

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken -**

**Funktionelles und strukturelles akutes Nierenversagen  
in der operativen Intensivmedizin**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des doctor medicinae**

**der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von Diderichs, Olaf  
aus Münster**

**2007**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität  
Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Prien

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Hausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2007

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken -  
Referent: Prof. Dr. Thomas Prien  
Koreferent: Prof. Dr. Martin Hausberg**

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Funktionelles und strukturelles akutes Nierenversagen in der operativen Intensivmedizin**

**Diderichs, Olaf**

**Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2007**

Das akute Nierenversagen (ANV) mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie hat starken Einfluss auf die Prognose und den Krankheitsverlauf. Das wesentliche Ziel der vorliegenden Studie war zu evaluieren, durch welche Faktoren sich funktionelles und strukturelles Nierenversagen unterscheiden. Hierzu wurden die Daten von jeweils 21 Patienten mit funktionellem und mit strukturellem Nierenversagen ausgewertet, die auf der Intensivstation II im Universitätsklinikum Münster in den Jahren 1990/1991 behandelt wurden.

Die Patienten mit strukturellem Nierenversagen waren mit durchschnittlich 59,7 Jahren nur wenig älter als die Patienten mit funktionellem Nierenversagen mit 56,9 Jahren. In beiden Gruppen bestand ein deutliches Übergewicht der Männer mit einem Anteil von 71 % bzw. 81 %.

Der MOV-Score bei Aufnahme lag in dieser Studie jeweils zwischen 3 und 10 und unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Eine Notaufnahme erfolgte bei 52 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 71 % bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen.

Hinsichtlich der anamnestischen Risikofaktoren bestanden zwischen den Patienten mit funktionellem und strukturellem Nierenversagen nur geringe Unterschiede. Folgende Anteile wurden ermittelt: Diabetes mellitus jeweils 19 %, arterielle Durchblutungsstörungen (ADBS) 19 % vs. 10 %, arterielle Hypertonie (RR diast. > 95 mmHg) 52 % vs. 48 %, koronare Herzkrankheit (KHK) jeweils 29 %, Herzinsuffizienz 24 % vs. 33 %, Hyperurikämie (M > 7 mg/dl, F > 8 mg/dl) 19 % vs. 5 %, Fettstoffwechselstörung (Cholesterin > 250 mg/dl und/oder Triglyceride > 300 mg/dl) 19 % vs. 5 %, Suchterkrankung 33 % vs. 19 %, Neoplasie jeweils 10 %, Adipositas oder Kachexie 29 % vs. 24 %, Leberschaden 29 % vs. 24 %.

Auch hinsichtlich der intensivmedizinischen Komplikationen waren die Unterschiede in der Regel nur gering: Kardiopulmonale Reanimation (CPR) 19 % vs. 14 %, mechanische Beatmung (PEEP > 5 cm H<sub>2</sub>O) jeweils 38 %, akute Pankreatitis jeweils 10 %, Peritonitis 19 % vs. 10 %, Relaparotomie/Rethorakotomie jeweils 10 %, Myolyse/Hämolyse 19 % vs. 33 %, Leberfunktionsstörungen (Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 60 %) 10 % vs. 43 %, Sepsissyndrom jeweils 24 %, Massivtransfusion (> 5 EK/d) jeweils 48 %, Hyponatriämie (Na < 135 mmol/l) 14 % vs. 24 %, Hypoproteinämie (< 4 g/dl) 19 % vs. 14 %.

Unter dem Oberbegriff Urämiekomplikationen wurden die potenziell mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens assoziierten Parameter zusammengefasst. Bei fast allen untersuchten Parametern lagen die Anteile bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen erheblich höher als bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen: Multiorganversagen (MOV) (1. Tag Krea  $\geq$  2) 57 % vs. 19 %, Harnstoff-N (> 150 mg/dl) 52 % vs. 24 %, Harnstoffanstieg (> 30 mg/dl) 62 % vs. 19 %, Hyperosmolarität (> 325 mosmol/kg) 100 % vs. 81 %, Hyperurikämie (> 10 mg/dl) 43 % vs. 33 %, Hyper-/Hypokaliämie (K > 5,5 mmol/L oder K < 3,5 mmol/L) 91 % vs. 76 %, plasmatische Gerinnungsstörungen (PTT > 60 Sekunden) 57 % vs. 33 %, Thrombozytopenie (< 100/nl) 86 % vs. 43 %, plasmatische Koagulopathie (Quick < 50 %) 43 % vs. 33 % und metabolische Azidose (BE < -5 mmol/L) 43 % vs. 33 %.

Hinsichtlich Blutungen (Kathetereinstichstellen, Gastrointestinaltrakt und Schleimhaut), Perikarderguss und einer urämieassoziierten Arrhythmie bestanden zwischen den beiden Gruppen keine bedeutenden Unterschiede.

Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug durchschnittlich 16,6 Tage bei den Patienten mit funktionellem und 18,7 Tage bei denen mit strukturellem Nierenversagen.

Von den Patienten dieser Studie mit funktionellem Nierenversagen sind 19 % während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag der Anteil mit 67 % deutlich höher. Aus diesem Grund wäre eine Differenzierung nach der Art des Nierenversagens von erheblicher prognostischer Bedeutung.

Das wesentliche Ergebnis dieser Studie ist, dass Alter und Geschlecht der Patienten, die anamnestischen Risikofaktoren und die anamnestische Dauermedikation keinerlei prognostische Relevanz haben. Die schwerer erkrankten Patienten haben dann mehrheitlich ein strukturelles Nierenversagen und auch mehr Komplikationen, wie z.B. ein Leberversagen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kap.</b>		<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Definition des akuten Nierenversagens .....	1
1.2	Inzidenz .....	2
1.3	Pathophysiologie .....	3
1.4	Ätiologie .....	4
1.5	Verlauf .....	6
1.6	Klinische Symptomatik .....	7
1.7	Diagnostik .....	8
1.8	Therapie .....	10
1.8.1	Allgemeine Therapie .....	10
1.8.2	Medikamentöse Therapie .....	10
1.8.3	Nierenersatzverfahren .....	12
1.9	Prophylaxe .....	16
1.10	Prognose .....	17
1.11	Zielsetzung .....	19
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methode .....</b>	<b>20</b>
2.1	Patienten .....	20
2.2	Datenerhebung .....	20
2.3	Statistische Auswertung .....	22

<b>Kap.</b>		<b>Seite</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
3.1	Alter und Geschlecht .....	23
3.2	Patientenaufnahme .....	26
3.3	Anamnestische Risikofaktoren.....	29
3.4	Anamnestische Dauermedikation.....	40
3.5	Intensivmedizinische Komplikationen .....	41
3.6	Medikation während des Aufenthalts auf der Intensivstation.....	42
3.7	Urämiekomplikationen.....	43
3.8	Liegedauer.....	45
3.9	Mortalität.....	46
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
4.1	Zweck der Studie.....	48
4.2	Alter und Geschlecht .....	49
4.3	Patientenaufnahme .....	50
4.4	Anamnestische Risikofaktoren.....	51
4.5	Anamnestische Dauermedikation.....	53
4.6	Intensivmedizinische Komplikationen .....	53
4.7	Medikation während des Aufenthaltes auf der Intensivstation .....	55
4.8	Urämiekomplikationen.....	55
4.9	Liegedauer .....	56
4.10	Mortalität.....	57
4.11	Schlussfolgerung .....	59
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>80</b>

## Verzeichnis der Abbildungen

<b>Abb.</b>	<b>Seite</b>
Abb. 1: Altersverteilung der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	24
Abb. 2: Geschlechterverhältnis der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	25
Abb. 3: MOV bei Aufnahme von Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	26
Abb. 4: Notaufnahme von Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	27
Abb. 5: Operative Klassifizierung der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	28
Abb. 6: Diabetes Mellitus bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	29
Abb. 7: Arterielle Durchblutungsstörungen (ADBS) bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen .....	30
Abb. 8: Arterielle Hypertonie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	31
Abb. 9: Koronare Herzkrankheit (KHK) bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	32
Abb. 10: Herzinsuffizienz bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	33
Abb. 11: Hyperurikämie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	34
Abb. 12: Fettstoffwechselstörung bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	35
Abb. 13: Suchterkrankung bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	36

<b>Abb.</b>	<b>Seite</b>
Abb. 14: Neoplasie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen....	37
Abb. 15: Adipositas/Kachexie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	38
Abb. 16: Leberschaden bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	39
Abb. 17: Liegedauer der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen..	45
Abb. 18: Sterberate der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen ...	46

## Verzeichnis der Tabellen

<b>Tab.</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1: Harnuntersuchung zur Differentialdiagnose Oligurie (Druml et al. 1995) .....	9
Tab. 2: Alter der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen .....	23
Tab. 3: Anamnestische Dauermedikation der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	40
Tab. 4: Intensivmedizinische Komplikationen der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	41
Tab. 5: Medikation der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.....	42
Tab. 6: Urämiekomplikationen bei den Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen.....	44
Tab. 7: Mitverursachende Faktoren für das Versterben der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen .....	47



## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADBS	Arterielle Durchblutungsstörung
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
BE	Broteinheit
Bili	Bilirubin
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
Crea	Kreatinin
CRRT	kontinuierliche Nieren-Ersatz-Therapie
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
EK	Erythrozytenkonzentrat
F	Frauen
HELLP	<b>H</b> aemolysis, <b>E</b> levated <b>L</b> iver enzyme levels, <b>L</b> ow <b>P</b> latelet count
K	Kalium
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Funktion
M	Männer
MOV	Multiorganversagen
MODS	Multi-Organ-Dysfunktion
Na	Natrium
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NTG	Nitroglycerin
PEEP	Positive endexpiratory pressure
PTT	Partial Thromboplastin Time

## 1. Einleitung und Zielsetzung

### 1.1 Definition des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen (ANV) führt innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen zu einem totalen oder partiellen Verlust der exkretorischen Nierenfunktion. Es ist durch eine abrupte Abnahme der glomerulären Filtrationsrate der Nieren charakterisiert. Im Gegensatz zur chronischen Niereninsuffizienz kann sich diese Einschränkung der Nierenfunktion wieder vollständig zurückbilden. Das ANV führt zur Akkumulation von Stoffwechsellendprodukten und geht mit Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes und der Säuren-Basen-Homöostase einher. Mit dem ANV wird allerdings kein einheitliches Krankheitsbild beschrieben, vielmehr handelt es sich um ein multifaktoriell verursachtes klinisches Syndrom einer eingeschränkten Nierenfunktion (Haller und Schelling 2000, Hörl und Stevens 1995, Jörres und Frei 2001, Nissensen 1998, Pruchnicki und Dasta 2002, Silvester et al. 2001).

Es kann zwischen einer akut aufgetretenen, hämodynamisch bedingten funktionellen akuten Niereninsuffizienz und einem strukturell fixierten akuten Nierenversagen mit Defekten der renalen Tubuli und Interstitium oder der Glomeruli unterschieden werden (Thomas und Barton 1997).

- Die funktionelle akute Niereninsuffizienz ist gekennzeichnet durch ihre Reversibilität nach Optimierung der hämodynamischen Situation (z. B. die Beseitigung eines ausgeprägten Volumendefizites).
- Wird die funktionelle Niereninsuffizienz mit der damit verbundenen Minderperfusion nicht beseitigt, bildet sich eine akute Tubulusnekrose (Epstein und Brown 1988).

Eine Unterscheidung zwischen beiden Syndromen a priori ist nicht möglich. Eine Differentialdiagnose könnte anhand von Laborparametern wie Natriumkonzentration im Urin, fraktioneller Natriumexkretion oder Urinosmolalität erfolgen. Allerdings ist die Genauigkeit für praktische Zwecke unzureichend (Durakovic et al. 1989-1990, Pru und Kjellstrand 1984). Der Grund hierfür liegt zum einen im großen Überlappungsbereich

der genannten Werte, zum anderen macht der häufige Gebrauch von Diuretika eine sinnvolle Interpretation der Werte unmöglich. Letztlich kann eine Unterscheidung erst nach Beobachtung des Verlaufes mit fehlendem Ansprechen auf adäquaten Volumenersatz und Anheben des Blutdruckes getroffen werden (Bozzetti 1995).

Bellomo et al. (2001) teilen die Schweregrade des ANV wie folgt ein:

- Ein ARI (acute renal injury) liegt vor bei einer Serumkonzentration von Kreatinin über 120  $\mu\text{mol/l}$ , Harnstoff über 8  $\text{mmol/l}$  und/oder einer 24-Stunden-Urinmenge unter 800 ml.
- Von einem ARFS (acute renal failure syndrome) spricht man bei Serumkonzentrationen über 240  $\mu\text{mol/l}$  für Kreatinin bzw. über 16  $\text{mmol/l}$  für Harnstoff und/oder einer 24-Stunden-Urinmenge unter 400 ml. Bei vorbestehender Niereninsuffizienz gelten nicht die Absolutwerte als Kriterium sondern der relative Anstieg der Retentionswerte.
- Ein schweres ARFS gilt als Indikation zur Nierenersatztherapie.

## 1.2 Inzidenz

Die Inzidenz des akuten Nierenversagens (ANV) in der Gesamtbevölkerung liegt bei 30-200 Erwachsenen pro 1.000.000 Einwohner im Jahr. Besonders hoch ist das Risiko für im Krankenhaus behandelte Patienten, speziell in der Unfallchirurgie und der Bauch-, Herz- und Thorax-Chirurgie (Haller und Schwelling 2000). Nach einer Beobachtungsstudie entwickelten 0,6 % der im Krankenhaus behandelten Patienten und 4,3 % der intensivmedizinisch betreuten Patienten ein ANV (Schwilk et al. 1997). Die Angaben in der Literatur zur Inzidenz eines ANV auf Intensivstationen reichen von 4 % bis zu 25 % (Bartels 1997, Schwilk et al. 1997, Haller und Schelling 2000) und sind stark von der verwendeten Definition des ANV und von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs abhängig.

### 1.3 Pathophysiologie

Das ANV geht von einer Störung der prärenalen Zirkulation wie Hypotonie, Hypovolämie oder einer verminderten kardialen Auswurfleistung aus, die zur renalen Ischämie führt. Als primär funktionelle und reversible Anpassung kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, vermehrter Katecholaminfreisetzung und einer Zunahme der renalen Sympathikusaktivität. Diese Mechanismen verstärken die renale Vasokonstriktion und Hypoperfusion, so dass die glomeruläre Filtrationsrate sinkt. Es entwickelt sich eine Oligurie mit natriumarmem, hochkonzentriertem Urin. Bei einer anhaltenden Ischämie kann sich ein manifestes ANV entwickeln (Carmichael und Carmichael 2003, Kribben et al. 1999).

Histopathologisch finden sich im ANV oft nur diskrete Tubulusnekrosen, sodass eher eine Zelldysfunktion vermutet wird (Wagener et al. 1995). Eine Störung der glomerulären Filtrationsbarriere kann dabei ebenso eine Rolle spielen wie die Rückresorption von abgefiltertem Primärharn in das Interstitium durch den geschädigten Tubulusepithelverband. In manchen Fällen zeigen sich aber auch ausgeprägte Tubulusnekrosen mit Anhäufungen von Zelldetritus in der Tubuluslichtung mit damit einhergehender Verstopfung (Bartels 1997).

Häufigste Form des ANV auf Intensivstationen ist das ANV im Rahmen des Multiorganversagens (MOV), oft als Folge oder begleitet von einer Sepsis (Kierdorf 1994). Verantwortlich für das MOV mit ANV ist die Aktivierung der Komplementkaskade und der zellulären Abwehrfaktoren. Die Schwere der Erkrankung und ihre Entwicklung hängen weitestgehend von dem empfindlichen Gleichgewicht zwischen den proinflammatorischen und antiinflammatorischen Systemen ab (Kierdorf 1994, Bone 1996). Oft kommt es sukzessive zum Verlust mehrerer Organfunktionen. In der Regel liegen Zeichen eines hochfieberhaften Infektes vor, wobei aber häufig keine Bakteriämie nachweisbar ist (Kierdorf 1994, Muckart et al. 1997).

## 1.4 Ätiologie

Mit dem prärenalen, (intra)renalen und postrenalen Nierenversagen werden drei Kategorien des ANV unterschieden. Deren Anteile werden mit 30-60 %, 20-40 % und 1-10 % (Carmichael und Carmichael 2003) bzw. 40-80 %, 10-50 % und <10 % (Dishart und Kellum 2000) angegeben. Das renale ANV ist am schwerwiegendsten. Meist liegt eine multifaktorielle Genese vor, d. h. mehrere schädigende Faktoren treffen auf eine häufig bereits vorgeschädigte Niere. Das prärenale und das postrenale Nierenversagen sind dagegen meist unproblematisch zu therapieren und sind nur selten lebensbedrohlich (Eckhardt und Frei 2001, Gabriel et al. 2001a, Haller und Schwelling 2000, Hörl und Stevens 1995, Jörres und Frei 2001, Kierdorf 1994).

### a) Prärenales Nierenversagen (Verminderte Nierendurchblutung)

Es liegt eine Störung der renalen Perfusion vor, bei der das Nierenparenchym noch nicht geschädigt ist.

#### Ursachen:

- ❖ Hypovolämie
  - ◆ Blutungen, Verbrennungen, Dehydratation, Fieber
  - ◆ Externe Flüssigkeitsverluste (gastrointestinal: Erbrechen, Diarrhoe, Drainageverluste; renal: Diuretika, osmotische Diurese (z.B. Diabetes mellitus))
  - ◆ Sequestration in den 3. Raum (Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, Trauma, Verbrennungen)
  - ◆ Peripartale Komplikationen wie Gestose oder HELLP-Syndrom
- ❖ Niedriges Herzzeitvolumen (vaskuläre oder valvuläre Herzerkrankungen, Herzbeutelamponade, Herzrhythmusstörungen, Lungenembolie, PEEP-Beatmung)
- ❖ Erhöhter intrarenaler Gefäßwiderstand (Sepsis, Katecholamintherapie, Medikamente (Amphotericin B, Cyclosporin), Leberzirrhose)
- ❖ Renale Hypoperfusion bei gestörter Autoregulation (NSAID, ACE-Hemmer)

### b) Renales oder intrinsisches Nierenversagen (Schädigung von Nierengewebe)

Anhaltende und schwere Minderperfusion kann zum intrinsischen oder renalen Nierenversagen führen.

Ursachen:

- ❖ Ischämisches/Toxisches Nierenversagen
  - ◆ Ischämie: wie bei prärenalem Nierenversagen
  - ◆ Vergiftung: Röntgenkontrastmittel, Antibiotika (z.B. Aminoglykoside), Chemotherapeutika, Cyclosporin, Paracetamol, Myoglobin, Hämoglobin, Harnsäure, Oxalat, Entzündungsmediatoren
- ❖ Renovaskläre Erkrankungen (Nierenarterienverschlüsse, abdominale Aortenaneurysmen)
- ❖ Primär renale Erkrankungen/renale Beteiligung bei Systemerkrankungen
  - ◆ akute Glomerulonephritis, Vaskulitis, DIC, Sklerodermie
  - ◆ akute interstitielle Nephritis
  - ◆ allergisch (Antibiotika (z.B.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Sulfonamide), Diuretika)
  - ◆ infektiös: bakterielle Infektionen (Pyelonephritis, Leptospirose), Virus- oder Pilzinfektionen
- ❖ Intratubuläre Obstruktion (Myelomproteine, Harnsäure, Oxalat, Aciclovir, Methotrexat, Sulfonamide)

## c) Postrenales Nierenversagen (Störung des Harnabflusses)

Es liegt eine akute Obstruktion der ableitenden Harnwege vor.

Ursachen:

- ❖ Ureterobstruktion (Urolithiasis, Papillennekrose, Malignome, externe Kompression durch retroperitoneale Hämatome, retroperitoneale Fibrose)
- ❖ Obstruktion im Bereich der Harnblase (neurogene Blase, Prostatahyperplasie, Urolithiasis, Malignome, Blutkoagel)
- ❖ Obstruktion der Urethra (Striktur, angeborene Urethralklappen, Phimose)

## 1.5 Verlauf

Der Verlauf des ANV wird in vier, teilweise ineinander übergehende Phasen eingeteilt. Es tritt im Verlauf des MOV fast immer als spätes Organversagen auf (Kierdorf 2000).

### 1. Schädigungs- oder Initialphase

In der Stunden bis Tage dauernden Initialphase führt ein Schock zur sympathisch-noradrenergisch bedingten Kreislaufzentralisation mit konsekutiver renaler Minderdurchblutung. Die kortikale Durchblutung kann bis auf 10 % des normalen Blutflusses absinken, so dass die Filtration sistiert. Die renale Ausscheidung beträgt dann nur noch 0 – 500 ml/24h. Intravasale Erythrozytenaggregate und Fibrinthromben können zu einer weiteren Beeinträchtigung der Durchblutung führen. Gleichzeitig mit der Minderdurchblutung entstehen toxische Tubulusläsionen. Die Initialphase kann durch sofortige therapeutische Maßnahmen durchbrochen werden, häufig kommt es dann in kurzer Zeit zur folgenlosen Ausheilung.

### 2. Oligoanurie

Während der 9 – 11 Tage dauernden Phase der Oligoanurie fällt die tägliche Urinmenge auf Werte unter 400 ml/24h ab. Ischämische oder toxische Tubuluschädigungen beeinträchtigen den aktiven Natriumtransport. Die abnorm hohe Natriumkonzentration bewirkt am betreffenden Nephron über den juxtaglomerulären Apparat eine lokale Angiotensinreaktion mit nachfolgender Konstriktion der afferenten Arteriole. Damit wird die glomeruläre Filtration eingeschränkt oder aufgehoben. Die Wiederherstellung der Funktion ist an die Regeneration der Tubulusepithelien gebunden. Der Patient ist in der oligoanurischen Phase aufgrund folgender Faktoren akut gefährdet:

- a) Eine Überwässerung ist mit der Gefahr eines Lungenödems und Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches verbunden. Die Volumenbelastung kann zur Herzinsuffizienz führen, die sowohl mit Hypertonie als auch Hypotonie einhergehen kann. Periphere Ödeme und ein Hirnödem können ebenfalls auftreten.

- b) Eine Hyperkaliämie, die besonders bei Gewebszerfall und Katabolismus schnell auftritt, kann Herzrhythmusstörungen bis zur therapieresistenten Asystolie auslösen.
- c) Eine urämische Intoxikation ruft bei Harnstoffwerten ab 150-200mg/dl klinische Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Inappetenz, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen hervor. Komplikationen der Urämie können die urämische Perikarditis mit lebensbedrohlicher Herzbeutelamponade und eine Polyneuritis sein.

### 3. Polyurie

Es schließt sich die Phase der Polyurie an, die 2-3 Wochen dauert. Diese wird bewirkt durch die inzwischen verlorengangene Hypertonizität des Nierenmarks, die osmotische Diurese durch Natrium und Harnstoff im Primärharn, eine vermehrte Wasserausscheidung durch Katabolismus und eine passagere ADH-Refraktärität in den Sammelrohren. Die Urinausscheidung beträgt 3000-5000 ml/24h. Dem Patienten droht ein Salzverlust, der eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion nach sich ziehen kann.

### 4. Restitution

Im Verlauf von Wochen und Monaten wird schließlich mit einer weiter fortschreitenden Tubulusregeneration die weitgehende Wiederherstellung der exkretorischen Nierenfunktion erreicht.

## 1.6 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik wird überwiegend durch das begleitende MOV bestimmt und ist deshalb sehr variabel. Zudem führt der Ausfall der Nieren zur Beeinflussung weiterer Vitalfunktionen.

Flüssigkeitseinlagerung und erhöhte Membranpermeabilität können bei Patienten mit vorbestehender kardialer Insuffizienz einen interstitiellen Flüssigkeitsaustritt in die Lunge begünstigen. Außerdem weisen vor allem ältere Patienten eine deutlich erhöhte Pneumonierate auf. Die Häufigkeit pulmonaler Komplikation liegt bei über 60 %.



Durch die Wassereinlagerung kann bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion eine manifeste Herzinsuffizienz provoziert werden. Mindestens 50-60 % der Patienten mit ANV weisen im Verlauf ihrer Erkrankung kardiovaskuläre Probleme auf, wobei vor allem die Hyperkaliämie zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen kann.

Die bei Patienten mit MOV häufige Blutungsneigung kann durch die urämische Thrombozytopathie verstärkt werden und im Bereich des gesamten Gastrointestinaltraks können entzündliche Veränderungen auftreten.

Die Beeinträchtigung der zellulären Abwehrfunktion und die Reduktion der humoralen Infektabwehr führen zu einer Erhöhung der Infektionshäufigkeit.

Bei 30-40 % der Patienten finden sich neurologische Symptome, die auch durch rasche Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen unter der Therapie ausgelöst oder verstärkt werden (Kierdorf 1994).

## **1.7 Diagnostik**

Die Diagnose wird im Allgemeinen durch einen Anstieg von Kreatinin und Harnstoff im Serum oder durch den Rückgang der Diurese gestellt. Bei der Interpretation der Laborwerte müssen der physiologische Abfall der Nierenfunktion mit zunehmendem Alter, sowie die geringeren Werte bei Frauen berücksichtigt werden. Zusätzlich werden diese Werte durch die Volumentherapie und/oder die Diuretika-Applikation unter der Intensivbehandlung beeinflusst. Änderungen der Parameter im Therapieverlauf sind daher wichtiger als die absoluten Größen (Bellomo et al. 2004a, 2004b, Druml et al. 1995).

**Tab. 1: Harnuntersuchung zur Differentialdiagnose Oligurie (Druml et al. 1995)**

	<b>Normbereich</b>	<b>prärenal</b>	<b>renal</b>	<b>postrenal</b>
Harnosmolalität [mosmol/kg]	500 - 900	> 500	< 350	< 450
Harnstoff-Stickstoff im Blut/ Kreatinin im Serum	~ 10	> 20	> 10	~ 10
Kreatinin Urin/Serum	-	> 40	< 20	< 20
Harn-Natrium [mmol/l]	40-80	<10-20	> 40	-
frakt. Na-Elimination [%]	1-3	< 20	> 30	> 40

Kreatinin und Harnstoff werden frei filtriert. Harnstoff wird im Gegensatz zu Kreatinin im proximalen Tubulus zu 35-50 % rückresorbiert und ist an die Natriumrückresorption gekoppelt. Ein im Vergleich zum Serumkreatinin disproportionaler Anstieg des Serumharnstoffs kann auf eine Stimulation des Rückresorptionsmechanismus hinweisen. Die Kreatinin- und Harnstoffkonzentration übersteigen erst dann den Normbereich, wenn die Nierenfunktion schon um ca. 50 % eingeschränkt ist.

Beim prärenalen Nierenversagen findet sich eine maximal stimulierte Rückresorption mit niedrigem Urinvolumen, niedriger Natriumkonzentration im Urin (<10-20 mmol/L), eine hohe Osmolalität im Urin (>500 mmol/L) und ein Quotient von Urinkreatinin zu Serumkreatinin von über 40/1. Im Unterschied dazu liegt beim renalen/intrinsischen Nierenversagen eine gestörte Rückresorption vor. Die Urinmengen können niedrig oder aber auch normal sein, der Natriumgehalt im Urin liegt über 40 mmol/L, die Urinosmolalität unter 350 mmol/L und der Quotient Urinkreatinin zu Serumkreatinin liegt unter 20/1. Allerdings sind diese Parameter durch Gabe von Diuretika oder Dopamininfusion beeinflussbar und daher als diagnostische Kriterien beim behandelten Intensivpatienten nur eingeschränkt aussagekräftig.

Beim prärenalen ANV finden sich im Urinsediment wenige Zellen und unter Umständen hyaline Zylinder, beim intrinsischen ANV dagegen granulierte Zylinder.

## **1.8 Therapie**

### **1.8.1 Allgemeine Therapie**

Das prä- und postrenale ANV sollte möglichst schnell behandelt werden. Durch eine ursächliche Therapie lässt es sich zudem leicht beheben. Ansonsten kann das prärenale ANV in das intrinsische ANV übergehen (Abernethy und Lieberthal 2002).

Beim intrinsischen akuten Nierenversagen gibt es keine spezifische Therapie. Die einzige „kausale“ Therapie ist die Behandlung der Grundkrankheit (Haller und Schelling 2000). Wichtig ist eine adäquate Ernährung. Diese sollte eiweißarm (0,6-0,8 g/kg KG/Tag) sein. Bei Patienten mit Tendenz zur Hyperkaliamie ist eine entsprechende diätetische Restriktion (<40 mmol/Tag) vorzunehmen (Jörres und Frei 2001).

Ist der Patient oligurisch bei gleichzeitigem Volumenüberschuss, muss auch die zugeführte Flüssigkeitsmenge beschränkt werden. Die Trinkmenge sollte die Diuresemenge zuzüglich 500 ml pro Tag nicht übersteigen. Eine eventuell erforderliche Medikamentengabe ist dabei mit zu berücksichtigen.

Eine deutlich ausgeprägte metabolische Azidose (pH <7,20, Serum-Bikarbonat <15 mmol/l) sollte mit Natriumbikarbonat behandelt werden. Eine Hyperurikämie muss hingegen beim ANV nur bei exzessiven Harnsäurespiegeln (>15 mg/dl) therapiert werden. In solchen Fällen können die Gabe von Allopurinol sowie eine forcierte alkalische Diurese erforderlich sein (Jörres und Frei 2001).

Die Dosis von renal metabolisierten oder eliminierten Medikamenten muss bei Vorliegen eines ANV oder bei chronischer Niereninsuffizienz angepasst werden. Antibiotika oder andere Medikamente, die die Niere weiter schädigen könnten, sollten weitestgehend gemieden werden.

### **1.8.2 Medikamentöse Therapie**

Obwohl ein Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit verschiedener Medikamente (z. B. Schleifendiuretika, Mannitol, Dopamin, Kalziumantagonisten, natriuretische Peptide) bei akutem Nierenversagen noch nicht gelungen ist, werden diese vielerorts im klinischen Alltag eingesetzt (Jörres und Frei 2001).

### Schleifendiuretika:

Die Schleifendiuretika Furosemid oder Torasemid können in bis zu 50 % der Fälle von ANV zu einer Diuresezunahme führen. Dies ist jedoch nicht mit einer Reduktion der Mortalität, der Dauer oder der Schwere (Dialysepflichtigkeit) des ANV verbunden (Shilliday et al. 1997). Die Natrium- und Wasserausscheidung werden gesteigert, indem in unterschiedlichen Bereichen des Nephrons die Rückresorption von Wasser und Natrium aus dem Tubuluslumen vermindert werden. Damit ist die Wirkung der Schleifendiuretika von der zuvor filtrierten Natrium- und Wassermenge abhängig und ihr Nutzen nur eingeschränkt. Die glomeruläre Filtrationsrate wird durch sie primär nicht beeinflusst. Die hochdosierte Gabe eines Diuretikums kann ein oligurisch/anurisches ANV in ein polyurisches Nierenversagen mit einer insgesamt besseren Prognose überführen. Das gelingt bei einem Teil der oligurischen Patienten mit einer leichteren Verlaufsform des ANV. Möglicherweise haben die Verminderung des tubulären Sauerstoffverbrauches durch die verminderten Rückresorptionsmechanismen sowie ein Spüleffekt durch die Zunahme des Urinflusses einen protektiven und positiven Effekt auf die Nierenfunktion. Allerdings wurde beim prophylaktischen postoperativen Einsatz von kontinuierlich appliziertem, niedrig dosiertem Furosemid bei kardiochirurgischen Patienten eine Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt (Lassnigg et al. 2000). Mit Mannitol, einem osmotisch wirkenden Diuretikum, konnten bereits positive Erfahrungen gesammelt werden. Ein klarer Beweis für seine Wirksamkeit steht jedoch noch aus (Shilliday und Allison 1994).

### Dopamin:

Dopamin in einer Dosis von 1-3  $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$  verbessert den renalen Blutfluss, die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriurese und reduziert den ATP- und Sauerstoffverbrauch der gesunden Niere. Entsprechende positive Effekte wurden auch in unterschiedlichen tierexperimentellen Modellen des akuten Nierenversagens beschrieben (Jörres und Frei 2001). Aufgrund theoretischer Überlegungen sollte Dopamin eine Rolle bei der Prävention des ANV spielen, ein Nachweis steht jedoch noch aus (Singer und Epstein 1998). Auch eine Verbesserung der Nierenfunktion oder der Gesamtprognose bei Patienten mit etabliertem ANV konnte nicht nachgewiesen werden (Lassnigg et al. 2000).

Der routinemäßige Einsatz von Dopamin wird daher beim manifesten oligurischen ANV nicht empfohlen (Burton und Tomson 1999, Corwin und Lisbon 2000, Eckhardt und Frei 2001).

#### Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem wurden in unterschiedlichen Modellen des ANV als renale Vasodilatoren eingesetzt. Positive Effekte wurden insbesondere bei der Nierentransplantation gefunden. Eine generelle Empfehlung für die Gabe von Kalziumantagonisten beim ANV kann jedoch nicht gegeben werden (Jörres und Frei 2001, Singer und Epstein 1998).

#### Natriuretische Peptide

Natriuretische Peptide konnten im Tierexperiment den Verlauf des akuten Nierenversagens positiv beeinflussen. Daher wurden unterschiedliche Analoga des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) entwickelt und klinisch geprüft, wobei die klinischen Studienergebnisse bislang allerdings uneinheitlich sind. Daher kann keine generelle Therapieempfehlung ausgesprochen werden (Gabriel et al. 2001a, Jörres und Frei 2001). Möglicherweise wird die Stoffwechselrate in der vulnerablen äußeren Markzone erhöht und über diesen Mechanismus die medulläre Hypoxie verstärkt (Dishart und Kellum 2000, Galley 2000).

#### Weitere Therapieansätze

Weitere Therapieansätze mit Wachstumsfaktoren wie z.B. der Insulinlike growth factor (IGF-1) und Endothelin-Rezeptorantagonisten befinden sich in klinischer bzw. präklinischer Erprobung. Erste größere klinische Untersuchungen verliefen jedoch enttäuschend (Jörres und Frei 2001).

### **1.8.3 Nierenersatzverfahren**

#### Indikation:

Beim ANV besteht die Indikation zum Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, sobald die renale Entgiftungsfunktion nicht mehr ausreicht, um die harnpflichtigen Substanzen in ausreichender Menge zu eliminieren und wenn Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt konservativ nicht mehr ausgeglichen werden können. Die kom-

plexen Funktionen der Niere (exkretorisch, endokrin und metabolisch) lassen sich mit den heute verfügbaren Nierenersatzverfahren jedoch nur ungenügend ersetzen (Samtleben und Blumenstein 1999). Bei allen angewendeten Verfahren (außer der Peritonealdialyse) wird Blut entweder aus einem Brescia-Cimino-Shunt, einem doppellumigen Venenkatheter oder einem arteriellen Katheter durch ein Schlauchsystem einem Hämofilter zugeführt und wieder ins Kreislaufsystem zurückgeführt.

Für den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens muss eine sichere Diagnose und Indikation vorliegen, da es mit Komplikationen verbunden sein kann, wie z.B. ein notwendiger zweiter Zugang mit eigenem Anlage-, Infektions- und Blutungsrisiko.

Die Indikation zu einem extrakorporalen Eliminationsverfahren wird individuell gestellt. Absolute Indikationen sind Hypervolämie oder Hyperkaliämie bei gleichzeitig bestehender Oligo-/Anurie und urämische Symptome (Perikarditis, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Somnolenz). Als relative Indikationen gelten metabolische Azidose, schwere Hyperthermie, hohe Retentionswerte (Kreatinin  $>6-10$  mg/dl, Harnstoff  $>180-300$  mg/dl), akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) und die Elimination von Zytokinen, wobei letzteres fraglich ist (Schindler und Frei 2001). Für beatmete Patienten, bei denen eine Urämiesymptomatik nur sehr schlecht zu beurteilen ist, gelten die unteren Grenzwerte. Insbesondere bei einer Kombination mehrerer Faktoren wie z. B. bei nachlassender Diurese trotz eingeleiteter Therapie, hohen Temperaturen und einem Kreatininserumwert oberhalb von 3 mg/dl bei einem schwerkranken Intensivpatienten sollte ein kontinuierliches Verfahren eingeleitet werden (Werba et al. 2001).

#### Einteilung und Darstellung der Nierenersatzverfahren:

Die Methoden werden unterteilt nach der Art des Stoffaustausches (Dialyse: Diffusion, Hämofiltration: Konvektion, Hämodiafiltration: Kombination), nach der zeitlichen Ausdehnung (intermittierend oder kontinuierlich) und nach der treibenden Kraft für den Blutfluss (spontan arteriovenös oder gepumpt venovenös) (Haller und Schelling 2000). Die Peritonealdialyse ist besonders in der Pädiatrie verbreitet, bei Erwachsenen spielt sie jedoch nur eine untergeordnete Rolle (Gabriel et al. 2001b, Ronco und Bellomo 1995).

## a) Hämodialyse

Die Hämodialyse ist das am weitesten verbreitete Verfahren. Dabei erfolgt die Elimination der Stoffe hauptsächlich durch Diffusion entsprechend einem Konzentrationsgefälle durch eine semipermeable Membran (Dialysemembran). Auf der einen Seite der Membran wird Blut und auf deren anderen Seite im Gegenstrom eine Dialysierflüssigkeit (Dialysat) vorbeigeführt. Der Flüssigkeitsentzug wird dabei über einen Druckgradienten gesteuert und als Ultrafiltrat bezeichnet. Für einige Bestandteile der Spüllösung besteht jedoch ein umgekehrter Konzentrationsgradient (Bikarbonat, Azetat, ionisiertes Kalzium), so dass diese Substanzen in Abhängigkeit vom Konzentrationsunterschied ins Blut aufgenommen werden. Bei der Dialyse werden hauptsächlich kleinmolekulare Substanzen in Abhängigkeit des benutzten Filters bis zu einem Molekulargewicht von 5.000 Dalton eliminiert. Durch Dialyse kann daher der Kaliumspiegel bei lebensbedrohlichen Hyperkaliämien innerhalb kurzer Zeit effektiv gesenkt werden (Gabriel et al. 2001b, Kierdorf 2000, Samtleben und Blumenstein 1999).

## b) Hämofiltration

Bei der Hämofiltration erfolgt der Stofftransport im Filter durch Filtration von Plasmawasser, d.h. durch Konvektion. Treibende Kraft ist eine hydrostatische Druckdifferenz an einer semipermeablen Membran. Dabei bestimmt die Porengröße der verwendeten Membran die maximale Durchlässigkeit. Mit dem Plasmawasser werden alle Moleküle unabhängig von der Größe bis zur Trenngrenze (Cut off) gleich gut entfernt, dies trifft für nieder- bis mittelmolekulare Stoffe zu. Das entfernte Volumen muss durch eine sterile Substitutionslösung ersetzt werden (Gabriel et al. 2001b, Kierdorf 2000, Samtleben und Blumenstein 1999).

## c) Hämodiafiltration

Dieses Verfahren kombiniert die Vorteile der Hämodialyse (gute Elimination niedermolekularer Stoffe durch Diffusion) mit den Vorteilen der Hämofiltration (gute Elimination mittelgroßer Stoffe durch konvektiven Transport). Als Nachteil ist der hohe technische Aufwand zu nennen (Gabriel et al. 2001b, Kierdorf 2000, Samtleben und Blumenstein 1999).

#### d) Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse dient das Bauchfell als semipermeable Membran über die der Stoffaustausch erfolgt. Über einen fest implantierten Spezialkatheter wird sterile Flüssigkeit in den Bauchraum gelassen. Dabei ist der Konzentrationsgradient zwischen Blutkapillaren und Spülflüssigkeit die treibende Kraft für den Übertritt von Substanzen. Nach einigen Stunden wird die Lösung abgelassen und durch eine frische Lösung ersetzt. Der Flüssigkeitsentzug wird durch einen osmotischen Gradienten bewirkt. Die Osmolarität der Spüllösung wird durch Glukose angehoben, wodurch Wasser aus der Blutbahn in die Spüllösung übertritt (Gabriel et al. 2001b, Kierdorf 2000, Samtleben und Blumenstein 1999).

Kontinuierliche Verfahren (CRRT) bieten die Möglichkeit einer kontinuierlichen adäquaten Ernährung und Medikation wobei eine schonende Elimination auch größerer Volumina möglich ist (Böhler 1995). Ein weiterer Vorteil liegt in der höheren hämodynamischen und metabolischen Stabilität, so dass sie bei kreislaufinstabilen Patienten mit ANV und gleichzeitigem Multiorganversagen (MOV) vorzuziehen sind (Samtleben und Blumenstein 1999, Kierdorf 1994, 2000). Nach zwei Metaanalysen von Kellum et al. (2002) und Tonelli et al. (2002) konnte jedoch kein Überlebensvorteil für kontinuierliche Verfahren nachgewiesen werden. Ein Nachteil liegt in der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Antikoagulation. Durch den Kontakt von zirkulierendem Blut mit künstlichen Oberflächen wird das Gerinnungssystem aktiviert. Dadurch werden Gerinnungsfaktoren verbraucht, was durch die niedrigen Blutflüsse im extrakorporalen Kreislauf noch zusätzlich begünstigt wird (Kox und Wauer 1995). Dies kann bei Patienten mit manifester Blutung oder Blutungsbereitschaft problematisch sein. Ein weiterer Nachteil der CRRT liegt in der vollständigen Immobilisation der Patienten, die aber bedingt durch die Grunderkrankungen in der Regel ohnehin erforderlich ist (Kierdorf 1994).

Bei komplizierten Fällen mit Multiorganversagen, Kreislaufinsuffizienz, Gefahr des erhöhten Hirndrucks und Immobilität sollte den kontinuierlichen Verfahren der Vorzug gegeben werden. Bei unproblematischen Fällen aber auch bei Notfällen mit lebensbedrohlicher Hyperkaliämie, Vergiftungen, Blutungsbereitschaft sollten eher intermittierende Verfahren eingesetzt werden (Gretz et al. 1998, Haller und Schelling 2000,



Heering und Brause 2003, Kierdorf 1998, 2000). Die Patientenselektion führt allerdings dazu, dass die Mortalität bei den kontinuierlich behandelten Patienten größer ist (Kresse et al. 1999).

## 1.9 Prophylaxe

Als grundlegende Maßnahmen müssen zunächst potenziell nierenschädigende Noxen eliminiert werden. Wegen der aufgehobenen Autoregulation der renalen Durchblutung gilt es, den Volumenstatus, die Herzleistung und das Sauerstoffangebot zu optimieren. Elektrolytstörungen sollten korrigiert und Begleitkomplikationen behandelt werden (Stevens et al. 1995).

Trotz vielfältiger Ansätze wie der intraoperativen Gabe von Furosemid, Theophyllin, Dopamin oder Mannitol gibt es bisher kein zufriedenstellendes Regime zur Prävention des ANV nach chirurgischen Eingriffen (Reddy 2002, Schoenwald 2000) oder zur Verkürzung der Dauer eines ANV (Stevens et al. 1995). Nach einer kürzlich erschienenen Studie konnte das Risiko eines ANV durch die Gabe von Fenoldopam von 22 % auf 11 % halbiert werden (Ranucci et al. 2004).

Ansonsten lassen sich die meisten bekannten Risikofaktoren kaum beeinflussen. Da eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit niedriger LVEF heute als der höchste Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen ANV angesehen wird, sind bei einer elektiven Operation alle Maßnahmen der Herzinsuffizienztherapie angezeigt. Auch intraoperativ finden sich kaum beeinflussbare Parameter. Der pathophysiologisch häufigsten Genese, nämlich dem verminderten zirkulierenden Blutvolumen, sollte Beachtung geschenkt werden (Schoenwald 2000). Bisher existieren hierzu jedoch nur theoretische Modelle, so dass eine generelle Empfehlung einen höheren intra- oder frühpostoperativen Hämoglobinwert anzustreben, nicht abgegeben werden kann (Dietz und Wagner 2003).

### 1.10 Prognose

Nach Einführung der intermittierenden Hämodialyse Ende der 40er Jahre konnte zunächst die sehr hohe Letalität des ANV von 80-95% auf ca. 40-50% gesenkt werden (Hall et al. 1970). Trotz Verbesserung der Diagnostik und Therapie kam es in den Folgejahren jedoch wieder zu einem Anstieg der Letalität. Die Angaben streuen in einem sehr weiten Bereich von 20-90 % (Abernethy et al. 2002, Cameron 1990, Carmichael und Carmichael 2003, Kierdorf 1994). Das ANV hat also eine ausgesprochen schlechte Prognose und verursacht hohe Kosten im Gesundheitssystem (Brivet et al. 1996, Chertow et al. 1995, Druml 1996, Guerin et al. 2000, Kresse et al. 1999, Liaño et al. 1998).

Erst seit kürzerem gibt es Anzeichen, dass dieser Anstieg stagniert (Druml 1996). So wurde in einer Studie 1991-1993 eine Mortalität von 80 % und 1994-1995 von 59 % festgestellt (Kresse et al. 1999).

Im Hinblick auf die Mortalität wurden einzelne Patientengruppen in der Literatur auch differenziert betrachtet. Für herzchirurgische Patienten wurde eine vergleichsweise niedrige Mortalität von 40 % (Bent et al. 2001, Bove et al. 2004) bzw. 64 % (Chertow et al. 1998) ermittelt. Nach Bypass-Operationen lag die Mortalität bei 54 % (Ostermann et al. 2000). Für erfolgreich lebertransplantierte Patienten wurde sogar nur eine Mortalität von 34 % beobachtet (Fraleay et al. 1998). Bei chirurgischen Patienten wurde eine Mortalität von 67% ermittelt (Liaño et al. 1993). Während bei Trauma-Patienten die Mortalität nur bei 40 % lag (Tran et al. 1994), wurde bei Polytrauma-Patienten mit verzögert eingetretenem ANV eine mit 80 % besonders hohe Mortalität ermittelt (Gettings et al. 1999). Auch nach Knochenmarktransplantation ist die Mortalität mit 88 % extrem hoch (Létourneau et al. 2002).

Als Grund für die zunehmende Mortalität wird eine wachsende Zahl von Schwerstkranken und älteren Patienten mit vielfältigen Vorerkrankungen genannt, die heute intensivmedizinisch versorgt werden (Kierdorf 1998, 2000). So wird Nierenersatztherapie auch bei über 80jährigen zunehmend eingesetzt und liefert im Rahmen moderner Intensivmedizin gute Resultate, die einen solchen Einsatz rechtfertigen (Akposso et al. 2000, Brivet et al. 1996). Der überwiegende Anteil der

Patienten mit ANV hat bereits ein höheres Alter erreicht als noch vor 30 Jahren, was häufig mit einer insgesamt höheren Morbidität einhergeht (Liaño 1994). In Verbindung mit der akuten renalen Insuffizienz entsteht schneller eine Notfallsituation als bei einem gesunden jungen Patienten mit ANV. Vorbestehende Infektionen bringen ein nicht zu unterschätzendes Sepsis-Risiko mit sich, auf dessen Grundlage sich ein MOV entwickeln kann (Hörl und Stevens 1995).

Mit dem höheren Alter einher geht die zunehmende Zahl multimorbider Patienten. In zahlreichen Studien konnte die anhaltend hohe Letalität darauf zurückgeführt werden (Cole et al. 2000, Dunham 2001, Guerin et al. 2000, Kresse et al. 1999, McCarthy 1996, de Mendonça et al. 2000, Mehta et al. 2004, Ostermann et al. 2000, Schwilk et al. 1997, Silvester et al. 2001). Auch große Eingriffe werden heute bei multimorbiden, alten Patienten durchgeführt. Dabei werden der Verlauf und die Prognose des ANV hauptsächlich durch das begleitende MOV oder andere Begleiterkrankungen bestimmt. Durch den breiten Einsatz von Nierenersatzverfahren versterben die Patienten in der Regel nicht mehr an einem ANV sondern mit einem ANV, wodurch sich die nach wie vor sehr hohe Letalität erklärt (Brivet et al. 1996, Haller und Schelling 2000). So treten heute etwa 25 % der ANV im Rahmen eines MOV auf, wobei die Letalität dieser Gruppe in Abhängigkeit zusätzlich auftretender Organversagen bei 50-90 % liegt (Cole et al. 2000, Cosentino et al. 1994, Dunham 2001, Kresse et al. 1999, Ostermann et al. 2000, Schwilk et al. 1997). Laut Dunham (2001) steigert sich die Letalitätsrate eines ANV ohne weiteres Organversagen von 35-38% auf 72-79%, falls das ANV mit einem Multiorganversagen einhergeht (Chertow et al. 1995, Liaño und Pascual 1996, Liaño et al. 1998). Auch umgekehrt haben Patienten mit MOV und ANV eine signifikant schlechtere Prognose als solche mit MOV aber ohne ANV (Levy et al. 1996).

Für Patienten jeden Alters bestehen in bestimmten Notfallsituationen deutlich bessere Überlebenschancen als früher. Es werden jedoch zunehmend Schwerstkranke intensivmedizinisch betreut, die vor Jahren verstorben wären (Kierdorf und Sieberth 1995, Liaño 1994). Dieses veränderte Kollektiv von Patienten mit ANV verschleiert die eindeutig verbesserte Prognose des unkomplizierten ANV, das in den vergangenen Jahrzehnten eine hohe Letalität besaß und heute im überwiegenden Teil der Fälle mit unter-

schiedlichen Formen der Nierenersatztherapie beherrscht werden kann (Brivet et al. 1996, Böhler 1995, McCarthy 1996).

Patienten, die ein ANV auf der Intensivstation überleben, bleiben zu 8-30 % nach der Krankenhausentlassung langfristig dialysepflichtig (Chertow et al. 1995, Cosentino et al. 1994, Silvester et al. 2001). Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko, ein ANV zu entwickeln. Daher müssen sie gesondert betrachtet werden (Conlon et al. 1999).

### **1.11 Zielsetzung**

Viele Patienten einer Intensivstation haben ein prärenales oder eine leichte Form des intrinsischen ANV, die sich mit relativ einfachen Mitteln wie Volumensubstitution und Diuretika therapieren lassen.

Eine geringere Anzahl an Patienten entwickelt eine schwere Form des intrinsischen ANV, die heute mit Nierenersatzverfahren behandelt wird. Meist handelt es sich dabei um ein ANV im Rahmen eines Multiorganversagens.

Da das ANV mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie die Prognose und den Krankheitsverlauf stark beeinflusst, wurde für die Jahre 1990/1991 das Auftreten eines ANV, differenziert nach funktionellem und strukturellem Nierenversagen, auf der Intensivstation II im Universitätsklinikum Münster untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, zu evaluieren, durch welche Faktoren sich funktionelles und strukturelles Nierenversagen unterscheiden. Dies würde es ermöglichen, gefährdete Patienten rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Dabei wurden folgende Faktoren berücksichtigt: Alter, Geschlecht, MOV bei Aufnahme, Notaufnahme, Grunderkrankung, Anamnestische Dauermedikation, Intensivmedizinische Komplikationen, Medikation während des Aufenthalts auf der Intensivstation, Urämiekomplikationen, Liegedauer und Mortalität.

## 2. Patienten und Methode

### 2.1 Patienten

Eingang in die vorliegende Studie fanden jeweils 21 Patienten mit funktionellem und mit strukturellem Nierenversagen, die auf der operativen Intensivstation II im Universitätsklinikum Münster in den Jahren 1990/1991 behandelt wurden. Als ANV wurde ein Ansteigen des Serumkreatinins von  $< 2$  mg/dl auf  $> 2$  mg/dl bei gleichzeitigem Abfall der Kreatinin-Clearance auf  $< 50$  ml/min an mindestens einem Tag des Intensivaufenthaltes definiert. Alle Patienten, deren Nierenfunktion sich wieder unter der Therapie besserte (Serumkreatinin  $< 2$  mg/dl und Kreatinin-clearance  $> 50$  ml/min) wurden der Gruppe „funktionelles Nierenversagen“ zugeordnet, alle übrigen Patienten der Gruppe „strukturelles Nierenversagen“.

Es wurden insgesamt 953 Patienten behandelt, davon 301 weiblich und 652 männlich. 123 Patienten (12,9 %) verstarben. Das mittlere Alter betrug 52 Jahre, mit einer Spanne von einem Jahr bis 93 Jahren. Die Liegedauer betrug im Mittel 4 Tage, sie lag im Bereich von einem Tag bis 91 Tagen (13 Wochen).

Je nach operativem Eingriff werden die Patienten klassifiziert in:

- Polytrauma: 205 (21,5 %)
- Unfallchirurgie: 63 (6,6%)
- Abdominalchirurgie: 258 (27,1%)
- Thoraxchirurgie: 183 (19,2%)
- Gefäßchirurgie (90% Y-Prothese bei Aortenaneurysma): 128 (13,4%)
- Hals-Nasen-Ohren-Chirurgie: 80 (8,4%)
- Sonstige: 36 (3,8%)

### 2.2 Datenerhebung

Die erfassten Daten gliedern sich in insgesamt 9 verschiedene Abschnitte:

1. Allgemeine Patientendaten

Aufgenommen wurden Alter und Geschlecht der Patienten.

## 2. Patientenaufnahme

Zur Evaluierung des Schweregrades der jeweiligen Erkrankung sowie des Ausmaßes aufgetretener Organkomplikationen wurde der Multi-Organ-Failure-Score (MOF-Score) zum Aufnahmezeitpunkt errechnet. Zudem wurde erfasst, ob es sich bei der jeweiligen Aufnahme um eine geplante postoperative Intensivbehandlung oder eine Notfallaufnahme handelte. Erhoben wurde außerdem die Hauptdiagnose, die zur Aufnahme auf die Intensivstation geführt hatte.

## 3. Anamnestische Risikofaktoren

Folgende potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV wurden erfasst: Diabetes mellitus, arterielle Durchblutungsstörung (ADBS), arterielle Hypertonie (RR diast. > 95 mm Hg), koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, Hyperurikämie (M > 7 mg/dl, F > 8 mg/dl), Fettstoffwechselstörung (Cholesterin > 250 mg/dl und/oder Triglyceride > 300 mg/dl), Suchterkrankung (Alkohol und andere), bekanntes Tumorleiden und Adipositas (KG > Broca-Index + 20 %) und Leberschaden.

## 4. Anamnestische Dauermedikation

An Medikamenten wurde berücksichtigt: Diuretika, Kalziumantagonisten,  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Digitalispräparate, Acetylsalicylsäure (ASS), Antirheumatika, Zytostatika, Korticosteroide, Antiarrhythmika und Psychopharmaka.

## 5. Intensivmedizinische Komplikationen

Unter diesem Oberbegriff wurden folgende Parameter erfasst: Kardiopulmonale Reanimation (CPR), Mechanische Beatmung mit einem PEEP von mehr als 5 cm Wassersäule (PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O), akute Pankreatitis, Peritonitis, Myolyse /Hämolyse, Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 60%), Sepsis oder Sepsissyndrom, Massivtransfusion (> 5 EK/d), Hyponatriämie (Na < 135 mmol/l) und Hypoproteinämie (< 4 g/dl).

## 6. Medikamenteneinsatz während der Intensivbehandlung:

Berücksichtigt wurden folgende Medikamente: Furosemid, Hydromedin, Aldactone, Nimodipin, Verapamil, Diltiazem, Dopamin (> 4  $\mu$ g/kg/min), Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin, Intraaortale Ballonpumpe, Wincoram, Nitroglycerin (NTG) und Allopurinol.

### 7. Urämiekomplikationen

Folgende Parameter dienten der Erfassung eventueller spezifischer Komplikationen bei Patienten mit akutem Nierenversagen: Multiorganversagen (MOV) (1. Tag Kreatinin  $\geq 2$  mg/dl), Harnstoff-N ( $> 150$  mg/dl), Harnstoffanstieg ( $> 30$  mg/dl), Osmolarität ( $> 325$  mosmol/kg), Harnsäure ( $> 10$  mg/dl), Hyper-/Hypokaliämie ( $K > 5,5$  mg/dl oder  $K < 3,5$  mg/dl), Gerinnungsstörungen (PTT  $> 60$  Sekunden), Thrombozyten  $< 100$ /nl), Blutungen aus Kathetereinstichstellen, Gastrointestinale Blutung, Schleimhautblutungen, Blutungszeit ( $> 5$  min), Quick ( $< 50\%$ ), metabolische Azidose ( $BE < -5$  mmol), Perikarderguss und urämieassoziierte Arrhythmie.

Die dargestellten Laborparameter wurden als positiv gewertet, wenn die aufgeführten Kriterien an mindestens einem Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation erfüllt waren.

### 8. Liegedauer

### 9. Mortalität, bzw. Todesursachen

Ermittelt wurden die Todesursachen nach Pathologiebericht oder, wenn nicht vorhanden, nach dem abschließenden Arztbrief. Hier waren Mehrfachnennungen möglich. Als überlebend wurden die Patienten registriert, die von der Intensivstation verlegt werden konnten; sich später ereignende Todesfälle wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

## 2.3 Statistische Auswertung

Die Erfassung der Daten erfolgte mit dem Programm Excel 2000. Die statistische Auswertung wurde mit WinStat 3.1 vorgenommen.

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Variablen mit der Ermittlung von Häufigkeit (n) und Anteil (%) und ggf. grafischer Darstellung.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Alter und Geschlecht

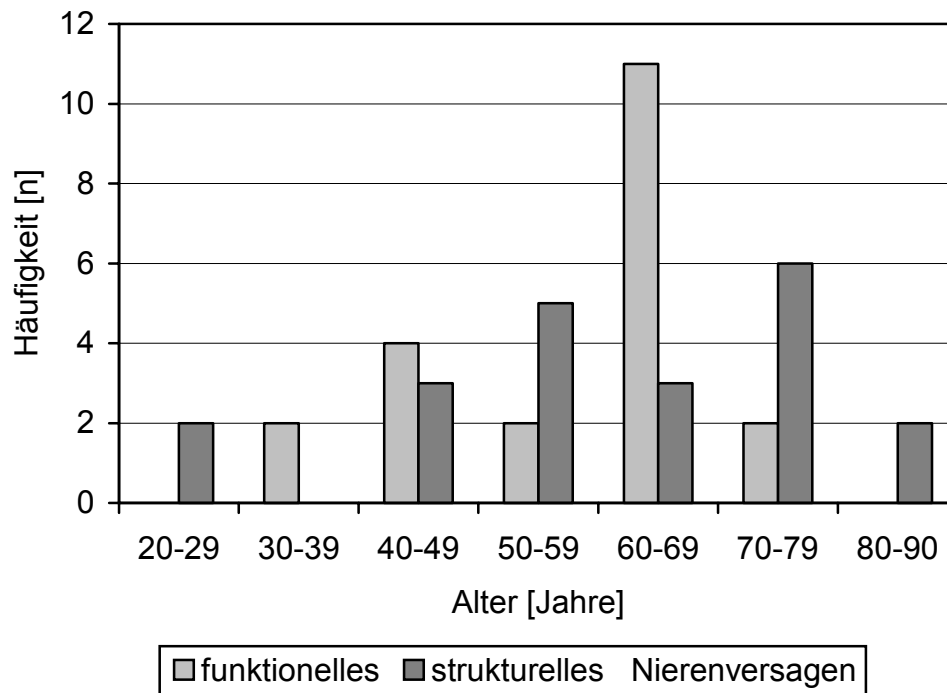
In diese Studie wurden jeweils 21 Patienten mit funktionellem bzw. strukturellem Nierenversagen eingeschlossen. Die Patienten mit funktionellem Nierenversagen waren mit durchschnittlich 56,9 Jahren etwas jünger als die Patienten mit strukturellem Nierenversagen mit 59,7 Jahren, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,53$ , t-Test unabh.) (Tab. 2).

**Tab. 2: Alter der Patienten mit funktionellem und strukturellem Nierenversagen**

	<b>funktionell</b>	<b>strukturell</b>	<b>Gesamt</b>
Mittelwert [Jahre]	56,9	59,7	58,3
Standardabweichung [Jahre]	11,7	16,4	14,2
Minimum [Jahre]	33	24	24
Maximum [Jahre]	70	82	82
Median [Jahre]	60	60	60

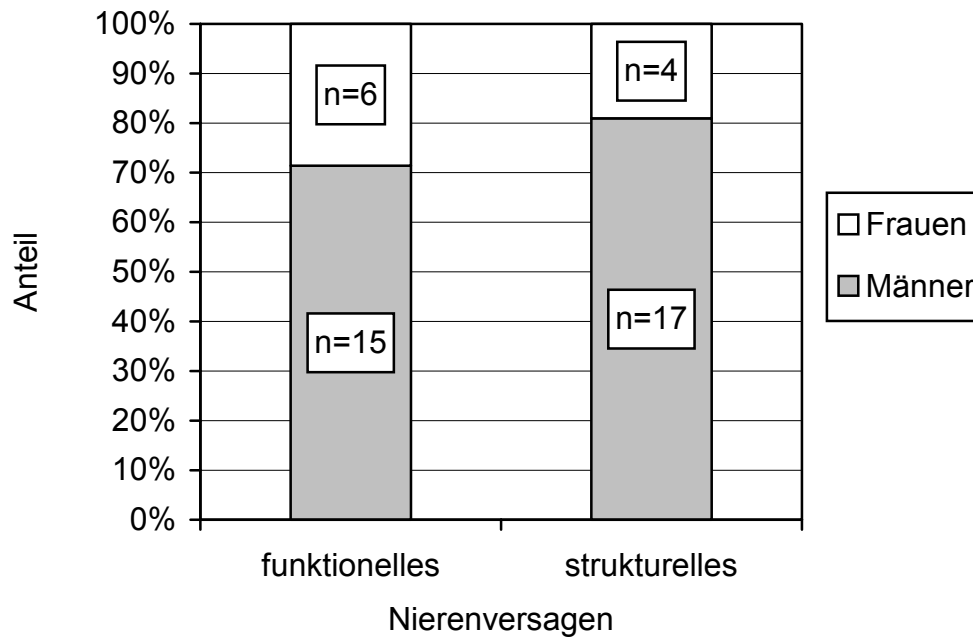


Bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen fand sich ein ausgeprägter Altersgipfel bei den 60-70jährigen Patienten. Dagegen war bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen kein eindeutiger Altersgipfel erkennbar (Abb. 1).



**Abb. 1: Altersverteilung der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Sowohl bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen als auch mit strukturellem Nierenversagen bestand ein deutliches Übergewicht der Männer mit einem Anteil von 71 % bzw. 81 % (Abb. 2).

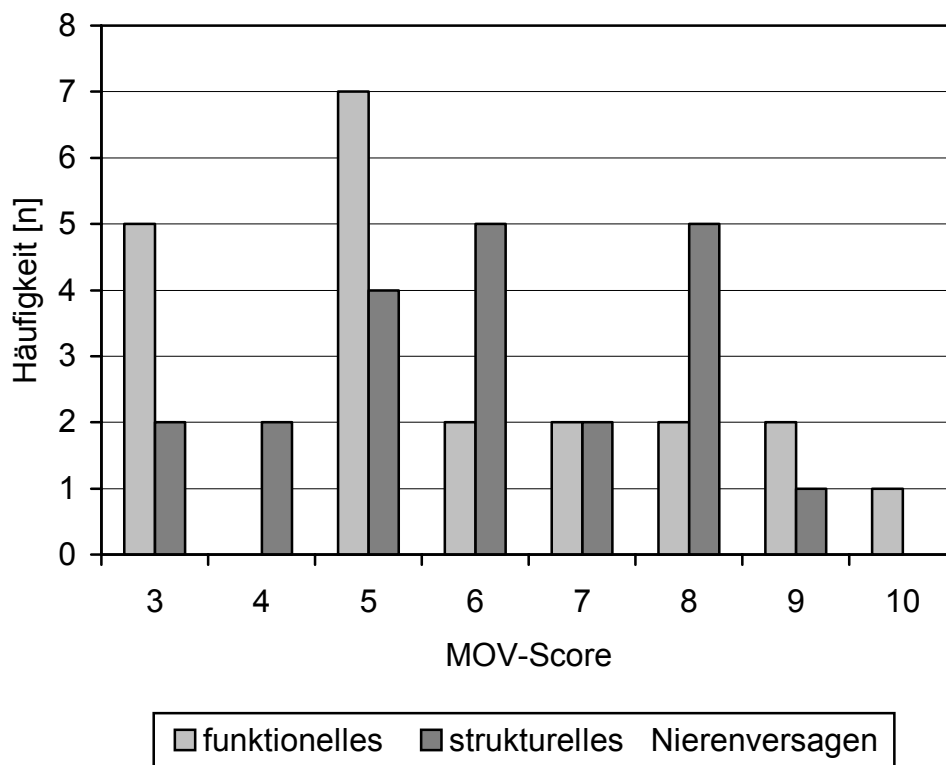


**Abb. 2: Geschlechterverhältnis der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

### 3.2 Patientenaufnahme

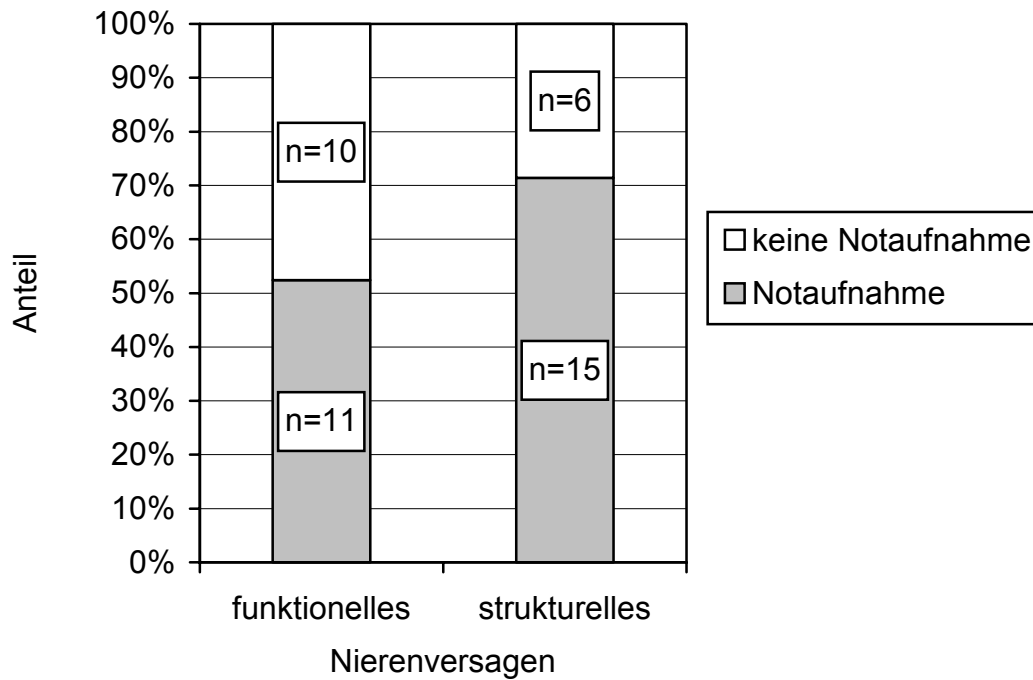
Der MOV-Score bei Aufnahme lag zwischen 3 und 10. Ein ausgeprägter Häufigkeitsgipfel lag nicht vor (Abb.3).

Die beiden Gruppen mit funktioneller oder struktureller Nierenfunktionsstörung unterschieden sich nicht signifikant.



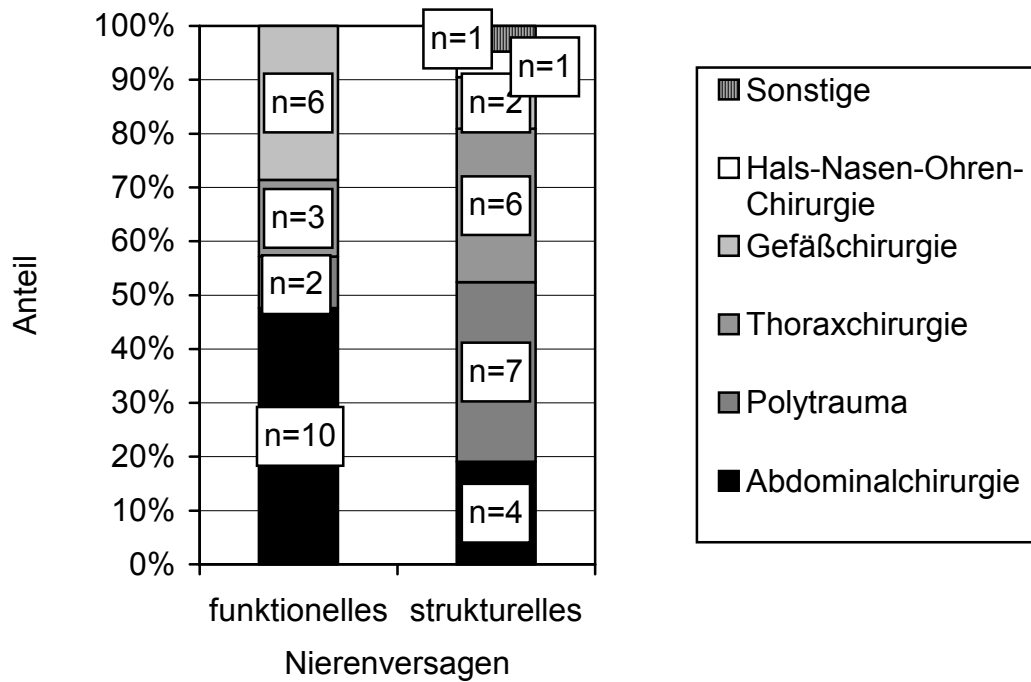
**Abb. 3: MOV bei Aufnahme der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Eine Notaufnahme erfolgte bei 52 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen. Bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag der Anteil mit 71 % deutlich höher (Abb. 4).



**Abb. 4: Notaufnahme von Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

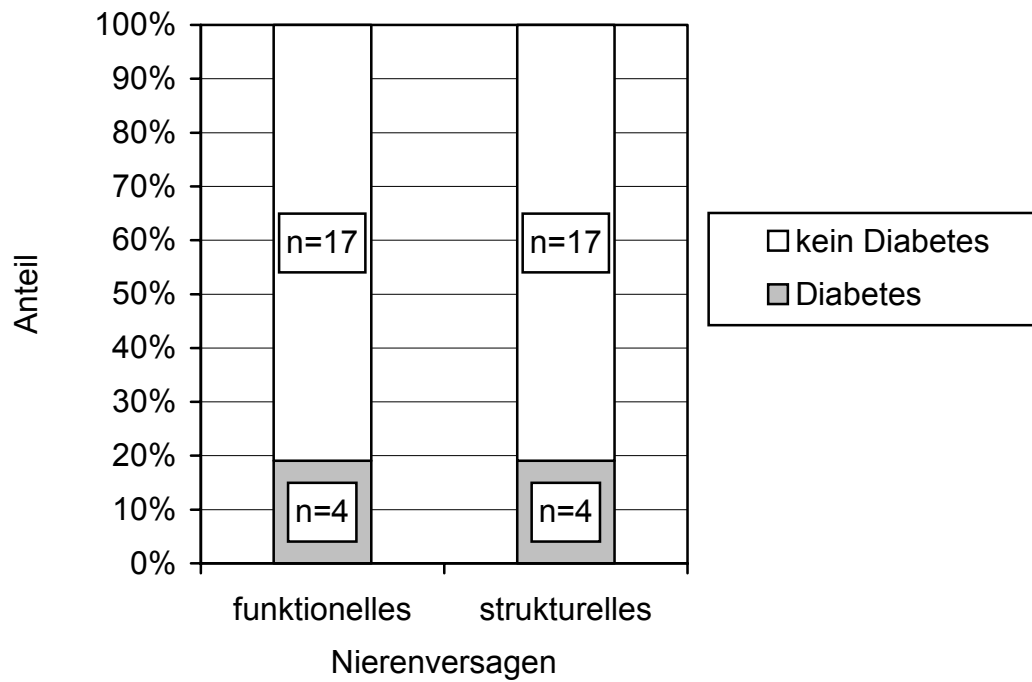
Bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen hatte die Abdominalchirurgie mit 48 % den größten Anteil, gefolgt von der Gefäßchirurgie mit 29 %. Bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen spielten dagegen Polytraumen mit einem Anteil von 33 % und die Thoraxchirurgie mit 29 % die größte Rolle (Abb. 5).



**Abb. 5: Operative Klassifizierung der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

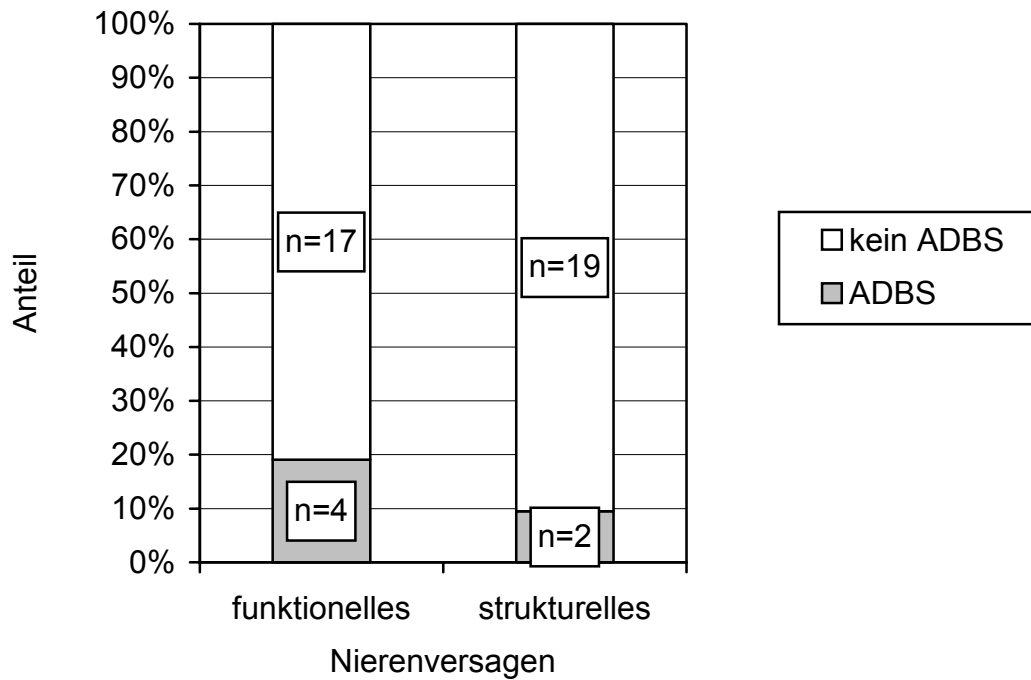
### 3.3 Anamnestische Risikofaktoren

Bei jeweils 19 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen lag ein Diabetes mellitus vor (Abb. 6).



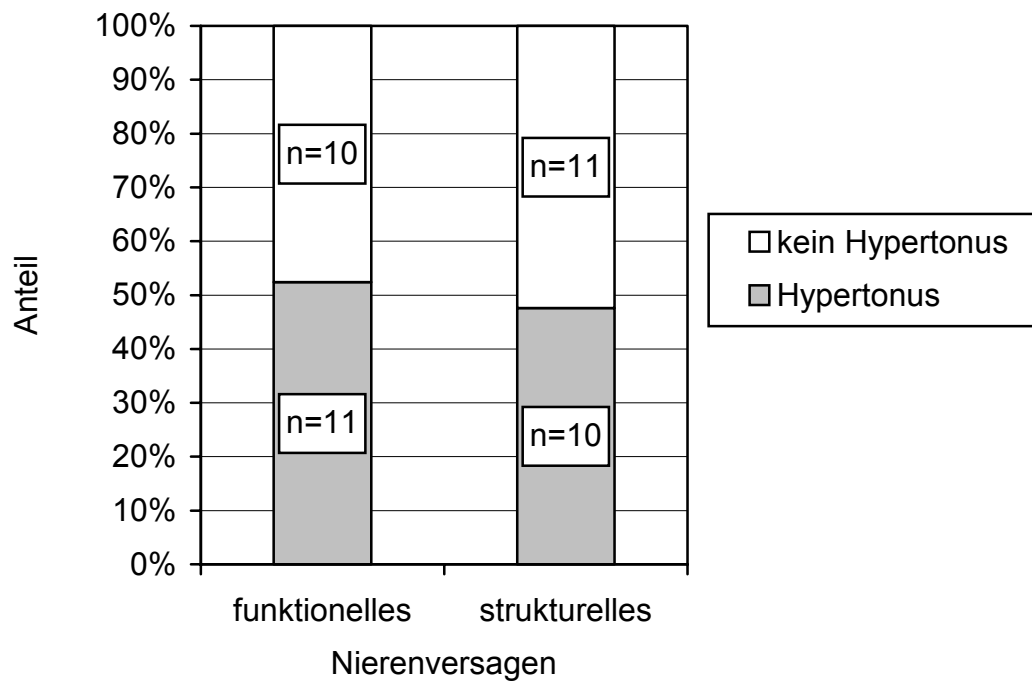
**Abb. 6: Diabetes mellitus bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Eine arterielle Durchblutungsstörungen (ADBS) wurde bei 19 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen aber nur bei 10 % der mit strukturellem Nierenversagen diagnostiziert (Abb. 7).



**Abb. 7: Arterielle Durchblutungsstörungen (ADBS) bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

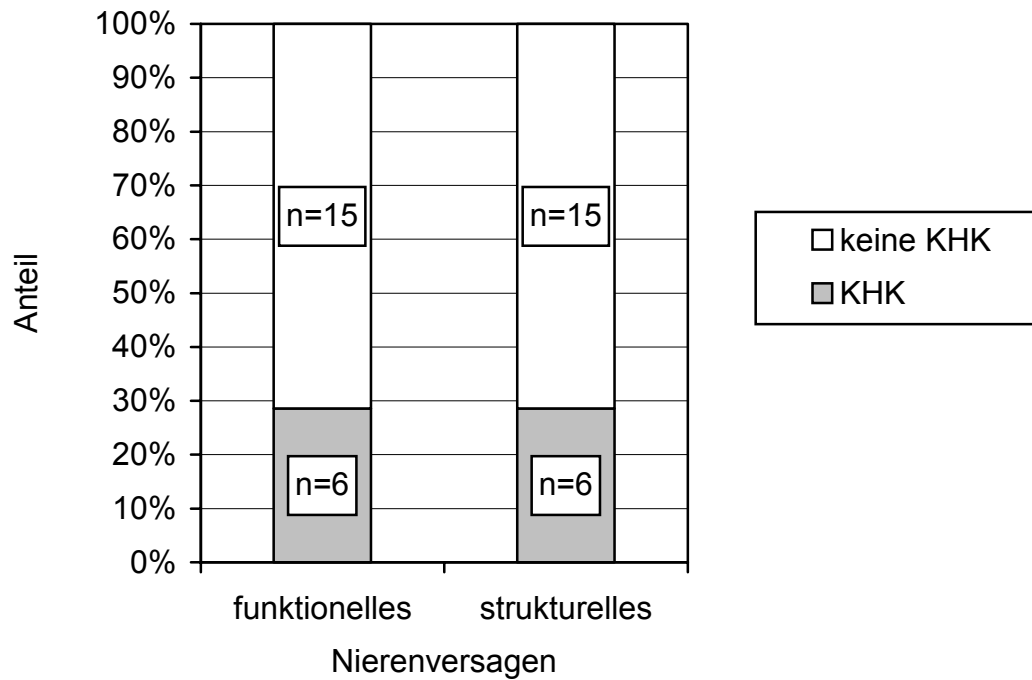
Eine arterielle Hypertonie (RR diast. > 95 mmHg) lag bei jeweils ca. der Hälfte der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen vor (Abb. 8).



**Abb. 8: Arterielle Hypertonie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

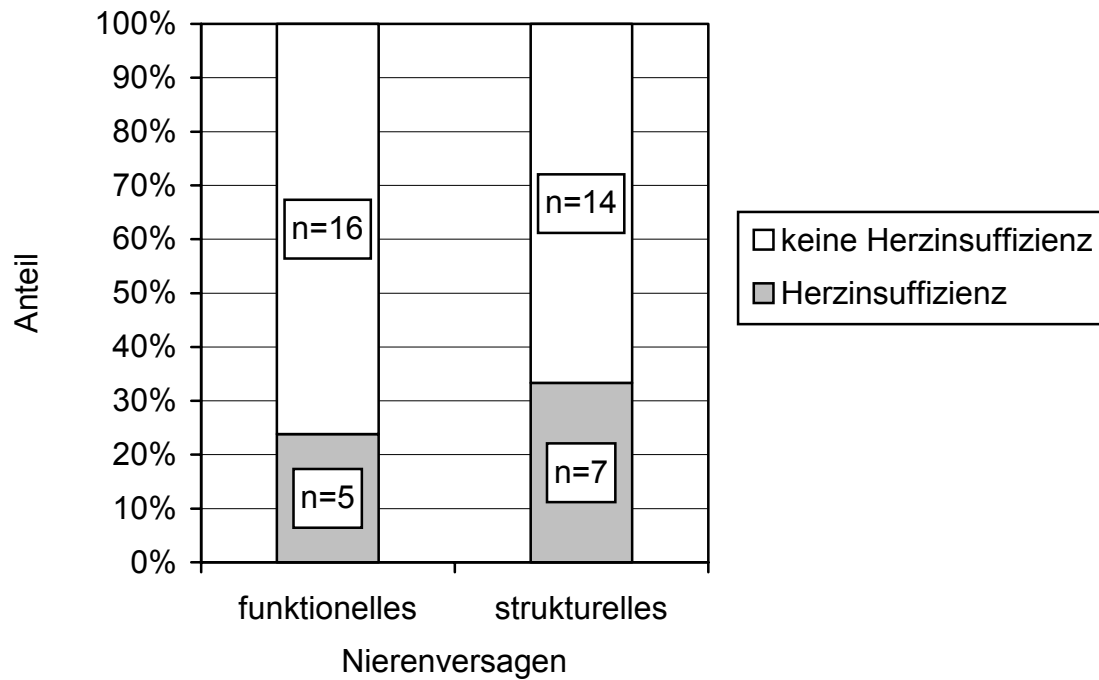


Bei jeweils 29 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen wurde eine koronare Herzkrankheit (KHK) diagnostiziert (Abb. 9).



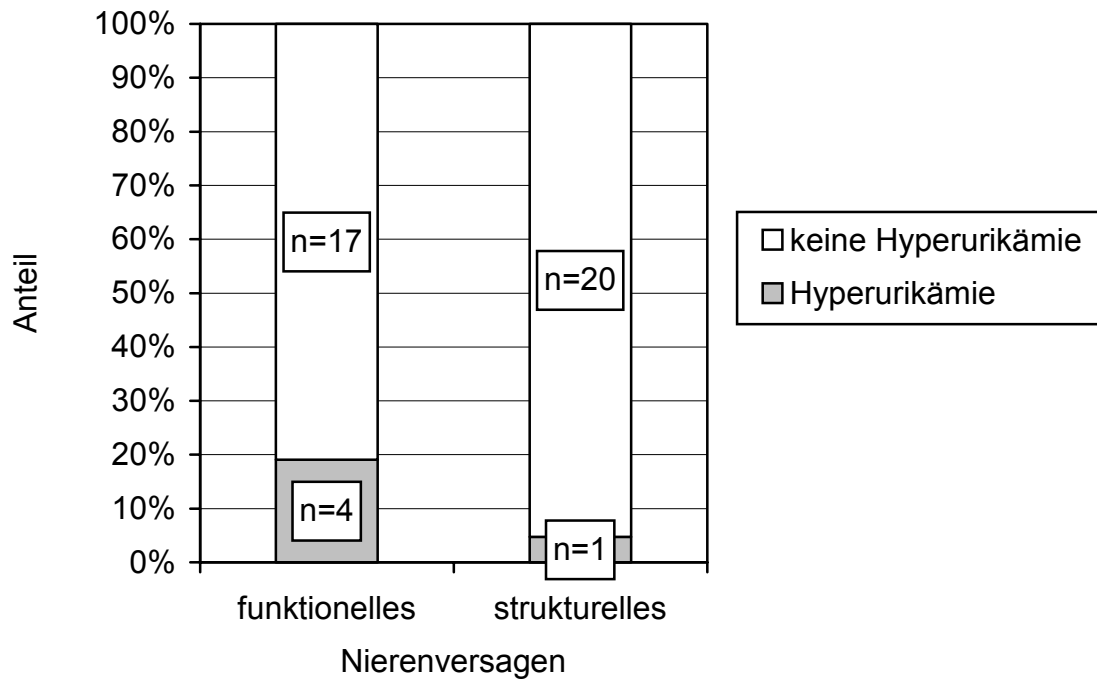
**Abb. 9: Koronare Herzkrankheit (KHK) bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Bei 24 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 33 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen wurde eine Herzinsuffizienz festgestellt (Abb. 10).



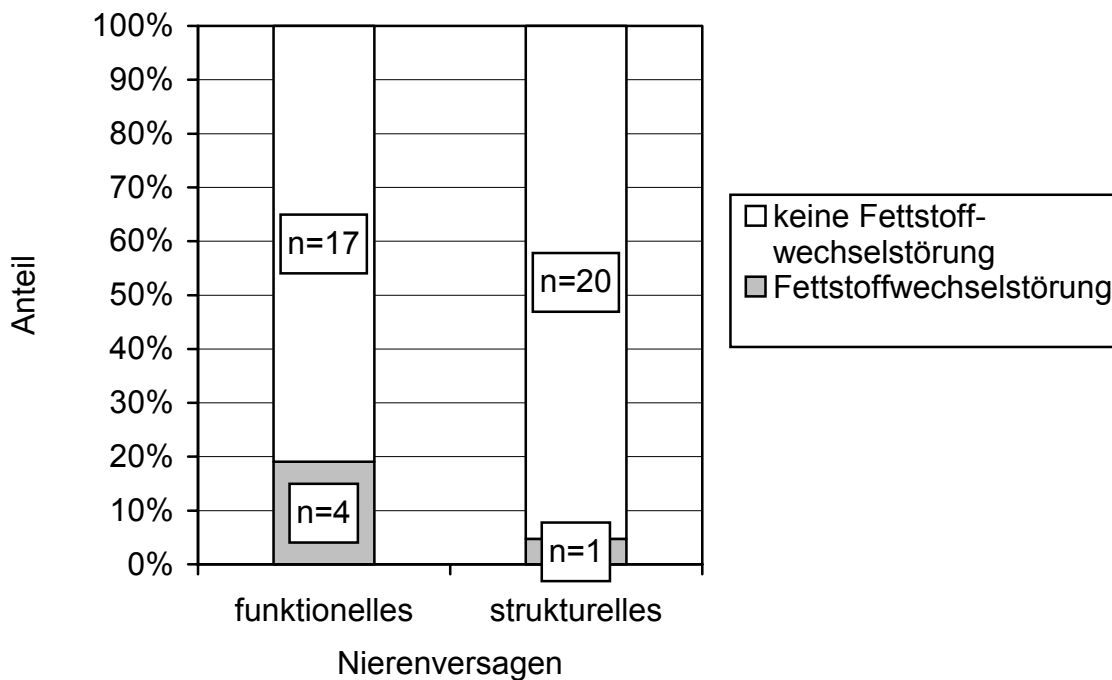
**Abb. 10: Herzinsuffizienz bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Eine Hyperurikämie ( $M > 7 \text{ mg/dl}$ ,  $F > 8 \text{ mg/dl}$ ) lag bei 19 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen aber nur bei 5 % der mit strukturellem Nierenversagen vor (Abb. 11).



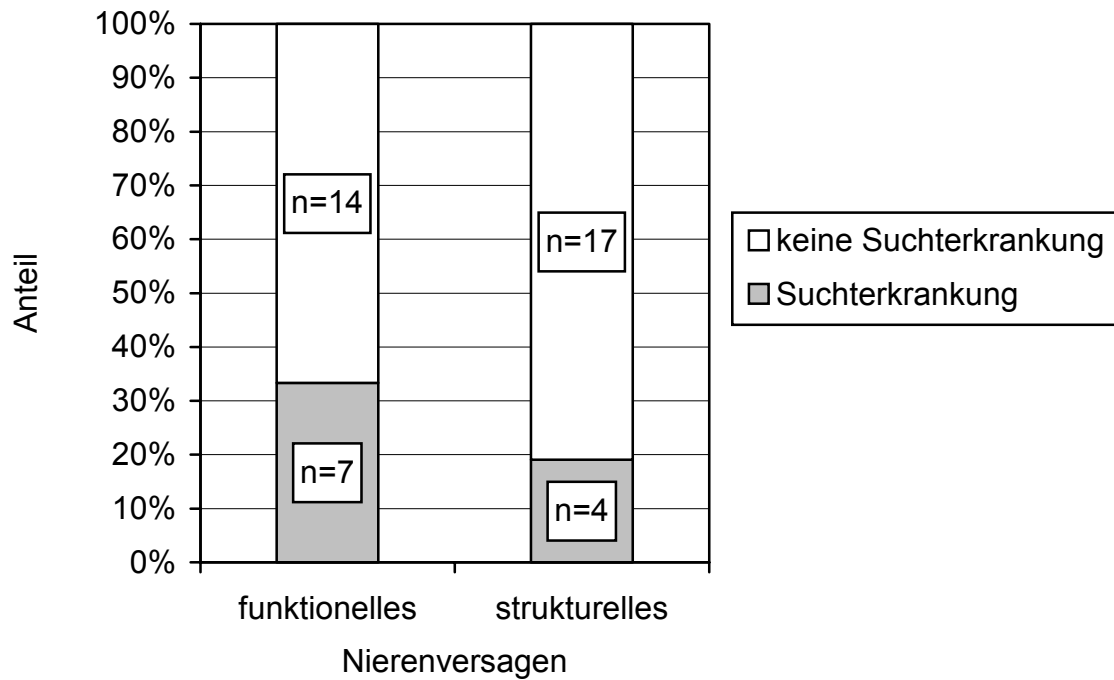
**Abb. 11: Hyperurikämie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Eine Fettstoffwechselstörung (Cholesterin > 250 mg/dl und/oder Triglyceride > 300 mg/dl) lag ebenfalls bei 19 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 5 % der mit strukturellem Nierenversagen vor (Abb. 12).



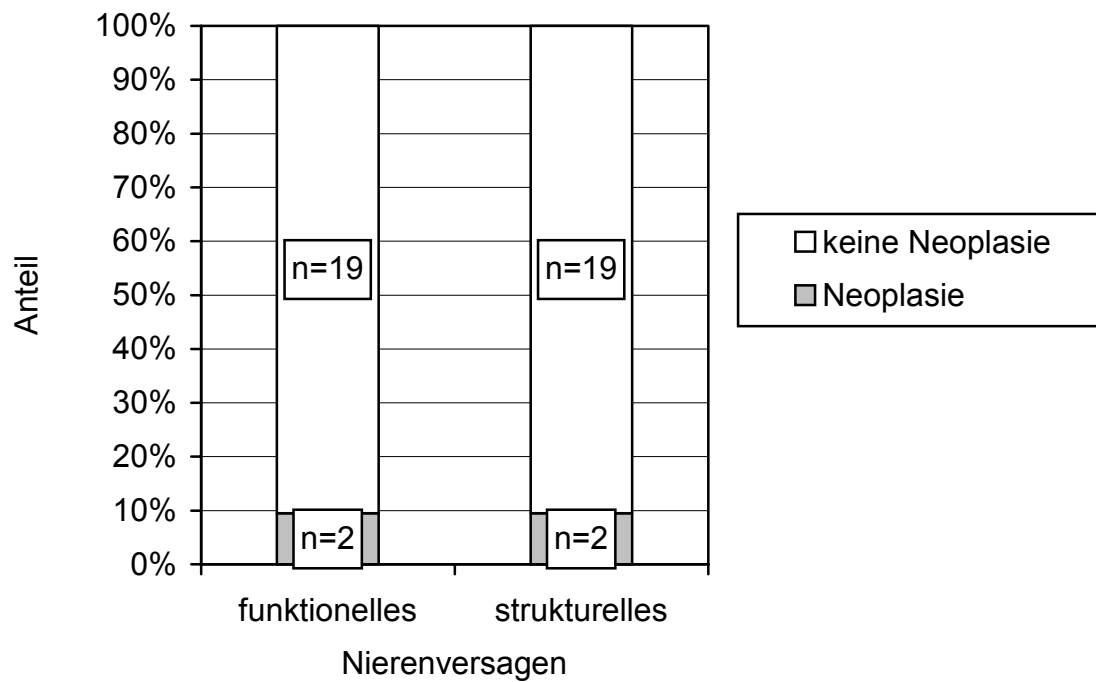
**Abb. 12: Fettstoffwechselstörung bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Bei 33 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und bei 19 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag eine Suchterkrankung (Alkohol und andere) vor (Abb. 13).



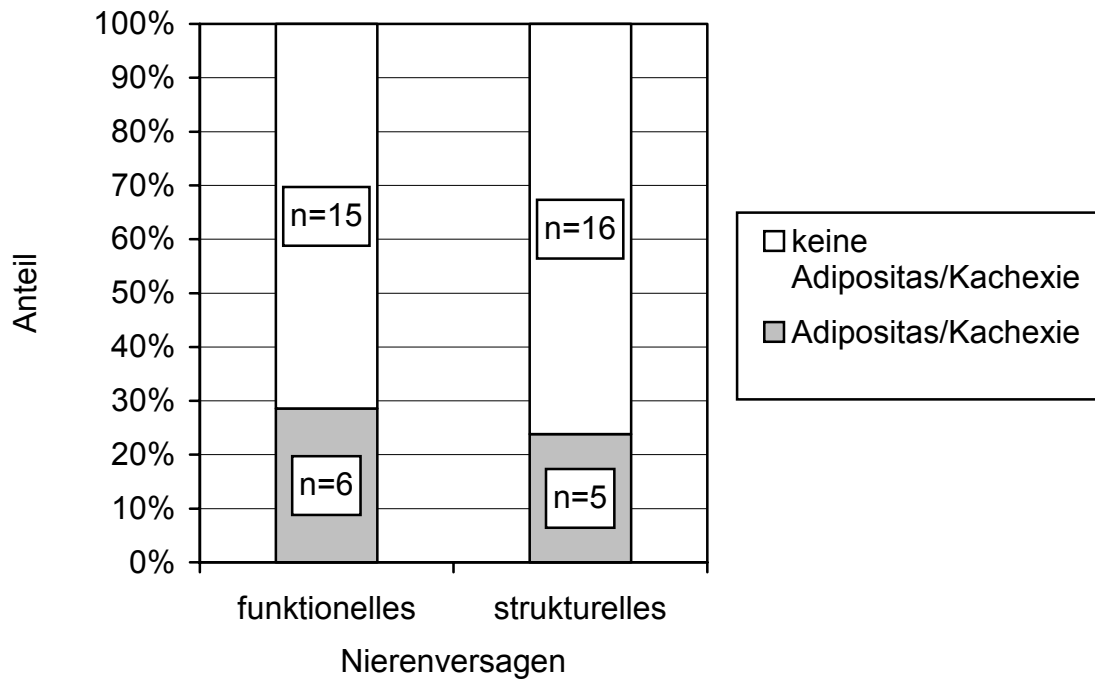
**Abb. 13: Suchterkrankung bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Eine Neoplasie wurde bei jeweils 10 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen diagnostiziert (Abb. 14).



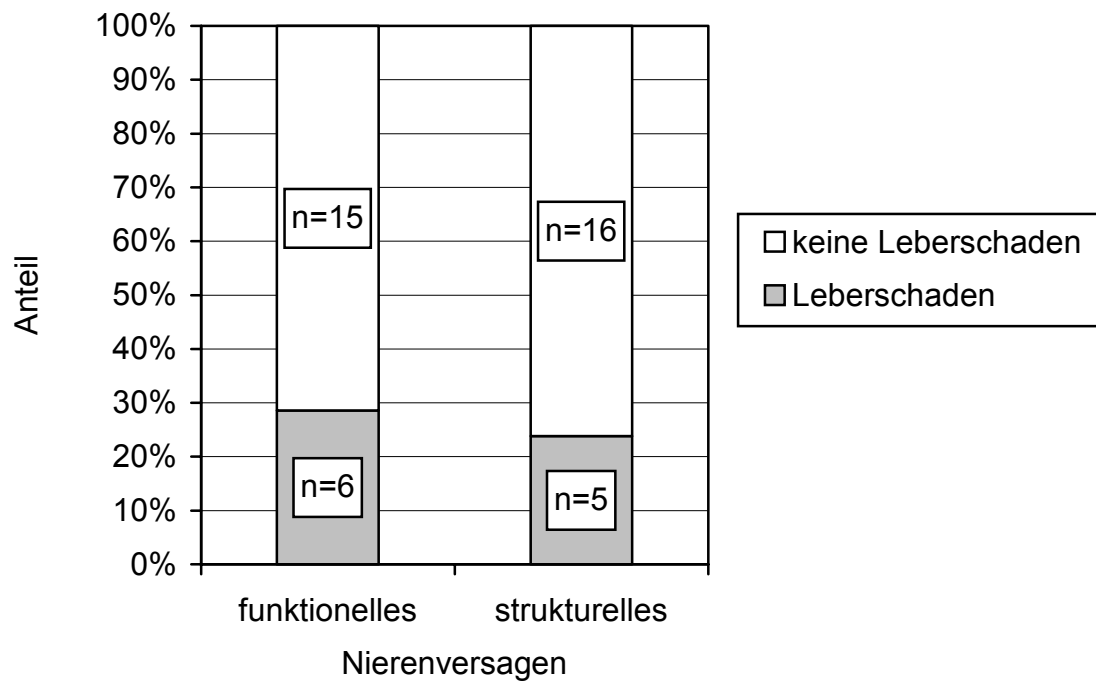
**Abb. 14: Neoplasie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Eine Adipositas (KG > Broca-Index + 20 %) oder Kachexie lag bei 29 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 24 % der mit strukturellem Nierenversagen vor (Abb. 15).



**Abb. 15: Adipositas/Kachexie bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Ein Leberschaden wurde bei 29 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und bei 24 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen festgestellt (Abb. 16).



**Abb. 16: Leberschaden bei Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**



### 3.4 Anamnestische Dauermedikation

An der Medikation der Patienten vor dem Nierenversagen hatten Calcium-Antagonisten mit einem Anteil von insgesamt 36 % den größten Anteil. Eine größere Rolle spielten noch  $\beta$ -Blocker mit einem Anteil von insgesamt 19 % und Aspirin bzw. Derivate mit 12 %. Die Anteile der übrigen Medikamente lag jeweils unter 10 % (Tab. 3).

**Tab. 3: Anamnestische Dauermedikation der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Medikation	funktionell (n=21)		strukturell (n=21)		gesamt (n=42)	
	n	%	n	%	n	%
Diuretika	1	4,8	2	9,5	3	7,1
Kalzium-Antagonisten	7	33,3	8	38,1	15	35,7
$\beta$ -Blocker	3	14,3	5	23,8	8	19,0
ACE-Hemmer	1	4,8	3	14,3	4	9,5
Digitalispräparate	2	9,5	2	9,5	4	9,5
Acetylsalicylsäure (ASS)	2	9,5	3	14,3	5	11,9
Antirheumatika	1	4,8	1	4,8	2	4,8
Zytostatika	0	0,0	1	4,8	1	2,4
Korticoesterioide	1	4,8	1	4,8	2	4,8
Antiarrhythmika	1	4,8	2	9,5	3	7,1
Psychopharmaka	1	4,8	3	14,3	4	9,5

### 3.5 Intensivmedizinische Komplikationen

Bei jeweils 48 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen wurde eine Massivtransfusion (> 5 EK/d) diagnostiziert. Eine mechanische Beatmung (PEEP > 5 cm H<sub>2</sub>O) wurde bei jeweils 38 % der Patienten durchgeführt. Eine Myolyse/Hämolyse wurde bei insgesamt 26 % der Patienten durchgeführt, hier lag der Anteil bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen mit 19 % im Vergleich zu denen mit strukturellem Nierenversagen mit 33 % deutlich niedriger. Hinsichtlich von Leberfunktionsstörungen (Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 60 %) war der Unterschied noch gravierender, hier lagen die Anteile bei 10 % und 43 %. Ein Sepsissyndrom lag bei jeweils 24 % der Patienten vor. Die gesamten Anteile der übrigen akuten Erkrankungen lagen jeweils unter 20 % (Tab. 4).

**Tab. 4: Intensivmedizinische Komplikationen der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

	funktionell (n=21)		strukturell (n=21)		gesamt (n=42)	
	n	%	n	%	n	%
Kardiopulmonale Reanimation (CPR)	4	19,0	3	14,3	7	16,7
Mechanische Beatmung (PEEP > 5 cm H <sub>2</sub> O)	8	38,1	8	38,1	16	38,1
akute Pankreatitis	2	9,5	2	9,5	4	9,5
Peritonitis	4	19,0	2	9,5	6	14,3
Relaparotomie/Rethorakotomie	2	9,5	0	0,0	2	4,8
Myolyse/Hämolyse	4	19,0	7	33,3	11	26,2
Leberfunktionsstörungen (Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 60 %)	2	9,5	9	42,9	11	26,2
Sepsissyndrom	5	23,8	5	23,8	10	23,8
Massivtransfusion (> 5 EK/d)	10	47,6	10	47,6	20	47,6
Hyponatriämie (Na < 135 mmol/l)	3	14,3	5	23,8	8	19,0
Hypoproteinämie (< 4 g/dl)	4	19,0	3	14,3	7	16,7

### 3.6 Medikation während des Aufenthaltes auf der Intensivstation

Während des Aufenthaltes der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen erhielten die meisten Patienten Furosemid (62 %), Dopamin (> 4 ug/kg/min) (60 %) und Adrenalin (55 %). Einen hohen Anteil wiesen auch Nitroglycerin (NTG) (48 %), Noradrenalin (31 %), Dobutamin (29 %), Verapamil (19 %) und Nimodipin (17 %) auf. Der Anteil der übrigen Medikamente lag jeweils unter 10 %

(Tab. 5).

**Tab. 5: Medikation der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation**

Medikation	funktionell (n=21)		strukturell (n=21)		gesamt (n=42)	
	n	%	n	%	n	%
Furosemid	13	61,9	13	61,9	26	61,9
Hydromedin	1	4,8	2	9,5	3	7,1
Aldactone	2	9,5	0	0,0	2	4,8
Nimodipin	6	28,6	1	4,8	7	16,7
Verapamil	5	23,8	3	14,3	8	19,0
Diltiazem	1	4,8	0	0,0	1	2,4
Dopamin (> 4 ug/kg/min)	12	57,1	13	61,9	25	59,5
Adrenalin	11	52,4	12	57,1	23	54,8
Noradrenalin	6	28,6	7	33,3	13	31,0
Dobutamin	7	33,3	5	23,8	12	28,6
Intraaortale Ballonpumpe	0	0,0	1	4,8	1	2,4
Wincoram	1	4,8	0	0,0	1	2,4
Nitroglycerin (NTG)	12	57,1	8	38,1	20	47,6
Allopurinol	1	4,8	2	9,5	3	7,1

### 3.7 Urämiekomplikationen

Insgesamt lag bei 91 % der Patienten eine Hyperosmolarität ( $> 325$  mosmol/kg) vor. Eine Hyper-/Hypokaliämie ( $K > 5,5$  mmol/L oder  $K < 3,5$  mmol/L) lag bei 83 % der Patienten vor. Die meisten Patienten waren ebenso von metabolischen Azidosen ( $BE < -5$  mmol) (74 %), Schleimhautblutungen (67 %), Thrombozytopenien ( $< 100$ /nl) (64 %), plasmatische Koagulopathien (Quick  $< 50$  %) (64 %) und urämieassoziierten Arrhythmien (55 %) betroffen. Eine größere Rolle spielten noch andere plasmatische Gerinnungsstörungen (PTT  $> 60$  Sekunden) (45 %), Harnstoffanstieg ( $> 30$  mg/dl) (41 %), Blutungen aus Kathetereinstichstellen (41 %), Multiorganversagen (MOV) (1. Tag mit Kreatinin  $\geq 2$ ) (38 %), Harnstoff-N ( $> 150$  mg/dl) (38 %), Hyperurikämie ( $> 10$  mg/dl) (38 %) und gastrointestinale Blutungen (31 %).

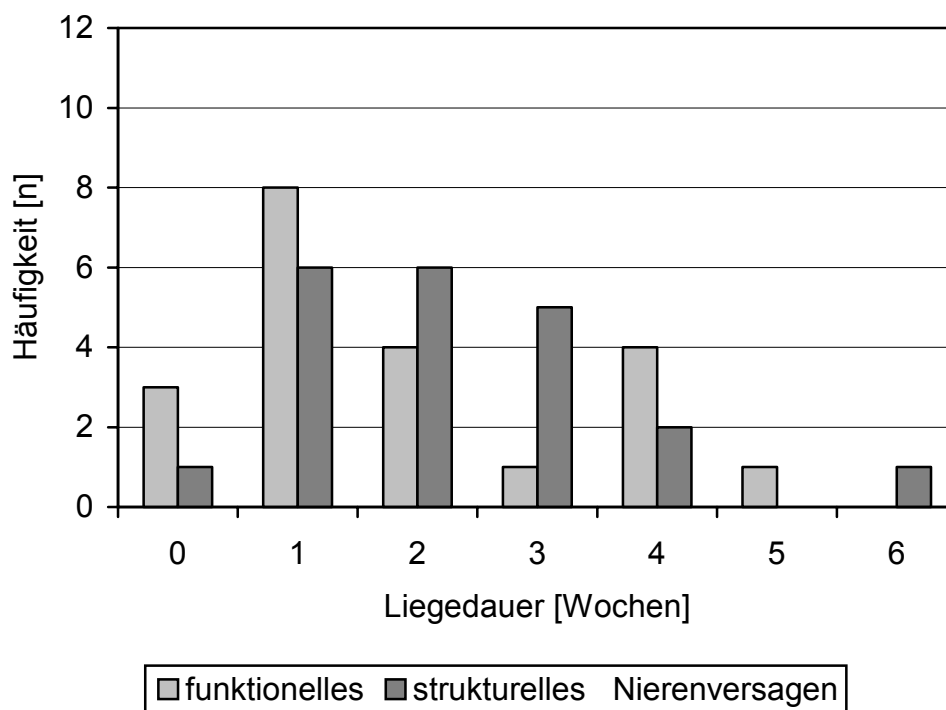
Hinsichtlich der meisten Kriterien waren die Anteile der Patienten mit strukturellem Nierenversagen höher als bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen. Besonders gravierend waren die Unterschiede hinsichtlich MOV (1. Tag mit Kreatinin  $\geq 2$ ), Harnstoff-N ( $> 150$  mg/dl), Harnstoffanstieg ( $> 30$  mg/dl), Thrombozytopenien ( $< 100$ /nl), plasmatische Koagulopathien (Quick  $< 50$  %), anderen plasmatischen Gerinnungsstörungen (PTT  $> 60$  Sekunden) und metabolischer Azidosen ( $BE < -5$ ) (Tab. 6).

**Tab. 6: Urämiekomplikationen bei den Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

	funktionell		strukturell		gesamt	
	(n=21)		(n=21)		(n=42)	
	n	%	n	%	n	%
Multiorganversagen (MOV) (1. Tag Krea $\geq$ 2)	4	19,0	12	57,1	16	38,1
Harnstoff-N (> 150 mg/dl)	5	23,8	11	52,4	16	38,1
Harnstoffanstieg (> 30 mg/dl)	4	19,0	13	61,9	17	40,5
Hyperosmolarität (> 325 mosmol/kg)	17	81,0	21	100,0	38	90,5
Hyperurikämie (> 10 mg/dl)	7	33,3	9	42,9	16	38,1
Dyskaliämie (K > 5,5 mmol/L/ K < 3,5 mmol/L)	16	76,2	19	90,5	35	83,3
plasmatische Gerinnungsstörung (PTT > 60 Sek.)	7	33,3	12	57,1	19	45,2
Thrombozytopenie (< 100/nl)	9	42,9	18	85,7	27	64,3
Blutungen aus Kathetereinstichstellen	9	42,9	8	38,1	17	40,5
Gastrointestinale Blutung	7	33,3	6	28,6	13	31,0
Schleimhautblutungen	12	57,1	16	76,2	28	66,7
Blutungszeit (> 5 min)	4	19,0	1	4,8	5	11,9
plasmatische Koagulopathien (Quick < 50 %)	10	47,6	17	81,0	27	64,3
metabolische Azidose (BE < -5 mmol)	12	57,1	19	90,5	31	73,8
Perikarderguss	1	4,8	1	4,8	2	4,8
Urämieassoziierte Arrhythmie	11	52,4	12	57,1	23	54,8

### 3.8 Liegedauer

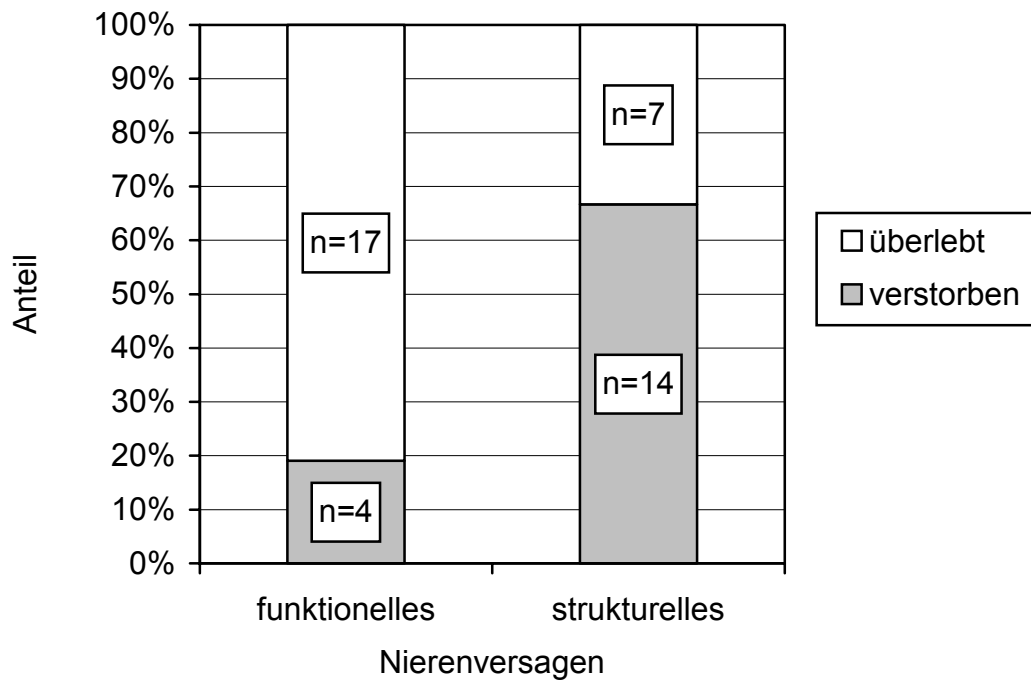
Die Liegedauer betrug durchschnittlich 16,6 Tage bei den Patienten mit funktionellem und 18,7 Tage bei denen mit strukturellem Nierenversagen. Sie lag im Bereich von unter einer Woche bis hin zu sechs Wochen. In den meisten Fällen betrug die Liegedauer bei den Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen ein bis zwei Wochen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (Abb. 17).



**Abb. 17: Liegedauer der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

### 3.9 Mortalität

Von den Patienten mit funktionellem Nierenversagen sind 19 % während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag der Anteil mit 67 % deutlich höher (Abb. 18).



**Abb. 18: Sterberate der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Die wichtigsten mitverursachenden Faktoren für das Versterben der Patienten waren Herzversagen (89 %), Sepsis (83 %) und akutes Nierenversagen (83 %). Sehr häufig waren zudem abdominelles Kompartiment (67 %), Atemnotsyndrom der Erwachsenen (ARDS) (56 %), Leberversagen (50 %) und Koagulopathie/Blutung (50 %). Für weniger als die Hälfte der Todesfälle waren Peritonitis (44 %), Pneumonie (33 %) und Hirntod (33 %), mitverantwortlich. Ein inkurables Grundleiden lag nur bei 11 % der Todesfälle vor (Tab. 7).

**Tab. 7: Mitverursachende Faktoren für das Versterben der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen**

Faktoren	funktionell(n=4)		strukturell (n=14)		gesamt (n=18)	
	n	%	n	%	n	%
Sepsis	3	75	12	86	15	83
Peritonitis	2	50	6	43	8	44
Pneumonie	1	25	5	36	6	33
ARDS	2	50	8	57	10	56
Herzversagen	4	100	12	86	16	89
Leberversagen	2	50	7	50	9	50
abdominelles Kompartiment	3	75	9	64	12	67
Hirntod	1	25	5	36	6	33
Gerinnung/Blutung	2	50	7	50	9	50
akutes Nierenversagen	2	50	13	93	15	83
inkurables Grundleiden	0	0	2	14	2	11



## 4. Diskussion

### 4.1 Zweck der Studie

Viele Patienten einer Intensivstation haben ein prärenales oder eine leichte Form des intrinsischen ANV, die sich mit relativ einfachen Mitteln wie Volumensubstitution und Diuretika therapieren lässt. Eine geringere Anzahl von Patienten entwickelt eine schwere Form des intrinsischen ANV, die heute mit Nierenersatzverfahren behandelt wird. Meist handelt es sich dabei um ein ANV im Rahmen eines Multiorganversagens. Diese Patienten haben eine besonders schlechte Prognose. Trotz effektiver Nierenersatztherapieverfahren wird in der Literatur über eine anhaltend hohe Mortalität berichtet (siehe Kap. 4.10).

Das ANV jedes einzelnen Patienten entwickelt sich individuell verschieden. Es entsteht ein komplexes Krankheitsbild, da vorher bekannte Erkrankungen wie z. B. Herzinsuffizienz oder Hypertonie (präklinische Faktoren) mit im Krankenhaus neu hinzugekommenen Problemen wie z. B. nosokomiale Infektionen oder Therapiekomplicationen (intra-hospitale Faktoren) zusammentreffen (Hörl und Stevens 1995, Silvester et al. 2001). Durch die Untersuchung dieser Risikofaktoren wäre es möglich, gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen, um nötigenfalls Präventivmaßnahmen einzuleiten. Dies gilt insbesondere für Maßnahmen, die eine kritische Risiko-Nutzen-Abwägung erfordern, wie beispielsweise die Installation eines invasiven Monitorings. Zudem könnte durch die Erkennung von aussichtslosen Fällen unnötiges Leiden von Patienten und Angehörigen durch eine begründete Therapiebeschränkung verhindert und verkürzt werden. Als Nebeneffekt könnten finanzielle Ressourcen eingespart werden (Smithies und Cameron 1989).

In vielen prospektiven und retrospektiven Arbeiten wurde nach Faktoren gesucht, die eine bessere Vorhersage für das Überleben ermöglichen. Bisher wurde allerdings noch in keiner Studie zum ANV funktionelles und strukturelles Nierenversagen differenziert betrachtet. Das Ziel der vorliegenden Studie lag daher darin, zum ersten Mal zu evaluieren, durch welche Faktoren sich funktionelles und strukturelles Nierenversagen unterscheiden. Folgende Faktoren fanden dabei Berücksichtigung: Alter, Geschlecht, MOV

bei Aufnahme, Notaufnahme Grunderkrankung, Anamnestiche Dauermedikation, intensivmedizinische Komplikationen, Medikation während des Aufenthalts auf der Intensivstation, Urämiekomplikationen, Liegedauer und Mortalität.

## 4.2 Alter und Geschlecht

Die Patienten mit strukturellem Nierenversagen waren mit durchschnittlich 59,7 Jahren nur wenig älter als die Patienten mit funktionellem Nierenversagen mit 56,9 Jahren.

Sowohl bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen als auch bei denen mit strukturellem Nierenversagen bestand ein deutliches Übergewicht der Männer mit einem Anteil von 71 % bzw. 81 %.

Da sich Alter und Geschlecht bei den Patienten dieser Studie mit funktionellem und strukturellem Nierenversagen nicht signifikant unterschieden, käme der Differenzierung nach der Art des Nierenversagens für die Prognose keine Bedeutung zu.

Ob Alter und Geschlecht überhaupt einen Vorhersagewert besitzen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Nach Bartels (1997), Barton et al. (1993), Brivet et al. (1996), Bullock et al. (1985), Cantarovich und Verho (1996), Cioffi et al. (1984), Conlon et al. (1999), de Mendonça et al. (2000), Groeneveld et al. (1991), Guerin et al. (2000), Lien und Chan (1985), Lins et al. (2000), List et al. (1990), Mehta et al. (2002), Noble et al. (2001), Schwilk et al. (1997), Silvester et al. (2001), Swartz et al. (1999) und Witczak et al. (2005) nimmt die Mortalität mit zunehmendem Alter zu, während Avasthi et al. (2003), Bozzetti (1995), Chen et al. (2001), Clermont et al. (2002), Cosentino et al. (1994), d'Avila et al. (2004), Liaño et al. (1993 und 1998), Lohr et al. (1988), Maher et al. (1989), Ostermann et al. (2000), Schaefer et al. (1991), Splendiani et al. (2001), Sural et al. (2000), Tran et al. 1994 und van Bommel et al. (1995) keine signifikante Korrelation fanden.

Nach d'Avila et al. (2004), Guerin et al. (2002), Mehta et al. (2002) und Neveu et al. (1996) besteht eine Tendenz einer geringeren Mortalität bei den Frauen mit ANV während nach Barton et al. (1993), Bozzetti (1995), Bullock et al. (1985), Cantarovich und Verho (1996), Chen et al. (2001), Conlon et al. (1999), Groeneveld et al. (1991),

Liaño et al. (1993 und 1998), Lien und Chan (1985), Lins et al. (2000), Lohr et al. (1988), Ostermann et al. (2000), Schaefer et al. (1991), Silvester et al. (2001), Sural et al. (2000), Swartz et al. (1999), Tran et al. 1994 und van Bommel et al. (1995) keine Geschlechtsabhängigkeit besteht.

### 4.3 Patientenaufnahme

Der MOV-Score bei Aufnahme lag in dieser Studie zwischen 3 und 10. Ein ausgeprägter Häufigkeitsspitzen war nicht festzustellen. Die beiden Gruppen mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen unterschieden sich nicht signifikant.

Der MOV-Score wäre insofern von Bedeutung gewesen, als die klinische Symptomatik und die Prognose des ANV hauptsächlich durch das begleitende MOV bestimmt werden (Barton et al. 1993, Bernieh et al. 2004, Brivet et al. 1996, Chertow et al. 1995, Liaño und Pascual 1996, Lohr et al. 1988, Sural et al. 2000). So besteht auch eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der betroffenen Organe und der Mortalität (Avasthi et al. 2003, Cioffi et al. 1984, Cosentino et al. 1994, de Mendonça et al. 2000, Groeneveld et al. 1991, Guerin et al. 2000, 2002, Liaño et al. 1998, List et al. 1990, Mehta et al. 2004, Ostermann et al. 2000, Schwilk et al. 1997, van der Merwe und Collins 1989). Damit ist ein höherer MOV-Score mit einer schlechteren Prognose verbunden (Vögeli-Helmich 2003). Lediglich in einer Studie wurde diesbezüglich kein Zusammenhang gefunden (Tran et al. 1994).

Das ANV im Verlauf eines MOV ist in der Regel ein spätes Organversagen. So liegen zwischen initialem Ereignis und ANV im Mittel neun Tage (Kierdorf und Seeliger 1997). Ein spät auftretendes ANV führt wiederum nach einer Reihe von Studien zu einer schlechten Prognose (Cosentino et al. 1994, Brivet et al. 1996, Dinkelaker 2005, Groeneveld et al. 1991, Guerin et al. 2000, Kierdorf 2000, Metnitz et al. 2002).

Das ANV selbst beeinflusst die Prognose des MOV durch eine erhöhte Infektanfälligkeit und eine Beeinträchtigung der humoralen und zellulären Abwehr (Haag-Weber und Hörl 1995, Kierdorf 1998). Patienten mit MOV und ANV haben daher eine signifikant

schlechtere Prognose als Patienten mit MOV ohne ANV (Kierdorf 2000, Levy et al. 1996).

Eine Notaufnahme erfolgte bei 52 % der Patienten dieser Studie mit funktionellem Nierenversagen. Bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag der Anteil mit 71 % deutlich höher. Es entspricht der allgemeinen Erfahrung, dass eine Notfallaufnahme mit einer erhöhten Letalität einhergeht (Bozzetti 1995). Patienten mit strukturellem Nierenversagen wären somit im Nachteil.

#### **4.4 Anamnestische Risikofaktoren**

Bei jeweils 19 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen lag ein Diabetes mellitus vor. Ein Diabetes mellitus hat nach einigen Studien ohnehin keinen Einfluss auf die Mortalität (Bozzetti 1995, Cosentino et al. 1994, d'Avila et al. 2004, Liaño et al. 1993, Lohr et al. 1988) oder ist sogar mit einer Verringerung der Mortalitätsrate verbunden (Chertow et al. 1995). In anderen Studien wird jedoch von einer Erhöhung berichtet (Conlon et al. 1999, Qutub und Saeed 2001, Witczak et al. 2005).

Arterielle Durchblutungsstörungen (ADBS) wurden bei 19 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen aber nur bei 10 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen diagnostiziert. Da diese keinen Einfluss auf die Mortalität haben, wäre der Unterschied jedoch für die Prognose ohne Belang (Bozzetti 1995).

Eine arterielle Hypertonie (RR diast. > 95 mmHg) lag bei ca. jeweils der Hälfte der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen vor. Eine Hypertonie ist nach Lien und Chan (1985) und Witczak et al. (2005) mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate verbunden, Bozzetti (1995) und Liaño et al. (1993) fanden dagegen keinen Zusammenhang.

Bei jeweils 29 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen wurde eine koronare Herzkrankheit (KHK) diagnostiziert. Dies bedeutet, dass die Prognose durch kardiovaskuläre Erkrankungen nach den meisten Studien negativ beeinflusst wird (Bullock et al. 1985, Cioffi et al. 1984, de Mendonça et al. 2000, Groeneveld

et al. 1991, Guerin et al. 2002, Lien und Chan 1985, Lohr et al. 1988, Metnitz et al. 2002, Swartz et al. 1999, van der Merwe und Collins 1989). Nur in wenigen Studien zeigte sich kein Zusammenhang (Bozzetti 1995, Liaño et al. 1993).

Bei 24 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 33 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen wurde eine Herzinsuffizienz festgestellt. Dieser Unterschied ist jedoch ohne Belang, da keine Auswirkung der Herzinsuffizienz auf die Mortalität besteht (Bozzetti 1995).

Eine Hyperurikämie ( $M > 7 \text{ mg/dl}$ ,  $F > 8 \text{ mg/dl}$ ) lag bei 19 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen, aber nur bei 5 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen vor. Allerdings ist dieser Unterschied ohne Bedeutung für die Prognose, da kein Zusammenhang mit der Mortalität gefunden wurde (Bozzetti 1995).

Eine Fettstoffwechselstörung (Cholesterin  $> 250 \text{ mg/dl}$  und/oder Triglyceride  $> 300 \text{ mg/dl}$ ) lag wie die Hyperurikämie ( $> 10 \text{ mg/dl}$ ) bei 19 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 5 % der mit strukturellem Nierenversagen vor. Auch hier wurde keine Auswirkung auf die Prognose festgestellt (Bozzetti 1995).

Bei 33 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 19 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag eine Suchterkrankung (Alkohol und andere) vor. Ein Zusammenhang mit der Mortalität besteht jedoch nicht (Bozzetti 1995, Lins et al. 2000).

Eine Neoplasie wurde bei jeweils 10 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen diagnostiziert. In zwei Studien (Bozzetti 1995, Lins et al. 2000) wurde keine und in einer Studie (Lohr et al. 1988) eine Auswirkung auf Mortalität ermittelt.

Eine Adipositas ( $\text{KG} > \text{Broca-Index} + 20 \%$ ) oder eine Kachexie lag bei 29 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und bei 24 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen vor. Eine Auswirkung auf die Mortalität besteht jedoch nicht (Bozzetti 1995).

Ein Leberschaden wurde bei 29 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und bei 24 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen festgestellt. Dass hepatische Erkrankungen zu einer erhöhten Letalität beitragen, wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen (Barton et al. 1993, Bosworth et a. 1991, d'Avila et al. 2004,

Chertow et al. 1995, Cosentino et al. 1994, Liaño et al. 1993, 1996, Lien und Chan 1985, Schaefer et al. 1991, Schwilk et al. 1997, van der Merwe und Collins 1989).

#### **4.5 Anamnestische Dauermedikation**

Die Medikation der Patienten korrespondierte mit den bereits dargestellten Vorerkrankungen. Zudem war die Fallzahl für einen Vergleich der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen gering, so dass keine gesicherten Aussagen getroffen werden können. Da auch in der Literatur keine Hinweise über einen Zusammenhang zwischen der Medikation mit der Mortalität vorliegen, erübrigt es sich, die Medikation näher zu betrachten.

#### **4.6 Intensivmedizinische Komplikationen**

Eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) musste bei 19 % der Patienten mit funktionellem und bei 14 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen durchgeführt werden. Eine CPR führt zu einer signifikanten Erhöhung der Letalitätsrate (Bozzetti 1995).

Eine mechanische Beatmung (PEEP > 5 cm H<sub>2</sub>O) wurde bei jeweils 38 % der Patienten durchgeführt. Die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung ist mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate verbunden (Bernieh et al. 2004, Bozzetti 1995, Cantarovich und Verho 1996, Chertow et al. 1995, Guerin et al. 2002, Liaño et al. 1993, Lien und Chan 1985, Lins et al. 2000, Lohr et al. 1988, Neveu et al. 1996, Qutub und Saeed 2001, Schaefer et al. 1991, Spiegel et al. 1991). In verschiedenen Studien wurde zudem berichtet, dass eine pulmonale oder respiratorische Erkrankung die Prognose negativ beeinflusst (Barton et al. 1993, Bosworth et al. 1991, Bozzetti 1995, Bullock et al. 1985, Corwin et al. 1987, Groeneveld et al. 1991, Guerin et al. 2002, Liaño und Pascual 1996, McCarthy 1996, Mehta et al. 2002, Metnitz et al. 2002, Spiegel et al. 1991, Witczak et al. 2005).

Eine akute Pankreatitis lag bei jeweils 10 % der Patienten vor. Die Mortalitätsrate wird hierdurch jedoch ohnehin nicht beeinflusst (Bozzetti 1995, Lien und Chan 1985).

Eine Peritonitis war bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen mit 19 % doppelt so häufig wie bei denen mit strukturellem Nierenversagen. Eine Auswirkung auf die Mortalitätsrate besteht jedoch nicht (Bozzetti 1995).

Eine Relaparotomie/Rethorakotomie wurde bei jeweils 10 % der Patienten durchgeführt. Die Durchführung einer Revisions-OP ist nach Bozzetti (1995), nicht aber nach Lien und Chan (1995) mit einer Erhöhung des Letalitätsrisikos beim akuten Nierenversagen assoziiert.

Eine Myolyse/Hämolyse wurde bei 19 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und bei 33 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen beobachtet. Über eine Auswirkung auf die Prognose wurde in der Literatur bisher noch nicht berichtet.

Hinsichtlich der Leberfunktionsstörungen (Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 60 %) war der Unterschied zwischen den Patienten dieser Studie mit funktionellem und mit strukturellem Nierenversagen noch gravierender, hier lagen die Anteile bei 10 % und 43 %. In der Literatur wird die Bedeutung von Funktionsstörungen des hepatobiliären Systems kontrovers diskutiert (Anstieg des Bilirubins). Während in den meisten Untersuchungen ein Einfluss von Leberfunktionsstörungen auf die Mortalitätsrate nachzuweisen war (Bozzetti 1995, Bullock et al. 1985, Cantarovich und Verho 1996, Cosentino et al. 1994, Guerin et al. 2002, Liaño et al. 1993, Lien und Chan 1985, Maher et al. 1989, Mehta et al. 2002), wurde in zwei Studien kein Effekt festgestellt (Cioffi et al. 1984, Lohr et al. 1988).

Ein Sepsissyndrom lag bei jeweils 24 % der Patienten vor. In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass eine Sepsis bzw. ein Sepsis-Syndrom in Kombination mit einem akuten Nierenversagen mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden ist (Avasthi et al. 2003, Brivet et al. 1996, Bozzetti 1995, Cantarovich und Verho 1996, Chertow et al. 1995, Corwin et al. 1987, Groeneveld et al. 1991, Lien und Chan 1985, Lohr et al. 1988, Maher et al. 1989, McCarthy 1996, Neveu et al. 1996, Qutub und Saeed 2001). Nach der prospektiven Multizenterstudie von Brivet et al (1996) beträgt die Krankenhausletalität bei dem durch Sepsis verursachtem ANV 73%. Nur in zwei

Studien fand sich kein signifikanter Zusammenhang (Tran et al. 1994, van der Merwe und Collins 1989).

Bei jeweils 48 % der Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen wurde eine Massivtransfusion ( $> 5$  EK/d) durchgeführt. Diese führt zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalitätsrate (Bozzetti 1995). Im Einklang damit korreliert die Mortalitätsrate auch mit der Anzahl der Transfusionen (Cioffi et al. 1984) und auch mit dem Faktor Volumenersatz (Schaefer et al. 1991).

Eine Hyponatriämie ( $\text{Na} < 135$  mmol/l) lag bei 14 % der Patienten mit funktionellem und bei 24 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen vor. Dies bedeutet, dass diese mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalitätsrate verbunden ist (Bozzetti 1995).

Eine Hypoproteinämie ( $< 4$  g/dl) wurde bei 19 % der Patienten mit funktionellem und bei 14 % der Patienten mit strukturellem Nierenversagen festgestellt. Diese führt zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalitätsrate (Bozzetti 1995).

#### **4.7 Medikation während des Aufenthaltes auf der Intensivstation**

Die Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen unterschieden sich im Wesentlichen nicht in der Medikation. Ohnehin ist ein Zusammenhang der Medikation und der Mortalität nicht zu vermuten.

#### **4.8 Urämiekomplikationen**

Unter dem Oberbegriff Urämiekomplikationen wurden die potenziell mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens assoziierten Parameter zusammengefasst. Bei fast allen untersuchten Parametern lagen die Anteile bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen erheblich höher als bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen: Multiorganversagen (MOV) (1. Tag Kreatinin  $\geq 2$  mg/dl) 57 % vs. 19 %, Harnstoff-N ( $> 150$  mg/dl) 52 % vs. 24 %, Harnstoffanstieg ( $> 30$  mg/dl) 62 %



vs. 19 %, Hyperosmolarität ( $> 325$  mosmol/kg) 100 % vs. 81 %, Hyperurikämie ( $> 10$  mg/dl) 43 % vs. 33 %, Dyskaliämie ( $K > 5,5$  mmol/L oder  $K < 3,5$  mmol/L) 91 % vs. 76 %, andere plasmatische Gerinnungsstörungen (PTT  $> 60$  Sekunden) 57 % vs. 33 %, Thrombozytopenien ( $< 100$ /nl) 86 % vs. 43 %, Koagulopathien (Quick  $< 50$  %) 43 % vs. 33 % und metabolische Azidose (BE  $< -5$  mmol/L) 43 % vs. 33 %.

Eine signifikante Erhöhung der Letalitätsrate fand sich für das Auftreten einer metabolischen Azidose (BE  $< -5$  mmol) (Bozzetti 1995). In einer anderen Studie konnte ein Effekt einer metabolischen Azidose auf die Letalität nicht sicher nachgewiesen werden (Frankel et al. 1983).

Ein Hyperkatabolismus (Anstieg des Harnstoffs um mehr als 30 mg/dl/24h an wenigstens einem Tag des Intensivaufenthaltes bzw. das Auftreten hoher Harnstoffwerte von  $> 150$  mg/dl) war nicht statistisch signifikant mit einer erhöhten Letalität verbunden (Bozzetti 1995). In einer Reihe von Studien (Avasthi et al. 2003, Brivet et al. 1996, Bullock et al. 1985, Cantarovich und Verho 1996, Corwin et al. 1987, Frankel et al. 1983, de Mendonça et al. 2000, Groeneveld et al. 1991, Guerin et al. 2002, Liaño et al. 1993) konnte allerdings ein signifikanter Unterschied bezüglich der Prognose zwischen oligurischer (Urinvolumen  $< 200$  ml/24h) und nicht-oligurischer Verlaufsform des ANV nachgewiesen werden. Eine Hyperkaliämie ist dagegen problemlos zu behandeln und daher nicht mit einer erhöhten Letalität verbunden (Maher et al. 1989).

Hinsichtlich Blutungen (Kathetereinstichstellen, Gastrointestinaltrakt und Schleimhaut), Perikarderguss und einer urämieassoziierten Arrhythmie bestanden zwischen den beiden Gruppen keine bedeutenden Unterschiede. Das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen hätte ohnehin keine Auswirkung auf die Letalität (Bozzetti 1995, Cioffi et al. 1984, Lien und Chan 1985, Spiegel et al. 1991, van der Merwe und Collins 1989, Woodrow und Turney 1992).

#### **4.9 Liegedauer**

Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug durchschnittlich 16,6 Tage bei den Patienten mit funktionellem und 18,7 Tage bei denen mit strukturellem Nierenversagen.

Die Liegedauer ist insofern von Bedeutung, als sich die Prognose mit jedem Tag statistisch verschlechtert (Brivet et al. 1996, Dinkelaker 2005, McCarthy 1996). Damit besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Liegedauer und der Mortalität (Avasthi et al. 2003, Qutub und Saeed 2001) was aber an sich trivial ist, da sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben mit zunehmender Liegedauer erhöht.

#### **4.10 Mortalität**

Von den Patienten dieser Studie mit funktionellem Nierenversagen sind 19 % während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag der Anteil mit 67 % deutlich höher.

Die Letalität eines ANV auf Intensivstationen ist nach wie vor außerordentlich hoch und liegt heute gemäß verschiedener Übersichtsarbeiten im Allgemeinen zwischen 50 und 80% (Cameron 1990, Kierdorf 1994, 2000, Liaño 1994, Pruchnicki und Basta 2002). Damit liegt die Mortalität der Patienten mit strukturellem Nierenversagen im Rahmen der Literaturangaben. In absteigender Reihenfolge liegen die Angaben bei 88 % (Spiegel et al. 1991), 80% (Cosentino et al. 1994), 76 % (Douma et al. 1997), 72 % (Liaño et al. 1998), 71 % (Chen et al. 2001, Guerin et al. 2002, Vögeli-Helmich 2003), 70% (Chertow et al. 1995), 68 % (Bullock et al. 1985), 67% (Bernieh et al. 2004, Maher et al. 1989), 66% (Guerin et al. 2000), 64% (Lien und Chan 1985, Noble et al. 2001), 63 % (Groeneveld et al. 1991, Metnitz et al. 2002), 62 % (Avasthi et al. 2003), 60% (Bartels 1997, Splendiani et al. 2001), 59 % (Swartz et al. 1999), 58% (Brivet et al. 1996, Schwilk et al. 1997), 57% (Clermont et al. 2002, Schaefer et al. 1991), 56% (Liaño et al. 1993), 53% (van der Merwe und Collins 1989), 51 % (van Bommel et al. 1995), 47 % (Barton et al. 1993, Silvester et al. 2001), 45 % (Liaño und Pascual 1996, Sural et al. 2000), 43% (de Mendonça et al. 2000), 42% (Corwin et al. 1987), 41 % (Cantarovich und Verho 1996), 37 % (List et al. 1990), 33% (Oudemans van Straaten et al. 1999) und schließlich 32 % (Mehta et al. 2003, Qutub und Saeed 2001). Die Unterschiede in den Angaben beruhen auf zum Teil sehr unterschiedlichem Patientengut und unterschiedlichen Definitionen des ANV, was die Vergleichbarkeit der

Studien beeinträchtigt (Mehta und Chertow 2003). Dabei ist die Mortalität davon abhängig, wie viele Risikofaktoren vorliegen (Cantarovich und Verho 1996). In einigen Studien gilt alleine die Indikation zum Nierenersatzverfahren als Einschlusskriterium (Lohr et al. 1988, Maher et al. 1989, van der Merwe und Collins 1989, Schaefer et al. 1991, Cosentino et al. 1994, Schwilk et al. 1997, Spiegel et al. 1991), in anderen Studien wird auch ein nicht invasiv zu therapierender Anstieg der harnpflichtigen Substanzen mitberücksichtigt (Brivet et al. 1996, Groeneveld et al. 1991, Liaño et al. 1993). Daher wäre es dringend erforderlich, dass in einem Konsensus klare Kriterien zur Definition eines ARF geschaffen werden (Pruchnicki und Dasta 2002).

Die wichtigsten mitverursachenden Faktoren für das Versterben der Patienten dieser Studie waren Herzversagen (89 %), Sepsis (83 %) und akutes Nierenversagen (83 %). Sehr häufig waren zudem abdominelles Kompartment (67 %), Atemnotsyndrom der Erwachsenen (ARDS) (56 %), Leberversagen (50 %) und Koagulopathien (50 %). Für weniger als die Hälfte der Todesfälle waren Peritonitis (44 %), Pneumonie (33 %) und Hirntod (33 %), mitverantwortlich. Ein inkurables Grundleiden lag nur bei 11 % der Todesfälle vor. Hinsichtlich der Faktoren bestanden für die Patienten mit funktionellem oder strukturellem Nierenversagen keine Unterschiede.

Im Vergleich hierzu gaben Liaño und Pascual (1996) in einer multizentrischen prospektiven Studie die Todesursachen von 337/748 (45 %) Patienten wie folgt an: Schock (n=153), Infektion (n=160), respiratorische Erkrankung (n=74), Herzerkrankung (n=50), DIC (n=21), gastrointestinale Blutungen (n=15), Infarkt (n=9) und andere Ursachen (n=56). Vögeli-Helmich (2003) nannte als Todesursachen septischer Schock gekoppelt mit MOV (64%), kardiogener Schock (12 %), Kombination von septischem und kardiogenem Schock (12 %), Kombination von hämorrhagischem und septischem Schock (8 %) und hämorrhagischer Schock (4 %). Aus einem Vergleich mit den eigenen Angaben wird deutlich, dass sich die Studien in ihrem Patientengut unterscheiden.

Die Schwierigkeit in der Ermittlung der Faktoren, die für das Versterben mitverantwortlich sind, liegt in der Komplexität und der Einzigartigkeit der Verläufe. Daher ist es oft nicht möglich, das akute Nierenversagen auf eine einzige Ursache zurückzuführen (Kierdorf 1994, Woodrow und Turney 1992). Selbst durch eine

Obduktion kann bei einem Teil der Patienten die Todesursache nicht eindeutig geklärt werden (Deitch 1992).

#### **4.11 Schlussfolgerung**

In den meisten Studien, die die Mortalität bei ANV untersuchten, fanden sich eine positive Korrelation mit höherem Alter, Multiorganversagen und Anzahl der betroffenen Organe, spätem Auftreten des ANV und Notaufnahme. Da diesbezüglich zwischen den Patienten dieser Studie mit funktionellem und mit strukturellem Nierenversagen nur geringe Unterschiede bestanden, hätte die Differenzierung nach der Art des Nierenversagens keine Bedeutung für die Prognose.

Bezüglich der meisten vorbestehenden anamnestischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Durchblutungsstörung und Hypertonie, Hyperurikämie, Fettstoffwechselstörung, Suchterkrankung, Neoplasie und Adipositas wurde in der Literatur noch nicht über eine Auswirkung auf die Mortalität berichtet. Lediglich durch kardiovaskuläre und hepatische Vorerkrankungen erhöht sich die Mortalität nach einer Reihe von Studien. Die Patienten dieser Studie mit funktionellem und mit strukturellem Nierenversagen unterschieden sich jedoch nicht im Hinblick auf kardiovaskuläre und hepatische Vorerkrankungen. Die anamnestische Dauermedikation spielt für die Mortalität keine Rolle.

Viele intensivmedizinische Komplikationen wie kardiopulmonale Reanimation, Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, Leberfunktionsstörungen, Sepsis und Massivtransfusion sind nach einer Reihe von Studien mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate verbunden. Gerade Leberfunktionsstörungen waren bei den Patienten dieser Studie mit strukturellem Nierenversagen erheblich häufiger als bei denen mit funktionellem Nierenversagen.

Hinsichtlich Urämiekomplikationen, die potenziell mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens assoziiert sind, konnte in zahlreichen Studien ein signifikanter Unterschied bezüglich der Prognose zwischen oligurischer und nicht-oligurischer Verlaufsform des ANV nachgewiesen werden. Die meisten Arten von Urämiekomplikationen

waren bei Patienten dieser Studie mit strukturellem Nierenversagen häufiger als bei denen mit funktionellem Nierenversagen.

In früheren Studien hat sich gezeigt, dass die Mortalität bei Patienten mit strukturellem Nierenversagen deutlich höher ist als bei Patienten mit funktionellem Nierenversagen. Das wesentliche Ergebnis dieser Studie ist, dass Alter und Geschlecht der Patienten, die anamnestischen Risikofaktoren und die anamnestische Dauermedikation keinerlei prognostische Relevanz haben. Die schwerer erkrankten Patienten haben mehrheitlich ein strukturelles Nierenversagen und auch mehr Komplikationen, wie z.B. ein Leberversagen.

## 5. Zusammenfassung

Das akute Nierenversagen (ANV) mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie hat starken Einfluss auf die Prognose und den Krankheitsverlauf. Das wesentliche Ziel der vorliegenden Studie war zu evaluieren, durch welche Faktoren sich funktionelles und strukturelles Nierenversagen unterscheiden. Hierzu wurden die Daten von jeweils 21 Patienten mit funktionellem und mit strukturellem Nierenversagen ausgewertet, die auf der Intensivstation II im Universitätsklinikum Münster in den Jahren 1990/1991 behandelt wurden.

Die Patienten mit strukturellem Nierenversagen waren mit durchschnittlich 59,7 Jahren nur wenig älter als die Patienten mit funktionellem Nierenversagen mit 56,9 Jahren. In beiden Gruppen bestand ein deutliches Übergewicht der Männer mit einem Anteil von 71 % bzw. 81 %.

Der MOV-Score bei Aufnahme lag in dieser Studie jeweils zwischen 3 und 10 und unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Eine Notaufnahme erfolgte bei 52 % der Patienten mit funktionellem Nierenversagen und 71 % bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen.

Hinsichtlich der anamnestischen Risikofaktoren bestanden zwischen den Patienten mit funktionellem und strukturellem Nierenversagen nur geringe Unterschiede. Folgende Anteile wurden ermittelt: Diabetes mellitus jeweils 19 %, arterielle Durchblutungsstörungen (ADBS) 19 % vs. 10 %, arterielle Hypertonie (RR diast. > 95 mmHg) 52 % vs. 48 %, koronare Herzkrankheit (KHK) jeweils 29 %, Herzinsuffizienz 24 % vs. 33 %, Hyperurikämie (M > 7 mg/dl, F > 8 mg/dl) 19 % vs 5 %, Fettstoffwechselstörung (Cholesterin > 250 mg/dl und/oder Triglyceride > 300 mg/dl) 19 % vs. 5 %, Suchterkrankung 33 % vs. 19 %, Neoplasie jeweils 10 %, Adipositas oder Kachexie 29 % vs. 24 %, Leberschaden 29 % vs. 24 %.

Auch hinsichtlich der intensivmedizinischen Komplikationen waren die Unterschiede in der Regel nur gering: Kardiopulmonale Reanimation (CPR) 19 % vs. 14 %, mechanische Beatmung (PEEP > 5 cm H<sub>2</sub>O) jeweils 38 %, akute Pankreatitis jeweils 10 %, Peritonitis 19 % vs. 10 %, Relaparotomie/Rethorakotomie jeweils 10 %,

Myolyse/Hämolyse 19 % vs. 33 %, Leberfunktionsstörungen (Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 60 %) 10 % vs. 43 %, Sepsissyndrom jeweils 24 %, Massivtransfusion (> 5 EK/d) jeweils 48 %, Hyponatriämie (Na < 135 mmol/l) 14 % vs. 24 %, Hypoproteinämie (< 4 g/dl) 19 % vs. 14 %.

Unter dem Oberbegriff Urämiekomplikationen wurden die potenziell mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens assoziierten Parameter zusammengefasst. Bei fast allen untersuchten Parametern lagen die Anteile bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen erheblich höher als bei den Patienten mit funktionellem Nierenversagen: Multiorganversagen (MOV) (1. Tag Krea  $\geq$  2) 57 % vs. 19 %, Harnstoff-N (> 150 mg/dl) 52 % vs. 24 %, Harnstoffanstieg (> 30 mg/dl) 62 % vs. 19 %, Hyperosmolarität (> 325 mosmol/kg) 100 % vs. 81 %, Hyperurikämie (> 10 mg/dl) 43 % vs. 33 %, Hyper-/Hypokaliämie (K > 5,5 mmol/L oder K < 3,5 mmol/L) 91 % vs. 76 %, plasmatische Gerinnungsstörungen (PTT > 60 Sekunden) 57 % vs. 33 %, Thrombozytopenie (< 100/nl) 86 % vs. 43 %, plasmatische Koagulopathie (Quick < 50 %) 43 % vs. 33 % und metabolische Azidose (BE < -5 mmol/L) 43 % vs. 33 %.

Hinsichtlich Blutungen (Kathetereinstichstellen, Gastrointestinaltrakt und Schleimhaut), Perikarderguss und einer urämieassoziierten Arrhythmie bestanden zwischen den beiden Gruppen keine bedeutenden Unterschiede.

Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug durchschnittlich 16,6 Tage bei den Patienten mit funktionellem und 18,7 Tage bei denen mit strukturellem Nierenversagen. Von den Patienten dieser Studie mit funktionellem Nierenversagen sind 19 % während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Bei den Patienten mit strukturellem Nierenversagen lag der Anteil mit 67 % deutlich höher. Aus diesem Grund wäre eine Differenzierung nach der Art des Nierenversagens von erheblicher prognostischer Bedeutung.

Das wesentliche Ergebnis dieser Studie ist, dass Alter und Geschlecht der Patienten, die anamnestischen Risikofaktoren und die anamnestische Dauermedikation keinerlei prognostische Relevanz haben. Die schwerer erkrankten Patienten haben mehrheitlich ein strukturelles Nierenversagen und auch mehr Komplikationen, wie z.B. ein Leberversagen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abernethy VE, Lieberthal W (2002)  
Acute renal failure in the critically ill patient.  
Crit Care Clin 18: 203-222
2. Akposso K, Hertig A, Couprie R, Flahaut A, Alberti C, Karras GA, Haymann JP, Costa de Beauregard MA, Lahlou A, Rondeau E, Sraer JD (2000)  
Acute renal failure in patients over 80 years old: 25 – years' experience.  
Intensive Care Med 26: 400-406
3. Avasthi G, Sandhu JS, Mohindra K (2003)  
Acute renal failure in medical and surgical intensive care units--a one year prospective study.  
Ren Fail 25: 105-113
4. Bartels H (1997)  
Akutes Nierenversagen.  
Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongressbd) 114: 185-187
5. Barton IK, Hilton PJ, Taub NA, Warburton FG, Swan AV, Dwight J, Mason JC (1993)  
Acute renal failure treated by haemofiltration: factors affecting outcome.  
Q J Med 86: 81-90
6. Bellomo R, Kellum J, Ronco C (2001)  
Acute renal failure: time for consensus.  
Intensive Care Med 27: 1685-1688
7. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004a)  
Defining acute renal failure: physiological principles.  
Intensive Care Med 30: 33-37



8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup (2004b)  
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: R204-212
9. Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G, Silvester W, Gutteridge G, Matalanis G Raman J, Rosalion A, Buxton BF (2001)  
Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery.  
Ann Thorac Surg 71: 832-837
10. Bernieh B, Al Hakim M, Boobes Y, Siemkovic E, El Jack H (2004)  
Outcome and predictive factors of acute renal failure in the intensive care unit.  
Transplant Proc 36: 1784-1787
11. Böhler J (1995)  
Behandlung des akuten Nierenversagens. In: Expertenforum Intensivmedizin: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Indikationen, Anwendung, Nutzen und Grenzen (Teil II).  
Anästh Intensivmed 36: 297-298
12. Bone RC (1996)  
Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS).  
Ann Intern Med 125: 680-687
13. Bosworth C, Paganini EP, Cosentino F, Heyka RJ (1991)  
Long-term experience with continuous renal replacement therapy in intensive-care unit acute renal failure.  
Contrib Nephrol 93: 13-16

14. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, Zangrillo A (2004)  
The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery.  
J Cardiothorac Vasc Anesth 18: 442-445
15. Bozzetti C (1995):  
Akutes Nierenversagen in der operativen Intensivmedizin: Risikofaktoren,  
Letalitätsfaktoren und Wahl des extrakorporalen Therapieverfahrens.  
Dissertation, Universität Münster
16. 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: 192-197
17. Bullock ML, Umen AJ, Finkelstein M, Keane WF (1985)  
The assessment of risk factors in 462 patients with acute renal failure.  
Am J Kidney Dis 5: 97-103
18. Burton CJ, Tomson CR (1999)  
Can the use of low-dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified?  
Postgrad Med J 75: 269-274
19. Cameron SJ (1990)  
Acute renal failure thirty years ago.  
Q J Med 74: 1-2
20. Cantarovich F, Verho MT (1996)  
A simple prognostic index for patients with acute renal failure requiring dialysis.  
French Multicentric Prospective Study on Furosemide in Acute Renal Failure  
Requiring dialysis.  
Ren Fail 18: 585-592
21. Carmichael P, Carmichael AR (2003)  
Acute renal failure in the surgical setting.  
Aust N Z J Surg 73: 144-153

22. Chen Y-C, Hsu H-H, Kao K-C, Fang J-T, Huang C-C (2001)  
Outcomes and APACHE II predictions for critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis.  
Ren Fail 23: 61-70
23. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus M (1995)  
Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis.  
Arch Intern Med 155: 1505-1511
24. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1998)  
Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery.  
Am J Med 104: 343-348
25. Cioffi WG, Ashikaga T, Gamelli RL (1984)  
Probability of surviving postoperative acute renal failure. Development of a prognostic index.  
Ann Surg. 200: 205-211
26. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP (2002)  
Renal failure in the ICU: Comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes.  
Kidney Int 62: 986-996
27. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH (2000)  
A prospective multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system.  
Am J Respir Crit Care Med 162: 191-196
28. 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

29. Corwin HL, Teplick RS, Schreiber MJ, Fang LS, Bonventre JV, Coggins CH (1987)  
Prediction outcome in acute renal failure.  
Am J Nephrol 7: 8-12
30. Corwin HL, Lisbon A (2000)  
Renal dose dopamine: Long on conjecture, short on fact.  
Crit Care Med 28: 1657-1658
31. Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M (1994)  
Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure.  
Nephrol Dial Transplant 9 (Suppl 4): 179-182
32. d'Avila DO, Cendoroglo Neto M, dos Santos OF, Schor N, de Figueiredo CE (2004)  
Acute renal failure needing dialysis in the intensive care unit and prognostic scores.  
Ren Fail 26: 59-68
33. 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 outcome evaluated by the SOFA score.  
Intensive Care Med 26: 915-921
34. Deitch E (1992)  
Multiple organ failure.  
Ann Surg 216: 117-134
35. Dietz T, Wagner F (2003)  
Das akute Nierenversagen in der Kardiochirurgie – Teil III: Prävention, Kosten, Perspektiven.  
Z Herz Thorax Gefäßchir 17: 91-95
36. Dinkelaker K (2005)  
Einfluss der Grunderkrankung auf die Prognose kritisch kranker Patienten mit akutem Nierenversagen.  
Dissertation, Universität Tübingen

37. Dishart MK, Kellum JA (2000)  
An evaluation of pharmacological strategies for the prevention and treatment of acute renal failure.  
Drugs 59: 79-91
38. Douma CE, Redekop WK, van der Meulen JH, van Olden RW, Haeck J, Struijk DG, Krediet RT (1997)  
Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis.  
J Am Soc Nephrol 8: 111-117
39. Druml W, Hörl WH, Stevens PE (1995)  
Praktische Diagnostik. In: Expertenforum Intensivmedizin: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Indikationen, Anwendung, Nutzen und Grenzen (Teil I).  
Anästh Intensivmed 36: 267-268
40. Druml W (1996)  
Prognosis of acute renal failure. 1975-1995.  
Nephron 73: 8-15
41. Dunham CM (2001)  
Clinical impact of continuous renal replacement therapy on multiple organ failure.  
World J Surg 25: 669-676
42. Durakovic Z, Durakovic A, Durakovic S (1989-1990)  
The lack of clinical value of laboratory parameters in predicting outcome in acute renal failure.  
Ren Fail 11: 213-219
43. Eckhardt KU, Frei U (2001):  
Akutes Nierenversagen.  
In: Burchardi H, Larsen R (Hrsg.): Die Intensivmedizin, 8. Auflage  
Springer-Verlag, Berlin, S. 947-956
44. Epstein FH, Brown RS (1988)  
Acute renal failure: a collection of paradoxes.  
Hosp Pract 23: 171-194

45. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP (1998)  
Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation.  
Kidney Int 54: 518-524
46. Frankel MC, Weinstein AM, Stenzel KH (1983)  
Prognostic patterns in acute renal failure: the New York Hospital, 1981-1982.  
Clin Exp Dial Apheresis 7: 145-167
47. Gabriel A, Müller E, Tarnow J (2001a)  
Therapie des akuten Nierenversagens – Konzepte und Kontroversen. Teil I –  
Pharmakologische Behandlung und Kontroversen.  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 36: 134-142; 195-204
48. Gabriel A, Müller E, Tarnow J (2001b)  
Therapie des akuten Nierenversagens – Konzepte und Kontroversen. Teil II –  
Extrakorporale Nierenersatzverfahren und Peritonealdialyse.  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 36: 134-142, 195-204
49. Galley HF (2000)  
Can acute renal failure be prevented?  
J R Coll Surg Edinb 45: 44-50
50. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T (1999)  
Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement  
therapy is applied early vs. late.  
Intensive Care Med 25: 805-813
51. Gretz N, Quintel M, Kranzlin B (1998)  
Extracorporeal therapies in acute renal failure: different therapeutic options.  
Kidney Int 64 (Suppl): 57-60
52. Groeneveld ABJ, Tran DD, van der Meulen J, Nauta JJP, Thijs LG (1991)  
Acute renal failure in the medical intensive care unit: Predisposing, complicating  
factors and outcome.  
Nephron 59: 602-610

53. Guerin C, Girard R, Selli J-M, Perdrix J-P, Ayzac L (2000)  
Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study.  
Am J Respir Crit Care Med 161: 872-879
54. Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L (2002)  
Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicentre prospective epidemiological survey.  
Intensive Care Med 28: 1411-1418
55. Haag-Weber M, Hörl WH (1995)  
The immune system in uremia and during its treatment.  
New Horiz 3: 669-679
56. Hall JW, Johnson WJ, Maher FT, Hunt JC (1970)  
Immediate and long-term prognosis in acute renal failure.  
Ann Intern Med 73: 515-521
57. Haller M, Schelling G (2000)  
Akutes Nierenversagen: Pathophysiologie – klinische Beurteilung – Therapie.  
Anaesthesist 49: 349-352
58. Heering P, Brause M (2003)  
Therapie des akuten Nierenversagens – Fussangeln der Therapie.  
Intensivmed Notfallmed 40: 361-368
59. Hörl WH, Stevens PE (1995)  
Pathomechanismen. In: Expertenforum Intensivmedizin: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Indikationen, Anwendung, Nutzen und Grenzen (Teil I).  
Anästhesiol Intensivmed 36: 265-266
60. Jörres A, Frei U (2001)  
Akutes Nierenversagen.  
Internist 42: 379-403

61. 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
62. Kierdorf HP (1994)  
Das akute Nierenversagen an der Schwelle zum 21. Jahrhundert. Ursachen, Prognose und unterschiedliche Therapieverfahren.  
*Nieren Hochdr* 23: 614-621
63. Kierdorf H, Sieberth HG (1995)  
Continuous treatment modalities in acute renal failure.  
*Nephrol Dial Transplant* 10: 2001-2008
64. Kierdorf HP, Seeliger S (1997)  
Acute renal failure in multiple dysfunction syndrome.  
*Kidney Blood Press Res* 20: 164-166
65. Kierdorf HP (1998)  
Nierenersatztherapie beim akuten Nierenversagen in der Intensivmedizin.  
*Intensivmed Notfallmed* 35: 715-723
66. Kierdorf HP (2000)  
Aktuelle Aspekte der extrakorporalen Nierenersatztherapie.  
*Internist* 41: 1062-1070
67. Kox WJ, Wauer H (1995)  
Praktische Anwendung. In: Expertenforum Intensivmedizin: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Indikationen, Anwendung, Nutzen und Grenzen (Teil I).  
*Anästhesiol Intensivmed* 36: 277-281
68. Kresse S, Schlee H, Deuber HJ, Koall W, Osten B (1999)  
Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure.  
*Kidney Int* 56 (Suppl 72): S75-S78



69. Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW (1999)  
Pathophysiology of acute renal failure.  
J Nephrol 12 (Suppl 2): 142-151
70. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Pesterl E, Druml W, Hiesmayr M (2000)  
Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery.  
J Am Soc Nephrol 11: 97-104
71. Létourneau I, Dorval M, Bélanger R, Légaré M, Fortier L, Leblanc M (2002)  
Acute renal failure in bone marrow transplant patients admitted to the intensive care unit.  
Nephron 90: 408-412
72. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI (1996)  
The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis.  
JAMA 275: 1489-1494
73. Liaño F, Gallego A, Pascual J, Garcia-Martin F, Teruel JL, Marcen R, Orofino L, Orte L, Rivera M, Gallego N, Quereda C, Ortuno J (1993)  
Prognosis of acute tubular necrosis: An extended prospectively contrasted study.  
Nephron 63: 21-31
74. Liaño F (1994)  
Severity of acute renal failure: the need of measurement.  
Nephrol Dial Transplant 9 (Suppl 4): 229-238
75. Liaño F, Pascual J (1996)  
Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community – based study.  
Kidney Int 50: 811-814
76. 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 53 (Suppl 66): S16-S24

77. Lien J, Chan V (1985)  
Risk factors influencing survival in acute renal failure treated by hemodialysis.  
Arch Intern Med 145: 2067-2069
78. Lins RL, Elseviers M, Daelemans R, Zachee P, Zachee P, Gheuens E, Lens S, De Broe ME (2000)  
Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure.  
Clin Nephrol 53: 10-17
79. List WF, Kulier A, Kiesling A, Semu J (1990)  
Hämofiltration bei akutem Nierenversagen.  
Anaesthesist 39: 540-546
80. Lohr JW, McFarlane MJ, Grantham JJ (1988)  
A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis.  
Am J Kidney Dis 11: 254-259
81. Maher ER, Robinson KN, Scoble JE, Farrimond JG, Browne DRG, Sweny P, Moorhead JF (1989)  
Prognosis of critically-ill patients with acute renal failure: APACHE 2 Score and other predictive factors.  
Q J Med 72: 857-866
82. McCarthy JT (1996)  
Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras.  
Mayo Clin Proc 71: 117-126
83. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM (2002)  
Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure.  
J Am Soc Nephrol 13: 1350-1357
84. Mehta RL, Chertow GM (2003)  
Acute renal failure definitions and classification: time for change?  
J Am Soc Nephrol 14: 2178-2187

85. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM (2004)  
Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience.  
Kidney Int 66: 1613-1621
86. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W (2002)  
Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients.  
Crit Care Med 30: 2051-2058
87. Muckart DJJ, Bhagwanjee S, Gouws E (1997)  
Validation of an outcome prediction model for critically ill trauma patients without head injury.  
J Trauma 43: 934-938
88. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P (1996)  
Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure.  
Nephrol Dial Transplant 11: 293-299
89. Nissensen AR (1998)  
Acute renal failure: definition and pathogenesis.  
Kidney Int 53 (Suppl 66): S7-S10
90. Noble JS, MacKirdy FN, Donaldson SI, Howie JC (2001):  
Renal and respiratory failure in Scottish ICUs.  
Anaesthesia 56: 124-129
91. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW (2000)  
Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture.  
Intensive Care Med 26: 565-571
92. Oudemans van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF (1999)  
Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis.  
Intensive Care Med 25: 814-821

93. Pru C, Kjellstrand CM (1984)  
The FENa test is of no prognostic value in acute renal failure.  
Nephron 36: 20-23
94. Pruchnicki MC, Dasta JF (2002)  
Acute renal failure in hospitalized patients: Part I.  
Ann Pharmacother 36: 1261-1267
95. Qutub HO, Saeed IA (2001)  
Acute renal failure in an intensive care unit.  
Saudi Med J 22: 999-1003
96. Ranucci M, Soro G, Barzaghi N, Locatelli A, Giordano G, Vavassori A, Manzato A, Melchiorri C, Bove T, Juliano G, Uslenghi MF (2004)  
Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients.  
Ann Thorac Surg 78: 1332-1338
97. Reddy VG (2002)  
Prevention of postoperative acute renal failure.  
J Postgrad Med 48: 64-70
98. Ronco C, Bellomo R (1995)  
Wirkungsprinzipien. In: Expertenforum Intensivmedizin: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Indikationen, Anwendung, Nutzen und Grenzen (Teil I).  
Anästhesiol Intensivmed 36: 272-276
99. Samtleben W, Blumenstein M (1999)  
Indikation und Auswahl der Dialyseverfahren bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz einschließlich kontinuierlicher Verfahren.  
Internist 40: 3-12
100. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegschneider K, Distler A (1991)  
Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care.  
Intensive Care Med 17: 19-24

101. Schindler R, Frei U (2001):  
Extrakorporale Eliminationsverfahren.  
In: Burchardi H, Larsen R (Hrsg.): Die Intensivmedizin, 8. Auflage  
Springer-Verlag, Berlin, S. 959-965
102. Schoenwald PK (2000)  
Intraoperative management of renal function in the surgical patient at risk. Focus  
on aortic surgery.  
Anesthesiol Clin North America 18: 719-737
103. Schwilk B, Wiedeck H, Stein B, Reinelt H, Treiber H, Bothner U (1997)  
Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in  
intensive care.  
Intensive Care Med 23: 1204-1211
104. Shilliday I, Allison MEM (1994)  
Diuretics in acute renal failure.  
Ren Fail 16: 3-17
105. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME (1997)  
Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-  
blind, placebo-controlled, randomized study.  
Nephrol Dial Transplant 12: 2592-2596
106. Silvester W, Bellomo R, Cole L (2001)  
Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical  
illness in Australia.  
Crit Care Med 29: 1910-1915
107. Singer I, Epstein M (1998)  
Potential of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure.  
Am J Kidney Dis 31: 743-755
108. Smithies MN, Cameron JS (1989)  
Can we predict outcome in acute renal failure?  
Nephron 51: 297-300

109. Spiegel DM, Ullian ME, Zerbe GO, Berl T (1991)  
Determinants of survival and recovery in acute renal failure patients dialyzed in intensive-care units.  
Am J Nephrol 11: 44-47
110. Splendiani G, Mazzarella V, Cipriani S, Zazzaro D, Casciani CU (2001)  
Continuous renal replacement therapy: our experience in intensive care unit.  
Ren Fail 23: 259-264
111. Stevens PE, Druml W, Hörl WH (1995)  
Prophylaxe und konservative Therapie. In: Expertenforum Intensivmedizin: Kontinuierliche Nierenersatzverfahren: Indikationen, Anwendung, Nutzen und Grenzen (Teil I).  
Anästhesiol Intensivmed 36: 269-271
112. Sural S, Sharma RK, Singhal M, Sharma AP, Kher V, Arora P, Gupta A, Gulati S (2000)  
Etiology, prognosis, and outcome of post-operative acute renal failure.  
Ren Fail 22: 87-97
113. Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK (1999)  
Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure.  
Am J Kidney Dis 34: 424-432
114. Thomas PA, Barton I (1997)  
Decision-making in surgery: acute postoperative renal failure.  
Br J Hosp Med 57: 76-78
115. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002)  
Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery.  
Am J Kidney Dis 40: 875-885
116. Tran DD, Cuesta MA, Oe PL (1994)  
Acute renal failure in patients with severe civilian trauma.  
Nephrol Dial Transplant 9 (Suppl 4): 121-125

117. van Bommel EF, Bouvy ND, Hop WC, Bruining HA, Weimar W (1995)  
Use of APACHE II classification to evaluate outcome and response to therapy in acute renal failure patients in a surgical intensive care unit.  
Ren Fail 17: 731-742
118. Van der Merwe WM, Collins JF (1989)  
Acute renal failure in a critical care unit.  
N Z Med J 102: 96-98
119. Vögeli-Helmich A (2003)  
Das akute Nierenversagen auf einer operativen Intensivstation in den Jahren 1996-1998: Untersuchung über Ursachen und Letalität.  
Dissertation, Universität Bochum
120. Wagener OE, Lieske JC, Toback FG (1995)  
Molecular and cell biology of acute renal failure: New therapeutic strategies.  
New Horiz 3: 634-649
121. Werba A, Schultz AM, Barker R, Zimpfer M (2001)  
Kontinuierliche Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation.  
In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M (Hrsg): Intensivmedizin, Band 2 aus der Buchreihe AINS.  
Georg-Thieme-Verlag, S. 1125-1131
122. Witczak B, Hartmann A, Svennevig JL (2005)  
Multiple risk assessment of cardiovascular surgery in chronic renal failure patients.  
Ann Thorac Surg 79: 1297-1302
123. Woodrow G, Turney JH (1992)  
Cause of death in acute renal failure.  
Nephrol Dial Transplant 7: 230-234

## **7. Danksagung**

Mein herzlicher Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. med. Thomas Prien für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. Norbert Mertes danke ich im Besonderen für die umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation, sowie für die stets sehr gute und motivierende Betreuung.



