

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

Kann ein zielgerichtetes hämodynamisches Management das renale Outcome von Patienten nach größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen verbessern?

Julia Anna Kuck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. B. E. Jungwirth

2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 30.09.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin 26.02.2014 angenommen.

Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei PD Dr. med. Bettina Jungwirth für die Überlassung des Themas und Ihre Hilfe und Betreuung während der Durchführung der Studie bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. med. Sebastian Schmid, der mir half, mich in die Thematik dieser Studie einzufinden und mir die Studiendurchführung genauestens erklärte. Bei der statistischen Auswertung war er eine große Stütze und er hatte immer ein offenes Ohr für die kleinen und großen Probleme, die sich mir beim Schreiben dieser Arbeit stellten.

Mein besonderer Dank gilt allen Ärzten, Pflegern und Krankenschwestern im OP Süd und auf der IS1 des Klinikums rechts der Isar der TU München. Ohne ihre beständige Mithilfe bei der Patientenakquirierung, dem Versuchsaufbau, dem Einhalten des Studienalgorithmus und ihre Fürsprache wäre ein reibungsloser Ablauf der Studie nie möglich gewesen. Insbesondere Dr. med. Markus Heim möchte ich an dieser Stelle für seinen Zuspruch und seine Geduld danken.

Des Weiteren möchte ich Korbinian für seine unterstützende Art nach langen Schreibtagen und sein Verständnis während der Fertigstellung dieser Dissertation danken.

Mein Dank gilt auch meiner Schwester Judith, die mir in schwierigen Phasen immer wieder neue Motivation gab.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern. Ohne ihre Unterstützung wäre mir das Medizinstudium nie möglich gewesen. Während der Fertigstellung dieser Arbeit haben sie mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Postoperatives akutes Nierenversagen (AKI).....	1
1.1.1	Derzeit gängige Definitionen von AKI.....	1
1.1.2	Problematik im klinischen Alltag.....	5
1.1.3	Inzidenz, patientenbezogene Risikofaktoren und Mortalität	6
1.1.4	Pathophysiologie	8
1.2	Minimal-invasives hämodynamisches Monitoring.....	10
1.2.1	Theorie der Thermodilution.....	11
1.2.2	Theorie der Pulskonturanalyse	14
2	Fragestellung	17
3	Material und Methoden	19
3.1	Studienübersicht	19
3.2	Patientenübersicht	20
3.3	Therapie des Patienten mit einem Periduralkatheter (PDK)	21
3.4	Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose	22
3.5	Katheter und Sonden	22
3.6	Der Monitor	26
3.7	Hämodynamisches Monitoring intraoperativ.....	27
3.8	Hämodynamisches Monitoring auf der Intensivstation.....	32
3.9	Retentionsparameter.....	32
3.10	AKI nach RIFLE-Kriterien	33
3.11	Postoperative Komplikationen.....	33
3.12	Risikoprofil der Patienten	33
3.13	Fallzahlplanung.....	34
3.14	Auswertung.....	34
3.14.1	Endpunkte der Studie	34
3.14.2	Statistische Analyse.....	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Ausgangssituation.....	36
4.2	Patientenkollektiv	37
4.3	Vergleichbarkeit der beiden Gruppen	38
4.4	Primäre Endpunkte	39

4.4.1	Kreatinin-Verlauf	39
4.4.2	Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)	41
4.4.3	Inzidenz der RIFLE-Kriterien.....	43
4.4.4	Inzidenz zur Notwendigkeit einer Dialyse.....	46
4.5	Sekundäre Endpunkte.....	46
4.6	Therapieunterschiede	48
4.7	Subgruppenanalyse	49
5	Diskussion	51
5.1	Vergleichbarkeit der beiden Gruppen	51
5.2	Verlauf der Retentionsparameter	51
5.3	Inzidenz von AKI und Einfluss auf die Dialysehäufigkeit.....	52
5.4	Prävention der AKI durch erweitertes hämodynamisches Monitoring	54
5.4.1	Einordnung der Ergebnisse in Bezug auf AKI in die bisherige Datenlage	54
5.4.2	Methodik des erweiterten hämodynamischen Monitoring	58
5.4.3	Volumentherapie - Flüssigkeitsmenge und Art der Flüssigkeit	64
5.4.4	Unterschiede in der Therapie mit vasoaktiven Substanzen	68
5.4.5	Bewertung der Patienten mit AKI	72
5.5	Andere Präventionsformen von AKI	74
5.5.1	Strengere Hyperglykämiekontrolle	75
5.5.2	Vermeiden nephrotoxischer Medikamente	76
5.5.3	Schleifendiuretika	76
5.5.4	Mannitol.....	77
5.5.5	Renal vasodilatierende Substanzklassen.....	77
5.5.6	N-Acetylcystein (NAC)	79
5.5.7	Statine	79
5.5.8	Erythropoietin (EPO).....	79
5.6	Limitierungen der Studie und Ausblick	80
6	Zusammenfassung.....	81
	Abbildungsverzeichnis.....	83
	Tabellenverzeichnis.....	85
	Literaturverzeichnis.....	86

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme-Hemmer
ADQI	Acute dialysis quality initiative
AKI	Akutes Nierenversagen/acute kidney injury
AKIN	Acute kidney injury network
ARB	Angiotensinrezeptor-Blocker
ARF	Acute renal failure
ASA	American Society of Anaesthesiologists
A_{sys}	Systolischer Anteil der Fläche unter arterieller Druckkurve
BMI	Body mass index
C_{Aorta}	Compliance der Aorta
CFI	Kardialer Funktionsindex
CI	Cardiac index
CO	Cardiac output
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung/chronic obstructive pulmonary disease
CPI	Cardiac power index
CPO	Cardiac power output
CVP	Central venous pressure
DO_2	Sauerstoffangebot
DO_2I	Sauerstoffangebotsindex
dPmax	Index linksventrikulärer Kontraktilität
EKG	Echokardiogramm
EPCA	Epidural patient controlled analgesia
EPO	Erythropoietin
ESKD	End-stage kidney disease
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EVWI	Extravaskulärer Lungenwasser Index
F	Failure
F	French
F_c	Chronic failure
F_o	Oliguric failure
FFP	Fresh frozen plasma

G	Gage
GDT	Goal-directed therapy
GEDV	Global Enddiastolisches Volumen
GEDVI	Global Enddiastolischer Volumen Index
GEF	Globale Auswurfraction
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gruppe C	Kontrollgruppe
Gruppe E	An AKI Erkrankte
Gruppe E̅	Nicht an AKI Erkrankte
Gruppe P	PiCCO ₂ ®-Gruppe
Hb	Hämoglobin
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
I	Injury
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumen-Index
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KÖ	Körperoberfläche
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDAI	Left ventricular enddiastolic area index
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MDRD-Formel	Modification of Diet Renal Disease-Formel
MtT	Mean transit Time
NAC	N-Acethylcystein
NaCl	Natriumchloridlösung, Kochsalzlösung
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drug
OR	Odds ratio
P	Druck/Pressure
PAP	Pulmonary artery pressure
PAK	Pulmonaliskatheter

paVK	Peripher arterielle Verschluss-Krankheit
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCHI	Pulskontur Herz Index
PCHZV	Pulskontur-Herzeitvolumen
PDK	Periduralkatheter
PPV	Pulsdruckvariation
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVPI	Pulmonal vaskuläre Permeabilitätsindex
R	Risk
RA	Rechtes Atrium
RIFLE	Risk, injury, failure, loss and end-stage kidney disease
RIFLE-F	RIFLE Category Failure
RIFLE-I	RIFLE Category Injury
RIFLE-R	RIFLE Category Risk
RV	Rechter Ventrikel
RVEDAI	Right ventricular enddiastolic area index
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SCr	Serum-Kreatinin
S _{cv} O ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SOP	Standard Operating Procedure
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemvaskulärer Widerstand
SVRI	Systemvaskulärer Widerstand Index
SVV	Schlagvolumenvariation
t	Zeit/time
UO	Urine Output / Urinausscheidung
V	Volumen
V.	Vena
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
VO ₂ l	Sauerstoffverbrauchsindex
Z _{ao}	Impedanz der Aorta
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Postoperatives akutes Nierenversagen (AKI)

1.1.1 Derzeit gängige Definitionen von AKI

Akutes Nierenversagen (acute kidney injury, AKI) ist heute eine der gefürchtetsten Komplikationen nach größeren chirurgischen Eingriffen. Häufig ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Die Erkrankung kann in schwerwiegenden Fällen auch zum Tod des Patienten führen. Trotz der klinischen Relevanz ist das Krankheitsbild noch nicht eindeutig definiert, so dass es unterschiedliche Begriffe dafür gibt. An dieser Stelle seien insbesondere acute kidney injury (AKI) oder acute kidney failure (ARF) genannt. Derzeit kristallisiert sich eine Tendenz zu dem Begriff AKI heraus und löst damit den bislang vorherrschenden Begriff ARF ab (Kellum, 2008, Kellum et al., 2008a). „Injury“ bietet hier deutlich mehr Spielraum für verschiedene Schweregrade und ein breiteres Spektrum an Stadien (Abelha et al., 2009).

Zwei Arbeitsgruppen haben sich im Rahmen mehrerer Studien um verlässliche Diagnosekriterien für AKI bemüht, nachdem zuvor in verschiedenen Studien das akute Nierenversagen entweder anhand von Serumkreatinin (SCr)-Änderungen, Harnstoffveränderungen im Blut, Veränderung der Urinausscheidung oder anhand der Notwendigkeit von Dialyse definiert wurde (Brivet et al., 1996, Chertow et al., 1997, Hoste et al., 2006, Hoste et al., 2003, Lameire et al., 2005, Liano et al., 1998, Mehta et al., 2002a, Mehta et al., 2002b, Mehta et al., 2004, Uchino et al., 2006, Vincent, 2001), was einen Vergleich fast unmöglich machte. Um das Management der Krankheit und zusätzlich das Outcome der Patienten zu verbessern, hat 2005 das Acute kidney injury network (AKIN) an Kriterien gearbeitet, die die Zuordnung zu einem bestimmten Stadium der Krankheit erleichtern sollten. Dadurch können die Patienten einer schnelleren Therapie zugeführt werden (Mehta et al., 2007). Bei der Definition der AKIN Gruppe wird sowohl das SCr, als auch die Urinausscheidung (UO) des Patienten berücksichtigt. So verlangen die Diagnosekriterien einen SCr-Anstieg um 0,3 mg/dl oder von $\geq 50\%$ des Ausgangswertes des Patienten. Diagnostiziert werden kann eine AKI auch über eine Reduktion der Urinausscheidung auf $\leq 0,5$ ml/kg/h über ein Sechs-Stunden-Intervall in einem Zeitraum von 48 Stunden. Da auch eine prozentuale Änderung des SCr oder des UO

mit einfließt, können andere Faktoren, wie Komorbiditäten und Alter des Patienten, die das Risiko einer AKI weiter erhöhen, ausgeglichen werden (Abelha et al., 2009). Diese Definition beruht auf der Annahme, dass schon die kleinsten Veränderungen in SCr-Werten der Patienten eine signifikante Veränderung in der 30-Tages-Mortalität hervorrufen (Lameire et al., 2005).

Neben der Definition der AKIN gibt es eine weitere wichtige aktuelle Definition, die jetzt Grundlage vieler Studien zu AKI ist. 2004 veröffentlichte die Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Gruppe in der zweiten internationalen Konferenz eine Konsens-Definition für ARF. Der ADQI Gruppe gelang es Schlüsselfragen, die trotz Sichtung der vorhandenen Studien offenblieben, für neue Studien zu formulieren (Bellomo et al., 2004).

Beide Definitionen haben das SCr und die UO als Grundlage. Diese beiden Funktionen der Niere obliegen ihr allein und können aus der Vielzahl ihrer wichtigen Funktionen am leichtesten gemessen werden. Das SCr reicht in den meisten Fällen alleine aus, um nachzuweisen, wie sich die Nierenfunktion entwickelt. Allerdings ist das SCr nicht immer ein valider Marker für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), vor allem dann, wenn sich die Nierenfunktion nicht in einem „Steady State“ befindet. Wenn die GFR fällt, dann steigt die Kreatinin-Ausscheidung in der Niere und folglich fällt das SCr (Doolan et al., 1962, Erley et al., 2001). Trotz dieses Mankos hat sich die Messung des SCr im klinischen Alltag durchgesetzt, da es ein schnell verfügbarer, für die Niere spezifischer und kostengünstiger Laborparameter ist. SCr-Veränderungen vom Ausgangswert des Patienten bilden im Allgemeinen die GFR ab. Der UO als zweiter sehr häufig verwendeter Parameter ist weniger spezifisch und nur valide, wenn der Patient bereits anurisch oder die Urinausscheidung deutlich herabgesetzt ist. So kann ein ARF trotz normaler Ausscheidung vorliegen (z.B. nonoligurisch), außerdem können sich Veränderungen der Urinausscheidung schon lange vor biochemischen Veränderungen bemerkbar machen (Bellomo et al., 2004).

Zusätzlich zu diesen beiden Aspekten berücksichtigte die ADQI-Gruppe noch folgende Punkte in ihrer Definition:

-
- Es sollte die Veränderung vom Ausgangswert des Patienten berücksichtigt werden.
 - Die Definition sollte eine Einteilung für akute und chronische Nierenerkrankungen enthalten.
 - Sie sollte leicht zu handhaben und in allen wichtigen klinischen Zentren erfassbar sein.
 - Es sollte sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität möglichst hoch sein, um unterschiedlichen Studienpopulationen und Forschungsfragen gerecht werden zu können.

Das Einteilungssystem unterscheidet darüber hinaus milde (oder frühe, hohe Sensitivität) und schwere (oder späte, hohe Spezifität) Verläufe von ARF. So entsteht folgende Klassifikation, die auch RIFLE Kriterien genannt werden. Dieses Akronym stellt die unterschiedlichen Stadien „Risk, Injury, Failure, Loss und End-stage kidney disease (ESKD)“ dar. So wird das Krankheitsbild akutes Nierenversagen in drei Schweregrade und zwei mögliche klinische „Outcome“-Kategorien eingeteilt.

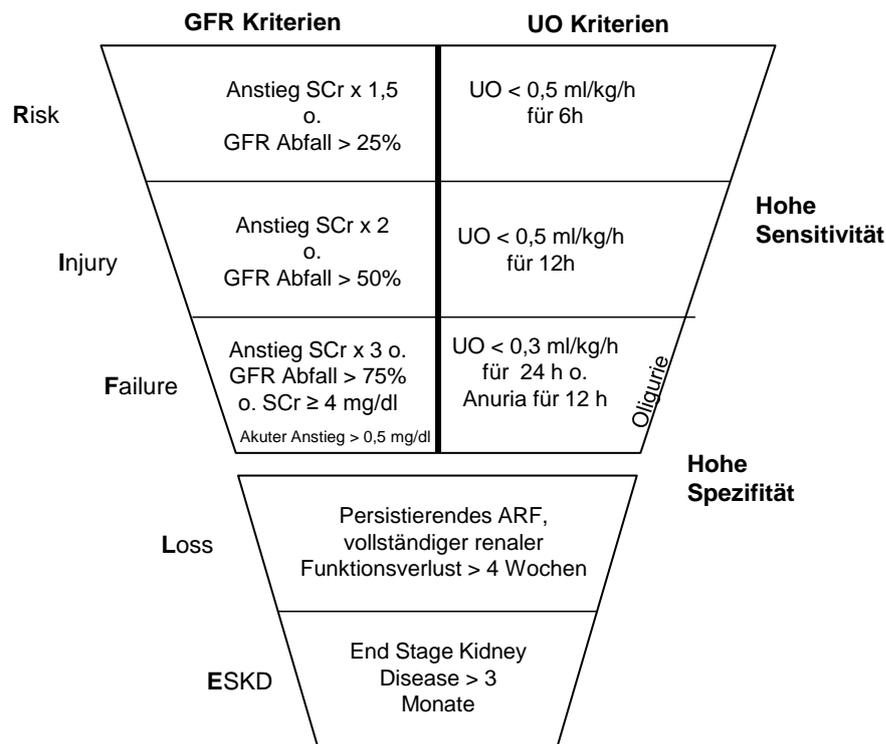


Abbildung 1 RIFLE-Kriterien, ARF: Acute renal failure, GFR: Glomerulärer Filtrationsrate, SCr: Serumkreatinin, UO: Urinausscheidung, modifiziert nach (Bellomo et al., 2004)

Um einem bestimmten Stadium zugeordnet werden zu können, muss der Patient entweder den SCr-Wert, die Kriterien für den UO oder beide Merkmale der jeweiligen Stufe erfüllen. Generell gilt, dass der Patient nach seinem schlechtesten Wert klassifiziert wird. Das Kriterium der Stufe F (Failure) erfüllen auch Patienten, die einen SCr-Anstieg kleiner als das Dreifache ihres Ausgangswerts haben, solange sie ein $\text{SCr} \geq 4 \text{ mg/dl}$ haben und das SCr akut um $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ angestiegen ist. RIFLE-F_c wird an Patienten vergeben, die ein akutes Nierenversagen auf der Grundlage eines chronischen Nierenversagens entwickeln. Die Zuordnung zu RIFLE-F_o erhalten Patienten, wenn sie durch Oligurie auffallen. Die Trapez-Form soll die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität auf den verschiedenen Ebenen ausdrücken. Die Mehrzahl der Patienten werden den oberen, milden Stufen zugeordnet (hohe Sensitivität), wobei man hier in Kauf nimmt, dass einige keine Dysfunktion der Niere haben (niedrige Spezifität). Anders herum verhält es sich mit den unteren Stufen dieser Klassifikation: hier hat man eine sehr enge Einteilung gewählt, die zu einer hohen Spezifität führt, wobei aber manche Patienten übersehen werden (niedrige Sensitivität). Zusätzlich zu den drei Stadien der

Nierenfunktionsstörung beinhaltet diese Einteilung auch noch zwei Endstadien dieser Nierenerkrankung: Loss und ESKD. „Loss of renal function“ ist definiert über die Notwendigkeit von einer Nierenersatztherapie ≥ 4 Wochen, wohingegen für die Zuordnung zu ESKD eine Dialysetherapie von ≥ 3 Monaten verlangt wird (Bellomo et al., 2004). Alle fünf Einteilungen sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit noch im Krankenhaus zu versterben, verbunden (Hoste et al., 2006).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von AKI durch die RIFLE-Definition angestiegen ist und die Zuordnung der Patienten zu einer RIFLE-Stufe eine valide Vorhersage für das Outcome der Patienten ermöglicht (Bagshaw et al., 2008, Kellum, 2008, Uchino et al., 2006).

Da sich die beiden Definitionen doch in einigen Aspekten unterscheiden, wurde in einer aktuellen Studie von 2011 die Genauigkeit der beiden Definitionssysteme beleuchtet. Dabei wurden signifikant mehr Patienten mit den AKIN-Kriterien als an AKI-Erkrankte erfasst (26,3 %) als mit den RIFLE-Kriterien (18,9 %). Vor allem in der niedrigsten AKI-Stufe ergaben sich Unterschiede. Die Gefahr potentieller Fehlklassifikation ist nach der AKIN-Definition höher. Besonders hervorgehoben wird von den Autoren, dass die AKIN-Definition zu einer „Überdiagnose“ von AKI führt. Sie empfehlen für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen die RIFLE-Kriterien als Standard (Englberger et al., 2011).

1.1.2 Problematik im klinischen Alltag

Der derzeitige Diagnostikstandard in den Kliniken ist jedoch nach wie vor sehr problematisch. So hat z.B. Waikar 2006 die Validität der ICD-9CM-Scores für AKI an drei Krankenhäusern in Boston analysiert und diese mit einer Definition für AKI, die sich nach dem Serum-Kreatinin (SCr) richtet, verglichen. Er konnte bestätigen, dass weit mehr Patienten an AKI erkrankt sind, wenn die Erkrankung nach SCr-Werten definiert wird, als die durch das ICD-9CM-Score-System ermittelten Patienten, da hier die AKI nach oft nicht bekannter Ätiologie und Pathologie eingeordnet wird. Die Sensitivität des ICD-9CM-Systems lag hier bei 35,4 %, die Spezifität bei 97,7 %. Daraus ergibt sich eine weite Lücke zwischen richtig- und fehlerklassifizierten Patienten. Einschränkend muss hier gesagt werden, dass sich Waikar et al. zwar schon am SCr orientierten, die Definitionen der ADQI- und AKIN-Gruppen aber unberücksichtigt ließen (Waikar et al., 2006).

Auch Bihorac et al. ermittelten 2009, dass nur 16 % der RIFLE-klassifizierte ARF-Patienten mit dem ICD-9CM Code für akutes Nierenversagen verschlüsselt wurden (Bihorac et al., 2009). Dies zeigte auch Auswirkung auf das Outcome der Patienten durch eine zu späte Diagnose. Die Prävalenz und Signifikanz von akutem postoperativem Nierenversagen wurde durch die Klassifikation nach dem ICD-9CM-System unterschätzt (Waikar et al., 2006). Um diesem schwerem Krankheitsbild gerecht zu werden und Patienten schnellst möglich diagnostizieren und therapieren zu können, sollten die neuen Definitionen flächendeckend verwendet werden.

1.1.3 Inzidenz, patientenbezogene Risikofaktoren und Mortalität

Zusammen mit Herzstillstand, Sepsis, Myokardinfarkt, renaler Insuffizienz und cerebrovaskulären Ereignissen senkt das akute Nierenversagen das Gesamtüberleben bei Patienten nach größeren operativen Eingriffen. So wird die 30-Tages-Mortalität, aber auch das Langzeitüberleben negativ beeinflusst (Khuri et al., 2005). Das Auftreten von AKI bei einem Gesamtkollektiv an Patienten im Krankenhaus wird zwischen 1 und 15,3 % in der Literatur angegeben (Hou et al., 1983, Kheterpal et al., 2007, Shusterman et al., 1987, Uchino et al., 2006, Waikar et al., 2006). Betrachtet man jetzt das Patientenkollektiv spezifischer, werden unterschiedliche Prozentzahlen für die Inzidenz von AKI genannt. Schwer erkrankte Patienten, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden müssen, entwickeln in 1 bis 32 % der Fälle eine AKI, obwohl die Inzidenz hier sowohl von der jeweiligen Patientenpopulation als auch von den Definitionskriterien abhängt (Bihorac et al., 2009, Chertow et al., 1998, de Mendonca et al., 2000, Kellum, 2008). Besonders genau untersucht, ist das Auftreten von AKI nach herzchirurgischen Eingriffen. Hier liegt die Inzidenz zwischen 2 und 43 % (Chertow et al., 1997, Hobson et al., 2009, Thakar et al., 2005, Wijeyesundera et al., 2006). Bei diesen Eingriffen besteht das höchste Risiko postoperativ eine AKI zu entwickeln. Aber auch in der Viszeralchirurgie ist das akute Nierenversagen ein weit verbreitetes Problem. Hier gibt es weniger Studien zu der Inzidenz von AKI nach allgemein- und viszeralchirurgischen Eingriffen. Kheterpal et al. veröffentlichte 2009 eine Aufschlüsselung der Inzidenz nach Art der Operation. Sie lag bei allgemeinchirurgischen Eingriffen bei 1 %, nach Operationen an der Pankreas bei 1,3 %, am Ösophagus bei 0,4 % und am Magen bei 0,8 % (Kheterpal et al., 2009).

Allerdings muss angemerkt werden, dass hier jede Art von Operation und nicht nur komplizierte und umfangreichere Eingriffe mit anschließendem Aufenthalt auf einer Intensivstation eingeschlossen sind. Zusätzlich wird hier eine andere Definition als die RIFLE-Kriterien verwendet. Eine höhere Zahl von 32 % stellt sich in einer Veröffentlichung von Bihorac et al. 2009 dar, die sich bei Patienten mit allgemeinchirurgischen Eingriffen und einem Intensivstationsaufenthalt von ≥ 24 Stunden zeigt (Bihorac et al., 2009).

So wird die Inzidenz von AKI sowohl von Art und Schwere der Operation als auch von patientenbezogenen Risikofaktoren beeinflusst. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen höheres Alter, männliches Geschlecht, niedriger Body mass index (BMI), Hochrisikoperationen mit Allgemeinanästhesie, Notfalloperationen, erhöhtes Troponin T, kardiovaskuläre Erkrankungen und ein American society of anaesthesiologists (ASA)-Wert von IV oder V (Abelha et al., 2009). Außerdem wurde bei Patienten mit diesem Krankheitsbild häufiger eine Vielzahl von Komorbiditäten beobachtet, wie z.B. Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, ein vorheriger Myokardinfarkt, Hypertonus, chronische Niereninsuffizienz und cerebrovaskuläre Erkrankungen (Kheterpal et al., 2009). Dazu kommen unabhängige Prädiktoren wie Lebererkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und peripher arterielle Verschluss-Krankheit (paVK). Auch der intraoperative Gebrauch von Diuretika (Kheterpal et al., 2007) und Applikation anderer Nephrotoxine (z.B. Aminoglykoside, Amphotericin B, „Angiotensin converting enzyme [ACE]-Hemmer“ usw.) (Lameire et al., 2009) sind zusätzliche Risikofaktoren.

Um die Schwere der Erkrankung in vollem Ausmaß begreifen zu können, ist es wichtig die Mortalität dieser Patienten in den Blickpunkt zu rücken. In der Literatur wird die Mortalität zwischen 15 bis 90 % bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation, die als Komplikation eine AKI entwickeln, angegeben (Kellum, 2008, Metnitz et al., 2002). Die ADQI-Gruppe gab die Mortalität bei ARF mit 36 % an und ermittelt somit eine vierfach höhere Mortalität als bei Patienten ohne ARF (Bellomo et al., 2004). Nachdem lange lediglich die 30-Tages-Mortalität bei AKI betrachtet wurde, wurde erst in den letzten Jahren vermehrt das Langzeitüberleben dieser Patienten erforscht. So liegt die Überlebensrate bei Patienten mit AKI nach einem Jahr bei 86 %, nach fünf Jahren bei 64 % und nach 10 Jahren bei 45 %. Im Vergleich dazu liegt sie bei Patienten, die nie eine AKI entwickelten, nach einem Jahr bei 91 %, nach

fünf Jahren bei 78 % und nach 10 Jahren bei 65 %. Damit haben an AKI erkrankte Menschen eine signifikant schlechtere Überlebensrate als Menschen ohne AKI (Bihorac et al., 2009). Hobson et al. zeigte 2009, dass die Überlebensrate bei Patienten mit AKI nach einem Jahr bei 89 %, ohne AKI bei 95 %, mit AKI nach 10 Jahren bei 44 % und ohne AKI bei 63 % lag. Auch hier war das Ergebnis statistisch signifikant (Hobson et al., 2009). Selbst nach einer „restitutio ad integrum“ von Patienten mit vorherigem akutem Nierenversagen bleibt die Hazard Ratio für Tod bei 1,2 verglichen mit Patienten ohne AKI (Bihorac et al., 2009).

Quelle	Überleben nach größeren OP's	Patienten mit AKI	Patienten ohne AKI
Bihorac et al., 2009	1-Jahres-Überleben	86%	91%
	5-Jahres-Überleben	64%	78%
	10-Jahres-Überleben	45%	65%
Hobson et al., 2009	1-Jahres-Überleben	89%	95%
	10-Jahres-Überleben	44%	63%

Tabelle 1 Gesamt-Überleben der Patienten mit und ohne AKI nach größeren Eingriffen

Da bei Patienten mit AKI eine Vielzahl von weiteren Komplikationen auftreten kann, stellen sich auch an das Gesundheitssystem höhere Anforderungen. Darunter fallen z.B. verlängerte Liegezeiten und höhere Kosten, vor allem auch durch einen erhöhten Gebrauch von Dialysegeräten. So zeigen sich bei Patienten, die RIFLE-R-, RIFLE-I- oder RIFLE-F- klassifiziert sind, signifikant erhöhte Kosten und längere Liegezeiten in den Kliniken im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv. Selbst bei Patienten mit nur milden Serum-Kreatinin Veränderungen (RIFLE-R) ergibt sich eine 2,2-fach erhöhte Mortalität, eine 1,6-fache Steigerung der Zeitdauer eines Intensivstationsaufenthalts und eine 1,6-fache Erhöhung der gesamten postoperativen Kosten. Diese Werte steigen innerhalb der RIFLE-Stufen an (Dasta et al., 2008).

1.1.4 Pathophysiologie

Viele unterschiedliche Faktoren tragen zur Entstehung von akutem Nierenversagen bei. Allgemein akzeptiert ist die Aufteilung der Entstehungsmechanismen in drei große Felder. Bei der prärenalen Form entsteht es durch eine verminderte Perfusion der Nieren, die zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate führt. Dies kann

z.B. durch eine Nierenarterienstenose, aber auch durch Hypovolämie verursacht sein. Das postrenale Nierenversagen ist auf eine Obstruktion des Ausflusstraktes zurückzuführen, die entweder durch eine äußere oder innere Abflussbehinderung entsteht. Die renale Form betrifft direkt die Strukturen der Nephrone. Als Hauptursache wird die akute tubuläre Nekrose gesehen, die durch ischämische und nephrotoxische Ereignisse begünstigt wird (Lameire et al., 2005). Prärenale Azotämie und ischämische tubuläre Nekrose entstehen meist durch den gleichen pathophysiologischen Prozess und sind zusammen für 75 % der Fälle von akutem Nierenversagen verantwortlich (Nash et al., 2002).

Die Pathophysiologie von akutem postoperativem Nierenversagen ist hochkomplex. Besonders gut untersucht ist hierbei die Pathophysiologie von AKI nach herzchirurgischen Eingriffen. Hier wird die Pathogenese als multifaktorielles Geschehen gesehen, an der mindestens sechs Hauptwege ursächlich beteiligt sind: exogene und endogene Toxine, metabolische Faktoren, Ischämie und Reperfusion, neurohumorale Aktivierung, Entzündung und oxidativer Stress. Diese Mechanismen sind wahrscheinlich zu unterschiedlichen Zeiten mit unterschiedlicher Intensität aktiv und können sich synergistisch ergänzen (Bellomo et al., 2008a).

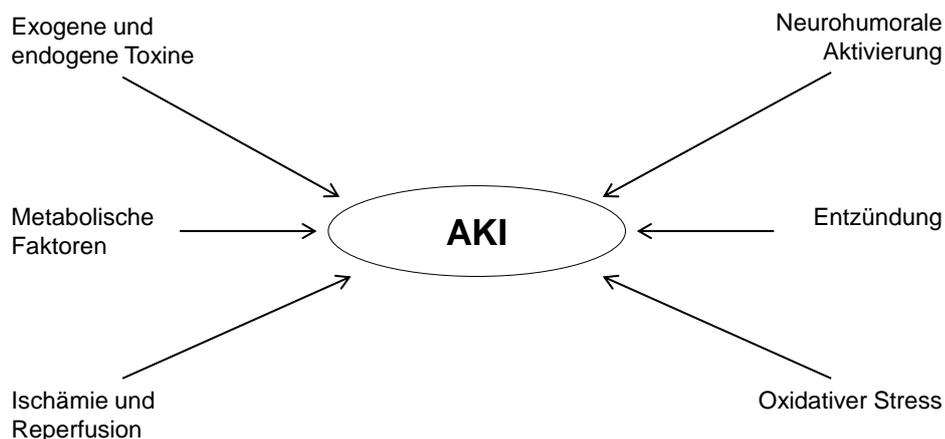


Abbildung 2 Pathophysiologie der Genese von AKI nach (Bellomo et al., 2008a)

Als Konsequenz sollte man versuchen die Niere peri- und postoperativ so gut wie möglich zu unterstützen, indem nephrotoxische Substanzen und Hyperglykämien vermieden werden. Außerdem sollte ein balancierter Volumenhaushalt, eine adäquate Herzauswurfleistung und ein adäquater Blutdruck erreicht werden. Dazu muss der Volumenstatus des Patienten, der durch eine Vielzahl von Faktoren

beeinflusst wird, richtig eingeschätzt werden. Präoperativ sind neben der Dauer der Nahrungskarenz, die vor allem bei Krebspatienten eine große Rolle spielt, gerade auch die kardiovaskuläre Funktion wichtige Parameter. Intraoperativ verändert die Anästhesietechnik, die Nebenwirkungen der Anästhetika, die Patientenlagerung, die Operationsdauer und -technik, die Körpertemperatur und die kardiale Funktion den Volumenstatus des Patienten. Wichtig sind hierbei auch die kapillären Permeabilitätsveränderungen, vor allem auch für die Niere, die durch Endotoxine, proinflammatorische Zytokine, Sepsis, allergische/anaphylaktische Reaktionen, Hypoperfusion und Hypervolämie entstehen. Nach einer großen Operation beeinflusst der Beginn der enteralen Ernährung oder der Kostzufuhr, die Mobilisierung und wiederum die kardiale Funktion den Volumenhaushalt (Bellomo et al., 2008a). Die Kontrolle klinischer Parameter, wie Herzfrequenz, Blutdruck, Diurese, Hautturgor und Untersuchung der Schleimhäute reicht für die Sicherung einer Normovolämie nicht aus (Wittkowski et al., 2009). Durch ein minimal-invasives Monitoring kann die Überwachung zusätzlicher Parameter gewährleistet werden, die man zu einer besseren Einschätzung des Patienten braucht (Bellomo et al., 2008a).

Um der Entwicklung eines postoperativen Nierenversagens vorzubeugen und so vielleicht eine Dialysetherapie mit erheblichen physischen, wie auch psychischen Auswirkungen auf den Patienten zu verhindern, ist es von großer Bedeutung intra- und postoperativ andere Ansätze als eine „restriktive“ oder „liberale“ Flüssigkeitstherapie zu verfolgen (Wittkowski et al., 2009). Ideal wäre eine sogenannte „goal-directed therapy“ (GDT), die individuell auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten ist. Eine Möglichkeit ist, wie bereits erwähnt, ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, wie es zum Beispiel minimal-invasive Verfahren wie die Pulskonturanalyse und die transpulmonale Thermodilution gewährleisten. Damit das Verständnis für diese zwei Methoden und die damit verbundenen Vorzüge vertieft werden kann, folgt nun ein Abriss über die theoretischen Grundlagen.

1.2 Minimal-invasives hämodynamisches Monitoring

In der modernen Anaesthesiologie und Intensivmedizin gibt es mittlerweile viele verschiedene Möglichkeiten die Herz-Kreislauffunktion und den Volumen- und Katecholaminbedarf eines kritisch kranken Patienten peri- und postoperativ zu bestimmen. In einer Akutsituation stellen sich folgende Fragen, die für die

Stabilisierung des Patienten von entscheidender Bedeutung sind: Liegt eine Hypo- oder Hypervolämie vor? Welche Katecholamine sind nötig und wie müssen diese dosiert werden? Neben traditionellen, invasiven Methoden wie dem Pulmonalkatheter wurden mittlerweile minimal-invasive Optionen wie der PiCCO₂®, der LiDCO, der FloTrac™-Sensor mit Vigileo™-Monitor und das Bioimpedanzverfahren entwickelt, um ein verbessertes Volumenmanagement zu erreichen. Diese garantieren einen deutlich geringeren Zeitaufwand, eine verringerte Untersucherabhängigkeit und teilweise sogar eine kontinuierliche Erfassung. Vor allem die Differenzierung verschiedener Schockzustände wird dadurch erleichtert. In der Therapie der Sepsis wird häufig der PiCCO₂® verwendet (Dellinger et al., 2008). Mittels transpulmonaler Thermodilution und kontinuierlicher Pulskonturanalyse können damit eine Vielzahl von Parametern und Volumina ermittelt werden. Die beiden zugrundeliegenden Verfahren werden nun im Folgenden näher erläutert.

1.2.1 Theorie der Thermodilution

Thermische Indikatoren, wie zum Beispiel gekühlte Kochsalzlösung (NaCl), ermöglichen eine exakte Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV). Generell gilt, dass das HZV über die Herzfrequenz (HF) und das Schlagvolumen (SV) ermittelt wird.

$$HZV = HF \times SV$$

Der Indikator wird zentralvenös indiziert und gelangt durch das Herz zur Lunge, von dort wieder zurück zum Herzen und in die Peripherie, wo die Temperatur an einem Thermistor eines arteriellen Katheter gemessen wird. Durch den Temperaturabfall und erneuten Anstieg kann das HZV mittels der Steward-Hamilton-Formel errechnet werden.

$$HZV = \frac{k \times V_1 (T_B - T_1)}{\int \Delta T_B dt}$$

V_1 ist das Injektatvolumen, k eine Korrekturkonstante, T_B beschreibt die Blut- und T_1 die Injektattemperatur und $\int \Delta T_B dt$ die Fläche unter der Thermodilutionskurve.

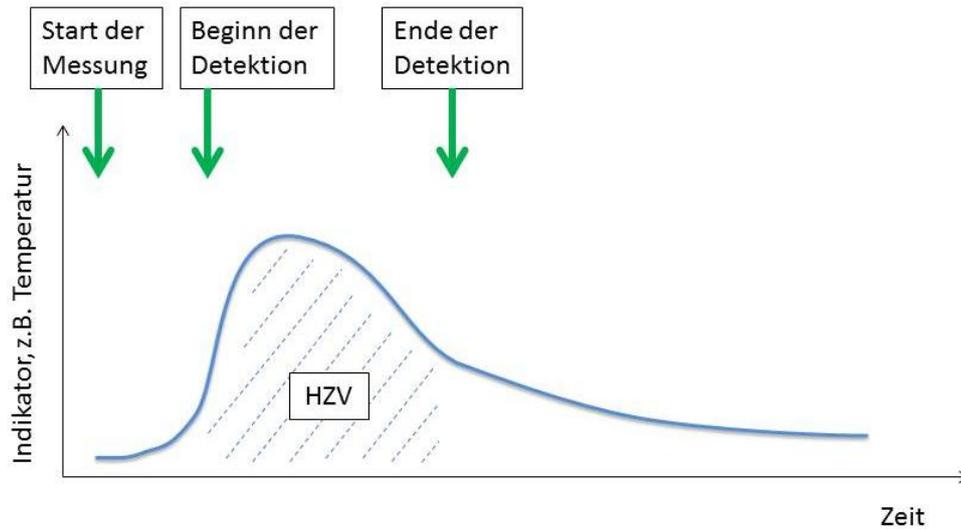


Abbildung 3 Thermodilutionskurve: Ermittlung des HZV mit Hilfe der Thermodilution, die hier schraffierte Fläche ist proportional zum HZV und kann mittels der Stewart-Hamilton-Gleichung errechnet werden, modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008)

Daneben können verschiedene andere Volumina bestimmt werden. Der Thermobolus durchläuft nacheinander fünf hintereinander geschaltete Thermoräume (vier Herzräume und einen Lungenraum): rechtes Atrium (RA), rechter Ventrikel (RV), die Lunge mit dem Pulmonalen Thermovolumen (PTV), das sich aus Extravaskulären Lungenwasser (EVLW) und Pulmonalen Blutvolumen (PBV) zusammensetzt, linker Vorhof (LV) und linker Ventrikel (LV). Das Enddiastolische Volumen des RA, RV, LA und LV ergibt das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV). Die Summe aus PBV und GEDV ergibt das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV). Rechnet man noch das EVLW hinzu, ergibt dies das Intrathorakale Thermovolumen (ITTV). Das Besondere an thermischen Indikatoren ist, dass sie sich auch mit dem Wasser in der Lunge austauschen, welches sich außerhalb der Blutgefäße im Interstitium befindet. Nach Newman lässt sich das Volumen des größten Raumes (PBV) mittels der sogenannten „Downslopetime“ errechnen. Definiert ist diese als der Zeitraum, in dem bei logarithmischer Skalierung der Thermodilutionskurve diese linear abfällt (Huber and Rockmann, 2008).

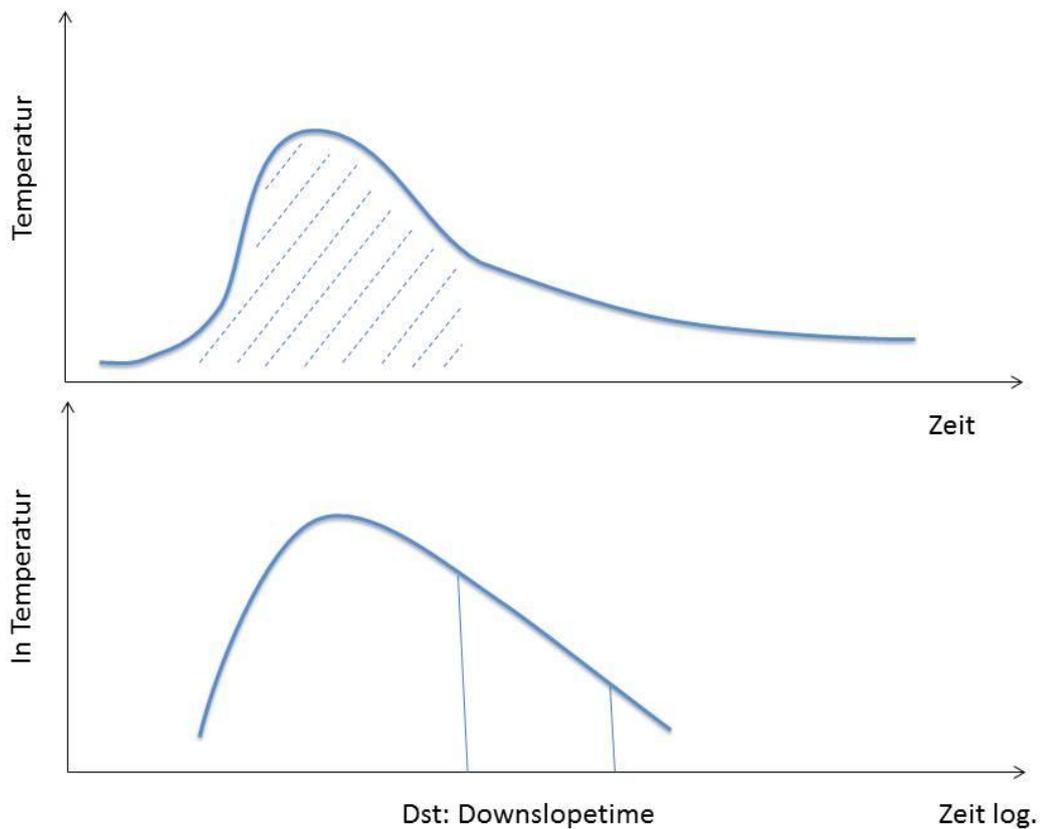


Abbildung 4 Grafische Erläuterung der Downslopetime, logarithmische Skalierung der Thermodilutionskurve, modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008)

Aus der Thermodilutionskurve und deren logarithmischen Skalierung lassen sich zwei relevante Formeln ableiten:

$$ITTV = HZV \times \text{Mean transit Time}$$

$$PTV = HZV \times \text{Downslopetime}$$

Die Mean transit Time (MtT) drückt die Zeit aus, in der die Hälfte der Indikatorflüssigkeit am Temperatursensor des arteriellen Katheters vorbeigeströmt ist. Daraus lässt sich das GEDV ermitteln.

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Auch ohne die Verwendung eines Farbstoffs (Doppelindikatormethode) lässt sich mit Hilfe eines Kältebolus das EVLW bestimmen, da das PBV beim Menschen relativ konstant bei 25% des GEDV liegt. (Sakka et al., 2000) Dies bleibt auch bei

pathologischen Zuständen so (Huber and Rockmann, 2008, PULSION Medical Systems SE, 2013c).

$$EVLW = ITTV - (GEDV + PBV) \quad PBV \sim 0,25 \times GEDV$$

$$EVLW \sim ITTV - (GEDV + 0,25 \times GEDV) = ITTV - 1,25 \times GEDV$$

1.2.2 Theorie der Pulskonturanalyse

Viele Anwendungen der Pulskonturanalyse basieren auf dem im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert von Otto Frank erforschten „Windkesselleffekt“ der Aorta (Sagawa et al., 1990). Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Aorta während der Systole aufgefüllt und das Blut dann sowohl in der Systole als auch in der Diastole kontinuierlich ausgeworfen wird. Mittels der Pulskonturanalyse können kontinuierlich dynamische Parameter oder Variabilitäten und zusätzlich das HZV ermittelt werden. Um das HZV zu bestimmen, wird, wie bereits weiter oben in 1.2.1 beschrieben, das Produkt aus dem SV und der HF gebildet. Das SV wird über die Fläche unterhalb der arteriellen Druckkurve ermittelt. Dieser Zusammenhang war Otto Frank bereits bekannt und wurde von Wesseling und seine Kollegen weiterentwickelt, die dazu 1983 einen Algorithmus veröffentlichten. Der systolische Anteil der Fläche unter der arteriellen Druckkurve (vom Ende der Diastole bis zum Ende der Ejektionsphase, A_{sys}) wird durch die Impedanz der Aorta (Z_{ao}) dividiert (Wesseling et al., 1983).

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{ao}}$$

Wenn man von der Aorta als Windkessel ausgeht und Druck als treibende Kraft für den Blutfluss ansieht, ist dieses Modell zutreffend. Für den komplexen menschlichen Kreislauf ist es jedoch zu einfach, da die Impedanz der Aorta patientenspezifisch und unter anderem vom Alter des Patienten abhängig ist. Die erweiterte Wesseling-Formel schließt außerdem Korrekturfaktoren wie die HF (korrigiert Reflexionen aus der Peripherie) und den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD, berücksichtigt druckabhängige Änderungen im Aortenquerschnitt) mit ein.

$$HZV = \frac{HF \times A_{sys}}{Z_{ao}}$$

$$Z_{ao} = \frac{a}{b + (c \times P_{mean}) + (d \times HF)}$$

Hierbei sind a, b, c, d altersspezifische Faktoren und P_{mean} der mittlere Druck. Die tatsächliche Impedanz der Aorta, die individuell unterschiedlich ist, ist nicht bekannt und muss mindestens einmal mit einer Referenzmethode (z.B. transpulmonale Thermodilution) bestimmt werden (Jansen et al., 1990).

Auf Grundlage der Wesseling-Formel entwickelte PULSION Medical Systems SE (Hans - Riedl-Str.21, 85622 Feldkirchen Deutschland) für ihr PiCCO₂®-System die unten stehende Formel. Zusätzlich spielen bei der Berechnung neben dem systolischen Anstieg auch die Dynamik der arteriellen Druckkurve und die Compliance der Aorta (C_{Aorta}) eine Rolle (PULSION Medical Systems SE, 2013c).

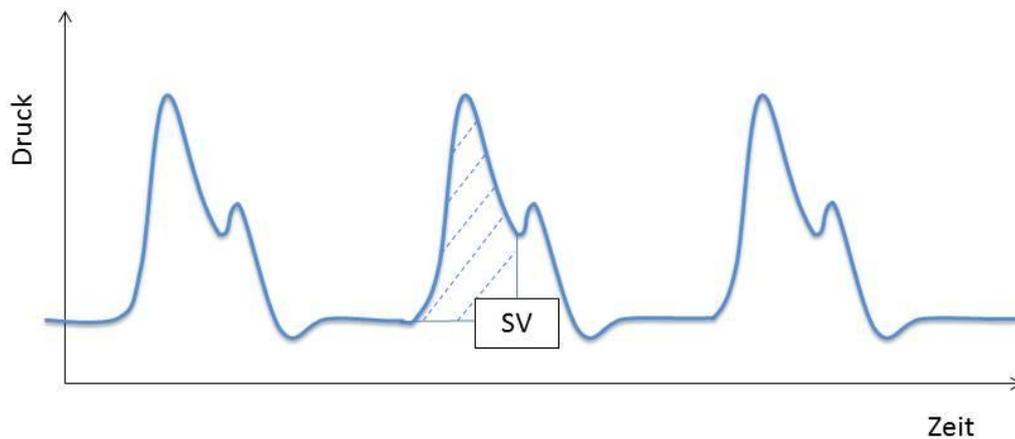


Abbildung 5 Bestimmung des Schlagvolumens (SV) mit Hilfe der kontinuierlichen Pulskonturanalyse, modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008)

$$SV = k \times \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C_{Aorta} \times \frac{dp}{dt} \right) dt$$

$\frac{P(t)}{SVR}$ beschreibt die schraffierte Fläche unter der arteriellen Druckkurve und $\frac{dp}{dt}$ die Form der Kurve. Die Konstante k ist hierbei patientenspezifisch und muss genau wie bei der Wesseling-Methode durch die Bestimmung des HZV mittels Thermodilutionsverfahren kalibriert werden. Dadurch wird automatisch der Korrekturfaktor für die Aortenimpedanz bestimmt. Nach dieser Kalibrierung ermöglicht die kontinuierliche Pulskonturanalyse „Schlag für Schlag“ das HZV zu messen.

Zusätzlich können über diese beiden Verfahren weitere Parameter bestimmt werden. Die Volumina werden meist auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen und dann als Index dargestellt: Pulskontur Herz Index (PCHI), Herzindex (HI), bestimmt über die Thermodilution, Extravaskulärer Lungenwasser Index (ELVWI), Globales Enddiastolisches Volumen Index (GEDVI) usw. Außerdem kann über eine einfache Rechenformel der Pulmonal Vaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) errechnet werden.

$$PVPI = \frac{EVLW}{PBV}$$

Damit wird das Blut, das sich in den pulmonalen Blutgefäßen befindet, mit dem Lungenwasser in Beziehung gesetzt. So kann zwischen einem hydrostatischen Ödem und einem Permeabilitätslungenödem differenziert werden.

Als Maß für die Nachlast gilt der Systemvaskuläre Widerstand (SVR). Er ist definiert über diejenige Spannung, die von dem Myokard aufgebaut werden muss, um den enddiastolischen Aortendruck zu überwinden. Daher kann er aus dem arteriellem Mitteldruck (MAD), dem Zentralvenösen Druck (ZVD) und dem HZV abgeleitet werden.

$$SVR = \frac{(MAD - ZVD) \times 80}{HZV} [dyn \times s \times cm^{-5}]$$

Bislang wurden Vorlast-, Nachlastparameter und das EVLW beschrieben. Neben diesen Werten spielt auch die Kontraktilität eine Rolle, denn auch dieser Parameter beeinflusst das HZV maßgeblich. Je steiler der Anstieg der arteriellen Druckkurve ist, desto höher ist die Kontraktilität des Herzens, angegeben als dP_{max} .

Mit Hilfe der Pulskonturanalyse werden also kontinuierlich diejenigen Parameter gemessen, die die Beurteilung der Herzleistung des Patienten ermöglichen. Durch die Thermodilution können darüber hinaus Aussagen über die Vorlast und die interstitielle Flüssigkeit in der Lunge gemacht werden. Letztere ist allerdings nur punktuell möglich. Damit sind alle vier hämodynamischen Hauptzielgrößen, also Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz, erfassbar (Huber and Rockmann, 2008).

2 Fragestellung

Eine ausreichende Nierenfunktion nach einer Operation erfordert stabile hämodynamische Bedingungen. Dies könnte durch ein erweitertes zielgerichtetes hämodynamisches Monitoring erreicht werden. Bis jetzt wurden nur wenige Studien zur Prävention von acute kidney injury (AKI) nach größeren Operationen veröffentlicht, die nur geringe Verbesserungen zeigen konnten. Die Fallzahlen waren gering und es wurden verschiedene Definitionen von AKI benutzt (Schetz et al., 2008a). Einige Studien untersuchten die medikamentöse Prävention von AKI mit Statinen, Dopamin, Fenoldopam, N-Acethylcystein, Diuretika und Kalziumkanalblockern (Mithani et al., 2011, Nigwekar et al., 2009, Patel et al., 2011, Sisillo and Marenzi, 2011). Es gibt nur wenige Studien, die Empfehlungen bezüglich Volumenmanagements, arteriellem Mitteldruck (MAD) und Katecholaminen aussprechen (Joannidis et al., 2010, Kellum et al., 2008b, Park et al., 2010, Saner et al., 2011, Schetz et al., 2008a). Viele dieser Studien erfassen Patienten nach kardialen Eingriffen. Über die Prävention von AKI nach nicht-kardiochirurgischen Operationen ist nur wenig bekannt (Brienza et al., 2010).

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden keine Studien veröffentlicht, die die Auswirkung von zielgerichtetem hämodynamischen Management peri- und postoperativ nach größeren nicht-kardiochirurgischen Operationen auf das renale Outcome der Patienten untersuchen. Durch die konventionellen Standardparameter wie Blutdruck, ZVD, Echokardiogramm (EKG), Abschätzung des Blutverlustes und Beobachtung der Diurese ist ein individuell angepasstes Volumenmanagement nur eingeschränkt möglich. Durch die Technik der transpulmonalen Thermodilution in Kombination mit einer kontinuierlichen Pulskonturanalyse, wie es das PiCCO₂®-System der Firma PULSION Medical Systems SE ermöglicht, kann die hämodynamische Kreislaufsituation eines Patienten objektiviert werden.

Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkung von zielgerichteten hämodynamischen Management auf das renale Outcome nach größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen, mit der Hypothese, dass dieses hämodynamische Management das renale Outcome der Patienten verbessert. Primäre Endpunkte sind hierbei der Kreatinin-Verlauf, der Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) der Patienten, sowie die Inzidenz der RIFLE-Kriterien, als auch die Inzidenz zur

Notwendigkeit einer Dialyse. Als sekundäre Endpunkte werden postoperative Komplikationen, wie z.B. das Entwickeln eines Lungenödems, angesehen.

3 Material und Methoden

3.1 Studienübersicht

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten single-center Studie wurden Patienten in zwei Hauptgruppen miteinander verglichen. Die hierfür ausgewählten Patienten wurden in der Prämedikationsambulanz von einem Anästhesisten detailliert über die Zielsetzung der Studie und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt. Nach dem Erhalt der Patienteninformation und Unterzeichnen der Einverständniserklärung wurden die Patienten in zwei Gruppen randomisiert.

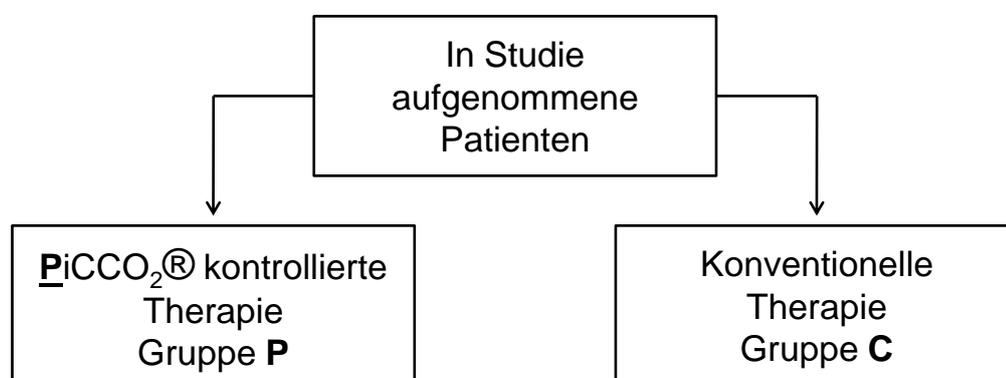


Abbildung 6 Überblick über die Studiengruppen

In der Gruppe P erfolgte ein gezieltes hämodynamisches Monitoring mit Hilfe eines PiCCO₂® (Modell PC8500). Um die Zielparameter zu erreichen, wurde sukzessive nach Vorgabe des Algorithmus (siehe Algorithmus in 3.7) Volumen oder Katecholamine verabreicht. In der Kontrollgruppe (Gruppe C) wurden ebenfalls PiCCO₂®-Daten erhoben, allerdings beeinflussten diese das hämodynamische Management des Anästhesisten nicht. Therapiert werden konnte über Volumengabe, entweder mit Ringeracetat-Lösung oder Braun Volulyte 6 % ® (bis zu einer Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht) oder durch Katecholamingabe (Noradrenalin oder Dobutamin). Nach aktuellen Richtlinien der Flüssigkeitstherapie erhielt jeder Patient eine Basalrate von 100 ml Ringeracetat-Lösung/h (Chappell et al., 2008).

Die Zustimmung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München erteilt (Projektnummer 2538/09, 25.10.2009). Die Studie wurde im Register ClinicalTrials.gov aufgenommen (Identifizier: NCT01035541).

3.2 Patientenübersicht

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die bestimmte Einschlusskriterien erfüllten. Dazu gehörte ein Alter über 18 Jahre, die unterschriebene Einverständniserklärung sowie die Zugehörigkeit zu den ASA-Gruppen I bis III. Bei diesen Patienten musste elektiv ein großer nicht-herzchirurgischer Eingriff durchgeführt werden, der länger als drei Stunden dauerte, wie es bei totalen Gastrektomien, Operationen am Ösophagus (thorakoabdominelle Ösophagektomie, transhiatal erweiterte Gastrektomie) und am Pankreas (pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie, totale Pankreaektomie) der Fall ist. Außerdem wurde ein Patient nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn angenommen werden konnte, dass er postoperativ 72 Stunden oder länger intensivmedizinisch behandelt werden musste.

Als Ausschlusskriterien galten ein Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft, Dialysepflichtigkeit, höhergradige Klappenvitien und ein ASA-Wert IV oder V. Zu einem Ausschluss aus der Studie führte außerdem auch jegliche Kontraindikation für einen arteriellen Zugang, z.B. paVK, Bypässe oder Stents. Auch Tumorerkrankungen im Bereich der Femoralarterien stellten eine relative Kontraindikation dar.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter über 18 Jahre	Alter unter 18 Jahre
ASA I bis III	ASA IV und V
Unterschriebene Einverständniserklärung	Schwangerschaft
Elektive, nicht - herzchirurgische OP	Dialysepflichtigkeit
Dauer: > 3 h	Höhergradige Klappenvitien
Postoperativ \geq 72 h auf Intensivstation	Kontraindikation für arteriellen Zugang

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien

3.3 Therapie des Patienten mit einem Periduralkatheter (PDK)

Zur intra- und postoperativen Schmerztherapie erfolgte die Anlage eines PDK gemäß der „loss of resistance“-Methode. Bei Kontraindikationen wie Gerinnungsstörungen und lokale Infektionszeichen wurde auf diese Maßnahme verzichtet. Nach Anlage erhielt der Patient eine Testdosis von 4 ml Ropivacainchlorid 2 mg/ml (Naropin 2 mg/ml), um eine intrathekale Lage auszuschließen. Der PDK wurde nach der ersten PiCCO₂®-Messung mit einem Bolus von 10 ml eines Sufentanyl 1 µg/ml und Ropivacainchlorid 1,6 mg/ml-Mix aufgespritzt. Danach erfolgte intraoperativ eine kontinuierliche Applikation je nach Körpergröße des Patienten. Mit einer Größe von über 175 cm wurden 4 ml/h dieses Mix appliziert, unter 175 cm 3 ml/h. Wenn der Patient intraoperativ Schmerzen zeigte, konnte von dem Anästhesisten ein Bolus dieses Mix appliziert werden.

Auf der Intensivstation erfolgte die Schmerztherapie weiter über den PDK und mit demselben Medikamenten-Mix. Der Patient erhielt mittels einer EPCA-Pumpe (Epidural patient controlled analgesia) eine Basalrate von 3-4 ml/h. Zusätzlich konnte vom Patienten alle 45 Minuten eine Bolusgabe von 3-4 ml über einen Druckknopf ausgelöst werden. Maximal war dabei eine Menge von 20-28 ml/4h möglich. Dieses System ermöglichte eine individualisierte Schmerztherapie.

3.4 Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose

Die Einleitung erfolgte nach dem „Standard Operating Procedure“ (SOP) „Allgemeinanästhesie“ des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit Propofol, Sufentanyl und Rocuronium mit anschließender Intubation. Die Narkose wurde mit Sevofluran aufrecht erhalten. Anschließend wurde in die Arteria (A.) femoralis des Patienten ein PiCCO₂®-Katheter gelegt. Meistens wurde hierfür die rechte Femoralarterie bevorzugt, da bei dieser weniger lagerungsbedingte Schwierigkeiten bei der Messung auftraten. Dies war vor allem bei der thorakoabdominellen Ösophagektomie in Linksseitenlage und bei der Crawford-Lagerung von Vorteil. In die Vena (V.) jugularis interna wurde ein zentraler Venenkatheter (ZVK) mit fünf Schenkeln gelegt. Wenn dieser Punktionsort nicht möglich war, konnte auch der ZVK in die V. jugularis externa oder die V. subclavia gelegt werden. Nur die Anlage in der V. femoralis war aufgrund der Messmethode nicht möglich.

3.5 Katheter und Sonden

In der vorliegenden Studie wurde ein 5 French (F) Katheter für die A. femoralis mit einer Länge von 20 cm verwendet (PV2015L20-A). Die Anlage erfolgte in der Technik nach Seldinger.

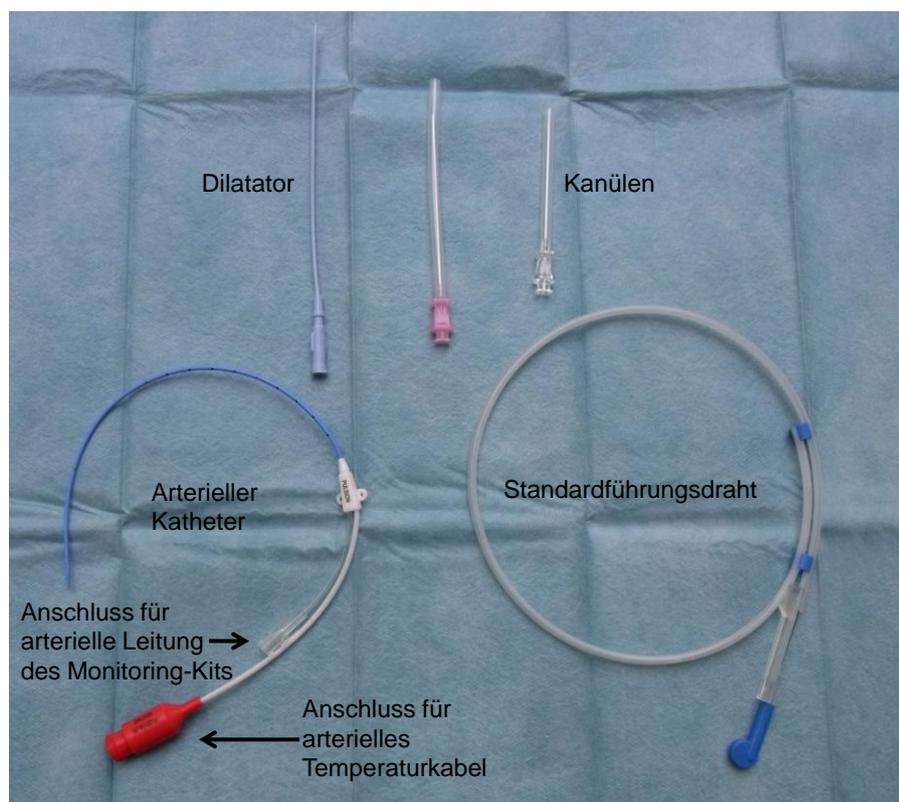


Abbildung 7 PV2015L20-A PiCCO₂®-Katheter mit Seldinger-Einführbesteck

Den Adapter des arteriellen Katheters schloss man an das arterielle Temperaturkabel, dies wiederum war über das Injektattemperatur-Verbindungskabel mit dem Monitor verbunden. An die arterielle Leitung (rot markiert) wurde das PiCCO₂® Monitoring Kit angeschlossen.

Dieses besteht aus: PiCCO₂®-Technologie Druckaufnehmer mit integrierter Standard-Spülvorrichtung, zusätzlicher Spülvorrichtung mit Drei-Wege-Hahn (Flussrate: 3ml/h) und Absperrventil, Tropfkammer mit Infusionsdorn, Schlauch und Rollklemme und arterieller Druckleitung (markiert mit roter Linie) (PV8115).

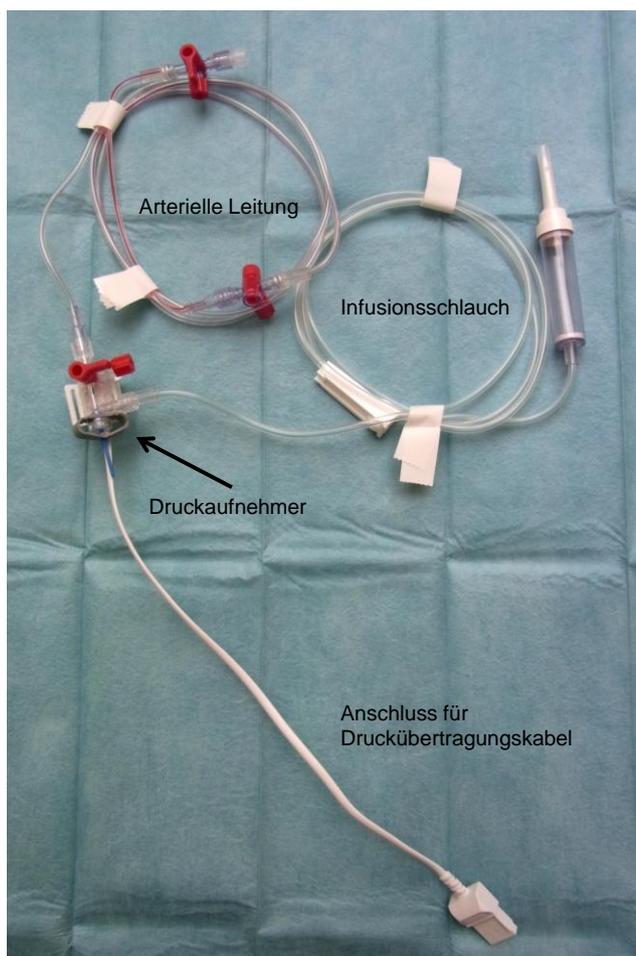


Abbildung 8 PiCCO₂® Monitoring Kit PV8115 Druckaufnehmer mit integrierter Standardspülvorrichtung und Absperrventil, Tropfkammer mit Infusionsdorn, Schlauch und Rollklemme

Zusätzlich kann an dem Monitoring Kit (PV8115CVP) noch eine venöse Druckleitung (markiert mit blauer Linie) angebracht sein (PULSION Medical Systems SE, 2011a). Dieses Kit ist validiert für die Pulsconturanalyse und wurde vor Inbetriebnahme mit NaCl-Lösung 0,9 % gespült. In dem Kit befindet sich auch noch ein Injektattemperatur-Sensorgehäuse für raumtemperiertes sowie gekühltes Injektat und integriertem Schalter zur Erkennung von Injektionszeitpunkt und -länge.

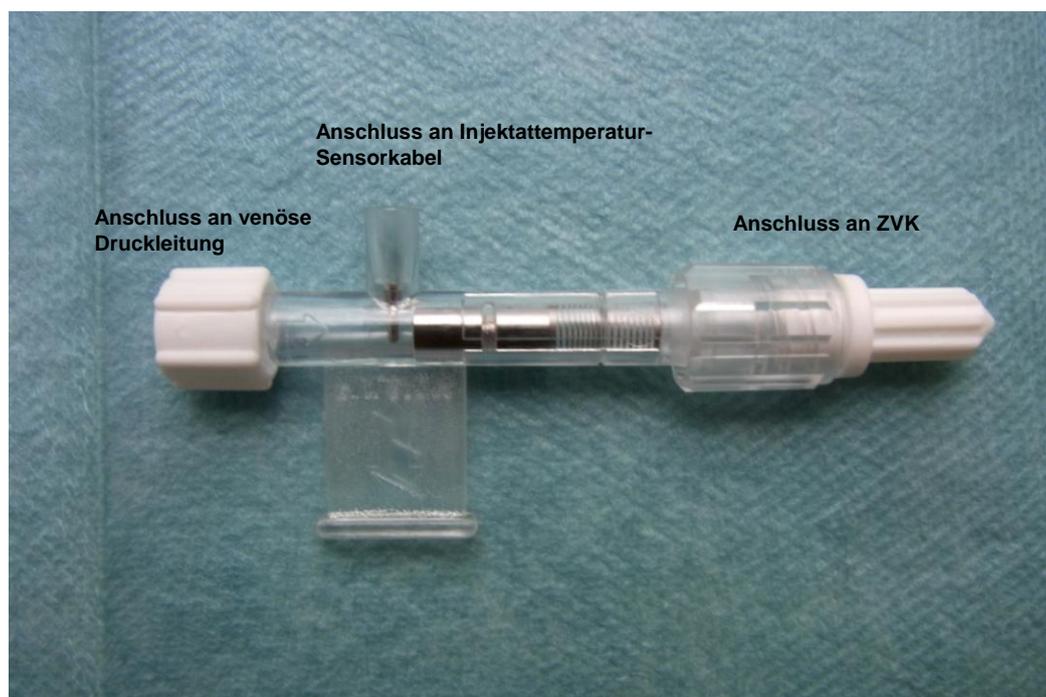


Abbildung 9 Injektattemperatur-Sensorgehäuse

Das Injektattemperatur-Sensorgehäuse wurde an die venöse Leitung des Monitoring Kits angebaut und ebenfalls gespült. Der Druckaufnehmer wurde durch ein Druckübertragungskabel mit dem PiCCO₂®-Gerät verbunden und auf Herzlevel in der mittleren Axillarlinie mit einem Druckbeutel versehen aufgebaut. Anschließend wurde auf atmosphärischen Druck genullt. Nun wurde auf dem Monitor eine kontinuierliche Pulskurve in der A. femoralis aufgezeichnet. Dies war Voraussetzung für die anschließende Pulskonturanalyse.

Der ZVK war ein Standard-ZVK und sollte fünf Lumen haben, da zwei Schenkel während den PiCCO₂®-Messungen belegt waren und so noch drei weitere dem behandelnden Anästhesisten für etwaige Volumen-, Katecholamin- oder Medikamenten-Applikation zur Verfügung standen. Die venöse Leitung (blau markiert) des PiCCO₂® Monitoring Kits mit dem Injektattemperatur-Sensorgehäuse (PV8115CVP) wurde mit dem medialen grauen 14 Gage Schenkel des ZVK verbunden. Das Injektattemperatur-Sensorgehäuse wurde durch ein Injektattemperatur-Sensorkabel ebenso mit dem Injektattemperatur-Verbindungskabel verbunden.

Um auch dem geblindeten Anästhesisten eine arterielle Druckkurve und damit den Blutdruck sichtbar zu machen, konnte der PiCCO₂®-Monitor durch ein Verbindungskabel an den Patientenmonitor angeschlossen werden.

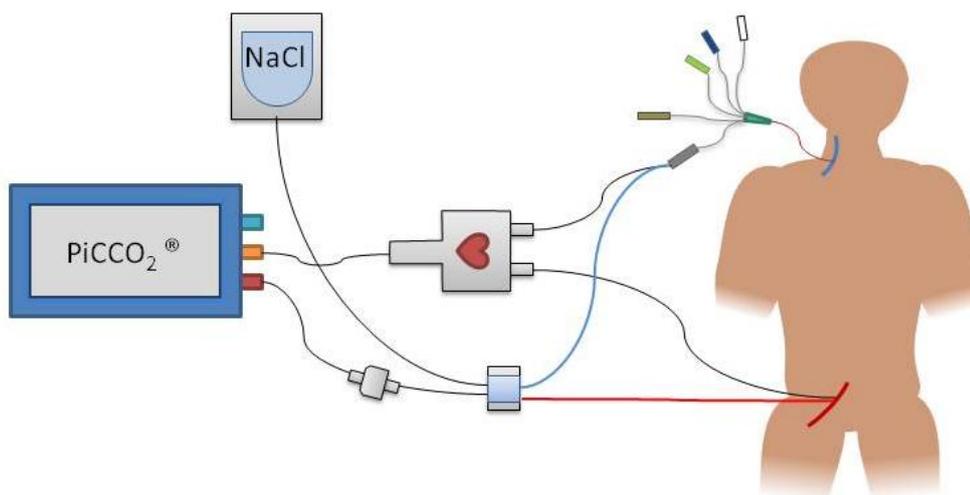


Abbildung 10 Aufbau Monitor und Anschluss an Patienten modifiziert nach (PULSION Medical Systems SE, 2013a)

3.6 Der Monitor

Im Rahmen dieser Studie wurde der PiCCO₂® mit der Artikelnummer PC8500 verwendet (PULSION Medical Systems SE, 2011b). Verschiedene Parameter werden auf dem Touchscreen angezeigt, die sich in folgende Teilbereiche gliedern lassen.

Kategorie	Parameter	Abkürzung	Einheit	Kommentar
Fluss	Pulskontur-Herzeitvolumen	PCHZV	l/min	kontinuierlich ermittelt über Pulskonturanalyse
	Pulskontur-Herzindex	PCHI	l/min/m ²	indiziert auf Körperoberfläche
	Herzeitvolumen	HZV	l/min	Blutvolumen, das pro Minute vom Herzen gepumpt wird
	Herzindex	HI	l/min/m ²	HZV indiziert auf Körperoberfläche
	Schlagvolumen	SV	ml	pro Herzschlag ausgeworfenes Blutvolumen
	Schlagvolumenindex	SVI	ml/m ²	SV indiziert auf Körperoberfläche
Vorlast	Global Enddiastolisches Volumen	GEDV	ml	Füllungsvolumen aller vier Herzkammern
	Global Enddiastolischer Volumen Index	GEDVI	ml/min	GEDV indiziert auf „ideales Körpergewicht“ ¹⁾
	Intrathorakales Blutvolumen	ITBV	ml	Füllungsvolumen aller vier Herzkammern und pulmonales Blutvolumen
	Intrathorakaler Blutvolumen Index	ITBVI	ml/m ²	ITBV indiziert auf „ideales Körpergewicht“ ¹⁾
Volumen-Reagibilität	Schlagvolumen-Variation	SVV	%	Atemsynchrone Änderung des Schlagvolumens ²⁾

	Pulsdruck-Variation	PPV	%	Atemsynchrone Änderung des Pulsdrucks ²⁾
Kontraktilität	Index linksventrikulärer Kontraktilität	dPmax	mmHg/s	maximaler Druckanstieg in der Aorta
	Globale Auswurfraction	GEF	%	Parameter globaler kardialer Kontraktilität (GEF = 4x SV/GEDV)
	Kardialer Funktions Index	CFI	1/min	Anteil des Vorlastvolumens, welches in einer Minute gepumpt wird (CFI = HZV/GEDV)
Nachlast	Systemisch vaskulärer Widerstand	SVR	dyn·s·cm ⁻⁵	
	Systemisch vaskulärer Widerstand Index	SVRI	dyn ₂ ·s·cm ⁻⁵ ·m	SVR indiziert auf die Körperoberfläche
Organfunktion Lunge	Extravaskuläres Lungenwasser	EVLW	ml	setzt sich zusammen aus interstitiellem, alveolärem und intrazellulärem Wasser
	Extravaskulärer Lungenwasser Index	EVLWI	ml/kg	indiziert auf das „ideale Körpergewicht“ ³⁾
	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex	PVPI		Unterscheidet Ursache des Lungenödems, Verhältnis zwischen extra- und intravaskulärer Flüssigkeit (PVPI = EVLW/PBV)
Organfunktion Herz	Cardiac Power Output	CPO	W	Parameter der kardialen Leistungsfähigkeit
	Cardiac Power Index	CPI	W/m ²	CPO indiziert auf Körperoberfläche
Oxygenierung	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	S _{cv} O ₂	%	
	Sauerstoffangebot	DO ₂	ml/min	errechnet sich aus Hämoglobinwert (Hb), HZV und arterieller Sauerstoffsättigung (S _a O ₂) DO ₂ = HZV x 1,34 x Hb x S _a O ₂
	Sauerstoffangebot Index	DO ₂ I	ml/min/m ²	DO ₂ indiziert auf Körperoberfläche
	Sauerstoffverbrauch	VO ₂	ml/min	errechnet sich aus Hb, HZV, sowie arterieller und gemischtvenöser Sauerstoffsättigung (S _(cv) O ₂) VO ₂ = HZV x Hb x 1,34 x (S _a O ₂ - S _(cv) O ₂)
	Sauerstoffverbrauch Index	VO ₂ I	ml/min/m ²	VO ₂ PiCCO ₂ ® indiziert auf Körperoberfläche

Tabelle 3 Parameterfelder des PiCCO₂® modifiziert nach (PULSION Medical Systems SE, 2013b)

¹⁾ Ideales Körpergewicht wird aus dem von der Körpergröße des Patienten abgeleiteten theoretischem Körpergewicht und der Körpergröße des Patienten berechnet

²⁾ SVV und PPV dürfen nur bei kontrollierter Beatmung und bei Sinusrhythmus angewandt werden

³⁾ von der Körpergröße des Patienten abgeleitetes theoretisches Körpergewicht

3.7 Hämodynamisches Monitoring intraoperativ

In der Gruppe P erfolgte die Volumen- und Katecholamingabe PiCCO₂® gesteuert. Die erste transpulmonale Thermodilution wurde sofort nach Anschluss des Patienten an den Monitor durchgeführt. Anschließend konnte der Anästhesist den PDK mit 10 ml eines 1 µg Sufentanyl/ml und 1,6 mg Naropin/ml Mix aufspritzen. Im Rahmen der Messung wurden 20 ml einer < 8°C kalten NaCl-Lösung injiziert. Um etwaige Schwankungen der Parameter zu minimieren und einen Mittelwert zu erhalten,

wurden drei Messungen durchgeführt. Bei großer Abweichung eines Messwertes wurde dieser von der Mittelwertberechnung ausgeschlossen. Anschließend erfolgte alle dreißig Minuten eine erneute Thermodilution und zusätzlich, wenn dies intraoperativ wegen z.B. einer instabilen Kreislaufsituation, großem Blutverlust oder Hypotonie erforderlich war.

TD Ergebnisse	13:04 23.MAI	13:05 23.MAI	13:06 23.MAI	13:34 23.MAI	13:35 23.MAI	13:36 23.MAI	∅
HI	4.13	4.41	4.30	3.54	3.48	3.37	3.46
GEDI	907	906	904	839	836	794	823
ELWI	8	7	8	7	8	7	7
ΔT	0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.23	
Vinj	20	20	20	20	20	20	
Tinj	13	12	13	14	14	17	

Abbildung 11 Thermodilutionsergebnisse

Die Vorlast, hier beschrieben als GEDVI, und weitere unten beschriebene Parameter wurden sofort nach jeder transpulmonalen Thermodilution nach einem bestimmten Algorithmus korrigiert. Der hier angewendete Algorithmus ist eine Modifikation des Algorithmus, den Goepfert et al. für PiCCO₂-kontrolliertes Volumenmanagement bei kardialen Eingriffen entwickelte (Goepfert et al., 2007). Wenn der GEDVI unter 640 ml/m² lag, wurde schrittweise 500 ml Flüssigkeit substituiert und nach jedem 500-ml-Bolus erneut gemessen, solange bis das Therapieziel erreicht war. Dabei wurde das interstitielle Wasser in der Lunge als EVLWI überwacht. Dieser Parameter gilt als Maß für ein Lungenödem. Stieg dies über 10 ml/kg an, bekam der Patient keine Volumenersatztherapie mehr. Jetzt wurde der CI ausgewertet. Lag dieser bei < 2,5 l/min/m², wurde der angestrebte GEDVI auf 800 ml/m² erhöht. Befand sich der aktuelle GEDVI des Patienten unter diesem Wert, wurde wieder in 500-ml-Schritten Volumen substituiert, bis das Ziel erreicht wurde. Blieb der CI dabei < 2,5 l/min/m² wurden positiv inotrope Substanzen (hier vor allem Dobutamin) verabreicht. Als dritter Schritt war ein MAD-Wert > 70 mmHg Therapieziel.

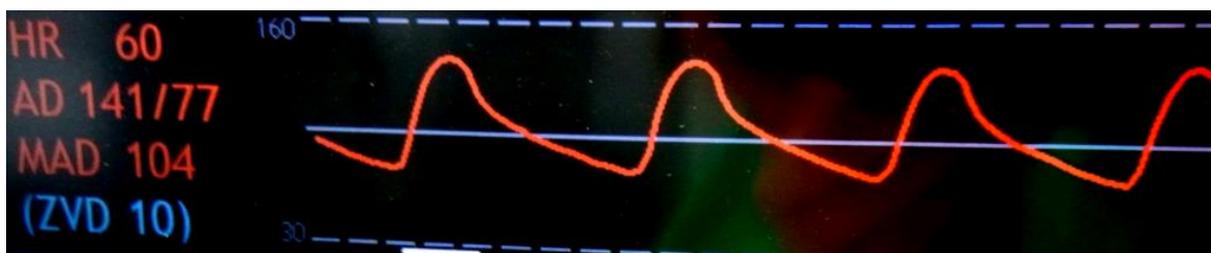


Abbildung 12 Pulsdruckkurve und Blutdruckanzeige

Auch hier wurde versucht, einen GEDVI > 800 ml/m zu erreichen. Blieb der MAD nach Volumentherapie < 70 mmHg, wurden Vasopressoren (vor allem Noradrenalin) zugeführt. Dabei war zu beachten, dass bei einem EVLWI > 10 ml/kg sofort der jeweilige Medikamentenarm gewählt wurde. Die verabreichte Volumenmenge wurde mit einer volumetrischen Infusionspumpe (B. Braun Infusomat ® Space) kontrolliert. Wenn eine plötzliche hämodynamische Instabilität auftrat, wurde diese Situation mit Noradrenalin überbrückt, solange bis der Patient auf das applizierte Volumen reagierte.

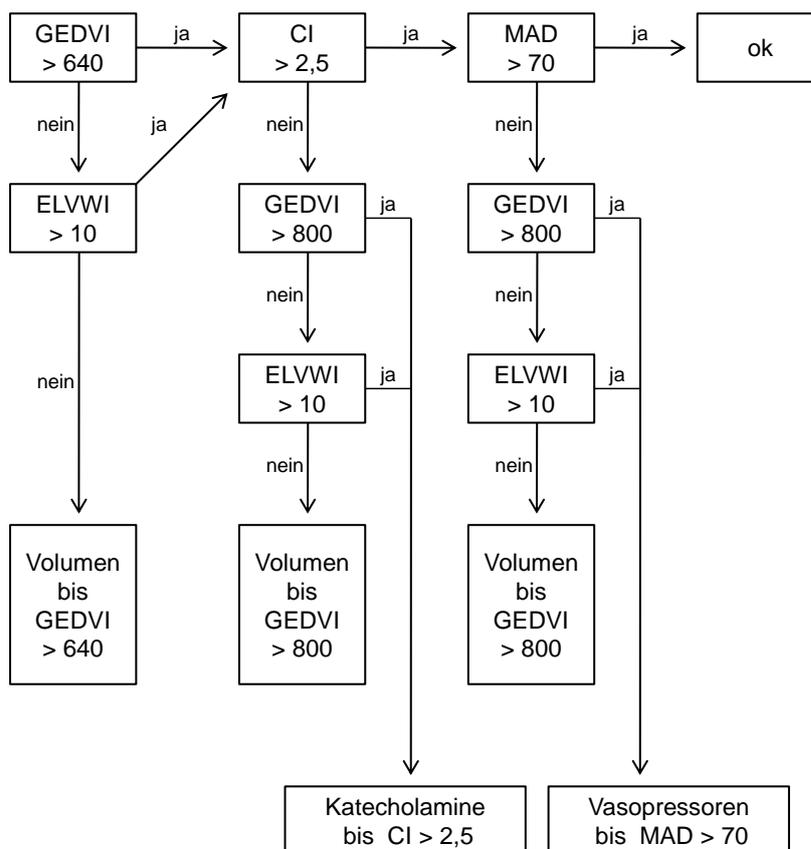


Abbildung 13 Therapiealgorithmus

In der Kontrollgruppe erfolgte das Volumen- und Katecholaminmanagement nach den Standardparametern, die dem geblindeten Anästhesisten zur Verfügung standen. Auch hier wurde alle 30 Minuten, zusätzlich bei größerer Volumengabe oder einer Änderung der Katecholamintherapie, eine transpulmonale Thermodilution von einem zweiten Anästhesisten durchgeführt, deren Ergebnisse der behandelnde Arzt nicht sehen durfte.

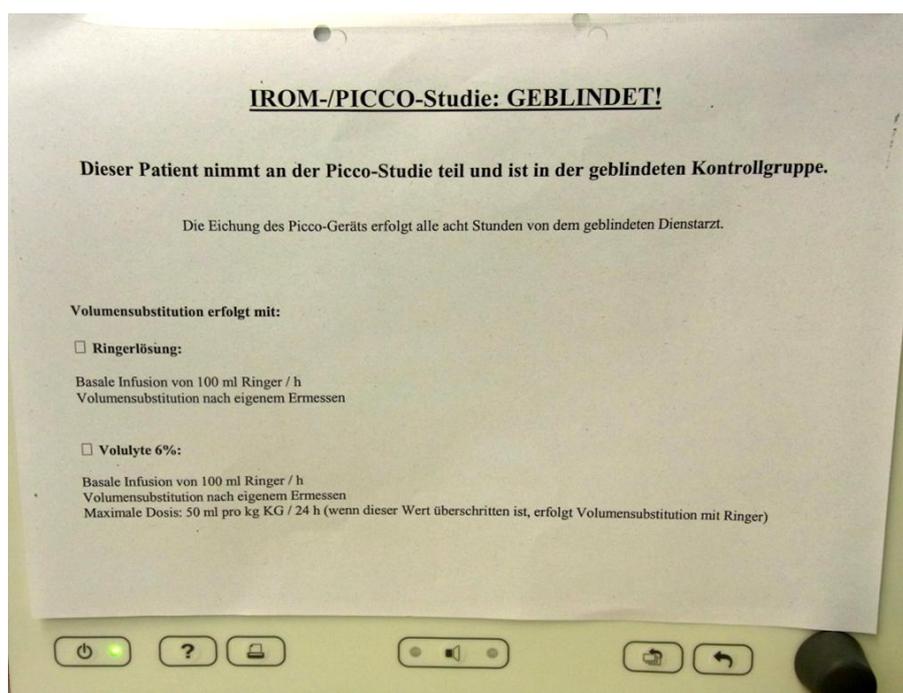


Abbildung 14 Verhängter Monitor in Kontrollgruppe

In beiden Gruppen wurde eine Basalrate von 100 ml Ringeracetat/h gegeben (Chappell et al., 2008). Ab einer Maximal-Rate von 50 ml/kg-Körpergewicht/24 h Braun Volulyte 6 % ® wurde die Volumenersatztherapie mit Ringeracetat-Lösung weitergeführt. Sank der Hämoglobinwert (Hb) des Patienten unter 8 g/dl, wurden Erythrozytenkonzentrate (EKs) transfundiert. Abweichungen waren möglich bei medizinischer Indikation wie koronarer Herzerkrankung (KHK). Bei Hypoproteinämie wurde Humanalbumin, bei Massentransfusion und Gerinnungsproblemen Fresh Frozen Plasma (FFPs) gegeben. Das Diuretikum Furosemid durfte nur bei pulmonalen Komplikationen verabreicht werden.

Die ermittelten hämodynamischen Parameter wurden von dem Gerät PiCCO₂® kontinuierlich auf einer integrierten Festplatte als Excel-Tabelle gespeichert. Das administrierte Volumen, die Gabe von Blutbestandteilen, die Katecholaminmenge, die kontinuierliche Gabe des PDK-Mixes und die zusätzlich verabreichten PDK-Boli, sowie andere den Blutdruck beeinflussende Medikamente wurden in einem intraoperativen Patientenprotokoll notiert. Zusätzlich wurden wichtige, das hämodynamische Geschehen beeinflussende, intraoperative Ereignisse, wie

Operationsbeginn, -ende, Lagerungsmaßnahmen, Einlungenventilation usw. dokumentiert.

3.8 Hämodynamisches Monitoring auf der Intensivstation

Nach Ankunft des Patienten auf der Intensivstation wurden eine transpulmonale Thermodilution und danach alle acht Stunden eine erneute Thermodilution durchgeführt. Dieses Procedere erfolgte über die gesamten 72 Stunden des Intensivstationsaufenthaltes. In der Gruppe P erfolgte bei hämodynamischer Instabilität oder um das jeweilige Therapieziel laut Algorithmus zu überprüfen, eine weitere Messung. Das Volumen- und Katecholaminmanagement richtet sich nach dem in 3.7 erwähnten Hydrierungsalgorithmus. In der Kontrollgruppe hingegen behandelte der geblindete Arzt nach den Standardparametern und ärztlichem Ermessen und ein anderer, den Patienten nicht therapierender Arzt führte nach Ankunft des Patienten und danach alle acht Stunden die transpulmonale Thermodilution durch. Es galten dieselben Therapieoptionen wie intraoperativ und es wurden auch hier die bereits in 3.7 beschriebenen Therapien und alle relevanten Ereignisse in einem intensivmedizinischen Patientenprotokoll notiert. Auch die aktuelle Medikation, die der Patient auf der Intensivstation erhielt, wurde vermerkt.

3.9 Retentionsparameter

Präoperativ, postoperativ und am ersten, zweiten, dritten und siebten postoperativen Tag wurde der Kreatininwert des Patienten ermittelt. Dieser wurde im Serum des Patienten mit dem enzymatischen „Creatinin PAP®“-Test bestimmt. Daraus konnte dann die jeweilige glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des Patienten nach der MDRD-Formel (Modification of Diet Renal Disease) abgeschätzt werden.

$$\begin{aligned} GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} \\ &= 186 \times (SCr/0,95)^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \\ &\times (1,21 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe}) \end{aligned}$$

Das Alter wird in Jahren und das Serumkreatinin (SCr) in mg/dl angegeben. Außerdem wurde die Urinausscheidung des Patienten zwischen den einzelnen

Messungen und auch am Tag 0, 1, 2 und 3 postoperativ auf der Intensivstation schriftlich festgehalten.

3.10 AKI nach RIFLE-Kriterien

Ein akutes Nierenversagen wurde mit Hilfe der RIFLE-Kriterien in seine Schweregrade eingeteilt. (siehe 1.1.1) Besonderes Gewicht hatten dabei die RIFLE-Stufen 4 und 5, da hier eine Dialysetherapie des Patienten nötig war.

3.11 Postoperative Komplikationen

Um die postoperativen Komplikationen zu protokollieren, wurde ein Fragebogen entwickelt, mit dessen Hilfe der zeitliche Rahmen des Krankenhausaufenthalts erfragt und dokumentiert wurde: Wie lange war der Patient insgesamt im Krankenhaus, wurde der Intensivstationsaufenthalt verkürzt oder verlängert und wenn ja, warum? Wenn der Patient bereits auf die Normalstation verlegt wurde, war es wichtig zu ermitteln, ob eine Rückverlegung auf die Intensivstation erforderlich war, der genaue Grund und die Länge des Aufenthalts. Selten war eine erneute Operation wegen Komplikationen notwendig. Darüber hinaus wurden postoperative Komplikationen detailliert dokumentiert. Weitere Items waren eine mögliche Nachbeatmungsdauer oder eine Reintubation des Patienten auf Grund respiratorischer Insuffizienz oder Kreislaufversagen. Um die postoperative Mortalität berechnen zu können, wurde in Todesfällen die Todesursache und das Todesdatum protokolliert.

3.12 Risikoprofil der Patienten

Damit das persönliche Risikoprofil eines Patienten besser beurteilt werden konnte, wurden gesondert die aktuelle Diagnose, relevante Vorerkrankungen und die Medikamentenanamnese berücksichtigt. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf Erkrankungen, die Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben, wie z.B. Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und auf vorbestehenden Nierenerkrankungen, wie chronische Niereninsuffizienz. Nephrotoxische Substanzen, wie es Kontrastmittel, Aminoglykoside, Nicht-steroidale Antiphlogistika und Diuretika darstellen, wurden vermerkt.

Auch Erkrankungen mit Einfluss auf die Thermodilutionsmessungen, wie z.B. Arrhythmien, Herzinsuffizienz und eine KHK, wurden erfasst. Zusätzlich wurde das Alter des Patienten, die Art der Operation, die Operations- und Beatmungsdauer dokumentiert, ebenso die Gesamtmenge an verabreichten Katecholaminen und Vasopressoren. Hier wurde zwischen intraoperativ und im weiteren Verlauf auf der Intensivstation applizierter Menge unterschieden.

3.13 Fallzahlplanung

Da es bis dato nach Kenntnisstand der Arbeitsgruppe noch keine Daten gab, in denen eine eventuelle Verbesserung des renalen Outcome von Patienten nach größeren bauchchirurgischen Eingriffen mit Hilfe eines zielgerichteten erweiterten hämodynamischen Monitorings beschrieben wurde, wurden 44 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und 2009 in der chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU München operiert wurden, auf eine AKI hin untersucht. Die Inzidenz für AKI in dieser Gruppe lag bei 25 %, der durchschnittliche maximale Kreatininanstieg nach Operation bei 0,24 mg/dl (\pm 0,32 mg/dl). Ohne vorherige Studien war es unmöglich, eine Erniedrigung der Inzidenz von AKI durch zielgerichtetes hämodynamisches Monitoring vorherzusagen. Deswegen wurde eine relative Reduktion im maximalen Kreatininanstieg um 40 % angenommen. Damit würde im t-Test ein absoluter Unterschied des maximalen Kreatininanstiegs von 0,096 mg/dl erwartet werden. Mit einer Standardabweichung von 0,32 mg/dl, einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 %, einer Power von 80 % und einem doppelseitigen Test, wurden jeweils 90 Patienten pro Gruppe benötigt, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ermitteln zu können.

3.14 Auswertung

3.14.1 Endpunkte der Studie

Primäre Endpunkte waren die maximale Änderung des SCr, der Verlauf der GFR, das Auftreten von AKI nach den RIFLE-Kriterien (siehe 1.1.1) und die Notwendigkeit einer Dialysetherapie innerhalb von drei Tagen. Diese primären Endpunkte werden in dieser Dissertation genauer betrachtet. Als sekundäre Endpunkte galten die Gesamtmenge an verabreichten Katecholaminen bzw. Vasopressoren und

postoperative Komplikationen. Hier sind vor allem pulmonale Komplikationen wie zum Beispiel das Auftreten eines Lungenödems oder Reintubation, aber auch die Anastomoseninsuffizienz-Rate und das Krankheitsbild Sepsis zu erwähnen. Mit der Auswertung des sekundären Endpunkts „postoperative Komplikation“ befasst sich ein weiterer Doktorand der Arbeitsgruppe (Simeon David Steiner).

3.14.2 Statistische Analyse

Die Auswertung für diese Dissertation erfolgte nach ungefähr der Hälfte der Studienzeit, so dass davon ausgegangen werden kann, dass bei manchen festgestellten Unterschieden aufgrund der zu geringen Stichprobenlänge noch keine Signifikanz, sondern nur ein Trend zu erkennen ist und auf die endgültige Auswertung verwiesen werden muss. Diese Dissertation befasst sich mit den primären Endpunkten der Studie, die sekundären Endpunkte sind Gegenstand einer weiteren Dissertation (Autor: Simeon David Steiner, wie bereits in 3.14.1 beschrieben) und werden hier nur kurz angerissen.

Die statistische Analyse der gesammelten Daten erfolgte mit Hilfe von SPSS (Version 15.0, IBM Deutschland GmbH, IBM-Allee 1, 71139 Ehningen). Für den Vergleich von qualitativen, dichotomen Merkmalen, wie zum Beispiel Geschlecht der Patienten, Komplikationsart und Vorerkrankungen wurde der Vierfeldertest (Chi²-Test) verwendet. Dieser kam auch bei dem Vergleich der Inzidenz von AKI nach den RIFLE-Kriterien zum Einsatz. Im Gegensatz dazu kam bei quantitativen Merkmalen, wie Serumkreatininwerten, Alter der Patienten und Operationsdauer der Man-Whitney-U Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung.

Als statistisch signifikant galt ein Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % ($p \leq 0,05$).

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangssituation

N = 115 Patienten erfüllten im Untersuchungszeitraum die Einschlusskriterien und wurden somit zunächst in die Studie aufgenommen. Davon wurden n = 17 Patienten aus unterschiedlichen Gründen wieder aus der Studie ausgeschlossen. Acht der ausgeschlossenen Patienten waren in Gruppe P (PiCCO₂® kontrolliertes Volumen- und Katecholaminmanagement), die übrigen neun Patienten wurden in der Gruppe C (Kontrollgruppe) behandelt.

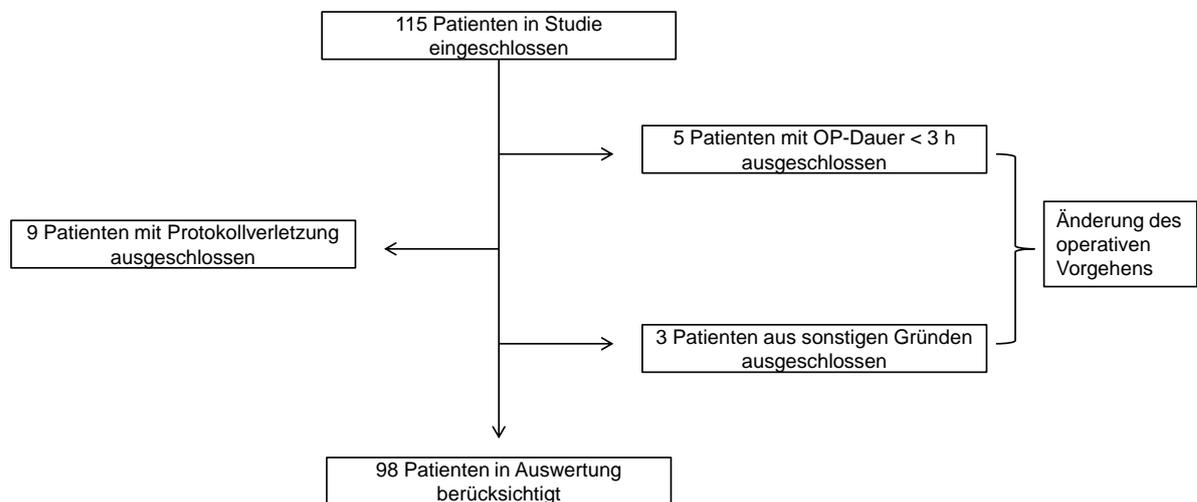


Abbildung 15 Flowchart ausgeschlossene Patienten

Die Abbildung 15 zeigt, dass neun Patienten aufgrund einer Protokollverletzung ausgeschlossen wurden. Dreimal wurde wegen einer insuffizienten Kreislaufsituation und einmal wegen eines deliranten Zustands entgegen des Algorithmus Volumen substituiert. Drei weitere Patienten wurden entblindet. Bei einer Patientin kam es wegen einer schweren Nachblutung zu einer Entblindung, bei den zwei anderen Patienten sank der PCHI jeweils unter den kritischen Wert von 1,5 l/min/m². Bei zwei Protokollverletzungen konnte der Grund nicht eruiert werden. Wenn sich intraoperativ ein neues Bild des Patienten ergab und dadurch die zuvor geplante Operation nicht durchgeführt werden konnte, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Gründe hierfür waren zum einen eine verkürzte OP-Zeit von < 3h aufgrund einer Peritonealkarzinose oder einer hochgradigen Leberzirrhose, aber auch die

Durchführung einer nicht standardisierten OP. Die Datenanalyse wurde dementsprechend mit den Daten von N = 98 Patienten vorgenommen.

4.2 Patientenkollektiv

Von den 98 ausgewerteten Patienten wurden 50 Patienten konventionell therapiert (Gruppe C), in Gruppe P demnach 48 nach den Werten des erweiterten hämodynamischen Monitoring.

Wie der Abbildung 16 zu entnehmen ist, wurden in beiden Gruppen bei den Patienten große bauchchirurgische Eingriffe durchgeführt. Bei 76 % (n/N = 38/50) der Patienten in der Kontrollgruppe wurde am Ösophagus operiert. 18 % (n/N = 9/50) erhielten eine pyloruserhaltende Pankreaektomie oder eine Resektion nach Kausch-Whipple, dabei werden neben dem Pankreaskopf und dem Duodenum zusätzlich die Gallenblase und das Magenantrum, sowie regionäre Lymphknoten reseziert. 6 % (n/N = 3/50) der restlichen Operationen passten nicht in diese Klassifikation. Zum Vergleich wurde in Gruppe P bei 70,8 % (n/N = 34/48) der Patienten eine Operation am Ösophagus durchgeführt, 27,1 % (n/N = 13/48) erhielten eine Whipple-OP und 2,1 % (n/N = 1/48) der Operationen entfiel auf die Kategorie „Sonstige“ (siehe Abbildung 16).

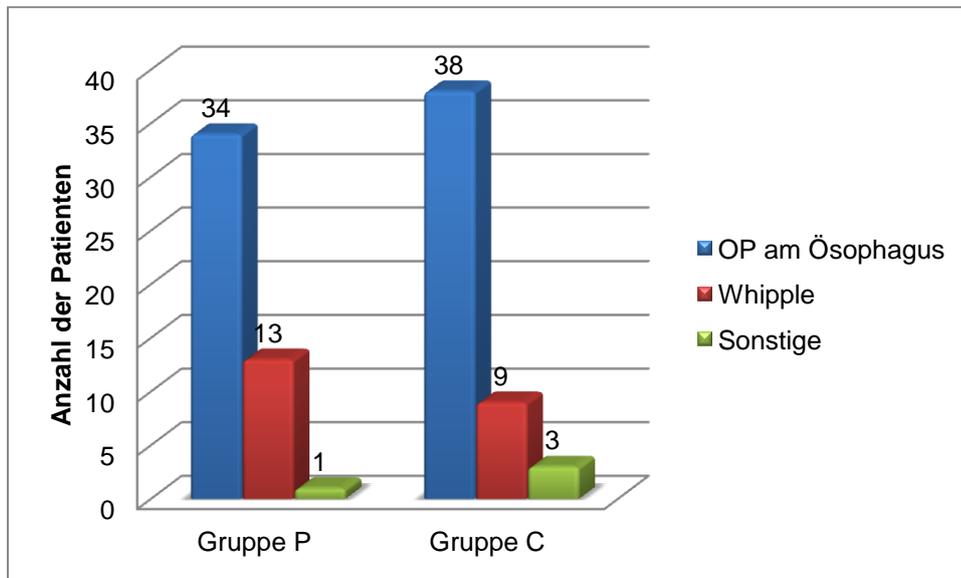


Abbildung 16 Verteilung der Operationsart in beiden Gruppen

4.3 Vergleichbarkeit der beiden Gruppen

	Gruppe C (n = 50)	Gruppe P (n = 48)	p-Wert
Alter	63,76 ± 11,268	67,88 ± 10,911	0,079
Männliches Geschlecht	42 (84,0%)	34 (70,8%)	0,149
Gewicht in kg	79,92 ± 14,245	75,417 ± 14,989	
OP-Zeit in min	280,72 ± 95,790	273,52 ± 83,366	0,826
Operationsart: Whipple	9 (18,0%)	13 (27,1%)	0,385
Ösophagus	38 (76,0%)	34 (70,8%)	
Rest	3 (6,0%)	1 (2,1%)	
Baseline-Kreatinin	0,896 ± 0,2962	0,963 ± 0,2734	0,103
Baseline-GFR	90,9 ± 30,0626	77,988 ± 22,3786	< 0,05
Diabetes mellitus	9 (18,0%)	12 (25,0%)	0,465
Arterieller Hypertonus	21 (42,0%)	31 (64,6%)	< 0,05
Chronisches Nierenversagen (CRF)	1 (2,0%)	5 (10,4%)	0,108
Akutes Nierenversagen (AKI)	1 (2,0%)	0 (0%)	1,000
Koronare Herzerkrankung (KHK)	6 (12,0%)	10 (20,8%)	0,282
Herzinsuffizienz	3 (6,0%)	5 (10,4%)	0,482
Arrhythmien	1 (2,0%)	6 (12,5%)	0,057
Herzklappenerkrankungen	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,610

Tabelle 4 Vergleichbarkeit der beiden Gruppen, Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (prozentualer Anteil)

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, zeigten sich mit Ausnahme der Inzidenz des arteriellen Hypertonus und der Baseline-GFR keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden randomisierten Gruppen.

4.4 Primäre Endpunkte

4.4.1 Kreatinin-Verlauf

Um das renale Outcome der Patienten beurteilen zu können, wurde bei allen Patienten präoperativ, sowie am OP-Tag, am ersten bis dritten und am siebten Tag postoperativ der Kreatininwert im Blut der Patienten bestimmt. Diese Werte lagen bei allen 98 Patienten vor.

Als Δ Krea max. wird der maximale Kreatininanstieg innerhalb von 72 Stunden bezeichnet. Diese maximale Kreatinin-Differenz zum Ausgangswert (präoperativer Wert) der Patienten innerhalb dieses Zeitraums ist in Abbildung 17 dargestellt:

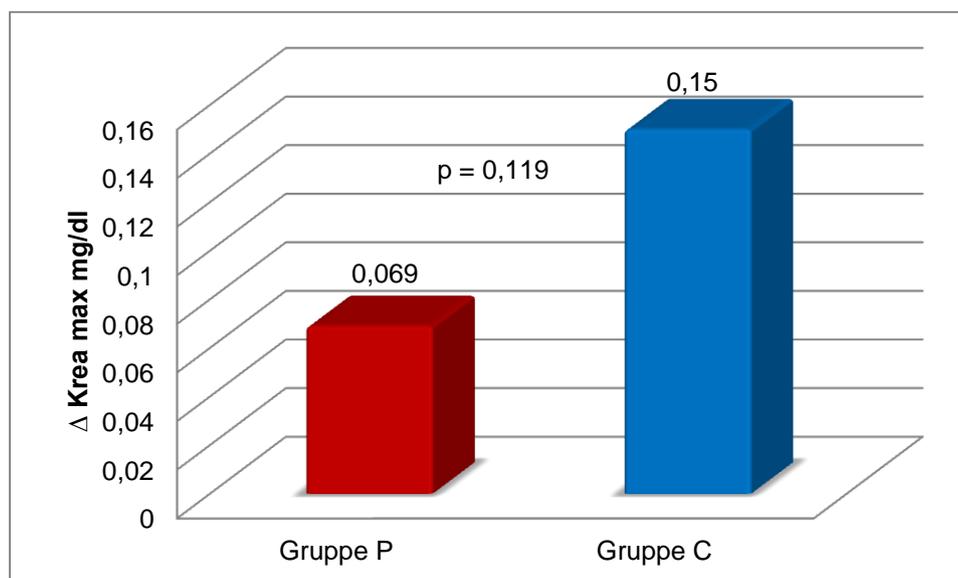


Abbildung 17 Δ Kreatinin maximal in mg/dl im Vergleich in beiden Gruppen, angegeben ist die Signifikanz im Bezug auf den präoperativen Wert

In Gruppe C steigt das Kreatinin um maximal $0,15 \pm 0,34$ mg/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung) an. Im Vergleich dazu liegt diese Differenz in Gruppe P bei $0,069 \pm 0,33$ mg/dl. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist hierbei nicht statistisch signifikant ($p = 0,119$).

Der Verlauf des Kreatinins wird in Abbildung 18 illustriert:

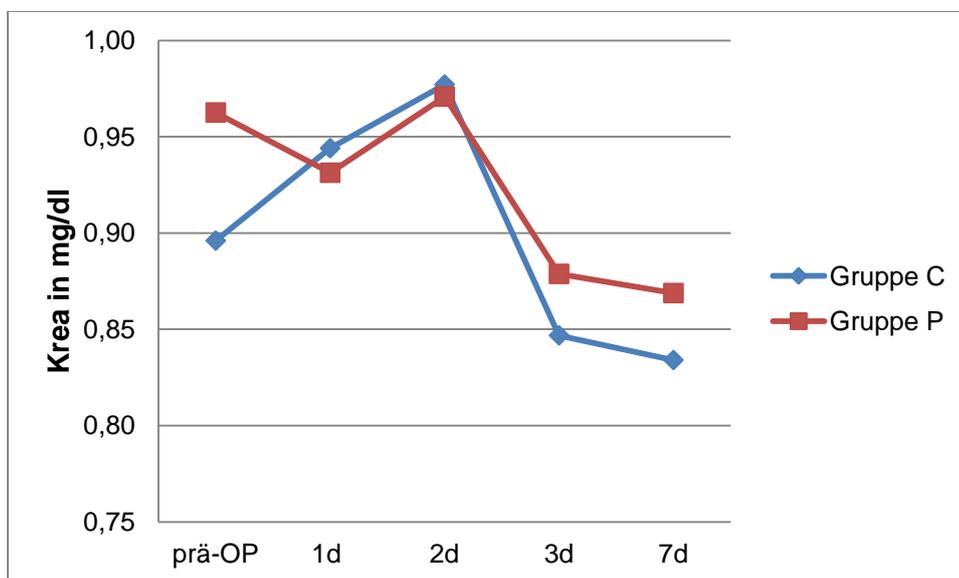


Abbildung 18 Kreatinin-Verlauf in mg/dl präoperativ, 1.-3. Tag und 7. Tag postoperativ

In Abbildung 18 ist deskriptiv erkennbar, dass die Patienten in Gruppe P ein höheres Baseline-Kreatinin ($0,96 \pm 0,27$) aufweisen als die Patienten der Gruppe C ($0,90 \pm 0,30$). Statistisch signifikant ist dieser Unterschied allerdings nicht (siehe Tabelle 4). In Gruppe P fällt der Kreatinin-Wert am ersten postoperativen Tag ($0,93 \pm 0,28$), in der Kontrollgruppe dagegen steigt er direkt an ($0,94 \pm 0,35$). Im Gegensatz dazu verlaufen die Kurven am zweiten und dritten Tag nahezu parallel. Am siebten Tag fällt das Kreatinin sowohl in Gruppe C ($0,83 \pm 0,41$), als auch in Gruppe P ($0,87 \pm 0,35$) unter den Ausgangswert. Auch hier zeigen sich keine statistisch bedeutsamen Gruppenunterschiede.

Wenn man sich nun die Differenzen der einzelnen Werte zum präoperativen Wert deskriptiv genauer anschaut, steigt in der Kontrollgruppe das Kreatinin mehr als in der anderen Gruppe. Dies ist am ersten (Gruppe C: $0,05 \pm 0,18$; Gruppe P: $-0,03 \pm 0,17$) und zweiten (Gruppe C: $0,08 \pm 0,36$; Gruppe P: $0,01 \pm 0,31$) postoperativen Tag am deutlichsten. Am siebten Tag ist das Kreatinin in der Interventionsgruppe stärker gefallen (Gruppe C: $-0,06 \pm 0,20$; Gruppe P: $-0,09 \pm 0,25$). Auch hier ist kein Gruppenunterschied statistisch signifikant (siehe Abbildung 19).

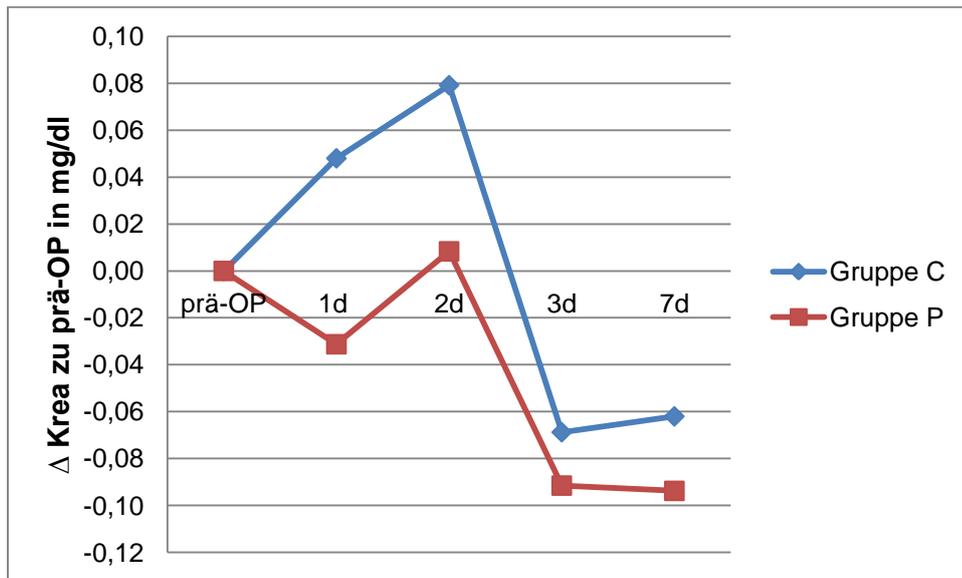


Abbildung 19 Kreatinindifferenz in mg/dl, Vergleich mit präoperativem Kreatininwert im Verlauf

4.4.2 Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die GFR wurde mit Hilfe der MDRD-Formel berechnet (siehe 3.9). Die Einheit ist ml/min. Ihr Verlauf ist in Abbildung 20 aufgeführt:

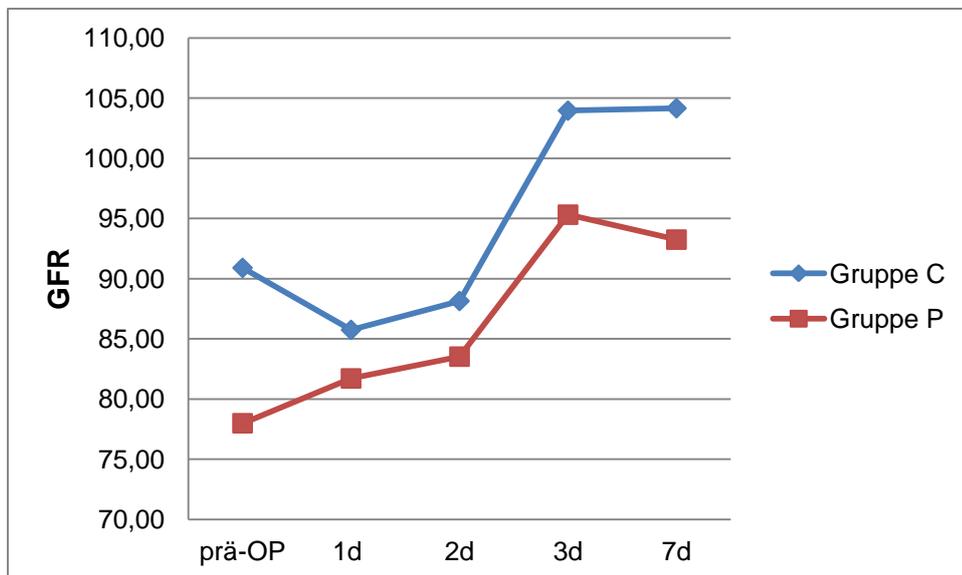


Abbildung 20 GFR-Verlauf präoperativ bis zum siebten postoperativen Tag

In Gruppe C fällt die GFR am ersten und zweiten postoperativen Tag unter das Ausgangsniveau (prä-OP: $90,90 \pm 30,06$; 1d: $85,75 \pm 26,77$; 2d: $88,14 \pm 30,68$), dies

ist bei Gruppe P nicht der Fall (prä-OP: $77,99 \pm 22,38$; 1d: $81,71 \pm 25,37$; 2d: $83,52 \pm 31,45$), hier steigt die GFR im Verlauf direkt an (siehe Abbildung 20). Bei ihr ist zu jedem Zeitpunkt die GFR besser als der Ausgangswert. In beiden Gruppen wird am dritten (Gruppe C: $103,92 \pm 36,69$; Gruppe P: $95,32 \pm 36,78$) und auch am siebten Tag nach der OP (Gruppe C: $104,16 \pm 37,43$; Gruppe P: $93,24 \pm 36,57$) eine höhere GFR erreicht als der Basiswert. Außerdem lässt sich erkennen, dass die GFR in Gruppe P ein niedrigeres Ausgangsniveau hat. Mit einem $p < 0,05$ ist dieses Ergebnis statistisch signifikant (siehe Tabelle 4). Alle anderen deskriptiv gesehenen Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Betrachtet man nun die GFR-Differenz, lässt sich dieser Trend besser verdeutlichen.

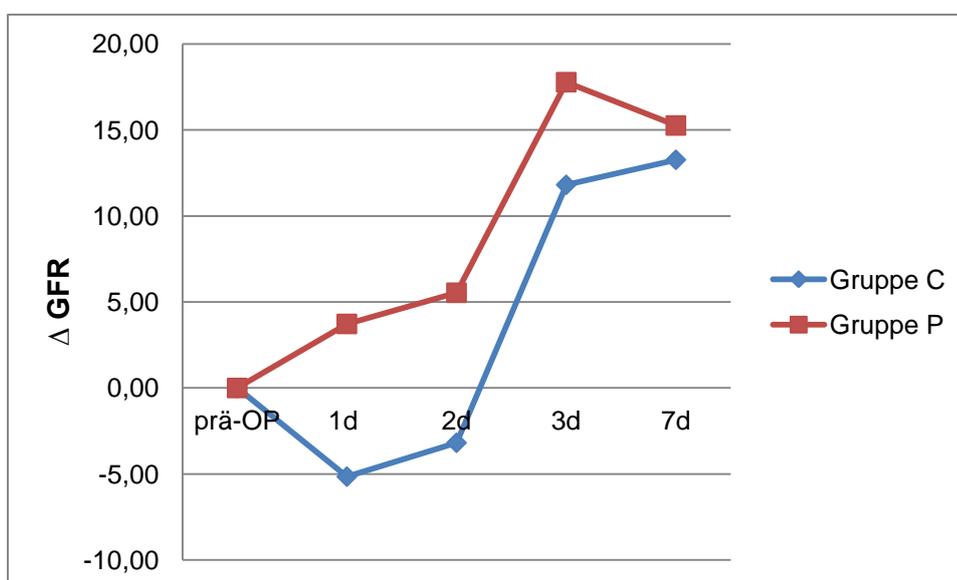


Abbildung 21 GFR-Differenz, Vergleich zum präoperativen Wert im Verlauf

Die Abbildung 21 zeigt, dass sich die GFR-Differenz in Gruppe P direkt postoperativ in den positiven Bereich ($3,72 \pm 15,90$) entwickelt, in Gruppe C dagegen fällt sie am ersten Tag nach der Operation sogar unter den Basiswert ($-5,15 \pm 19,80$). Zusätzlich ist auch die Differenz am dritten und siebten Tag in Gruppe P (3d: $17,77 \pm 25,89$; 7d: $15,26 \pm 25,00$) höher als in Gruppe C (3d: $11,81 \pm 23,61$; 7d: $13,26 \pm 23,96$).

Differenziert man hier noch genauer, in dem man aus den niedrigsten GFR-Werten der Patienten im Verlauf mit dem dazugehörigen präoperativen Wert die maximale GFR-Differenz errechnet, erkennt man folgendes:

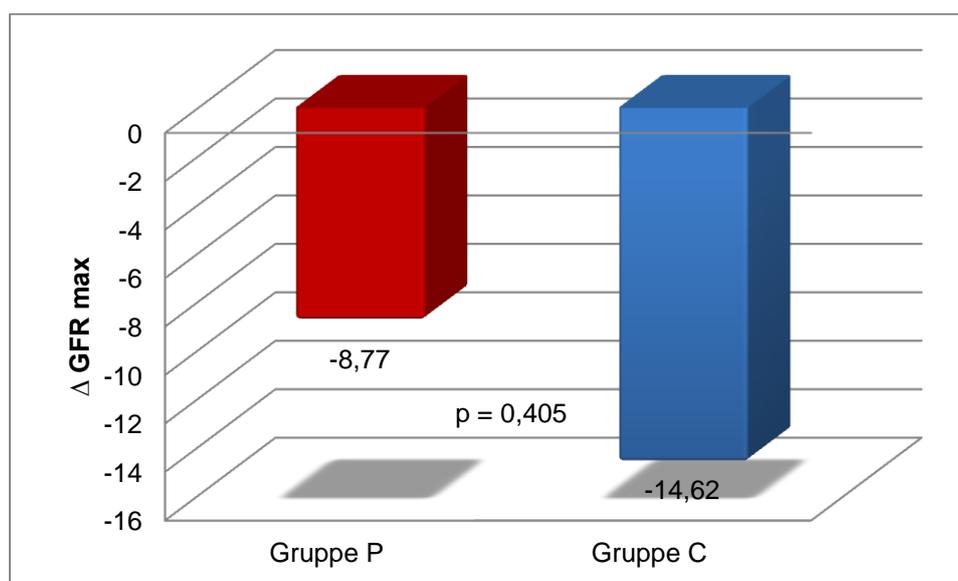


Abbildung 22 Δ GFR: Maximale GFR-Differenz im Vergleich zum präoperativen Wert

Wenngleich deskriptiv Gruppenunterschiede in der maximalen GFR-Differenz erkennbar sind, werden diese in einem statistischen Gruppenvergleich nicht signifikant. (Gruppe C: $-14,62 \pm 22,00$; Gruppe P: $-8,77 \pm 12,15$; $p = 0,405$).

4.4.3 Inzidenz der RIFLE-Kriterien

Um die Inzidenz eines akuten Nierenversagens (AKI) validieren zu können, wurden die RIFLE-Kriterien angewandt (siehe auch 1.1.1). Wie viele Patienten in beiden Gruppen überhaupt an einer AKI erkrankten, verdeutlicht die untenstehende Grafik (siehe Abbildung 23). Die ersten beiden Grafiken (Abbildung 23 und Abbildung 24) zeigen das Auftreten von RIFLE-Kriterien ohne Berücksichtigung der Urinausscheidung (UO) der Patienten. In Abbildung 23 wird deutlich, dass in Gruppe P deskriptiv weniger Patienten an einem akuten Nierenversagen erkranken als in Gruppe C. Die Inzidenz von AKI liegt in Gruppe P bei 18,8 % ($n/N = 9/48$), in Gruppe C höher bei 28 % ($n/N = 14/50$). Der Gruppenunterschied wird mit einem p-Wert von 0,2 nicht signifikant, die Odds ratio (OR) liegt hier bei 0,67 (95 %-Konfidenzintervall [KI] = 0,26-1,74). Hierbei wird untersucht, ob die Patienten überhaupt ein Kriterium nach RIFLE erfüllen und nicht auf den Schweregrad der Erkrankung geachtet.

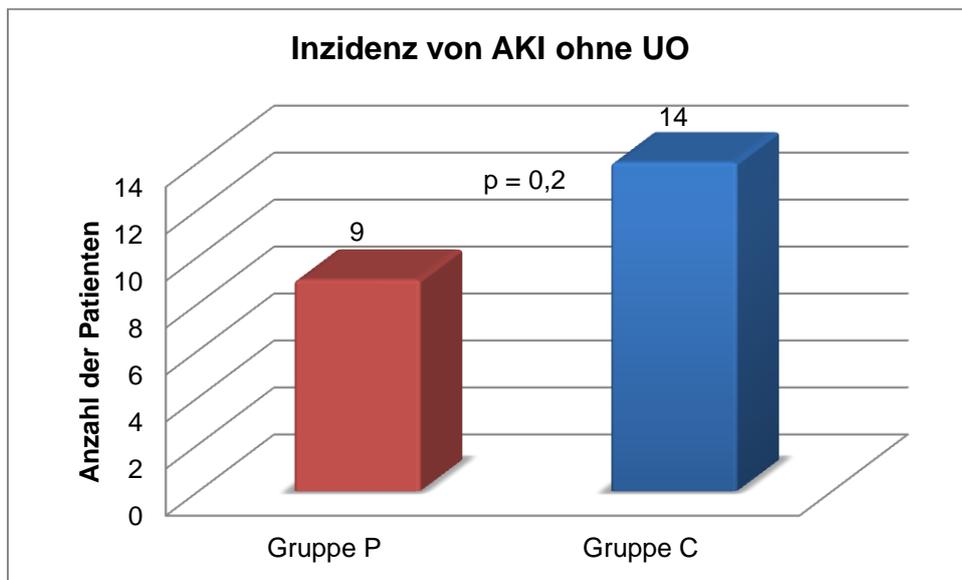


Abbildung 23 Inzidenz von AKI ohne Berücksichtigung der UO

Schlüsselt man nun die Patienten mit einer AKI in die fünf unterschiedlichen Stadien auf, ergibt sich folgendes Bild (siehe Abbildung 24):

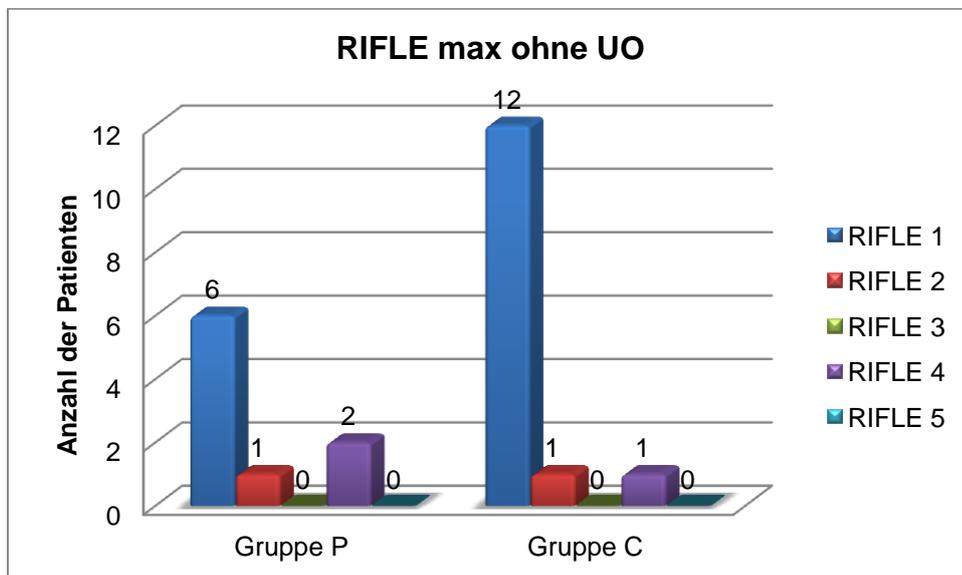


Abbildung 24 Maximale RIFLE-Einteilung im Vergleich zwischen den beiden Gruppen ohne Berücksichtigung der UO

Vor allem in der ersten RIFLE-Kategorie ist ein deutlicher Unterschied zu erkennen. In der Kontrollgruppe sind doppelt so viele Patienten am Stadium 1 erkrankt (24 %, $n/N = 12/50$), also in der Risikogruppe ein akutes Nierenversagen mit terminaler Niereninsuffizienz zu entwickeln.

Wenn man die Urinausscheidung der Patienten in der Auswertung berücksichtigt, ergibt sich ein völlig anderes Bild (siehe Abbildung 25):

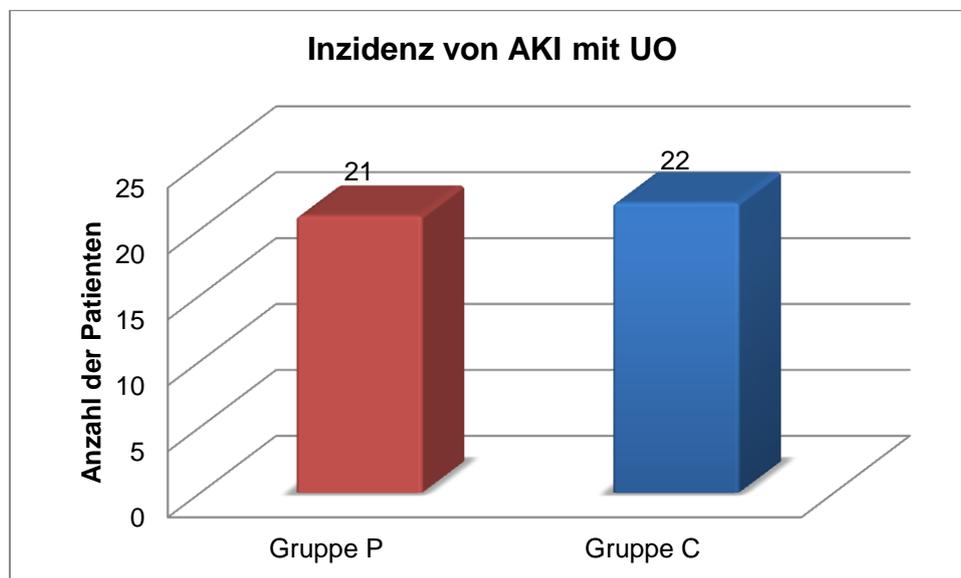


Abbildung 25 Inzidenz von AKI unter Berücksichtigung von UO

Man erkennt, dass in beiden Gruppen eine fast identische Anzahl an Patienten nach den RIFLE-Kriterien an einer AKI erkrankt ist, wenn man die Urinausscheidung mit berücksichtigt (Gruppe C 44 % [n/N = 22/50], Gruppe P 43,8 % [n/N = 21/48]). Zusätzlich schnell die Anzahl der Erkrankten in beiden Gruppen in die Höhe.

Dieses Bild bestätigt sich auch, wenn man die Patienten, die an einer AKI erkrankt sind, in den fünf Stufen nach RIFLE klassifiziert:

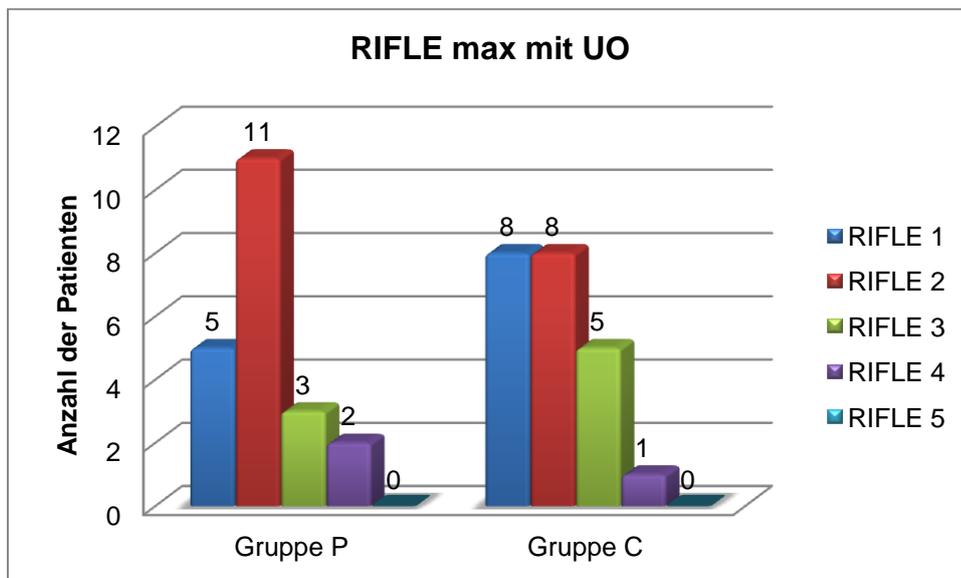


Abbildung 26 Maximale RIFLE-Einteilung im Vergleich zwischen den beiden Gruppen unter Berücksichtigung von UO

4.4.4 Inzidenz zur Notwendigkeit einer Dialyse

Der letzte primäre Endpunkt der Studie ist das Auftreten einer Dialysepflicht bei den Patienten, auch gleich zu setzen mit den RIFLE-Stufen 4 und 5. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen (Gruppe C 2 % [n/N = 1/50], Gruppe P 4,2 % [n/N = 2/48]). In Gruppe P erkrankten zwei Patienten, in Gruppe C ein Patient.

4.5 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden postoperative Komplikationen festgelegt. Ob ein Patient einen komplikativen Verlauf hatte, verdeutlicht Abbildung 27:

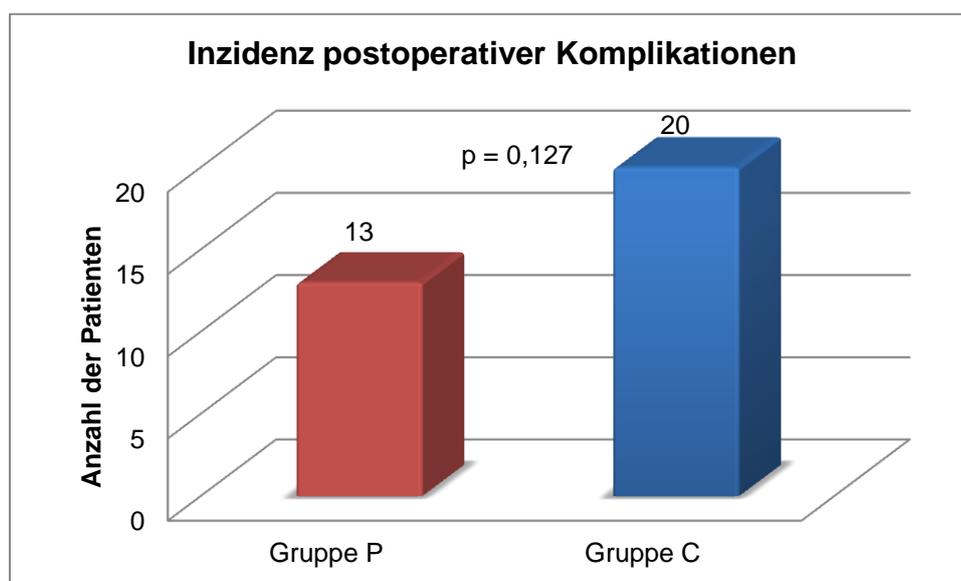


Abbildung 27 Inzidenz von einer oder mehreren postoperativer Komplikationen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen

Die deskriptiv erkennbaren Unterschiede im Vorliegen von einer oder mehrere postoperativen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen (Gruppe C: 40 %, $n/N = 20/50$; Gruppe P: 27 %, $n/N = 13/48$) werden in einem statistischen Gruppenvergleich nicht signifikant.

Im Folgenden soll nach der Art der Komplikation und ob der Patient einer erneuten Operation zugeführt werden musste, differenziert werden.

Postoperative Komplikation	Gruppe P	Gruppe C	p-Wert
Erneute OP	10 (20%)	8 (16%)	n.s.
Reintubation	6 (12,5%)	5 (10%)	n.s.
Pneumonie	2 (4,2%)	5 (10%)	n.s.
Sepsis	3 (6,2%)	3 (6%)	n.s.
Delir	0 (0%)	5 (10%)	< 0,05
Anastomoseninsuffizienz	0 (0%)	5 (10%)	< 0,05

Tabelle 5 Inzidenz postoperativer Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Art der Komplikation, absolute Zahl (Prozent)

Die genaue Auswertung und Interpretation des sekundären Endpunkts „postoperative Komplikation“ ist Teil einer anderen Doktorarbeit, die von Simeon David Steiner nach Beendigung der Studie verfasst werden wird.

4.6 Therapieunterschiede

In wie weit lassen sich jetzt in Gruppe P aufgrund des in 3.7 aufgeführten Algorithmus Unterschiede in der Therapie erkennen?

Zusammengefasst erhielten Patienten in beiden Gruppen eine ähnliche Menge an Kristalloiden, in Gruppe C wurden aber mehr Kolloide verabreicht als in Gruppe P. Das gleiche gilt für eine Differenzierung zwischen intraoperativer Flüssigkeitstherapie und dann postoperativ auf der Intensivstation. Hier wurden auch jeweils in der Kontrollgruppe mehr Volulyte 6 % ® infundiert als in der Gruppe P. Dabei ergaben sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten.

	Ringer OP	Volulyte OP	Ringer ICU	Volulyte ICU	Ringer gesamt	Volulyte gesamt
Gruppe C	2021,50 ± 1583,828	988,20 ± 1084,295	8827,50 ± 1754,716	768,00 ± 1199,224	10859,27 ± 2880,604	1815,83 ± 1920,414
Gruppe P	2603,54 ± 2210,194	672,92 ± 901,47	9071,91 ±2396,170	485,42 ± 901,297	11697,66 ± 3907,348	1182,98 ± 1707,696
p-Wert	0,184	0,172	0,751	0,078	0,500	0,121

Tabelle 6 Volumenbedarf in beiden Gruppen, (Mengenangabe in ml, Mittelwert ± Standardabweichung)

Insgesamt wurden in Gruppe P in jeder Kategorie mehr Blutprodukte transfundiert als in der Kontrollgruppe. In der administrierten Menge an FFPs ergab sich keine Signifikanz, allerdings wurden in der Gruppe P signifikant mehr EKs als in Gruppe C gegeben ($p < 0,05$).

	EKs OP	FFPs OP	EKs ICU	FFPs ICU	EKs gesamt	FFPs gesamt
Gruppe C	0,12 ± 0,521	0,08 ± 0,566	0,04 ± 0,198	0,12 ± 0,627	0,17 ± 0,559	0,21 ± 0,849
Gruppe P	0,33 ± 0,907	0,25 ± 0,978	0,25 ± 0,668	0,21 ± 0,771	0,60 ± 1,378	0,47 ± 1,640
p-Wert	0,100	0,290	0,063	0,383	< 0,05	0,435

Tabelle 7 Transfundierte Blutprodukte im Vergleich, (Mittelwert [Anzahl der EKs und FFPs] ± Standardabweichung)

Ähnlich verhält es sich mit der Katecholamin- und Vasopressortherapie. In Gruppe P wurde signifikant mehr Dobutamin verabreicht als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Im Gebrauch von Noradrenalin ergab sich kein statistisch bedeutsamer Unterschied.

	Dobutamin gesamt in mg	Noradrenalin gesamt in μg
Gruppe C	0,22 \pm 1,529	645,29 \pm 1209,569
Gruppe P	34,61 \pm 91,766	633,84 \pm 2078,325
p-Wert	< 0,001	0,185

Tabelle 8 Katecholamin- und Vasopressorbedarf im Vergleich, (Mittelwert \pm Standardabweichung)

4.7 Subgruppenanalyse

Wenn man nun Gruppen mit dem Unterscheidungsmerkmal an AKI erkrankt oder nicht bildet (Gruppe E: erkrankt, Gruppe \bar{E} : nicht erkrankt), lassen sich einige Unterschiede erkennen (siehe Tabelle 9). An AKI erkrankt bedeutet hier, dass ein RIFLE-Kriterium erfüllt ist. Nicht Erkrankte sind im Schnitt etwas älter und haben eine niedrigere GFR präoperativ. Im Merkmal Baseline-Kreatinin und Beatmungszeit gleichen sich beide Gruppen. Patienten in Gruppe \bar{E} wurden etwas kürzer operiert. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. In der applizierten Noradrenalinmenge, sowohl intraoperativ als auch gesamt, ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Patienten ohne AKI im Verlauf erhielten weniger Noradrenalin. Auch bei der verabreichten Dobutaminmenge lässt sich ein Trend sehen, allerdings bekommen hier nicht Erkrankte intraoperativ und im Gesamten mehr. Hier liegt kein signifikanter Unterschied vor.

Merkmal	Gruppe E	Gruppe Ë	p-Wert
Alter in Jahren	63,52 ± 12,38	66,47 ± 10,85	n.s.
Baseline - Krea in mg/dl	0,95 ± 0,45	0,92 ± 0,22	n.s.
Baseline - GFR	91,1 ± 38,2	82,57 ± 22,81	n.s.
OP - Dauer in min	289,52 ± 91,27	273,41 ± 89,27	n.s.
Nachbeatmungszeit in h	5,65 ± 16,57	5,54 ± 33,68	n.s.
Noradrenalin in µg intraoperativ	517,26 ± 565,37	213,99 ± 492,06	< 0,05
Noradrenalin in µg gesamt	775,52 ± 1340,21	597,39 ± 1787,21	< 0,05
Dobutamin in mg intraoperativ	1,86 ± 6,03	5,36 ± 19,51	n.s.
Dobutamin in mg gesamt	19,69 ± 91,11	16,48 ± 57,552	n.s.

Tabelle 9 Baseline-Charakteristika und Katecholaminbedarf in der Subgruppenanalyse, (Mittelwert ± Standardabweichung, n.s. nicht statistisch signifikant)

In Tabelle 10 sind für die Nierenfunktion der Patienten relevante Vorerkrankungen aufgelistet. Tendenziell leiden mehr an AKI erkrankte Patienten an einem Diabetes mellitus (Gruppe E 30,4 %, Gruppe Ë 18,7 %) und an einer Herzinsuffizienz (Gruppe E 15,4 %, Gruppe Ë 8 %). Statistisch signifikant ist der Unterschied in dem Merkmal „chronisches Nierenversagen“ (Gruppe E 17,4 %, Gruppe Ë 2,7 %, $p < 0,05$). In etwa gleich viele Patienten in beiden Gruppen erkrankten früher schon einmal an einer AKI und leiden an einem arteriellen Hypertonus.

Erkrankung	Gruppe E	Gruppe Ë	p-Wert
Diabetes mellitus Typ 2	7/23 (30,4%)	14/75 (18,7%)	n.s.
Arterieller Hypertonus	11/23 (47,8%)	41/75 (54,7%)	n.s.
Chronisches Nierenversagen	4/23 (17,4%)	2/75 (2,7%)	< 0,05
Vorherige AKI	0/23 (0%)	1/75 (1,3%)	n.s.
Herzinsuffizienz	2/23 (15,4%)	6/75 (8%)	n.s.

Tabelle 10 Vorerkrankungen in der Subgruppenanalyse, (Absolutzahlen n/N, Prozentangabe)

5 Diskussion

5.1 Vergleichbarkeit der beiden Gruppen

Um einen Vergleich der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe durchführen und eine Interpretation der Ergebnisse vornehmen zu können, müssen die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen übereinstimmen. Bezüglich der Vorerkrankung arterieller Hypertonus gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zu Lasten der Interventionsgruppe (Gruppe C: $n/N = 21/50$, 42 %; Gruppe P: $n/N = 31/48$, 64,6 %; $p = 0,028$). Diese Differenz könnte sich theoretisch auch in der Auswertung niederschlagen, allerdings ist im Merkmal koronare Herzerkrankung, eine Krankheit, die häufig durch arteriellen Hypertonus entsteht, kein signifikanter Unterschied zu finden. Auch haben die Patienten in Gruppe P eine statistisch signifikant schlechtere Baseline-GFR (Gruppe C: $90,90 \pm 30,06$; Gruppe P: $77,99 \pm 22,38$; $p = 0,047$), hier wiederum ist im Merkmal Kreatininausgangswert kein statistisch bedeutsamer Unterschied festzustellen. Aus diesem Grund kann im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ein Vergleich der zwei Patientenkollektive erfolgen. Dennoch muss betont werden, dass bei der endgültigen Auswertung mit voller Stichprobenlänge und bei einer Replikation der Studie auf vergleichbare Baseline-Charakteristika geachtet werden muss. Die hier nun folgende Diskussion und Interpretation der Ergebnisse wird im Bewusstsein dieses Punktes erfolgen.

5.2 Verlauf der Retentionsparameter

Es wurden zwei Parameter untersucht: das Serum-Kreatinin (SCr) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Deskriptiv gesehen, lassen sich Trends erkennen, aber es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Da hier die Zwischenauswertung der Studie betrachtet wurde, die mit einer Fallzahl von 98 Patienten noch keine ausreichende Power aufweist, muss hier auf die Endauswertung verwiesen werden, um eine endgültige Aussage machen zu können. Am ersten postoperativen Tag fällt das SCr in Gruppe P unter den Ausgangswert (prä-OP: $0,96 \pm 0,27$ mg/dl; 1d: $0,93 \pm 0,28$ mg/dl), in Gruppe C steigt es dagegen an (prä-OP: $0,90 \pm 0,30$ mg/dl; 1d: $0,94 \pm 0,35$ mg/dl). Allerdings steigt es am zweiten Tag auch in Gruppe P an ($0,97 \pm 0,42$ mg/dl). Über den dritten bis

siebten Tag fällt es in beiden Gruppen (Gruppe C: 7d: $0,83 \pm 0,41$ mg/dl; Gruppe P: 7d: $0,87 \pm 0,35$ mg/dl). Ein Trend in beiden Gruppen lässt sich am leichtesten in dem Kreatinindifferenz-Verlauf erkennen. Eine Woche nach Operation ist der Wert in beiden Gruppen gefallen, in Gruppe P aber im Vergleich zum Ausgangswert deutlicher ($-0,09 \pm 0,25$ mg/dl) als in Gruppe C ($-0,06 \pm 0,20$ mg/dl). Auch der maximal erreichte Kreatininanstieg über den Untersuchungszeitraum ist in der Interventionsgruppe ($0,069 \pm 0,33$ mg/dl) niedriger als in der Kontrollgruppe ($0,15 \pm 0,34$ mg/dl). Dieser Trend könnte einen positiven Effekt des erweiterten hämodynamischen Monitorings mit „goal-directed therapy“ (GDT) durch den PiCCO₂® vermuten lassen, allerdings ist wie bereits betont kein Ergebnis signifikant. Betrachtet man nun die GFR im Verlauf, erkennt man folgendes: am ersten Tag fällt sie in Gruppe C unter Ausgangsniveau (prä-OP: $90,90 \pm 30,06$; 1d: $85,75 \pm 26,77$), um über den zweiten, dritten und siebten Tag wieder anzusteigen (2d: $88,14 \pm 30,68$; 3d: $103,92 \pm 36,69$; 7d: $104,16 \pm 37,43$). In Gruppe P hingegen steigt sie direkt postoperativ kontinuierlich an und ist zu jedem Zeitpunkt besser als ihr Ausgangswert (prä-OP: $77,99 \pm 22,38$; 1d: $81,71 \pm 25,37$; 2d: $83,52 \pm 31,45$; 3d: $95,32 \pm 36,78$; 7d: $93,24 \pm 36,57$). Ein deutlicherer Zugewinn ist in der Interventionsgruppe festzustellen (siehe GFR-Differenz-Verlauf, Abbildung 21). Betrachtet man nun den maximalen Abfall der GFR, liegt dieser in Gruppe C bei $14,62 \pm 22,00$ Punkten, in Gruppe P dagegen nur bei $8,77 \pm 12,15$. Auch hier könnte die Ursache in dem durch das PiCCO₂®-Monitoring verbesserten Volumen- und Katecholaminmanagement liegen. Aber auch hier ist kein Ergebnis statistisch signifikant, es lässt sich allenfalls ein Trend erkennen.

5.3 Inzidenz von AKI und Einfluss auf die Dialysehäufigkeit

Ziel dieser Arbeit war es, die mögliche Prävention einer AKI durch eine GDT zu untersuchen. Dies wurde nach derzeitigem Wissensstand noch in keiner publizierten Studie bei Patienten nach bauchchirurgischen Eingriffen erforscht.

Ein akutes Nierenversagen wurde hierbei über die RIFLE-Kriterien (siehe 1.1.1) definiert, die derzeit aktuellste Definition. Dabei sind Stadium eins bis drei Stufen mit unterschiedlichem Risiko zum Entwickeln einer terminalen Niereninsuffizienz. In Kategorie vier und fünf sind die Patienten bereits dialysepflichtig. Hierbei wird nur die

Einordnung in die RIFLE-Kriterien ohne Berücksichtigung der Urinausscheidung der Patienten betrachtet, da die Berechnung der Urinausscheidung ein unzuverlässiger Parameter ist und von der Genauigkeit der Dokumentation abhängt. Zusätzlich ist sie erst bei sehr geringer Urinausscheidung bzw. einem anurischen Nierenversagen wirklich valide (Bellomo et al., 2004). Obwohl kein signifikanter Unterschied ($p = 0,2$) erreicht wird, ist deskriptiv ein Trend erkennbar. Mehr Patienten in der Kontrollgruppe als in Gruppe P erkrankten an einem postoperativen akuten Nierenversagen, der größte Unterschied ist hierbei aber in der niedrigsten Stufe (RIFLE 1) zu finden. Hier erkrankten deskriptiv doppelt so viele Patienten. Die Inzidenz für eine AKI liegt in Gruppe P bei 18,8 % ($n/N = 9/48$), in der Kontrollgruppe dagegen bei 28 % ($n/N = 14/50$). Eine GDT mit dem PiCCO₂® könnte sich also als Benefit für Patienten mit größeren bauchchirurgischen Eingriffen im Bezug auf das Ausbilden einer AKI erweisen. Allerdings muss hier einschränkend gesagt werden, dass der Unterschied vor allem in der Kategorie mit dem niedrigsten Risiko ein akutes Nierenversagen zu entwickeln, am deutlichsten ist und keine Signifikanz erreicht werden kann. Auch hier liegt dies am wahrscheinlichsten an der zu kleinen Stichprobenlänge, so dass auf die Gesamtauswertung aller 180 Patienten verwiesen wird, um validere Aussagen treffen zu können.

Einen Einfluss auf den sekundären Endpunkt Dialysehäufigkeit scheint das Monitoring durch den PiCCO₂® nicht zu haben. In beiden Gruppen benötigten jeweils genau zwei Patienten eine Nierenersatztherapie.

Insgesamt kann zu diesem Zeitpunkt wegen der mangelnden Power der Studie bzw. der zu geringen Fallzahl nur gesagt werden, dass ein erweitertes hämodynamisches Monitoring keinen negativen Einfluss auf das renale Outcome der Patienten hat. Somit kann die dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie fortgeführt werden. Bezüglich eines Benefit des erweiterten hämodynamischen Monitoring auf das renale Outcome muss auf die Endauswertung aller 180 Patienten gewartet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich allenfalls ein leichter Trend in diese Richtung ausmachen.

Im weiteren Verlauf soll nun eine mögliche Prävention von AKI durch eine GDT mit Hilfe des PiCCO₂® diskutiert und die Ergebnisse der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie in die bisherige Datenlage eingeordnet werden.

5.4 Prävention der AKI durch erweitertes hämodynamisches Monitoring

5.4.1 Einordnung der Ergebnisse in Bezug auf AKI in die bisherige Datenlage

2009 und 2012 wurden zwei große Metaanalysen (Brienza et al., 2009, Prowle et al., 2012) veröffentlicht, die unterschiedliche Studien, die in der jeweiligen Interventionsgruppe eine „goal-directed therapy“ (GDT) als Grundlage hatten, im Bezug auf das renale Outcome der Patienten untersuchten. Die in diese Metaanalysen eingeschlossenen Studien hatten alle unterschiedliche primäre Endpunkte, keine der Studien untersuchte direkt wie in dieser der Dissertation vorliegenden Studie als primären Endpunkt das renale Outcome der Patienten. Allerdings erfassten viele die Retentionsparameter der Patienten und bezogen AKI als postoperative Komplikation mit ein, so dass diese Daten ausgewertet werden konnten. Als Einschränkung der Vergleichbarkeit dieser Studien in Bezug auf das renale Outcome der Patienten ist hier zu sehen, dass unterschiedliche Definitionen von AKI verwendet wurden. Zusätzlich sind nicht nur Patienten bei bauchchirurgischen Eingriffen, sondern bei einer Vielzahl an anderen Operationen beobachtet und verschiedene erweiterte hämodynamische Monitoring-Verfahren verwendet worden.

2009 wurde die erste Metaanalyse von Brienza et al. zu dieser Thematik veröffentlicht (Brienza et al., 2009). 20 Studien wurden analysiert (Berlauk et al., 1991, Bonazzi et al., 2002, Boyd et al., 1993, Chytra et al., 2007, Donati et al., 2007, Fleming et al., 1992, Gan et al., 2002, Kapoor et al., 2008, Lobo et al., 2000, McKendry et al., 2004, Noblett et al., 2006, Pearse et al., 2005, Polonen et al., 2000, Sandham et al., 2003, Shoemaker et al., 1988, Valentine et al., 1998, Wakeling et al., 2005, Wilson et al., 1999, Ziegler et al., 1997). Es galten hier folgende Einschlusskriterien:

- Randomisiert-kontrollierte Studien, die den Effekt von perioperativer GDT auf die Mortalität oder Morbidität der Patienten untersuchten
- Definition von GDT: Perioperative Optimierung von hämodynamischen Parametern durch Volumen- oder Katecholamintherapie
- Unterschiede im Studienprotokoll in den jeweilig untersuchten Gruppen
- Alter über 18 Jahre
- Homogene Studienpopulation
- Aufzeichnung der verwendeten Definition und Inzidenz von AKI als postoperative Komplikation

Alle 20 Studien wiesen eine Studienpopulation auf, die aus Erwachsenen bestand und die entweder elektiv oder als Notfall operiert wurden. Insgesamt wurden 4220 Patienten untersucht. Alle Studien wurden zwischen 1991 und 2008 in den USA, Europa, Kanada, Brasilien oder Indien durchgeführt. In der Metaanalyse wurde genau aufgeschlüsselt, wie lange welches erweiterte hämodynamische Monitoring mit welchen Zielparametern durchgeführt wurde, mit welchen Therapieoptionen diese erreicht wurden und wie AKI definiert wurde. Dabei ergab sich ein sehr heterogenes Bild von unterschiedlichen Definitionen von AKI.

Wenn nicht nach einer spezifischen Definition von AKI differenziert wurde, und somit alle 20 Studien ausgewertet wurden, lag die Inzidenz von AKI in der „Treatment-Gruppe“ bei 5,4 % (n/N = 115/2117), in der Kontrollgruppe bei 8,3 % (n/N = 175/2103). Es ergab sich eine „gepoolte“ OR von 0,64 (95 %-KI = 0,50-0,93), so dass davon ausgegangen werden kann, dass durch eine hämodynamische „Optimierung“ ein Benefit für das renale Outcome der Patienten in der „Treatment“-Gruppe erzielt werden konnte.

Um die unterschiedliche Definitionen von AKI zu umgehen, wurden drei Subgruppen analysiert, in der ersten konnte nach RIFLE-Kriterien, in der zweiten nach den AKIN-Kriterien klassifiziert werden und in der dritten wurden Studien aufgenommen, wo AKI auf der Basis von Serumkreatininwerten definiert wurde.

Die Inzidenz der AKI liegt in der Subgruppe, in der das Krankheitsbild nach den RIFLE-Kriterien definiert wurde, in der „Treatment“-Gruppe bei 5,98 % (n/N = 96/1605), in der Kontrollgruppe dagegen bei 8,69 % (n/N = 139/1599). In der dieser Dissertation zu Grunde liegenden Studie liegt die Inzidenz in Gruppe P bei 18,75 %, in der Kontrollgruppe bei 28 %. Das Verhältnis ist sowohl in der Studie von Brienza et al., als auch in der dieser Arbeit vorliegenden Studie ungefähr das gleiche, nämlich der Anteil an Patienten, die an einer AKI erkrankt sind, ist in beiden Fällen in der Kontrollgruppe ungefähr 1,5 mal so hoch wie in der Interventionsgruppe. Die OR liegt bei Brienza et al. bei 0,68 (95 %-KI = 0,51-0,89) mit einem p - Wert von 0,006. In der dieser Arbeit vorliegenden Studie liegt sie bei 0,67 (95 %-KI = 0,26-1,74). Einschränkend muss bemerkt werden, dass sich zwar das Verhältnis der Inzidenzen von AKI ähnelt, aber die Inzidenzen als Absolutzahlen natürlich weit von den in der Metaanalyse angegebenen Zahlen abweichen. Das liegt vermutlich am ehesten daran, dass unterschiedliche Einschlusskriterien - eine Vielzahl von Operationsarten, Differenzen in der Therapie und auch in den zuvor bestimmten Zielwerten der hämodynamischen Parameter - verwendet wurden. Dennoch lässt die einheitliche Definition der RIFLE - Kriterien einen Vergleich dieser Metaanalyse mit der dieser Dissertation zu Grunde liegenden Studie zu. Hier muss allerdings noch einmal betont werden, dass in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie zwar deskriptiv ein Trend in den Inzidenzen für AKI zugunsten der Gruppe P erkennbar ist, dieser aber bislang, nach Auswertung von 98 Patienten, nicht signifikant ist ($p = 0,2$).

In einer noch aktuelleren Metaanalyse aus dem Jahr 2012 (Prowle et al., 2012) wurde bis zum Oktober 2011 24 randomisiert-kontrollierte Studien mit GDT, die das renale Outcome der Patienten und die Volumentherapie dokumentierten, analysiert. Hierbei gibt es 14 Überschneidungen mit der Metaanalyse von Brienza et al., 10 Studien kommen noch hinzu (Benes et al., 2010, Cecconi et al., 2011, Challand et al., 2012, Forget et al., 2010, Giglio et al., 2009, Harten et al., 2008, Jhanji et al., 2010, Kapoor et al., 2008, Lopes et al., 2007, Mayer et al., 2010). Sowohl in der Operationsart, als auch in Technik des hämodynamischen Monitoring, in den Einschlusskriterien und den Zielparametern gibt es wie bei der vorherigen Analyse große Unterschiede. Leider wurde hier keine Subgruppe, in der AKI nach den RIFLE-Kriterien definiert wurde, gebildet, so dass hier nur ein Vergleich mit einem

Gemisch an Definitionen von AKI möglich ist (absolute oder relative Kreatinin- oder Harnstoffveränderung, definierter Zeitraum der Oligurie, die Dringlichkeit einer Dialyse oder eine Kombination der drei genannten). GDT ist mit einem reduzierten Risiko an einem akuten Nierenversagen zu erkranken, assoziiert. Die OR liegt hier bei 0,59 (95%-KI = 0,39-0,89). Allerdings muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass in der Interventionsgruppe nur wenig Flüssigkeit zusätzlich verabreicht wurde (Median: 555 ml) und der Unterschied in den Studien am größten war, in denen zusätzlich zur Volumentherapie inotrope Substanzen verabreicht wurden (siehe 5.4.4).

Eine Studie, die in beiden Metaanalysen aufgenommen wurde, zeigt einen Benefit der GDT: Shoemaker et al. beschrieb bereits 1988, dass durch eine postoperativ durchgeführte GDT die Mortalität bei Hochrisiko-Patienten nach Operationen niedriger ist als bei Patienten mit konservativen Therapieschemata (Shoemaker et al., 1988). Er formierte zwei Serien, in beiden wurde die GDT mit dem Pulmonalkatheter durchgeführt. Als Zielparameter diente unter anderem der Herzindex (HI). In Serie 1 wurde die Kontrollgruppe (PA-Control), die ebenfalls einen Pulmonalkatheter bekam, so lange therapiert bis normale Zielwerte erreicht wurden (HI: 2,8-3,5 l/min/m² Körperoberfläche KÖ), in der Interventionsgruppe (PA-Protocol) galt dagegen ein HI von > 4,5 als Richtwert. In Serie 2 wurde dieser Ansatz noch um eine Gruppe erweitert, in der als Therapieziel ein ZVD zwischen 4 und 12 mmHg definiert wurde (CVP Gruppe). Um diese Zielparameter zu erreichen, konnte mit Flüssigkeit, Dobutamin und Dopamin therapiert werden. Im Unterschied zu Serie 1, in der die Patienten einfach einer Gruppe zugeteilt wurden, wurde Serie 2 randomisiert durchgeführt. Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Mortalität festgestellt werden. (Serie 1: PA-Control 38 %, PA-Protocol 21 %, p < 0,05; Serie 2: PA-Control 33 %, CVP 23 %, PA-Protocol 4 %) Zusätzlich wurden postoperative Komplikationen in der PA-Protocol-Gruppe seltener beobachtet. Hier wird auch eine AKI als solche aufgelistet. Allerdings wird AKI nicht nach den RIFLE-Kriterien definiert, sondern als Anstieg des Harnstoffs und Urinausscheidung < 30 ml/h (Brienza et al., 2009). In Serie 2 erkrankten 23 % der Patienten sowohl in der PA-Control als auch in der CVP-Gruppe an einem akuten Nierenversagen. Im Gegensatz dazu litt kein Patient in PA-Protocol Gruppe an dieser Komplikation.

Damit ist das Ergebnis mit einer OR von 0,06 (95 %-KI = 0,00-0,98) statistisch signifikant.

Sowohl in den beiden Metaanalysen, als auch in der Studie von Shoemaker et al. zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in dieser der Dissertation als Grundlage dienenden Studie. Hier ist zwar nur deskriptiv ein Trend zu Gunsten der Interventionsgruppe erkennbar, es erkrankten weniger Patienten an einem postoperativen Nierenversagen, wenn nach den Zielparametern des hämodynamischen Monitorings therapiert wurde. So entsprechen die Ergebnisse dieser Studie der aktuellen Datenlage.

In den Metaanalysen wurde eine Vielzahl von hämodynamischen Monitoringverfahren gewählt. Im Folgenden soll diskutiert werden, welche Vor- und Nachteile diese verschiedenen Techniken aufweisen.

5.4.2 Methodik des erweiterten hämodynamischen Monitoring

Für das postoperative renale Outcome der Patienten ist eine adäquate intra- und postoperative Flüssigkeitstherapie von entscheidender Bedeutung (Kellum et al., 2008c, Venkataraman and Kellum, 2007). Dem Patienten zugeführte Flüssigkeit vergrößert das intravasale Blutvolumen, steigert die Nierendurchblutung und dadurch die glomeruläre Filtrationsrate. Die Nieren des Patienten werden besser mit Sauerstoff versorgt, was den Zellmetabolismus fördert und potentielle nephrotoxische Substanzen ausschwemmt (Kellum et al., 2008b). Um dies zu gewährleisten, ist ein genaues hämodynamisches Monitoring von Vorteil. Von einem kompletten hämodynamischen Monitoring sind neben der Messung von Herzfrequenz, HZV und SVR, auch verschiedene Variabilitäten (SVV, PPV), Flächen- oder Druckbasierte Vorlastparameter zu fordern. Diese Punkte erfüllen momentan nur der Pulmonalkatheter (PAK), der PiCCO₂®, die Echokardiographie und der FloTrac®. Im Weiteren sollen nun diese verschiedenen Systeme näher betrachtet und der Grund, warum die dieser Dissertation als Grundlage dienende Studie als Messmethode den PiCCO₂® verwendet hat, erarbeitet werden.

5.4.2.1 Transösophagale Echokardiografie (TEE)

Mit Hilfe der transthorakalen Echokardiografie (TTE) konnte das erste Mal die Größe der Herzbinnenräume sichtbar gemacht werden. Die Größe der Herzhöhlen ergibt einen wichtigen Hinweis auf die Vorlast des Herzens. Um räumlich noch näher mit dem Schallkopf am Herzen zu sein, wurde das TEE eingeführt. Durch das TEE kann ein für die Vorlast wichtiger Parameter, der LVEDAI (Left ventricular enddiastolic area index), berechnet werden, analog zum linken Ventrikel kann ein RVEDAI für den rechten Ventrikel bestimmt werden. Dieser wird über die planimetrisch bestimmte Fläche abgeschätzt (Huber and Rockmann, 2008). Über die Dopplermethode und die Größe der linksventrikulären Ausflussbahn kann das Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und der Cardiac Output (CO) bestimmt werden. Als ein pulmonaler Parameter kann der Druck in den Pulmonalarterien (PAP, pulmonary artery pressure) ermittelt werden. Der entscheidende Vorteil des TEE gegenüber anderen Monitoring-Verfahren liegt in der gleichzeitig möglichen Beurteilung der Funktion des Herzens. Anders als bei den anderen Verfahren kann gleichzeitig neben der Bestimmung der Druck- und Volumenparameter so zum Beispiel die Wandbewegung beider Ventrikel und die Klappenbewegungen beurteilt werden. So können die Krankheitsbilder pulmonaler Hypertonus, Herzinsuffizienz und Klappenschädigungen detektiert werden (Rebel et al., 2012). Zum Nachweis von Erkrankungen am Perikard und an der Pleura ist dieses Verfahren ebenso geeignet. Da es leicht in den intubierten Patienten eingeführt werden kann, ist es intraoperativ oder auch auf der Intensivstation bei hämodynamischer Instabilität schnell zur Hand. Das TEE ist eine wenig invasive Methode, die meisten Komplikationen gegen auf vorbestehende Erkrankungen am Ösophagus zurück. Es gibt keinen Konsensus unter Experten, ob es eine absolute Kontraindikation für den Einsatz des TEE gibt (American Society of Anesthesiologists, 2010). Allerdings lassen sich auch die Nachteile nicht von der Hand weisen. Die Technik ist stark untersucherabhängig, der Erfolg und die klinische Relevanz korreliert stark mit der Erfahrung des behandelten Arztes. Außerdem braucht eine komplette Untersuchung Zeit, die in einer hämodynamisch-instabilen Lage des Patienten oft nicht zur Verfügung steht. Eine kontinuierliche Erfassung des CO und HZV ist zudem nicht möglich. Außerdem kann diese Technik bei Operationen am Magen und Ösophagus nur im begrenzten Maße

durchgeführt werden. Aus den oben genannten Gründen schied dieses Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings in der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie aus.

5.4.2.2 Der Pulmonalkatheter

In den Siebziger-Jahren wurde der Swan-Ganz-Katheter entwickelt (Ganz et al., 1971), der schon bald zum hämodynamischen Standard-Monitoring bei herzinsuffizienten, schwer verletzten oder kardial instabilen Patienten auf der Intensivstation zählte. Aber bereits in den Achtziger-Jahren wurden die ersten Komplikationen beschrieben. Gore et al. veröffentlichte eine Fall-Kontroll-Studie, die zeigte, dass sich die Mortalität bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt durch den Gebrauch eines Pulmonalkatheter (PAK) erhöht (Gore et al., 1987). Manche Wissenschaftler sahen schon den Niedergang dieser diagnostischen Möglichkeit voraus (Robin, 1987). Auch in einer anderen Studie wurde eine erhöhte 30-Tages-Mortalität nachgewiesen (Connors et al., 1996). Doch viele andere klinische Studien zeigten keine Veränderung des Outcome bei Patienten, die mit Hilfe eines Swan-Ganz-Katheter überwacht wurden (Harvey et al., 2005, Sandham et al., 2003, Wheeler et al., 2006, Yu et al., 2003). In einer Veröffentlichung im Jahre 2003 von Sandham et al. wurde ein großes Patientenkollektiv (1994 Patienten) randomisiert. Es wurde kein Vorteil des PAK gegenüber einem Standard-Monitoring mit ZVK nachgewiesen. Die Krankenhausmortalität, die Sechs-Monatsmortalität, die Ein-Jahres-Mortalität sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigten keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. In der Behandlungsgruppe mit PAK wurde eine höhere Rate an Lungenembolien festgestellt und es wurden häufiger inotrope, vasodilatative und antihypertensive Substanzen verabreicht (Sandham et al., 2003). So konnte in den genannten Studien keine klinische Verbesserung durch die Einführung des PAK nachgewiesen werden. Außerdem ist die Handhabung technisch aufwendig und stark von der Erfahrung des jeweiligen Arztes abhängig. Aus diesem Grund empfiehlt das National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration genaue Schulungen von Ärzten und Pflegepersonal, um den sicheren Gebrauch und Umgang mit dem PAK zu gewährleisten und die richtigen Rückschlüsse auf Therapieoptionen zu ziehen (Bernard et al., 2000). Durch die eher

invasive Technik kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen, die das Leben der Patienten gefährden. Dazu zählen pulmonale Emboli, eine Pulmonalarterienruptur, ein pulmonaler Infarkt, Arrhythmien, Infektionen oder Herzklappenschädigungen (Lee et al., 2011). Aufgrund der Invasivität des PAK entschied man sich im Falle der vorliegenden Studie für ein minimal-invasives Verfahren.

5.4.2.3 FloTrac™-Sensor mit Vigileo™-Monitor

Aufgrund der Invasivität und den damit verbundenen Komplikationen wurden in den letzten Jahren minimal-invasive Methoden entwickelt, die kontinuierlich hämodynamische Parameter ermitteln, dennoch wenig invasiv sind und eine leichtere Handhabung versprechen. Dazu gehören der FloTrac™-Sensor und der Vigileo™-Monitor (Edwards Lifesciences, Irvine, United States of America) und der PiCCO₂®. Im folgenden Abschnitt soll nun auf den FloTrac™-Sensor mit dem Vigileo™-Monitor genauer eingegangen werden, bevor der PiCCO₂® näher betrachtet wird. Der FloTrac ermöglicht wie der PiCCO₂® und im Gegensatz zum TEE eine kontinuierliche Wiedergabe des CO, CI, SVV und SVR. Hierfür wird nur ein peripher arterieller Zugang benötigt, was einen großen Vorteil gegenüber dem invasiven Verfahren des PAK darstellt (Hashim and Lerner, 2010). Ohne externe Kalibrierungsmethode, im Unterschied zum PiCCO₂®, werden diese Parameter kontinuierlich durch Pulsconturanalyse mit Hilfe einer mathematischen Berechnungsmethode, in die außerdem Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht des Patienten eingehen, ermittelt (Pratt et al., 2007, Wittkowski et al., 2009). Dieses Verfahren ist weniger zeitaufwändig als der PiCCO₂®, da die externe Kalibrierung durch Thermodilution (TD) in regelmäßigen Zeitabständen entfällt. In der Literatur zeigen sich unterschiedliche Bewertungen dieser Methode. Im Jahr 2007 veröffentlichten Cannesson et al. eine Studie, in der sie den FloTrac mit dem PAK bei Patienten während einer Bypass-Operation am Herzen verglichen. In dieser Studie ergaben sich eine akzeptable Korrelation zwischen dem ermittelten CO beider Verfahren (Cannesson et al., 2007). In einer anderen Studie ergab sich auch während einer Bypass-Operation am Herzen eine ähnlich gute Korrelation zwischen dem CO durch TD mit dem PiCCO₂® bestimmt und dem CO durch FloTrac ermittelt

(Broch et al., 2012). Bei Patienten während einer Lebertransplantation zeigte eine andere Studie auch nach Volumengabe eine ausreichende Korrelation des CO bestimmt mit TEE oder mit FloTrac (Biais et al., 2008). Es wurden vor allem in den letzten drei Jahren aber auch mehrere Artikel veröffentlicht, die Nachteile des FloTrac beschreiben. In einer Studie, in der Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium während Lebertransplantationen untersucht wurden - hier wurde das CO ermittelt durch TD mit Hilfe des PiCCO₂® mit dem CO ermittelt durch FloTrac verglichen - ergab sich eine erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit des FloTrac, die die Autoren als nicht tolerierbar deklarierten (Biancofiore et al., 2009). Der FloTrac unterlag dem PiCCO₂® vor allem in Zeiten hämodynamischer Instabilität und größeren Blutdruckschwankungen. Dies soll im Folgenden verdeutlicht werden. 2010 konnte Monnet et al. zeigen, dass bei Patienten mit Sepsis eine unzureichende Korrelation des mit FloTrac gemessenen CO verglichen mit dem durch TD gemessenen CO vorlag. Außerdem war das durch den FloTrac gemessene CO nicht sensitiv genug, um durch Volumengabe oder Noradrenalinapplikation induzierte Veränderungen schnell und verlässlich zu erfassen. Die durch den PiCCO₂® durchgeführte kontinuierliche Pulskonturanalyse hielt den Anforderungen jedoch stand (Monnet et al., 2010). Ein ähnliches Bild ergab sich bei einer weiteren Studie (Sakka et al., 2007), in der bei Patienten mit septischen Schock der FloTrac das CO im Vergleich mit dem CO durch TD eher unterschätzte. Ein Untersuchung bei hämodynamisch-instabilen Patienten wies das gleiche Bild auf, auch hier wurde der CO durch das FloTrac-Vigileo-System unterschätzt (Compton et al., 2008). Da sich bei Patienten mit größeren bauchchirurgischen Eingriffen und anschließender intensivmedizinischer Betreuung schnell die hämodynamische Situation ändern kann, ist in diesem Fall ein die kontinuierliche Pulskonturanalyse und die TD kombinierendes Verfahren, wie es der PiCCO₂® gewährleistet, für das hier vorliegende Studiendesign als sinnvoller einzustufen.

5.4.2.4 PiCCO₂®

Zu den minimal-invasiven Verfahren zählt auch, wie bereits in 5.4.2.3 erwähnt, der PiCCO®, dessen Software 2007 verbessert wurde (PiCCO₂®). Für diese Art von hämodynamischen Monitoring wird zusätzlich zum arteriellen Zugang ein ZVK

benötigt. Dies sind Zugänge, die schwer kranke Patienten auf den Intensivstationen oder Patienten bei größeren chirurgischen Eingriffen oft schon zur Routineüberwachung und für die Medikamentenapplikation erhalten. Auch stellt dieser Vorgang für den Anästhesisten ein Routineverfahren dar und es braucht so keine zusätzliche Schulung wie beim Einlegen eines PAK. Die Kalibrierung durch die Transpulmonale Thermodilution (TD) mit kalter Kochsalzlösung sollte alle acht Stunden erfolgen, da es hier sonst zu Abweichungen kommen kann (Hamzaoui et al., 2008, Mayer and Suttner, 2009). Bei hämodynamischer Stabilität zeigen TD und kontinuierliche Pulskonturanalyse eine hohe Korrelation bezüglich des Herzindex (HI). Um auch während hämodynamischer Instabilität und akutem Kreislaufversagen eine hohe Korrelation zwischen TD und kontinuierlicher Pulskonturanalyse zu erhalten, muss in diesem Fall die Rekalibrierung durch eine TD öfter durchgeführt werden, da hier signifikante Fehler entstehen können (Boyle et al., 2007, Buhre et al., 1999, Muller et al., 2011). Die Einführung einer verbesserten Software im Jahr 2007 mit neuem Berechnungsalgorithmus führte zu einer höheren Korrelation auch während einer sich schnell verändernden hämodynamischen Situation (Gödje et al., 2001). Da durch eine TD extern kalibriert werden kann, zeigen sich so weniger Messungenauigkeiten als beim FloTrac.

In zahlreichen Studien wurde eine hohe Korrelation zwischen der kontinuierlichen Pulskonturanalyse und dem Pulmonalkatheter (PAK) während Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) gezeigt (Buhre et al., 1999, Chakravarthy et al., 2007, Gödje et al., 2001, Goedje et al., 1999, Wiesenack et al., 2001). Auch bei Lungentransplantationen und bei Verbrennungsopfern wies die Pulskonturanalyse eine hohe Korrelation mit dem PAK auf (Della Rocca et al., 2003, Kuntscher et al., 2002). Dennoch konnte in einer Studie auch eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem Pulskonturherzindex (PCHI) und dem durch den PAK ermittelten HI während der CABG an der Herzlungenmaschine ermittelt werden (Halvorsen et al., 2007). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Pulskonturanalyse eine validierte Methode ist, um kontinuierlich den HI eines Patienten zu überwachen. So kommt der PiCCO₂® immer häufiger sowohl intra- und perioperativ als auch auf den Intensivstationen zum Einsatz.

Neben dem Erfassen des PCHI wird zusätzlich kontinuierlich die systolische Druck- und die Schlagvolumenvariation erfasst. Diese beiden Parameter können allerdings nur beim mechanisch ventilierten Patienten Information über den Volumenstatus liefern. Durch die transpulmonale Thermodilution können intermittierend auch noch weitere Parameter gemessen werden. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV) haben sich in mehreren Studien als valide und sogar sensitivere Indikatoren für die Vorlast erwiesen als die von dem PAK erhobene Füllungsdruck und der ZVD (Bindels et al., 2000, Brock et al., 2002, Buhre et al., 2001, Combes et al., 2004, Godje et al., 1998, Michard et al., 2003, Sakka et al., 1999, Wiesenack et al., 2001). Das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) gilt als Indikator für ein pulmonales Ödem, dabei ist es nicht wichtig, ob dieser Wert mit der Doppel-Indikator-Dilution oder der Kältebolus-Thermodilution ermittelt wurde. In beiden Fällen lässt sich durch das EVLW auch bei schweren Lungenerkrankungen eine akzeptable Vorhersage über die Quantität des Lungenödems treffen (Michard et al., 2005). Dieses Verfahren, das bereits vor mehr als 20 Jahren entdeckt wurde, ist sensitiver für eine Ödementwicklung in der Lunge als das Röntgen der Lunge oder der Oxygenierungsindex (Sakka et al., 2002).

Mit Hilfe eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, hier im Speziellen mit dem PiCCO₂®, können also Parameter für eine Balance zwischen ausreichender Hydrierung und Volumenüberladung gemessen werden. So kann ein ausreichend hohes Schlagvolumen und dadurch eine gute Durchblutung der Niere erzielt werden, ohne dabei ein Lungenödem zu induzieren.

5.4.3 Volumentherapie - Flüssigkeitsmenge und Art der Flüssigkeit

Lange Zeit war der Konsens für eine adäquate Volumentherapie bei großen Operationen, dass der Patient eher positiv bilanziert werden sollte. Diese Idee wurzelte in der Annahme von den unterschiedlichen Entstehungswegen von AKI, vom prärenalen Nierenversagen bis hin zur akuten tubulären Nekrose (Brady and Singer, 1995). So entsteht AKI als Konsequenz aus erniedrigtem Schlagvolumen, systemischer Hypotonie und dadurch getriggerten neuroendokrinen Reflexen (Badr and Ichikawa, 1988, Blantz, 1998). Um eine angemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu halten und damit die Exkretionsfunktion/Urinausscheidung

des Patienten anzuregen, wird ein bestimmter systemischer Blutdruck und ein adäquates Schlagvolumen vorausgesetzt. Hier liegt der Vorteil einer ausreichenden Volumentherapie. Es wird angenommen, dass dadurch auch die neuroendokrinen Reflexe, die für einen erhöhten Widerstand der renalen Gefäße und eine erniedrigte GFR verantwortlich sind, positiv beeinflusst werden können (Schrier, 1990). Über viele Jahre hinweg ist deswegen häufig eine zu wenig restriktive, sehr liberale Volumentherapie betrieben worden, ohne die vielen negativen Folgen einer zu exzessiven Positivbilanzierung der Patienten zu beachten (Prowle et al., 2010). So wurden noch vor 10 Jahren häufig mehrere Liter Volumen substituiert, vor allem mit dem Ziel die Schleimhaut des Darmes ausreichend mit Flüssigkeit zu versorgen (Mythen and Webb, 1994) und andere Organdysfunktionen zu minimieren (Boyd and Bennett, 1999). Das Administrieren von exogenen Kristalloiden resultiert aber vor allem bei schwerkranken Patienten in einer Erhöhung des extrazellulären Volumens, da diese eine höhere Kapillarpermeabilität besitzen. Dadurch entstehen viszerale Ödeme, die vor allem bei Patienten nach Operationen im Abdomen vermehrt zur Anastomoseninsuffizienz führen (Holte and Kehlet, 2002, Lang et al., 2001). Zusätzlich ist eine zu liberale Volumentherapie wiederum ein Risikofaktor für einen intraabdominellen Hypertonus und damit verbunden für eine AKI (Malbrain et al., 2006). Auch in der Niere selbst entwickelt sich ein interstitielles Ödem. Da sie eine Kapsel besitzt, resultiert die Druckerhöhung durch das Ödem direkt in einem erniedrigten Blutfluss und einer reduzierten GFR (Firth et al., 1988). Aus diesen Gründen wurde daraufhin eine restriktivere Volumentherapie propagiert (Brandstrup et al., 2003, Nisanevich et al., 2005). Wann die Niere mit einer erniedrigten GFR reagiert, wird auch nochmal in folgender Grafik (siehe Tabelle 11) ersichtlich:

Renale Dysfunktion durch	Physiologischer Effekt	Konsequenz
Systemischer RR ↓		
Vasokonstriktion afferente Arteriole	Glomerulärer hydrostatischer Druck ↓	GFR ↓
Vasodilatation efferente Arteriole		
Interstitielles Ödem		
Kompression		
Tubuläre Obstruktion	Intrakapsulärer Druck ↑	GFR ↓
Gestörte tubuläre Reabsorption		
Renaler Plasmafluss ↓	Onkotischer Druck ↑↑	GFR ↓

Tabelle 11 Ursachen für eine reduzierte Ultrafiltration der Niere bei Patienten mit AKI, RR: Blutdruck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, modifiziert nach (Prowle et al., 2010)

Bei genauerem Blick auf die Tabelle 11 fällt auf, dass erniedrigter renaler Blutfluss und Blutdruck zu einer fallenden GFR führen. Eine zu starke Restriktion der Flüssigkeitssubstitution erbringt also auch keinen Vorteil, da die Nierenfunktion postoperativ leidet (Sear, 2005). Diese in der Tabelle 11 veranschaulichten Faktoren gilt es mit einem hämodynamischen Monitoring optimal zu beeinflussen.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass eine zu exzessive Volumentherapie, die zu einer Positivbilanzierung des Patienten und interstitiellen Ödemen führt, mit Organversagen und postoperativen Komplikationen bei akut Erkrankten assoziiert ist. Wenn erst einmal ein solcher Flüssigkeitsüberschuss entstanden ist, sind die therapeutischen Optionen begrenzt. Trotzdem ist auch eine zu restriktive Volumentherapie schädlich für die Nierenfunktion. Daher ist eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, das schnell akute Flüssigkeitsverluste, aber auch Organödeme erkennen kann, von großer Bedeutung (Prowle et al., 2010).

Insgesamt war im ersten Überblick das Volumenmanagement in dieser der Dissertation vorliegenden Studie in beiden Gruppen annähernd gleich. In Gruppe P wurden 11697,66 (\pm 3907,348) ml Ringerlösung und 1182,98 (\pm 1707,696) ml Volulyte 6 % ® verabreicht, in Gruppe C 10859,27 (\pm 2880,604) ml Ringer-Lösung,

1815,83 ($\pm 1920,414$) ml Volulyte 6 % ®. Zusammengerechnet betrug die Volumensubstitution in Gruppe P 12880,64 ml, in Gruppe C 12675,1 ml, so dass hier kein Unterschied erkennbar ist. Auch in der Entwicklung von Lungenödemen, einem Marker für eine zu hohe Positivbilanzierung, gab es keine Differenz zwischen den Gruppen.

Mit Blick auf die Art der Flüssigkeitssubstitution lässt sich allerdings ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. In der Verabreichung von Ringer-Lösung ergibt sich zwar kein Unterschied zwischen Gruppe C und Gruppe P, sowohl insgesamt, also auch intraoperativ oder auf der Intensivstation. Im Gegensatz dazu sieht man aber in der Interventionsgruppe P einen reduzierten Einsatz von Kolloiden. Dies scheidet mit einem p-Wert von 0,078 auf der Intensivstation nur knapp am Signifikanzniveau. In Gruppe C wurden 1815,83 ($\pm 1920,414$) ml Volulyte 6 % ® gegeben, in Gruppe P dagegen nur 1182,98 ($\pm 1707,696$) ml. Es stellt sich somit die Frage, ob eine Restriktion im Gebrauch von Kolloiden für das renale Outcome der Patienten von entscheidender Bedeutung ist.

In der VISEP-Studie, einer Multicenter-Studie, wurden 600 Patienten mit Sepsis in zwei Gruppen randomisiert, wobei in der einen Gruppe mit Hydroxyethylstärke (HES), in der anderen mit Ringerlaktat therapiert wurde. Es entwickelten signifikant mehr Patienten in der Kolloid-Gruppe eine AKI (Brunkhorst et al., 2008). Bereits vor dieser Veröffentlichung wurde in zwei anderen Studien neben der erhöhten Koagulabilität der Patienten bei Gebrauch von HES auch eine angestiegene Inzidenz von AKI festgestellt (Barron et al., 2004, Wilkes et al., 2001). So könnte man bezüglich eines ersten Trends schlussfolgern, dass das verbesserte renale Outcome der Patienten in Gruppe P durch die reduzierte Kolloidgabe positiv beeinflusst worden ist.

Der Frage, ob Volumentherapie allein ausreicht, um die Zielparameter, die in einem Algorithmus vorgegeben sind, zu erreichen, widmen sich auch die bereits in 5.4.1 aufgeführten Metaanalysen von Brienza et al. 2009 und Prowle et al. 2012 (Brienza et al., 2009, Prowle et al., 2012). In der älteren Metaanalyse wird für diese Subgruppe keine Reduktion für die Inzidenz von AKI gesehen. (OR: 0,55;

95 %-KI = 0,20-1,47). Allerdings ist hier eine unzureichende statistische Aussagekraft von 31 % mit einem p-Wert von 0,23 beschrieben (Brienza et al., 2009).

Prowle et al. beschreiben, dass der Unterschied in der Inzidenz von AKI in zehn Studien am größten war, in denen die Volumensubstitutionsmenge in der Interventionsgruppe genauso hoch wie in der Kontrollgruppe war (OR= 0,59; 95 %-KI = 0,29-0,76). Leider wurde in beiden Studien nicht genauer nach Volumen aufgeschlüsselt, so dass nicht festgestellt werden kann, ob es Unterschiede zwischen Kolloiden versus Kristalloiden gegeben hätte. Letztlich muss gesagt werden, dass eine nach festgesetzten Parametern zielgerichtete Volumensubstitution allein wohl nicht ausreicht, um eine Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten zu erzielen und dass es andere Faktoren geben muss, die die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erklären können. Der vermehrte Einsatz von Kolloiden könnte die Niere der Patienten zusätzlich schädigen.

5.4.4 Unterschiede in der Therapie mit vasoaktiven Substanzen

Katecholamine sind körpereigene oder künstlich hergestellte Stoffe, die vasoaktiv wirken und über agonistische Wirkung an α - und β -Rezeptoren das sympathische Nervensystem des Körpers beeinflussen. Dazu gehören auch die in dieser Studie verwendete Substanzen Noradrenalin (Norepinephrin) und Dobutamin. Noradrenalin entsteht körpereigen über mehrere enzymatische Umwandlungen aus Tyrosin, ist gleichzeitig auch Neurotransmitter und trägt anders als das Adrenalin keine Methylgruppe an seiner Aminogruppe:

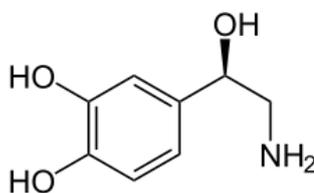


Abbildung 28 Strukturformel von Noradrenalin

Dobutamin dagegen ist ein synthetisch produziertes Medikament, das anders als Dopamin keine Wirkung mehr an Dopaminrezeptoren entfaltet:

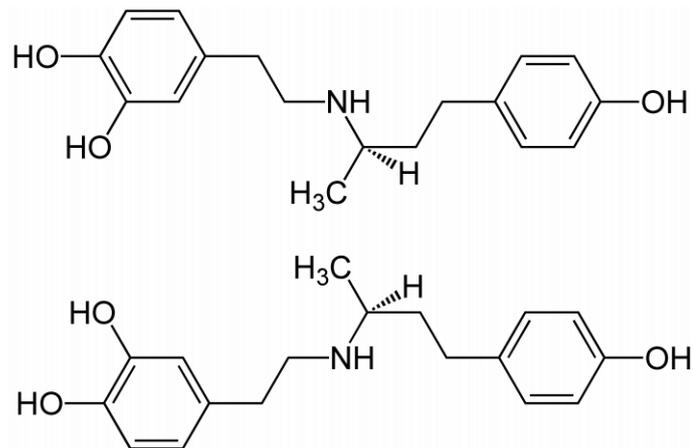
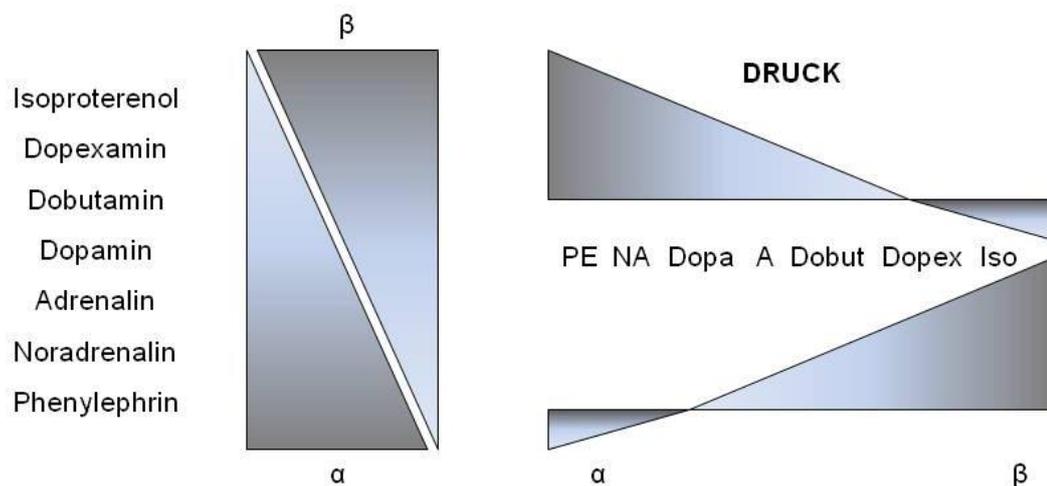


Abbildung 29 Strukturformel von Dobutamin

Abbildung 30 Agonistische Wirkung der Katecholamine an α - und β -Rezeptoren, modifiziert nach (Hollenberg, 2011)

Wie man aus Abbildung 30 gut erkennen kann, wirkt Dobutamin vor allem an den β -Rezeptoren, Noradrenalin dagegen an den α -Rezeptoren. Wenn man hier noch weiter differenziert, wirkt Dobutamin über die β_1 -Rezeptoren positiv inotrop und chronotrop am Herzen. Über die β_2 -Rezeptoren wirkt es in der Peripherie leicht vasodilatativ, dies hebt die schwache Wirkung an den α_1 -Rezeptoren (Vasokonstriktion) fast vollständig auf. Noradrenalin dagegen wirkt am stärksten an den α_1 -Rezeptoren und daher deutlich vasokonstriktorisch an den peripheren Gefäßen. Dies veranschaulicht Tabelle 12:

	Dosis	Kardial			Peripherie	
		Herzfrequenz	Kontraktilität	Vasokonstriktion	Vasodilatation	Dopaminerg
Noradrenalin	2-40 µg/min	+	++	++++	0	0
Dopamin	1-4 µg/kg/min	+	+	0	+	++++
	4-20 µg/kg/min	++	++ - +++	++ - +++	0	++
Adrenalin	1-20 µg/min	++++	++++	++++	+++	0
Phenylephrin	2-200 µg/min	0	0	+++	0	0
Vasopressin	0,01-0,03 U/min	0	0	++++	0	0
Dobutamin	2-20 µg/kg/min	++	+++ - ++++	0	++	0
Milrinon	0,375-0,75 µg/kg/min	+	+++	0	++	0
Lévosimendan	0,05-0,2 µg/kg/min	+	+++	0	++	0

Tabelle 12 Wirkungen der unterschiedlichen Katecholamine am Herz und an peripheren Gefäßen, modifiziert nach (Hollenberg, 2011), rot umrandet Dobutamin und Noradrenalin

Wenn man sich die Daten aus der vorliegenden Studie ansieht, ergab sich im Gebrauch von Noradrenalin kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In Gruppe C wurde 645,29 (\pm 1209,569) µg verabreicht, in Gruppe P mit 633,84 (\pm 2078,325) µg fast ebenso viel. Anders verhält es sich mit der Substanz Dobutamin. Hier ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). In der Kontrollgruppe wurden nur 0,22 (\pm 1,529) mg gegeben, in der Interventionsgruppe dagegen mit 34,61 (\pm 91,766) mg fast 160-mal so viel. Zusätzlich zu dem reduzierten Gebrauch an Kolloiden könnte also auch die Anwendung von Inotropika, hier im Speziellen Dobutamin, einen Benefit für das renale Outcome der Patienten haben. Auch die in 5.4.1 und 5.4.3 bereits angesprochenen Metaanalysen von Brienza et al. und Prowle et al. beschreiben diesen Zusammenhang (Brienza et al., 2009, Prowle et al., 2012). Wie bereits in 5.4.3 aufgeführt, bewirkt eine alleinige Volumentherapie zum Erreichen der jeweils vorgegebenen Zielparameter keinen positiven Effekt zur Verhinderung einer AKI. Im Zusammenhang mit positiv-inotrop wirkenden Substanzen gilt dies allerdings schon. Im Folgenden sollen die genauen Ergebnisse beider Studien im Einzelnen referiert werden: Bei Prowle et al. wurde in Studien, die für die hämodynamische Optimierung in der Interventionsgruppe Inotropika zusätzlich zur Volumentherapie zuließen, die Inzidenz von AKI signifikant gesenkt

(OR = 0,52; 95 %-KI = 0,34-0,80, $p = 0,003$), wohingegen Studien, die keine solche Substanzen zuließen, keine Wirkung der GDT fanden (OR = 0,75; 95 %-KI = 0,37-1,53; $p = 0,43$). Der größte Schutz wurde hier Patienten zu teil, die in Studien eingeschlossen waren, in denen es zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe keinen Unterschied in der Volumentherapie, wohl aber im Gebrauch von inotropen Substanzen gab (OR = 0,46; 95 %-KI = 0,27-0,76; $p = 0,0036$) (Prowle et al., 2012).

Diesen Zusammenhang beschreibt auch die Forschergruppe um Brienza. Wie bereits in 5.4.3 beschrieben, hat eine alleinige Volumentherapie keinen positiven Effekt auf die Inzidenz von AKI (OR = 0,55; 95 %-KI = 0,20-1,47), im Zusammenspiel mit inotropen Substanzen aber schon (OR = 0,65; 95 %-KI = 0,50-0,85) (Brienza et al., 2009).

In der Subgruppe, in der wie in dieser der Dissertation zu Grunde liegenden Studie als inotropes Medikament Dobutamin und Flüssigkeit zur Anwendung kommt, ist der positive Effekt durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring am höchsten. In der „Treatment-Gruppe“ erkrankten 2,3 % ($n/N = 12/511$) und in der Kontrollgruppe 8,1 % ($n/N = 42/518$). Die OR liegt bei 0,36 und das 95 %-KI zwischen 0,18 und 0,75 (p -Wert= 0,006) (Brienza et al., 2009).

Generell ist es leider nicht möglich zu unterscheiden, ob die Wirkung von Volumentherapie und Inotropika synergistisch wirken oder ob der Benefit der einen Intervention die Nebenwirkung der anderen wettmacht. Zumindest kann man sagen, dass ein möglicher Benefit einer GDT durch erweitertes hämodynamisches Monitoring durch die Gabe von inotropen Substanzen unterstützt wird. Zu diesem Schluss könnte man auch bezüglich der Ergebnisse der eigenen Studie kommen.

In beiden Gruppen wurde zur Kreislaufunterstützung des Patienten auch Noradrenalin verwendet. In der Medizinhistorie wurde der Einsatz von vasokonstringierenden Medikamenten immer sehr kritisch gesehen. Es besteht das Risiko einer Vasokonstriktion der renalen Gefäße und die Nierendurchblutung nimmt ab (Gombos et al., 1962, Richer et al., 1996). Aktuellere Daten vermitteln im Gegensatz dazu eher den Eindruck, dass in einer systemischen Vasodilatation, die ja

durch den Einsatz von modernen Anästhetika wie Propofol und periduraler Schmerztherapie oft iatrogen induziert wird, die Niere durch den von Vasopressoren erhöhten Blutdruck eher besser durchblutet wird und dadurch die GFR als auch die Urinausscheidung ansteigen (Albanese et al., 2004, Bellomo and Giantomasso, 2001, Bellomo et al., 2008b, Bourgoin et al., 2005, Di Giantomasso et al., 2003, 2004). Eine aktuellere Studie vom Jahr 2011 beschreibt ähnliche Effekte, allerdings werden hier nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich im vasoplegischen Schock befinden. Versucht man Patienten mit Hilfe von Noradrenalin bei einem Zielmitteldruck von 75 mmHg einzustellen, war die renale Sauerstoffversorgung (13 %), die GFR (27 %) und die Urinausscheidung höher, der renale Sauerstoffverbrauch (-7,4 %) niedriger als bei Patienten mit einem Zielmitteldruck von 65 mmHg (Redfors et al., 2011). Es kann also von einem positiven Effekt von Noradrenalin auf die Niere ausgegangen werden, allerdings muss hier einschränkend betont werden, dass dies nur gilt, wenn sich der Patient in einem vasodilatativen Zustand befindet.

Natürlich kann diese Aussage nicht verallgemeinert werden. Eine zu aggressive Therapie mit Noradrenalin kann eine adäquate Volumentherapie nicht ersetzen, sondern sollte dann erfolgen, wenn der Patienten bereits laut hämodynamischen Monitoring „gut gefüllt“ ist, der arterielle Mitteldruck aber immer noch zu niedrig ist. Das „Timing“ für Vasopressoren ist hier entscheidend (Lameire et al., 2009). Ein zu hoher Verbrauch an Katecholaminen birgt die Gefahr anderer potentieller Risiken, wie z.B. eines akuten Lungenödems, Arrhythmien oder des Ungleichgewichts zwischen dem Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch am Myokard (Harten et al., 2003).

5.4.5 Bewertung der Patienten mit AKI

Von 98 Patienten entwickelten 23 im postoperativen Verlauf eine nach RIFLE definierte „acute kidney injury“ (AKI). Wie bereits in 1.1.3 beschrieben, gibt es unabhängige Risikofaktoren, die das Auftreten dieses Krankheitsbildes begünstigen. Die erkrankten Patienten (Gruppe E: 63,52 ± 12,38 Jahre, Gruppe E̅: 66,47 ± 10,85 Jahre) sind im Schnitt etwas jünger, obwohl ein höheres Alter ein Risiko darstellt. Auch die Baseline-GFR ist in der an AKI erkrankten Gruppe etwas

besser als bei den Nicht-Erkrankten: Gruppe E: $91,1 \pm 38,2$, Gruppe \bar{E} : $82,57 \pm 22,81$. In der Nachbeatmungsdauer (Gruppe E: $5,65 \pm 16,57$ h, Gruppe \bar{E} : $5,54 \pm 33,68$ h) und im Baseline-Kreatinin (Gruppe E: $0,95 \pm 0,45$ mg/dl, Gruppe \bar{E} : $0,92 \pm 0,22$ mg/dl) gleichen sich beide Gruppen. Unterschiede ergeben sich in der Operationsdauer (Gruppe E: $289,52 \pm 91,27$ min, Gruppe \bar{E} : $273,41 \pm 89,27$ min). Tendenziell wurden erkrankte Patienten etwas länger operiert. Die oben aufgeführten Punkte scheitern allerdings alle am Signifikanzniveau, so dass hier auf die endgültige Auswertung der Studie gewartet werden muss, um eventuell Trends zu bestätigen. Mit steigender OP-Dauer stieg der Noradrenalineinsatz (Gruppe E: $517,26 \pm 565,37$ μ g, Gruppe \bar{E} : $213,99 \pm 492,06$ μ g), so dass durch die längere intraoperative Beatmungszeit, den dadurch höheren Verbrauch an modernen Narkosemitteln und als Folge des erhöhten Noradrenalineinsatzes die Niere der Patienten zusätzlich geschädigt worden sein könnte. Mit einem p - Wert von 0,002 war dieser Unterschied statistisch signifikant. Zusätzlich wurde in Gruppe E auch insgesamt mehr Noradrenalin verabreicht ($p = 0,02$). Der Gebrauch des Inotropikums Dobutamin war dagegen in Gruppe \bar{E} ($5,36 \pm 19,51$ mg) intraoperativ höher als in Gruppe E ($1,86 \pm 6,03$ mg). Man könnte schlussfolgern, dass der Einsatz von Dobutamin, das positiv inotrop und chronotrop wirkt, einen Benefit für das renale Outcome der Patienten darstellt (siehe dazu auch 5.4.4). Hier lässt sich allerdings wieder nur ein Trend erkennen.

Zusätzliche Risikofaktoren für das Entwickeln einer AKI stellen für die Niere relevante Vorerkrankungen dar. Eine schwerwiegende Folge von Diabetes mellitus Typ 2 ist die diabetische Nephropathie. In Gruppe E sind 30,4 % ($n/N = 7/23$) der Patienten an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, wohingegen nur 18,7 % ($n/N = 14/75$) der Patienten in Gruppe \bar{E} darunter leiden. Dieses Ergebnis erreicht keine statistische Signifikanz. An arteriellem Hypertonus sind dagegen ungefähr gleich viele Patienten in beiden Gruppen erkrankt (Gruppe E: $n/N = 11/23$; Gruppe \bar{E} : $n/N = 41/75$). Eine Vorschädigung der Niere durch ein chronisches Nierenversagen liegt bei 17,4 % ($n/N = 4/23$) der Patienten in Gruppe E vor, im Gegensatz dazu nur bei 2,7 % ($n/N = 2/75$) in Gruppe \bar{E} . Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit einem p - Wert von 0,026. Interessant ist auch der kausale Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und dem schlechteren renalen Outcome der Patienten. 15,4 %

(n/N = 2/23) der Patienten mit postoperativem AKI leiden unter diesem Krankheitsbild, hingegen nur 8 % (n/N = 6/75) der Patienten ohne AKI (nicht signifikant). Alle Stadien von NYHA I bis IV sind hier zusammengefasst. Dieser Zusammenhang erschließt sich nicht sofort. Höchstwahrscheinlich spielt hier die nephrogene Toxizität mancher Medikamentenklassen eine Rolle. Besonders sind die in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzten ACE-Hemmer und die Angiotensinrezeptor-Antagonisten (ARB's) zu nennen. Patienten, die chronisch mit ACE-Hemmern therapiert werden, haben postoperativ ein erhöhtes Risiko eine AKI zu entwickeln (Evenepoel, 2004). Außerdem entwickeln Patienten, die aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen werden müssen, in 20-25 % eine renale Dysfunktion (Chittineni et al., 2007, Cruz et al., 2007). Alle Patienten dieser der Dissertation zugrundeliegenden Studie, die an einer Herzinsuffizienz erkrankt waren, waren zum Zeitpunkt ihrer Operation auf ACE-Hemmer oder ARB's eingestellt. Kein Patient hat eine größere Menge NSAID's (Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs) eingenommen, das gleiche gilt für Aminoglykoside oder Amphotericin B, Medikamente, die das Risiko an einer AKI zu erkranken, erhöhen (Lameire et al., 2008). Zusammengefasst kann geschlussfolgert werden, dass Patienten, die postoperativ eine AKI entwickelten, tendenziell häufiger an für die Niere relevanten Vorerkrankungen leiden, länger operiert wurden, mehr Noradrenalin und weniger Dobutamin zur Kreislaufunterstützung bekamen.

5.5 Andere Präventionsformen von AKI

Neben den in 5.4.3 und 5.4.4 beschriebenen Präventionen von AKI, die auch Grundlage der hier vorgestellten Studie sind (Therapie mit inotropen und vasokonstringierenden Substanzen, adäquate Volumentherapie) und dem Erkennen von Risikopatienten (siehe 1.1.3), wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl von Studien veröffentlicht, die andere Prophylaxeformen untersuchen. Viele dieser präventiven Interventionen werden aber oft zu spät eingesetzt, so dass die Nierenfunktion nur auf einem schlechten Niveau stabilisiert, bzw. wieder verbessert werden kann. Hier soll nun ein kurzer Abriss über diese Maßnahmen erfolgen, die Prophylaxe des Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens und spezielle Formen

des Nierenversagens, wie bei einigen Tumorerkrankungen oder im Rahmen einer Rhabdomyolyse, werden nicht berücksichtigt.

5.5.1 Strengere Hyperglykämiekontrolle

Auf der Intensivstation kann der Blutzucker besser überwacht werden und eine intensivierete Insulintherapie durchgeführt werden. Mehrere Studien zeigten eine Reduktion der AKI-Inzidenz durch diese Therapie (Schetz et al., 2008b, Thomas et al., 2007, van den Berghe et al., 2001). Allerdings traten gehäuft Hypoglykämien bei den so behandelten Patienten auf. Die VISEP-Studie (Brunkhorst et al., 2008) beschrieb dieses Risiko auch (17 % in der Interventionsgruppe vs. 4,1 % in der Kontrollgruppe) und musste wegen dem zu hohen Risiko für die Patienten abgebrochen werden. Zusätzlich wurde hier keinerlei renoprotektiver Effekt gesehen. In der Glucontrol Studie wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. Durch diese Therapie ergab sich kein verbessertes renales Outcome (Preiser and Devos, 2007). Eine weitere große Studie (NICESUGAR), in der vor allem in Australien und Neuseeland 6104 Patienten randomisiert wurden, lieferte ähnliche Ergebnisse (Finfer et al., 2009). Die mediane Überlebenszeit war in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (Hazard ratio: 1,11; 95 %-KI: 1,01 bis 1,23, $p = 0,03$). Es ergab sich kein Unterschied in der Dialysehäufigkeit in beiden Gruppen. 6,8% der Patienten mit intensivierter Insulintherapie entwickelten eine schwere Hypoglykämie (Blutzuckerlevel $\leq 40\text{mg/dl}$), hingegen nur 0,5 % der Patienten mit der konservativen Therapie. Auch eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2012 fasst diese Ergebnisse noch einmal zusammen (Ling et al., 2012). Eine strenge Blutzuckerkontrolle durch eine intensive Insulintherapie kann zu diesem Zeitpunkt wegen der Gefahr von schweren Hypoglykämien und der höheren Mortalität nicht empfohlen werden und eignet sich nicht zur Prävention von AKI. Allerdings kann der behandelnde Arzt trotzdem mit Vorsicht den Blutzucker senken, um hohe Hyperglykämien zu vermeiden, die mit einer Schädigung der Niere einhergehen (Lameire et al., 2008).

5.5.2 Vermeiden nephrotoxischer Medikamente

Viele Medikamente und deren Elimination aus dem Körper sind von einer guten Funktion der Niere abhängig. Bei einer Dysfunktion der Niere sollte also unbedingt eine Korrektur der Gesamtmenge von Medikamenten erfolgen und die Retentionsparameter öfter kontrolliert werden. ACE-Hemmer und ARB's, Medikamente, die bei herzinsuffizienten Patienten eingesetzt werden, induzieren ein erhöhtes Risiko postoperativ eine AKI zu entwickeln (Evenepoel, 2004). Viele Menschen nehmen über einen längeren Zeitraum Schmerzmittel ein. Besonders verbreitet sind dabei sogenannte NSAID's, wie z.B. Aspirin, Ibuprofen und Diclofenac. Sie hemmen unselektiv die Cyclooxygenase 1 und 2. Diese Medikamente können den renalen Blutfluss und die GFR beeinträchtigen, vor allem dann, wenn sie mit anderen Risikofaktoren zusammenfallen. Dazu zählen KHK, Alter > 60 Jahre, eine Einnahme in Gegenwart von anderen nephrotoxischen Substanzen oder die renale Hypotension, ausgelöst durch Diuretika, Natriumdepletion, systemische Hypotension und vermehrter Natriumverbrauch durch eine Leberzirrhose, beim nephrotischen Syndrom oder angeborenen Herzfehlern. In 10-15 % der Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt werden, entwickelt sich eine toxische Störung der Nierenfunktion. Ein Drittel der Patienten, die Amphotericin B einnehmen, erkranken an einer AKI (Lameire et al., 2008). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko an einer AKI zu erkranken, wie es z.B. nach größeren chirurgischen Eingriffen der Fall ist, sollte als Konsequenz die Medikation auf Nephrotoxizität untersucht und gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

5.5.3 Schleifendiuretika

Oligurie ist ein schlechtes prognostisches Zeichen für Patienten mit AKI (Anderson et al., 1977, Brivet et al., 1996), so dass vielerorts alles getan wird, um diesen Zustand zu verhindern. In den USA werden 59 % der Patienten mit AKI Diuretika gegeben, bevor überhaupt ein Nephrologe oder Intensivmediziner involviert ist, an erster Stelle stehen dabei die Schleifendiuretika (Mehta et al., 2002c). In der Studie von Mehta et al. wird beschrieben, dass der vermehrte Einsatz von Diuretika bei AKI die Nierenfunktion nicht verbessert und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Weitere Studien zeigten keine positive Wirkung von Furosemid gegenüber Placebo

auf die Mortalität bei Patienten mit AKI (Cantarovich et al., 2004, Uchino et al., 2004). Auch zur Prävention von AKI sind Schleifendiuretika ungeeignet. 2008 beschrieben Mahesh et al. in einer Veröffentlichung, dass der präventive postoperative Einsatz von Diuretika bei kardiochirurgischen Patienten mit hohem Risiko eine AKI zu entwickeln zwar die Diurese der Patienten erhöht, aber keine Verbesserung der Nierenfunktion in der Interventionsgruppe bewirkt (Mahesh et al., 2008). Natürlich muss hier auch angemerkt werden, dass der Einsatz von Diuretika bei einem beginnenden Lungenödem zur Verbesserung der Lungenfunktion gerechtfertigt ist. In der Zusammenschau dieser Daten sind Schleifendiuretika in der Prävention von AKI nicht geeignet.

5.5.4 Mannitol

Vor allem in der Kardiochirurgie wird der renoprotektive Effekt von Mannitol diskutiert. Die Studien hierzu sind nicht überzeugend und zeigen keinen Benefit (Schetz, 2004, Yallop et al., 2008). Bei Nierentransplantationen gibt es Hinweise, dass durch Mannitol die Inzidenz für Posttransplantations-AKI gesenkt werden kann. Allerdings bleibt das renale Outcome nach drei Monaten gleich wie in der Kontrollgruppe (Reddy, 2002, Schnuelle and Johannes van der Woude, 2006, van Valenberg et al., 1987). Zusätzlich ergeben sich einige Nebenwirkungen bei der Gabe von Mannitol. Patienten können neben großen Volumenverlusten eine Hybernatriämie entwickeln. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass dieses Medikament bei größeren bauchchirurgischen Eingriffen postoperativ einen positiven Effekt auf das renale Outcome von Patienten hat.

5.5.5 Renal vasodilatierende Substanzklassen

Neben dem Einsatz von Noradrenalin, einem vasokonstriktivem Agens, gibt es in der Literatur auch Überlegungen sich den gegenteiligen Effekt zu Nutze zu machen und die renalen Gefäße zu dilatieren, um einer bessere Durchblutung zu erzeugen. Bei gesunden Probanden wurden für Dopamin ein erhöhter renaler Blutfluss und ein angestiegene GFR nachgewiesen (Lameire et al., 2009). In mehreren Metaanalysen zeigte sich allerdings, dass eine präventive Wirkung von Dopamin nicht nachzuvollziehen ist, sondern durch dessen Gebrauch eher mit schweren

Nebenwirkungen, wie Tachyarrhythmien und Myokardischämien, zu rechnen ist (Bellomo et al., 2000, Burton and Tomson, 1999, Denton et al., 1996, Friedrich et al., 2005, Kellum and J, 2001, Lauschke et al., 2006, Padmanabhan, 2002). Deswegen ist es momentan nicht gerechtfertigt, Dopamin zur Prävention von AKI einzusetzen. Aus diesem Grund hat man sich der Erforschung eines hoch selektiven Dopamin Typ I-Agonisten, Fenoldopam, zugewandt. Ein systemischer Review von 13 Studien bei kardiovaskulären Operationen zeigte eine signifikante Reduzierung der Dialysehäufigkeit, leider wird hier ein sehr heterogener Mix an Studien betrachtet, so dass eine genaue Interpretation schwierig ist (Landoni et al., 2008). In einer randomisierten Multicenter-Studie wurde bei AKI-Patienten Dopamin mit Fenoldopam verglichen (Brienza et al., 2006). Hier war Fenoldopam effektiver. Die Niere wird besser durchblutet und dadurch die Nierenfunktion verbessert. An diesem Punkt sollten weitere Studien abgewartet werden, die diesen Effekt auch bei AKI-gefährdeten Patienten untersuchen und nicht erst, wenn diese schon erkrankt sind. Zu einer anderen Medikamentenklasse gehören die natriuretisch wirkenden Peptide, vor allem ANP (atrial natriuretic peptide, synthetisch hergestellt Ularitid) und BNP (brain natriuretic peptide, synthetisch hergestellt Nesiritid). Dies sind körpereigene Hormone, die bei einem Volumenüberschuss ausgeschüttet werden und entfalten ihre Wirkung auch an der Niere. Sie beeinflussen das Angiotensin-Renin-Aldosteron-System, inhibieren die renale Natriumaufnahme und senken den Sauerstoffverbrauch der Niere (Lameire et al., 2009). Nesiritid und Ularitid wirken dem zu Folge natriuretisch und könnten so die Nierenfunktion unterstützen. In einer kleinen single-center Studie wurde nach herzchirurgischen Eingriffe rekombinantes ANP verwendet. Hier wurde eine Reduktion in der Dialysehäufigkeit und eine längere Dialyse-freie Zeit nachgewiesen (Sward et al., 2004). Die Rolle von Nesiritid wurde bei Patienten ermittelt, die sich einer Bypass-Operation unterziehen mussten. Das SCr stieg in der mit Nesiritid therapierten Gruppe nicht so stark an, außerdem fiel der Abfall der GFR geringer aus (Mentzer et al., 2007). Auch bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz wurde Nesiritid eingesetzt. Hier zeigten sich bezüglich der Niere allerdings keine signifikanten Unterschiede (Witteles et al., 2007). Das Medikament darf momentan nur als Therapie bei Herzinsuffizienz

eingesetzt werden. Vielleicht könnte es in Zukunft in der Prävention von AKI eine Rolle spielen. Vor allem bei bauchchirurgischen Eingriffen fehlen hierzu Studien.

5.5.6 N-Acetylcystein (NAC)

Die präventive Rolle dieses Medikament wird vor allem bei dem Kontrastmittel-induzierten Nierenversagen (CIN) kontrovers diskutiert. Dieses Krankheitsbild ist aber nicht Thema dieser Dissertation. Bei kardiochirurgischen Patienten, die perioperativ 600 mg NAC zweimal täglich oral einnahmen, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Reduktion der Inzidenz von AKI gesehen (Adabag et al., 2008). Zu diesem Zeitpunkt kann NAC in der Prävention von postoperativen AKI keine Bedeutung beigemessen werden, es fehlen aber auch hier Studien bei Patienten nach bauchchirurgischen Operationen.

5.5.7 Statine

Statine wird ein pleiotropischer Effekt nachgesagt. Neben der Stabilisation von atherosklerotischen Plaques, sollen sie antioxidativ und antiinflammatorisch wirken (Lameire et al., 2009). Dies könnte potentiell renoprotektiv wirken (Davignon, 2004). Eine Analyse von Patienten, die größeren vaskulären Eingriffen unterzogen wurden, zeigt aber, dass eine Statintherapie keinen Einfluss auf das renale Outcome der Patienten hat (Kor et al., 2008). Im Augenblick fehlen auch hier Beweise für eine renoprotektive Wirkung bei chirurgischen Eingriffen.

5.5.8 Erythropoietin (EPO)

In vielen Tierstudien zeigte sich, dass EPO die Nierenfunktion nach Ischämie und Reperfusion verbessert (Sturiale et al., 2007, Veys et al., 2007). EPO induziert die Inhibition von inflammatorisch-wirkenden Interleukinen und Tumornekrosefaktor α (Moore and Bellomo, 2011a). In einer klinischen Studie erhielten Patienten vor einer Bypass-Operation EPO, die Inzidenz von AKI sank von 29 % auf 8 % (Song et al., 2009). Eine später durchgeführte Studie bei Patienten auf der Intensivstation konnte diesen renoprotektiven Effekt nicht bestätigen (Endre et al., 2010). Momentan läuft eine große Studie, die den Effekt auf EPO bei Patienten mit traumatischer Hirnschädigung (traumatic brain injury-TBI) untersuchen will. EPO-AKI und

EPO-Biomarker sind zwei Komponenten der renalen Substudie der EPO-TBI Studie. Bezüglich der Bewertung von EPO als renoprotektive Substanz muss auf die Ergebnisse dieser Studie gewartet werden (Moore and Bellomo, 2011b).

In der Zusammenschau der präventiven Maßnahmen für die Entstehung von AKI kann man feststellen, dass eine valide Prophylaxe vor allem durch das Einhalten von allgemeinen Maßnahmen und durch einen nicht vorrangig pharmakologischen Ansatz erreicht werden kann. Dazu zählt, dass man Patienten nach ihren vorhandenen Risikofaktoren screent, evtl. nephrotoxische Medikation umstellt und eine adäquate Volumen- und Katecholamintherapie durchführt. Hier kann ein erweitertes hämodynamisches Management sicherlich hilfreich in der Entscheidungsfindung sein und ermöglicht tendenziell ein besseres renales Outcome der Patienten.

5.6 Limitierungen der Studie und Ausblick

Obwohl die vorliegende Studie ein prospektives-randomisiertes Design hat, gibt es einige Limitierungen. Es handelt sich um eine single-center Studie. Um den Ergebnisse eine stärkere Aussagekraft zu verleihen, wäre eine multi-center Studie von Vorteil. Auch kann ein Bias der Anästhesisten, die die Patienten in der Kontrollgruppe behandelt haben, nicht komplett ausgeschlossen werden. Obwohl die Ärzte verblindet waren und die Parameterfelder des PiCCO₂® nicht sehen konnten, könnte durch den sichtbaren Versuchsaufbau (PiCCO₂®-Monitor neben dem OP-Tisch oder Bett des Patienten) ein verstärktes Augenmerk auf die Volumen- bzw. Katecholamintherapie gelenkt worden sein. Da nur Patienten mit einem ASA-Score zwischen I und III die Einschlusskriterien erfüllten, kann keine Aussage über schwerer erkrankte Patienten gemacht werden. Im Bezug auf das renale Outcome der Patienten ist nur ein Trend erkennbar, für eine statistische Signifikanz ist aufgrund der limitierten Fallzahl der Patienten die Stichprobenlänge noch nicht ausreichend. Bei einer angenommenen Power von 80 % wäre für einen statistisch signifikanten Unterschied im renalen Outcome der Patienten eine Fallzahl von 90 Patienten pro Gruppe nötig. Aus diesem Grund muss für eine validerer Aussage auf die Endauswertung gewartet werden.

6 Zusammenfassung

Akutes postoperatives Nierenversagen gilt in der Intensivmedizin als eine der Hauptkomplikationen nach größeren chirurgische Eingriffen. Die Inzidenz liegt hierbei je nach Studie, Studienpopulation und angewandter Definition bei bis zu 43 %. Die Pathophysiologie, Therapie und Prävention dieses Krankheitsbildes ist insbesondere nach herzchirurgischen Eingriffen genauestens untersucht worden. Für größere nicht-herzchirurgische Operationen gab es nur eine spärliche Datenlage bezüglich der Inzidenz. Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten wurden nur wenig erforscht. Bei größeren Oberbaueingriffen gab es zu diesem Zeitpunkt nach jetzigem Wissensstand überhaupt keine publizierten Untersuchungen zur Prävention von akutem postoperativem Nierenversagen durch ein erweitertes zielgerichtetes hämodynamisches Management.

Methode

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten single-center Studie wurden in zwei Gruppen insgesamt 98 Patienten miteinander verglichen. In der Gruppe P erhielten die Patienten mit dem PiCCO₂® ein erweitertes hämodynamisches Monitoring. Hydrierung und Katecholamintherapie intraoperativ und bis zum dritten postoperativen Tag auf der Intensivstation erfolgten „goal-directed“ anhand eines vorgegebenen Algorithmus. In Gruppe C wurde konservativ therapiert.

Ergebnisse

Die Patienten in beiden Gruppen waren hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbar. Im primären Endpunkt Δ Krea max. ergab sich kein signifikanter Unterschied, allerdings war mit einem Wert von 0,069 mg/dl in Gruppe P und 0,15 mg/dl in Gruppe C ein Trend erkennbar. Ein ähnliches Bild ließ sich auch im zweiten primären Endpunkt nach den RIFLE-Kriterien definierten AKI erkennen, hier erkrankten weniger Patienten in der Interventionsgruppe (Gruppe P: 18,8 %, Gruppe C: 28 %). Auch dies ist allenfalls als Trend zu werten.

Zusammenfassung

Ein erweitertes hämodynamisches Management mit Hilfe des PiCCO₂® hat keinen signifikanten Einfluss auf das renale Outcome bei Patienten nach größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen, allenfalls ist ein Trend erkennbar. Die Fallzahl von 98 Patienten reicht hier allerdings für eine endgültige Aussage noch nicht aus. Da sich keinerlei negative Auswirkungen auf die Patienten zeigen, kann die Studie gefahrlos bis zur endgültigen Patientenzahl (180 Patienten) durchgeführt werden. Auf diese Endauswertung muss für eine endgültige Aussage gewartet werden.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	RIFLE-Kriterien, ARF: Acute renal failure, GFR: Glomerulärer Filtrationsrate, SCr: Serumkreatinin, UO: Urinausscheidung, modifiziert nach (Bellomo et al., 2004)	4
Abbildung 2	Pathophysiologie der Genese von AKI nach (Bellomo et al., 2008a).....	9
Abbildung 3	Thermodilutionskurve: Ermittlung des HZV mit Hilfe der Thermodilution, die hier schraffierte Fläche ist proportional zum HZV und kann mittels der Steward-Hamilton-Gleichung errechnet werden, modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008).....	12
Abbildung 4	Grafische Erläuterung der Downslopetime, logarithmische Skalierung der Thermodilutionskurve, modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008).....	13
Abbildung 5	Bestimmung des Schlagvolumens (SV) mit Hilfe der kontinuierlichen Pulskonturanalyse, modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008).....	15
Abbildung 6	Überblick über die Studiengruppen	19
Abbildung 7	PV2015L20-A PiCCO ₂ ®-Katheter mit Seldinger-Einführbesteck	23
Abbildung 8	PiCCO ₂ ® Monitoring Kit PV8115 Druckaufnehmer mit integrierter Standardspülvorrichtung und Absperrventil, Tropfkammer mit Infusionsdorn, Schlauch und Rollklemme.....	24
Abbildung 9	Injektattemperatur-Sensorgehäuse	25
Abbildung 10	Aufbau Monitor und Anschluss an Patienten modifiziert nach (PULSION Medical Systems SE, 2013a)	26
Abbildung 11	Thermodilutionsergebnisse	28
Abbildung 12	Pulsdruckkurve und Blutdruckanzeige	29
Abbildung 13	Therapiealgorithmus	30
Abbildung 14	Verhängter Monitor in Kontrollgruppe.....	31
Abbildung 15	Flowchart ausgeschlossene Patienten	36
Abbildung 16	Verteilung der Operationsart in beiden Gruppen	38
Abbildung 17	Δ Kreatinin maximal in mg/dl im Vergleich in beiden Gruppen, angegeben ist die Signifikanz im Bezug auf den präoperativen Wert.....	39
Abbildung 18	Kreatinin-Verlauf in mg/dl präoperativ, 1.-3. Tag und 7. Tag postoperativ	40
Abbildung 19	Kreatinindifferenz in mg/dl, Vergleich mit präoperativem Kreatininwert im Verlauf	41
Abbildung 20	GFR-Verlauf präoperativ bis zum siebten postoperativen Tag	41

Abbildung 21	GFR-Differenz, Vergleich zum präoperativen Wert im Verlauf.....	42
Abbildung 22	Δ GFR: Maximale GFR-Differenz im Vergleich zum präoperativen Wert	43
Abbildung 23	Inzidenz von AKI ohne Berücksichtigung der UO	44
Abbildung 24	Maximale RIFLE-Einteilung im Vergleich zwischen den beiden Gruppen ohne Berücksichtigung der UO	44
Abbildung 25	Inzidenz von AKI unter Berücksichtigung von UO	45
Abbildung 26	Maximale RIFLE-Einteilung im Vergleich zwischen den beiden Gruppen unter Berücksichtigung von UO.....	46
Abbildung 27	Inzidenz von einer oder mehrerer postoperativer Komplikationen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen	47
Abbildung 28	Strukturformel von Noradrenalin	68
Abbildung 29	Strukturformel von Dobutamin.....	69
Abbildung 30	Agonistische Wirkung der Katecholamine an α - und β -Rezeptoren, modifiziert nach (Hollenberg, 2011).....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Gesamt-Überleben der Patienten mit und ohne AKI nach größeren Eingriffen.....	8
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien	21
Tabelle 3	Parameterfelder des PiCCO ₂ ® modifiziert nach (PULSION Medical Systems SE, 2013b)	27
Tabelle 4	Vergleichbarkeit der beiden Gruppen, Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (prozentualer Anteil).....	38
Tabelle 5	Inzidenz postoperativer Komplikationen, aufgeschlüsselt nach Art der Komplikation, absolute Zahl (Prozent).....	47
Tabelle 6	Volumenbedarf in beiden Gruppen, (Mengenangabe in ml, Mittelwert ± Standardabweichung)	48
Tabelle 7	Transfundierte Blutprodukte im Vergleich, (Mittelwert [Anzahl der EKs und FFPs] ± Standardabweichung).....	48
Tabelle 8	Katecholamin- und Vasopressorbedarf im Vergleich, (Mittelwert ± Standardabweichung)	49
Tabelle 9	Baseline-Charakteristika und Katecholaminbedarf in der Subgruppenanalyse, (Mittelwert ± Standardabweichung, n.s. nicht statistisch signifikant)	50
Tabelle 10	Vorerkrankungen in der Subgruppenanalyse, (Absolutzahlen n/N, Prozentangabe)	50
Tabelle 11	Ursachen für eine reduzierte Ultrafiltration der Niere bei Patienten mit AKI, RR: Blutdruck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, modifiziert nach (Prowle et al., 2010).....	66
Tabelle 12	Wirkungen der unterschiedlichen Katecholamine am Herz und an peripheren Gefäßen, modifiziert nach (Hollenberg, 2011), rot umrandet Dobutamin und Noradrenalin	70

Literaturverzeichnis

- Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H (2009) *Determinants of postoperative acute kidney injury*. Crit Care 13:R79.
- Adabag AS, Ishani A, Koneswaran S, Johnson DJ, Kelly RF, Ward HB, McFalls EO, Bloomfield HE, Chandrashekar Y (2008) *Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial*. Am Heart J 155:1143-1149.
- Albanese J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C (2004) *Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients*. Chest 126:534-539.
- American Society of Anesthesiologists (2010) *Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. An updated report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography*. Anesthesiology 112:1084-1096.
- Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, Schrier RW (1977) *Nonoliguric acute renal failure*. N Engl J Med 296:1134-1138.
- Badr KF, Ichikawa I (1988) *Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation*. N Engl J Med 319:623-629.
- Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R (2008) *A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients*. Nephrol Dial Transplant 23:1203-1210.
- Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ (2004) *A systematic review of the comparative safety of colloids*. Arch Surg 139:552-563.
- Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C (2008a) *The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI)*. Int J Artif Organs 31:166-178.
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J (2000) *Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial*. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 356:2139-2143.
- Bellomo R, Giantomasso DD (2001) *Noradrenaline and the kidney: friends or foes?* Crit Care 5:294-298.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care 8:R204-212.
- Bellomo R, Wan L, May C (2008b) *Vasoactive drugs and acute kidney injury*. Crit Care Med 36:S179-186.

- Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M (2010) *Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study*. Crit Care 14:R118.
- Berlank JF, Abrams JH, Gilmour IJ, O'Connor SR, Knighton DR, Cerra FB (1991) *Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. A prospective, randomized clinical trial*. Ann Surg 214:289-297; discussion 298-289.
- Bernard GR, Sopko G, Cerra F, Demling R, Edmunds H, Kaplan S, Kessler L, Masur H, Parsons P, Shure D, Webb C, Weidemann H, Weinmann G, Williams D (2000) *Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus Statement*. JAMA 283:2568-2572.
- Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F (2008) *Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation*. Br J Anaesth 101:761-768.
- Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, Bindi L, Bisa M, Esposito M, Meacci L, Mozzo R, DeSimone P, Urbani L, Filipponi F (2009) *Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery*. Br J Anaesth 102:47-54.
- Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A, Layon AJ, Segal MS (2009) *Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery*. Ann Surg 249:851-858.
- Bindels AJ, van der Hoeven JG, Graafland AD, de Koning J, Meinders AE (2000) *Relationships between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients*. Crit Care 4:193-199.
- Blantz RC (1998) *Pathophysiology of pre-renal azotemia*. Kidney Int 53:512-523.
- Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM, Migliavacca S, Esposti D, Cipolla M, Marsicano M, Prampolini F, Ornaghi M, Sternjakob S, Tshomba Y (2002) *Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial*. Eur J Vasc Endovasc Surg 23:445-451.
- Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C (2005) *Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function*. Crit Care Med 33:780-786.
- Boyd O, Bennett ED (1999) *Achieving the goal*. Crit Care Med 27:2298-2299.
- Boyd O, Grounds RM, Bennett ED (1993) *A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients*. JAMA 270:2699-2707.
- Boyle M, Lawrence J, Belessis A, Murgo M, Shehabi Y (2007) *Comparison of dynamic measurements of pulse contour with pulsed heat continuous cardiac output in postoperative cardiac surgical patients*. Aust Crit Care 20:27-32.

- Brady HR, Singer GG (1995) *Acute renal failure*. Lancet 346:1533-1540.
- Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilmann D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F (2003) *Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial*. Ann Surg 238:641-648.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M (2010) *Preventing acute kidney injury after noncardiac surgery*. Curr Opin Crit Care 16:353-358.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T (2009) *Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study*. Crit Care Med 37:2079-2090.
- Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, Trerotoli P, Guagliardi C, Bortone D, Faconda G, Ribezzi M, Ancona G, Bruno F, Fiore T (2006) *A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients*. Crit Care Med 34:707-714.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ (1996) *Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study*. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 24:192-198.
- Broch O, Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, Schottler J, Steinfath M, Malbrain M, Bein B (2012) *A comparison of third-generation semi-invasive arterial waveform analysis with thermodilution in patients undergoing coronary surgery*. ScientificWorldJournal 2012:451081.
- Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S (2002) *Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy*. Eur J Anaesthesiol 19:288-294.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K (2008) *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med 358:125-139.
- Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A (2001) *Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography*. Eur J Anaesthesiol 18:662-667.
- Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Hanekop GG, Baryalei MM, Sydow M, Sonntag H (1999) *Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting*. J Cardiothorac Vasc Anesth 13:437-440.
- 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.

- Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, Joseph P, Bastien O, Lehot JJ (2007) *Comparison of FloTrac cardiac output monitoring system in patients undergoing coronary artery bypass grafting with pulmonary artery cardiac output measurements.* Eur J Anaesthesiol 24:832-839.
- Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL (2004) *High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.* Am J Kidney Dis 44:402-409.
- Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, Costa MG, Rhodes A, Rocca GD (2011) *Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia.* Crit Care 15:R132.
- Chakravarthy M, Patil TA, Jayaprakash K, Kalligudd P, Prabhakumar D, Jawali V (2007) *Comparison of simultaneous estimation of cardiac output by four techniques in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery--a prospective observational study.* Ann Card Anaesth 10:121-126.
- Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G (2012) *Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery.* Br J Anaesth 108:53-62.
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M (2008) *A rational approach to perioperative fluid management.* Anesthesiology 109:723-740.
- Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1997) *Preoperative renal risk stratification.* Circulation 95:878-884.
- 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.
- Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S (2007) *Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure.* Am J Nephrol 27:55-62.
- Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnar P, Kasal E, Zidkova A (2007) *Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial.* Crit Care 11:R24.
- Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL (2004) *Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution.* Intensive Care Med 30:1377-1383.
- Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH (2008) *Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients.* Br J Anaesth 100:451-456.
- Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA (1996) *The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators.* JAMA 276:889-897.

- Cruz CS, Cruz LS, Silva GR, Marcilio de Souza CA (2007) *Incidence and predictors of development of acute renal failure related to treatment of congestive heart failure with ACE inhibitors*. Nephron Clin Pract 105:c77-83.
- Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA (2008) *Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery*. Nephrol Dial Transplant 23:1970-1974.
- Davignon J (2004) *Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins*. Circulation 109:III39-43.
- de Mendonca 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.
- Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Vilardi V, Pietropaoli P (2003) *Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation*. Can J Anaesth 50:707-711.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med 36:296-327.
- Denton MD, Chertow GM, Brady HR (1996) *"Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials*. Kidney Int 50:4-14.
- Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R (2003) *Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine*. Crit Care Med 31:2509-2513.
- Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R (2004) *Increasing renal blood flow: low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine*. Chest 125:2260-2267.
- Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P (2007) *Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients*. Chest 132:1817-1824.
- Doolan PD, Alpen EL, Theil GB (1962) *A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine*. Am J Med 32:65-79.
- Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, Shaw GM, Frampton CM, Henderson SJ, Hutchison R, Mehrkens JE, Robinson JM, Schollum JB, Westhuyzen J, Celi LA, McGinley RJ, Campbell IJ, George PM (2010) *Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial)*. Kidney Int 77:1020-1030.
- Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV (2011) *Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery*. Crit Care 15:R16.

- Erley CM, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, Risler T (2001) *Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients*. Crit Care Med 29:1544-1550.
- Evenepoel P (2004) *Acute toxic renal failure*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 18:37-52.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ (2009) *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med 360:1283-1297.
- Firth JD, Raine AE, Ledingham JG (1988) *Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema?* Lancet 1:1033-1035.
- Fleming A, Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Sufficool W, Kuvhenguwaha A, Kennedy F, Wo CJ (1992) *Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma*. Arch Surg 127:1175-1179; discussion 1179-1181.
- Forget P, Lois F, de Kock M (2010) *Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management*. Anesth Analg 111:910-914.
- Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J (2005) *Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death*. Ann Intern Med 142:510-524.
- Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS (2002) *Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery*. Anesthesiology 97:820-826.
- Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ (1971) *A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man*. Am J Cardiol 27:392-396.
- Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N (2009) *Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Br J Anaesth 103:637-646.
- Gödje O, Höke K, Friedl R, Hannekum A (2001) *Echtzeit-Herzzeitvolumen-Messung in der herzchirurgischen Intensivmedizin mittels Pulskontur-Analyse*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 15:81-87.
- Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B (1998) *Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients*. Eur J Cardiothorac Surg 13:533-539; discussion 539-540.
- Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B (1999) *Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution*. Crit Care Med 27:2407-2412.

- Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE (2007) *Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients*. Intensive Care Med 33:96-103.
- Gombos EA, Hulet WH, Bopp P, Goldringw, Baldwin DS, Chasis H (1962) *Reactivity of renal and systemic circulations to vasoconstrictor agents in normotensive and hypertensive subjects*. J Clin Invest 41:203-217.
- Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH, Alpert JS, Dalen JE (1987) *A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction*. Chest 92:721-727.
- Halvorsen PS, Sokolov A, Cvancarova M, Hol PK, Lundblad R, Tonnessen TI (2007) *Continuous cardiac output during off-pump coronary artery bypass surgery: pulse-contour analyses vs pulmonary artery thermodilution*. Br J Anaesth 99:484-492.
- Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL (2008) *Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period*. Crit Care Med 36:434-440.
- Harten J, Crozier JE, McCreath B, Hay A, McMillan DC, McArdle CS, Kinsella J (2008) *Effect of intraoperative fluid optimisation on renal function in patients undergoing emergency abdominal surgery: a randomised controlled pilot study (ISRCTN 11799696)*. Int J Surg 6:197-204.
- Harten J, McCreath B, Kinsella J (2003) *Peri-operative optimisation*. Anaesthesia 58:183; author reply 183-184.
- Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K (2005) *Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial*. Lancet 366:472-477.
- Hashim B, Lerner AB (2010) *The FloTrac system--measurement of stroke volume and the assessment of dynamic fluid loading*. Int Anesthesiol Clin 48:45-56.
- Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A (2009) *Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery*. Circulation 119:2444-2453.
- Hollenberg SM (2011) *Vasoactive drugs in circulatory shock*. Am J Respir Crit Care Med 183:847-855.
- Holte K, Kehlet H (2002) *Compensatory fluid administration for preoperative dehydration--does it improve outcome?* Acta Anaesthesiol Scand 46:1089-1093.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA (2006) *RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis*. Crit Care 10:R73.

- Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA (2003) *Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome.* J Am Soc Nephrol 14:1022-1030.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT (1983) *Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study.* Am J Med 74:243-248.
- Huber W, Rockmann F (2008) *Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des hämodynamischen Monitorings.* Intensivmed 45:337-359.
- Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ (1990) *Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery.* Eur Heart J 11 Suppl I:26-32.
- Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM (2010) *Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial.* Crit Care 14:R151.
- Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MR, Woittiez AJ (2010) *Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM.* Intensive Care Med 36:392-411.
- Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy, Kiran U (2008) *Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients.* Ann Card Anaesth 11:27-34.
- Kellum JA (2008) *Acute kidney injury.* Crit Care Med 36:S141-145.
- Kellum JA, Bellomo R, Ronco C (2008a) *Definition and classification of acute kidney injury.* Nephron Clin Pract 109:c182-187.
- Kellum JA, Cerda J, Kaplan LJ, Nadim MK, Palevsky PM (2008b) *Fluids for prevention and management of acute kidney injury.* Int J Artif Organs 31:96-110.
- Kellum JA, J MD (2001) *Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis.* Crit Care Med 29:1526-1531.
- Kellum JA, Ronco C, Mehta RL (2008c) *Fluid management in acute kidney injury.* Int J Artif Organs 31:94-95.
- Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD (2007) *Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function.* Anesthesiology 107:892-902.
- Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA, Jr. (2009) *Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set.* Anesthesiology 110:505-515.
- Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ (2005) *Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications.* Ann Surg 242:326-341; discussion 341-323.

- Kor DJ, Brown MJ, Iscimen R, Brown DR, Whalen FX, Roy TK, Keegan MT (2008) *Perioperative statin therapy and renal outcomes after major vascular surgery: a propensity-based analysis*. J Cardiothorac Vasc Anesth 22:210-216.
- Kuntscher MV, Blome-Eberwein S, Pelzer M, Erdmann D, Germann G (2002) *Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients*. J Burn Care Rehabil 23:21-26.
- Lameire N, Van Biesen W, Hoste E, Vanholder R (2008) *The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI*. NDT Plus 6:392-402.
- Lameire N, van Biesen W, Hoste E, Vanholder R (2009) *The prevention of acute kidney injury an in-depth narrative review: Part 2: Drugs in the prevention of acute kidney injury*. NDT Plus 2:1-10.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2005) *Acute renal failure*. Lancet 365:417-430.
- Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, Bove T, Fochi O, Maj G, Calabro MG, Sheiban I, Tumlin JA, Ranucci M, Zangrillo A (2008) *Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis*. J Cardiothorac Vasc Anesth 22:27-33.
- Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G (2001) *Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery*. Anesth Analg 93:405-409 , 403rd contents page.
- Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU (2006) *'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure*. Kidney Int 69:1669-1674.
- Lee AJ, Cohn JH, Ranasinghe JS (2011) *Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques*. Anesthesiol Res Pract 2011:475151.
- Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E (1998) *The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group*. Kidney Int Suppl 66:S16-24.
- Ling Y, Li X, Gao X (2012) *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur J Intern Med 23:564-574.
- Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG (2000) *Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients*. Crit Care Med 28:3396-3404.
- Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO, Jr., Michard F (2007) *Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial*. Crit Care 11:R100.
- Mahesh B, Yim B, Robson D, Pillai R, Ratnatunga C, Pigott D (2008) *Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial*. Eur J Cardiothorac Surg 33:370-376.

- Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppaniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A (2006) *Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions.* Intensive Care Med 32:1722-1732.
- Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Rohm KD, Suttner S (2010) *Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial.* Crit Care 14:R18.
- Mayer J, Suttner S (2009) *Cardiac output derived from arterial pressure waveform.* Curr Opin Anaesthesiol 22:804-808.
- McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M (2004) *Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery.* BMJ 329:258.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007) *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.* Crit Care 11:R31.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Pascual MT, Zhuang S, Kaplan RM, Chertow GM (2002a) *Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter?* Am J Med 113:456-461.
- Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM (2002b) *Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure.* J Am Soc Nephrol 13:1350-1357.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM (2002c) *Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure.* JAMA 288:2547-2553.
- 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.
- Mentzer RM, Jr., Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF, Jr., Luber JM, Jr., Smedira NG (2007) *Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial.* J Am Coll Cardiol 49:716-726.
- Metnitz 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.
- Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL (2003) *Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock.* Chest 124:1900-1908.
- Michard F, Schachtrupp A, Toens C (2005) *Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients.* Crit Care Med 33:1243-1247.

- Mithani S, Kuskowski M, Slinin Y, Ishani A, McFalls E, Adabag S (2011) *Dose-dependent effect of statins on the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery*. *Ann Thorac Surg* 91:520-525.
- Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL (2010) *Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices*. *Crit Care* 14:10.
- Moore E, Bellomo R (2011a) *Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury*. *Annals of Intensive Care* 1:3.
- Moore E, Bellomo R (2011b) *Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury*. *Ann Intensive Care* 1:3.
- Muller L, Candela D, Nyonzima L, Mattatia L, Suehs C, Fabbro-Peray P, Louart G, de La Coussaye JE, Jaber S, Leone M, Lefrant JY (2011) *Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure*. *Eur J Anaesthesiol* 28:664-669.
- Mythen MG, Webb AR (1994) *Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost*. *Intensive Care Med* 20:99-104.
- Nash K, Hafeez A, Hou S (2002) *Hospital-acquired renal insufficiency*. *Am J Kidney Dis* 39:930-936.
- Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK (2009) *Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury*. *Cochrane Database Syst Rev* CD006028.
- Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I (2005) *Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery*. *Anesthesiology* 103:25-32.
- Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF (2006) *Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection*. *Br J Surg* 93:1069-1076.
- Padmanabhan R (2002) *Renal dose dopamine--it's myth and the truth*. *J Assoc Physicians India* 50:571-575.
- Park M, Coca SG, Nigwekar SU, Garg AX, Garwood S, Parikh CR (2010) *Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review*. *Am J Nephrol* 31:408-418.
- Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, Murphy GJ (2011) *Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review*. *Heart Fail Rev* 16:553-567.
- Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2005) *Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]*. *Crit Care* 9:R687-693.

- Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J (2000) *A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients.* Anesth Analg 90:1052-1059.
- Pratt B, Roteliuk L, Hatib F, Frazier J, Wallen RD (2007) *Calculating arterial pressure-based cardiac output using a novel measurement and analysis method.* Biomed Instrum Technol 41:403-411.
- Preiser JC, Devos P (2007) *Clinical experience with tight glucose control by intensive insulin therapy.* Crit Care Med 35:S503-507.
- Prowle J, Chua H-R, Bagshaw S, Bellomo R (2012) *Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review.* Critical Care 16:1-15.
- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R (2010) *Fluid balance and acute kidney injury.* Nat Rev Nephrol 6:107-115.
- PULSION Medical Systems SE (2011a)
http://www3.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/Disposables_Produnkt_katalog_D_MPI700200_R04_030708.pdf 02.05.2011
- PULSION Medical Systems SE (2011b)
http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/PiCCO2_DE_EN/PiCCO2Device_Datasheet_MPI850300_R03_011010low.pdf 17.08.2011
- PULSION Medical Systems SE (2013a) <http://www.pulsion.com/index.php?id=7014>
15.09.2013
- PULSION Medical Systems SE (2013b) <http://www.pulsion.com/index.php?id=7039>
15.07.2013
- PULSION Medical Systems SE (2013c)
http://www.pulsion.com/index.php?id=7542&jumpurl=fileadmin%2Fpulsion_share%2FDownload-Center%2FGerman%2FPiCCO%2FPiCCO_Brochure_MPI8102DE_R03_low.pdf&juSecure=1&locationData=7542%3Att_content%3A24289&juHash=6a833e68711d422e80dad7a1d142d6dabcde6fca 04.08.2013
- Rebel A, Klimkina O, Hassan ZU (2012) *Transesophageal echocardiography for the noncardiac surgical patient.* Int Surg 97:43-55.
- Reddy VG (2002) *Prevention of postoperative acute renal failure.* J Postgrad Med 48:64-70.
- Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Sward K, Ricksten SE (2011) *Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury.* Intensive Care Med 37:60-67.
- Richer M, Robert S, Lebel M (1996) *Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man.* Crit Care Med 24:1150-1156.
- Robin ED (1987) *Death by pulmonary artery flow-directed catheter. Time for a moratorium?* Chest 92:727-731.

- Sagawa K, Lie RK, Schaefer J (1990) *Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des arteriellen Pulses" zeitschrift für biologie 37: 483-526 (1899)*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 22:253-254.
- Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A (1999) *Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock*. J Crit Care 14:78-83.
- Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A (2002) *Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients*. Chest 122:2080-2086.
- Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N (2007) *Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis*. Br J Anaesth 99:337-342.
- Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A (2000) *Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution*. Intensive Care Med 26:180-187.
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M (2003) *A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients*. N Engl J Med 348:5-14.
- Saner FH, Cicinnati VR, Sotiropoulos G, Beckebaum S (2011) *Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation*. Liver Int.
- Schetz M (2004) *Should we use diuretics in acute renal failure?* Best Pract Res Clin Anaesthesiol 18:75-89.
- Schetz M, Bove T, Morelli A, Mankad S, Ronco C, Kellum JA (2008a) *Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury*. Int J Artif Organs 31:179-189.
- Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, Van den Berghe G (2008b) *Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients*. J Am Soc Nephrol 19:571-578.
- Schnuelle P, Johannes van der Woude F (2006) *Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature*. Transpl Int 19:947-959.
- Schrier RW (1990) *Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis*. Ann Intern Med 113:155-159.
- Sear JW (2005) *Kidney dysfunction in the postoperative period*. Br J Anaesth 95:20-32.
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS (1988) *Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients*. Chest 94:1176-1186.
- Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G (1987) *Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study*. Am J Med 83:65-71.

- Sisillo E, Marenzi G (2011) *N-Acetylcysteine for the Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery*. J Clin Pharmacol.
- Song YR, Lee T, You SJ, Chin HJ, Chae DW, Lim C, Park KH, Han S, Kim JH, Na KY (2009) *Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study*. Am J Nephrol 30:253-260.
- Sturiale A, Campo S, Crasci E, Aloisi C, Buemi M (2007) *Experimental models of acute renal failure and erythropoietin: what evidence of a direct effect?* Ren Fail 29:379-386.
- Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE (2004) *Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial*. Crit Care Med 32:1310-1315.
- Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP (2005) *A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery*. J Am Soc Nephrol 16:162-168.
- Thomas G, Rojas MC, Epstein SK, Balk EM, Liangos O, Jaber BL (2007) *Insulin therapy and acute kidney injury in critically ill patients a systematic review*. Nephrol Dial Transplant 22:2849-2855.
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C (2006) *An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients*. Crit Care Med 34:1913-1917.
- Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA (2004) *Diuretics and mortality in acute renal failure*. Crit Care Med 32:1669-1677.
- Valentine RJ, Duke ML, Inman MH, Grayburn PA, Hagino RT, Kakish HB, Clagett GP (1998) *Effectiveness of pulmonary artery catheters in aortic surgery: a randomized trial*. J Vasc Surg 27:203-211; discussion 211-202.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) *Intensive insulin therapy in critically ill patients*. N Engl J Med 345:1359-1367.
- van Valenberg PL, Hoitsma AJ, Tiggeler RG, Berden JH, van Lier HJ, Koene RA (1987) *Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation*. Transplantation 44:784-788.
- Venkataraman R, Kellum JA (2007) *Prevention of acute renal failure*. Chest 131:300-308.
- Veys N, Van Biesen W, Lameire N (2007) *Internal medicine, renal anaemia, and erythropoiesis-stimulating agents (ESAS)*. Acta Clin Belg 62:396-407.
- Vincent JL (2001) *Incidence of acute renal failure in the intensive care unit*. Contrib Nephrol 1-6.
- Waikar SS, Wald R, Chertow GM, Curhan GC, Winkelmayer WC, Liangos O, Sosa MA, Jaber BL (2006) *Validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Codes for Acute Renal Failure*. J Am Soc Nephrol 17:1688-1694.

- Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC (2005) *Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery*. Br J Anaesth 95:634-642.
- Wesseling K, De Wit B, Weber J, Smith N (1983) *A simple device for the continuous measurement of cardiac output*. Adv Cardiovasc Phys 5:16-52.
- Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL (2006) *Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury*. N Engl J Med 354:2213-2224.
- Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodig G (2001) *Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter*. J Cardiothorac Vasc Anesth 15:584-588.
- Wijeysundera DN, Karkouti K, Beattie WS, Rao V, Ivanov J (2006) *Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery*. Anesthesiology 104:65-72.
- Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ (2001) *Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding*. Ann Thorac Surg 72:527-533; discussion 534.
- Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E (1999) *Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery*. BMJ 318:1099-1103.
- Witteles RM, Kao D, Christopherson D, Matsuda K, Vagelos RH, Schreiber D, Fowler MB (2007) *Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. J Am Coll Cardiol 50:1835-1840.
- Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C (2009) *[Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data]*. Anaesthesist 58:764-778, 780-766.
- Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC (2008) *The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine*. Anaesthesia 63:576-582.
- Yu DT, Platt R, Lanken PN, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, Graman PS, Kahn KL, Snyderman DR, Parsonnet J, Moore R, Bates DW (2003) *Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis*. Crit Care Med 31:2734-2741.
- Ziegler DW, Wright JG, Choban PS, Flancbaum L (1997) *A prospective randomized trial of preoperative "optimization" of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery*. Surgery 122:584-592.