Kombinationseingriff	60	349	60	193	0,005
Schleifendiuretika in VM	122	287	110	143	0,005
IABP prä-OP	5	404	13	240	0,006
Katecholamine prä-OP	7	402	13	240	0,023
Arterieller Hypertonus	325	84	218	35	0,038
Frischer Myokardinfarkt	75	334	64	189	0,042
ACE-Hemmer in VM	227	182	161	92	0,047

(Fortsetzung von Seite 55) Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	Ja	Nein	Ja	Nein	
ASS in VM	259	150	168	85	n.s.
Clopidogrel in VM	101	308	71	182	n.s.
β-Blocker in VM	300	109	181	72	n.s.
α2-Rezeptorblocker in VM	13	396	11	242	n.s.
AT-II-Rezeptorantagonisten in VM	45	364	26	227	n.s.
Aktive Endokarditis	7	402	9	244	n.s.
ACI-Stenose	46	363	39	214	n.s.
(p)AVK	42	367	35	218	n.s.
Geschlecht: männlich	271	138	173	80	n.s.
COPD	36	373	28	225	n.s.

Tabelle 13 – Univariate Analyse kategorischer präoperativer Zielparameter mittels Chi-Quadrat-Test.

4.3.2 Intraoperative Parameter

Die Tabellen 14 und 15 geben einen detaillierten Überblick über die intraoperativen Parameter und ihre Verteilung in den Gruppen AKI 0 und AKI 1-3.

Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	Median	IQR	Median	IQR	
EK intraoperativ	2	0-4	3	0-5	<0,0001
OP-Dauer (min)	268	227-317	303	247-363	<0,0001
Aortenklemmzeit (min)	85	69-107	96	69-123	<0,0001
Anzahl VEL intra-OP	2	1-3	2	1-3	n.s.
Anzahl Kolloide intra-OP	2	1-3	2	1-3	n.s.

Tabelle 14 – Univariate Analyse nicht-normalverteilter intraoperativer Zielparameter.

Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Hämofiltration intraoperativ	45	364	68	185	0,0001
Blutkardioplegie	352	57	220	33	n.s.
HLM mit Zentrifugalpumpe	372	37	232	21	n.s.

Tabelle 15 – Univariate Analyse kategorischer intraoperativer Zielparameter.

4.3.3 Postoperative Parameter

Unter den postoperativen Parametern fanden sich keine normalverteilten Parameter. Die Tabellen 16 und 17 zeigen die Ergebnisse der univariaten Analyse für den postoperativen Bereich.

Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	Median	IQR	Median	IQR	
Erster sCr post-OP (mg/dl)	0,9	0,8-1,1	1,1	0,9-1,5	<0,0001
Peri-OP sCr-Anstieg (mg/dl)	-0,1	-0,2-0	0	-0,1-0,1	<0,0001
Blutzucker post-OP (mg/dl)	139	114-173	158	122-209	<0,0001
Maximum Laktat post-OP (mmol/l)	2,9	1,8-4,8	4,4	2,4-7,7	<0,0001
EK 24h post-OP	0	0-2	0	0-3	<0,0001
Erster Hb post-OP	10,1	9,3-10,9	9,9	9,3-10,8	n.s.

Tabelle 16 – Univariate Analyse nicht-normalverteilter postoperativer Zielparameter.

Zielparameter	AKI 0		AKI 1-3		p
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Rethorakotomie	13	396	30	223	<0,0001

Tabelle 17 – Univariate Analyse kategorischer postoperativer Zielparameter.

4.4 Multivariate Analyse

Mit den signifikant unterschiedlich verteilten Parametern wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um einen unabhängigen Einfluss der Risikofaktoren auf die ANS zu zeigen. Es wurden mehrere logistische Regressionen durchgeführt. Zunächst nur mit den präoperativen Parametern, dann mit den prä- und intraoperativen und schließlich mit den prä-, intra- und postoperativen Parametern.

Zielparameter	Dichotomisierung	p
<u>Präoperative Parameter:</u>		
Alter	Ja / Nein > 66 Jahre	<0,0001
sCr prä-OP	Ja / Nein > 1,1 mg/dl	<0,0001
EuroSCORE	Ja / Nein > 8 Punkte	<0,0001
BMI	Ja / Nein > 27 kg/m ²	0,008
Kardiochirurgische Vor-OP	Ja / Nein	<0,0001
Notfalloperation	Ja / Nein	0,0009
Diabetes mellitus	Ja / Nein	0,002
Kombinationseingriff	Ja / Nein	0,005
Schleifendiuretika in VM	Ja / Nein	0,005
IABP prä-OP	Ja / Nein	0,006
Katecholamine prä-OP	Ja / Nein	0,023
Arterieller Hypertonus	Ja / Nein	0,038
Frischer Myokardinfarkt	Ja / Nein	0,042
ACE-Hemmer in VM	Ja / Nein	0,047
<u>Intraoperative Parameter:</u>		
EK intraoperativ	Ja / Nein > 3 EK intraoperativ gegeben	<0,0001
OP-Dauer	Ja / Nein > 312 Minuten	<0,0001
Aortenklemmzeit	Ja / Nein > 114 Minuten	0,0003
Hämofiltration intraoperativ	Ja / Nein	0,0001
<u>Postoperative Parameter:</u>		
Erster sCr post-OP	Ja / Nein > 1,0 mg/dl	<0,0001
Peri-OP sCr-Anstieg	Ja / Nein > sCr prä-OP – 0,1 mg/dl	<0,0001
Erster Blutzucker post-OP	Ja / Nein > 187 mg/dl	<0,0001
Maximum Laktat post-OP	Ja / Nein > 3,7 mmol/l	<0,0001
EK 24 h post-OP	Ja / Nein > 1 EK 24 Stunden postoperativ	<0,0001
Rethorakotomie	Ja / Nein	<0,0001

Tabelle 18 – Alle 24 signifikant unterschiedlich verteilten Parameter mit der für die Regressionsanalysen notwendigen Dichotomisierung und den p-Werten aus der univariaten Analyse.

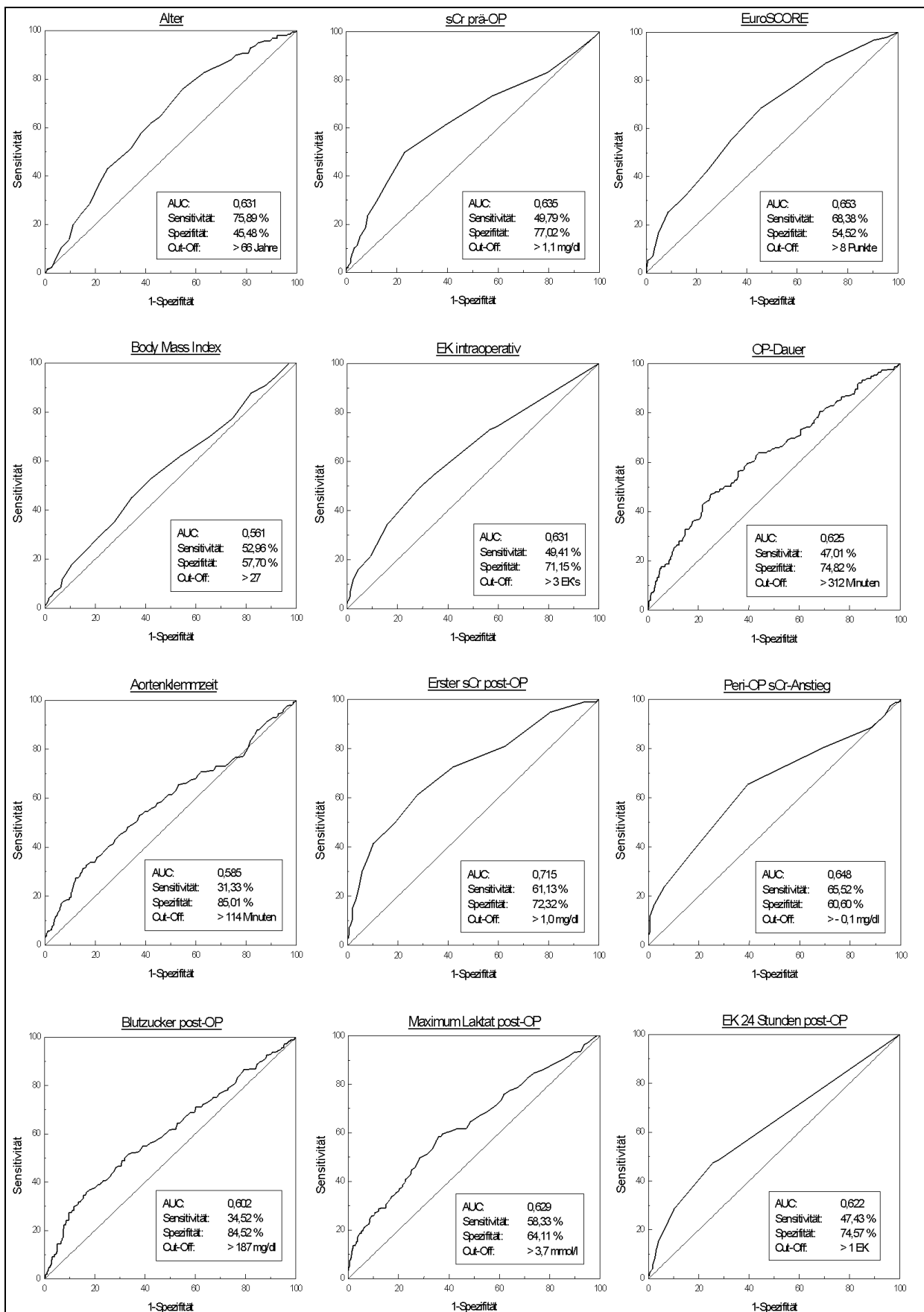


Abbildung 10 – Ergebnisse der ROC-Analysen stetiger Parameter.

Wie in Kapitel 3.5 bereits erwähnt, mussten Parameter, die in stetiger Form vorlagen, für diese statistische Auswertung dichotomisiert werden. Für diese wurden ROC-Analysen durchgeführt und der Wert mit der jeweils höchsten Sensitivität und Spezifität für die Score-Erstellung herangezogen. Tabelle 18 gibt einen Überblick über alle signifikant unterschiedlich verteilten Parameter und die jeweils gewählten Definitionen. Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse der ROC-Analysen für die stetigen Parameter.

Die logistische Regression mit präoperativen Risikofaktoren ergab für fünf von 14 Parametern einen unabhängigen Einfluss auf die Entstehung einer ANS. Diese Parameter waren:

- kardiochirurgische Voroperation (3 Punkte)
- präoperativer sCr > 1,1 mg/dl (2 Punkte)
- Alter > 66 Jahre (1 Punkt)
- BMI > 27 kg²/m (1 Punkt)
- Kombinationseingriff (1 Punkt).

Hinter den Parametern finden sich in Klammern die Score-Punkte, wie sie dem Vorgehen von Thakar et al. (siehe Kapitel 3.5) entsprechend auf die Risikofaktoren im Score verteilt wurden. (Thakar et al. 2005) Aus den aufgeführten logistischen Regressionen wurden die in den Tabellen 19 bis 21 gezeigten Scores entwickelt.

<u>Score 1</u>	
Parameter	Punkte
Kardiochirurgische Vor-OP	3
sCr prä-OP > 1,1 mg/dl	2
Alter > 66 Jahre	1
BMI > 27 kg/m ²	1
Kombinationseingriff	1

Tabelle 19 – Score 1 schließt die präoperativen Risikofaktoren ein.

Wurde die logistische Regression mit prä- und intraoperativen Risikofaktoren durchgeführt, zeigten acht der 18 Parameter einen unabhängigen Einfluss auf die ANS-Entstehung:

- kardiochirurgische Voroperation (3 Punkte)
- OP-Dauer > 312 Minuten (2 Punkte)
- präoperativer sCr > 1,1 mg/dl (2 Punkte)
- Alter > 66 Jahre (1 Punkt)
- BMI > 27 kg²/m (1 Punkt)
- Aortenklemmzeit < 114 Minuten (1 Punkt)
- intraoperativ Gabe von > 3 Erythrozytenkonzentrate (1 Punkt)
- intraoperative Hämofiltration (1 Punkt).

<u>Score 2</u>	
Parameter	Punkte
Kardiochirurgische Vor-OP	3
OP-Dauer > 312 Minuten	2
sCr prä-OP > 1,1 mg/dl	2
Alter > 66 Jahre	1
BMI > 27 kg/m ²	1
Aortenklemmzeit > 114 Minuten	1
Gabe von > 3 EK intraoperativ	1
Hämofiltration intraoperativ	1

Tabelle 20 – Score 2 schließt neben den prä- auch die intraoperativen Risikofaktoren mit ein.

Bei der logistischen Regression aller, d.h. prä-, intra- und postoperativer Risikofaktoren, konnte für die folgenden neun von 24 Parametern ein unabhängiger Einfluss auf die Entstehung eines ANS gezeigt werden:

- kardiochirurgische Voroperation (2 Punkte)
- präoperativer sCr > 1,1 mg/dl (2 Punkt)
- OP-Dauer > 312 Minuten (2 Punkte)
- perioperativer sCr-Anstieg (2 Punkte)
- Alter > 66 Jahre (1 Punkt)
- BMI > 27 kg²/m (1 Punkt)
- intraoperative Gabe von > 3 Erythrozytenkonzentrate (1 Punkt)
- erster Blutglucose-Wert postoperativ > 187 mg/dl (1 Punkt)
- Transfusion von > 1 Erythrozytenkonzentrat bis 24 Stunden postoperativ (1 Punkt).

Score 3	
Parameter	Punkte
Kardiochirurgische Vor-OP	2
sCr prä-OP > 1,1 mg/dl	2
OP-Dauer > 312 Minuten	2
Peri-OP sCr-Anstieg	2
Alter > 66 Jahre	1
BMI > 27 kg/m ²	1
Gabe von > 3 EK intraoperativ	1
Erster Blutglucose-Wert post-OP > 187 mg/dl	1
Transfusion von > 1 EK innerhalb 24 Stunden post-OP	1

Tabelle 21 – Score 3 bildet prä-, intra- und postoperativen Bereich ab.

4.5 Validierung der Scores

Die drei Scores wurden mittels ROC-Analyse (siehe Kapitel 3.5) am zweiten Patientenkollektiv (n = 702) validiert. Da nicht für die gesamte Population alle Daten im prä-, intra- und postoperativen Bereich vollständig erfasst werden konnten, wurde die Validierung anhand der 529 Patienten durchgeführt, bei denen alle Parameter vollständig waren.

Die Validierung von Score 1 ergab eine Sensitivität von 60,9 % (95 %-CI: 53,8 % - 67,7 %) und eine Spezifität von 67,6 % (95 %-CI: 62,2 % - 72,6 %). Die AUC betrug 0,691 (95 %-CI: 0,650 – 0,731).

Die Validierung von Score 2 ergab eine Sensitivität von 60,4 % (95 %-CI: 53,3 % - 67,2 %) und eine Spezifität von 68,2 % (95 %-CI: 62,8 % - 73,2 %). Die AUC betrug 0,694 (95 %-CI: 0,653 – 0,733) und war nicht signifikant höher als die des Scores 1 (p = 0,930).

Die Validierung von Score 3 ergab eine Sensitivität von 68,8 % (95 %-CI: 59,9 % - 73,3 %) und eine Spezifität von 64,8 % (95 %-CI: 59,4 % - 70,0 %). Die AUC betrug 0,729 (95 %-CI: 0,689 – 0,766) und war weder signifikant höher als die des Scores 1 (p = 0,25), noch war sie signifikant höher als die des Scores 2 (p = 0,29).

Als bester Cut-Off-Wert, also die Punktzahl im Score, ab der von einem erhöhten Risiko für eine postoperative ANS ausgegangen werden kann, ergaben sich folgende Werte:

- Score 1: > 2 Punkte
- Score 2: > 2 Punkte
- Score 3: > 4 Punkte.

Tabelle 22 gibt einen Überblick über die Score-Validierung und die Signifikanzprüfung. Die Abbildungen 11, 12 und 13 stellen die Ergebnisse der ROC-Analysen grafisch dar.

ROC-Analyse			
	Score 1	Score 2	Score 3
Area Under the Curve (95 %-CI)	0,691 (0,650–0,731)	0,694 (0,653–0,733)	0,729 (0,689–0,766)
Sensitivität (95 %-CI [%])	60,90 (53,8 – 67,7)	60,40 (53,3 – 67,2)	68,80 (59,9 – 73,3)
Spezifität (95 %-CI [%])	67,60 (62,2 – 76,2)	68,2 (62,8 – 73,2)	64,80 (59,4 – 70,0)
Bester Cut-Off-Wert	> 2 Punkte	> 2 Punkte	> 4 Punkte
Signifikanzprüfung	p = 0,93 (n.s.)		
		p = 0,29 (n.s.)	
		p = 0,25 (n.s.)	

Tabelle 22 – Die Ergebnisse der Score-Validierungen mittels ROC-Analyse

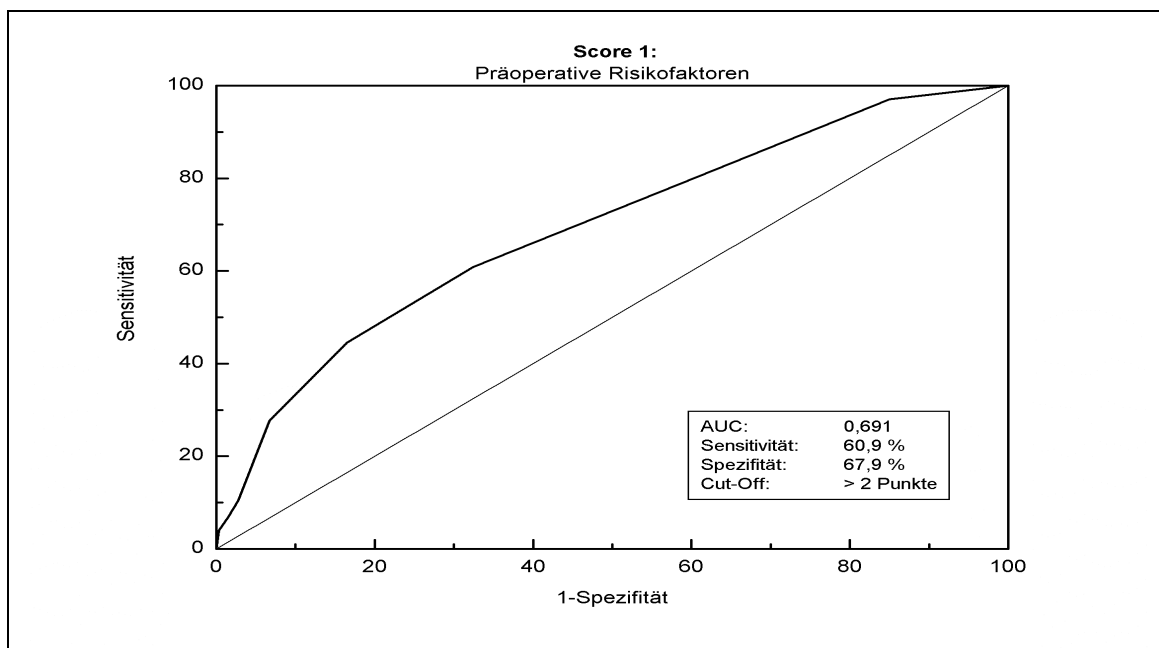


Abbildung 11 – Grafische Darstellung der ROC-Analyse von Score 1 (präoperative Parameter).

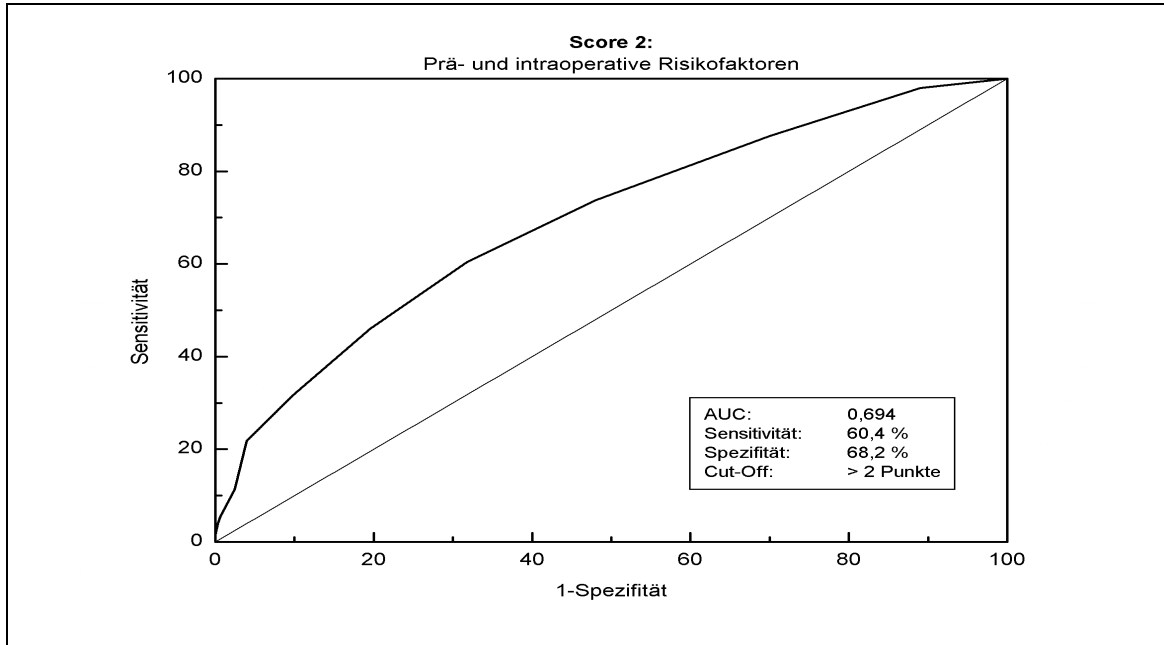


Abbildung 12 – Grafische Darstellung der ROC-Analyse von Score 2 (prä- und intraoperative Parameter).

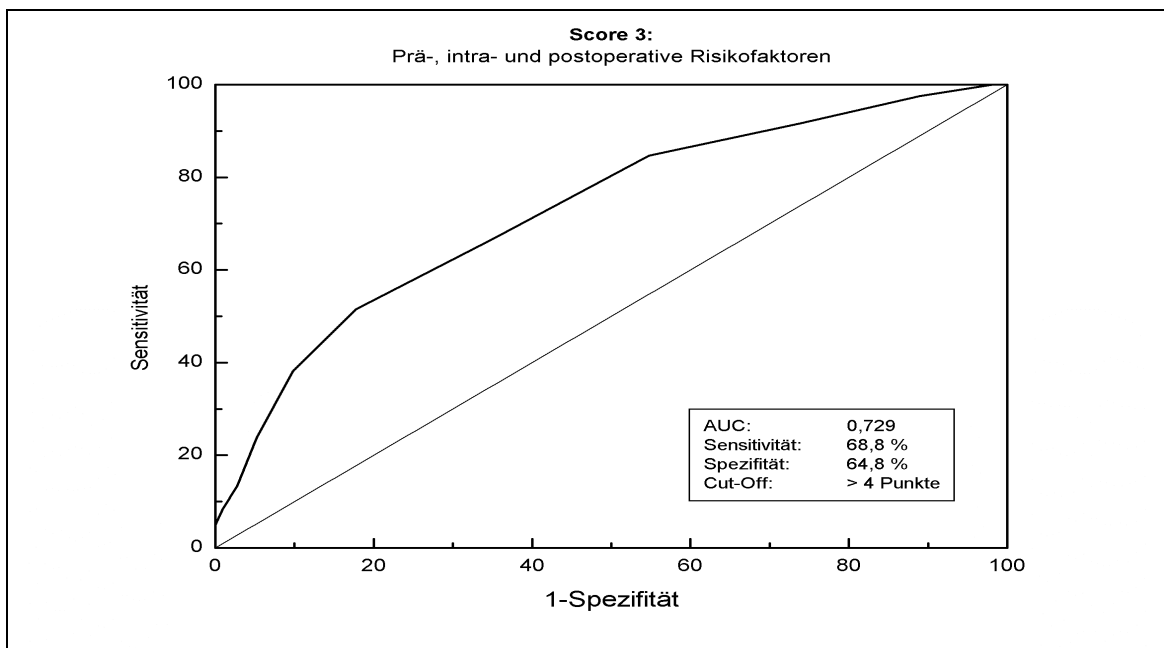


Abbildung 13 – Grafische Darstellung der ROC-Analyse von Score 3 (prä-, intra- und postoperative Parameter).

4.6 Krankenhausmortalität

Neben der Betrachtung der Nierenschädigung und der Analyse der Vorhersagekraft der drei Scores erfolgte eine Auswertung der Sterblichkeitsraten in den Studienkollektiven. Aufgrund der zugrunde liegenden Daten kann hier nur eine Aussage zur Sterblichkeit während des mit der Operation verbundenen Klinikaufenthaltes gemacht werden. Eine Beobachtung darüber hinaus fand nicht statt.

Für das Gesamtkollektiv ergab sich eine Mortalitätsrate von 6,04 % (72 von 1.191 Patienten), aufgeteilt auf 8,15 % (54 von 662 Patienten) im Evaluations- und 3,40 % (18 von 529 Patienten) Validierungskollektiv. Betrachtete man nur Patienten ohne eine ANS, zeigte sich eine Krankenhausmortalität von 0,54 % (4 von 736 Patienten), wobei sich alle vier Sterbefälle im Validierungskollektiv (4 von 327 Patienten) fanden und kein Patient aus dem Evaluationskollektiv starb (0 von 409).

In der Gruppe der Patienten mit Diagnose einer postoperativen ANS stieg die Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv auf 14,94 % (68 von 455 Patienten). Im Evaluationskollektiv starben 19,76 % (50 von 253 Patienten) und im Validierungskollektiv 8,91 % (18 von 202 Patienten).

Abbildung 14 gibt einen Überblick über die Mortalität in den Studienkollektiven.

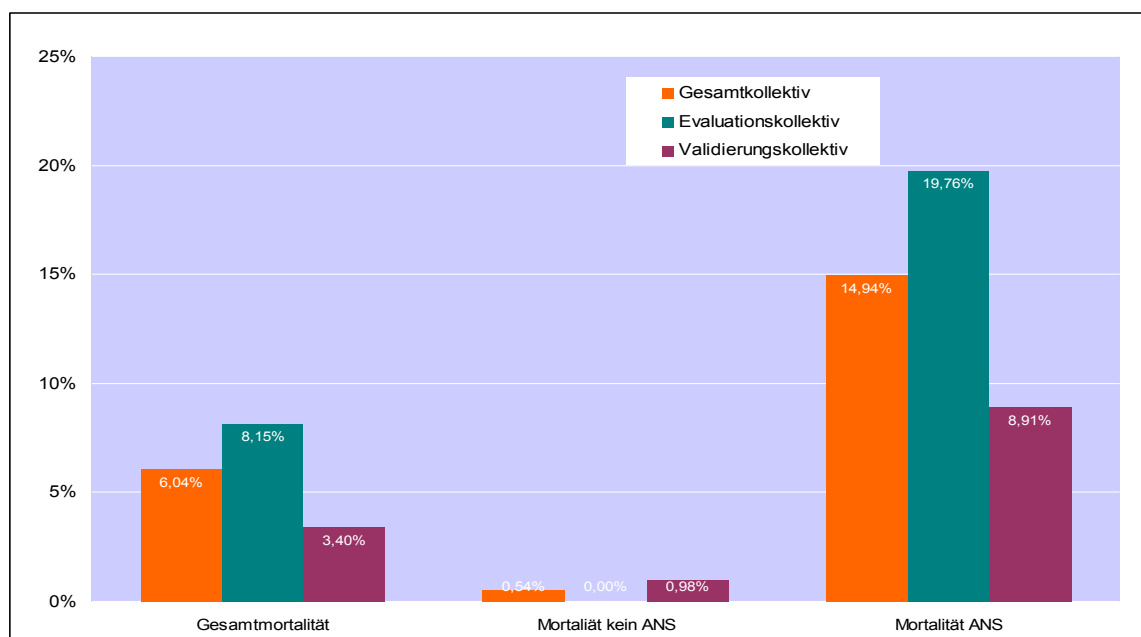


Abbildung 14 – Grafische Darstellung der Krankenhaussterblichkeit in den Studienkollektiven. Gezeigt ist ebenfalls der Unterschied zwischen den Mortalitätsraten von Patienten mit und ohne Diagnose einer ANS.

5 Diskussion

Akute Nierenfunktionsstörungen stellen eine häufige Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen dar. Sie gehen nicht nur mit einer gesteigerten Mortalität einher. Auch die Krankenhausliegedauer verlängert sich und ein relevanter Anstieg der Therapiekosten wird verursacht (Chertow et al. 2005; Dasta et al. 2008; Vandijck et al. 2007). Optimale Strategien zur Prävention und Therapie dieser Komplikation spielen aus den genannten Gründen in der modernen Intensivmedizin eine zentrale Rolle und sind Gegenstand der klinischen Forschung.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob die Vorhersagekraft von klinischen Scores verbessert werden kann, wenn nicht nur präoperative, sondern auch intra- und postoperative Parameter in ihnen Beachtung finden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Vorhersagekraft von prädiktiven Scores durch Einbeziehen von intra- und postoperativen Risikofaktoren nicht signifikant verbessert werden kann. Die drei Scores unterscheiden sich in ihrer Vorhersagekraft nicht signifikant. Score 1 (basierend auf präoperativen Parametern) und Score 2 (basierend auf prä- und intraoperativen Parametern) zeigen nahezu gleiche Werte für Sensitivität (60,9% bzw. 60,4 %) und Spezifität (67,6 % bzw. 68,2 %). Score 3 (basierend auf prä-, intra- und postoperativen Parametern) erreicht mit 68,8 % das höchste Sensitivitätslevel, bleibt mit einer Spezifität von 64,8 % aber hinter den anderen Scores zurück. Im Idealfall kann ein Score helfen, zwischen gefährdeten und weniger gefährdeten Patientengruppen zu diskriminieren und so zur optimalen Ressourcenplanung und Verbesserung des Behandlungsergebnisses beitragen. Als ein Grundproblem bei der Formulierung eines Scores muss die Diskrepanz zwischen höchstmöglicher Vorhersagekraft und frühestmöglicher Verfügbarkeit angesehen werden. Die Frage, ob es in diesem Kontext sinnvoll ist, einen präoperativen Score um intra- und postoperative Parameter zu erweitern, ist nicht geklärt. Die vorliegende Arbeit soll helfen diese Wissenslücke zu schließen.

Von den fünf bisher in der Literatur beschriebenen Scoring-Systemen zur Abschätzung des ANS-Risikos, beziehen sich vier ausschließlich auf präoperative Parameter (Brown et al. 2007; Mehta et al. 2006; Thakar et al. 2005 a; Wijesundera et al. 2007). Allerdings nutzten Thakar et al., neben ihrer isolierten Betrachtung der präoperativ bekannten Risikofaktoren, das Vorhandensein einer herzchirurgischen Voroperation als Surrogatparameter für eine verlängerte Perfusionsdauer an der HLM. Längere Zeiten an der extrakorporalen Zirkulation sind bei Wiederholungseingriffen normal. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Wiederholungsoperation und dem Auftreten einer ANS. Dieses Vorgehen erlaubt es, einen intraoperativen Parameter indirekt bereits präoperativ abzubilden (Fischer et al. 2002).

Als einziger Score schloss der von Palomba et al. publizierte AKICS-Score, neben einigen präoperativen, auch intra- und postoperative Risikofaktoren mit ein (Palomba et al. 2007). Im Score fanden sich z.B. die Parameter Perfusionszeit an der HLM, postoperativer zentralvenöser Blutdruck und das akute Auftreten einer niedrigen kardialen Auswurfleistung (vgl. Kapitel 2.4.3, Seite 23). Die ROC-Analyse für Sensitivität und Spezifität ergab für diesen Score eine AUC von 0,843. Damit scheint der Score den vorgenannten und auch den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Scores prinzipiell überlegen zu sein. Einschränkend ist anzumerken, dass nur 818 Patienten das Studienkollektiv bildeten. Der Score wurde an 603 Patienten erstellt und an 215 Patienten validiert (Palomba et al. 2007). Verglichen mit den Patientenzahlen der restlichen Studien, die sich mit der Erstellung und Validierung eines Scoring-Systems befassten, erscheint diese Anzahl zu klein, um eine verlässliche Aussage zur Vorhersagekraft treffen zu können. Tabelle 23 gibt einen Überblick über die zitierten Studien.

Studie	ANS Definition	Patientenzahl (n)	Inzidenz ANS	AUC	
Brown et al. 2007	GFR-Abfall > 30 %	8.363	3,0 %	0,72	
Mehta et al. 2006	RRT	449.524	1,4 %	0,75	
Thakar et al. 2005 a	RRT	15.838	1,7 %	0,81	
Palomba et al. 2007	sCr-Anstieg > 50 % oder sCr > 2 mg/dl	818	11,0 %	0,843	
Wijeysundera et al. 2007	RRT	20.131	1,66 %	0,78	
Score 1				0,691	
Diese Studie	Score 2	AKIN (2007)	1.191	38,2 %	0,694
	Score 3			0,729	

Tabelle 23 – Gegenüberstellung der vorliegenden Ergebnisse und Studien, die die Erstellung und Validierung eines prädiktiven Scores beinhalteten. Ganz rechts findet sich die Angabe der Vorhersagekraft (AUC = Area under the ROC)

(Brown et al. 2007; Mehta et al. 2006; Thakar et al. 2005 a; Wijeysundera et al. 2007; Palomba et al. 2007).

Eine Vergleichbarkeit der genannten Arbeiten mit den vorliegenden Daten ist grundsätzlich nur eingeschränkt möglich. Auch ein Vergleich der Studien untereinander erscheint kaum sinnvoll, denn keine der genannten Arbeiten nutzte die RIFLE- oder AKIN-Klassifikation. Stattdessen wurden eigene Definitionen für eine Einschränkung der Nierenfunktion verwendet. Palomba et al. definiert eine ANS mit einem Anstieg des sCr um 50 % oder sCr-Werten über 2,0 mg/dl und kamen damit der AKIN-Klassifikation noch am nächsten (Palomba et al. 2007). Die anderen Autoren nutzten

den Abfall der GFR um mehr als 30 % (Brown et al.) oder den Beginn einer Nierenersatztherapie (RRT) als Endpunkte (Mehta et al., Thakar et al., Wijeyesundera et al.) (Brown et al. 2007; Mehta et al. 2006; Thakar et al. 2005 a; Wijeyesundera et al. 2007). Die Vorhersagekraft dieser Scoring-Systeme kann sich ausschließlich auf die genannten Definitionen beziehen. Um eine vergleichbare Aussage zu Spezifität und Sensitivität in Bezug auf die Vorhersage einer ANS nach aktuellen Konsenskriterien treffen zu können, müssten die Studien mit den AKIN-Diagnosekriterien wiederholt werden. Von zukünftigen Studien ist deshalb die Verwendung der AKIN-Kriterien zu verlangen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können.

Im Hinblick auf die Score-Inhalte aus dem postoperativen Bereich ist es notwendig auf die Frage hinzuweisen, ob ein Parameter tatsächlich Potential hat, das Auftreten einer ANS vorherzusagen oder Merkmal einer bereits abgelaufenen Nierenschädigung ist. Der bereits erwähnte AKICS-Score nutzt unter anderem das Auftreten einer niedrigen kardialen Auswurfleistung und das Vorhandensein eines zentralvenösen Blutdrucks unter 14 mmHG als postoperative Parameter (Palomba et al. 2007). Diese Endpunkte können als „echte“ Risikofaktoren angesehen werden, denn eine eingeschränkte Hämodynamik ist ein bekannter pathophysiologischer Mechanismus bei Nierenschädigungen (Vgl. Kapitel 2.4.3, Seite 23) (Provenchère et al. 2003; Suen et al. 1998).

Kritisch ist dagegen das Einbeziehen eines erhöhten sCr als postoperativen Parameter in einen Score zu sehen. Lassnigg et al. und Zapitelli et al. wiesen mit ihren Arbeiten aus den Jahren 2004 bzw. 2009 darauf hin, dass bereits eine minimale perioperative Zunahme des sCr mit dem Auftreten einer ANS assoziiert ist (Lassnigg et al. 2004; Zapitelli et al. 2009). Es ist demnach anzunehmen, dass dieser Parameter als Indikator einer abgelaufenen Nierenschädigung anzusehen ist. Das spiegelt sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wider. Ein erhöhter sCr bei Aufnahme auf der Intensivstation ging in der Gesamtpopulation mit einer erhöhten ANS-Inzidenz einher. Das zeigte die multivariate Analyse der Risikofaktoren. Durch Einbeziehen des sCr in Score 3 wird dessen Sensitivität erhöht. Doch der prognostische Charakter des Scores wird damit in Frage gestellt. Dies gilt im Besonderen, wenn für die Diagnose des ANS ebenfalls der sCr herangezogen wird. Schließlich soll ein prognostischer Score dem Kliniker eine Hilfe zur Risikoabschätzung sein und ihm ermöglichen, seine Ressourcen sinnvoll und wirtschaftlich einzusetzen. Die Patienten sollen mit Hilfe eines zuverlässigen Scores vor unnötigen diagnostischen, vorbeugenden und therapeutischen Interventionen geschützt werden.

Die Effektivität verschiedener Strategien zur Prävention und Therapie akuter Nierenfunktionsstörungen nach kardiochirurgischen Eingriffen wurde 2010 von Park et al. in einer Metaanalyse untersucht. Die einzelnen Interventionen lassen sich nach dem Zeitpunkt ihrer Durchführung in prä-, intra- und postoperative Maßnahmen einteilen (Park et al. 2010). Aus den von Park et al. betrachteten Studien gehen die Vielzahl und die Verschiedenheit der präventiven und therapeutischen Ansätze hervor. Nur wenige Methoden zeigten einen Nutzen zur Prävention einer ANS nach Operationen an der HLM. Obgleich an dieser Stelle abermals bemängelt werden muss, dass

die Studien keine vergleichbaren Definitionen für eine ANS nutzten, könnten einige Ergebnisse doch auf renoprotektive Effekte hinweisen. So lag ein Schwerpunkt der analysierten Originalarbeiten auf dem Einfluss der perioperativen Gabe verschiedener vasoaktiver Substanzen. Für die Gabe von *Nesiritide* und *Fenoldopam* konnte ein positiver Einfluss auf das perioperative ANS-Risiko beschrieben werden (Mentzer et al. 2007; Cogliati et al 2007). Mentzer et al. beschrieben in ihrer Studie aus 2007 einen positiven Effekt durch die Gabe von *Nesiritide* bei Patienten, die einen oder mehrere koronararteriell Bypässe erhielten und präoperativ eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion hatten. Der Wirkstoff *Nesiritide* ist rekombinantes humanes natriuretisches Peptid Typ B und hat, neben seinen physiologischen Einflüssen auf den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers, einen modulierenden Einfluss auf den systemischen und renalen Gefäßtonus, dem renoprotektive Effekte zugesprochen werden (Mentzer et al. 2007). Ähnliche Mechanismen scheinen beim *Fenoldopam* eine Rolle zu spielen. Cogliati et al. untersuchten in der 2007 veröffentlichten Studie den Einfluss des kurzwirksamen Dopaminrezeptor-Agonisten auf die Nierenfunktion nach Herzoperationen. Das Medikament bewirkt ebenfalls eine renale Vasodilatation und zusätzlich eine Hemmung der renalen Natrium-Rückresorption. In ihrem Studienkollektiven beobachteten Cogliati et al. signifikant niedrigere sCr-Werte 24 und 48 Stunden nach koronararterieller Bypassoperation bei den Patienten, die im Rahmen des doppelblind randomisierten Studienprotokolls *Fenoldopam* erhielten. Die Ausgangswerte für das sCr waren in Studien- und Kontrollgruppe gleich. Hieraus schloss die Arbeitsgruppe einen präventiven Effekt auf die postoperative Nierenfunktion (Cogliati et al. 2007).

Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse in Bezug auf eine Medikamentengruppe, deren Einnahme als Dauermedikation ein die Nieren schädigender Einfluss zugeschrieben wird, nämlich den Hemmstoffen des ACE (Cruz et al. 2007). Ryckwaert et al. beobachteten in ihrer placebokontrollierten Studie aus dem Jahr 2001 die Auswirkungen einer perioperativen ACE-Hemmer-Gabe auf hämodynamische Parameter und die Nierenfunktion. Sie beschrieben bei einer zweitägigen Gabe von *Enalapril*, beginnend am Operationstag, einen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant höheren Herzindex, also eine höhere kardiale Auswurfleistung. Auch der systemische vaskuläre Widerstand war in dieser Gruppe signifikant niedriger und der renale Plasmafluss und die Kreatinin-Clearance signifikant höher als in der Placebogruppe. Aus diesem hämodynamisch stabilisierenden und die renale Durchblutung optimierenden Effekten folgern die Autoren eine renoprotektive Wirkung (Ryckwaert et al. 2001).

Neben den genannten medikamentösen Ansätzen zur Prävention einer postoperativen ANS konnte auch für die Vermeidung der Herz-Lungen-Maschine mittels *Off-Pump*-Techniken und die Erzeugung einer pulsatilen Perfusion im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation ein renoprotektiver Einfluss nachgewiesen werden (Park et al. 2010). Beispielsweise verglichen Masoumi et al. Patienten, die an der HLM operiert wurden, mit Patienten, denen mittels *Off-Pump*-Technik koronararterielle Bypässe angelegt wurden und beschrieben, neben positiven Effekten die Mortalität

und andere Morbiditätsparameter, einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion nach den Eingriffen (Masoumi et al. 2008). Wie bereits in den theoretischen Grundlagen besprochen, bleibt der Einfluss eines, die physiologische Pulskurve imitierenden, pulsatilen Flusses an der HLM fraglich. In den von Park et al. analysierten Arbeiten der letzten Jahre finden sich eher Hinweise für eine Verbesserung der Nierenfunktion hierdurch. Onorati et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2007, dass eine intraaortale Gegenpulsation während der HLM-Zeit die Nierenfunktion nach koronararteriellen Bypassoperationen verbessern kann (Park et al. 2010; Onorati et al. 2007).

In die vorliegende Studie wurden 1.191 Patienten eingeschlossen, die sich zwischen Januar 2004 und April 2006 an der Universitätsmedizin Göttingen einer herzchirurgischen Operation mit Einsatz der HLM unterzogen. Bei 455 Patienten trat eine ANS der Schweregrade 1 bis 3 nach der AKIN-Klassifikation auf. Das entspricht einer Inzidenz von 38,2 %. Dieses Ergebnis liegt deutlich über den Angaben, die sich in der Literatur der letzten Jahre für Kardiochirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen finden. Hier wird die Häufigkeit mit 6,9 % bis 19,3 % angegeben (Kuitunen et al. 2006; Heringlake et al. 2006; Dasta et al. 2008). Lediglich zwei Arbeiten, die sich beide auf das heterogene Patientengut der gesamten Intensivmedizin beziehen, beschreiben vergleichbar hohe Inzidenzen. Beide Studien sind retrospektive Multicenterstudien. Ostermann und Chang beschreiben in ihrer Studie aus 2007 eine ANS-Inzidenz von 35,8 %. Sie betrachteten insgesamt 41.972 Patienten, die auf verschiedenen Intensivstationen behandelt wurden. 15.019 Patienten entwickelten eine Nierenfunktionsstörung. Die Diagnose wurde anhand der RIFLE-Kriterien gestellt (Ostermann und Chang 2007). Für ihre im Jahr 2008 veröffentlichte Arbeit nutzten Bagshaw et al. sowohl die RIFLE- als auch die AKIN-Kriterien für die retrospektive Diagnose einer ANS in der Intensivmedizin. Ziel war ein Vergleich von RIFLE und AKIN. Sie schlossen 120.123 Patienten in ihre Untersuchung ein und beschrieben mit RIFLE eine Inzidenz von 36,1 %. Bei Nutzung der AKIN-Kriterien ergab sich eine leicht höhere Inzidenz von 37,1 % (Bagshaw et al. 2008). Dieses Ergebnis spiegelt die Grundidee der Modifikation der RIFLE-Kriterien wider, nämlich vor allem in den frühen Bereichen (RIFLE-I bzw. AKIN 1) möglichst alle Patienten zu erfassen, die einer Nierenschädigung mit drohendem renalen Funktionsverlust ausgesetzt sind (Mehta et al. 2007).

Vergleicht man die Daten der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) mit der vorliegenden Studie, erscheint die hier ermittelte Inzidenz mit 38,2 % sehr hoch. Die BQS nutzte erstmals im Jahr 2008 die RIFLE-Klassifikation für ihre Datenauswertung und gab in dem Jahr die Inzidenz einer ANS nach Operationen an der HLM mit 15,97 % an. Anders als in der vorliegenden Studie, schloss die BQS nur Patienten ein, die elektiv oder dringlich operiert wurden. Die BQS-Datenauswertung betrachtete außerdem keine Patienten, die präoperativ eine GFR von unter 60 ml/min/1,73m² hatten. Dies führte zum Ausschluss aus dem Kollektiv, das hinsichtlich „postoperativer Retentionsstörungen“ analysiert wurde. Zudem fanden die Oliguriekriterien bei der Diagnose der ANS keine Beachtung (Veit et al. 2009). Eine solche Analyse bietet sich für Fragen der Qualitätssicherung im Rahmen des elektiven Operationsprogramms an. Sie kann das, tatsächlich viel hete-

rogene herzchirurgische Patientengut mit Notfalleingriffen und häufig auch bestehenden renalen Komorbiditäten, aber nur sehr begrenzt abbilden. Notfallindikation und bereits präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion sind in früheren Studien jedenfalls als unabhängige Risikofaktoren für eine ANS identifiziert worden (Conlon et al. 1999; Wijesundera et al. 2006; Wang et al. 2003; Lombardi und Ferreira 2008; Zanardo et al. 1994; Weerasinghe et al. 2001). Die Angaben der BQS zur Inzidenz einer ANS nach Operationen an der HLM würden diesen Erkenntnissen zufolge sehr wahrscheinlich höher ausfallen, wenn das betrachtete Patientenkollektiv weniger restriktiv zusammengestellt worden wäre.

Aus ähnlichen Zusammenhängen könnte sich der Unterschied der hier gezeigten Inzidenzen und denen anderer aktueller Studien erklären. Kuitunen et al. schlossen in ihre 2006 publizierte Arbeit alle kardiochirurgischen Patienten ein. Im Gegensatz zur BQS wurden auch renal vorgeschädigte Patienten und Notfälle betrachtet. Sie ermittelten eine ANS-Inzidenz von 19,3 %. Die Arbeitsgruppe beschrieb einen mittleren EuroSCORE-Wert von fünf Punkten. Nicht beschrieben wurde, wie hoch der Anteil der Patienten war, die notfallmäßig operiert wurden (Kuitunen et al. 2006). Die Gesamtpopulation der vorliegenden Studie weist, mit im Mittel acht Punkten (IQR 3 bis 13), einen höheren EuroSCORE-Wert auf und beinhaltet 8,48 % Notfalleingriffe (101 von 1191 Patienten). Hierdurch könnte sich die gezeigte hohe ANS-Inzidenz erklären lassen, denn in einem höheren EuroSCORE-Wert spiegelt sich eine höhere Zahl präoperativ bestehender Komorbiditäten wider, von denen viele als Risikofaktoren für eine postoperative ANS beschrieben wurden.

Studie	ANS Definition	Patienten- zahl n	Inzidenz ANS	Mortalität kein ANS	Mortalität ANS
Kuitunen et al. 2006 (CS)	RIFLE (2004)	813	19,3 %	3,93 %	16,67 %
Dasta et al. 2008 (CS)	RIFLE (2004)	3.741	6,9 %	2,32 %	11,1 %
BQS-Daten 2008 (CS) (Veit et al. 2009)	RIFLE (nur sCr)	64.374	15,97 %	3,46 %	k.A.
Ostermann und Chang 2007 (ICU)	RIFLE (2004)	41.972	35,8 %	5,0 %	28,4 %
Bagshaw et al. 2008 (ICU)	RIFLE (2004)	120.123	36,1 %	8,9 %	24,2 %
	AKIN (2007)		37,1 %	8,5 %	24,5 %
Diese Studie (CS)	AKIN (2007)	1.191	38,2%	0,54 %	14,94 %

Tabelle 24 – Die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Vergleich mit ausgewählten Studien der letzten Jahre. Aufgeführt sind Studien aus dem herzchirurgischen Umfeld (CS), inklusive der BQS-Auswertungen des Jahres 2008 und der besprochenen Arbeiten aus dem Bereich der allgemeinen Intensivmedizin (ICU) (Kuitunen et al. 2006; Dasta et al. 2008; Veit et al. 2009; Ostermann und Chang 2007; Bagshaw et al. 2008).

Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe um Frau Kuitunen und dieser Dissertationsarbeit, betrachteten Dasta et al. in ihrer 2008 veröffentlichten Studie an 3.741 kardiochirurgischen Patienten ausschließlich den Serum-Kreatininverlauf und verzichteten auf das Einbeziehen des Urinzeitvolumens als Diagnosekriterium. Zur ANS-Definition nutzten sie die RIFLE-Kriterien. Durch Nichtbeachten des UZV's wäre in der vorliegenden Arbeit die Diagnose einer ANS bei einem erheblichen Teil der Patienten nicht gestellt worden. 16 % (72 von 455 Patienten) der ANS-Diagnosen wären hiervon betroffen gewesen. So lässt sich ein Teil des Unterschieds zwischen der von Dasta et al. beschriebenen Inzidenz von 11,1 % und der Inzidenz von 38,2 % in der vorliegenden Studie erklären (Dasta et al. 2008). Eingeschlossen wurden zudem nur Patienten, bei denen eine koronararterielle Bypassoperation durchgeführt wurde. Patienten, die sich einer Herzklappenoperation oder einem Kombinationseingriff aus koronararterieller Bypassanlage und einer Herzklappenoperation unterzogen, fanden bei Dasta et al. keine Beachtung (Dasta et al. 2008). Gerade für diese Patienten ist aber ein erhöhtes Risiko für postoperative Nierenschädigungen bekannt. Als Ursache dafür gelten zum Beispiel die im Mittel längeren Aortenklammzeiten und die verlängerten Zeiten an der HLM (Mangano CM et al. 1998; Mehta et al. 2006; Wijesundera et al. 2006). Hier zeigt sich ein weiterer Unterschied zur vorliegenden Studie, der zur Erklärung der erhöht scheinenden ANS-Inzidenz herangezogen werden könnte. Denn in die hier betrachteten Kollektive wurden sowohl koronararterielle Bypassoperationen, Herzklappeneingriffe, als auch die Kombination aus beiden eingeschlossen.

Im Vergleich mit Studien aus dem Umfeld der Kardiochirurgie erscheint die in der vorliegenden Studie gezeigte ANS-Inzidenz von 38,2 % zunächst recht hoch. Bei genauer Betrachtung der Unterschiede im Aufbau der jeweiligen Studien lassen sich die hier gezeigten Ergebnisse aber zumindest teilweise erklären (Kuitunen et al. 2006; Dasta et al. 2008; Veit et al. 2009). Betrachtet man im Vergleich dazu aktuelle Arbeiten, deren Patientenkollektive sich aus dem gesamten Feld der Intensivmedizin rekrutieren, finden sich keine größeren Unterschiede in der Häufigkeit einer ANS (Ostermann und Chang 2007; Bagshaw et al. 2008).

In Anlehnung an die Betrachtungen zur hier gezeigten ANS-Inzidenz, lassen sich für die in der Studienpopulation gezeigten Werte über die Mortalität ähnliche Überlegungen anstellen. Die BQS gibt für 2008 eine Mortalität von 3,06 % an. In der Literatur finden sich bei rein kardiochirurgischen Studienkollektiven Mortalitätsraten zwischen 2,32 % und 4,3 % (Kuitunen et al. 2006; Dasta et al. 2008). Die vorliegende Arbeit ergab für das Gesamtkollektiv eine Klinik-Mortalität von 6,04 % (72 von 1.191 Patienten), von 8,15 % (54 von 662 Patienten) für das Evaluationskollektiv und 3,4 % (18 von 529 Patienten) für das Validierungskollektiv. Die Angabe der Mortalität bezieht sich hierbei auf das Versterben während des mit der Herzoperation verbundenen Krankenhausaufenthalts. Für Patienten, die keine akute Nierenfunktionsstörung entwickelten, betrug die Mortalität lediglich 0,54 % (4 von 736 Patienten). Bei Eintreten einer postoperativen ANS stieg die Sterblichkeit auf

der Intensivstation im Gesamtkollektiv auf 14,94 % (68 von 455 Patienten). Im Einzelnen betrug sie 19,76 % (50 von 253 Patienten) im Evaluations- und 8,91 % (18 von 202 Patienten) im Validierungskollektiv. Eine weiterführende statistische Betrachtung zum Einfluss der ANS oder anderer Faktoren auf die Mortalität fand im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht statt. Die bereits besprochenen Studien von Kuitunen et al. und Dasta et al. geben die Mortalität bei vorliegender ANS im Bereich von 11,1 % und 16,67 % an. Auch hier waren die Mortalitätsraten bei Patienten ohne ANS deutlich niedriger. Sie lagen mit 3,93 % (Kuitunen et al.) und 2,32 % (Dasta et al.) aber über dem in der vorgelegten Arbeit ermittelten 0,54 % (Kuitunen et al. 2006; Dasta et al. 2008). Bezogen auf die bereits oben beschriebenen Besonderheiten im Design der beiden Studien, könnte hier argumentiert werden, dass die Autoren einen relevanten Anteil von ANS-Diagnosen nicht stellen konnten. Sie ordneten diese Anteile der Studienkollektive demnach fälschlicherweise der Gruppe der Patienten ohne eine postoperative Nierenschädigung zu. Es muss angenommen werden, dass letztlich hierdurch die von Dasta et al. und Kuitunen et al. ermittelten „nierengesunden“ Patientengruppen zum Teil eine Nierenschädigung erfahren haben und sich deshalb höhere Mortalitätsraten ergaben.

Die BQS ermittelte keine gesonderten Sterblichkeitsraten für Patienten mit postoperativen Retentionsstörungen (Veit et al. 2009).

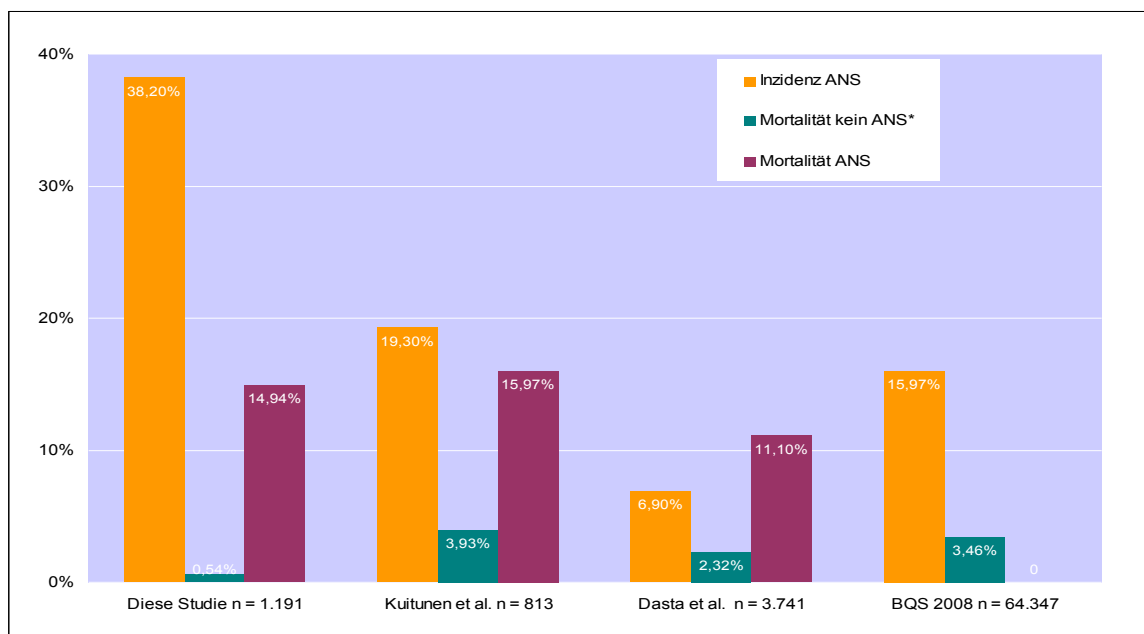


Abbildung 15 – Gegenüberstellung der hier gezeigten Ergebnisse mit ausgewählten Studien der letzten Jahre aus dem herzchirurgischem Bereich sowie den BQS-Auswertungen des Jahres 2008 (Kuitunen et al. 2006; Dasta et al. 2008; Veit et al. 2009). * Bei den BQS-Daten Angabe für das Gesamtkollektiv.

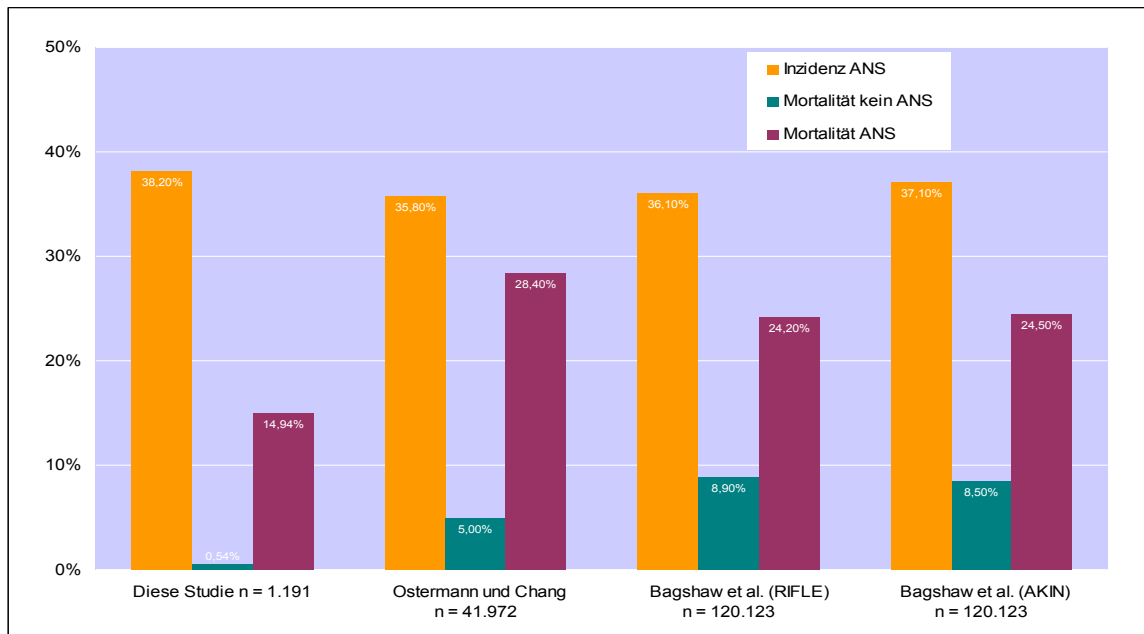


Abbildung 16 – Gegenüberstellung der hier gezeigten Ergebnisse mit ausgewählten Studien der letzten Jahre aus dem allgemeinen intensivmedizinischem Bereich (Ostermann und Chang 2007; Bagshaw et al. 2008).

Die Verwendung der AKIN-Klassifikation ist eine Stärke der vorliegenden Studie. Die Definition der ANS stützt sich damit auf aktuelle Empfehlungen. Die gesamte Spannweite der postoperativen ANS in der Kardiochirurgie soll so objektiv abgebildet werden und einen Vergleich der drei Scores ermöglichen. Die AKIN-Klassifikation erlaubt es außerdem die vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Studien zu vergleichen. Vor allem wird dabei die Nutzung nur vermeintlich „harter“ Endpunkte, wie der häufig als solcher verwendete Einsatz eines Nierenersatzverfahrens (RRT), vermieden. Gerade der RRT-Einsatz scheint als Endpunkt ungeeignet, denn dieser erfolgt uneinheitlich und nicht anhand konsens- oder evidenzbasierter Richtlinien (Ostermann und Chang 2007; Hoste et al. 2006). Die vorliegende Studie schließt keine Patienten wegen eines zu hohen Ausgangskreatininwertes oder wegen eines bestimmten kardiochirurgischen Eingriffs aus. Auch findet sich ein bekannter Anteil von notfallmäßig operierten Patienten in den Kollektiven. Damit spiegelt das analysierte Patientenkollektiv das realistische herzchirurgische Patientengut einer westeuropäischen Klinik der universitären Maximalversorgung wider. Durch die Erhebung des EuroSCORE wird eine Aussage zu den zum Zeitpunkt der Operation bestehenden Komorbiditäten ermöglicht, wodurch sich die Studiendaten abermals besser mit den Ergebnissen anderen Arbeiten vergleichen lassen.

Als Einschränkung der Studie bleibt festzuhalten, dass die eingeschlossenen Patientenkollektive, im Vergleich zu anderen Studien, die prädiktive Scores entwickelt und validiert haben, relativ klein sind. Zudem handelt es sich um eine retrospektive unizentrische Studie, wodurch die Aussage-

kraft weiter eingeschränkt wird. Neben den oben besprochenen Unterschieden im Studiendesign könnten auch diese Schwächen der vorliegenden Arbeit ein Grund für die teilweise von anderen Studien abweichenden Ergebnissen sein (Kuitunen et al. 2006; Dasta et al. 2008; Veit et al. 2009). Die ermittelte Inzidenz für eine ANS und die Mortalitätsraten sollten deshalb anhand größerer Patientenkollektive überprüft werden. Wünschenswert ist hierfür ein multizentrischer und prospektiver Studienansatz. Die Zusammenstellung der drei in der Studie analysierten Scores hing von den Ergebnissen der uni- und multivariaten Analysen ab. Diese erfolgte an nur 662 Patienten und die Scores wurden an nur 529 Patienten validiert. Durch diese niedrigen Patientenzahlen muss den verwendeten Scoreinhalten ein arbiträrer Charakter unterstellt werden. Auch hierdurch bleibt der Stellenwert der Studienaussage begrenzt und es muss die Forderung nach einer Überprüfung anhand größerer Patientenzahlen gestellt werden.

Scoring-Systeme, die ausschließlich aus präoperativen Risikofaktoren bestehen, können zufriedenstellende Prognosen über das perioperative ANS-Risiko abgeben. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Sensitivität und Spezifität eines Scores durch die zusätzliche Beachtung intra- und postoperativer Risikofaktoren nicht signifikant erhöht werden können. Das Bestreben, einen Score zu erarbeiten, der möglichst vollständig und zuverlässig Patienten mit einer renalen Gefährdung identifiziert, muss gegen den Vorteil einer frühen Prognose abgewogen werden. Eine grundsätzliche Aussage, welcher Zeitpunkt dafür noch vertretbar ist, erscheint mit Blick auf die Fülle und Verschiedenheit der verfügbaren Präventions- und Therapiestrategien kaum möglich. Grundsätzliche operative Therapieentscheidungen, wie der Wechsel vom konventionellen Vorgehen mit Nutzung der HLM zur *Off-Pump*-Technik, können nur präoperativ gefällt werden. Ein Score mit intraoperativen Parametern kommt für diese Entscheidung zu spät, erlaubt aber dennoch eine relativ frühzeitige Aussage und könnte dem Kardioanästhesisten und dem Intensivmediziner eine Hilfestellung zur Indikationsstellung renoprotektiver Maßnahmen sein. Es bleibt dagegen zweifelhaft, ob ein postoperativ erhobener Score noch einen präventiven Charakter haben kann oder tatsächlich Indikator einer stattgehabten Nierenschädigung ist.

Die vorliegende Studie behandelt die Frage, ob die Vorhersagekraft eines Scores zur Stratifizierung des postoperativen ANS-Risikos verbessert werden kann, wenn zusätzlich zu präoperativen auch intra- und postoperative Parameter in die Berechnung des Risikos mit eingehen. Anhand der Studienergebnisse muss dies verneint werden. Sensitivität und Spezifität steigen mit der Nutzung von intra- und postoperativen Parametern nicht wesentlich an. Die minimalen Unterschiede in der Vorhersagekraft rechtfertigen keine Verzögerung bei der Risikoeinschätzung kardiochirurgischer Patienten in Bezug auf die Ausbildung eines postoperativen Nierenschadens. Im klinischen Alltag sollte deshalb ein präoperativer Score Anwendung finden.

6 Zusammenfassung

Die akute Nierenschädigung nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine ist ein lange bekanntes und häufig beobachtetes Problem in der operativen Intensivmedizin. Eine postoperative ANS geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität, einer verlängerten Krankenhausliegedauer und erhöhten Behandlungskosten einher.

Maßnahmen zur Vermeidung und Therapie dieser Nierenfunktionsstörungen stehen im Mittelpunkt des Interesses der klinischen Forschung. Positive Einflüsse auf die renale Funktion wurden für verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen beschrieben. Daneben liegt ein Schwerpunkt der Forschung auf der Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung einer ANS nach Operationen an der HLM.

Zur Vorhersage für das Auftreten einer postoperativen ANS wurden von verschiedenen Autoren Scoring-Systeme entwickelt. Die meisten Scores beinhalten ausschließlich Parameter aus dem präoperativen Bereich und sollen dadurch eine möglichst frühe Diskriminierung zwischen renal gefährdeten und renal weniger gefährdeten Patienten ermöglichen. Somit soll es möglich sein, bereits vor Beginn der Operation präventive Maßnahmen zu ergreifen. Beispielsweise kann in geeigneten Fällen, anstatt des konventionellen operativen Vorgehens mit Nutzung der HLM, eine so genannte *Off-Pump*-Technik (ohne extrakorporale Zirkulation) Anwendung finden. Die Verwendung der HLM, mit ihrem unphysiologischen Blutfluss und der relativ großen, proinflammatorisch wirkenden Fremdoberfläche, ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer ANS in der Herzchirurgie.

Verschiedene andere präventive und therapeutische Maßnahmen können aber auch noch während der Operation oder während der postoperativen Therapie auf der Intensivstation begonnen werden. Hieraus ergibt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für die Abschätzung des ANS-Risikos, denn es sollen möglichst alle tatsächlich renal gefährdeten Patienten wirksamen Vorsorgemaßnahmen zugeführt werden. Auf der anderen Seite sollen Patienten nicht unnötig einer medizinischen Intervention oder einer Medikamentengabe ausgesetzt werden. Dies verbietet sich auch aus ökonomischen Gründen.

Die vorliegende Studie untersucht, inwiefern sich die Vorhersagekraft eines Scores verändert, wenn, neben den üblichen präoperativen Parametern, auch intra- und postoperative Risikofaktoren in ihm repräsentiert sind.

Zu diesem Zweck wurden die elektronischen und analogen Krankenakten von 1.560 Patienten, die sich an der Universitätsmedizin Göttingen einer Operation an der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, retrospektiv ausgewertet. Die Daten von 1.191 Fällen entsprachen den Einschlusskriterien der Studie und konnten vollständig erhoben werden, so dass diese als Studienkollektiv ausgewertet wurden. An einem Evaluationskollektiv, bestehend aus den ersten 662 Patienten, wurden mithilfe von uni- und multivariaten Analysen drei Scores zur Vorhersage einer postoperativen ANS entwickelt. Score 1 enthielt nur präoperative Parameter. Score 2 enthielt prä- und intraoperative und Score 3 prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren. Die Scores wurden an den übrigen 529 Patienten validiert und ihre Vorhersagekraft verglichen.

Die Definition der ANS erfolgte in der vorliegenden Studie anhand der 2007 veröffentlichten AKIN-Kriterien. Sie ermöglichen eine objektive und vergleichbare Diagnose der Nierenschädigung. Zudem kann durch sie auf ungeeignete Endpunkte verzichtet werden, wie den Einsatz der Nierenerersatztherapie, der, obwohl keinerlei Konsens oder Evidenz über den Zeitpunkt ihres Einsatzes besteht, früher häufig als solcher herangezogen wurde.

Für die Studienkollektive ergab sich eine ANS-Inzidenz von 38,2 %, ein Wert, der verglichen mit anderen Studien aus dem kardiochirurgischen Umfeld zunächst sehr hoch erscheint. Betrachtet man die Unterschiede der einzelnen Studien, relativieren sich diese Unterschiede jedoch.

Die Ergebnisse der ROC-Analyse für die drei Scores zeigten keine wesentliche Steigerung der Spezifität und Sensitivität bei Verwendung der drei Scores. Im Einzelnen zeigte sich für Score 1 eine AUC von 0,691, für Score 2 eine AUC von 0,694 und für Score 3 von 0,729. Die Unterschiede der Vorhersagekraft zwischen den Scores erwiesen sich als nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Es zeigt sich demnach, dass die Vorhersage einer postoperativen ANS mittels Scoring-Systemen durch die Integration intra- und postoperativer Risikofaktoren nicht verbessert werden kann. Der Unterschied zwischen dem rein präoperativen Score 1 und dem prä- und intraoperativ gestalteten Score 2 war minimal. Eine Verbesserung der Vorhersagekraft durch das Heranziehen intraoperativer Parameter wäre von besonderer Bedeutung in Bezug auf die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der Risikoabschätzung im klinischen Alltag. Denn verschiedene präventive Maßnahmen können auch intraoperativ oder sogar noch bei Aufnahme auf die Intensivstation sinnvoll eingesetzt werden, so dass unter Umständen die Anwendung eines prä- und intraoperativen Scores der eines präoperativen Scores vorzuziehen wäre. Bei Verwendung des dritten Scores, dessen Aussage erst nach Beginn der postoperativen Intensivtherapie feststeht, sind die meisten vorbeugen-

den Interventionen nicht mehr möglich. Zudem fällt hier die Abgrenzung zwischen der Vorhersage einer Nierenschädigung und dem Aufdecken einer bereits stattgehabten ANS zunehmend schwer.

Um abschließende Aussagen über den Wert der einzelnen Scores treffen zu können, sollten diese an größeren Patientenzahlen validiert werden. Das hier gezeigte Studienkollektiv ist mit 1.191 Patienten im Vergleich zu anderen Studien, die Scores zur Vorhersage einer ANS in der Herzchirurgie entwickelten und validierten, klein. Auch der retrospektive und unizentrische Ansatz muss als Schwäche der Studie genannt werden.

Als Stärke dieser Dissertationsarbeit ist die Verwendung der AKIN-Kriterien zur Diagnosestellung der ANS zu nennen. Damit wird die am aktuellen interdisziplinären Konsens orientierte Definition einer ANS verwendet und die Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet. Weiterhin bildet die Studie ein realistisches Bild der herzchirurgischen Population einer westeuropäischen Klinik der universitären Maximalversorgung ab und beschreibt zudem zusätzliche Charakteristika des analysierten Studienkollektivs. Durch die Erhebung des EuroSCORE wird beispielsweise eine Aussage über zum Operationszeitpunkt vorhandene Komorbiditäten ermöglicht.

7 Literaturverzeichnis

Alghamdi AA, Latter DA (2006): Pulsatile Versus Nonpulsatile Cardiopulmonary Bypass Flow: An Evidence-Based Approach. *J Card Surg* 21: 347-354

Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslén Ö (1993): Acute Renal Failure after Coronary Surgery – A Study of Incidence and Risk Factors in 2009 Consecutive Patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 41: 237-241

Asimakopoulos G, Taylor KM (1998): Effects of Cardiopulmonary Bypass on Leukocyte and Endothelial Adhesion Molecules. *Ann Thorac Surg* 66: 2135-2144

Bagshaw SM, Gibney RTN (2008): Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 36: s152-s158

Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R (2007 a): Diuretics in the Management of Acute Kidney Injury: A Multinational Survey. *Contrib Nephrol* 156: 236-249

Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R (2007 b): A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 35: 1592-1598

Bagshaw SM, George C, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee (2008): A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23: 1569-1574

Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV (1997): Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 465-477

Behrend T, Miller SB (1999): Acute renal failure in the cardiac care unit: Etiologies, outcomes, and prognostic factors. *Kidney Int* 56: 238-243

Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J, for the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group (2000): Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 356: 2139-2143

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup (2004): Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204-R212

Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'onofrio, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C (2008): The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 31: 166-178

- Bittner H, Lemke J, Lange M, Rastan A, Mohr FW (2008): The Impact of Aprotinin on Blood Loss and Blood Transfusion in Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 85: 1662-1668
- Bouman CSC, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JGP, Zandstra DF, Kesecioglu J (2002): Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure. A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30: 2205-2211
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM (1996): Acute renal failure in intensive care units – Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 24: 192-198
- Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, Dacey LJ, Ross CS, MacKenzie TA, Kunzelmann KS, Kramer RS, Hernandez F, Jr., Helm RE, Westbrook BM, Dunton RF, Malenka DJ, O'Connor GT (2007): Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Circulation* 116: I139-I143
- Burchardi H, Larsen R, Kuhlen R, Jauch KW, Schölmerich J: *Die Intensivmedizin*, 10. Auflage.; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007
- Callahan M, Battleman DS, Christos P, Efimba M, Whitelaw G (2003): Economic Consequences of Renal Dysfunction among Cardiopulmonary Bypass Surgery Patients: A Hospital-Based Perspective. *Value Health* 6: 137-143
- Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agrò F, Carassiti M, Covino E (2006): Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 34: 660-667
- Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1997): Pre-operative Renal Risk Stratification. *Circulation* 95: 878-884
- Chertow GM, Levy ME, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1998): Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery. *Am J Med* 104: 343-348
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW (2005): Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370
- Chuttani K, Tischler MD, Pandian NG, Lee RT, Mohanty PK (1994): Diagnosis of cardiac tamponade after cardiac surgery: Relative value of clinical, echocardiographic, and hemodynamic signs. *Am Heart J* 127: 913-918
- Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A, Urovi S, Hamdam M, Landoni G, Guelfi P (2007): Fenoldopam Infusion for Renal Protection in High-Risk Cardiac Surgery Patients: A Randomized Clinical Study. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 21: 847-850
- 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: 1158-1162

- Corwin HL, Teplick RS, Schreiber MJ, Fang LS, Bonventre JV, Coggins CH (1987): Prediction of Outcomes in Acute Renal Failure. *Am J Nephrol* 7: 8-12
- Cruz CS, Cruz LS, Silva GR, Marcílio de Souza CA (2007): Incidence and Predictors of Development of Acute Renal Failure Related to Treatment of Congestive Heart Failure with ACE Inhibitors. *Nephron Clin Pract* 105: c77-c83
- Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS; Kellum JA (2008): Cost and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 23: 1970-1974
- Dávila-Román VG, Kouchoukos NT, Schlechtman KB, Barzilai B (1999): Artherosclerosis of the ascending Aorta is a predictor of renal dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 111-116
- Del Duca D, Iqbal S, Rahme E; Golberg P, de Varennes B (2007): Renal Failure After Cardiac Surgery: Timing of Cardiac Catheterization and Other Perioperative Risk Factors. *Ann Thorac Surg* 84: 1264-1271
- de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F (2000): Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcomes evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26: 915-921
- de Vries B, Köhl J, Leclercq WKG, Wolfs TGAM, van Bijnen AAJHM, Heeringa P, Buurman WA (2003): Complement Factor C5a Mediates Renal Ischemia-Reperfusion Injury Independent from Neutrophils. *J Immunol* 170: 3883-3889
- Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N (2000): Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 47: 446-456
- Doberneck RC, Reiser MP, Lillehei CW (1962): Acute renal failure after open-heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 43: 441-452
- 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: 314-318
- Doolan PD, Alpen EL, Theil GB (1962): A Clinical Appraisal of the Plasma Concentration and Endogenous Clearance of Creatinine. *Am J Med* 32: 65-72
- Engelmann DT, Adams DH, Byrne JG, Aranki SF, Collins JJ, Couper GS, Allred EN, Cohn LH, Rizzo RJ (1999): Impact of body mass index and Albumin on morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118: 866-873
- Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U (2002): Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 17: 401-406

- Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J (2005): Meta-Analysis: Low-Dose Dopamine Increases Urine Output but Does Not Prevent Renal Dysfunction or Death. *Ann Intern Med* 142: 510-524
- 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: 161-166
- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM (2005): Intraoperative Hyperglycemia and Perioperative Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *Mayo Clin Proc* 80: 862-866
- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA et al. (2007): Intensive Intraoperative Insulin Therapy versus Conventional Glucose Management during Cardiac Surgery: A randomized Trial. *Ann Intern Med* 146: 233-243
- Gerritsen WBM, van Boven WJP, Driessen AHG, Haas FJLM, Aarts LPHJ (2001): Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg* 20: 923-929
- Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Teno JM, Wenger N, Lynn J, Wu AW, Fulkeron W, Tsevat J, for the SUPPORT Investigators (1997): Outcomes and Cost-Effectiveness of Initiating Dialysis and Continuing Aggressive Care in Seriously Ill Hospitalized Adults. *Ann Intern Med* 127: 195-202
- Heringlake M, Knappe M, Vargas Hein O, Lufft H, Kindgen-Milles D, Böttiger BW, Weigand MA, Klaus S, Schirmer U (2006): Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva Anesthesiol* 72: 645-654
- Ho KM, Sheridan DJ (2006): Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 333: 420
- Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkatamaran R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA (2006): RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10: R73
- Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, Arinaga K, Kawano H (2002): Evaluation of the Quality of Cardiovascular Surgery Care Using Risk Stratification Analysis According to the EuroSCORE Additive Model. *Circ J* 66: 145-148
- Kellum JA (1997): The use of diuretics and dopamine in acute renal failure: a systematic review of the evidence. *Crit Care* 1: 53-59
- Kellum JA (2007): Prerenal Azotemia: Still a useful concept? *Crit Care Med* 35: 1630-1631
- Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT (2002): Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28: 29-37

- Kilger E, Weis FC, Goetz AE, Frey L, Kesel K, Schütz A, Lamm P, Überfuhr P, Knoll A, Felbinger TW, Peter K (2001): Intensive care after minimally invasive and conventional coronary surgery: a prospective comparison. *Intensive Care Med* 27: 534-539
- Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C (1969): Creatinine Clearance in Renal Disease. A Reappraisal. *BMJ* 14: 11-14
- Korkeila M, Ruokonen E, Takala J (2000): Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26: 1824-1831
- Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V (2006): Acute Renal Failure After Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification. *Ann Thorac Surg* 81: 542-546
- Landoni G, Zangrillo A, Franco A, Aletti G, Roberti A, Calabrò MG, Slaviero G, Bignami E, Marino G (2006): Long-term outcome of patients who require renal replacement therapy after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 23: 17-22
- Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R (2006): Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 69: 1996-2002
- Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R (2007): Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 33: 1614-1618
- Lassnigg A, Donner E, Grubhoffer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayer M (2000): Lack of Renoprotective Effects of Dopamine and Furosemide during Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 11: 97-104
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004): Minimal changes in serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery. *J Am Soc Nephrol* 15: 1597-1605
- 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: 1385-1392
- Levy MM; Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD (2005): Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 33: 2194-2201
- Liaño F, Pascual J and the Madrid Acute Renal Failure Study Group (1996): Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 50: 811-818
- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E (1998): The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 66: S16-S24

- Lindvall G, Sartipy U, Ivert T, van der Linden J (2008): Aprotinin is Not Associated With Postoperative Renal Impairment After Primary Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg* 86: 13-19
- Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J, for the SHARF investigators (2009): Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 24: 512-518
- Lombardi R and Ferreiro A (2008): Risk Factors Profile for Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Is Different According to the Level of Baseline Renal Function. *Ren Fail* 30: 155-160
- Ludens JH, Hook JB, Brody MJ, Williamson HE (1968): Enhancement of renal blood flow by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 163: 456-460
- Maccario M, Fumagalli C, Dottori V, Grasso AM, Agostini M, Parodi E, Pergolo A, Spagnolo S, Paserone G (1996): The association between rhabdomyolysis and acute renal failure in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 37: 153-159
- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (1998): Renal Dysfunction after Myocardial Revascularization: Risk Factors, Adverse Outcomes, and Hospital Resource Utilization. *Ann Intern Med* 128: 194-203
- Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation (2006): The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 354: 353-365
- Mangos GJ, Horton D, Brown MA, Trew P, Chan WYL, Whitworth JA (1995): Acute Renal Failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med* 25: 284-289
- Masoumi M, Saidi MR, Rostami F, Sepahi H, Roushani D (2008): Off-pump coronary artery bypass graftin in left ventricular dysfunction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 16: 16-20
- McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J on behalf of the CIN Consensus Working Panel (2006): Epidemiology and Prognostic Implications of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* 98[suppl]: 5K-13K
- McFarlane SI, Winer N, Sowers JR (2003): Role of the Natriuretic Peptide System in Cardiorenal Protection. *Arch Intern Med* 163: 2696-2704
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MTA, Farkas A, Kaplan RM (2001): A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-1163
- Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, Ferguson TB, Peterson ED, for the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators (2006): Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Dialysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation* 114: 2208-2216

- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and the Acute Kidney Injury Network (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31
- Mentzer RM, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF, Lubner JM, Smedira NG, on behalf of the NAPA Investigators (2007): Effects of Perioperative Nesiritide in Patients With Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. The NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 49: 716-726
- Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzner H, Lang T, Ploder J, Len K, Le Gall J, Druml W (2002): Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcomes in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-2058
- Mohr VD, Bauer J, Döbler K, Eckert O, Woldenga C: Qualität sichtbar machen. BQS Qualitätsreport 2004. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, Düsseldorf 2005
- Morgera S, Kraft AK, Siebert GG, Luft FC, Neumayer HH (2002): Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40: 275-279
- Murkin JM (2006): Pulsatile Versus Nonpulsatile Perfusion Revisited. *J Card Surg* 21: 355-356
- Muth C, Gensichen J, Butzlaff M. Herzinsuffizienz DEGAM Leitlinie N. 9. Omikron Publishing, Düsseldorf 2006
- Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16: 9-13
- Nashef SAM, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grove FL, Wyse RKH, Ferguson TB (2002): Validation of European System for Cardiac Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 22: 101-105
- Obialo CI, Okonofua EC, Nzerue MC, Tayade AS, Riley LJ (1999): Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int* 56: 1058-1063
- Olbricht CJ, Fink M, Gutjahr E (1999): Alterations in lysosomal enzymes of the proximal tubule in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int* 39: 639-646
- Onorati F, Presta P, Fuiano G, Mastroberto P, Comi N, Pezzo F, Tozzo C, Renzulli A (2007): A randomized trial of pulsatile perfusion using an intra-aortic balloon pump versus nonpulsatile perfusion on short-term changes in kidney function during cardiopulmonary bypass during myocardial reperfusion. *Am J Kidney Dis* 50: 229-238
- Ostermann M and Chang RWS (2007): Acute Kidney Injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35: 1837-1843

- Overberger P, Pesacreta M, Palevsky P, for the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (2007): Management of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Survey of Practitioner Prescribing Practices. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 623-630
- Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD (1987): Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106: 346-354
- Palevsky PM (2008): Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med* 36: S224-S228
- Palomba H, de Castro I, Neto ALC, Lage S, Yu L (2007): Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int* 72: 624-631
- Park M, Coca SG, Nigwekar SU, Garg AX, Garwood S, Parikh CR (2010): Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systemic review. *Am J Nephrol* 31: 408-418
- Patel NC, Grayson AD, Jackson M, Au J, Yonan N, Hasan R, Fabri BM on behalf of the North West Quality Improvement Programme in Cardiac Interventions (2002): The effect of off-pump coronary artery bypass surgery on in-hospital mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 22: 255-260
- Praught ML, Shlipak MG (2005): Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 265-270
- Provenchère S, Plantefève G, Hufnagel G, Vicaut E, de Vaumas C, Lecharny JP, 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: 1258-1264
- Rathgeber J, Schillings H, Kersten J, Schürgers D, Burchardi H (1998): Qualitätsmanagement und individuelle Leistungserfassung in der Intensivmedizin durch das Göttinger Informationssystem für Intensivmedizin und OP (GISI) *Anästhesiol Intensiv Notfallmed Schmerzther* 33: 58-63
- Rich MW; Crecelius CA (1990): Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 150: 1237-1242
- Richer M, Robert S, Lebel M (1996): Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 24: 1150-1156
- Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pinna Pintor P, Salamon R, Thulin L (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15: 816-823
- Roques F, Nashef SAM, Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E, The EuroSCORE Study Group (2000): Does the EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg* 18: 27-30

- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM (2003): The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24: 1-2
- Rossert J (2001): Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 60: 804-817
- Rybak MJ, Abate BJ, Lena Kang S, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL (1999): Prospective Evaluation of the Effect of an Aminoglycoside Dosing Regimen on Rates of Observed Nephrotoxicity and Ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1549-1555
- Ryckwaert F, Colson P, Ribstein J, Boccara G, Guillon G (2001): Haemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat during coronary artery bypass graft surgery in patients with ischaemic heart dysfunction. *Br J Anaesth* 86: 169-175
- Schiffli H, Lang SM, Fischer R (2002): Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346: 305-310
- Schmidt RF, Thews G, Lang F: *Physiologie des Menschen*, 28. Auflage; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2000
- Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, Maiorca R (2000): Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause for renal disease. *Am J Kidney Dis* 36: 1089-1109
- Shanley PF, Rosen MD, Brezis M, Silva P, Epstein FH, Rosen S (1986): Topography of Focal Proximal Tubular Necrosis After Ischemia With Reflow in the Rat Kidney. *Am J Pathol* 122: 462-468
- Shilliday IR, Quinn KJ, Allison MEM (1997): Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2592-2596
- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P (1994): Effects of Saline, Mannitol, and Furosemide on Acute Decreases in Renal Function Induced by Radiocontrast Agents. *N Engl J Med* 331: 1416-1420
- 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: 968-972
- Suen WS, Mok, CK, Chiu SW, Cheung KL, Lee WT, Cheung D, Das SR, He GW (1998): Risk Factors for Development of Acute Renal Failure (ARF) Requiring Dialysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Angiology* 49: 789-800
- Swärd K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE (2005): Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med* 31: 79-85
- Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, Paganini EP (2003): ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis* 41: 742-751

- Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP (2005a): A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 16: 162-168
- Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared J-P, Paganini EP (2005b): Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 67: 1112-1119
- Thomas L, Abdelhamid S, Ansorg R, Bauer HW, Bauer K, Baudner S, Bayer P, Binswanger U, Blaas-Mautner P, Bodemann HH et al. : Labor und Diagnose. 4. erweiterte Auflage. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1992
- Thurau K, Boylan JW (1976): Acute Renal Success: The Unexpected Logic of Oliguria in Acute Renal Failure. *Am J Med* 61: 308-315
- Tolwani A, Paganini E, Joannidis M, Zamperetti N, Verbine A, Vidyasagar V, Clark W, Ronco C (2008): Treatment of patients with cardiac surgery associated-acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 31: 190-196
- Uchino S, Gordon SD, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA, for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators (2004): Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32: 1669-1677
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R (2005): Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multi-center Study. *JAMA* 294: 813-818
- Umscheid CA, Kohl BA, Williams K (2007): Antifibrinolytic use in adult cardiac surgery. *Curr Opin Hematol* 14: 455-467
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001): Intensive Insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367
- Vandijck DM, Oeyen S, Decruyenaere JM, Annemans L, Hoste EA (2007): Acute kidney injury, length of stay, and costs in patients hospitalized in the intensive care unit. *Acta Clin Belg Suppl* 2: 341-345
- Veit C, Bauer J, Döbler K, Fischer B: Qualität sichtbar machen. BQS-Qualitätsreport 2008. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung, Düsseldorf 2009
- Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K (2003): An Analysis of the Association Between Preoperative Renal Dysfunction and Outcome in Cardiac Surgery. *Chest* 124: 1852-1862
- Ward DT, Maldonado-Pérez D, Hollins L, Riccardi D (2005): Aminoglycosides Induce Acute Cell Signaling and Chronic Cell Death in Renal Cells that Express the Calcium-Sensing Receptor. *J Am Soc Nephrol* 16: 1236-1244

- Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C (2001): Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121: 1083-1089
- Weisberg LS, Allegren RL, Genter FC, Kurnik BR (1997): Cause of acute tubular necrosis affects its prognosis. The Auriculin Anaritide Renal Failure Study Group. *Arch Intern Med* 157: 1833-1838
- Wigfield CH, Lindsey JD, Muñoz A, Chopra PS, Edwards NM, Love RB (2006): Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? A analysis of patients with a BMI \geq 40. *Eur J Cardiothorac Surg* 29: 434-440
- Wijesundera DN, Karkouti K, Beattie S, Rao V, Ivanov J (2006): Improving the Identification of Patients at Risk of Postoperative Renal Failure after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 104: 65-72
- Wijesundera 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: 1801-1809
- Wilson MJ, Boyd SYN, Lisagor PG, Rubal BJ, Cohen DJ (2000): Ascending Aortic Atheroma Assessed Intraoperatively by Epi-aortic and Transesophageal Echocardiography. *Ann Thorac Surg* 70: 25-30
- Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Caló M, Salandin V, Da Ros A, Michieletto F, Simini G (1994): Acute Renal Failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1489-1495
- Zappitelli M, Bernier PL, Saczkoski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, Hyder A, Alkandari O (2009): A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 76: 885-892
- Zhang W and Edwards A (2002): Oxygen transport across vasa recta in the renal medulla. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1042-H1055

Danksagung

Für die Betreuung im Rahmen dieser Dissertation und für die Möglichkeit, auch darüber hinaus an wissenschaftlichen Projekten arbeiten zu können, möchte ich mich zunächst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Quintel bedanken.

Meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn Dr. med. Thorsten Perl gilt mein ganz besonderer Dank. Ohne seine Ideen, die stetige Beratung und seine motivierenden Worte wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. In meiner Zeit im ZARI durfte ich nicht nur von seiner wissenschaftlichen Erfahrung profitieren, sondern verdanke ihm auch einen großen Teil meines klinischen Wissens.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch besonders bei Herrn Dr. med. Daniel Heise und Herrn Prof. Dr. med. Anselm Bräuer für die Hilfe im Rahmen meiner Dissertation bedanken.

Mein Dank gilt ebenso Frau Julia Bürger und Frau Andrea Kernchen für die gute Zusammenarbeit in Verbindung mit friedlicher und humorvoller Koexistenz auf engem Raum.

Dank gebührt ebenso Herrn Dr. Thomas Renner und Herrn Bernd Montag aus der Abteilung für Informationstechnologie.

Stellvertretend für die Kollegen der Kardiotechnik möchte ich mich hiermit auch bei Herrn Eric Roerden bedanken.

Lebenslauf

Mein Name ist Nils Kunze. Ich wurde am 02. April 1984 als Sohn der Druckerin Luise Kunze, geb. Kahnt, und des Dachdeckers Eyk Kunze in Sangerhausen geboren.

Ich wurde 1990 in die staatliche Grundschule Lucka eingeschult. Ab 1994 besuchte ich das Veit-Ludwig-von-Seckendorff-Gymnasium in Meuselwitz. Hier legte ich im Jahr 2002 die Abiturprüfung ab und erlangte die allgemeine Hochschulreife.

Nach dem Abitur leistete ich meinen zehnmonatigen Wehersatzdienst beim Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes im Landkreis Schaumburg in der Lehrrettungswache Rinteln ab. Im Rahmen des Zivildienstes absolvierte ich die Prüfung zum Rettungssanitäter. Nach dem Ende des Zivildienstes arbeitete ich zunächst einige Monate als Vollzeitkraft im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes im Main-Kinzig-Kreis.

Im Sommersemester 2004 konnte ich mich für das Fach Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen immatrikulieren. Ich schloss das Medizinstudium im Mai 2010 mit dem zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Seit 01. Juli 2010 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen tätig und befinde mich in der Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesiologie.