

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

Assoziation von fraktionierter Natrium- und Harnstoffexkretion und globalem enddiastolischem Volumenindex bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz

Dorothee Anne Miriam Stadler

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 03.11.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 25.01.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Danksagung	7
2	Abkürzungsverzeichnis	8
3	Einleitung	9
3.1	Akute Niereninsuffizienz	10
3.1.1	Epidemiologie	10
3.1.2	Definition	10
3.1.3	Ätiologie und Pathophysiologie	11
3.1.3.1	Prärenale akute Niereninsuffizienz	11
3.1.3.2	Intrarenale akute Niereninsuffizienz	12
3.1.3.3	Postrenale akute Niereninsuffizienz	12
3.1.4	Diagnostik	13
3.1.4.1	Urinbefunde	14
3.1.4.2	Fraktionierte Natriumexkretion	15
3.1.4.3	Fraktionierte Harnstoffexkretion	16
3.2	Chronische Niereninsuffizienz	18
3.3	PiCCO	19
3.3.1	Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Thermomodulation	20
3.3.2	Arterielle Pulskonturanalyse	21
3.3.3	ELWI	23
3.3.4	GEDVI	24
4	Fragestellung	26
5	Patienten, Material und Methodik	27
5.1	Studienart	27
5.2	Population	27

5.3	Studienablauf	28
5.3.1	Versuchsaufbau	28
5.3.2	Messungsablauf	30
5.3.3	Materialgewinnung	30
5.4	Statistische Auswertung	31
6	Ergebnisse	32
6.1	Allgemeine Daten	32
6.2	Entwicklung der verschiedenen Parameter im Verlauf der Studie	34
6.2.1	Entwicklung der Exkretionen im Vergleich mit der Entwicklung des Serumkreatinins	34
6.2.2	Entwicklung der Exkretionen im Vergleich mit der Entwicklung des GEDVI	37
6.3	Einteilung in keine, akute und chronische Niereninsuffizienz	39
6.3.1	Vergleich des Serumkreatinins zum Zeitpunkt der ersten Messung	41
6.3.1.1	Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Serumkreatinins	42
6.3.2	Vergleich der fraktionierten Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung	43
6.3.2.1	Signifikante Unterschiede hinsichtlich der frakt. Natriumexkretion	43
6.3.3	Vergleich der fraktionierten Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung	44
6.3.3.1	Signifikante Unterschiede hinsichtlich der frakt. Harnstoffexkretion	45
6.3.4	Vergleich in Bezug auf den Verlauf des Serumkreatinins	45
6.3.4.1	Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs des Serumkreatinins	46
6.3.5	Vergleich in Bezug auf den Verlauf der fraktionierten Natriumexkretion	47
6.3.5.1	Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs der frakt. Natriumexkretion	48
6.3.6	Vergleich in Bezug auf den Verlauf der fraktionierten Harnstoffexkretion	48
6.3.6.1	Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs der frakt. Harnstoffexkretion	50
6.4	Patientengruppe mit akuter Niereninsuffizienz	51
6.4.1	Einteilung an Hand der AKIN-Kriterien	51

6.4.2	Normalisierung des Serumkreatinins	51
6.4.3	Entwicklung des Serumkreatinins im Vergleich zu der Entwicklung der Exkretionen	52
6.4.4	Entwicklung der Exkretionen im Vergleich zu der Entwicklung des GEDVI	54
6.5	Hämodynamische Parameter	55
6.5.1	Vergleich hinsichtlich des GEDVI zum Zeitpunkt der ersten Messung	56
6.5.2	Vergleich hinsichtlich des GEDVI im Verlauf	57
6.6	Validierung der Marker der Nierenfunktion mittels hämodynamischer Parameter	58
6.6.1	Vergleich der Marker der Nierenfunktion zwischen den Gruppen mit und ohne Volumenmangel	59
6.6.1.1	Vergleich des Serumkreatinins zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb des Gesamtkollektivs	59
6.6.1.2	Vergleich der frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb des Gesamtkollektivs	60
6.6.1.3	Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb des Gesamtkollektivs	61
6.6.1.4	Vergleich des Serumkreatinins hinsichtlich des Verlaufs innerhalb des Gesamtkollektivs	62
6.6.1.5	Vergleich der frakt. Natriumexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb des Gesamtkollektivs	63
6.6.1.6	Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb des Gesamtkollektivs	64
6.6.1.7	Signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der Marker der Nierenfunktion innerhalb des Gesamtkollektivs	65
6.6.1.8	Vergleich des Serumkreatinins zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der Patientengruppe mit ANI	66
6.6.1.9	Vergleich der frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der Patientengruppe mit ANI	67

6.6.1.10 Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der Patientengruppe mit ANI	68
6.6.1.11 Vergleich des Serumkreatinins hinsichtlich des Verlaufs innerhalb der Patientengruppe mit ANI	69
6.6.1.12 Vergleich der frakt. Natriumexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb der Patientengruppe mit ANI	70
6.6.1.13 Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb der Patientengruppe mit ANI	70
6.6.1.14 Signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der Marker der Nierenfunktion innerhalb der Patientengruppe mit ANI	71
6.6.2 Kreuztabellen GEDVI vs. fraktionierte Exkretionen bezogen auf das Gesamtkollektiv	72
6.6.2.1 Sensitivität und Spezifität der Exkretion als Vorhersagetest einer Hypovolämie	74
6.6.2.2 Der Positiv und Negativ Prädiktive Wert der Exkretionen für die Vorhersage einer Hypovolämie	74
6.6.3 Kreuztabellen GEDVI vs. fraktionierte Exkretionen bezogen auf die Patientengruppe mit ANI	75
6.6.3.1 Sensitivität und Spezifität der Exkretionen als Vorhersagetest einer Hypovolämie	77
6.6.3.2 Der Positiv und Negativ Prädiktive Wert der Exkretionen für die Vorhersage einer Hypovolämie	78
6.6.4 Korrelationen zwischen den Exkretionen und hämodynamischen Parametern bezogen auf das Gesamtkollektiv	78
6.6.4.1 bezogen auf die frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung	78
6.6.4.2 bezogen auf die frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung	79
6.6.4.3 bezogen auf die Entwicklung der frakt. Natriumexkretion von der ersten zur zweiten Messung	81
6.6.4.4 bezogen auf die Entwicklung der frakt. Harnstoffexkretion von der ersten zur zweiten Messung	82

6.6.5	Korrelationen zwischen den Exkretionen und hämodynamischen Parametern bezogen auf die Patientengruppe mit ANI	83
6.6.5.1	bezogen auf die frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung	83
6.6.5.2	bezogen auf die frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung	84
6.6.5.3	bezogen auf die Entwicklung der frakt. Natriumexkretion von der ersten zur zweiten Messung	85
6.6.5.4	bezogen auf die Entwicklung der frakt. Harnstoffexkretion von der ersten zur zweiten Messung	86
6.6.6	Vergleich der beiden fraktionierten Exkretionen unter Diuretikatherapie	87
6.6.6.1	innerhalb des Gesamtkollektivs	87
6.6.6.2	innerhalb der Patientengruppe mit ANI	89
7	Diskussion	91
7.1	Das Serumkreatinin	94
7.2	Die fraktionierte Natriumexkretion	96
7.2.1	Die fraktionierte Natriumexkretion als Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus	98
7.3	Die fraktionierte Harnstoffexkretion	100
7.3.1	Die fraktionierte Harnstoffexkretion als Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus	101
7.3.2	Die fraktionierte Harnstoffexkretion als Therapiekontrolle	105
7.4	Vergleich der beiden fraktionierten Exkretionen hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit bei Diuretikagabe	106
7.5	Limitation der Studie	107
8	Zusammenfassung	110
9	Literaturverzeichnis	116
10	Abbildungsverzeichnis	123
11	Tabellenverzeichnis	127

1 Danksagung

Für die Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit danke ich:

Herrn PD Dr. med. Wolfgang Huber für die Bereitstellung des Themas, seine überaus zuverlässige Betreuung und die engagierte, wie auch unermüdliche fachliche Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Niederschrift sowie bei verschiedenen Präsentationen der Arbeit.

Herrn Dr. med. Veit Phillip für die tatkräftige Unterstützung und Betreuung bei Planung und Durchführung der klinischen Studie.

Dem gesamten Team der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München für die freundliche und tatkräftige Unterstützung bei der Datenerhebung.

Den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität für die Beratung bei Fragen zur statistischen Auswertung.

Ein liebevoller Dank gilt insbesondere meinen Eltern und meinem Freund Andreas Fuchs, die es nie leid geworden sind mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

2 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body mass index
DSt	Down slope time
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasser Index
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
GEDVI	Globalenddiastolischer Volumen Index
GEDV	Globalenddiastolisches Volumen
HI	Herzindex
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indozyaningrün
ITBI	Intrathorakaler Blutvolumen Index
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
MAP	Mean arterial pressure
MTt	Mean transit time
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PPV	Pulse Pressure Variation
PTV	Pulmonales Thermovolumen
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVV	Stroke Volume Variation
ZVD	Zentraler Venendruck

3 Einleitung

Die *akute Niereninsuffizienz* ist ein häufiges und ernst zunehmendes Krankheitsbild bei hospitalisierten Patienten, insbesondere auf der Intensivstation. Ihr können verschiedene Ursachen zu Grunde liegen, welche im Folgenden detailliert beschrieben werden. Umso früher der Grund der akuten Niereninsuffizienz erkannt wird, desto erfolgreicher ist die spezifische Therapie (Schrier 2004). Deshalb ist ein Verfahren zur frühzeitigen Differenzierung zwischen den verschiedenen Ätiologien der *Niereninsuffizienz* und den daraus resultierenden unterschiedlichen Therapieoptionen von zentraler Bedeutung. Insbesondere die *akute prärenale Niereninsuffizienz*, die auf einen Volumenmangel zurückzuführen ist, kann durch eine rasche Therapie komplett reversibel sein und sollte daher schnell erkannt werden. Eine aufwändige und invasive Möglichkeit den Volumenstatus eines Patienten einschätzen zu können, ist das hämodynamische Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution (z.B. mittels PiCCO-System). Hämodynamisches Monitoring zum Nachweis eines erniedrigten enddiastolischen Volumenindex ist aber nicht überall verfügbar. Zur Differenzierung zwischen *prärenal*er und *intrarenaler akuter Niereninsuffizienz* wurden in den vergangenen Jahrzehnten die verschiedensten Möglichkeiten entwickelt. Dabei galten die fraktionierten Exkretionen von Natrium und Harnstoff im Bereich der kostengünstigen und leicht erhältlichen Parameter als vielversprechend. Die *prärenale akute Niereninsuffizienz* geht mit einer Minderperfusion der Niere einher. Eine häufige Ursache der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* ist die Hypovolämie. Daher bestand in unserer Studie die Fragestellung, inwieweit erniedrigte Exkretionen mit einem erniedrigten GEDVI bei gleichzeitiger *akuter Niereninsuffizienz* assoziiert sind. Um die prädiktiven Fähigkeiten der Exkretionen diesbezüglich beurteilen zu können, war es auch erforderlich, „Negativ-Kontrollen“ zu haben. Daher wurden ebenfalls Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* ohne Volumenmangel, Patienten mit *chronischer Niereninsuffizienz* und Patienten *ohne Nierenversagen* eingeschlossen.

3.1 Akute Niereninsuffizienz

Die *akute Niereninsuffizienz* ist traditionell durch einen schnellen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) innerhalb von Stunden bis zu Tagen gekennzeichnet und wird als prinzipiell reversibel angesehen. Sie kann nach vorheriger normaler Nierenfunktion, wie es bei der sogenannten klassischen Form der Fall ist, oder auf dem Boden einer *chronischen* Nierenerkrankung auftreten (Lameire et al. 2005). In Folge des Funktionsverlustes kommt es zur Retention harnpflichtiger Substanzen, sowie zur Dysregulation des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts (Herold 2012).

3.1.1 Epidemiologie

Das Spektrum der *akuten Niereninsuffizienz* reicht von einer minimalen Erhöhung des Serumkreatinins bis zum vollständigen Verlust der Nierenfunktion (Yang et al. 2011). In Abhängigkeit der zugrundeliegenden Definitionskriterien tritt die *akute Niereninsuffizienz* als Komplikation bei zwei bis fünf Prozent aller hospitalisierten Patienten und bei bis zu fünfundzwanzig Prozent aller Intensivpatienten auf (Silvester et al. 2001).

3.1.2 Definition

2004 entwickelte eine Auswahl an internationalen Experten unter der Schirmherrschaft der *Acute Dialysis Quality Initiative*, kurz ADQI, aus den bisher bestehenden dreißig unterschiedlichen Definitionen der *akuten Niereninsuffizienz* die RIFLE-Kriterien. RIFLE ist ein Akronym und steht für Risk – Injury – Failure – Loss – ESRD (End Stage Renal Disease). Die neue Klassifikation beschreibt somit drei verschiedene Schweregrade (Risiko, Schädigung, Versagen) und zwei Ausgangsvariablen, die sich durch die Dauer der bestehenden *Niereninsuffizienz* unterscheiden (Bellomo et al. 2004). Diese Kriterien wurden 2007 vom *Acute Kidney Injury Network* weiterentwickelt. Dabei wurde der Begriff „akutes Nierenversagen“ (*Acute Renal Failure*, abgekürzt ARF) durch den Begriff „akute Niereninsuffizienz“ (*Acute Kidney Injury*, abgekürzt AKI) ersetzt. Demnach ist die *akute Niereninsuffizienz* definiert durch eine abrupte, d. h. innerhalb von 48 Stunden sich

entwickelnde Abnahme der Nierenfunktion, die sich durch die folgenden drei Symptome manifestieren kann: Erstens gilt ein *akute Niereninsuffizienz* als gesichert, wenn das Serumkreatinin um mehr als 0,3 mg/dl ansteigt; zweitens, wenn ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 50 % des Ausgangswertes besteht und drittens, wenn eine Oligurie von unter 0,5 ml/kg über den Zeitraum von mindestens sechs Stunden vorliegt (Mehta et al. 2007).

3.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Da sich aus der zugrunde liegenden Ursache der *akuten Niereninsuffizienz* verschiedene Therapieansätze ergeben, ist die ätiologische Einteilung in drei Hauptkategorien wichtig. In etwa 60 % liegt eine Minderperfusion als Ursache für den Funktionsverlust der Niere vor, hieraus resultiert die sogenannte *prärenale Niereninsuffizienz*. Im Gegensatz hierzu liegen der *intrarenalen Niereninsuffizienz*, die circa 35 % aller *akuten Niereninsuffizienzen* ausmacht, Erkrankungen zu Grunde, die direkt das Nierenparenchym betreffen. Die dritte Kategorie, die *postrenale akute Niereninsuffizienz*, wird durch eine Obstruktion der abführenden Harnwege bedingt. Dieses auch als Harnsperre bezeichnete Krankheitsbild liegt in etwa fünf Prozent der Fälle vor (Herold 2012).

3.1.3.1 Prärenale akute Niereninsuffizienz

Die *prärenale akute Niereninsuffizienz* ist die häufigste Form der *akuten Niereninsuffizienzen* und stellt, wie oben bereits erwähnt, die Antwort auf eine renale Hypoperfusion dar. Definitionsgemäß ist die tubuläre und glomeruläre Struktur völlig intakt und der Funktionsverlust nach Wiederherstellung einer regelgerechten Nierendurchblutung im Allgemeinen reversibel. Eine stärker ausgeprägte oder länger anhaltende Minderperfusion kann jedoch zu einem ischämisch bedingten Parenchymschaden der Niere führen und somit sekundär in eine *intrarenale Niereninsuffizienz* übergehen. Die *prärenale akute Niereninsuffizienz* kann als Komplikation jeder Erkrankung auftreten, die zu einer Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens, einem verminderten Herzzeitvolumen mit Abfall des arteriellen Mitteldrucks, einer systemischen Vasodilatation oder einer selektiven renalen Vasokonstriktion führt. Die Abnahme des effektiven Blutvolumens bewirkt eine Aktivierung

des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Zusätzlich werden reaktiv Katecholamine und das antidiuretische Hormon ADH freigesetzt. Dadurch kommt es zu einer verminderten Natriumausscheidung und gleichzeitig zu einer Erhöhung der Urinosmolalität (Herold 2012).

3.1.3.2 Intrarenale akute Niereninsuffizienz

Die *intrarenale akute Niereninsuffizienz*, auch als eigentliche renale Azötamie bezeichnet, wird nach dem jeweils vorherrschend betroffenen Nierenabschnitt in vier Untergruppen gegliedert: Renovaskuläre Obstruktion, Erkrankungen der Glomeruli oder der renalen Mikrozirkulation, *akute* Tubulusnekrose, interstitielle Nephritis. Des Weiteren gehört eine fünfte Unterkategorie dazu. Diese umfasst Erkrankungen, die durch eine intratubuläre Obstruktion hervorgerufen werden. In den meisten Fällen ist die *intrarenale akute Niereninsuffizienz* ischämisch oder toxisch bedingt. Zu den nephrotoxischen Substanzen gehören einige Medikamente aus der Gruppe der Antibiotika, wie beispielsweise Aminoglykoside, Cephalosporine und Gyrasehemmer. Eine weitere wichtige nephrotoxische Medikamentenuntergruppe sind die nichtsteroidalen Antirheumatika. Ferner können auch Zytostatika, wie Cisplatin oder Methotrexat, eine medikamenteninduzierte, *akute Niereninsuffizienz* hervorrufen. Weitere zu bedenkende Auslöser einer *toxischen, akuten Niereninsuffizienz* sind Röntgenkontrastmittel, so dass eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden muss. Beide oben genannten Schädigungsmechanismen, ischämisch und toxisch, münden in einen nekrotischen Untergang des Tubulusepithels. Als ursächliche, mikrovaskuläre Erkrankungen können eine rapid-progressive Glomerulonephritis, eine IgA-Nephritis oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom vorliegen (Herold 2012).

3.1.3.3 Postrenale akute Niereninsuffizienz

Da die Kapazität einer einzelnen Niere für die Ausscheidung harnstoffpflichtiger Substrate ausreichend ist, führt nur eine Obstruktion, die entweder beide Nieren betrifft oder bei der ein *chronisches* Nierenleiden bzw. nur eine funktionstüchtige Niere im Vorfeld besteht, zu einer *postrenalen akuten Niereninsuffizienz*. Mögliche Ursachen hierfür wären beispielsweise angeborene Missbildungen im Bereich der Nieren, Harnleiter, Blase oder Urethra. Ferner

gehören maligne Tumore, gynäkologische Erkrankungen und fehlplatzierte oder verstopfte Harnblasenkatheter zu den denkbaren Auslösern. Bei einem bereits vorbestehenden Abflusshindernis kann eine *postrenale akute Niereninsuffizienz* auch medikamenteninduziert sein. Als Beispiel wäre die Anticholinergikagabe bei Prostataadenom zu nennen (Herold 2012).

3.1.4 Diagnostik

Da eine möglichst frühzeitige Beseitigung bzw. Behandlung der auslösenden Faktoren eine essentielle Bedeutung hinsichtlich des Outcomes der Patienten darstellen kann, ist eine rasche und zielführende Diagnostik des ätiologischen Hintergrunds entscheidend (Van Biesen et al. 2006a). Anamnestisch müssen die oben genannten Ursachen, wie beispielsweise Vorerkrankungen, die zu einer Minderperfusion der Niere geführt haben könnten, nephrotoxische Medikamenteneinnahme oder Kontrastmittelgabe abgeklärt werden. Eine ausführliche Anamneseerhebung ist jedoch im Regelfall nicht möglich. Ferner sprechen klinische Symptome wie Durst, orthostatischer Schwindel, reduzierter Jugularvenendruck, verminderter Hautturgor und trockene Schleimhäute für eine Hypovolämie und sind somit Anzeichen für eine *prärenale akute Niereninsuffizienz*.

Ferner liefern die Urinanalyse und die Betrachtung der Routinemarker der Nierenfunktion (z.B. Serumkreatinin, Albumin, GFR, fraktionierte Exkretionen) wichtige diagnostische Informationen. Dies sind leicht verfügbare und preisgünstige Verfahren und gehören zum Routine-Screening bei renaler Dysfunktion (Lameire et al. 2004, Thadhani et al. 1996). Da im Verlauf einer *akuten Niereninsuffizienz* die Fähigkeit der Niere zur Diurese häufig am längsten besteht, stellt die Menge des produzierten Harns nur einen sehr groben Parameter für die momentane glomeruläre Filtration dar. Ebenso wenig wird der aktuelle Zustand der Nierenfunktion durch das Serumkreatinin widerspiegelt, da zwischen Abfall der glomerulären Filtration und Anstieg des Kreatinins gerade bei *akuter Niereninsuffizienz* eine erhebliche Latenz bestehen kann (Schaefer). Zudem ist die Bestimmung des Serumkreatinins nicht standardisiert und eine Vielzahl an Methoden ist weltweit im Einsatz, weshalb ein direkter Vergleich verschiedener Studien problematisch ist (Van Biesen et al. 2006b). Frühere Studien konnten zeigen, dass verschiedene laborchemische Parameter, darunter die Natrium- und Harnstoffexkretion, sowie die Urinosmolalität zur Unterscheidung zwischen

einer *prärenalen* und einer *intrarenalen akuten Niereninsuffizienz* beitragen können (Espinel 1976, Miller et al. 1978, Pepin et al. 2007).

3.1.4.1 Urinbefunde

Die Harnkonzentration kann bei einer gesunden Niere zwischen 50 und 1200 mosmol/l variieren und ermöglicht so eine Anpassung der Wasserausscheidung an die Bedürfnisse des Körpers. Das Prinzip der Harnkonzentrierung beruht auf dem sogenannten Gegenstrommechanismus. Hierbei verlaufen die auf- und absteigenden Tubuli der Henle-Schleife und das Sammelrohr parallel mit entgegengesetzter Flussrichtung. Aus dem proximalen Tubulus, in dem eine isoosmotische Resorption von Flüssigkeit stattgefunden hat, tritt Harn mit 290 mosmol/l in den dünnen absteigenden Teil der Henle-Schleife ein. Die Henle-Schleife verläuft daraufhin haarnadelförmig durch das Interstitium. Auf der Tatsache beruhend, dass der absteigende Teil wasserdurchlässig ist, findet ein Konzentrationsausgleich mit dem interstitiellen Raum statt. Hierbei wird entlang des osmotischen Konzentrationsgradienten dem Tubulus Wasser entzogen und über die Vasa recta abtransportiert. Dadurch nimmt sowohl die Osmolalität des Harns, als auch die des Interstitiums zur Papillenspitze hin zu. Im nun folgenden wasserundurchlässigen Teil der Henle-Schleife wird mittels der dort lokalisierten $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Cotransporter Salz aus dem Tubuluslumen in das Interstitium befördert. Auf diese Weise werden im interstitiellen Raum in Papillennähe Werte von 1200 bis 1400 mosmol/l erreicht. Der gleichzeitig zunehmend hypotone Harn erreicht am Ende der Henle-Schleife eine Osmolalität von ca. 100 mosmol/l. Der weiteren Konzentrierung und Feinabstimmung der Harnzusammensetzung dienen der distale Tubulus und das Sammelrohr. Der distale Tubulus besitzt $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Cotransporter und resorbiert dadurch etwa zehn Prozent des filtrierten Kochsalzes. Im spätdistalen Konvolut werden dagegen Na^+ -Ionen Aldosteron-abhängig im Austausch gegen K^+ - oder H^+ -Ionen resorbiert. Die Wasserdurchlässigkeit des Sammelrohrs wird ADH-abhängig variiert. In Anwesenheit von ADH kann Wasser dem osmotischen Gradienten folgend durch eingebaute Aquaporine ins Interstitium entweichen. Bei Antidiurese kann somit die Urinosmolalität maximal bis auf die im interstitiellen Raum herrschenden Werte von ca. 1200 bis 1400 mosmol/l gesteigert werden. Bei fehlendem ADH ist das Sammelrohr dagegen wasserundurchlässig und die Osmolalität des Urins kann bis auf 50 mosmol/l sinken.

Eine der ersten Nierenfunktionen, die im Zusammenhang mit einem tubulären Schaden bei einer *akuten Niereninsuffizienz* verloren gehen, ist die Fähigkeit den Harn zu konzentrieren. Demzufolge weisen Patienten mit einer *intrarenalen akuten Niereninsuffizienz* und erhaltener Harnproduktion eine Urinosmolalität von weniger als 350 mosmol/l auf. Im Gegensatz dazu wird auf Grund des Volumenmangels oder der erhöhten Osmolalität des Plasmas bei Patienten mit *prärenal*er *akuter Niereninsuffizienz* das Antidiuretische Hormon (ADH) ausgeschüttet und bewirkt den Einbau von Wasserkanälen in die luminale Membran des distalen Tubulus und des Sammelrohrs. Hieraus resultiert eine Urinosmolalität von mehr als 500 mosmol/l (Thadhani et al. 1996).

3.1.4.2 Fraktionierte Natriumexkretion

Die biochemische Analyse ist, wie in einigen Studien gezeigt werden konnte, hilfreich zur Unterscheidung zwischen *prärenal*er und *intrarenaler akuter Niereninsuffizienz* (Espinel 1976, Miller et al. 1978, Pepin et al. 2007). Die fraktionierte Natriumexkretion spiegelt hierbei die Beziehung zwischen Natrium- und Kreatinin-Clearance wider und errechnet sich aus folgender Formel:

$$FE_{Na}(\%) = \frac{Na_U \times Krea_S \times 100}{Na_S \times Krea_U}$$

Na_U : Natriumkonzentration im Urin

$Krea_S$: Kreatininkonzentration im Serum

Na_S : Natriumkonzentration im Serum

$Krea_U$: Kreatininkonzentration im Urin

Bei beiden Erkrankungen, der *prärenal*en und der *intrarenaler akuten Niereninsuffizienz*, wird Kreatinin nicht rückresorbiert. Da bei Patienten mit *prärenal*er *akuter Niereninsuffizienz* eine Erkrankung, die zu einer Minderperfusion der Niere führt, zu Grunde liegt, wird sowohl das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, als auch der Sympathikus stimuliert. Das in der Zona glomerulosa der Nebenniere produzierte Mineralkortikoid Aldosteron induziert die Synthese des luminalen Na^+ -Kanals und der basolateralen Na^+ - K^+ -ATPase. Dadurch kommt es

zur erhöhten Na^+ -Retention sowie zur gesteigerten K^+ - und H^+ -Sekretion, was wiederum eine Volumenzunahme und einen Anstieg des Blutdrucks zur Folge hat. Aus den beschriebenen Gegenregulationsmechanismen und der oben beschriebenen Formel für die fraktionierte Natriumausscheidung ist verständlich, dass bei Patienten mit *prärenal*er akuter Niereninsuffizienz eine niedrige fraktionierte Natriumexkretion vorliegen muss. In früheren Studien ergab sich für Patienten, die an einer *prärenal*en akuten Niereninsuffizienz litten, eine fraktionierte Natriumexkretion von unter einem Prozent (Espinel 1976, Miller et al. 1978, Pepin et al. 2007), wobei dies nur galt, wenn die Patienten keine Diuretikatherapie erhalten hatten (Carvounis et al. 2002). Im Gegensatz dazu liegt bei der *akuten intrarenalen* Niereninsuffizienz eine Vielzahl von strukturellen Veränderungen vor, wobei die Pathophysiologie noch nicht zur Gänze verstanden ist. Fest steht, dass die proximalen Tubuluszellen ihre Polarität verlieren, wodurch die physiologischerweise basolateral lokalisierte Na^+ - K^+ -ATPase zur apikalen Membran wandert. Diese Umverteilung hat eine Abnahme der Natrium- und der natriumgekoppelten Transportprozesse zur Folge. Durch die verminderte Natriumrückresorption ergeben sich für Patienten mit akuter *intrarenaler* Niereninsuffizienz eine fraktionierte Natriumausscheidung von über einem Prozent (Espinel 1976, Miller et al. 1978, Pepin et al. 2007).

3.1.4.3 Fraktionierte Harnstoffexkretion

Harnstoff ist ein Stoffwechselendprodukt und spielt für den Aufbau des Konzentrationsgradienten eine wichtige Rolle. Das sehr kleine und ungeladene Molekül wird frei filtriert und etwa zur Hälfte im proximalen Tubulus passiv wieder resorbiert, wobei die Konzentration im Filtrat der im Plasma entspricht. Eine etwaige aktive Sekretion kann vernachlässigt werden, wodurch die letzten Endes ausgeschiedene Harnstoffmenge direkt von der glomerulären Filtration und der tubulären Resorption abhängig ist (Trinh-Trang-Tan et al. 1998).

Der proximale Tubulus, der dünne Teil der Henle-Schleife und das papilläre Sammelrohr sind permeabel für Harnstoff. Im Gegensatz dazu sind der dicke Teil der Henle-Schleife, das distale Konvolut und das erste Stück des Sammelrohrs kaum durchlässig. Da in diesen Abschnitten jedoch Wasser resorbiert wird, nimmt die Harnstoffkonzentration im Verlauf zu. Im ohnehin permeablen papillennahen Abschnitt des Sammelrohrs wird Harnstoff zusätzlich

bei Antidiurese über ADH-abhängige Carrier (UT-1) aus dem Tubuluslumen in das Interstitium transportiert. Durch erleichterte Diffusion mittels des sogenannten UT2-Carrier gelangt Harnstoff entlang seines Konzentrationsgradienten aus dem hyperosmolaren Interstitium wieder in den absteigenden Teil der Henle-Schleife. Durch die beschriebene Rezirkulation trägt Harnstoff zu einem erheblichen Teil zur Aufrechterhaltung der Hyperosmolarität des Nierenmarks bei (Silbernagel 2010).

Da die fraktionierte Harnstoffexkretion in erster Linie auf passiven Mechanismen beruht, ist sie im Vergleich zur fraktionierten Natriumausscheidung wesentlich weniger durch die Gabe von Diuretika beeinflussbar (Carvounis et al. 2002). Um dies zu beweisen und gleichzeitig die Nützlichkeit der fraktionierten Harnstoffausscheidung für die Differenzialdiagnose renaler Erkrankungen zu evaluieren, verglichen Carvounis et al die beiden Parameter miteinander in Bezug auf die Unterscheidung zwischen *prärenal*er und *intrarenaler akuter Niereninsuffizienz*. Dabei errechnete sich die fraktionierte Harnstoffexkretion wie folgt (Carvounis et al. 2002):

$$FE_{BUN}(\%) = \frac{BUN_U \times Krea_S \times 100}{BUN_S \times Krea_U}$$

BUN_U : Harnstoffkonzentration im Urin

$Krea_S$: Kreatininkonzentration im Serum

BUN_S : Harnstoffkonzentration im Serum

$Krea_U$: Kreatininkonzentration im Urin

Aus früheren Studien war bekannt, dass sich für Patienten mit einem ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt physiologischer Weise Werte zwischen 50 und 65 % ergeben (Dole 1943). Bei Vorliegen einer *prärenal*en *akuten Niereninsuffizienz* und damit verbundener Oligurie sank die fraktionierte Harnstoffausscheidung auf 35 % oder weniger. Dabei zeigte sich ein progressiver Abfall bei gleichzeitiger Urinvolumenabnahme auf 0,5 ml/min oder darunter (Dole 1943). Ferner hatte sich gezeigt, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion proportional zum Urinfluss abnimmt, sobald das Urinvolumen weniger als 0,35 ml/min bzw. 500 ml/Tag beträgt (Chesley 1938). Für ihre Studie legten Carvounis und seine Mitarbeiter einen Grenzwert für das Bestehen einer *prärenal*en *Niereninsuffizienz* von kleiner gleich 35 %

für die fraktionierte Harnstoffexkretion fest (Carvounis et al. 2002). Im Vergleich dazu deutete ein Wert größer 50 % auf eine *akute intrarenale Niereninsuffizienz* hin (Carvounis et al. 2002). Als Ergebnis zeigte sich die fraktionierte Harnstoffexkretion in Spezifität (96 %) und Sensitivität (90 %) bei der Abgrenzung einer *prärenalen Niereninsuffizienz* gegenüber der fraktionierten Natriumexkretion überlegen (Carvounis et al. 2002).

3.2 Chronische Niereninsuffizienz

Im Februar 2002 veröffentlichte die „*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*“ (K/DOQI) der „*National Kidney Foundation*“ (NKF) fünfzehn Leitlinien über die Evaluation, Klassifikation und Stratifizierung der chronischen Nierenerkrankung (National Kidney 2002). Die chronische Nierenerkrankung wird demnach entweder definiert über das Vorhandensein eines Nierenschadens, oder mittels einer abnehmenden Nierenfunktion, über die Dauer von drei oder mehr Monaten. Der Nierenschaden wird üblicherweise nachgewiesen an Hand einer Albumin-Kreatinin-Ratio von über 30 mg/g. Die abnehmende Nierenfunktion zeigt sich durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von unter 60 ml/min pro 1,73 m² (Levey et al. 2003). Die glomeruläre Filtrationsrate gilt dabei als das beste Maß zur Einschätzung der Nierenfunktion im gesunden wie auch im kranken Zustand (Smith 1953). Sie kann an Hand des Serum-Kreatinin-Wertes mit Hilfe von Gleichungen in die das Alter, das Geschlecht, die Rasse und die Körpergröße des Patienten einbezogen werden, geschätzt werden (Cockcroft et al. 1976, Levey et al. 1999).

Um die prädiktiven Fähigkeiten der Exkretionen, bezüglich der Einschätzung des Volumenstatus eines Patienten und der Ätiologiefindung der *akuten Niereninsuffizienz*, beurteilen zu können, war es auch erforderlich, „Negativ-Kontrollen“ zu haben. Daher wurden, wie bereits erwähnt, ebenfalls Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* ohne Volumenmangel, Patienten mit *chronischer Niereninsuffizienz* und Patienten *ohne Nierenversagen* eingeschlossen.

Die Studienpatienten wurden an Hand anamnestischer, klinischer und laborchemischer Daten unter Berücksichtigung der AKIN-Kriterien in die drei Kategorien *keine*, *akute* und *chronische Niereninsuffizienz* eingeteilt. Dabei galt ein Kreatininwert unter 1,2 mg/dl und eine GFR von größer oder gleich 60 ml/min pro 1,73 m² als Richtwert für eine normale Nierenfunktion, sofern keine *chronische* Nierenerkrankung bereits aus der

Krankenvorgeschichte (vorherige Arztbriefe, laborchemische Vorbefunde inklusive GFR, Albumin und Kreatinin) bekannt war. Wie oben beschrieben, ist die chronische Niereninsuffizienz definiert an Hand einer, über drei oder mehr Monate hinweg bestehenden, Albumin-Kreatinin-Ratio von über 30 mg/g oder einer, über diesen Zeitraum vorhandenen, verminderten, glomerulären Filtrationsrate von unter 60 ml/min pro 1,73 m². Eine Erfassung dieser Daten über drei Monate hinweg ist auf der Intensivstation nicht möglich. Hierbei verließen wir uns auf Vorbefunde inklusive der laborchemischen Daten über GFR, Kreatinin- und Albumin-Werten in der Vergangenheit. Mit Hilfe dieser Informationen wurde bei 12 Patienten (12/36; 33 %) eine *chronische Niereninsuffizienz* diagnostiziert, wovon 36 % eine *akute auf chronische Niereninsuffizienz* bei Aufnahme entwickelt hatten.

An Hand der AKIN-Kriterien ist die *akute Niereninsuffizienz* definiert durch eine abrupte, d. h. innerhalb von 48 Stunden sich entwickelnde Abnahme der Nierenfunktion, die sich durch die folgenden drei Symptome manifestieren kann: Erstens gilt ein *akute Niereninsuffizienz* als gesichert, wenn das Serumkreatinin um mehr als 0,3 mg/dl ansteigt; zweitens, wenn ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 50 % des Ausgangswertes besteht und drittens, wenn eine Oligurie von unter 0,5 ml/kg über den Zeitraum von mindestens sechs Stunden vorliegt (Mehta et al. 2007). Wenn bei unseren Studienpatienten mittels der AKIN-Kriterien eine *akute Niereninsuffizienz* diagnostiziert und gleichzeitig eine *chronische Niereninsuffizienz* auf Grund der Anamneseerhebung, inklusive vorheriger Arztbriefe und laborchemischen Vorbefunden über Kreatinin-, Albumin- und GFR-Werten, bekannt war, wurden sie in unserer Studie der Gruppe mit „*chronischer Niereninsuffizienz*“ zugeordnet.

3.3 PiCCO

Das PiCCO – System (*Pulse-induced Contour Cardiac Output*) wurde 1997 von der *Pulsion Medical Systems AG* auf den Markt gebracht und dient seither der hämodynamischen Überwachung kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen. Es ist derzeit das einzige Monitoring-System, das sowohl Variabilitäts- als auch Volumenparameter zur Vorlasteinschätzung liefert (Huber et al. 2008). Dabei dienen die arterielle Pulskonturanalyse zur kontinuierlichen und die transkardiopulmonale Thermodilution zur diskontinuierlichen Erfassung des Herzzeitvolumens (PULSION 2008). Diese beiden Verfahren sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

3.3.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Thermomodulation

Die Indikator-dilutionsverfahren sind die heute am weitesten verbreiteten klinischen Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (Ney et al. 2004). Sie stellen ein indirektes Verfahren zur Fluss- und Volumenmessung dar. Die Grundidee basiert auf dem Prinzip der Massenerhaltung. Dieses besagt, dass die gesamte Menge eines an einer bestimmten Stelle in den Blutkreislauf eingebrachten Indikators an einem stromabwärts gelegenen Ort vollständig wieder erscheinen muss (Hoeft et al. 2008). Über die Verdünnungszeit des Indikators kann auf die Höhe des Blutflusses und somit auf das Herzvolumen pro Zeit geschlossen werden. Wärme oder Kälte (Thermomodulation), Farbstoffe (z.B. Indozyanin-grün) oder auch andere Substanzen, wie beispielsweise Lithium können als Indikatoren dienen (Ney et al. 2004).

Die Erstbeschreibung von Kälte als Indikator stammt von Fegler aus dem Jahre 1954 (Fegler 1954). Die damals nur im Tierexperiment erprobte Methode wurde in den folgenden Jahren weiterentwickelt und fand 1968 durch Branthwaite und Bradley erstmalige Anwendung am Menschen (Branthwaite et al. 1968).

In den letzten Jahren werden als Alternative zum Pulmonalarterienkatheter (PAK) zunehmend die transkardiopulmonalen Indikator-dilutionsverfahren zum hämodynamischen Monitoring verwendet. Wie bei der Bestimmung des HZV mittels PAK wird der Indikator als Bolus zentralvenös injiziert. Der Unterschied besteht darin, dass der Indikatorkonzentrationsverlauf nicht pulmonalarteriell sondern transkardiopulmonal, das heißt jenseits von Herz und Lunge, im arteriellen Gefäßsystem detektiert wird (Bauer et al. 2007).

Das heutzutage in der Klinik zum Einsatz kommende Überwachungssystem, in dem das transkardiopulmonale Thermomodulationsverfahren Verwendung findet, ist der bereits weiter oben erwähnte PICCO-Monitor. Als Indikator dient 10 bis 15 ml gekühlte isotonische Kochsalzlösung, welche über einen gewöhnlichen zentralvenösen Katheter in das Kreislaufsystem des Patienten eingebracht wird. Die Temperaturregistrierung des Injektats erfolgt am Injektionsort mittels des ersten Thermistors. Ein zweiter Thermistor ist in die Spitze eines 3-5 Fr starken arteriellen Katheters integriert. Dieser wird üblicherweise über die A. femoralis (Temperaturfühler liegen in der A. iliaca) oder die A. radialis (Temperaturfühler liegen in A. axillaris) eingeführt. Trägt man die registrierte Temperaturveränderung über die

Zeit auf, ergibt sich eine charakteristische Dilutionskurve. An Hand derer lässt sich nach Extrapolation von Rezirkulationsphänomenen mit Hilfe der Stewart-Hamilton-Gleichung das Herzzeitvolumen berechnen (PULSION 2008).

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_b dt}$$

T_b : Bluttemperatur

T_i : Injektionstemperatur

V_i : Injektatvolumen

$\int \Delta T_b dt$: Fläche unter der Thermodilutionskurve

K: Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wasserkapazität von Blut und Injektat

Das Herzzeitvolumen ist somit indirekt proportional zur Fläche unter der Thermodilutionskurve (Ganz et al. 1972).

3.3.2 Arterielle Pulskonturanalyse

Die arterielle Pulskonturanalyse ist das zweite zugrundeliegende Prinzip auf dem das PiCCO-System basiert. Dieses Konzept zur Messung von Schlag- und Herzzeitvolumina ist jedoch nicht neu. Die erste wissenschaftliche Veröffentlichung stammt von dem deutschen Physiologen Otto Frank aus dem Jahr 1930 (Frank 1990). In dieser erklärt er, dass die Analyse der aortalen Druckkurve auf das linksventrikuläre Schlagvolumen rückschließen lässt. In den folgenden Jahren beschäftigten sich viele unterschiedliche Gruppen mit dieser zu Grunde liegenden Idee und es wurden zahlreiche mathematische Modelle konzipiert. Das wohl bekannteste ist die Cz-Methode von Wesseling et al. (Jansen et al. 1990). Diese besagt, dass der Quotient aus der Fläche unter dem systolischen Anteil der aortalen Druckkurve (A_{sys}) und der aortalen Impedanz (Z_{Ao}) dem linksventrikulären Schlagvolumen entspricht. Die Impedanz beschreibt dabei den Zusammenhang zwischen dem herrschenden Druck und dem zeitgleich stattfindenden Blutfluss und ist abhängig von Blutdruck, Alter, Gefäßtonus und Herzfrequenz des Patienten (Janssens 2000).

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

SV: linksventrikuläres Schlagvolumen

A_{sys} : Fläche unter dem systolischen Anteil der aortalen Druckkurve

Z_{Ao} : aortale Impedanz

Diese erste bahnbrechende Entdeckung erwies sich jedoch für den menschlichen Körper als unzureichend und wurde infolgedessen mehrfach weiterentwickelt. 1935 konnte durch Warner gezeigt werden, dass durch eine einmalige Kalibrierung mit einer Indikatorverdünnungsmethode, wie beispielsweise der Thermodilution, zufriedenstellende Ergebnisse bei der Herzzeitvolumenbestimmung mittels Pulsconturanalyse erzielt werden können (Warner et al. 1953). Der zurzeit in aktuellen Verfahren verwendete Algorithmus der arteriellen Pulsconturanalyse basiert zunächst auf der von Wesseling und seinen Mitarbeitern entwickelten Cz-Methode (Wesseling et al. 1983, Wesseling et al. 1993). Durch die Miteinbeziehung des arteriellen Mitteldrucks (MAP) soll den druckabhängigen Änderungen des Aortenquerschnittes Rechnung getragen werden. Ferner werden die Reflektionen der peripheren Gefäße durch die in die Formel aufgenommene Herzfrequenz (HR) ausgeglichen. Eine weitere Verbesserung stellt die altersadaptierte Korrektur (a, b, c, d) der aortalen Impedanz dar.

$$HZV_{PC} = HR \times SV = HR \times \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

wobei für Z_{Ao} gilt:

$$Z_{Ao} = \frac{a}{b} - (c \times MAP) + (d \times HR)$$

Da die individuelle aortale Compliance sowie der systemische Gefäßwiderstand jeweils anhand der Referenzmethode der transkardiopulmonalen Thermodilution bestimmt werden, ist eine einmalige Kalibrierung des Systems vor Beginn der Messung notwendig (Felbinger et al. 2002, Reuter et al. 2005). Durch die aufgeführten Korrekturmaßnahmen ist nun eine

kontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels der in den peripheren Arterien abgeleiteten Druckkurve (z.B. aus der A. femoralis) möglich.

3.3.3 ELWI

Mit der Entwicklung des COLD-Systems wurde der Extravaskuläre Lungen-Wasser-Index, kurz ELWI, in die Klinik etabliert. Bei der hierbei angewandten Doppelindikatormethode wurde ein Farbstoff, zumeist Indocyaningrün, zentralvenös injiziert, der rasch an Plasmaproteine bindet und somit im Gefäßsystem verbleibt. Zeitgleich wird eine gekühlte Flüssigkeit (isotonische Kochsalzlösung) verabreicht, welche beim Durchfließen der Lunge zügig erwärmt wird. Durch die Messung der beiden Indikatoren mittels eines gemeinsamen arteriellen Katheters (A. femoralis, A. radialis, A. brachialis) und der so erhaltenen Indikator dilationskurve ergibt sich neben einer exakten Bestimmung des Herzzeitvolumens auch die Möglichkeit, das Volumen der an der Indikatorverdünnung beteiligten Räume zwischen Injektionsort und Detektionsort zu berechnen. Für an den intravasalen Raum gebundene Indikatoren wie Indocyaningrün sind das der rechte und der linke Vorhof, sowie die beiden Herzkammern, entsprechend dem Globalen enddiastolischen Volumen (GEDV), und das pulmonale Blutvolumen (PBV). Die Summe aus GEDV und PBV ergibt das sogenannte intrathorakale Blutvolumen. Da thermische Indikatoren zusätzlich per Konvektion mit dem außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes im Interstitium und den Alveolen befindlichen Flüssigkeitsansammlungen, kurz EVLW, in Verbindung stehen, ergeben sich für diese ein größeres Verteilungsvolumen, das als intrathorakales Thermovolumen bezeichnet wird. Die Differenz der beiden Verteilungsvolumina entspricht dem extravaskulären Lungenwasser.

Die beschriebene Doppelindikator-Methode diente zwar zur Validierung des ELWI und wird auch heute noch als Goldstandard angesehen, jedoch erst durch die wesentlich einfachere und ausreichend genaue Bestimmung durch die Monoindikator-Methode mittels PiCCO-Messung wurde der routinemäßige Einsatz des Parameters auf Intensivstationen ermöglicht (Huber et al. 2008).

3.3.4 GEDVI

Damit bei der Bestimmung des extravaskulären Lungenwassers auf die aufwendige Doppelindikator-Methodik verzichtet werden konnte, musste ein weiterer Volumenparameter, das globalenddiastolische Blutvolumen, eingeführt werden. Wie bereits beschrieben, verwendet das PiCCO-System das Verfahren der Thermodilatation. Zur Berechnung des intrathorakalen Thermovolumens muss die sog. Mittlere Durchgangszeit (Mean transit time, MTt) des Indikators bestimmt werden. Diese entspricht dem Zeitpunkt, an dem fünfzig Prozent des Indikators den Detektionsort passiert haben, und kann aus der Dilutionskurve erschlossen werden.

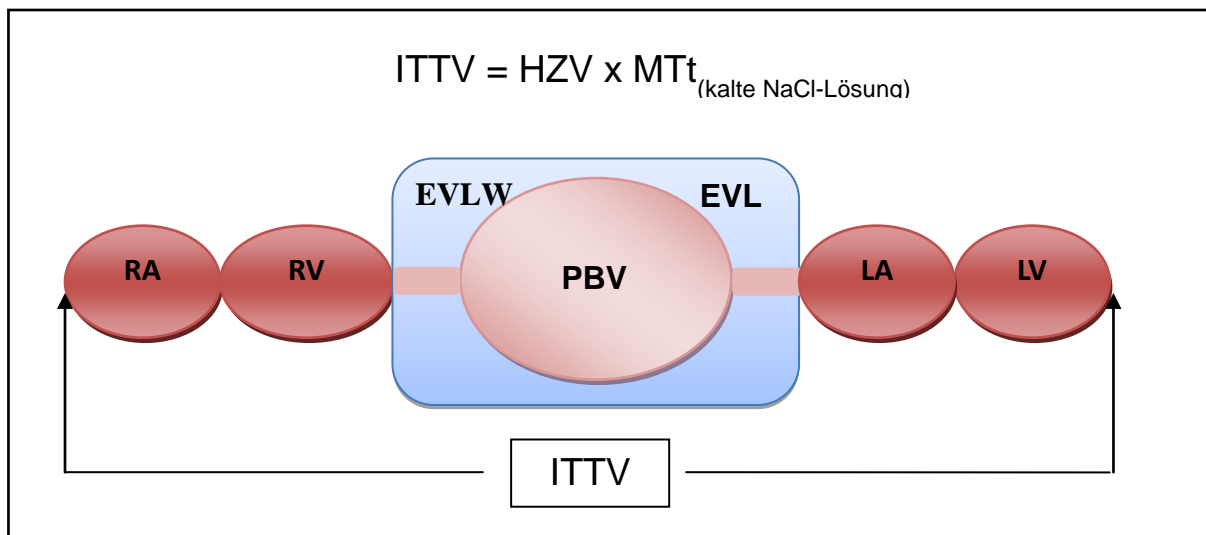


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der einzelnen Kompartimente des ITTV

Bedingt durch den zeitgleichen thermischen Austausch mit den beiden pulmonalen Kompartimenten, PBV (pulmonales Blutvolumen) und EVLW (extravaskuläres Lungenwasser), werden diese zwei Verteilungsvolumina als ein thermischer Raum detektiert. Dieses sogenannte Pulmonale Thermovolumen (PTV) ist zugleich die größte der fünf hintereinander geschalteten „Mischkammern“, RA, RV, PTV, LA, LV, die in Ihrer Gesamtheit das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) ergeben. Das Volumen der größten Kammer bei hintereinander geschalteten Mischkammern lässt sich nach einer physikalischen Gesetzmäßigkeit von Newman aus der sog. Downslope Time (DSt) ermitteln (Newman et al. 1951). Diese entspricht dem Zeitraum, in dem die Thermodilutionskurve bei logarithmischer Skalierung linear abfällt. Somit ergibt sich die zweite für die PiCCO-Messung wichtige Formel:

$$PTV = HZV \times DSt$$

Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) entspricht dann, wie aus Abbildung 3.1 ersichtlich ist, der Differenz zwischen ITTV und PTV.

Auf der Tatsache basierend, dass über weite Teile physiologischer und pathophysiologischer Zustände das pulmonale Blutvolumen beim Menschen ein Viertel des globalen enddiastolischen Volumens beträgt, lässt sich das EVLW auch allein durch die Monoindikator-Methode relativ genau bestimmen (Huber et al. 2008):

$$EVLW = ITTV - (GEDV - PBV)$$

$$PBV \approx 0,25 GEDV$$

$$EVLW \approx ITTV - (GEDV + 0,25 GEDV)$$

$$EVLW \approx ITTV - 1,25 GEDV$$

4 Fragestellung

Um dem häufigen Auftreten der *akuten Niereninsuffizienz* und den damit möglicherweise einhergehenden schwerwiegenden Folgen für den Patienten Rechnung zu tragen ist ein Verfahren zur frühzeitigen Differenzierung zwischen den verschiedenen Ätiologien der *Niereninsuffizienz* und den daraus resultierenden unterschiedlichen Therapieoptionen von zentraler Bedeutung. Insbesondere die *akute prärenale Niereninsuffizienz*, die auf einen Volumenmangel zurückzuführen ist, kann durch eine rasche Therapie komplett reversibel sein und sollte daher schnell erkannt werden. Eine aufwändige und invasive Möglichkeit zur Einschätzung des Volumenstatus eines Patienten ist das hämodynamische Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution (z.B. mittels PiCCO-System). Hämodynamisches Monitoring zum Nachweis eines erniedrigten enddiastolischen Volumenindex ist aber nicht überall verfügbar. Zur Differenzierung zwischen *prärenal*er und *intrarenaler akuter Niereninsuffizienz* wurden in den vergangenen Jahrzehnten die verschiedensten Möglichkeiten entwickelt. Dabei galten die fraktionierten Exkretionen von Natrium und Harnstoff im Bereich der kostengünstigen und leicht erhältlichen Parameter, als vielversprechend. Die *prärenale akute Niereninsuffizienz* geht mit einer Minderperfusion der Niere einher. Eine häufige Ursache der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* ist die Hypovolämie. Daher bestand in unserer Studie die Fragestellung, inwieweit erniedrigte Exkretionen mit einem erniedrigten GEDVI bei gleichzeitiger *akuter Niereninsuffizienz* assoziiert sind. Um die prädiktiven Fähigkeiten der Exkretionen diesbezüglich beurteilen zu können, war es auch erforderlich, „Negativ-Kontrollen“ zu haben. Daher wurden ebenfalls Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* ohne Volumenmangel, Patienten mit *chronischer Niereninsuffizienz* und Patienten *ohne Nierenversagen* eingeschlossen.

5 Patienten, Material und Methodik

5.1 Studienart

Als mögliche Entscheidungshilfe zwischen Hypovolämie-bedingter *prärenal*er akuter Niereninsuffizienz und *anderen Ursachen der Niereninsuffizienz* wurden in unserer Studie die fraktionierten Exkretionen von Natrium und Harnstoff geprüft. Ferner sollten die Ergebnisse mittels hämodynamischem Monitoring mit Hilfe von transpulmonaler Thermodilution validiert und die fraktionierten Exkretionen hinsichtlich der Möglichkeit, den Volumenstatus des Patienten einzuschätzen, untersucht werden. Dazu wurden im Rahmen dieser Dissertation eine prospektive Studie im Zeitraum von März bis September 2010 auf der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Bei den Patienten wurde mittels transpulmonaler Thermodilution der Vorlastparameter GEDVI und die laborchemischen Parameter Serumkreatinin, fraktionierte Natrium- und Harnstoffexkretion jeweils bei Aufnahme und nach 12, 24 und 36 Stunden erhoben. Die für die Thermodilution zur Verfügung stehende Messapparatur, PiCCOplus, stammt von Pulsion Medical Systeme München und ist ein weltweit eingesetztes Gerät für das hämodynamische Monitoring auf Intensivstationen.

5.2 Population

In diese klinisch-prospektive Studie wurden 36 Patienten eingeschlossen. Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um multimorbide Patienten, die zur Überwachung auf die internistische Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität eingewiesen worden waren.

Einschlusskriterien für die Studie:

- Patienten mit PiCCO-Neuanlage
- Patienten, die eine hämodynamische Überwachung benötigten
- Patienten, die einer intensivmedizinischen Überwachung bedurften

- Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren

Von der Studie ausgeschlossen wurden:

- Patienten, die eine Nierenersatztherapie innerhalb der letzten 24 Stunden erhalten hatten
- Patienten, die unter Anurie litten
- Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren

Endpunkte der Studie:

- Notwendig gewordene Nierenersatztherapie
- Tod des Patienten
- Verlegung des Patienten auf eine andere Station
- Entlassung des Patienten

5.3 Studienablauf

5.3.1 Versuchsaufbau

Bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation wurde, falls nicht bereits vorhanden, ein handelsüblicher zentralvenöser Katheter gelegt. Ferner platzierte der diensthabende Arzt mittels Seldinger- Technik einen PULSIOCATH-Thermodilutionskatheter im arteriellen Gefäßsystem. Hierbei wird am häufigsten ein 5-French-Katheter für die Femoralarterie verwendet, aber auch für die Axillar- und Radialarterie stehen vom Hersteller mitgelieferte spezielle arterielle Katheter in unterschiedlichen Längen und Größen zu Verfügung. Anschließend wurde eine gespülte und entlüftete Druckleitung am arteriellen Katheter angeschlossen. Diese verband das Lumen des arteriellen Katheters mit dem Druckaufnehmer (PiCCO Monitoring Kit PV8115) des PiCCO-Gerätes. Damit eine Beeinträchtigung des Drucksignals durch etwaige Blutgerinnsel vermieden werden konnte, wurde die Druckleitung

kontinuierlich mit heparinisierter 0,9-prozentiger Kochsalzlösung gespült. Der Druckaufnehmer war mittels einer Haltevorrichtung am Kopfende des Patienten auf Herzhöhe befestigt. Nach Fixierung des Netz- und Erdungskabels an der Rückseite des PiCCOplus folgte die Verkabelung des zentralvenösen Injektatsensors und des arteriellen Thermodilutionskatheters mit dem Gerät nach den Vorschriften der *Pulsion Medical Systems AG*. Ein spezielles Verbindungskabel (AUX Adapterkabel PC81200) ermöglichte die Weiterleitung der arteriellen Druckkurve des PiCCOplus-Systems an den bettseitigen Überwachungsmonitor und somit die kontinuierliche Anzeige derselbigen. Zusätzlich waren Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD, EKG, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur des Patienten von diesem Monitor ablesbar.

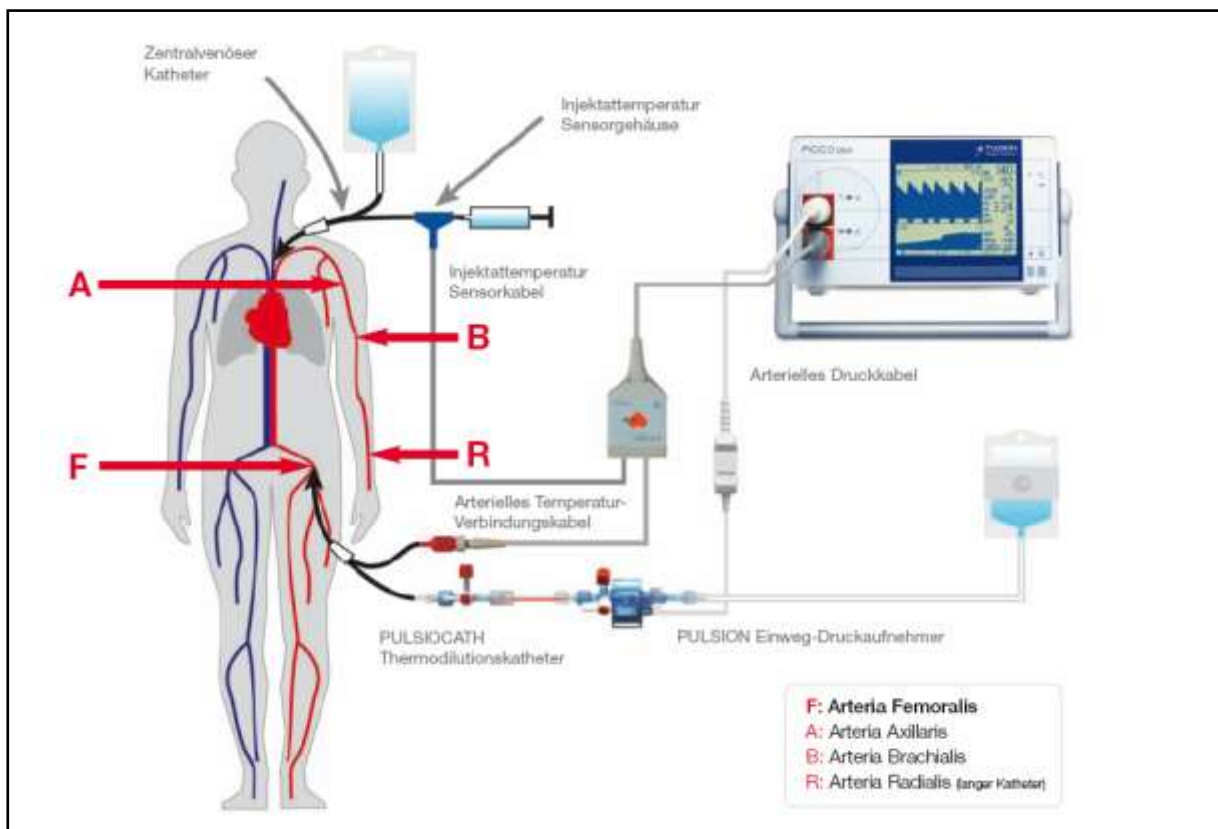


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des PiCCOplus-System-Aufbaus (PULSION 2008)

Vor der ersten Messung mussten Größe und Gewicht des Patienten, sowie eine Injektattemperatur von unter 8 Grad Celsius und ein Injektatvolumen von 15 ml am PiCCOplus - Monitor eingegeben werden.

Außerdem war ein Nullabgleich mit der Umgebung vor jeder Messung vom Hersteller vorgeschrieben. Zur Durchführung wurde der Druckaufnehmer zur Atmosphäre hin geöffnet.

Sobald die Druckanzeige stabil war, konnte die Nulltaste am PiCCOplus Monitor gedrückt werden, um anschließend die Nulltaste am bettseitigen Überwachungsmonitor zu betätigen. Anschließend wurde der 3-Wege-Hahn wieder in seine Ausgangsposition gebracht.

5.3.2 Messungsablauf

Für die Thermodilutionsmessung diente gekühlte 0,9 prozentige Kochsalzlösung als Indikator. Die durchschnittliche Temperatur des zu je 15 ml in Einmalspritzen unter sterilen Bedingungen aufgezogenen Injektats lag bei 4 - 6 Grad Celsius. Mittels 3-Wege-Hahn wurde die Kochsalzlösung in den zentralvenösen Katheter gleichmäßig und in weniger als fünf Sekunden zu einem zufällig über den Atemzyklus gewählten Zeitpunkt injiziert. Nach vom Hersteller empfohlener dreimaliger Wiederholung des beschriebenen Vorgangs konnten die gemittelten Messdaten vom PiCCOplus-Monitor abgelesen werden. Zur Vermeidung von Messungsfehlern musste jeweils vor Beginn der nächsten Injektionen der Temperatúrausgleich zwischen der im Injektionssystem (ZVK, 3-Wege-Hahn) befindlichen Flüssigkeit und der Umgebungsluft bzw. dem Gefäßsystem des Patienten abgewartet werden. Dieser Zeitpunkt wurde vom PiCCO-System detektiert und am Monitor mitgeteilt.

5.3.3 Materialgewinnung

Zur Bestimmung von Natrium, Kreatinin und Harnstoff im Serum wurde den Patienten zeitnah zur PiCCO-Messung aus dem bereits vorhandenen arteriellen Katheter Blut entnommen. Da das gesamte Schlauchsystem zur Vermeidung von Luftembolien mittels heparinierter 0,9 prozentiger Kochsalzlösung vorgefüllt ist, muss vor Abnahme des für die Analyse benötigten Serumröhrchens mit Hilfe einer Einmalspritze mindestens 10 ml Flüssigkeit aus dem arteriellen Katheter abgezogen werden.

Um die Natrium-, Kreatinin-, und Harnstoffkonzentration im Urin zu ermitteln, entnahm das zuständige Personal diesen mittels eines handelsüblichen Urinröhrchens. Auf Grund dessen, dass jeder Patient über einen Blasenkatheter verfügte, konnte der Spontanurin über die dafür vorgesehenen Einstichstelle am Katheterschlauch gewonnen werden. Dies geschah ebenfalls zeitnah zur PiCCO-Messung. Serum und Urin wurde anschließend im hauseigenen Labor analysiert. Neben den Messungen wurden Medikamentengabe und 12-h-Bilanz

dokumentiert. Die PICCO-Messung mit gleichzeitiger Erfassung der genannten laborchemischen Parameter, sowie die Medikamenten- und 12-h-Bilanz-Erfassung wurden jeweils um 15 Uhr und 3 Uhr für 3 Tage wiederholt, sofern nicht einer der festgesetzten Endpunkte vorher eingetreten war.

5.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows (Version 21.0.0.0, IBM SPSS Statistics). Die gesamten Daten wurden zuerst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingabe sowie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten erfasst. Für quantitative Daten wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung ermittelt. Um den Zusammenhang zwischen metrischen Messgrößen zu quantifizieren, wurden Punkt-Streudiagramme erstellt und Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho berechnet. Zur Erfassung signifikanter Unterschiede zwischen verschiedenen Ergebnissen dienten nichtparametrische Tests, wie der Kruskal-Wallis-Test. Die statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

6 Ergebnisse

6.1 Allgemeine Daten

In der Studie wurden 108 Messungen von insgesamt 36 eingeschlossenen Patienten analysiert. Das Patientenkollektiv war zu 58 % (21) männlich und 42 % (15) weiblich.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei $62,15 \pm 14,9$ Jahren (Minimum 25 Jahre, Maximum 86 Jahre) und war annähernd normalverteilt. Die mittlere Größe lag bei $171 \pm 7,8$ cm (Minimum 155 cm, Maximum 186 cm) und das mittlere Gewicht bei $74,03 \pm 18,05$ kg (Minimum 45 kg, Maximum 120 kg). Daraus ergab sich im Durchschnitt ein Body-Maß-Index von $25,29 \pm 5,40$ kg/m² (Minimum 16,81 kg/m², Maximum 41,52 kg/m²).

Bei dem Patientenkollektiv handelte es sich um multimorbide Patienten, die einer kontinuierlichen intensivmedizinischen Betreuung bedurften. Zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung dienten der APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) und der SOFA Score (Sepsis related organ failure assessment).

Der APACHE II Score ist eine auf Intensivstationen gebräuchliche Einteilung, die sich auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten bezieht. Dabei werden das Alter, 12 akute physiologische Werte, wie beispielsweise arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz, und Punkte für chronische Erkrankungen berücksichtigt. Maximal können 71 Punkte erreicht werden, wobei eine Punktzahl zwischen 20 und 24 einer Letalitätsrate von 40 % entspricht (Knaus et al. 1985). Beim eingeschlossenen Patientenkollektiv wurde der APACHE II Score am Aufnahmetag erhoben und lag im Durchschnitt bei $19,6 \pm 7,8$ Punkten (Minimum 8 Punkte, Maximum 39 Punkte).

Der SOFA Score ist von Experten der European Society for Intensive Care Medicine, kurz ESICM, zur Beurteilung der Organ(-dys)funktion entworfen worden. Maximal kann eine Punktzahl von 24 vergeben werden (Vincent et al. 1996). Er lag im Mittel bei $8,9 \pm 5,1$ Punkten (Minimum 1, Maximum 23). Übersichtshalber sind die Scores in Tabelle 6.1 zusammengefasst.

SCORES				
	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
APACHE II	19,6	7,8	8	39
SOFA	8,9	5,1	1	23

Tabelle 6.1: Tabellarische Darstellung der im Gesamtkollektiv ermittelten Scores

Die häufigste Hauptdiagnose war die Leberzirrhose, gefolgt von der Sepsis, der Pneumonie und der Pankreatitis. Seltenerer Erkrankungen, wie die gastrointestinale Blutung und das hepatozelluläre Karzinom wurden unter anderen Erkrankungen zusammengefasst. Dargestellt ist dies in Abbildung 6.1.

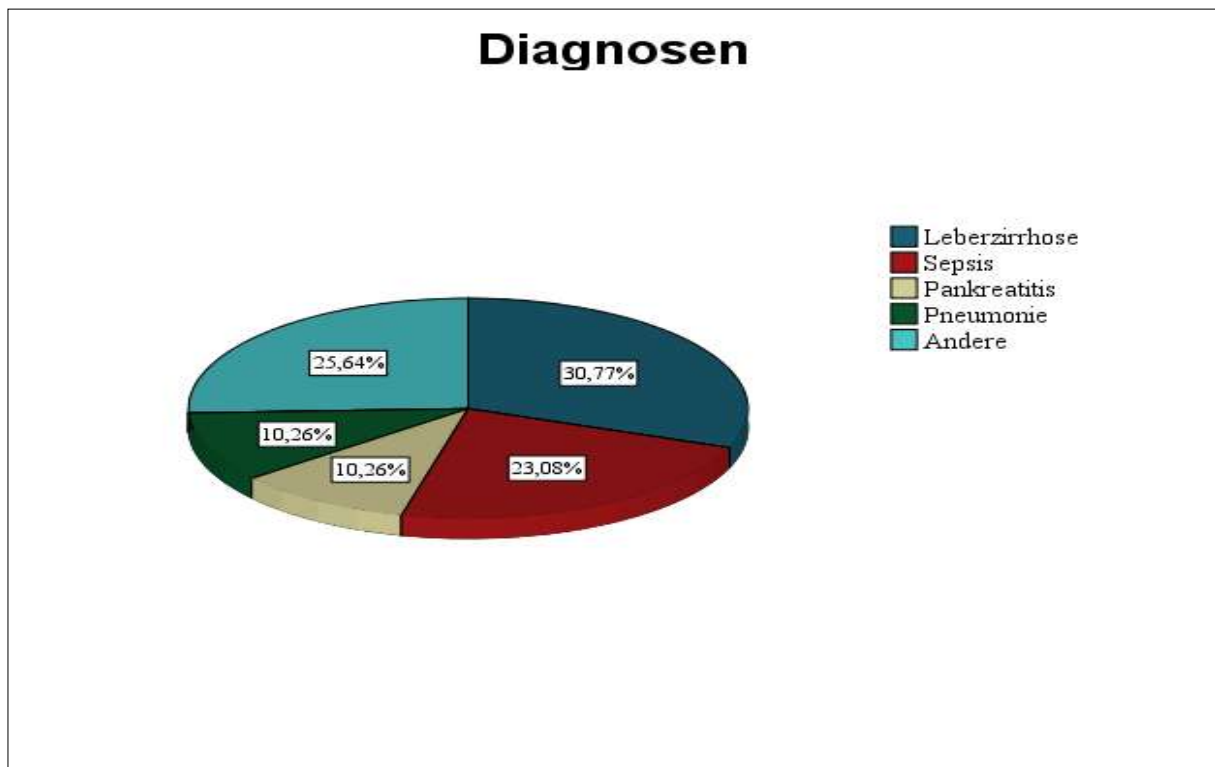


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung der Diagnosen des Gesamtkollektivs

Von den eingeschlossenen Patienten hatten 12 (31 %) Diuretika, 11 (28 %) Cortison und 2 (5 %) nephrotoxische Medikamente innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden vor der ersten Messung erhalten. 19 (49 %) Patienten waren während der ersten Datenerhebung katecholaminpflichtig. Verdeutlicht wird dies in Tabelle 6.2.

Medikamente	Anzahl der Patienten
Diuretika	12
Cortison	11
Nephrotoxische Substanzen	2
Katecholamine	19

Tabelle 6.2: Medikamentengabe innerhalb eines Zeitraums von 24h vor der ersten Messung

6.2 Entwicklung der verschiedenen Parameter im Verlauf der Studie

Zur Beurteilung der therapeutischen Maßnahmen wurden die Verläufe der Exkretionen, des Serumkreatinins und des enddiastolischen Volumens im Folgenden näher betrachtet.

6.2.1 Entwicklung der Exkretionen im Vergleich mit der Entwicklung des Serumkreatinins

Ziel von Diagnostik und Therapie des *akuten* Nierenschadens ist es, die potenziell komplett reversible Hypovolämie-bedingte *prärenale akute Niereninsuffizienz* frühzeitig zu erkennen und die für die Minderperfusion der Niere ursächliche Hypovolämie zu beheben. Zur Überprüfung der Therapieerfolge wird unter anderem das Serumkreatinin als leicht zu bestimmender Parameter herangezogen. Ziel ist im besten Fall eine Normalisierung des Serumkreatinins unter 1,2 mg/dl. In den nachfolgenden Abbildung 6.3 und Abbildung 6.4 zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit negativem Koeffizienten zwischen der Entwicklung der fraktionierten Harnstoffexkretion und dem Verlauf des Serumkreatinins (Differenz aus erster und zweiter Messung: $r = -0,374$, $p = 0,046$; Differenz aus erster und vierter Messung: $r = -0,573$, $p = 0,003$). Besonders deutlich war dies, wenn man den Verlauf von der ersten zur vierten Messung betrachtete. Die vierte Messung hat nach 36 Stunden stattgefunden. Zu diesem Zeitpunkt war bei den meisten Patienten eine Zunahme der fraktionierten Harnstoffexkretion und gleichzeitig eine Abnahme des Serumkreatinins zu verzeichnen. Auffällig war, dass die fraktionierte Natriumexkretion schlechter mit der Entwicklung des Serumkreatinins korreliert hat. In der Akutphase zeigte sich kein Zusammenhang (Differenz aus erster und zweiter Messung: $r = 0,016$, $p = 0,933$). Nach 36

Stunden zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang, wobei auf Grund der Ergebnisse ein möglicherweise signifikanter Zusammenhang bei einer größeren Fallzahl anzunehmen ist (Differenz aus erster und vierter Messung: $r = -0,364$, $p = 0,080$). Verdeutlicht ist der letzte Aspekt nochmal in Abbildung 6.2.

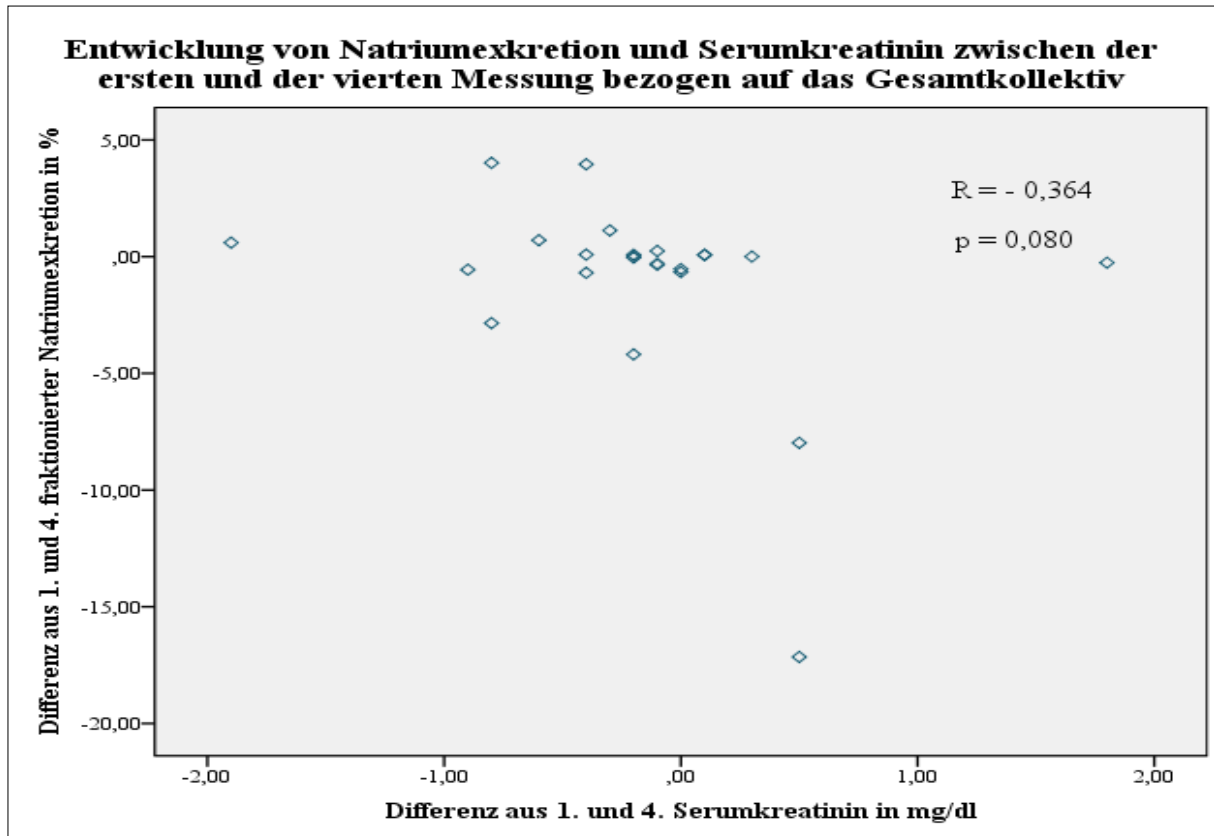


Abbildung 6.2: Schematische Darstellung der Entwicklung von Natriumexkretion und Serumkreatinin zwischen der ersten und der vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv

Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv

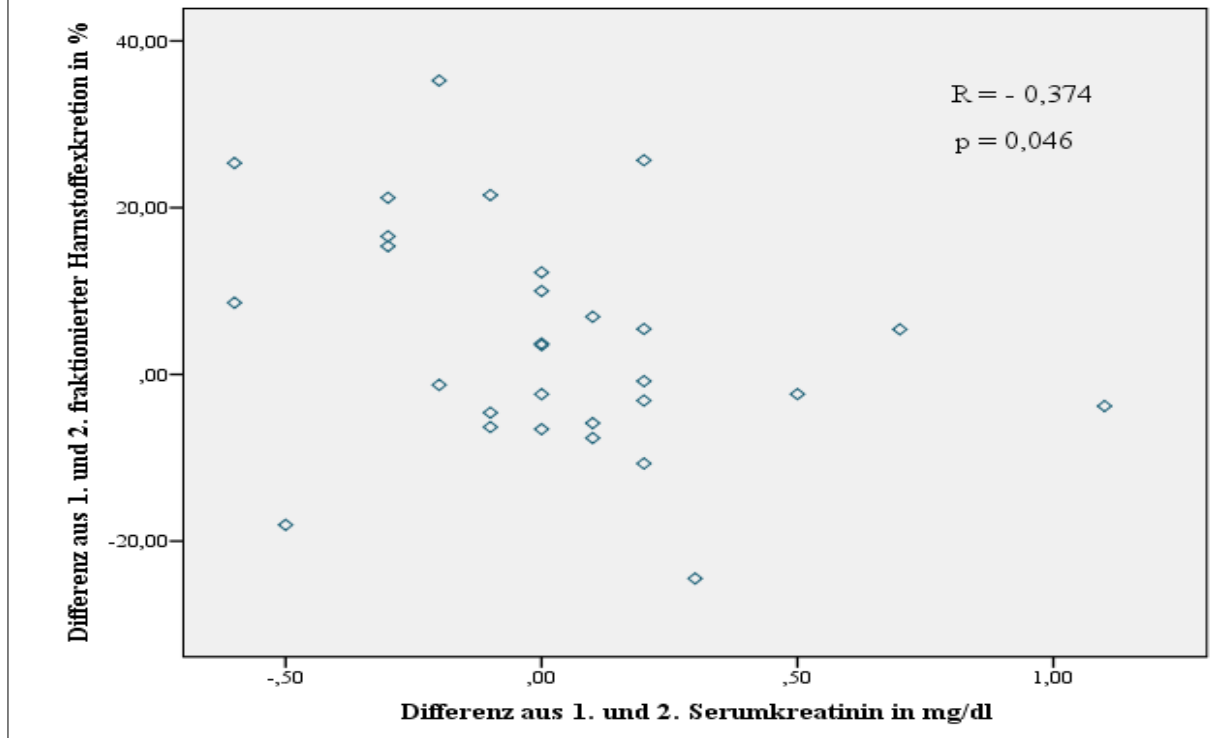


Abbildung 6.3: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv

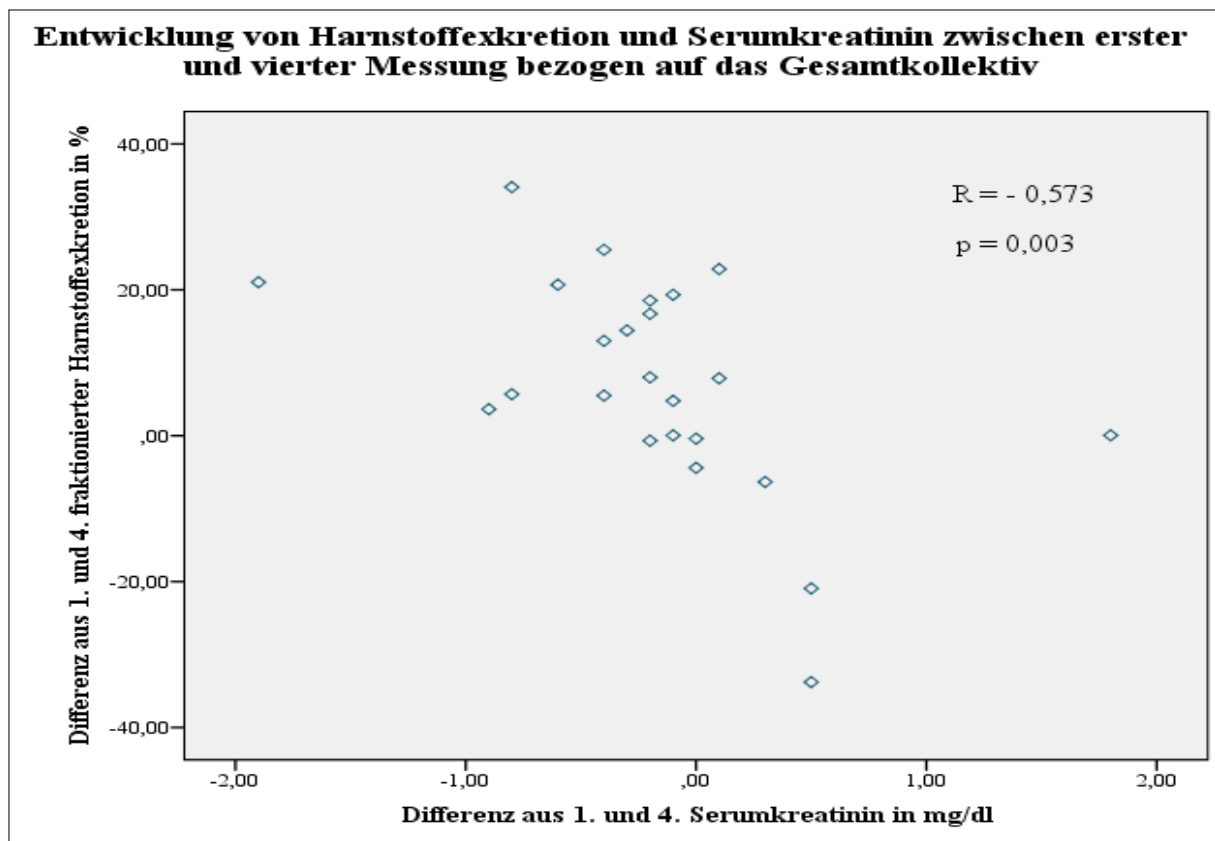


Abbildung 6.4: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin zwischen erster und vierter Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.2.2 Entwicklung der Exkretionen im Vergleich mit der Entwicklung des GEDVI

In den nachfolgenden Abbildung 6.5Abbildung 6.6 wird die Entwicklung des globalen enddiastolischen Volumens mit der Entwicklung der Exkretionen verglichen. Hierbei fällt auf, dass sowohl die Entwicklung der fraktionierten Harnstoffexkretion (Differenz aus erster und zweiter Messung: $r = 0,466$, $p = 0,013$), als auch die Entwicklung der fraktionierten Natriumexkretion ($r = 0,410$, $p = 0,027$) in der Akutphase signifikant mit dem Verlauf des enddiastolischen Volumens zusammenhängt. Eine innerhalb der ersten 12 Stunden gemessene Zunahme des enddiastolischen Volumens ging mit einer Zunahme der fraktionierten Exkretionen einher. Dagegen korrelierte im weiteren Verlauf eine Veränderung des enddiastolischen Volumens weder mit der fraktionierten Natrium- (Differenz aus erster und vierter Messung: $r = 0,103$, $p = 0,641$), noch mit der fraktionierten Harnstoffexkretion (Differenz aus erster und vierter Messung: $r = 0,071$, $p = 0,747$).

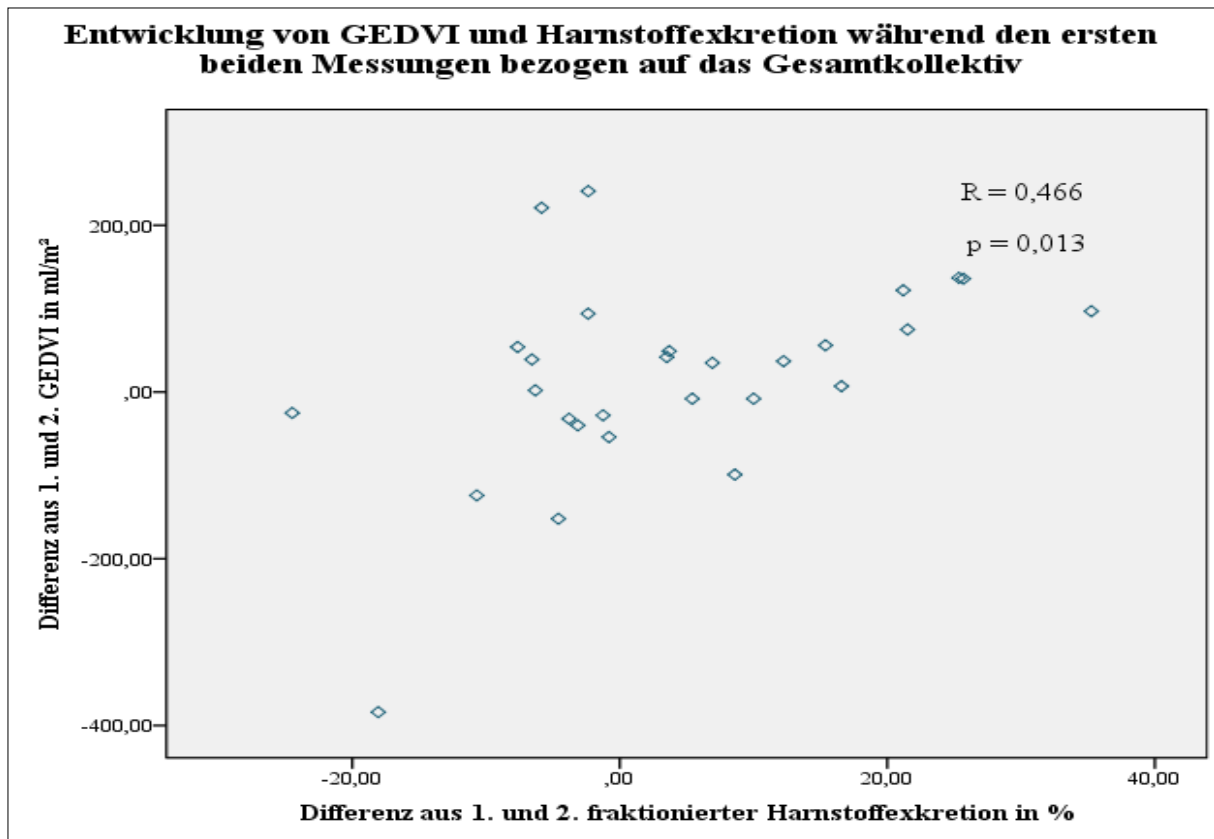


Abbildung 6.5: Schematische Darstellung der Entwicklung von GEDVI und Harnstoffexkretion während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv

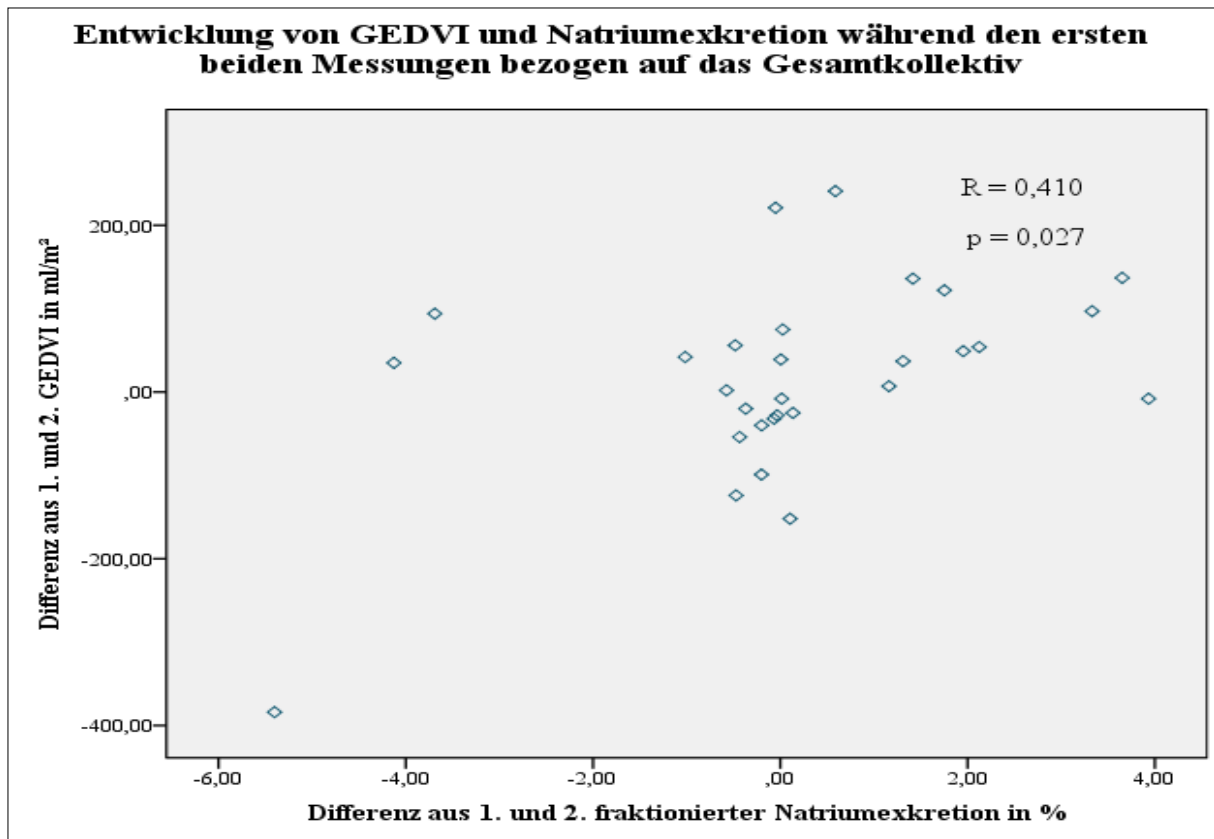


Abbildung 6.6: Schematische Darstellung der Entwicklung von GEDVI und Natriumexkretion während der ersten beiden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.3 Einteilung in keine, akute und chronische Niereninsuffizienz

Die Studienpatienten wurden an Hand anamnestischer, klinischer und laborchemischer Daten unter Berücksichtigung der AKIN-Kriterien in die drei Kategorien *keine*, *akute* und *chronische Niereninsuffizienz* eingeteilt. Dabei galt ein Kreatininwert unter 1,2 mg/dl und eine GFR von über oder gleich 60 ml/min pro 1,73 m² als Richtwert für eine normale Nierenfunktion, sofern keine *chronische* Nierenerkrankung bereits aus der Krankenvorgeschichte bekannt war. Die *akute Niereninsuffizienz* ist gemäß der AKIN-Kriterien als abrupte, d. h. innerhalb von 48 Stunden sich entwickelnde, Abnahme der Nierenfunktion charakterisiert, die sich durch die folgenden drei Symptome manifestieren kann: Erstens gilt eine *akute Niereninsuffizienz* als gesichert, wenn das Serumkreatinin um mehr als 0,3 mg/dl ansteigt, zweitens wenn ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 50 % des Ausgangswertes besteht und drittens, wenn eine Oligurie von unter 0,5 ml/kg über den Zeitraum von mindestens sechs Stunden vorliegt (Mehta et al. 2007). Alle Studienpatienten, bei denen eine chronische Niereninsuffizienz an Hand der

Anamneseerhebung und der Vorbefunde inklusive einer GFR von unter 60 ml/min pro 1,73 m² seit mindestens 3 Monaten vorlag, wurden der Gruppe mit „chronischer Niereninsuffizienz“ zugeteilt. Wenn bei unseren Studienpatienten mittels der AKIN-Kriterien eine akute Niereninsuffizienz diagnostiziert und gleichzeitig eine chronische Niereninsuffizienz auf Grund der Vorbefunde bekannt war, wurden sie in unserer Studie ebenfalls der Gruppe mit „*chronischer Niereninsuffizienz*“ zugeordnet. Anhand dieser Kriterien war bei 20 Patienten (20/36; 56 %) eine *akute Niereninsuffizienz* aufgetreten. 12 (12/36; 33 %) litten unter einer *chronischen Niereninsuffizienz*, wovon 36 % eine *akute auf chronische Niereninsuffizienz* bei Aufnahme entwickelt hatten. Bei 4 Patienten (4/36; 11 %) lag keine *Niereninsuffizienz* vor. Die drei Gruppen waren hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, BMI und Scores vergleichbar, wie man der folgenden Tabelle 6.3 entnehmen kann.

Akute Niereninsuffizienz				
	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter	60,67	16,737	25	86
Größe	172,19	7,407	160	186
Gewicht	77,762	19,6084	50,0	120,0
BMI	26,139	6,2067	18,3	41,5
APACHE II	21,81	9,031	8	39
SOFA	10,05	5,371	2	23
Chronische Niereninsuffizienz				
	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter	65,00	14,370	38	86
Größe	171,00	7,385	158	180
Gewicht	72,917	14,3049	48,0	90,0
BMI	24,796	3,8490	16,8	29,4
APACHE II	15,69	4,590	9	27
SOFA	7,85	5,129	1	17
Keine Niereninsuffizienz				
	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter	61,00	7,517	51	72
Größe	162,80	6,907	155	173
Gewicht	61,00	15,4758	45,0	78,0
BMI	22,872	4,9724	18,7	30,1
APACHE II	20,25	4,500	15	26
SOFA	7,00	3,082	4	11

Tabelle 6.3: Tabellarische Darstellung der drei Gruppen, eingeteilt an Hand ihrer Nierenfunktion

6.3.1 Vergleich des Serumkreatinins zum Zeitpunkt der ersten Messung

Vergleicht man die drei Subgruppen hinsichtlich des Serumkreatininwerts, der zum Zeitpunkt der ersten Messung erhoben worden war, zeigte sich, dass das Serumkreatinin im Durchschnitt mit $3,2 \pm 2,10$ mg/dl (Median_{chronisch}: 2,55 mg/dl) bei den Patienten mit *chronischer Niereninsuffizienz* höher war als in der Gruppe, bei denen *keine* (Mittelwert_{keine}:

0,825 ± 0,10 mg/dl, Median_{keine}: 0,850 mg/dl) oder eine *akute Niereninsuffizienz* (Mittelwert_{akute}: 2,2 ± 1,16 mg/dl, Median_{akute}: 1,70 mg/dl) vorgelegen hatte. Dargestellt ist dies mit Hilfe eines Boxplot-Diagramms in Abbildung 6.7.

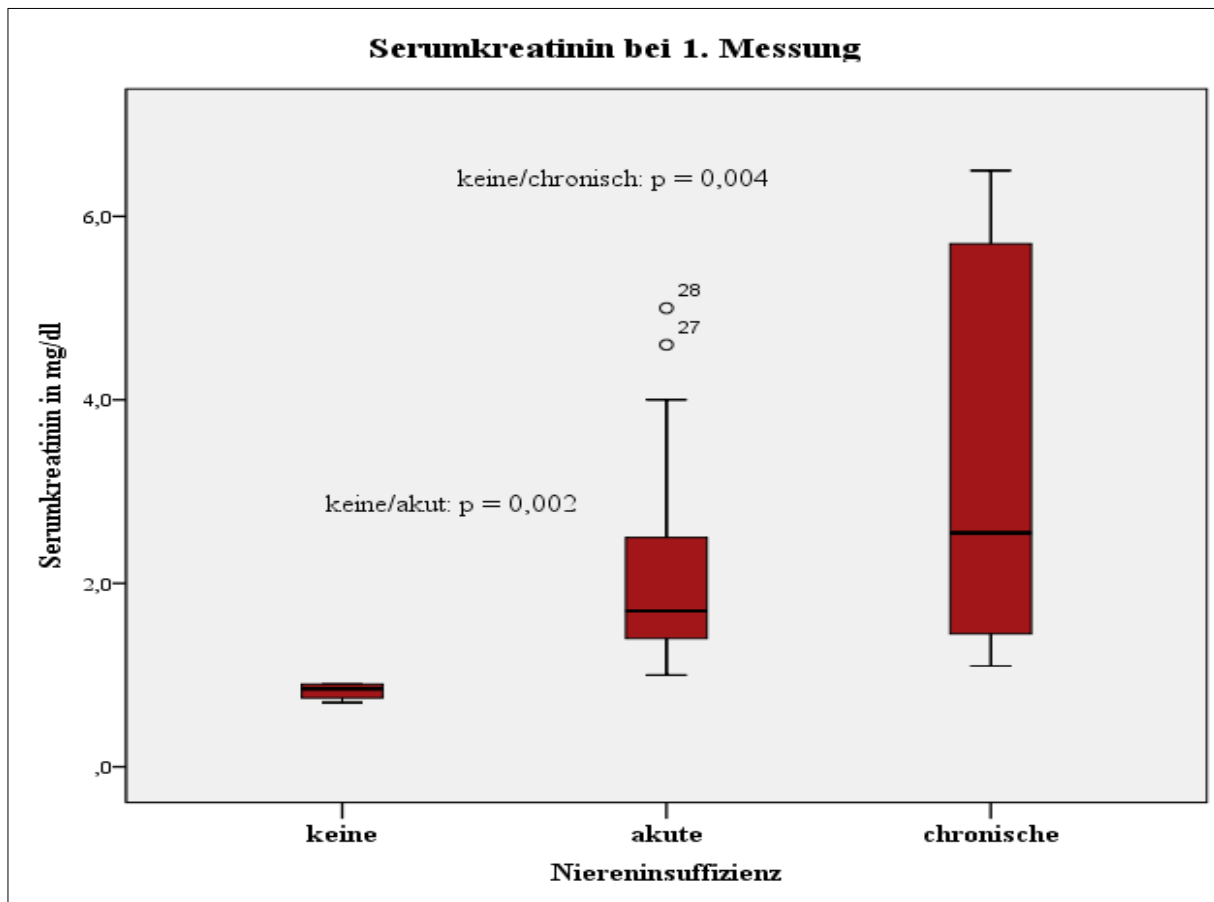


Abbildung 6.7: Schematische Darstellung des zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten Serumkreatinins

6.3.1.1 Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Serumkreatinins

Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte ein signifikanter Unterschied (Signifikanz: 0,003) für das Serumkreatinin zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der drei Gruppen gezeigt werden. Es konnte jedoch mittels Mann-Whitney-Test nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *keiner* und *akuter Niereninsuffizienz* (Signifikanz: 0,002) bzw. *keiner* und *chronischer Niereninsuffizienz* (Signifikanz: 0,004) statistisch belegt werden. Zwischen den Patienten, bei denen eine *akute Niereninsuffizienz* diagnostiziert worden war, und denjenigen, bei denen bereits eine *chronische* Nierenerkrankung bekannt war, bestand in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied (Signifikanz: 0,203) hinsichtlich des Serumkreatinins zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung.

6.3.2 Vergleich der fraktionierten Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung

Führte man den Vergleich bezüglich der fraktionierten Natriumexkretion durch, so lag der niedrigste mittlere Wert mit $0,54 \pm 0,48 \%$ (Median_{akute}: 0,39 %) in der Gruppe der *akuten Niereninsuffizienz* vor. Der Mittelwert war bei den Patienten, die *keine Niereninsuffizienz* vorwiesen, mit $0,59 \pm 0,52 \%$ (Median_{keine}: 0,45 %) nicht wesentlich höher. Bei den an einer *chronischen Niereninsuffizienz* leidenden Patienten lag der Mittelwert bei $7,00 \pm 9,95 \%$ (Median_{chronisch}: 2,02 %). Auffällig war eine größere Streubreite in der Gruppe der *chronischen Niereninsuffizienz*, welche in der folgenden Abbildung 6.8: verdeutlicht wird.

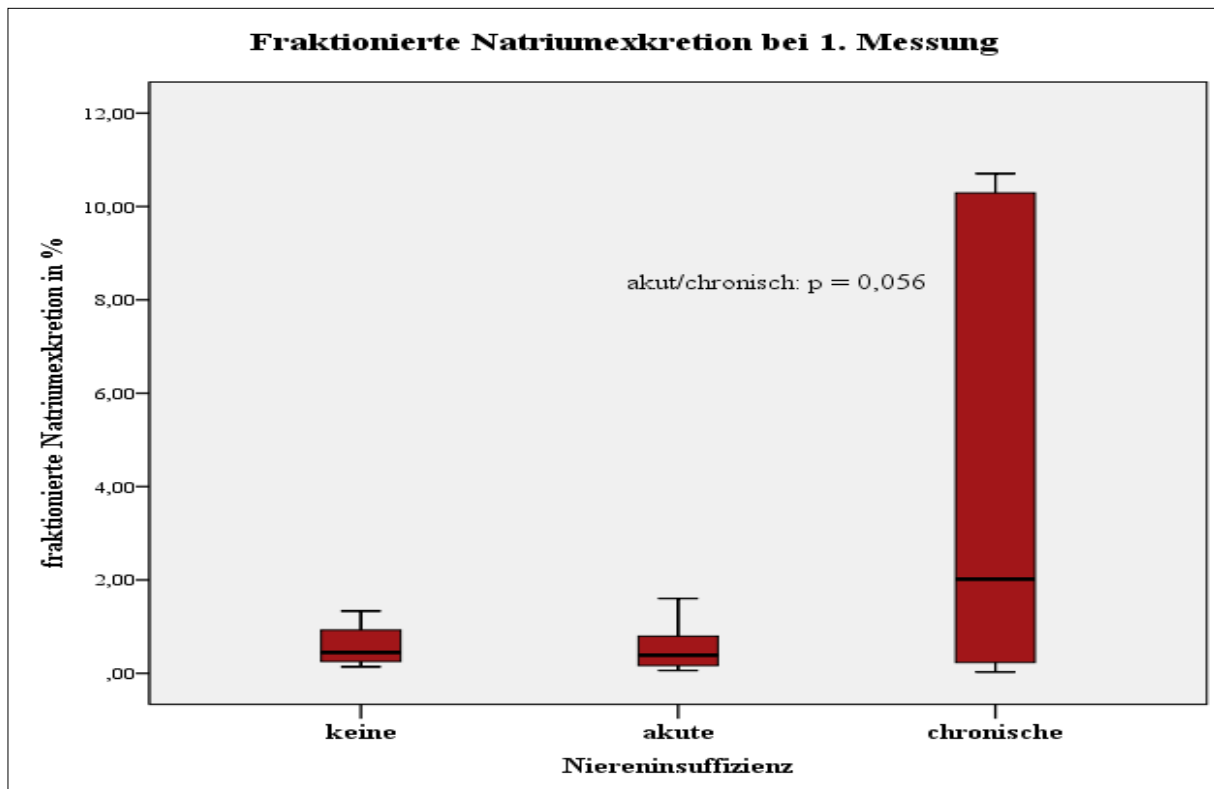


Abbildung 6.8: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung erfassten fraktionierten Natriumexkretion

6.3.2.1 Signifikante Unterschiede hinsichtlich der frakt. Natriumexkretion

Mittels Kruskal-Wallis-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied für die fraktionierte Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung zwischen den drei Gruppen ermittelt werden (Signifikanz: 0,149).

Die Abbildung 6.8: lässt einen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen *akuter* und *chronischer Niereninsuffizienz* vermuten, auch wenn sich mit dem Mann-Whitney-Test bei dieser Fallzahl nur ein Trend belegen lässt (Signifikanz: 0,056).

6.3.3 Vergleich der fraktionierten Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung

Betrachtete man die fraktionierte Harnstoffexkretion genauer, so ergab sich der niedrigste Mittelwert mit $18,05 \pm 9,90$ % (Median_{akute}: 16,41 %) in der Gruppe der *akuten Niereninsuffizienz*, wohingegen die durchschnittliche Harnstoffexkretion bei den Patienten *ohne Niereninsuffizienz* bei $35,04 \pm 21,21$ % (Median_{keine}: 35,16 %) und bei den *chronisch* Nierenkranken bei $39,11 \pm 16,26$ % (Median_{chronisch}: 35,10 %) lag. Die genannten Ergebnisse sind in Abbildung 6.9 mittels Boxplot-Diagramm dargestellt.

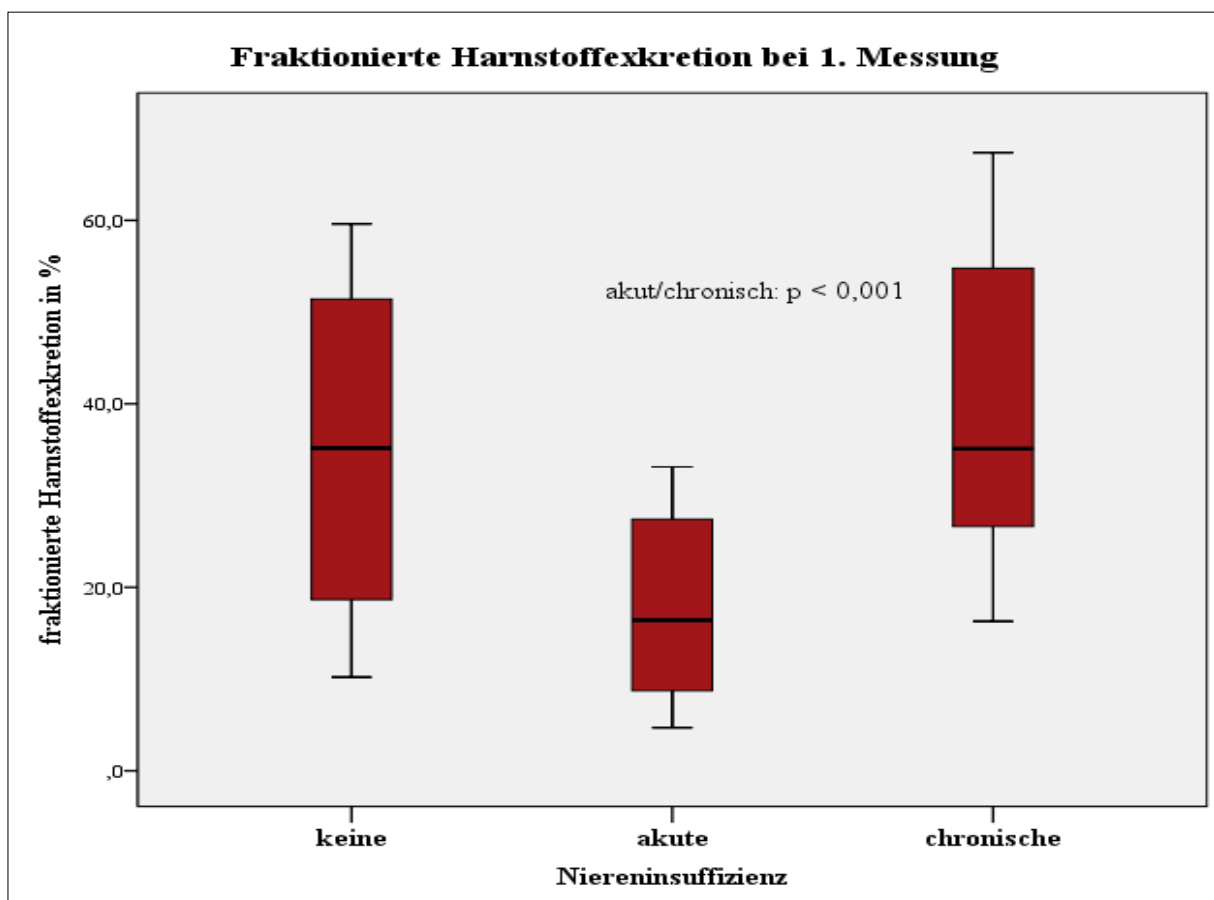


Abbildung 6.9: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Harnstoffexkretion

6.3.3.1 Signifikante Unterschiede hinsichtlich der frakt. Harnstoffexkretion

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied für die fraktionierte Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung beim Vergleich der drei Gruppen (Signifikanz: 0,001).

Mittels Mann-Whitney-Test konnte jedoch nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen *akuter* und *chronischer Niereninsuffizienz* (Signifikanz: < 0,001) statistisch nachgewiesen werden. Zur Differenzierung zwischen diesen beiden Gruppen scheint sie geeigneter zu sein als die fraktionierte Natriumexkretion. Vergleich man die Gruppe der Nierengesunden jeweils mit der der *Akut-* bzw. *Chronisch-* Kranken, bestand in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der fraktionierten Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung (Signifikanz_{keine/akute}: 0,104, Signifikanz_{keine/chronische}: 0,716).

6.3.4 Vergleich in Bezug auf den Verlauf des Serumkreatinins

Im Folgenden wurden Serumkreatinin, fraktionierte Natriumexkretion und fraktionierte Harnstoffexkretion im Verlauf betrachtet und die drei Gruppen hinsichtlich dessen verglichen.

Im ersten Diagramm ist der durchschnittliche Serumkreatininwert im Verlauf innerhalb der ersten vier Messungen mittels Boxplot dargestellt. Bei den Nierengesunden lag er per definitionem immer unter 1,2 mg/dl (erste Messung: Mittelwert_{keine}: 0,83 mg/dl, Median_{keine}: 0,85 mg/dl, zweite Messung: Mittelwert_{keine}: 0,85 mg/dl, Median_{keine}: 0,90 mg/dl, dritte Messung: Mittelwert_{keine}: 0,78 mg/dl, Median_{keine}: 0,70 mg/dl, vierte Messung: Mittelwert_{keine}: 0,70 mg/dl, Median_{keine}: 0,65 mg/dl). Bei den Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* zeichnete sich insgesamt eine leichte Abwärtstendenz im Verlauf ab. Dies zeigt die mögliche Reversibilität dieser Erkrankungsgruppe und die erfolgreiche Therapie. Nachdem Dialysepflichtigkeit ein definierter Endpunkt der Studie war, sind die erzielten Resultate nicht auf ein extrakorporales Verfahren zurückzuführen. Von im Mittel 2,15 mg/dl (Median_{akute}: 1,70 mg/dl) zum Zeitpunkt der ersten Messung, 2,33 mg/dl (Median_{akute}: 1,75 mg/dl) zum Zeitpunkt der zweiten, 1,85 mg/dl (Median_{akute}: 1,45 mg/dl) zum Zeitpunkt der dritten, auf 1,88 mg/dl (Median_{akute}: 1,50 mg/dl) zum Zeitpunkt der vierten Messung. Bei

den *chronisch* Nierenkranken waren die Serumkreatininwerte innerhalb der ersten vier Messungen nahezu gleichbleibend (erste Messung: Mittelwert_{chronische}: 3,23 mg/dl, Median_{chronische}: 2,55 mg/dl, zweite Messung: Mittelwert_{chronische}: 3,02 mg/dl, Median_{chronische}: 2,10 mg/dl, dritte Messung: 3,05 mg/dl, Median_{chronische}: 2,15 mg/dl, vierte Messung: Mittelwert_{chronische}: 3,50 mg/dl, Median_{chronische}: 2,60 mg/dl). Veranschaulicht wird dies in Abbildung 6.10.

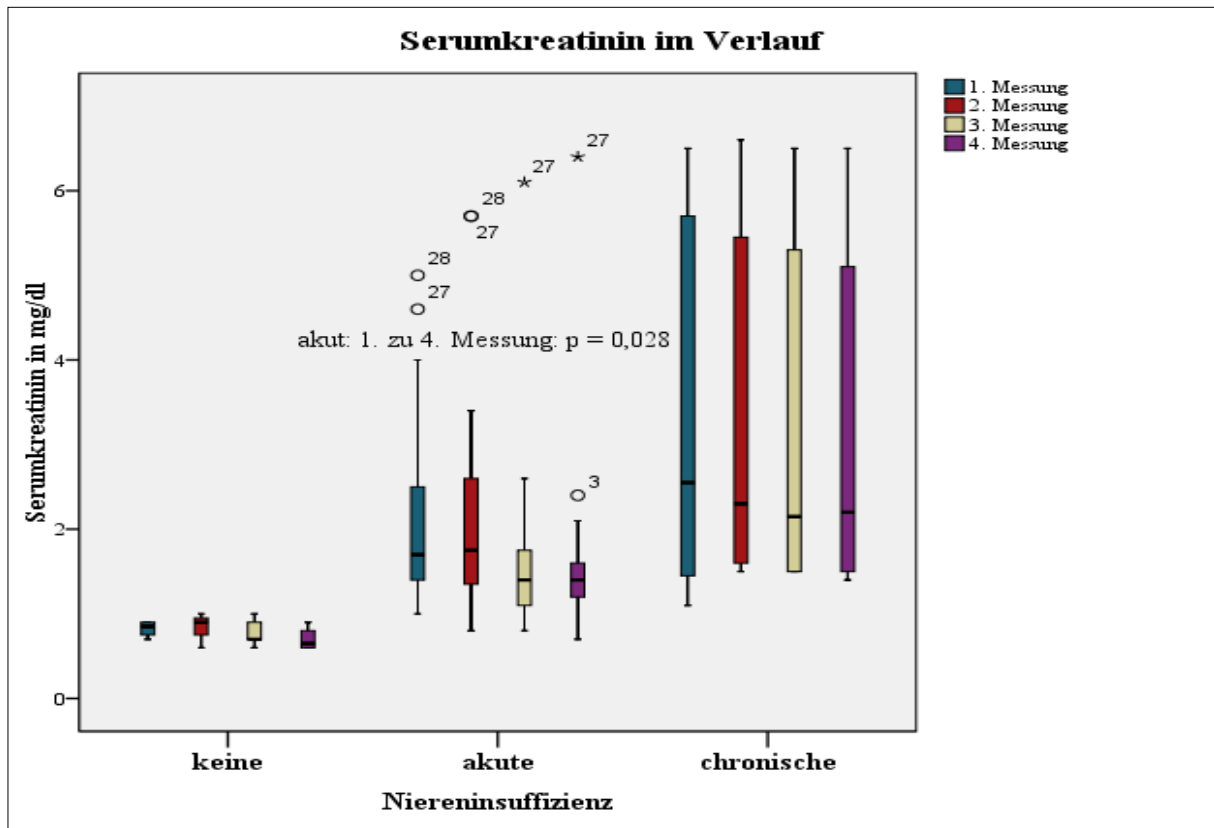


Abbildung 6.10: Schematische Darstellung des Serumkreatinins im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung

6.3.4.1 Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs des Serumkreatinins

Ein signifikanter Unterschied konnte bezüglich der Entwicklung des Serumkreatinins mittels Kruskal-Wallis-Test im Gruppenvergleich nicht festgestellt werden. Weder bezüglich der Differenz zwischen erster und zweiter Messung, noch hinsichtlich der Differenz zwischen erster und vierter Messung. Jedoch zeigte sich mittels Wilcoxon-Test, wenn man die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* für sich allein betrachtete, ein signifikanter Unterschied zwischen dem durchschnittlich zum Zeitpunkt der ersten Messung erfassten Serumkreatinin und dem zum Zeitpunkt der vierten Messung im Durchschnitt vorliegenden Serumkreatinin

($p = 0,028$). In der Gruppe der *Chronisch*-Nierenkranken errechnete sich ein p-Wert von 0,059 für den Unterschied zwischen dem durchschnittlich zum Zeitpunkt der ersten bzw. vierten Messung vorhandenen Serumkreatininwert.

6.3.5 Vergleich in Bezug auf den Verlauf der fraktionierten Natriumexkretion

Im folgenden Diagramm ist der Verlauf der fraktionierten Natriumexkretion von der ersten bis zur vierten Messung aufgezeichnet. Es zeigte sich keine große Veränderung der Exkretion innerhalb der ersten vier Messungen. In der Gruppe derer, die *keine Niereninsuffizienz* vorwiesen, lag sie im Mittel bei 0,54 % (Median_{keine}: 0,45 %) zum Zeitpunkt der ersten Messung, zum Zeitpunkt der zweiten Messung bei 1,07 % (Median_{keine}: 0,80 %), zum Zeitpunkt der dritten bei 0,80 % (Median_{keine}: 0,68 %) und zum Zeitpunkt der vierten Messung bei 0,32 % (Median_{keine}: 0,28 %). Bei den Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* ergab sich zum Zeitpunkt der ersten Messung ein Mittelwert von 0,54 % (Median_{akute}: 0,39 %), zum Zeitpunkt der zweiten von 1,14 % (Median_{akute}: 0,53 %), zum Zeitpunkt der dritten von 0,97 % (Median_{akute}: 0,42 %) und zum Zeitpunkt der vierten Messung von 0,80 % (Median_{akute}: 0,24 %). In der Gruppe der *chronisch* Nierenkranken lag die Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung im Mittel bei 7,00 % (Median_{chronische}: 2,02 %), zum Zeitpunkt der zweiten bei 6,25 % (Median_{chronische}: 1,05 %), zum Zeitpunkt der dritten bei 3,22 % (Median_{chronische}: 0,44 %) und zum Zeitpunkt der vierten bei 3,36 % (Median_{chronische}: 0,59 %). Mittels Boxplot ist der Verlauf in Abbildung 6.11 dargestellt.

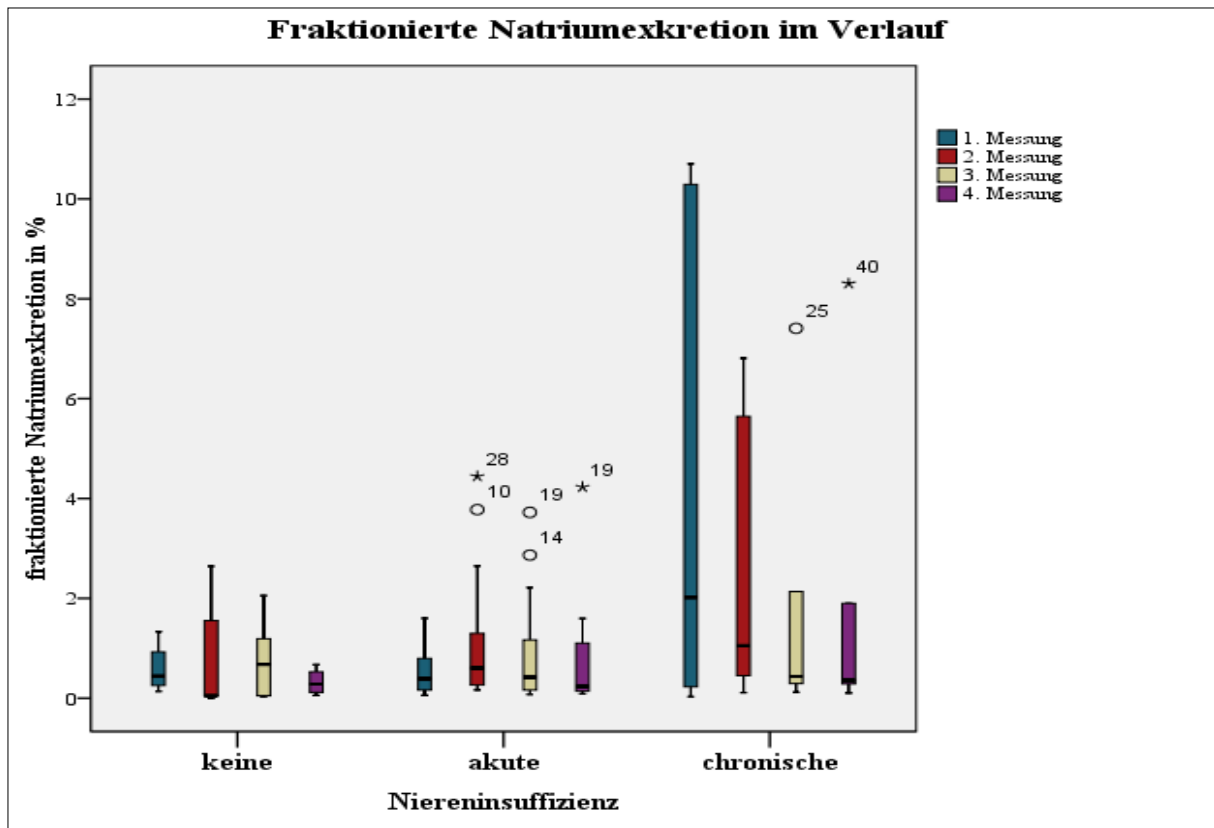


Abbildung 6.11: Schematische Darstellung der fraktionierten Natriumexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung

6.3.5.1 Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs der frakt. Natriumexkretion

Ferner konnte sowohl bezüglich der Differenz zwischen erster und zweiter Messung, als auch hinsichtlich der Differenz zwischen erster und vierter Messung kein signifikanter Unterschied bezüglich des Verlaufs der fraktionierten Natriumexkretion mittels Kruskal-Wallis-Test im Gruppenvergleich festgestellt werden. Zudem bestand bei der Betrachtung jeder Gruppe für sich allein mittels Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung der fraktionierten Natriumexkretion von der ersten bis zur vierten Messung.

6.3.6 Vergleich in Bezug auf den Verlauf der fraktionierten Harnstoffexkretion

In Bezug auf die fraktionierte Harnstoffexkretion waren deutlichere Unterschiede sowohl im Verlauf, als auch im Vergleich zwischen den drei Gruppen zu verzeichnen. In der Gruppe der Nierengesunden zeigte sich keine eindeutige Entwicklung hinsichtlich der Exkretion

innerhalb der ersten vier Messungen. Zum Zeitpunkt der ersten Messung lag sie im Mittel bei 35,04 % (Median_{keine}: 35,16 %), zum Zeitpunkt der zweiten bei 36,77 % (Median_{keine}: 29,40 %), zum Zeitpunkt der dritten bei 34,60 % (Median_{keine}: 34,61 %) und zum Zeitpunkt der vierten 34,44 % (Median_{keine}: 28,35 %). Bei den Patienten, die an einer *akuten Niereninsuffizienz* erkrankt waren, nahm die fraktionierte Harnstoffexkretion stetig zu. Am deutlichsten zu sehen war dies am Anfang der Messreihe. Von im Mittel 18,05 % (Median_{akute}: 16,41 %) zum Zeitpunkt der ersten Messung, 25,89 % (Median_{akute}: 23,52 %) zum Zeitpunkt der zweiten, 29,81 % (Median_{akute}: 36,62 %) zum Zeitpunkt der dritten, auf 32,88 % (Median_{akute}: 36,08 %) zum Zeitpunkt der vierten Messung. Bei den Patienten bei denen eine *chronische* Nierenerkrankung bekannt war, zeigte sich eine geringe Zunahme der Exkretion im Verlauf. Zum Zeitpunkt der ersten Messung ergab sich ein Mittelwert von 39,11 % (Median_{chronische}: 35,10 %), zum Zeitpunkt der zweiten von 37,65 % (Median_{chronische}: 36,73 %), zum Zeitpunkt der dritten von 37,15 % (Median_{chronische}: 39,60 %) und zum Zeitpunkt der vierten von 39,72 % (Median_{chronische}: 41,94 %).

An Abbildung 6.12 wird ebenfalls ersichtlich, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion bei den Patienten mit einer *akuten Niereninsuffizienz* zu Beginn unter 35 % lag und dabei auch deutlich unter der durchschnittlichen Harnstoffexkretion der beiden anderen Patientengruppen. Dagegen war die durchschnittliche fraktionierte Harnstoffexkretion ab dem Zeitpunkt der dritten Messung bei allen drei Gruppen ähnlich, die Harnstoffexkretion ist in der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* somit deutlich angestiegen. Die Therapieerfolge innerhalb der Patientengruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* spiegeln sich somit in dem Anstieg der fraktionierten Harnstoffexkretion wider, die fraktionierte Natriumexkretion stellte hingegen hierfür keinen Indikator dar.

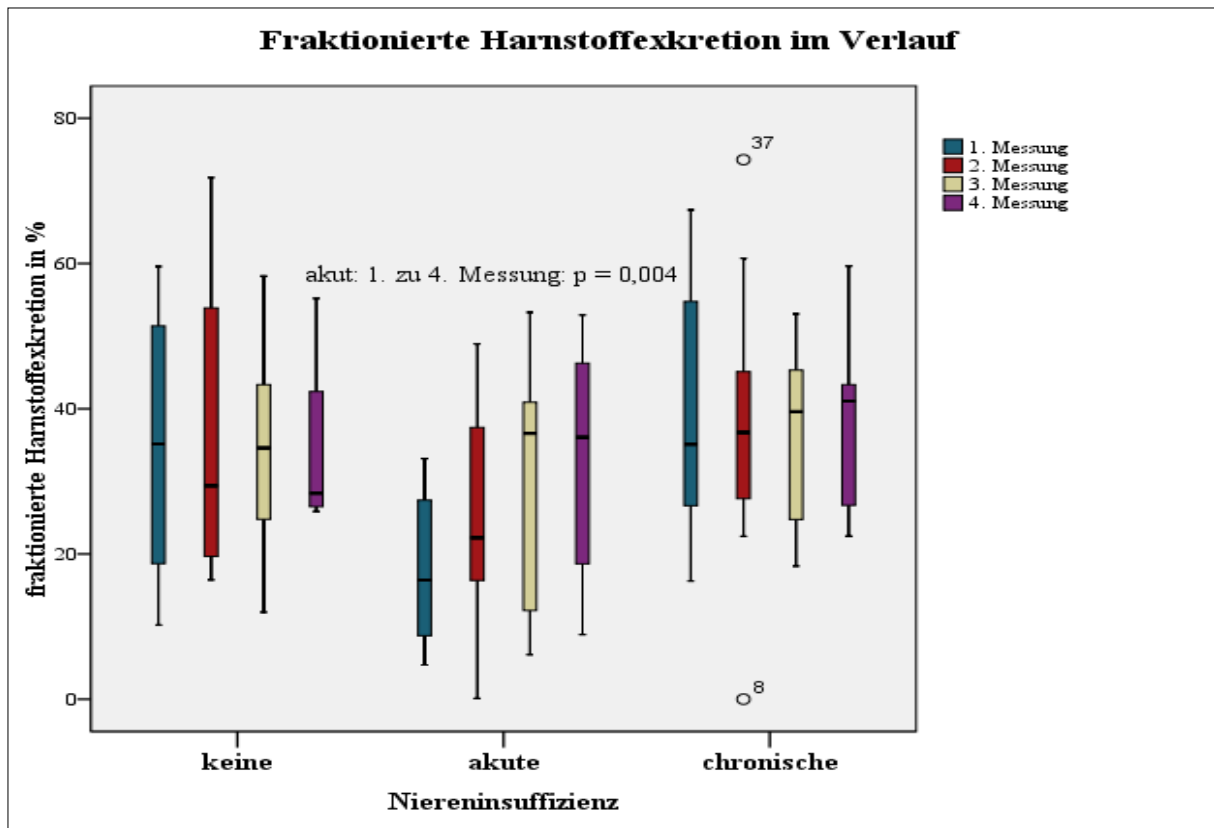


Abbildung 6.12: Schematische Darstellung der fraktionierten Harnstoffexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung

6.3.6.1 Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs der frakt. Harnstoffexkretion

Doch auch hier waren die Unterschiede bezüglich der Entwicklung der fraktionierten Harnstoffexkretion im Kruskal-Wallis-Test weder bezüglich der Differenz zwischen erster und zweiter Messung, noch hinsichtlich der Differenz zwischen erster und vierter Messung signifikant. Jedoch ergab sich mit Hilfe des Wilcoxon-Test bei der getrennten Betrachtung der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* ein signifikanter Unterschied zwischen der im Durchschnitt bei Aufnahme gemessenen und der durchschnittlich zum Zeitpunkt der vierten Messung errechneten fraktionierten Harnstoffexkretion ($p = 0,004$). Im Gegensatz dazu erfasste der Wilcoxon-Test bei der jeweils getrennten Betrachtung der beiden anderen Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Entwicklung der fraktionierten Harnstoffexkretion.

6.4 Patientengruppe mit akuter Niereninsuffizienz

6.4.1 Einteilung an Hand der AKIN-Kriterien

2007 wurden die 2004 erstellten RIFLE-Kriterien vom Acute Kidney Injury Network zu der AKIN-Stadieneinteilung weiterentwickelt. Die beiden RIFLE-Stadien „Loss“ und „ESRD“ werden als Spätfolgen der *akuten Niereninsuffizienz* in der AKIN-Definition nicht mehr berücksichtigt (Mehta et al. 2007). An Hand dieser Stadieneinteilung lag bei fast 60 % das Stadium AKIN 1 vor. Die Stadien 2 und 3 waren seltener in unserem Patientenkollektiv und lagen beide in etwa zu 20 % vor. Wie aus der Tabelle 6.4 ersichtlich, war der GEDVI bei etwas weniger als der Hälfte aller Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* unter 680 ml/m², wohingegen die Harnstoffexkretion bei allen und die Natriumexkretion bei 80 % aller Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* erniedrigt war. Dies zeigt, dass nicht jeder *akuten Niereninsuffizienz* ein erniedrigter GEDVI zu Grunde liegt. Die eben beschriebene Verteilung von GEDVI, fraktionierter Natrium- und fraktionierter Harnstoffexkretion spiegelte sich auch innerhalb der einzelnen Stadien wider.

Akute Niereninsuffizienz					
		GEDVI < 680 ml/m ²	Frakt. Natrium- Exkr. < 1 %	Frakt. Harnstoff-Exkr. > 35 %	Gesamt
AKIN	1	5	11	12	12
	2	2	3	4	4
	3	2	3	4	4
	Gesamt	9	17	20	20

Tabelle 6.4: Einteilung der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* an Hand der AKIN-Stadieneinteilung

6.4.2 Normalisierung des Serumkreatinins

Die *prärenale akute Niereninsuffizienz* gilt als komplett reversibel, sofern die zur Minderperfusion der Niere führende Ursache frühzeitig behoben wird (Herold 2012). In unserem Patientenkollektiv war in etwa bei einem Drittel aller an *akuter Niereninsuffizienz* leidenden Patienten der Funktionsverlust reversibel. Definiert war diese Aussage mittels

eines Serumkreatininwerts, der zum Ende in dieser Studie durchgeführten Messreihe unter 1,2 mg/dl lag. Bei in etwa einem zusätzlichen Viertel waren die Serumkreatininwerte innerhalb des Studienzeitraums rückläufig. Zwei der Patienten wurden während der ersten 36 Stunden dialysepflichtig, was einen der Endpunkte der Studie darstellte. Im weiteren Verlauf, innerhalb von insgesamt fünf Beobachtungstagen, wurden noch drei weitere ehemalige Studienpatienten dialysepflichtig. Zusammengefasst sind diese Ergebnisse in Tabelle 6.5.

Akute Niereninsuffizienz			
reversibel (Serumkrea. < 1,2 mg/dl)	rückläufig	keine Verbesserung	dialysepflichtig
7	5	6	2

Tabelle 6.5: Entwicklung der Nierenfunktion bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

6.4.3 Entwicklung des Serumkreatinins im Vergleich zu der Entwicklung der Exkretionen

Ziel von Diagnostik und Therapie des akuten Nierenschadens ist es die potenziell komplett reversible *prärenale Niereninsuffizienz* frühzeitig zu erkennen und die ursächliche Minderperfusion der Niere zu beheben. Zur Überprüfung der Therapieerfolge wird unter anderem das Serumkreatinin als leicht zu bestimmender Parameter herangezogen. Ziel ist im besten Fall eine Normalisierung des Serumkreatinins unter 1,2 mg/dl. In den nachfolgenden Abbildungen Abbildung 6.13 Abbildung 6.14 zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit negativem Koeffizienten zwischen der Entwicklung der fraktionierten Harnstoffexkretion und dem Verlauf des Serumkreatinins (Differenz aus erster und zweiter Messung: $r = -0,508$, $p = 0,044$; Differenz aus erster und vierter Messung: $r = -0,607$, $p = 0,036$). Besonders deutlich wurde dies, wenn man den Verlauf von der ersten zur vierten Messung betrachtet. Die vierte Messung hat nach 36 Stunden stattgefunden. Zu diesem Zeitpunkt war bei allen Patienten eine Zunahme der fraktionierten Harnstoffexkretion und bei allen außer einem eine Abnahme des Serumkreatinins zu verzeichnen. Wie bereits im Gesamtkollektiv beobachtet, korrelierte die fraktionierte Natriumexkretion im Gegensatz dazu nicht signifikant mit der Entwicklung des Serumkreatinins (Differenz aus erster und zweiter

Messung: $r = 0,019$, $p = 0,944$, Differenz aus erster und vierter Messung: $r = -0,337$, $p = 0,284$). Die fraktionierte Harnstoffexkretion ist somit sensitiver bezüglich des an Hand eines Serumkreatininrückgangs ersichtlichen Therapieerfolges.

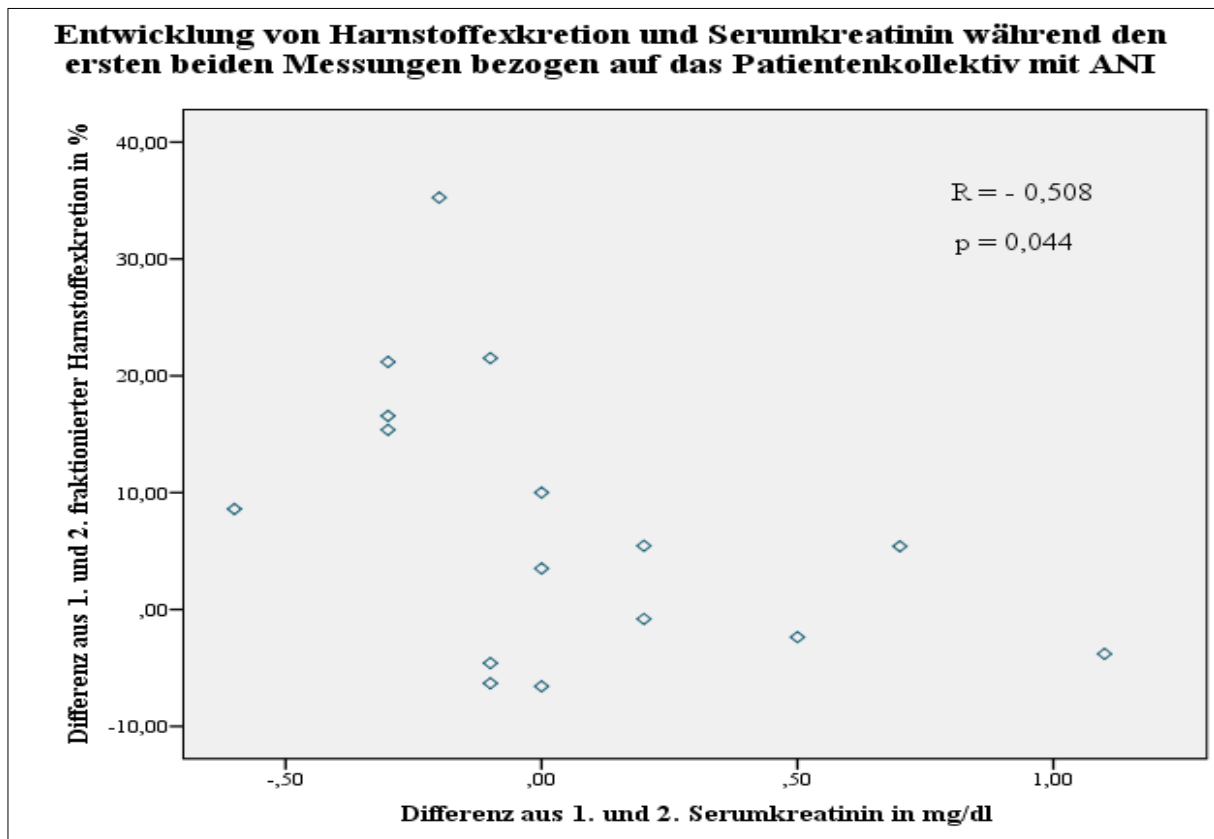


Abbildung 6.13: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Patientenkollektiv mit ANI

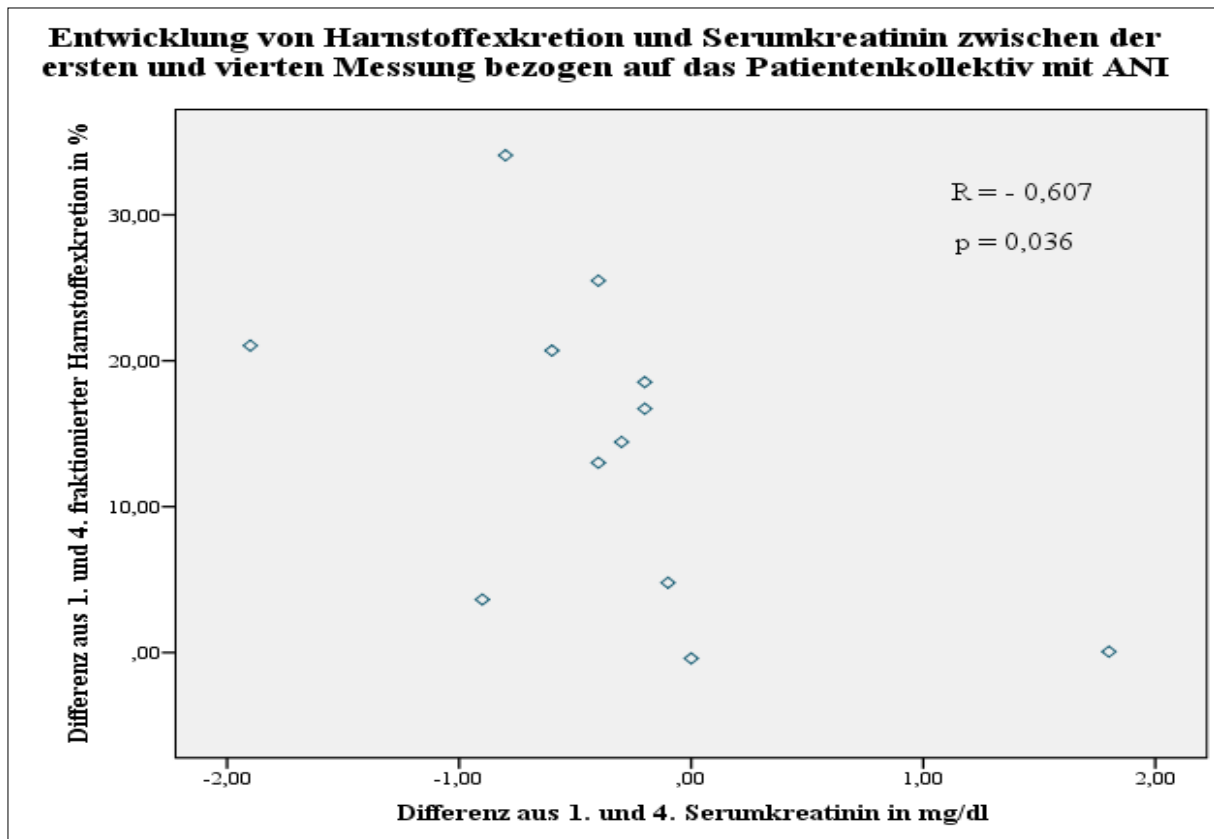


Abbildung 6.14: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin zwischen der ersten und vierten Messung bezogen auf das Patientenkollektiv mit ANI

6.4.4 Entwicklung der Exkretionen im Vergleich zu der Entwicklung des GEDVI

Bei einem *akuten prärenalen* Nierenschaden ist es zu einer Minderperfusion der Niere gekommen. Ein nicht seltener Grund ist ein Volumenmangel, der an einem erniedrigten GEDVI erkennbar sein kann. Bei dem Vergleich der Entwicklung der fraktionierten Harnstoffexkretion und dem enddiastolischen Volumen zeigt sich in der Akutphase ein bei dieser Fallzahl nicht signifikanter Zusammenhang (Differenz aus erster und zweiter Messung: $r = 0,443$, $p = 0,098$). Verdeutlicht ist dies in Abbildung 6.15. Im weiteren Verlauf korreliert die Veränderung der fraktionierten Harnstoffexkretion nicht mit der Veränderung des GEDVI (Differenz aus erster und vierter Messung: $r = 0,021$, $p = 0,948$). Bezüglich der Entwicklung der fraktionierten Natriumexkretion und der Entwicklung des GEDVI war weder in der Akutphase (Differenz aus erster und zweiter Messung: $r = 0,270$, $p = 0,331$) noch nach 36 Stunden (Differenz aus erster und vierter Messung: $r = 0,077$, $p = 0,812$) ein signifikanter Zusammenhang festzustellen.

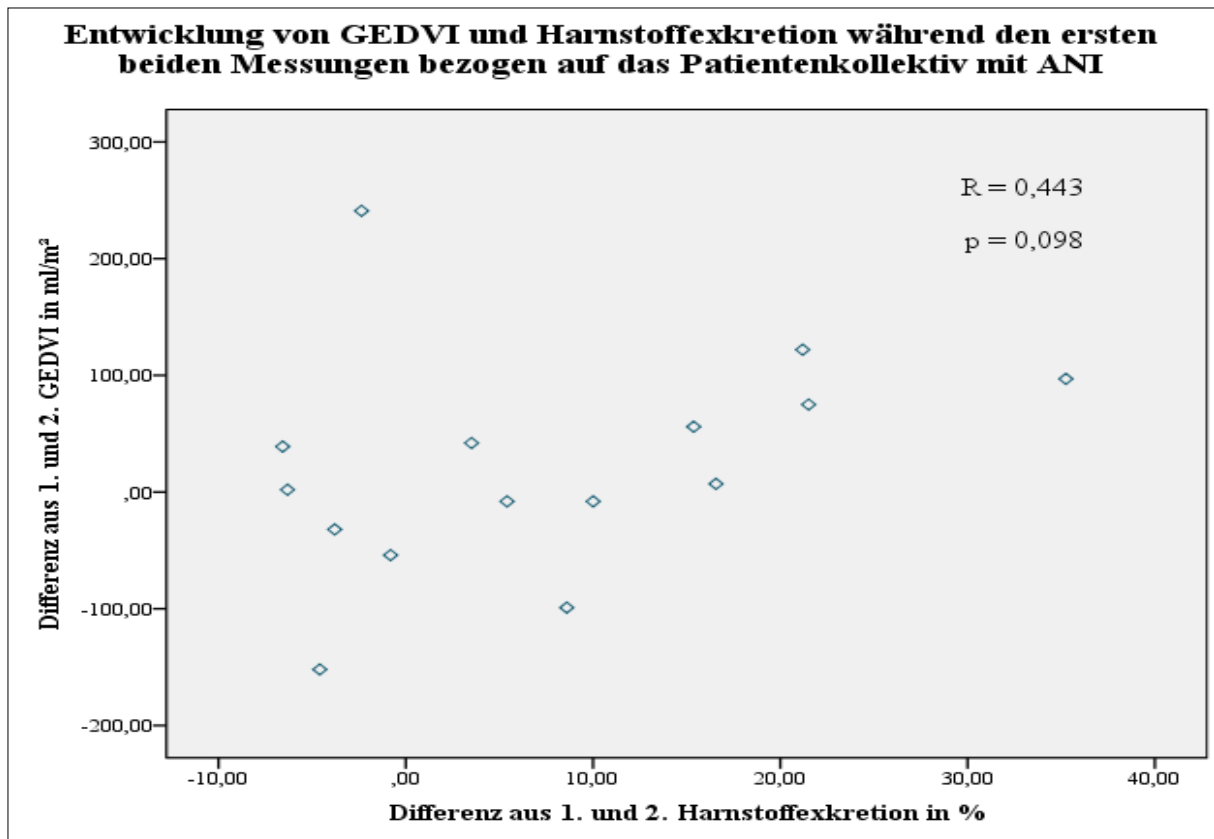


Abbildung 6.15: Schematische Darstellung der Entwicklung von GEDVI und Harnstoffexkretion während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Patientenkollektiv mit ANI

6.5 Hämodynamische Parameter

In den nachfolgenden Tabellen Tabelle 6.6 und Tabelle 6.7 sind die Mittelwerte des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung verschiedener hämodynamischer Parameter dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass sich die Patienten im Mittel bei fast allen angegebenen hämodynamischen Parametern im Normbereich befanden. Es muss jedoch beachtet werden, dass in etwa die Hälfte aller Patienten bei Aufnahme katecholaminpflichtig waren. Ausnahmen hiervon waren der ELWI, der Extravasale-Lungenwasser-Index. Mit einem mittleren Wert von $10,2 \pm 3,93$ ml/kg lag er oberhalb des physiologischen Bereichs. Ferner der Zentrale Venendruck ZVD mit einem Mittelwert von 14 mmHg.

Fluss-/ Nachlastparameter des Gesamtkollektivs				
	Mittelwert (Normwerte)	Standardabweichung	Minimum	Maximum
HI (l/min/m ²)	3,6 (3,0-5,0)	1,21	1,0	7,5
SVI (ml/m ²)	42 (40-60)	16,62	11	103
MAP (mmHg)	80 (70-90)	15,89	50	126
HF (bpm)	87 (60-100)	21,89	50	145
SVRI (dyn*s*cm*m ²)	1696 (1700-2400)	977,89	585	6219

Tabelle 6.6: Tabellarische Darstellung der im Gesamtkollektiv ermittelten Fluss-/Nachlastparameter

Volumen-/Vorlastparameter des Gesamtkollektivs				
	Mittelwert (Normwert)	Standardabweichung	Minimum	Maximum
ELWI (ml/kg)	10,2 (3,0-7,0)	3,93	4	20
GEDVI (ml/m ²)	742 (680-800)	185,30	473	1403
ZVD (mmHg)	14 (3-8)	7,86	0	41

Tabelle 6.7: Tabellarische Darstellung der im Gesamtkollektiv ermittelten Volumen-/Vorlastparameter

6.5.1 Vergleich hinsichtlich des GEDVI zum Zeitpunkt der ersten Messung

Anschließend wurde der GEDVI als Vorlastparameter näher betrachtet. Das nachfolgende Boxplot-Diagramm in Abbildung 6.16 zeigt, dass zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung im Durchschnitt der GEDVI mit 681 ± 110 ml/m² (Median_{keine}: 671 ml/m²) bei den Patienten *ohne Niereninsuffizienz* am niedrigsten war. Bei dem Anteil des Patientenkollektivs, bei dem eine *akute Niereninsuffizienz* diagnostiziert worden war, lag der GEDVI zum Zeitpunkt der ersten Messung im Mittel bei 727 ± 164 ml/m² (Median_{akute}: 710 ml/m²). Der Mittelwert der Chronisch-Kranken war mit 789 ± 236 ml/m² (Median_{chronische}: 778 ml/m²) der höchste bei der ersten Erhebung.

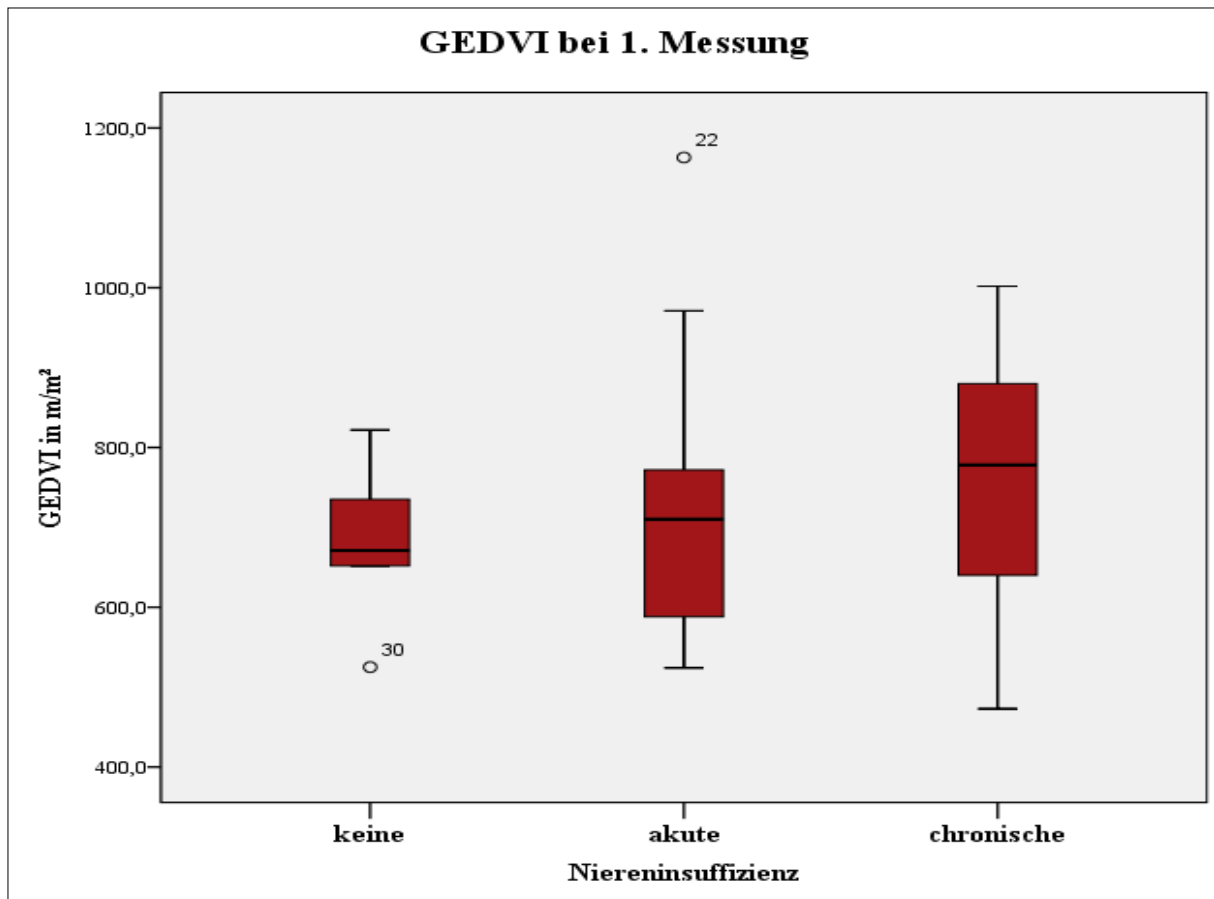


Abbildung 6.16: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung erfassten GEDVI-Werte

6.5.2 Vergleich hinsichtlich des GEDVI im Verlauf

In Abbildung 6.17 ist der GEDVI im Verlauf während der ersten vier Messungen aufgezeichnet. Die Mittelwerte der Nierengesunden lagen während der ersten vier Messungen im Normbereich mit 681 ml/m² (Median_{keine}: 671 ml/m²) zum Zeitpunkt der ersten, 746 ml/m² (Median_{keine}: 712 ml/m²) zum Zeitpunkt der zweiten, 721 ml/m² (Median_{keine}: 737 ml/m²) zum Zeitpunkt der dritten und 749 ml/m² (Median_{keine}: 754 ml/m²) zum Zeitpunkt der vierten Messung. In der Gruppe der an *akuter Niereninsuffizienz* erkrankten Patienten war insgesamt eine tendenzielle Zunahme zu verzeichnen. Von im Mittel 727 ml/m² (Median_{akute}: 710 ml/m²) zum Zeitpunkt der ersten, 769 ml/m² (Median_{akute}: 752 ml/m²) zum Zeitpunkt der zweiten, 792 ml/m² (Median_{akute}: 734 ml/m²) zum Zeitpunkt der dritten und 812 ml/m² (Median_{akute}: 734 ml/m²) zum Zeitpunkt der vierten Messung. Die Mittelwerte der *Chronisch*-Nierenkranken zeigten mit 789 ml/m² (Median_{chronische}: 778 ml/m²) zum Zeitpunkt der ersten, 825 ml/m² (Median_{chronische}:

782 ml/m²) zum Zeitpunkt der zweiten, 741 ml/m² (Median_{chronische}: 735 ml/m²) zum Zeitpunkt der dritten und 815 ml/m² (Median_{chronische}: 759 ml/m²) zum Zeitpunkt der vierten im Verlauf innerhalb der ersten vier Messungen keine richtungsweisende Entwicklung.

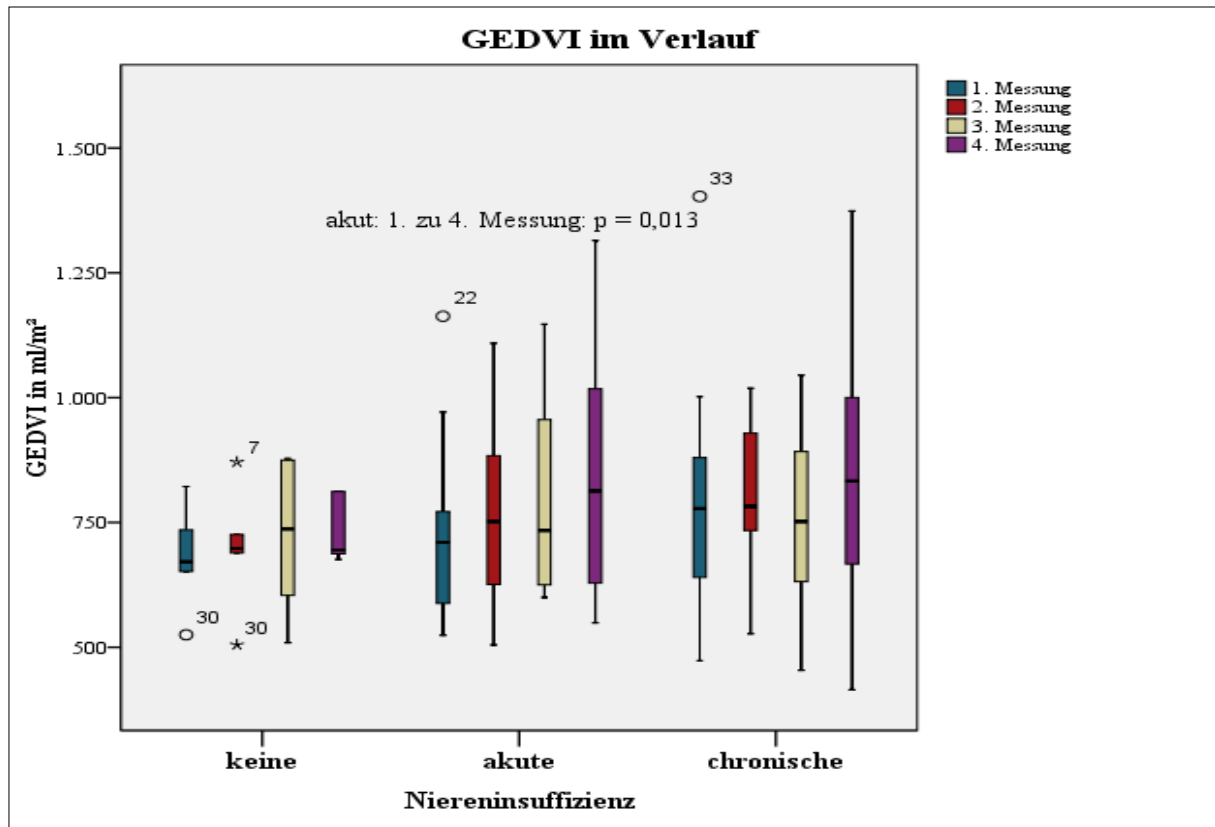


Abbildung 6.17: Schematische Darstellung der GEDVI-Werte von der ersten bis zur vierten Messung

6.6 Validierung der Marker der Nierenfunktion mittels hämodynamischer Parameter

Der GEDVI hat sich in vielen Studien als Vorlastparameter zur Einschätzung des Volumenstatus erwiesen (Hofer et al. 2005, Huber et al. 2008, Reuter et al. 2002). Der Normbereich liegt laut Hersteller bei 680 bis 800 ml/m² (PULSION 2008). Bei Werten kleiner 680 ml/m² gilt der Patient als volumenreagibel, d.h. der Patient reagiert auf eine Erhöhung der Vorlast durch Volumengabe mit einer Steigerung des Schlag- und/oder Herzzeitvolumens (Huber et al. 2008). Der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* liegt eine verminderte Perfusion der Niere unterschiedlicher Genese zugrunde (Herold 2012). Eine häufige Ursache ist die mit einem verminderten GEDVI einhergehende Hypovolämie (Herold 2012). Ferner

wurde der Grenzwert von einem Prozent für die fraktionierte Natriumexkretion in vielen Studien validiert, wobei Werte kleiner einem Prozent für eine *prärenale Niereninsuffizienz* sprechen (Carvounis et al. 2002, Espinel 1976, Pepin et al. 2007).

6.6.1 Vergleich der Marker der Nierenfunktion zwischen den Gruppen mit und ohne Volumenmangel

Im Folgenden wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. In der einen Gruppe lag der GEDVI bei über oder gleich 680 ml/m², bei der anderen unter 680 ml/m². Diese beiden Gruppen wurden bezüglich des Serumkreatinins, der fraktionierten Natrium- und der fraktionierten Harnstoffexkretion miteinander verglichen.

6.6.1.1 Vergleich des Serumkreatinins zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb des Gesamtkollektivs

Im ersten Boxplot-Diagramm, Abbildung 6.18, ist das Serumkreatinin, gemessen zum Zeitpunkt der ersten Erhebung, dargestellt. Im Mittel lag es in der Gruppe mit einem GEDVI unter 680 ml/m² etwas höher mit 2,58 mg/dl (Median_{<680 ml/m²}: 2,40 mg/dl), als in der Gruppe bei denen ein GEDVI von über oder gleich 680 ml/m² vorlag (Mittelwert_{>680 ml/m²}: 2,24 mg/dl, Median_{>680 ml/m²}: 1,60 mg/dl).

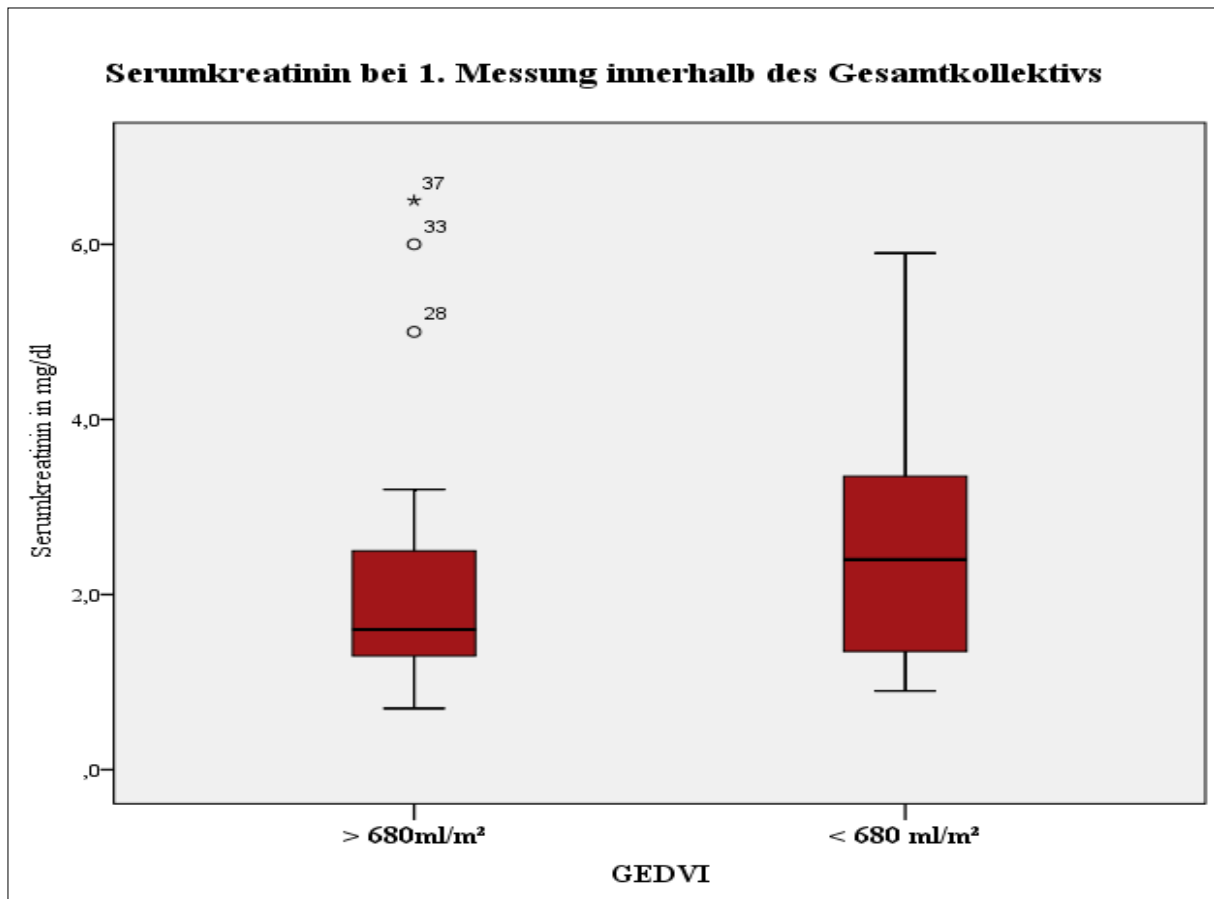


Abbildung 6.18: Schematische Darstellung des zum Zeitpunkt der ersten Messung erfassten Serumkreatinins bezogen auf das Gesamtkollektiv

5.5.1.1.1. Signifikanter Unterschied hinsichtlich des Serumkreatinins

Mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests konnte kein signifikanter Unterschied für das Serumkreatinin zum Zeitpunkt der ersten Messung zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Signifikanz: 0,519).

6.6.1.2 Vergleich der frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb des Gesamtkollektivs

Betrachtete man die beiden Gruppen hinsichtlich der fraktionierten Natriumexkretion, so ergab sich im Durchschnitt eine etwas höhere fraktionierte Exkretion in der Gruppe mit einem niedrigen GEDVI (Mittelwert_{<680 ml/m²}: 3,12 %, Median_{<680 ml/m²}: 0,55 % vs. Mittelwert_{>680 ml/m²}: 2,36 %, Median_{>680 ml/m²}: 0,52 %). Dies ist in Abbildung 6.19 veranschaulicht.

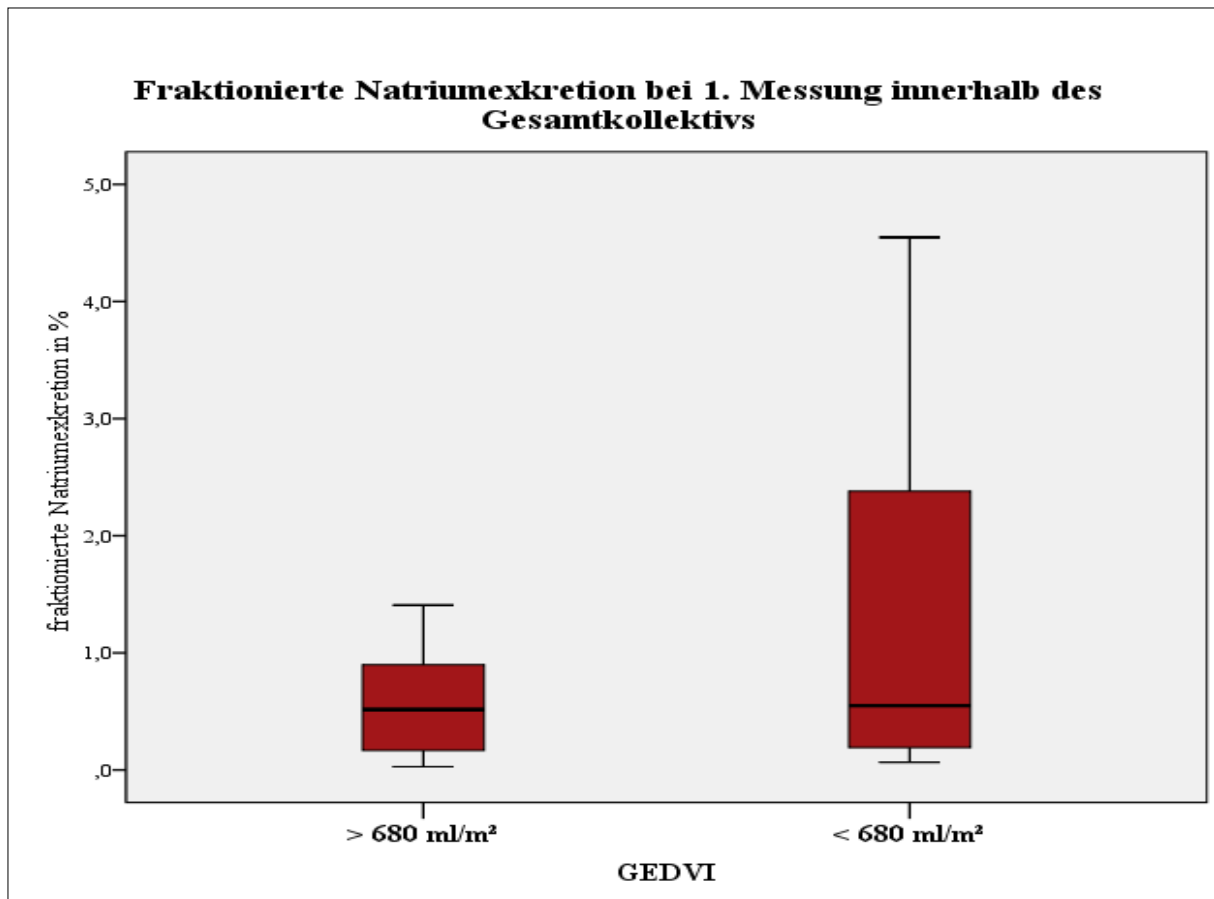


Abbildung 6.19: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenen fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv

5.5.1.2.1. Signifikanter Unterschied hinsichtlich der frakt. Natriumexkretion

Mittels Mann-Whitney-Test ließ sich kein signifikanter Unterschied für die fraktionierte Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung zwischen den beiden Gruppen ermitteln (Signifikanz: 0,524).

6.6.1.3 Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb des Gesamtkollektivs

Beim Vergleich der beiden Gruppen bezogen auf die fraktionierte Harnstoffexkretion ergaben sich folgende Ergebnisse: Der Mittelwert lag auch hier in der Gruppe derer, die einen erniedrigten GEDVI vorwiesen, etwas höher mit 28,79 % (Median_{<680 ml/m²}: 28,11 %), als bei denen, die einen normalen bis erhöhten GEDVI hatten (Mittelwert_{>680 ml/m²}: 25,49 %, Median_{>680 ml/m²}: 24,09 %). Die schematische Darstellung folgt in Abbildung 6.20.

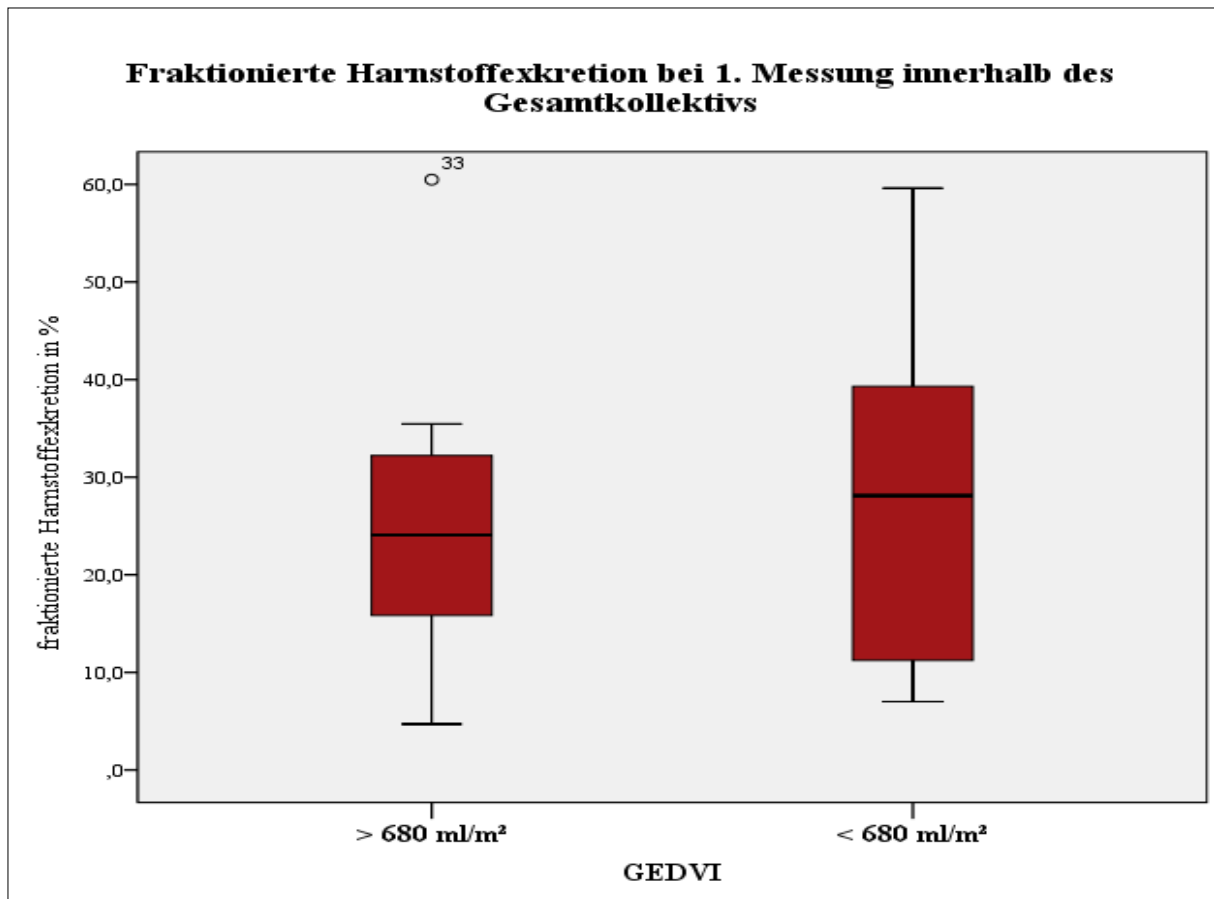


Abbildung 6.20: Schematische Darstellung der aus der ersten Messung errechneten fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv

5.5.1.3.1. Signifikanter Unterschied hinsichtlich der frakt. Harnstoffexkretion

Der Unterschied war zwischen den beiden Gruppen bezüglich der fraktionierten Harnstoffexkretion laut Mann-Whitney-Test nicht signifikant (Signifikanz: 0,545).

6.6.1.4 Vergleich des Serumkreatinins hinsichtlich des Verlaufs innerhalb des Gesamtkollektivs

In diesem Kapitel wurden die Patienten mit einem GEDVI über oder gleich 680 ml/m² mit denen mit einem GEDVI unter 680 ml/m² zum Zeitpunkt der ersten Messung hinsichtlich des Verlaufs der Laborparameter innerhalb der ersten vier Messungen miteinander verglichen.

Das erste Diagramm, Abbildung 6.21, veranschaulicht die Entwicklung des Serumkreatinins von der ersten bis zur vierten Messung. Dabei zeigte sich ein eine leichte tendenzielle Abnahme, die in der Gruppe mit einem GEDVI über oder gleich 680 ml/m² etwas

ausgeprägter war (erste Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 2,24 mg/dl, Median_{>680 ml/m²}: 1,60 mg/dl; vierte Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 1,68 mg/dl, Median_{>680 ml/m²}: 1,40 mg/dl vs. erste Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 2,58 mg/dl, Median_{<680 ml/m²}: 2,40 mg/dl; vierte Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 2,54 mg/dl, Median_{<680 ml/m²}: 1,75 mg/dl).

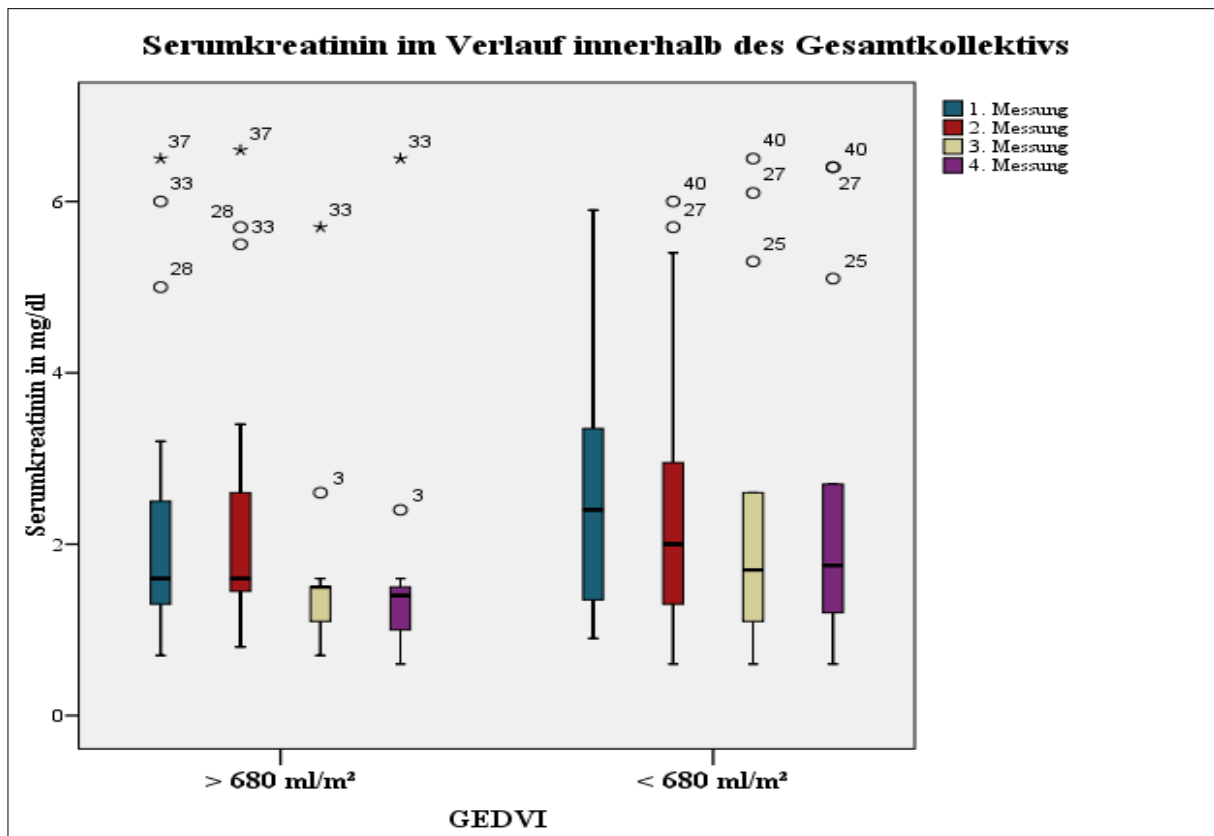


Abbildung 6.21: Schematische Darstellung des Serumkreatinins im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.1.5 Vergleich der frakt. Natriumexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb des Gesamtkollektivs

Die fraktionierte Natriumexkretion wurde ebenfalls hinsichtlich ihres Verlaufs innerhalb der ersten vier Erhebungen im Vergleich betrachtet. Sie nahm in beiden Gruppen im Mittel ab, wobei über den gesamten Verlauf die durchschnittliche Exkretion in der Patientengruppe, die zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung einen GEDVI von unter 680 ml/m² vorgewiesen hatten, etwas höher ausfiel (erste Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 3,12 %, Median_{<680 ml/m²}: 0,55 %; vierte Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 2,19 %, Median_{<680 ml/m²}: 0,33 % vs. erste

Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 2,36 %, Median_{>680 ml/m²}: 0,52 %; vierte Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 0,66 %, Median_{>680 ml/m²}: 0,29 %). Das Boxplot-Diagramm in Abbildung 6.22 verdeutlicht dies.

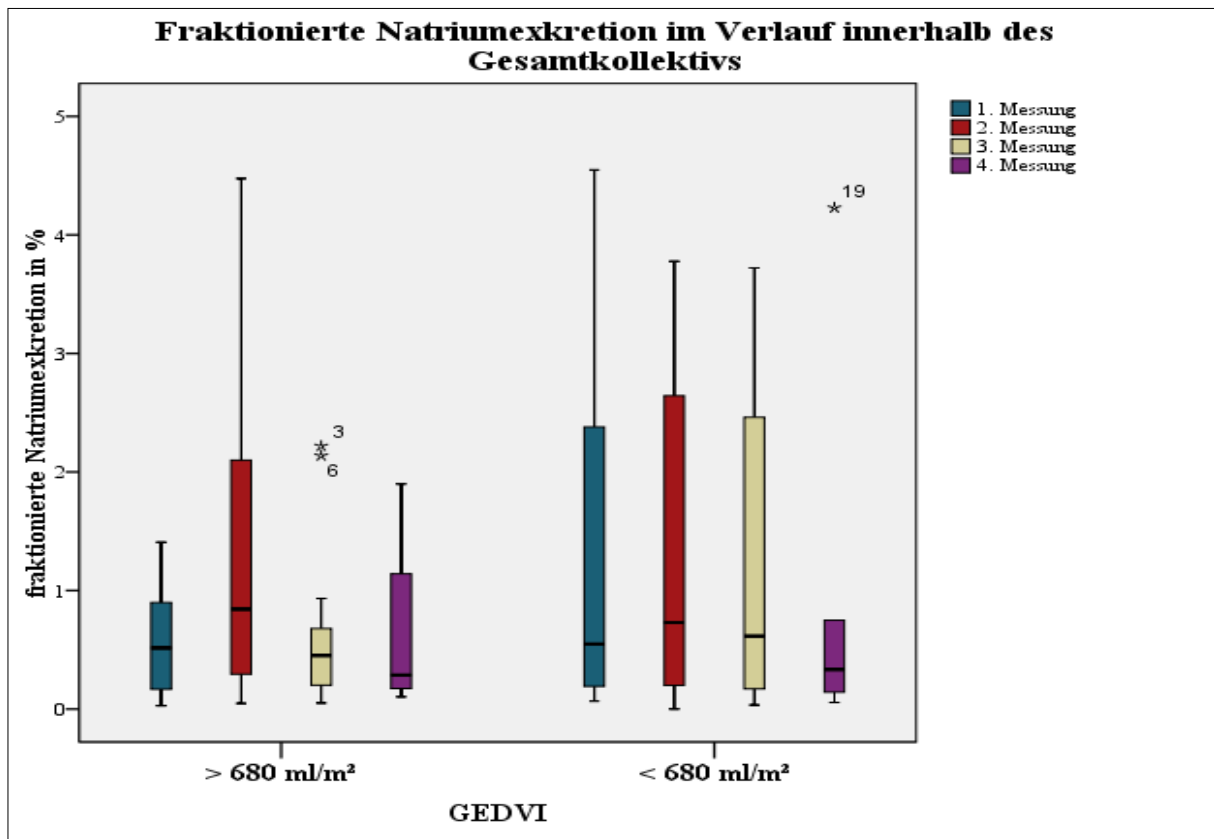


Abbildung 6.22: Schematische Darstellung der fraktionierten Natriumexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.1.6 Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb des Gesamtkollektivs

Die fraktionierte Harnstoffexkretion nahm im Durchschnitt in beiden Gruppen insgesamt zu (erste Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 28,76 %, Median_{<680 ml/m²}: 28,11 %; vierte Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 35,38 %, Median_{<680 ml/m²}: 37,76 % vs. erste Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 25,49 %, Median_{>680 ml/m²}: 24,09 %; vierte Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 34,35 %, Median_{>680 ml/m²}: 29,53 %). Veranschaulicht ist diese Entwicklung in Abbildung 6.23.

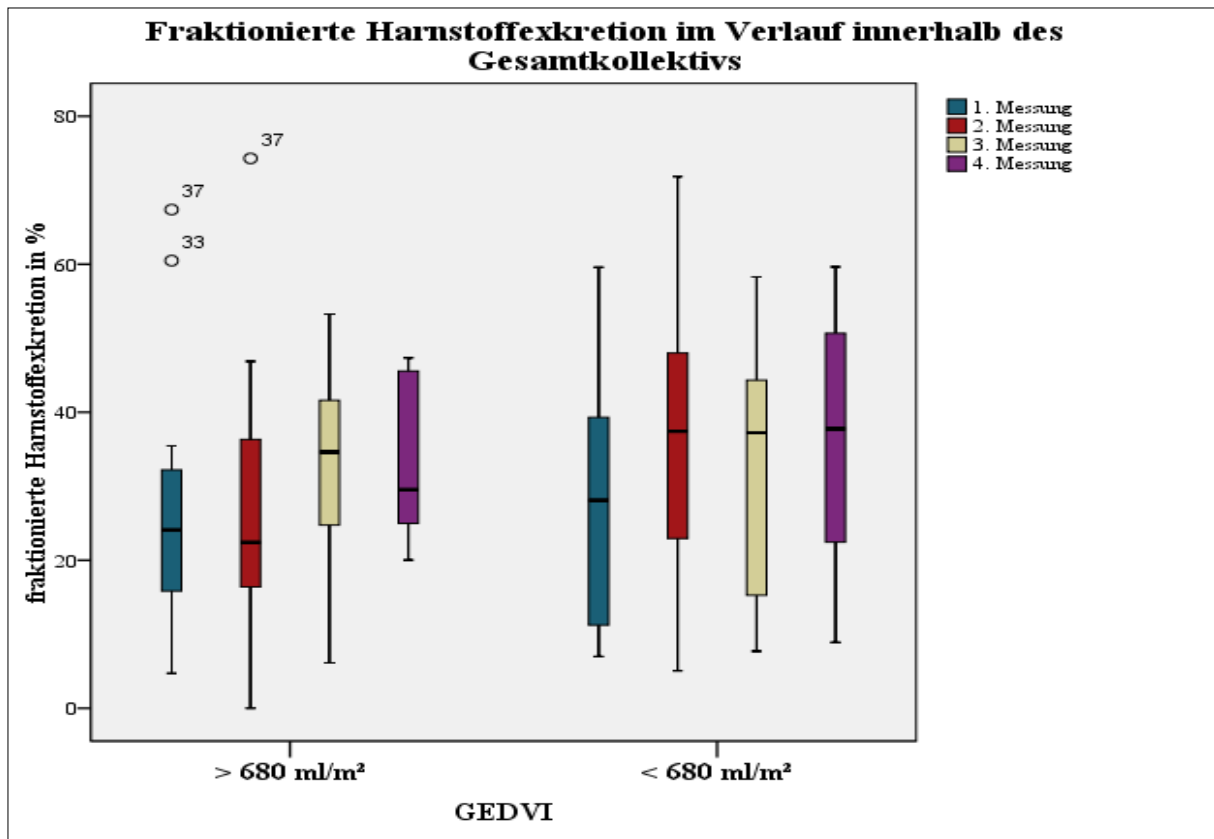


Abbildung 6.23: Schematische Darstellung der fraktionierten Harnstoffexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.1.7 Signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der Marker der Nierenfunktion innerhalb des Gesamtkollektivs

Die Unterschiede waren hinsichtlich des Verlaufs laut Kruskal-Wallis-Test im Gruppenvergleich sowohl für die Differenz zwischen erster und zweiter Messung, als auch für die Differenz zwischen erster und vierter Messung nicht signifikant. Die fraktionierte Harnstoffexkretion stach erneut heraus. Hier bestand hinsichtlich der Differenz zwischen erster und zweiter Messung annähernd ein statistisch signifikanter Unterschied (Signifikanz: 0,057). Bei der getrennten Betrachtung der Gruppen konnte mittels Wilcoxon-Test für das Serumkreatinin und die fraktionierte Natriumexkretion kein signifikanter Unterschied für die Entwicklung der beiden Parameter innerhalb der ersten vier Messungen festgestellt werden. Im Gegensatz dazu war der Verlauf der fraktionierten Harnstoffexkretion von der ersten zur vierten Messung innerhalb der Gruppe mit einem bei Aufnahme erniedrigten enddiastolischen Volumenindex. Hier ermittelte der Wilcoxon-Test einen p-Wert von 0,075 für den Unterschied zwischen der durchschnittlich bei Aufnahme

erfassten und der im Mittel nach in etwa 36 Stunden errechneten fraktionierten Harnstoffexkretion. Es ist anzunehmen, dass dieser Unterschied bei einer größeren Fallzahl signifikant werden würde. Dies zeigt erneut, dass die Harnstoffexkretion sensitiver und schnellerreagierend auf die Volumentherapie ist.

6.6.1.8 Vergleich des Serumkreatinins zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der Patientengruppe mit ANI

In den folgenden Abschnitten wurden die gleichen Gruppenvergleiche innerhalb des an einer *akuten Niereninsuffizienz* leidenden Patientenkollektivs durchgeführt.

Es zeigte sich, dass das Serumkreatinin im Mittel ungefähr gleich hoch war (Mittelwert_{>680 ml/m²}: 2,16 mg/dl, Median_{>680 ml/m²}: 1,75 mg/dl vs. Mittelwert_{<680 ml/m²}: 2,26 mg/dl, Median_{<680 ml/m²}: 1,70 mg/dl). Veranschaulicht wird dies mittels Boxplot-Diagramm in Abbildung 6.24.

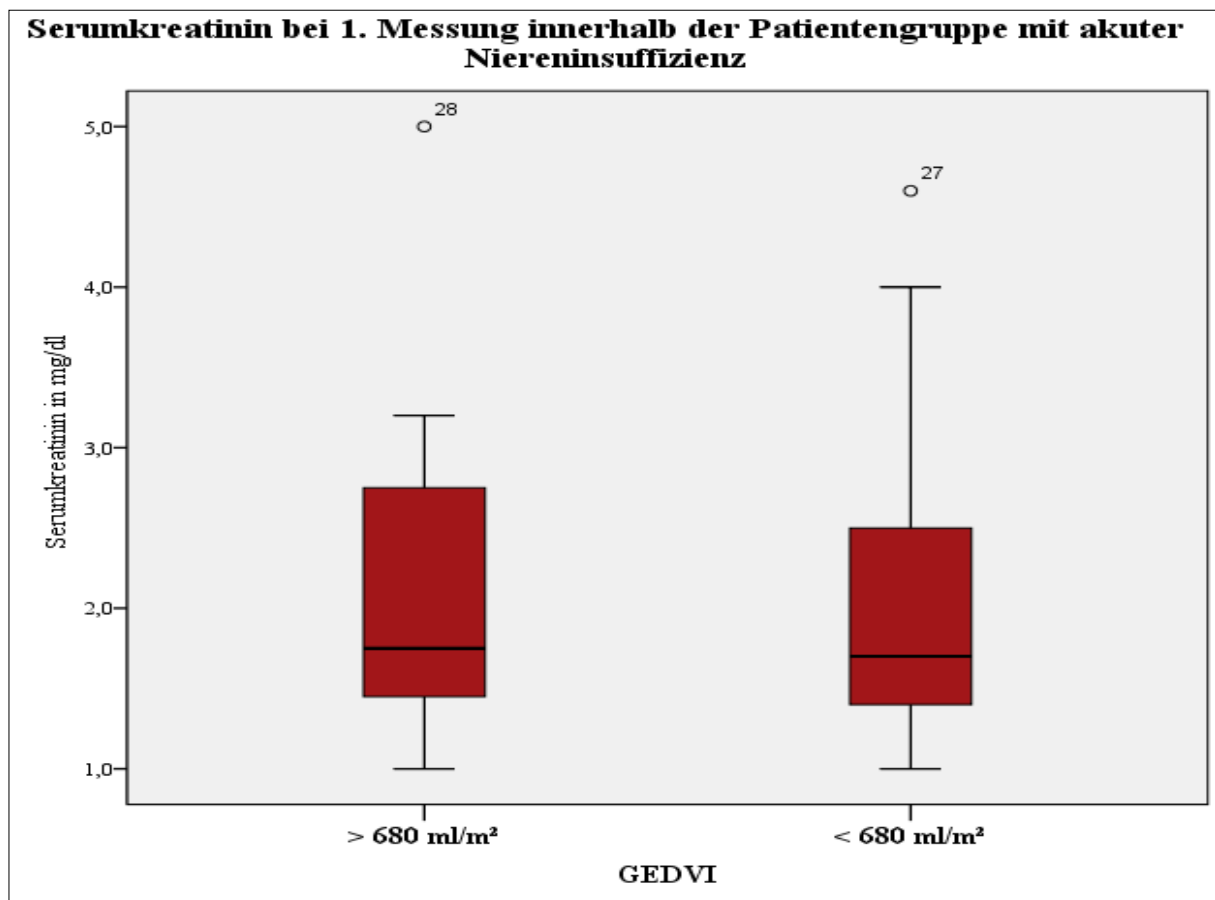


Abbildung 6.24: Schematische Darstellung des zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten Serumkreatinins bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

6.6.1.9 Vergleich der frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der Patientengruppe mit ANI

Bezüglich der fraktionierten Natriumexkretion verhielt es sich wie folgt: Durchschnittlich lagen in der Gruppe mit einem GEDVI unter 680 ml/m^2 etwas niedrigere Werte vor (Mittelwert $_{<680 \text{ ml/m}^2}$: 0,46 %, Median $_{<680 \text{ ml/m}^2}$: 0,21 % vs. Mittelwert $_{>680 \text{ ml/m}^2}$: 0,61 %, Median $_{>680 \text{ ml/m}^2}$: 0,51 %). Ersichtlich ist dies in Abbildung 6.25.

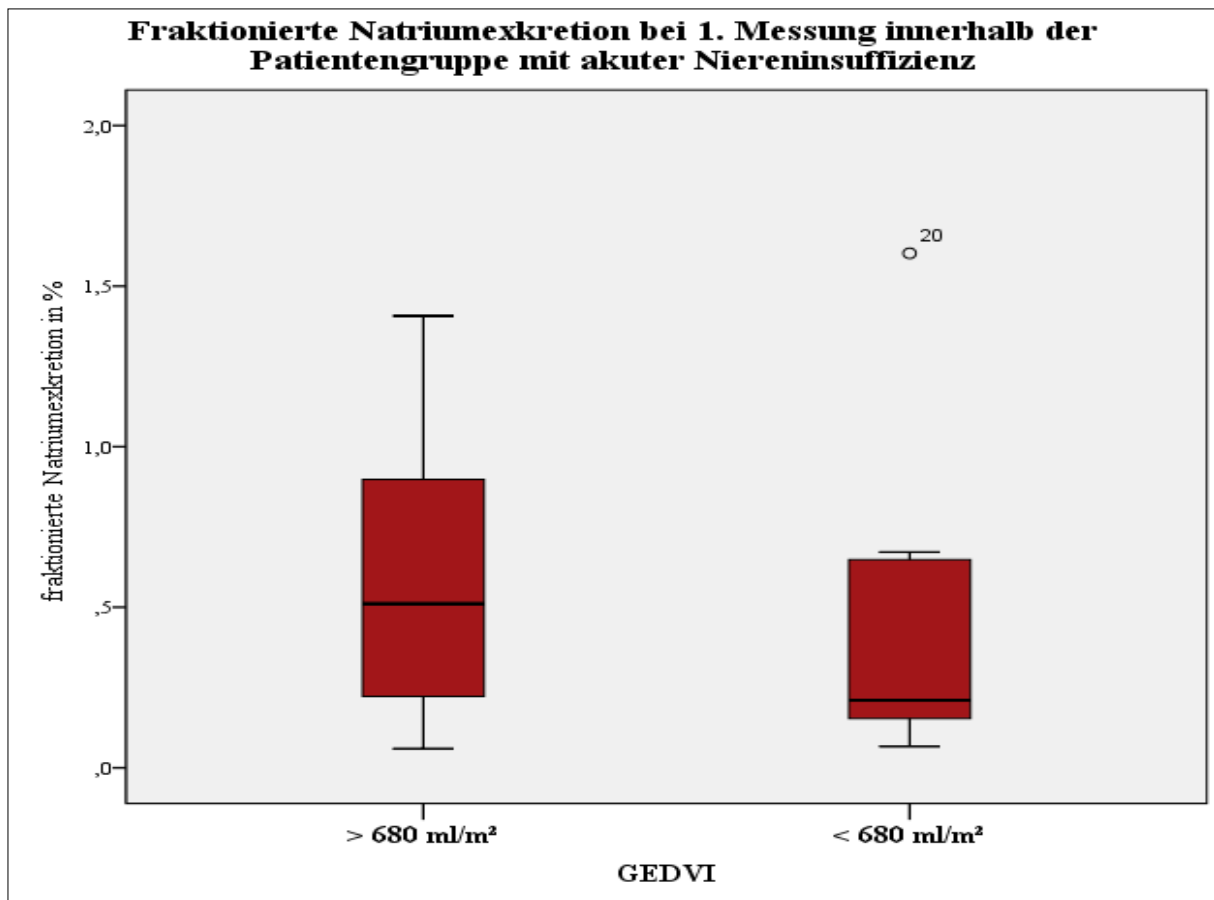


Abbildung 6.25: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

Der Unterschied war im Mann-Whitney-Test nicht signifikant (Signifikanz: 0,382).

6.6.1.10 Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der Patientengruppe mit ANI

Die fraktionierte Harnstoffexkretion war im Mittel bei den Patienten, bei denen ein erniedrigter GEDVI gemessen worden war, geringer, als bei denen mit normalen bis erhöhten GEDVI-Werten (Mittelwert_{<680 ml/m²}: 16,58 %, Median_{<680 ml/m²}: 13,63 % vs. Mittelwert_{>680 ml/m²}: 19,25 %, Median_{>680 ml/m²}: 18,71 %). Veranschaulicht wird dies Abbildung 6.26.

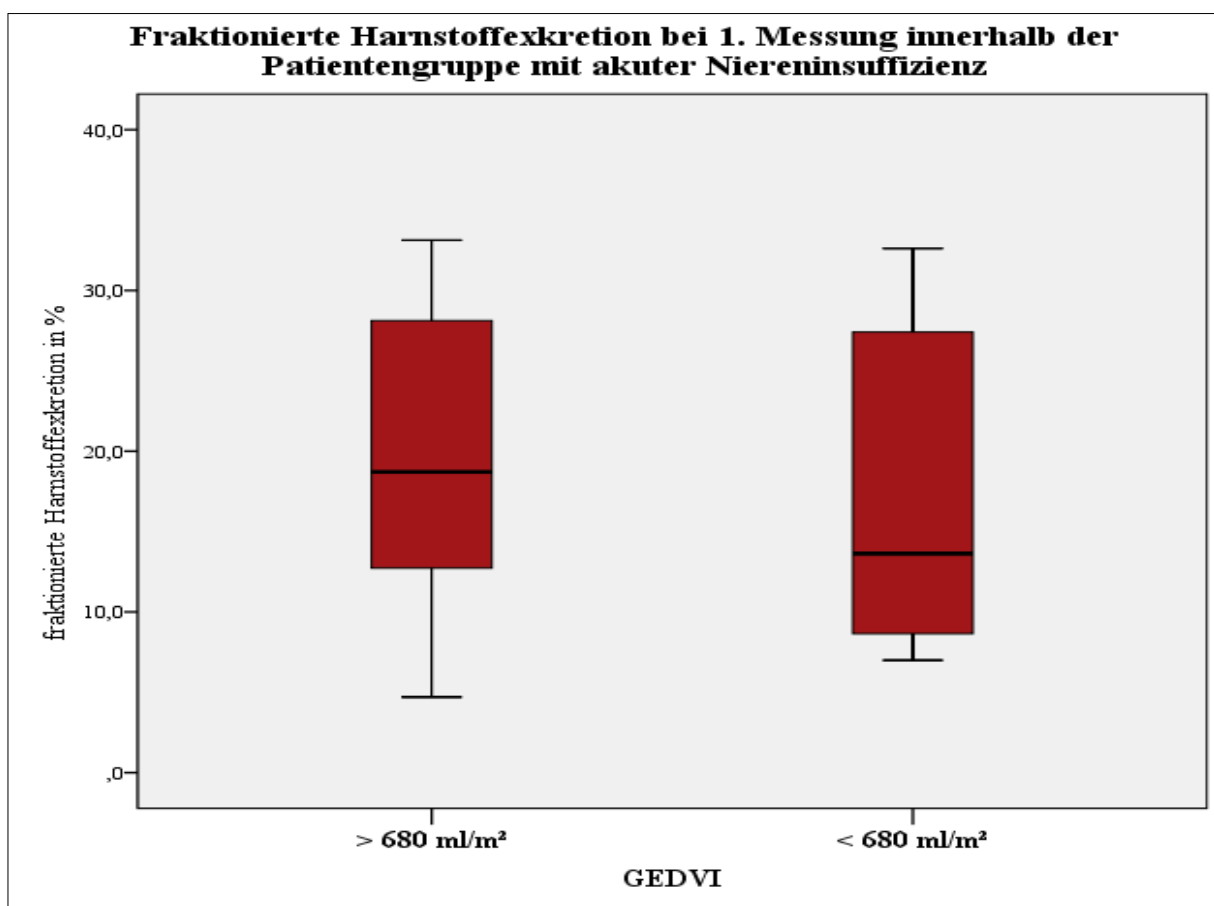


Abbildung 6.26: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf die Gruppe mit akuter Niereninsuffizienz

Mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests konnte kein signifikanter Unterschied für die fraktionierte Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung innerhalb der beiden Gruppen ermittelt werden (Signifikanz: 0,569).

6.6.1.11 Vergleich des Serumkreatinins hinsichtlich des Verlaufs innerhalb der Patientengruppe mit ANI

Im Folgenden wurden die zwei nach dem zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenen GEDVI eingeteilten Gruppen hinsichtlich ihres Verlaufs in Bezug auf die Laborparameter verglichen.

Das anschließende Diagramm in Abbildung 6.27 verdeutlicht den Verlauf des Serumkreatinins von der ersten bis zur vierten Messung innerhalb des an einer *akuten Niereninsuffizienz* leidenden Patientenkollektivs. Es zeigte sich insgesamt eine tendenzielle Abnahme in beiden Gruppen (erste Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 2,16 mg/dl, Median_{>680 ml/m²}: 1,75 mg/dl; vierte Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 1,35 mg/dl, Median_{>680 ml/m²}: 1,30 mg/dl vs. erste Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 2,26 mg/dl, Median_{<680 ml/m²}: 1,70 mg/dl; vierte Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 2,21 mg/dl, Median_{<680 ml/m²}: 1,60 mg/dl).

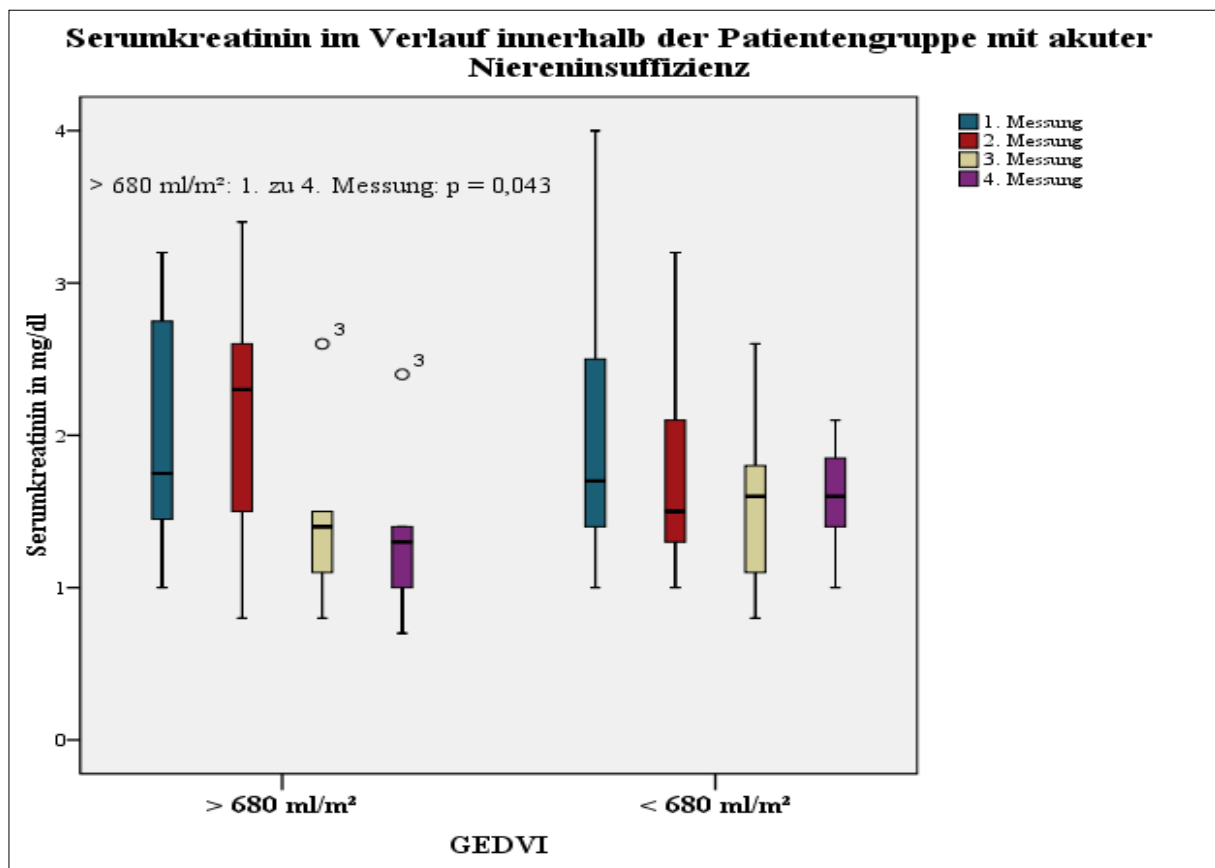


Abbildung 6.27: Schematische Darstellung des Serumkreatinins im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

6.6.1.12 Vergleich der frakt. Natriumexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb der Patientengruppe mit ANI

Die fraktionierte Natriumexkretion zeigte wenig Veränderung im Verlauf, dargestellt in nachfolgender Abbildung 6.28 (erste Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 0,61 %, Median_{>680 ml/m²}: 0,51 %; vierte Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 0,71 %, Median_{>680 ml/m²}: 0,21 % vs. erste Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 0,46 %, Median_{<680 ml/m²}: 0,21 %; vierte Messung: Mittelwert_{<680 ml/m²}: 0,86 %, Median_{<680 ml/m²}: 0,26 %).

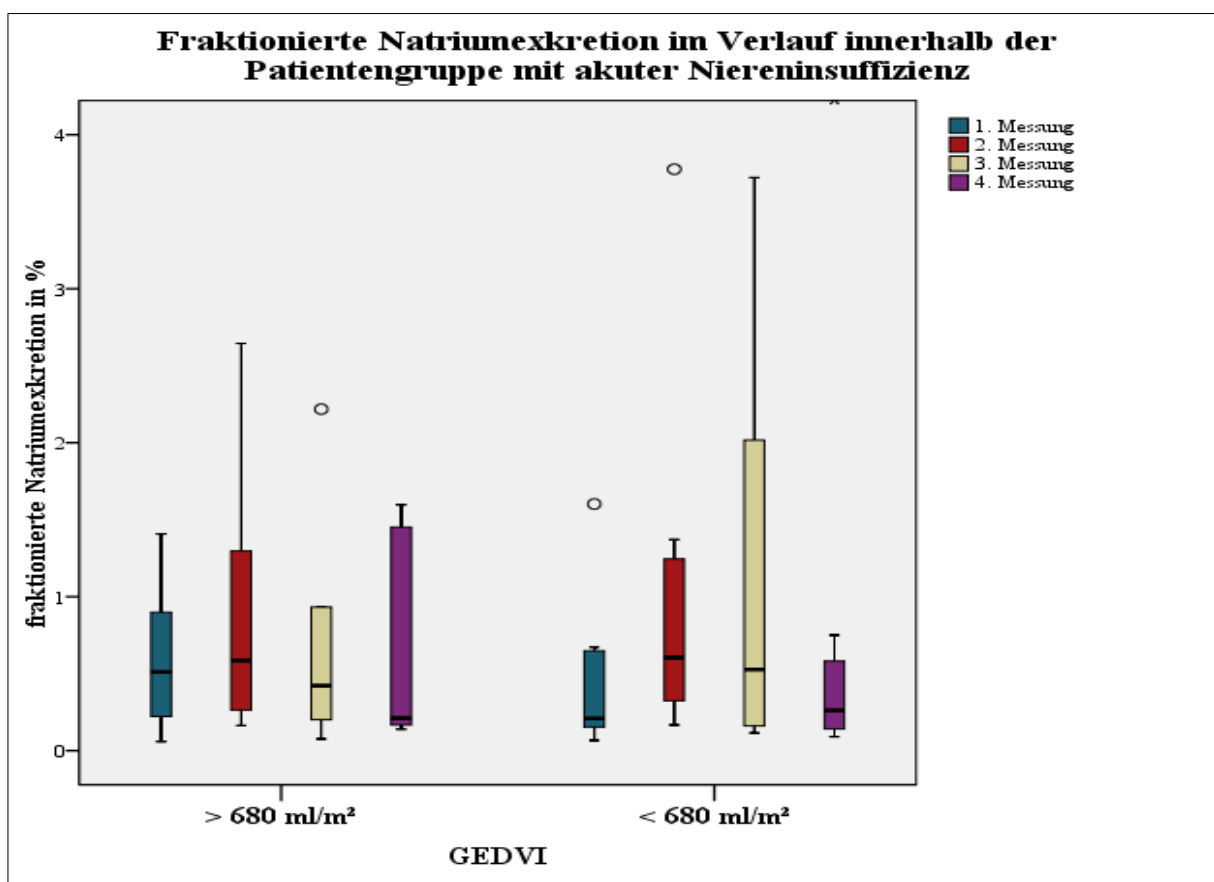


Abbildung 6.28: Schematische Darstellung der fraktionierten Natriumexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf die Gruppe mit akuter Niereninsuffizienz

6.6.1.13 Vergleich der frakt. Harnstoffexkretion hinsichtlich des Verlaufs innerhalb der Patientengruppe mit ANI

Bei der fraktionierten Harnstoffexkretion war eine deutlichere Entwicklung im Verlauf zu erkennen. Sie nahm in beiden Gruppen insgesamt zu (erste Messung: Mittelwert_{>680 ml/m²}: 19,25 %, Median_{>680 ml/m²}: 18,71 %; vierte Messung:

Mittelwert_{>680 ml/m²}: 36,16 %, Median_{>680 ml/m²}: 45,01 % vs. erste Messung:
Mittelwert_{<680 ml/m²}: 16,58 %, Median_{<680 ml/m²}: 13,63 %; vierte Messung:
Mittelwert_{<680 ml/m²}: 30,54 %, Median_{<680 ml/m²}: 28,04 %). Die Ergebnisse sind mittels Boxplot-Diagramm in Abbildung 6.29 dargestellt.

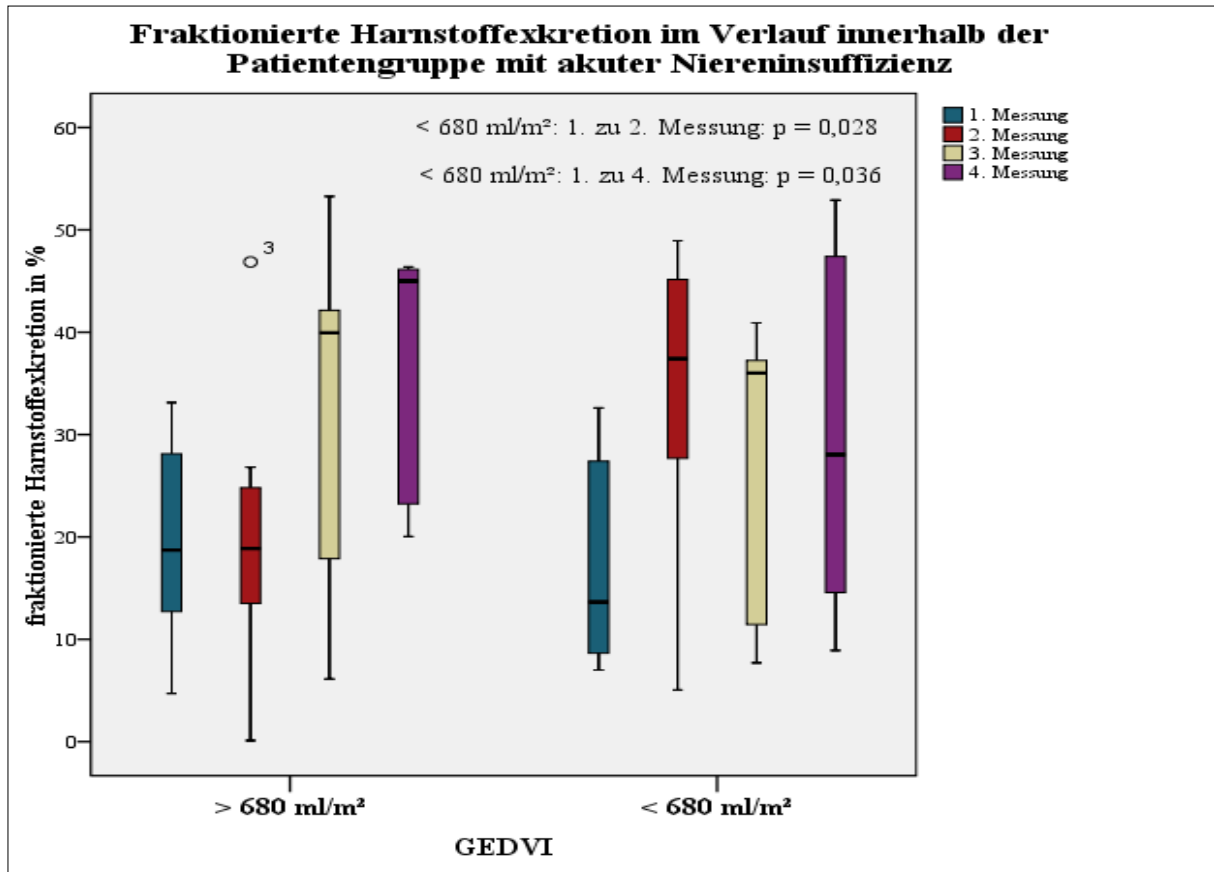


Abbildung 6.29: Schematische Darstellung der fraktionierten Harnstoffexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf die Gruppe mit akuter Niereninsuffizienz

6.6.1.14 Signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der Marker der Nierenfunktion innerhalb der Patientengruppe mit ANI

Ein signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich des Verlaufs mittels Kruskal-Wallis-Test im Gruppenvergleich sowohl für die Differenz zwischen erster und zweiter Messung, als auch für die Differenz zwischen erster und vierter Messung, nur für die fraktionierte Harnstoffexkretion hinsichtlich der Entwicklung innerhalb der ersten beiden Messungen ermittelt werden (Signifikanz: 0,023). Auffälliger waren die getrennten Betrachtungen der einzelnen Gruppen. In der Gruppe mit einem zum Zeitpunkt Aufnahme normalen bis erhöhten GEDVI ermittelte der Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied zwischen dem

zum Zeitpunkt Aufnahme erfassten und dem zum Zeitpunkt der vierten Messung im Durchschnitt ermittelten Serumkreatininwert ($p = 0,043$). Dagegen war diese Entwicklung in der Gruppe mit zum Zeitpunkt Aufnahme erniedrigten GEDVI nicht signifikant ($p = 0,176$). Bezüglich des Verlaufs der fraktionierten Natriumexkretion war auch bei der getrennten Gruppenbetrachtung kein signifikanter Unterschied festzustellen. Hinsichtlich der fraktionierten Harnstoffexkretion ergaben sich hingegen folgende Ergebnisse: In der Gruppe mit zum Zeitpunkt Aufnahme erniedrigtem GEDVI ergab sich mittels Wilcoxon-Test ein signifikanter Unterschied zwischen der zum Zeitpunkt Aufnahme und der zum Zeitpunkt der zweiten Messung im Durchschnitt erfassten fraktionierten Harnstoffexkretion ($p = 0,028$). Zudem war der Unterschied in dieser Gruppe zwischen der zum Zeitpunkt Aufnahme und der nach 36 Stunden errechneten durchschnittlicher fraktionierten Harnstoffexkretion signifikant ($p = 0,036$). In der Gruppe mit einem zum Zeitpunkt Aufnahme normalen bis erhöhten GEDVI war der Unterschied zwischen der zum Zeitpunkt der ersten und der zum Zeitpunkt der vierten Messung im Durchschnitt vorhandenen fraktionierten Harnstoffexkretion bei dieser Fallzahl nicht signifikant ($p = 0,075$). Dies legt nahe, dass bei erniedrigtem GEDVI und erniedrigter fraktionierter Harnstoffexkretion die Wahrscheinlichkeit auf ein *prärenales akutes* Nierenversagen mit gutem Ansprechen auf Volumentherapie hoch ist.

6.6.2 Kreuztabellen GEDVI vs. fraktionierte Exkretionen bezogen auf das Gesamtkollektiv

Verglich man den Anteil der Patienten, bei denen ein GEDVI unter 680 ml/m^2 zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung vorlag, mit dem Anteil derer, die zeitgleich eine fraktionierte Natriumexkretion unter 1 % vorwiesen, so zeigte sich eine Übereinstimmung lediglich bei 28 % aller eingeschlossenen Patienten. 44 % hatten trotz eines GEDVI über oder gleich 680 ml/m^2 eine fraktionierte Natriumexkretion unter 1 %. Bei 17 % lag trotz niedrigem GEDVI die Exkretion des Natriums bei über oder gleich 1 %. Ein GEDVI größer 680 ml/m^2 und gleichzeitig eine fraktionierte Natriumexkretion von gleich oder mehr als 1 % lag bei 11 % des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung vor. Die soeben beschriebenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 6.8 nochmal verdeutlicht. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch, signifikanter Zusammenhang zwischen dem

Vorliegen eines erniedrigten GEDVI und einer verminderten fraktionierten Natriumexkretion belegt werden (Signifikanz: 0,244).

	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. Na.-E. < 1 %	27,8 % (10)	44,4 % (16)	72,2 % (26)
Frakt. Na.-E. > 1 %	16,7 % (6)	11,1 % (4)	27,8 % (10)
Gesamt	44,4 % (16)	55,6 % (20)	100 % (36)

Tabelle 6.8: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf das Gesamtkollektiv

Für die fraktionierte Harnstoffexkretion gilt ein Wert unter 35 % als Hinweis auf eine *akute prärenale Niereninsuffizienz* (Carvounis et al. 2002). Die Vergleiche hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen einem niedrigen GEDVI und einer niedrigen fraktionierten Exkretion fielen für Harnstoff ähnlich aus. Bei 31 % der Patienten stimmte ein GEDVI von weniger als 680 ml/m² mit einer niedrigen fraktionierten Harnstoffexkretion von unter 1 % zum Zeitpunkt der ersten Messung überein. Fast die Hälfte aller Patienten (47 %) hatten trotz eines GEDVI von über oder gleich 680 ml/m² eine erniedrigte Harnstoffexkretion. 14 % des Gesamtkollektivs wiesen trotz eines GEDVI von unter 680 ml/m² eine fraktionierte Exkretion von über bzw. gleich 35 % auf. Bei 22 % lag gleichzeitig mit einem GEDVI von über oder gleich 680 ml/m² eine Harnstoffexkretion von über oder gleich 35 % vor. Dies wird in der nachstehenden Tabelle 6.9 nochmal veranschaulicht. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines erniedrigten GEDVI und einer verminderten fraktionierten Harnstoffexkretion belegt werden (Signifikanz: 0,244).

	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. H.-E. < 35 %	30,6 % (11)	47,2 % (17)	77,8 % (28)
Frakt. H.-E. > 35 %	13,9 % (5)	8,3 % (3)	22,2 % (8)
Gesamt	44,4 % (16)	55,6 % (20)	100 % (36)

Tabelle 6.9: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf das Gesamtkollektiv

6.6.2.1 Sensitivität und Spezifität der Exkretion als Vorhersagetest einer Hypovolämie

Die Sensitivität, auch als Richtig-Positiv-Rate, Empfindlichkeit oder Trefferquote bezeichnet, gibt den Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Patienten an der Gesamtheit der tatsächlich positiven Patienten an. Die Spezifität, auch als Richtig-Negativ-Rate oder kennzeichnende Eigenschaft angegeben, gibt den Anteil der korrekt als negativ klassifizierten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Patienten an.

Wenn man den GEDVI als Goldstandard zur Vorhersage des Volumenstatus betrachtet und davon ausgeht dass ein erniedrigter GEDVI zu 100 % alle hypovolämen Patienten korrekt erfasst, so ließe sich auf Grund unserer Ergebnisse lediglich mit einer Sensitivität von 62,5 % und einer Spezifität von 20 % eine vorliegende Hypovolämie in unserem Gesamtkollektiv mittels der fraktionierten Natriumexkretion vorhersagen. Für die fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 % errechneten sich eine Sensitivität von 68,8 % und eine Spezifität von 15 % für die Vorhersage einer Hypovolämie.

6.6.2.2 Der Positiv und Negativ Prädiktive Wert der Exkretionen für die Vorhersage einer Hypovolämie

Der Positiv Prädiktive Wert, auch als Positiver Vorhersagewert oder Genauigkeit bezeichnet, gibt den Anteil der korrekt als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an. Er lag bei 38 % im Gesamtkollektiv. Das heißt bei 38 % der Fälle, die eine erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion vorwiesen, lag auch tatsächlich eine Hypovolämie vor.

Entsprechend gibt der Negativ Prädiktive Wert, auch negativer Vorhersagewert oder Trennfähigkeit, den Anteil der korrekt als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse an. Es errechnete sich ein Negativ Prädiktiver Wert von 40 % im Gesamtkollektiv. Dies bedeutet, dass bei 40 % der Fälle, bei denen eine nicht erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion ermittelt wurde, auch in Wirklichkeit keine Hypovolämie vorlag.

6.6.3 Kreuztabellen GEDVI vs. fraktionierte Exkretionen bezogen auf die Patientengruppe mit ANI

Die angesprochenen Grenzwerte der fraktionierten Exkretionen wurden in den vergangenen Studien zur Unterscheidung zwischen *prärenal*er und *intrarenaler akuter Niereninsuffizienz* etabliert (Carvounis et al. 2002, Espinel 1976, Pepin et al. 2007). Teilte man das Gesamtkollektiv in drei Gruppen nach ihrer Nierenfunktion ein und verglich wieder die Übereinstimmung von einer erniedrigten fraktionierten Natriumexkretion und einem erniedrigten GEDVI zum Zeitpunkt der ersten PiCCO- Messung, so ergaben sich die aus den folgenden drei Tabellen Tabelle 6.10, Tabelle 6.11 und Tabelle 6.12 ablesbaren Ergebnisse.

Hieraus wurde ersichtlich, dass sowohl in der Gruppe der Nierengesunden, als auch in der Gruppe der an einer *akuten Niereninsuffizienz* Erkrankten, überwiegend eine erniedrigte Natriumexkretion vorlag. Bei den chronisch Nierenkranken lag jeweils zur Hälfte eine fraktionierte Exkretion von unter bzw. über 1 % vor. Der GEDVI war in allen drei Gruppen in etwa bei 50 % der Patienten unter bzw. über 680 ml/m².

Auch wenn man die Gruppe der an einer *akuten Niereninsuffizienz* leidenden Patienten isoliert betrachtete, stimmte eine erniedrigte Natriumexkretion von unter 1 % mit einer erniedrigten Vorlast nur in 40 % der Fällen bei der ersten PiCCO- Messung überein. 45 % hatten trotz eines GEDVI von größer oder gleich 680 ml/m² eine erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion. Bei 5 % lag trotz erniedrigtem GEDVI eine Natriumexkretion von über oder gleich einem Prozent vor. Bei 10 % ging ein GEDVI von über oder gleich 680 ml/m² mit einer fraktionierten Natriumexkretion von über oder gleich 1 % einher. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch, signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines erniedrigten GEDVI und einer verminderten fraktionierten Natriumexkretion belegt werden (Signifikanz: 0,660).

Keine Niereninsuffizienz			
	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. Na.-E. < 1 %	25 % (1)	50,0 % (2)	75,0 % (3)
Frakt. Na.-E. > 1 %	25,0 % (1)	0,0 % (0)	25,0 % (1)
Gesamt	50,0 % (2)	50,0 % (2)	100 % (4)

Tabelle 6.10: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf die Gruppe *ohne Niereninsuffizienz*

Akute Niereninsuffizienz			
	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. Na.-E. < 1 %	40,0 % (8)	45,0 % (9)	85,0 % (17)
Frakt. Na.-E. > 1 %	5,0 % (1)	10,0 % (2)	15,0 % (3)
Gesamt	45,0 % (9)	55,0 % (11)	100 % (20)

Tabelle 6.11: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

Chronische Niereninsuffizienz			
	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. Na.-E. < 1 %	8,3 % (1)	41,7 % (5)	50,0 % (6)
Frakt. Na.-E. > 1 %	33,3 % (4)	16,7 % (2)	50,0 % (6)
Gesamt	41,7 % (5)	58,3 % (7)	100 % (12)

Tabelle 6.12: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf die Gruppe mit *chronischer Niereninsuffizienz*

Der Vergleich zwischen zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung vorherrschendem GEDVI und gleichzeitig nachweisbarer fraktionierter Exkretion nach Aufteilung in die beschriebenen drei Gruppen wurde auch für Harnstoff durchgeführt. Die Ergebnisse sind ähnlich wie für die fraktionierte Natriumexkretion und können ebenfalls aus den folgenden drei Tabellen Tabelle 6.13, Tabelle 6.14 und Tabelle 6.15 entnommen werden. Auffällig ist, dass bei keinem der Patienten, die an einer *akuten Niereninsuffizienz* litten, eine fraktionierte Harnstoffexkretion von über oder gleich 35 % vorlag.

Keine Niereninsuffizienz			
	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. H.-E. < 35 %	0,0 % (0)	50,0 % (2)	50,0 % (2)
Frakt. H.-E. > 35 %	50,0 % (2)	0,0 % (0)	50,0 % (2)
Gesamt	50,0 % (2)	50,0 % (2)	100 % (4)

Tabelle 6.13: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf die Gruppe *ohne Niereninsuffizienz*

Akute Niereninsuffizienz			
	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. H.-E. < 35 %	45,0 % (9)	55,0 % (11)	100,0 % (20)
Frakt. H.-E. > 35 %	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
Gesamt	45,0 % (9)	55,0 % (11)	100 % (20)

Tabelle 6.14: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

Chronische Niereninsuffizienz			
	GEDVI <680 ml/m ²	GEDVI >680 ml/m ²	Gesamt
Frakt. H.-E. < 35 %	16,7 % (2)	33,3 % (4)	50,0 % (6)
Frakt. H.-E. > 35 %	25,0 % (3)	25,0 % (3)	50,0 % (6)
Gesamt	41,7 % (5)	58,3 % (7)	100 % (12)

Tabelle 6.15: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf die Gruppe mit *chronischer Niereninsuffizienz*

6.6.3.1 Sensitivität und Spezifität der Exkretionen als Vorhersagetest einer Hypovolämie

Die Sensitivität, auch als Richtig-Positiv-Rate, Empfindlichkeit oder Trefferquote bezeichnet, gibt den Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Patienten an der Gesamtheit der tatsächlich positiven Patienten an. Die Spezifität, auch als Richtig-Negativ-Rate oder kennzeichnende Eigenschaft angegeben, gibt den Anteil der korrekt als negativ klassifizierten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Patienten an.

Wenn man den GEDVI als Goldstandard zur Vorhersage des Volumenstatus betrachtet und davon ausgeht dass ein erniedrigter GEDVI zu 100 % alle hypovolämischen Patienten korrekt erfasst, so ließe sich auf Grund unserer Ergebnisse mit einer Sensitivität von 88,9 % und einer Spezifität von 18,2 % eine vorliegende Hypovolämie in der Patientengruppe mit

akuter Niereninsuffizienz mittels der fraktionierten Natriumexkretion vorhersagen. Für die fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 % errechneten sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 0 % für die Vorhersage einer Hypovolämie.

6.6.3.2 Der Positiv und Negativ Prädiktive Wert der Exkretionen für die Vorhersage einer Hypovolämie

Der Positiv Prädiktive Wert, auch als Positiver Vorhersagewert oder Genauigkeit bezeichnet, gibt den Anteil der korrekt als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an. Er lag für die fraktionierte Natriumexkretion bei 47 % in der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* und für die fraktionierte Harnstoffexkretion bei 45 %. Das heißt bei 47 bzw. 45 % der Fälle, die eine erniedrigte fraktionierte Natrium- bzw. Harnstoffexkretion vorwiesen, lag auch tatsächlich eine Hypovolämie vor.

Entsprechend gibt der Negativ Prädiktive Wert, auch negativer Vorhersagewert oder Trennfähigkeit, den Anteil der korrekt als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse an. Es errechnete sich ein Negativ Prädiktiver Wert von 67 % bei den Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz*. Dies bedeutet, dass bei 67 % der Fälle, bei denen eine nicht erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion ermittelt wurde, auch in Wirklichkeit keine Hypovolämie vorlag. Nachdem bei allen Patienten mit diagnostizierter *akuter Niereninsuffizienz* die fraktionierte Harnstoffexkretion erniedrigt war, ließ sich kein Negativ Prädiktiver Wert für diese Gruppe getrennt errechnen.

6.6.4 Korrelationen zwischen den Exkretionen und hämodynamischen Parametern bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.4.1 bezogen auf die frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung

In der folgenden Abbildung 6.30 wurde die fraktionierte Natriumexkretion gegen den GEDVI zum Zeitpunkt der ersten Messung aufgetragen. Es zeigte sich kein Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $r = 0,028$, $p = 0,870$) zwischen dem zum Zeitpunkt erster Messung vorherrschenden GEDVI und der ermittelten fraktionierten Natriumexkretion. Die parallel zur x-Achse eingetragene rote Linie verdeutlicht die 1%-

Marke für die fraktionierte Natriumexkretion. Es ist ersichtlich, dass der überwiegende Anteil des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten Erhebung eine erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion vorwies. Die parallel zur y-Achse verlaufende rote Linie markiert die Grenze zwischen erniedrigtem und als normal geltendem GEDVI bei 680 ml/m². Die Verteilung der Patienten ist in Bezug auf diesen Schwellenwert relativ ausgewogen.

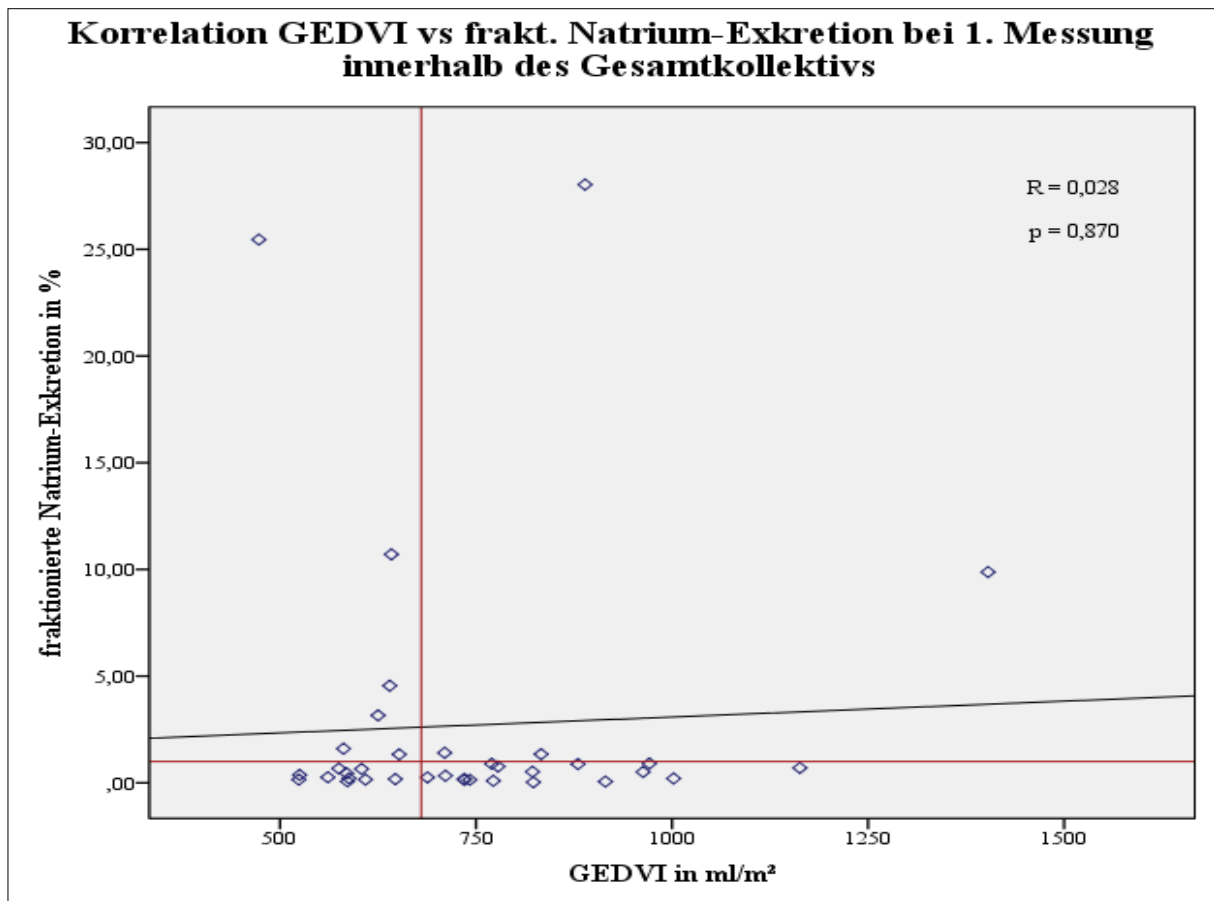


Abbildung 6.30: Zusammenhang zwischen den zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenem GEDVI und der fraktionierte Natriumexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.4.2 bezogen auf die frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung

Die Korrelation zwischen GEDVI und fraktionierter Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung ergab ähnliche Ergebnisse. Es zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $r = 0,019$, $p = 0,911$), wie aus nachstehender Abbildung 6.31 ersichtlich. Die parallel zur x-Achse eingezeichnete rote Linie beschreibt die in vergangenen Studien als Grenze zwischen *prärenalem* und *nicht-prärenalem akuten Niereninsuffizienz* beschriebene 35 %-Marke für die fraktionierte Harnstoffexkretion. Auch

hier zeigte sich, dass der Hauptanteil der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Erhebung unter dieser Marke lag.

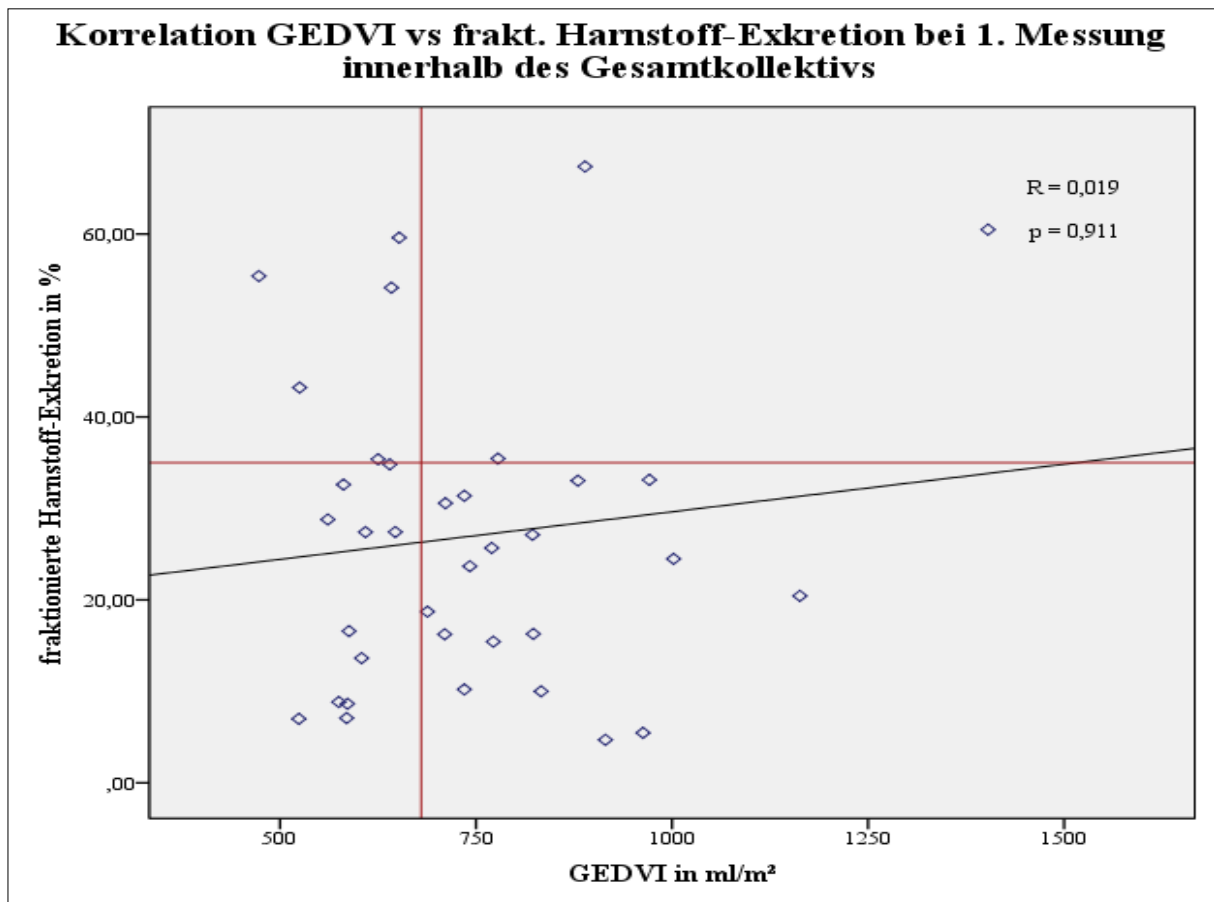


Abbildung 6.31: Zusammenhang zwischen den zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenem GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen dem Mittleren Arteriellen Druck und der fraktionierten Harnstoffexkretion (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $r = 0,443$, $p = 0,007$). Die parallel zur y-Achse eingezeichnete rote Linie bezieht sich in der folgenden Abbildung 6.32 auf die untere physiologische Grenze des MAP von 70 mmHg (PULSION 2008), wobei der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patienten mit einem MAP von über 70 mmHg eine erniedrigte Harnstoffexkretion von unter 35 % hatte.

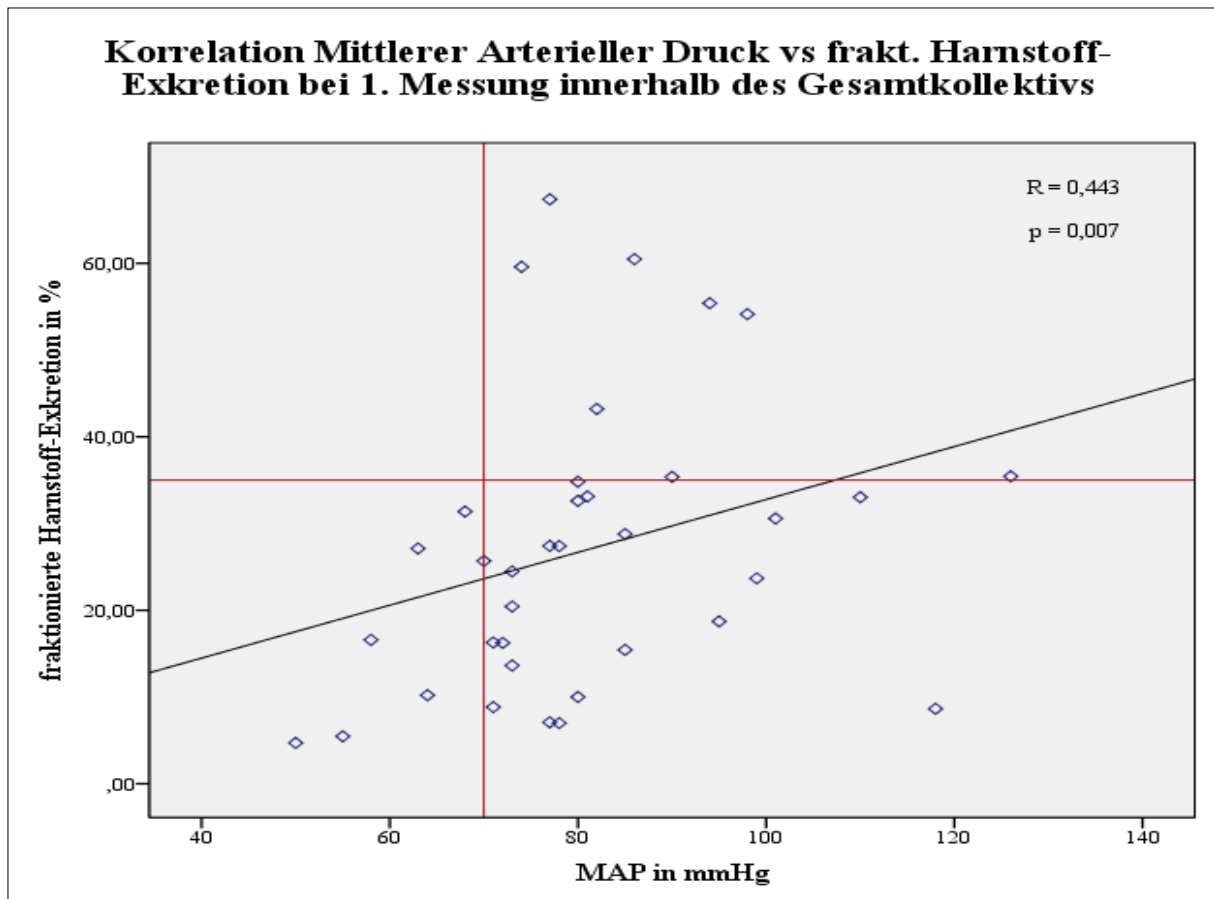


Abbildung 6.32: Zusammenhang zwischen den bei der ersten Messung erhobenen MAP und der fraktionierter Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.4.3 bezogen auf die Entwicklung der frakt. Natriumexkretion von der ersten zur zweiten Messung

Im Folgenden ging es um den Zusammenhang zwischen der Entwicklung der hämodynamischen Parameter und der Exkretionen innerhalb der ersten beiden Messungen. Es wurden jeweils die Differenzen aus der ersten und zweiten Erhebung errechnet und anschließend korreliert.

Das anschließende Streudiagramm in Abbildung 6.33 veranschaulicht einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Verläufen des GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion mit einem Korrelationskoeffizient von 0,410 ($p = 0,027$).

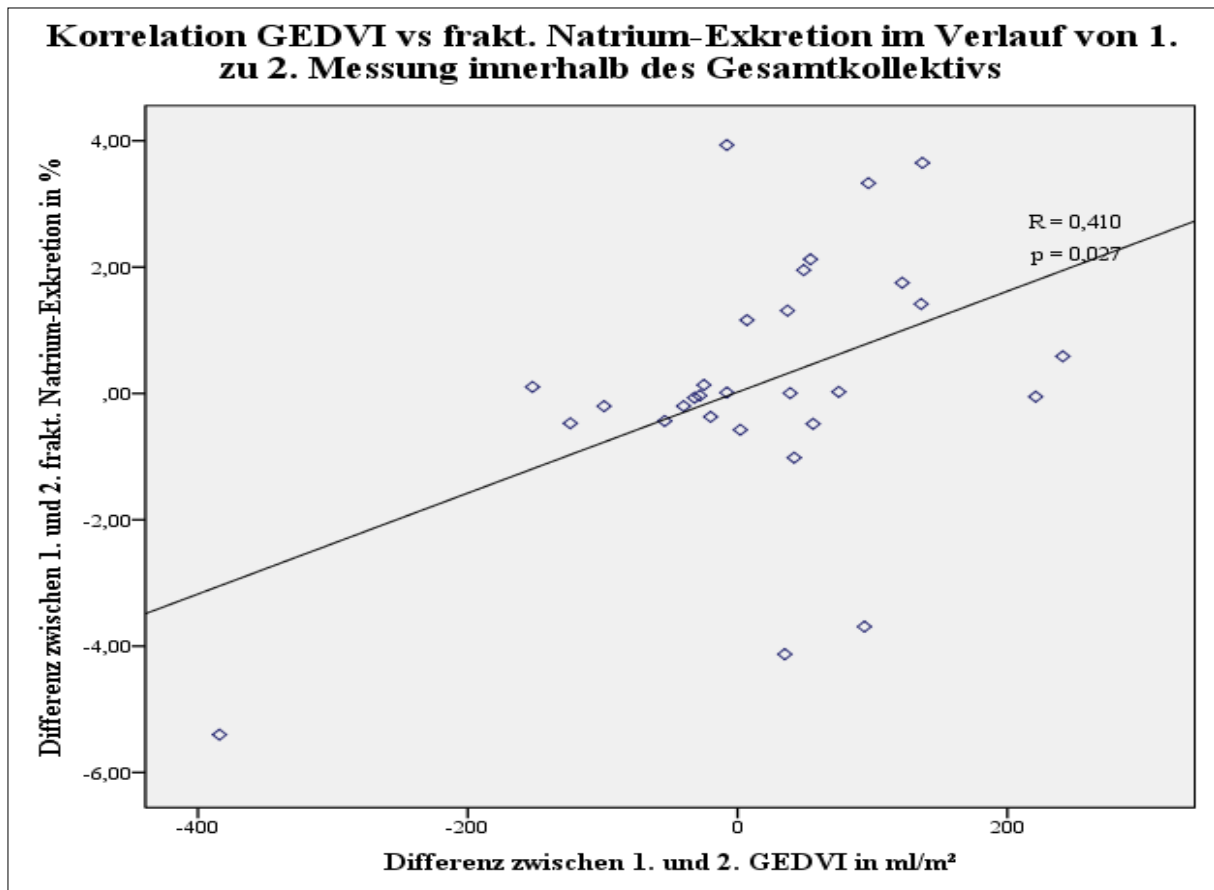


Abbildung 6.33: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.4.4 bezogen auf die Entwicklung der frakt. Harnstoffexkretion von der ersten zur zweiten Messung

Ähnlich verhielt es sich bei der Betrachtung der Korrelation zwischen den Differenzen der fraktionierten Harnstoffexkretion und dem GEDVI. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,466 und war ebenfalls signifikant ($p = 0,013$). Veranschaulicht wird dies in Abbildung 6.34.

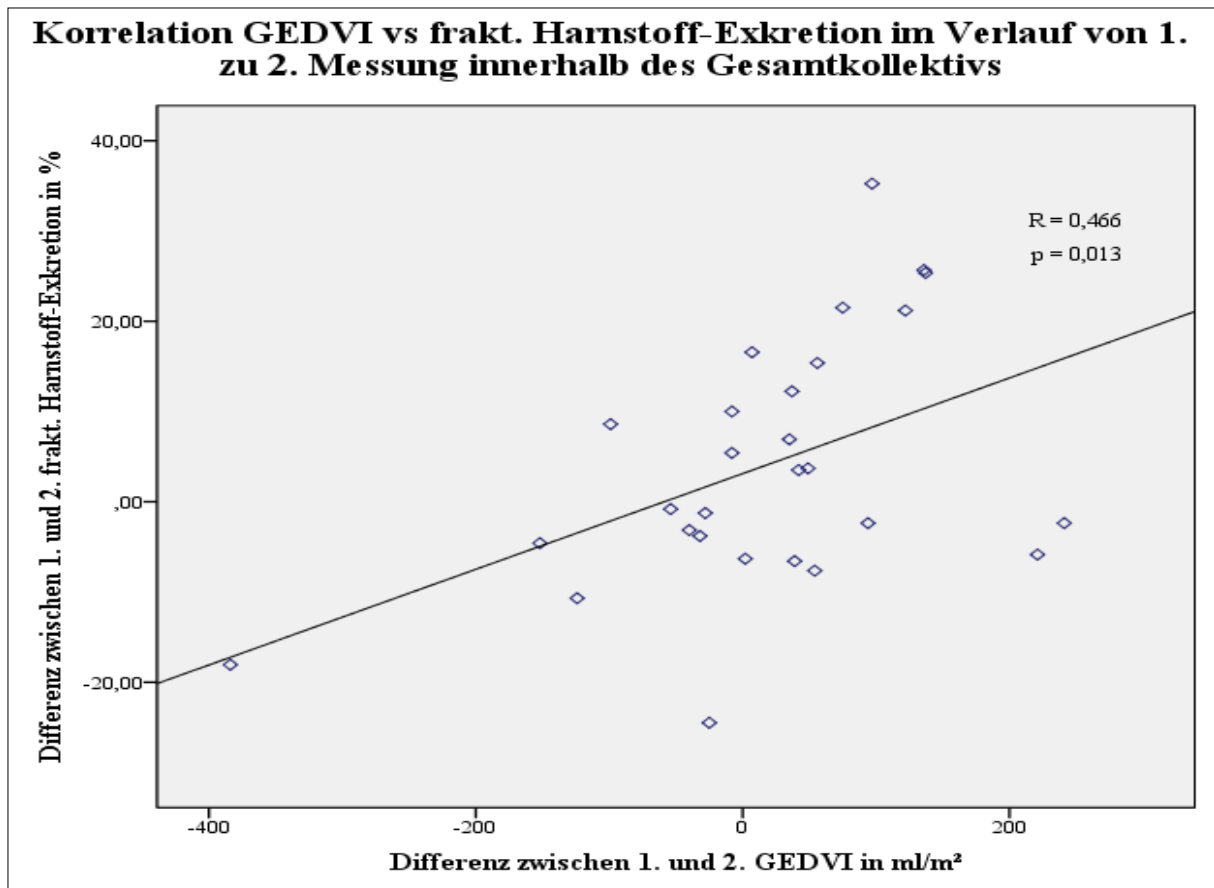


Abbildung 6.34: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv

6.6.5 Korrelationen zwischen den Exkretionen und hämodynamischen Parametern bezogen auf die Patientengruppe mit ANI

6.6.5.1 bezogen auf die frakt. Natriumexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung

Im folgenden Punkt-Streu-Diagramm in Abbildung 6.35 wurde die fraktionierte Natriumexkretion gegen den GEDVI zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung aufgetragen. Es zeigte sich kein Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $r = 0,146$, $p = 0,539$) zwischen dem GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion. Die parallel zur x-Achse eingetragene rote Linie bezieht sich auf die 1%- Marke für die fraktionierte Natriumexkretion. Es ist ersichtlich, dass der überwiegende Anteil der Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* zum Zeitpunkt der ersten Erhebung eine erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion vorwies. Die parallel zur y-Achse verlaufende rote Linie markiert die

Grenze zwischen erniedrigtem und als normal geltendem GEDVI bei 680 ml/m². Die Verteilung der Patienten ist in Bezug auf diesen Schwellenwert relativ ausgewogen.

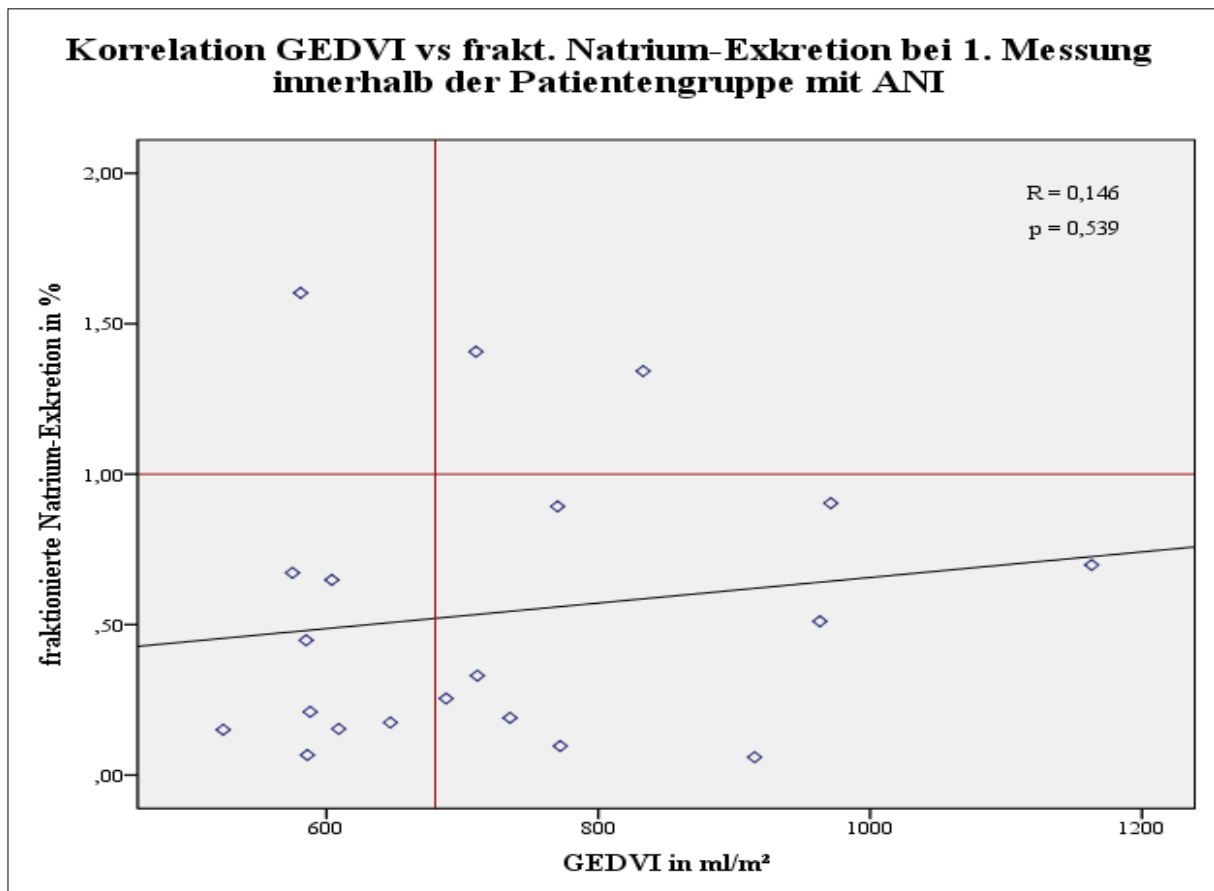


Abbildung 6.35: Zusammenhang zwischen dem zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

6.6.5.2 bezogen auf die frakt. Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung

Die Korrelation zwischen GEDVI und fraktionierter Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten Messung ergab ähnliche Ergebnisse. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $r = 0,147$, $p = 0,535$), wie aus nachstehender Abbildung 6.36 ersichtlich. Die parallel zur x-Achse eingezeichnete rote Linie beschreibt die 35 %-Marke für die fraktionierte Harnstoffexkretion. Auch hier zeigte sich, dass der Hauptanteil der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Erhebung unter dieser Grenze lag.

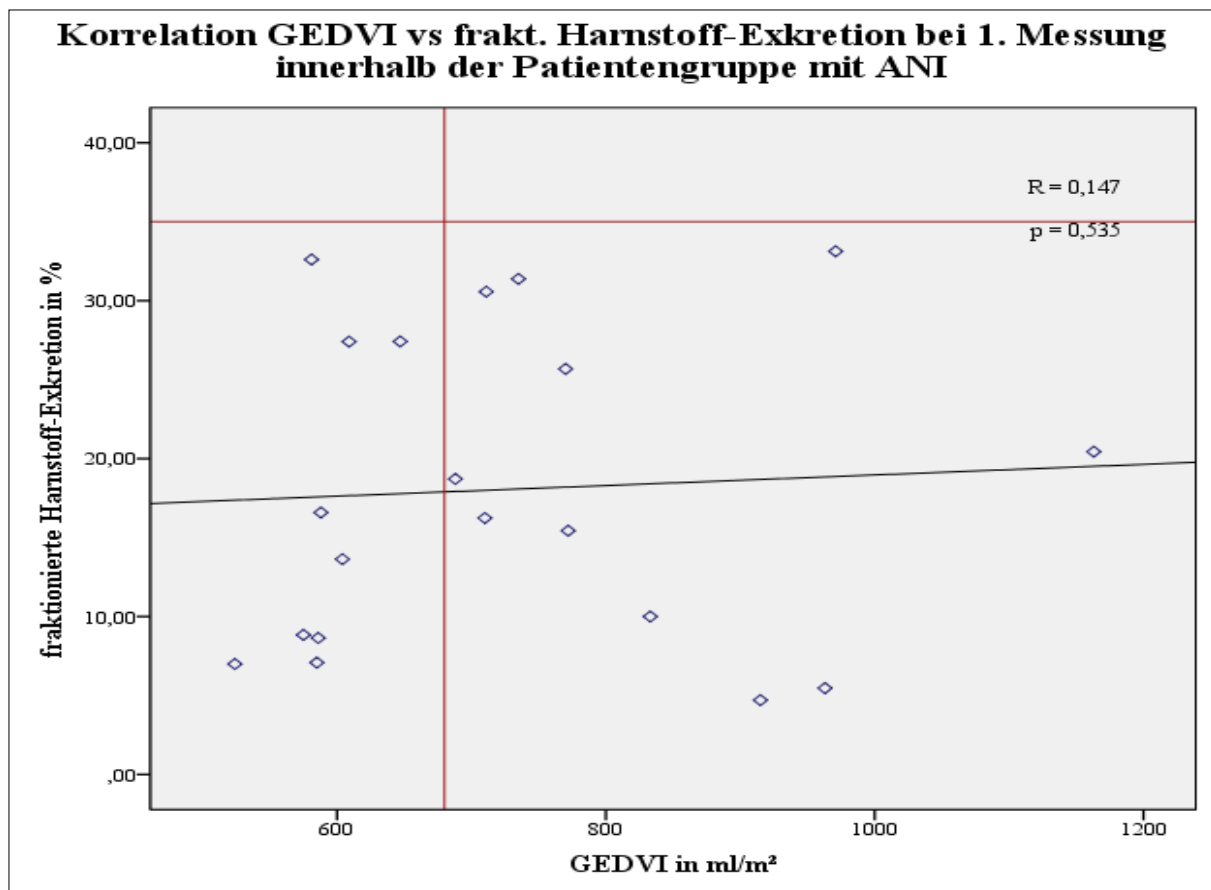


Abbildung 6.36: Zusammenhang zwischen dem zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

6.6.5.3 bezogen auf die Entwicklung der frakt. Natriumexkretion von der ersten zur zweiten Messung

Die Zusammenhänge zwischen der Entwicklung des GEDVI und der Marker der Nierenfunktion wurden gleichfalls für die Gruppe der Patienten mit einer *akuten Niereninsuffizienz* isoliert betrachtet. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv fiel der Korrelationskoeffizient hier für GEDVI versus fraktionierte Natriumexkretion kleiner aus ($r_{\text{Akut}} = 0,270$ vs. $r_{\text{Gesamt}} = 0,410$) und war nicht signifikant ($p_{\text{Akut}} = 0,331$ vs. $p_{\text{Gesamt}} = 0,027$). Veranschaulicht wird dies in Abbildung 6.37.

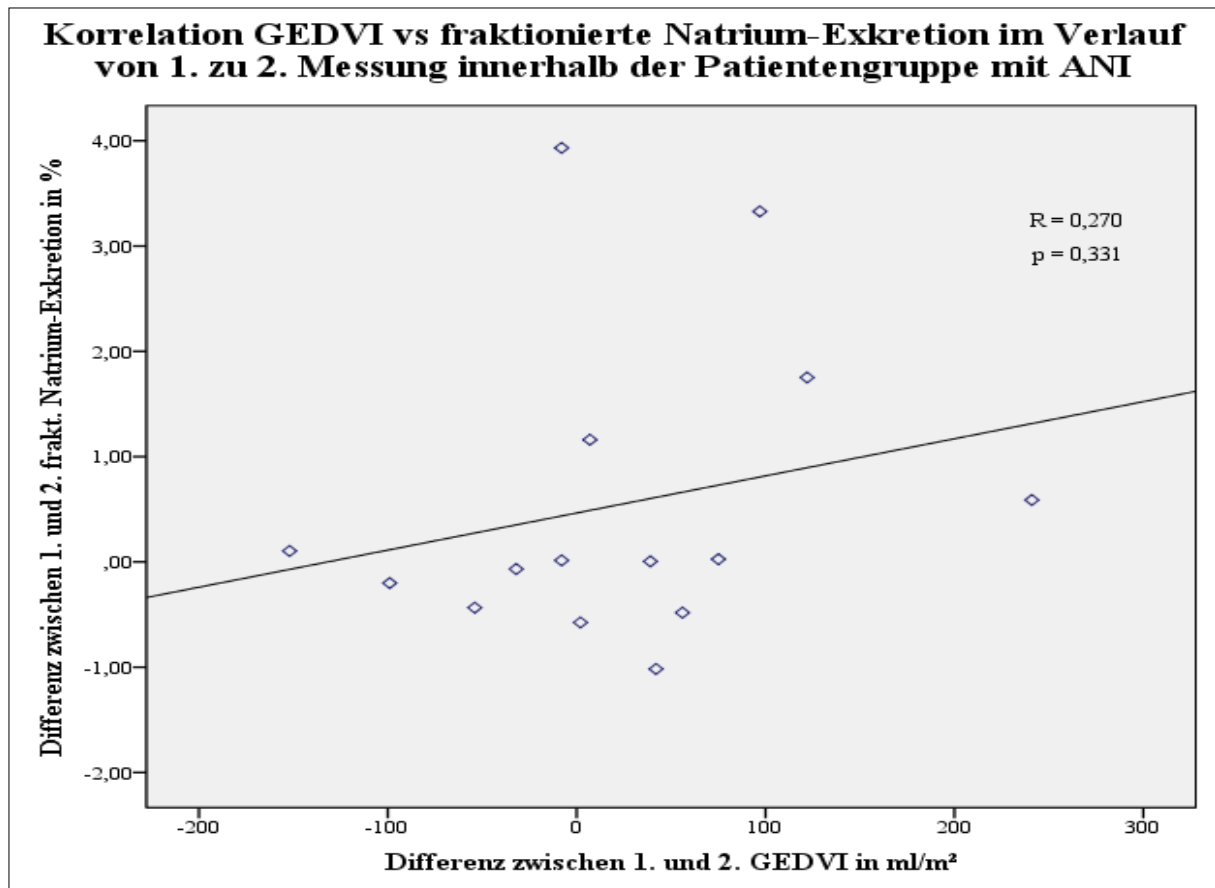


Abbildung 6.37: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

6.6.5.4 bezogen auf die Entwicklung der frakt. Harnstoffexkretion von der ersten zur zweiten Messung

Der Korrelationsfaktor für den Vergleich zwischen den Differenzen des GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion war in der Gruppe der an einer *akuten Niereninsuffizienz* leidenden Patienten ähnlich dem, der im Gesamtkollektiv errechnet worden war ($r_{\text{Akut}} = 0,443$ vs. $r_{\text{Gesamt}} = 0,466$). Jedoch im Gegensatz zum Gesamtkollektiv, war er hier auf dem 0,05-Niveau am ehesten auf Grund der kleinen Fallzahl nicht signifikant ($p_{\text{Akut}} = 0,098$ vs. $p_{\text{Gesamt}} = 0,013$). Dargestellt ist dies in Abbildung 6.38.

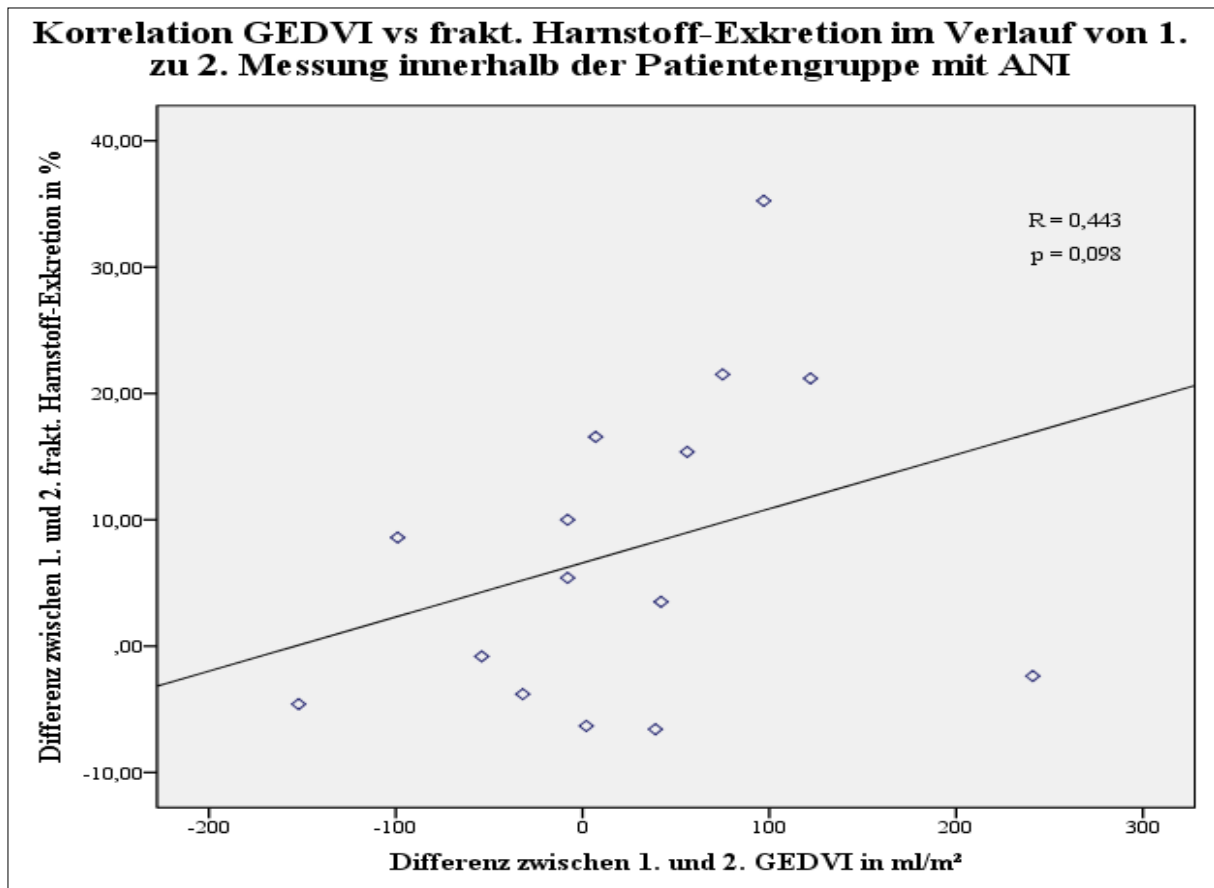


Abbildung 6.38: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*

6.6.6 Vergleich der beiden fraktionierten Exkretionen unter Diuretikatherapie

Da in einigen vergangenen Studien postuliert worden ist, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion bei Diuretikatherapie besser zur Differenzierung zwischen *prärenal* und *intrarenal* akuter Niereninsuffizienz geeignet ist, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe hatte innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Messung mindestens eine Diuretikagabe erhalten, die andere hatte keine Diuretikatherapie im Vorfeld benötigt.

6.6.6.1 innerhalb des Gesamtkollektivs

Im Gesamtkollektiv lag die mittlere fraktionierte Natriumexkretion mit 4,09 % (Median_{mit Diuretika}: 0,76 %) bei den Patienten mit Diuretikatherapie etwas über der bei den

Patienten, die keine Diuretika erhalten hatten (Mittelwert_{ohne Diuretika}: 1,82 %, Median_{ohne Diuretika}: 0,44 %). Bei der fraktionierten Harnstoffexkretion verhielt es sich ähnlich (Mittelwert_{mit Diuretika}: 28,57 %, Median_{mit Diuretika}: 27,53 % vs. Mittelwert_{ohne Diuretika}: 25,93 %, Median_{ohne Diuretika}: 26,40 %). Schematisch dargestellt sind diese Ergebnisse in Abbildung 6.39. Die Unterschiede zwischen der durchschnittlich erfassten fraktionierten Natrium- bzw. Harnstoffexkretion in denen nach im Vorfeld erhaltener Diuretikagabe aufgeteilten Patientengruppen waren nicht signifikant (fraktionierte Natriumexkretion: $p = 0,559$, fraktionierte Harnstoffexkretion: $p = 0,871$).

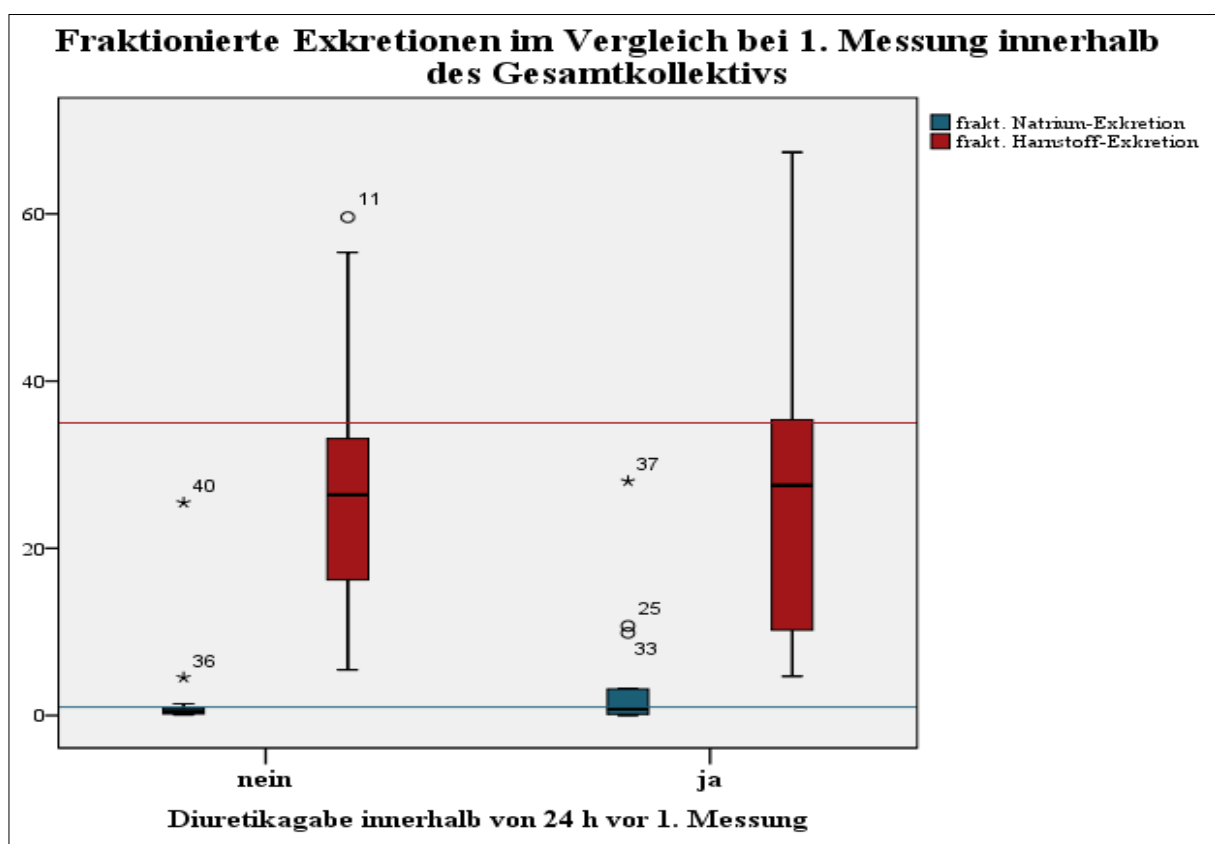


Abbildung 6.39: Schematische Darstellung der beiden innerhalb des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Exkretionen in Bezug auf eine im Vorfeld stattgefundene Diuretikagabe

Bei den Patienten ohne Diuretikagabe vor der ersten Messung war die Aussage der fraktionierte Harnstoffexkretion mit der Aussage der fraktionierten Natriumexkretion vergleichbar. Wohingegen bei den Patienten, die eine Diuretikagabe vor der ersten Messung erhalten hatten, 10 eine fraktionierte Harnstoffexkretion unter 35 % vorwiesen, aber nur 8 eine Natriumexkretion unter 1 %.

6.6.6.2 innerhalb der Patientengruppe mit ANI

Nach Ausschluss der Nierengesunden bzw. der *chronisch* an einer *Niereninsuffizienz* leidenden Patienten ergaben sich folgende, in Abbildung 6.40 veranschaulichten Ergebnisse. Hier war die fraktionierte Natriumexkretion im Durchschnitt ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit Diuretikagabe höher als in der Gruppe ohne Diuretikatherapie (Mittelwert_{mit Diuretika}: 0,72 %, Median_{mit Diuretika}: 0,55 % vs. Mittelwert_{ohne Diuretika}: 0,47 %, Median_{ohne Diuretika}: 0,29 %). Dagegen war es hinsichtlich der fraktionierten Harnstoffexkretion umgekehrt. Hier wiesen die Patienten ohne Diuretikagabe im Mittel höhere Werte auf, als die, die mindestens eine Diuretikagabe innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Erhebung erhalten hatten (Mittelwert_{mit Diuretika}: 16,57 %, Median_{mit Diuretika}: 11,82 % vs. Mittelwert_{ohne Diuretika}: 18,68 %, Median_{ohne Diuretika}: 17,65 %). Die Unterschiede zwischen der durchschnittlich erfassten fraktionierten Natrium- bzw. Harnstoffexkretion in den nach im Vorfeld erhaltener Diuretikagabe aufgeteilten Patientengruppen waren jedoch auch hier nicht signifikant (fraktionierte Natriumexkretion: $p = 0,564$, fraktionierte Harnstoffexkretion: $p = 0,621$).

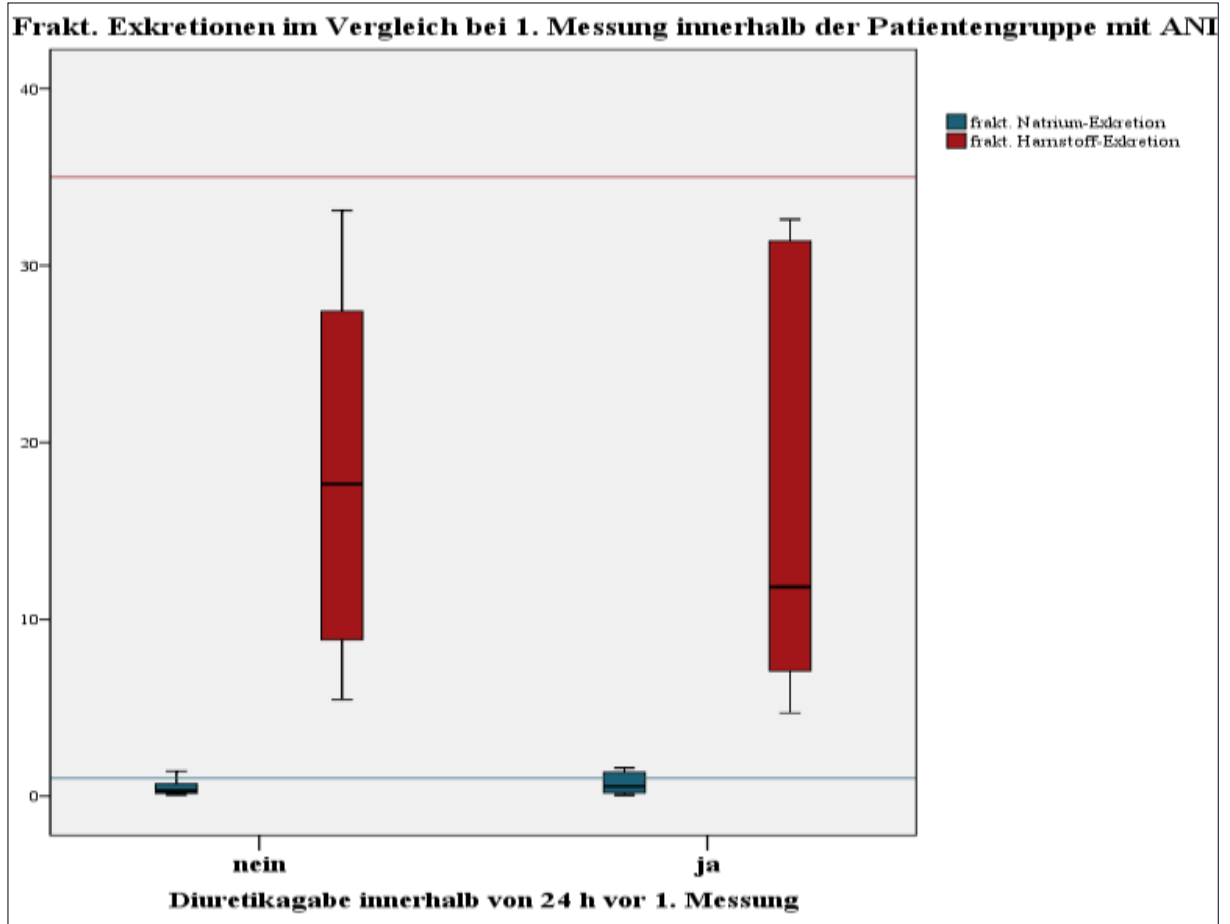


Abbildung 6.40: Schematische Darstellung der beiden innerhalb der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Exkretionen in Bezug auf eine im Vorfeld stattgefundenen Diuretikagabe

Hier hatten alle Patienten eine fraktionierte Harnstoffexkretion unter 35 %. Die fraktionierte Natriumexkretion lag jedoch in der Gruppe ohne Diuretikagabe bei einem, und in der Gruppe mit Diuretikagabe bei zwei Patienten über 1 %.

7 Diskussion

Die *akute Niereninsuffizienz* ist ein weit verbreitetes und ernst zu nehmendes Krankheitsbild bei hospitalisierten Patienten, insbesondere auf der Intensivstation (Xue et al. 2006). Umso früher der Grund der akuten Niereninsuffizienz erkannt wird, desto erfolgreicher ist die spezifische Therapie (Schrier 2004). Deshalb ist ein Verfahren zur frühzeitigen Differenzierung zwischen den verschiedenen Ätiologien der *Niereninsuffizienz* und den daraus resultierenden unterschiedlichen Therapieoptionen von zentraler Bedeutung. Insbesondere die *akute prärenale Niereninsuffizienz*, die auf einen Volumenmangel zurückzuführen ist, kann durch eine rasche Therapie komplett reversibel sein und sollte daher schnell erkannt werden. Eine aufwändige und invasive Möglichkeit den Volumenstatus eines Patienten einschätzen zu können, ist das hämodynamische Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution (z.B. mittels PiCCO-System). Hämodynamisches Monitoring zum Nachweis eines erniedrigten enddiastolischen Volumenindex ist aber nicht überall verfügbar. Zur Differenzierung zwischen *prärenal* und *intrarenaler akuter Niereninsuffizienz* wurden in den vergangenen Jahrzehnten die verschiedensten Möglichkeiten entwickelt. Dabei galten die fraktionierten Exkretionen von Natrium und Harnstoff im Bereich der kostengünstigen und leicht erhältlichen Parameter als vielversprechend. Die *prärenale akute Niereninsuffizienz* geht mit einer Minderperfusion der Niere einher. Eine häufige Ursache der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* ist die Hypovolämie. Daher bestand in unserer Studie die Fragestellung, inwieweit erniedrigte Exkretionen mit einem erniedrigten GEDVI bei gleichzeitiger *akuter Niereninsuffizienz* assoziiert sind. Um die prädiktiven Fähigkeiten der Exkretionen diesbezüglich beurteilen zu können, war es auch erforderlich, „Negativ-Kontrollen“ zu haben. Daher wurden ebenfalls Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* ohne Volumenmangel, Patienten mit *chronischer Niereninsuffizienz* und Patienten *ohne Nierenversagen* eingeschlossen.

Es wurden 36 Patienten mit PiCCO-Neuanlage eingeschlossen, die auf der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik rechts der Isar im Zeitraum von März bis September 2010 lagen. Ausgeschlossen wurden Patienten die innerhalb der letzten 24 Stunden eine Nierenersatztherapie erhalten hatten, unter Anurie litten, oder jünger als 18 Jahre alt waren. Die Studienpatienten wurde an Hand anamnestischer, klinischer und

laborchemischer Daten unter Berücksichtigung der AKIN-Kriterien in die drei Kategorien *keine*, *akute* und *chronische Niereninsuffizienz* eingeteilt. Im zweiten Schritt wurden sowohl das Gesamtkollektiv, als auch diese drei Subgruppen für sich, hinsichtlich Serumkreatinin und der fraktionierten Exkretionen von Natrium und Harnstoff untersucht. Im nächsten Schritt wurde sowohl das Gesamtkollektiv, als auch diese drei Untergruppen für sich, jeweils in eine Gruppe mit erniedrigtem und eine mit normal bis erhöhtem GEDVI eingeteilt. Ziel war es herauszufinden, ob mit Hilfe der fraktionierten Exkretionen von Natrium und Harnstoff sensitiv und spezifisch eine Hypovolämie erkannt wird. Zweitens, ob der GEDVI dazu beitragen kann, eine erniedrigte fraktionierte Exkretion vorherzusagen.

Die wichtigsten Erkenntnisse unserer Studie waren:

1. Eine Abnahme des GEDVI und eine Abnahme der fraktionierten Exkretionen von Natrium bzw. Harnstoff sind nicht austauschbar. Das heißt „makrohämodynamische“ Werte, wie beispielsweise der GEDVI, können nicht durch „mikrohämodynamische“ Werte, wie die fraktionierten Exkretionen, ersetzt werden und umgekehrt.
2. Veränderungen der fraktionierten Harnstoffexkretion sind signifikant assoziiert mit Veränderungen des Serumkreatinins innerhalb der ersten 36 Stunden.
3. Jede *akute Niereninsuffizienz* wies eine erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion auf, jedoch hatten nur 45 % gleichzeitig eine verminderte Vorlast gemäß des GEDVI. Es ist anzunehmen, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion eher ein Marker der *akuten Niereninsuffizienz* ist, als der eines Volumenmangels. Interpretationen der verminderten Harnstoffexkretion als Indikator für einen generalisierten Volumenmangel könnten irreführend sein.

Die *akute Niereninsuffizienz* ist ein häufiges Krankheitsbild bei hospitalisierten Patienten, mit 172 bis zu 620 Fällen pro einer Million Patienten pro Jahr (Feest et al. 1993, Gotfried et al. 2012, Liano et al. 1996, Stevens et al. 2001, Thadhani et al. 1996). Ferner ist sie mit einer höheren Mortalitätsrate bei hospitalisierten Patienten verbunden. Insbesondere bei Intensivpatienten, bei denen die Mortalitätsrate bei bis zu 40 % liegt (Bagshaw et al. 2007). Eine Vielzahl an Ursachen kann der *akuten Niereninsuffizienz* zu Grunde liegen. Diese lassen sich unter drei Kategorien zusammenfassen: *prärenale*, *intrarenale* und *postrenale* Genese. Dabei sind die beiden erstgenannten Gruppen zusammen für 70 % aller *akuten*

Niereninsuffizienzen verantwortlich (Mehta et al. 2004, Myers et al. 1984, Nolan et al. 1998). Den Ursachen einer *prärenalen Niereninsuffizienz* ist eine Minderperfusion der Niere gemein, wie beispielsweise bei der Herzinsuffizienz oder einem Volumenmangel (Lameire 2005). Der Hauptvertreter der *intrarenalen Niereninsuffizienz* ist die *akute Tubulusnekrose*. Diagnostische Hinweise für die zugrunde liegende Genese sind bei der *prärenalen* Ätiologie beispielsweise Hinweise auf einen Volumenmangel. Hierbei sind *klinische Symptome* wie Durst, reduzierter Jugularvenendruck oder verminderter Hautturgor wichtige zu beachtende Anzeichen. Ferner liefern die Urinanalyse und die Betrachtung der Routinemarker der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Albumin, GFR, fraktionierte Natrium- und Harnstoffexkretionen) wichtige diagnostische Informationen. Zur Diagnosesicherung der *intrinsischen Niereninsuffizienz* sind oft Zusatzinformationen, wie die Einnahme nephrotoxischer Medikamente oder der Erhalt von Röntgenkontrastmittel, hilfreich. Bei der *postrenalen Niereninsuffizienz* bringt der Ultraschall in der Regel die notwendigen Informationen zur Ätiologieeinordnung. Die Diagnose einer *chronischen Niereninsuffizienz* ergibt sich aus der Anamneseerhebung, inklusive Arztbriefe früherer Aufenthalte und laborchemischen Vorbefunden über Kreatinin-, Albumin- und GFR-Werten.

Da eine frühe und spezifische Intervention das Outcome verbessern kann, ist eine zügige Differenzierung zwischen *prärenal akuter Niereninsuffizienz*, die auf Grund einer Hypovolämie eingetreten ist, und anderen Ätiologien der *Niereninsuffizienz* und einer daraus resultierenden unterschiedlichen Therapiestrategie entscheidend (Schrier et al. 2004, Van Biesen et al. 2006a). Auf Grund der Möglichkeit einer ähnlichen klinischen Präsentation, in Verbindung mit wenig spezifischen Laborparametern, ist diese Unterscheidung oft schwierig (Gotfried et al. 2012). Zusätzlich kann eine länger andauernde *prärenale Niereninsuffizienz* in eine *akute tubuläre Nekrose* übergehen (Gotfried et al. 2012). Zur Differenzierung zwischen *prärenal* und *intrarenal akuter Niereninsuffizienz* wurden in den letzten Jahrzehnten viele verschiedene Methoden entwickelt. Hierzu zählen die Urinanalyse bezüglich Urinsedimente, die Antwort auf Volumengabe (z.B. ersichtlich am MAP), verschiedene Biomarker wie beispielsweise NGAL und KIM-1 und die in unserer Studie evaluierten fraktionierte Natrium- und Harnstoffexkretionen (Ho et al. 2010).

Die Einschätzung der Vorlast dient der adäquaten Flüssigkeitszufuhr, die therapeutisches Grundprinzip aller vital bedrohlichen Erkrankungen ist (Huber et al. 2008). Physiologisch entspricht die Vorlast der diastolischen, muskulären Wandspannung der Herzkammern, was

die Kontraktionskraft des Herzen optimiert, sofern man sich auf dem ansteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve befindet (Huber et al. 2008). ITBVI bzw. GEDVI haben sich in einer großen Anzahl von Studien an unterschiedlichen Kollektiven den druckbasierten Parameter ZVD und PAWP hinsichtlich der Korrelation mit HZV und Volumen-Reagibilität als überlegen erwiesen. Der GEDVI ist im Gegensatz zur Schlagvolumenvarianz (SVV) auch bei druckunterstützten, genauso wie bei spontanatmenden Patienten, ein zuverlässiger Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus (Hofer et al. 2005, Huber et al. 2008, Reuter et al. 2002, Wiesenack et al. 2001). Daher diente der GEDVI in unserer Studie zur Einschätzung des Volumenstatus. Laut Herstellerangaben liegt der Grenzbereich eines physiologischen GEDVI zwischen 680 und 800 ml/m² (PULSION 2008). Ein GEDVI kleiner 680 ml/m² entspricht demnach einer erniedrigten Vorlast. Somit gilt der Patient als potenziell volumenreagibel, das heißt, es ist wahrscheinlich, dass er auf eine Volumengabe mit einer Steigerung des Herzminutenvolumens reagieren wird (Huber et al. 2008).

In unserer Studie wurden die Patienten nach ihrem zum Zeitpunkt der Aufnahme erfassten GEDVI in zwei Gruppen eingeteilt. Bei der einen Gruppe lag bei der ersten PiCCO-Messung ein GEDVI von unter 680 ml/m² vor, diese Patienten galten als volumendepletiert. Die zweite Gruppe wies einen GEDVI von über oder gleich 680 ml/m² bei der ersten Messung auf und galt deshalb als nicht volumendepletiert.

7.1 Das Serumkreatinin

Das Serumkreatinin ist ein kostengünstiger und leicht zu bestimmender Laborparameter. Höhe und Schnelligkeit des Anstieges gehen in die Definition der *akuten Niereninsuffizienz* mit ein (Bellomo et al. 2007). Auf Grund der Definition der *akuten Niereninsuffizienz* bestand in unserer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die eine normale Nierenfunktion hatten, und denen, bei denen eine *akute* oder *chronische Niereninsuffizienz* diagnostiziert worden war. Das Serumkreatinin bleibt weiterhin ein wichtiger Parameter, der bei Erhöhung sicher eine *Niereninsuffizienz* diagnostiziert. Es hat einen hohen positiv prädiktiven Wert. Jedoch ist bei einem nicht erhöhten Serumkreatininwert eine *Niereninsuffizienz* nicht ausgeschlossen, da zwischen Abfall der glomerulären Filtration und Anstieg des Kreatinins gerade bei ANV eine Latenz von in etwa 2 Tagen bestehen kann (Schaefer). Zudem ist die Bestimmung des Serumkreatinins nicht standardisiert und eine

Vielzahl an Methoden ist weltweit im Einsatz, weshalb ein direkter Vergleich verschiedener Studien problematisch ist (Van Biesen et al. 2006b). Zudem ist die verwendete Definition der *akuten Niereninsuffizienz* in den durchgeführten Studien unterschiedlich. So beschrieb das Krankheitsbild einer *akuten Niereninsuffizienz* bei Pepin et al. einen Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 30 % des Ausgangswertes innerhalb einer Woche (Pepin et al. 2007). Dagegen war die *akute Niereninsuffizienz* in unserer Studie an Hand der AKIN-Kriterien definiert worden war (Mehta et al. 2007).

Weil in unserer Studie seitens des Kreatinins kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* gegenüber der mit bereits bekannter *chronischer Niereninsuffizienz* bestand, ist ein einzelner Serumkreatininwert als Differenzierungshilfe zwischen *akuter* oder *chronischer Niereninsuffizienz* in der Akutsituation ungeeignet. Zur Diagnosesicherung ist weiterhin eine detaillierte Anamnese über bekannte Nierenerkrankungen, potenzielle Faktoren der *Niereninsuffizienz* und in der Vergangenheit erfasste glomeruläre Filtrationsraten, Serumkreatinin- und Albumin-Werte von Nöten. Diese Informationen liegen jedoch oft nicht vor.

Des Weiteren ergibt sich aus der Höhe des zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessenen Serumkreatinins kein Hinweis auf die Genese der *Niereninsuffizienz*, zum Beispiel Volumenmangel oder andere Ursachen. In unserer Studie bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Serumkreatininwertes zwischen den Patienten mit erniedrigten bzw. normalen bis erhöhten GEDVI zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Die *akute Niereninsuffizienz* gilt als prinzipiell reversibel (Herold 2012). In unserer Studie konnte bei einem Drittel (7/20; 35 %) der zu Anfang an einer *akuten Niereninsuffizienz* leidenden Patienten im Verlauf ein physiologischer Serumkreatininwert von unter 1,2 mg/dl erreicht werden. Zusätzlich waren bei weiteren 25 Prozent (5/20) in der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* die Serumkreatininwerte rückläufig. Zu beachten ist, dass Dialysepflichtigkeit ein festgelegter Endpunkt der Studie war. Dieser trat bei zwei der eingeschlossenen Patienten (2/36; 6 %) innerhalb der ersten 36 Stunden ein. Innerhalb von insgesamt fünf Beobachtungstagen wurden drei weitere ehemalige Studienpatienten dialysepflichtig (3/36; 8 %). Die Rückläufigkeit der Retentionsparameter ist somit nicht auf den Einsatz extrakorporaler Verfahren zurückzuführen. Diese Ergebnisse können als positive Auswirkung des mittels Transpulmonaler Thermodilution gesteuerten Volumen-Managements gewertet werden.

Hervorzuheben ist die signifikante, negative Korrelation von Änderungen des Serumkreatinins und der fraktionierten Harnstoffexkretion. Im Gesamtkollektiv korrelierte der Verlauf der fraktionierten Harnstoffexkretion in der Akutphase (innerhalb der ersten 12 Stunden nach Aufnahme) mit dem des Serumkreatinins mit einem Korrelationsfaktor von $r = -0,374$ signifikant ($p = 0,046$). Zum Zeitpunkt der vierten Messung, somit nach 36 Stunden, war bei den meisten Patienten gegenüber dem Zeitpunkt der Aufnahme eine Zunahme der fraktionierten Harnstoffexkretion und gleichzeitig ein Abnahme des Serumkreatininwerts zu verzeichnen. Zu diesem Zeitpunkt war der negative Zusammenhang noch deutlicher und ebenfalls signifikant ($r = -0,573$, $p = 0,003$). Auch bei der getrennten Betrachtung der Subgruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* ergab sich ein negativ signifikanter Zusammenhang. In der Akutphase (d.h. innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme) korrelierte die Entwicklung des Serumkreatinins negativ, signifikant mit dem Verlauf der fraktionierten Harnstoffexkretion mit einem Korrelationsfaktor von $r = -0,508$ ($p = 0,044$). Nach 36 Stunden war bei allen Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme eine *akute Niereninsuffizienz* diagnostiziert worden war, eine Zunahme des prozentual ausgeschiedenen Harnstoffanteils gegenüber der Aufnahme eingetreten. Ebenso war in der Patientengruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* das Serumkreatinin bei allen bis auf eine Ausnahme im Vergleich zum Ausgangswert gesunken.

Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass mittels der therapeutischen Maßnahmen während der Studie eine Verbesserung mit Rückgang des Serumkreatinins bei einem Großteil der Patienten erzielt werden konnte. Zum anderen wird dadurch der Wert der fraktionierten Harnstoffexkretion als Parameter für die Therapiekontrolle deutlich.

Mit Blick auf die Formel $FE_{BUN} (\%) = BUN_U \times Krea_S \times 100 \times (BUN_S \times Krea_U)^{-1}$, zeigt dies, dass eine Steigerung der fraktionierten Harnstoffexkretion vorwiegend durch verbesserte Ausscheidung von Harnstoff hervorgerufen und nicht etwa durch einen Anstieg von Kreatinin im Serum verursacht ist.

7.2 Die fraktionierte Natriumexkretion

Die fraktionierte Natriumexkretion ist bereits in einer großen Anzahl von Studien hinsichtlich der Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen *prärenal*er und *intrarenaler Niereninsuffizienz* untersucht worden (Carvounis et al. 2002, Diskin et al. 2010, Espinel 1976, Kaplan et al.

1992, Pepin et al. 2007). Bei Vorliegen einer *prärenalen akuten Niereninsuffizienz*, bei der die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentrierung noch intakt ist, reabsorbiert die Niere gefiltertes Natrium (Merrill 1970). Im Gegensatz dazu besteht bei der *akuten Tubulären Nekrose*, dem Hauptvertreter der *intrarenalen akuten Niereninsuffizienz*, eine eingeschränkte Möglichkeit zur Reabsorption des Natriums (Dible et al. 1950). Diese Tatsache birgt die Option, mittels fraktionierter Natriumexkretion zwischen diesen beiden Krankheitsbildern zu differenzieren. Espinel et al. beschrieben 1976 in ihrer Studie, dass bei Patienten mit einer *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* eine fraktionierte Natriumexkretion von unter 1 % vorlag ($p < 0,001$), wohingegen Patienten mit einer *akuten tubulären Nekrose* eine fraktionierte Natriumexkretion von mehr als 3 % vorwies ($p < 0,001$) (Espinel 1976). Diese Grenzwerte wurden in den darauffolgenden Studien unter Beachtung bestimmter Voraussetzungen bestätigt (Mandal et al. 1996, Miller et al. 1978, Zarich et al. 1985).

In unserer Studie lag bei 73 % aller Patienten eine fraktionierte Natriumexkretion von unter 1 % zum Zeitpunkt der Aufnahme vor. Wenn man die Patientengruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* isoliert betrachtet, waren es sogar 85 %. Demnach hätten nach den in vergangenen Studien für die Exkretionen etablierten Grenzwerten die meisten Patienten eine *prärenale akute Niereninsuffizienz*. Dies stimmt mit vorangegangenen Studien überein. So lag beispielsweise bei Diskin et al. 2010 bei 80 % eine *prärenale Niereninsuffizienz* vor (Diskin et al. 2010).

Zu beachten waren die Unterschiede zwischen der durchschnittlich zum Zeitpunkt der Aufnahme ermittelten fraktionierten Natriumexkretion bei den Patienten mit einer *akuten* bzw. *chronischen Niereninsuffizienz*. In der Gruppe der *Chronisch-Nierenkranken* lag jeweils zur Hälfte eine fraktionierte Natriumexkretion von über bzw. unter 1 % vor. Dagegen lag in der Gruppe der an einer *akuten Niereninsuffizienz* leidenden Patienten bei 85 % die fraktionierte Natriumexkretion unter 1 %. Zudem wurde mittels Mann-Whitney-Test ein P-Wert von 0,056 für die Frage nach einem signifikanten Unterschied zwischen den Akut- bzw. *Chronisch-Nierenkranken* bezüglich der zum Zeitpunkt der Aufnahme im Mittel vorliegenden fraktionierten Natriumexkretion berechnet, so dass man davon ausgehen kann, dass bei einer größeren Fallzahl dieser Unterschied vermutlich signifikant wäre (Mittelwert_{akute}: $0,54 \pm 0,48\%$, Mittelwert_{chronische}: $7,00 \pm 9,95\%$). Dies liegt daran, dass bei einer *chronischen* Nierenerkrankung die Reabsorptionsfähigkeit der Niere, wie bei einer *intrarenalen Niereninsuffizienz* allgemein, eingeschränkt ist (Herold 2012). Zusätzlich muss beachtet

werden, dass in der Gruppe der *chronisch* Nierenkranken bei fast der Hälfte ein *akut auf chronisches* Versagen diagnostiziert worden war. Dies kann als Begründung für die bei 50 % ermittelte erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion herangezogen werden.

Eine häufige Ursache der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* ist eine bestehende Hypovolämie. Wir wollten deshalb herausfinden, ob erniedrigte fraktionierte Exkretionen mit einem erniedrigten GEDVI assoziiert sind. An Hand ihres zum Zeitpunkt Aufnahme bestimmten GEDVI wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Das eine Patientenkollektiv wies eine erniedrigte Vorlast ($\text{GEDVI} < 680 \text{ ml/m}^2$) auf, das andere eine normale bis erhöhte ($\text{GEDVI} \geq 680 \text{ ml/m}^2$). Anschließend wurden diese beiden Untergruppen hinsichtlich der vorliegenden fraktionierten Exkretion untersucht.

7.2.1 Die fraktionierte Natriumexkretion als Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus

Die unterschiedlichen Ursachen der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* führen zu einer Minderperfusion der Niere. Ein häufiger Vertreter dieser Ursachen ist, wie bereits mehrfach erwähnt, eine Hypovolämie unterschiedlicher Genese. Deshalb ist die Einschätzung des Volumenstatus von zentraler Bedeutung in der Akutphase der *akuten Niereninsuffizienz*. In unserer Studie wurde der Volumenstatus mittels pulmonaler Thermodilution bewertet. Insbesondere der globale enddiastolische Volumenindex, kurz GEDVI, hat sich in einer Vielzahl an Studien an unterschiedlichen Kollektiven den druckbasierten Parameter ZVD und PAWP hinsichtlich der Korrelation mit HZV und Volumen-Reagibilität als überlegen erwiesen (Hofer et al. 2005, Huber et al. 2008, Reuter et al. 2002, Wiesenack et al. 2001). Allerdings ist der PiCCO ein invasives Verfahren, das nur auf einer Intensivstation möglich ist.

Bei Aufnahme eines Patienten ist es wichtig, möglichst schnell und zuverlässig mittels eines leicht verfügbaren Parameters eine Aussage über den Volumenstatus treffen zu können. Wie im Ergebnisteil anhand der Kreuztabellen veranschaulicht, stimmte ein erniedrigter GEDVI nur in 27,8 % der Fälle im Gesamtkollektiv und in 40 % der Fälle in der Gruppe mit einer *akuten Niereninsuffizienz* mit einer erniedrigten fraktionierten Natriumexkretion von unter 1 % überein. Wenn man den GEDVI als Goldstandard zur Vorhersage des Volumenstatus betrachtet und davon ausgeht, dass ein erniedrigter GEDVI eine Hypovolämie zu 100 % richtig erfasst, so ließe sich auf Grund unserer Ergebnisse lediglich mit einer Sensitivität von

62,5 % und einer Spezifität von 20 % eine vorliegende Hypovolämie in unserem Gesamtkollektiv mittels der fraktionierten Natriumexkretion vorhersagen. Mittels Chi-Quadrat-Test ließ sich kein statistisch, signifikanter Zusammenhang belegen zwischen dem Vorliegen eines erniedrigten GEDVI und dem Vorliegen einer verminderten fraktionierten Natriumexkretion (Signifikanz: 0,244). In Bezug auf das an einer *akuten Niereninsuffizienz* leidende Patientenkollektiv errechnete sich eine Sensitivität von 88,9 % bei gleichzeitiger Spezifität von 18,2 %. Der Chi-Quadrat-Test ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (Signifikanz: 0,660). Der Positiv Prädiktive Wert lag bei 38 % im Gesamtkollektiv und 47 % in der Gruppe der Akut-Nierengeschädigten. Das heißt, bei 38 bzw. 47 % der Fälle, die eine erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion vorwiesen, läge auch tatsächlich eine Hypovolämie vor. Es errechnete sich ein Negativ Prädiktiver Wert von 40 % im Gesamtkollektiv und 67 % in der Subgruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*.

Gesamtkollektiv und Patienten *mit akuter Niereninsuffizienz* wurde an Hand des Aufnahme-GEDVI in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe wies einen erniedrigten GEDVI auf, die andere einen normalen bis erhöhten. Es bestand kein Unterschied hinsichtlich des Aufnahmewerts und der Entwicklung der fraktionierten Natriumexkretion zwischen Patientin mit erniedrigtem GEDVI und Patient mit einem normalen bis erhöhten GEDVI (Kruskal-Wallis-Test). Ferner bestand keine signifikante Korrelation zwischen GEDVI und fraktionierter Natriumexkretion, weder innerhalb des Gesamtkollektivs, noch bei Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* ($r_{\text{Gesamt}} = 0,028$, $p_{\text{Gesamt}} = 0,870$; $r_{\text{akute}} = 0,146$, $p_{\text{akute}} = 0,539$).

Diese Ergebnisse sind in Folgendem begründet. Nicht bei jeder erniedrigten fraktionierten Natriumexkretion liegt ein erniedrigter GEDVI vor. Dies liegt zum einen daran, dass bei einem verminderten effektiven Blutvolumen in der Anfangsphase die Niere bereits weniger durchblutet wird, um das verbleibende Blutvolumen zur Perfusion der lebensnotwendigen Organe wie Herz und Gehirn zur Verfügung zu haben. Daher mag die Niere einen lokalen Volumenmangel haben, während das zentrale Blutvolumen noch nicht vermindert ist. Zum anderen führen unterschiedliche Pathomechanismen, wie z.B. die Herzinsuffizienz oder die Sepsis, zu einem verminderten effektiven Blutvolumen. Den Fällen, bei denen gleichzeitig die fraktionierte Natriumexkretion und der GEDVI vermindert sind, repräsentieren die *prärenalen akuten* Nierenschädigungen, denen eine Hypovolämie im engeren Sinne zu Grunde liegt. Diese sollten mit Flüssigkeitssubstitution therapiert werden. Die Konstellation erniedrigte fraktionierte Natriumexkretion und normaler bis erhöhter GEDVI stellt zum einen

die Gruppe mit akutem prärenalem Nierenschaden auf Grund einer Minderperfusion anderer Genese dar, zum Beispiel bei Herzinsuffizienz oder Sepsis. Zum anderen die *intrarenalen Niereninsuffizienzen*, bei den irrtümlicherweise falsch niedrige fraktionierte Exkretionen gemessen werden, zum Beispiel bei der kontrastmittelinduzierten Nephropathie oder der Rhabdomyolyse (Gotfried et al. 2012).

Bemerkenswert war der Zusammenhang zwischen den Differenzen aus der ersten und zweiten Messung von GEDVI bzw. fraktionierter Natriumexkretion. Hier signalisierte die Korrelation, bezogen auf das Gesamtkollektiv zwischen Delta-GEDVI und Delta-fraktionierter Natriumexkretion, einen signifikanten Zusammenhang mit $r_{\text{Gesamt}} = 0,410$ ($p_{\text{Gesamt}} = 0,027$); das heißt, mit steigendem GEDVI stieg auch die fraktionierte Natriumexkretion an. Dieser Befund konnte jedoch in der Gruppe der *akuten Niereninsuffizienz* nicht bestätigt werden. Hier ergab die Korrelation zwischen den Differenzen, errechnet aus den ersten beiden Messungen, hinsichtlich GEDVI und fraktionierter Natriumexkretion keinen signifikanten Zusammenhang ($r_{\text{akute}} = 0,270$, $p_{\text{akute}} = 0,331$). Dies kann allerdings in der kleinen Fallzahl insbesondere der Subgruppen begründet sein.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine erniedrigte fraktionierte Natriumextraktion eine Hypovolämie gemessen mittels GEDVI, insbesondere bei Verdacht auf eine *akute Niereninsuffizienz*, mit hoher Wahrscheinlichkeit (Sensitivität 89 % bei Verdacht auf eine *akute Niereninsuffizienz*) erkennt, der Test jedoch unspezifisch ist. Nicht jeder erniedrigten fraktionierten Natriumexkretion liegt ein verminderter GEDVI zu Grunde, wie zum Beispiel bei der Zentralisation des Blutvolumens. Wenn der GEDVI angehoben wird, steigt auch die fraktionierte Natriumexkretion an.

7.3 Die fraktionierte Harnstoffexkretion

Die fraktionierte Harnstoffexkretion ist schon länger als ein klinisch relevanter Parameter bekannt. Bereits im Jahre 1904 wurde der Zusammenhang zwischen der Harnstoffkonzentration in Serum und Urin erforscht (Gréhant 1904). Trotzdem rückten die meisten Studien im vergangenen Jahrhundert die Harnstoffkonzentration im Serum oder die Kreatinin-zu-Harnstoff-Ratio in den Mittelpunkt ihrer Bemühungen, um eine Aussage über die glomeruläre Funktion zu treffen (Dossetor 1966, Gotfried et al. 2012, Kahn et al. 1972). 1992 veröffentlichten Kaplan und Kohn die fraktionierte Harnstoffexkretion als einen

möglichen Parameter zur Beurteilung der renalen Dysfunktion bei der *akuten Niereninsuffizienz* (Kaplan et al. 1992). Dabei suggerierte eine fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 % eine *prärenale* Genese der *akuten Niereninsuffizienz*, während eine Exkretion von über 50 % in ihrer Studie für ein *intrarenales* Geschehen sprach. Diese Grenzwerte wurden 2002 in einer Studie von Carvounis et al. bestätigt (Carvounis et al. 2002).

In unserer Studie lag bei 78 % aller Patienten eine fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 % zum Zeitpunkt der Aufnahme vor. In der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* waren es sogar 100 %. Demnach hätten nach den für die Exkretionen etablierten Grenzwerten die meisten Patienten eine *prärenale Niereninsuffizienz*. Es ist bekannt, dass eine *prärenale akute Niereninsuffizienz* wesentlich häufiger auftritt, als eine *intrarenale akute Niereninsuffizienz* (Herold 2012). Dies bestätigte sich, wie bereits bei der fraktionierten Natriumexkretion genannt, auch bei Diskin et al. 2010 (Diskin et al. 2010).

Bei der fraktionierten Harnstoffexkretion war die Verteilung, bezogen auf die Gruppe der *akuten* bzw. *chronisch* Nierenkranken, ebenso wie bei der fraktionierten Natriumexkretion, unterschiedlich. Hier lag die fraktionierte Exkretion ebenfalls jeweils bei der Hälfte der an einer bekannten *chronischen* Nierenerkrankung leidenden Patienten bei unter bzw. über 35 %. Im Gegensatz dazu hatten alle Patienten, bei denen eine *akute Niereninsuffizienz* diagnostiziert worden war, eine fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 %. Bei einer erniedrigten fraktionierten Harnstoffexkretion sollte man demnach von einer *akuten Niereninsuffizienz* ausgehen. Bei einer normalen bis erhöhten fraktionierten Harnstoffexkretion ist eine *akute prärenale Niereninsuffizienz* nahezu auszuschließen.

7.3.1 Die fraktionierte Harnstoffexkretion als Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus

Resultat der unterschiedlichen Ursachen der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* ist eine Minderperfusion der Niere. Ein häufiger Vertreter dieser Ursachen ist eine *Hypovolämie* unterschiedlicher Genese. Somit ist die Einschätzung des Volumenstatus von zentraler Bedeutung in der Akutphase der *akuten Niereninsuffizienz*. In unserer Studie wurde der Volumenstatus mittels pulmonaler Thermodilution beurteilt. Allerdings ist die pulmonale

Thermodilution, wie bereits mehrfach erwähnt, ein invasives Verfahren und nur auf einer Intensivstation möglich.

Bei Aufnahme eines Patienten ist es wichtig, möglichst schnell und zuverlässig mittels eines universell verfügbaren Parameters eine Aussage über den Volumenstatus treffen zu können. Im Gesamtkollektiv stimmte nur in 30,6 % der Fälle eine erniedrigte Exkretion mit einem erniedrigten GEDVI zum Zeitpunkt Aufnahme überein. In dem an *akuter Niereninsuffizienz* erkrankten Patientenkollektiv waren es 45 % aller Fälle, wobei auffiel, dass alle Patienten eine fraktionierte Harnstoffexkretion unter 35 % hatten. Im Gesamtkollektiv ließe sich unter der Voraussetzung, dass der GEDVI den Volumenstatus des Patienten zu 100 % richtig beschreibt, eine Hypovolämie mit Hilfe einer fraktionierten Harnstoffexkretion unter 35 % mit einer Sensitivität von 68,8 % und einer Spezifität von 15 % vorhersagen. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen GEDVI und fraktionierter Harnstoffexkretion belegt werden ($p = 0,244$). Für die Untergruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* errechnete sich eine Sensitivität von 100 % und Spezifität von 0 % für die fraktionierte Harnstoffexkretion unter 35 % als Test für das Vorliegen einer Hypovolämie. Der Positiv Prädiktive Wert lag bei 40 % im Gesamtkollektiv und 45 % in der Gruppe der *Akut-Nierengeschädigten*. Das heißt bei 40 bzw. 45 % der Fälle, die eine erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion vorwiesen, läge auch tatsächlich eine Hypovolämie vor. Es errechnete sich ein Negativ Prädiktiver Wert von 37 % im Gesamtkollektiv. Nachdem bei allen Patienten mit diagnostizierter *akuter Niereninsuffizienz* die fraktionierte Harnstoffexkretion erniedrigt war, ließ sich kein Negativ Prädiktiver Wert für diese Gruppe getrennt errechnen. Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass eine erniedrigte fraktionierte Harnstoffextraktion eine Hypovolämie mit hoher Wahrscheinlichkeit erkennt, insbesondere, wenn der Verdacht auf eine *akute Niereninsuffizienz* vorliegt. Jedoch ist der Test sehr unspezifisch. Viele Patienten haben keine Hypovolämie und werden nicht an Hand ihrer fraktionierten Harnstoffexkretion als normovoläm erkannt.

Das Gesamtkollektiv, als auch die *Akut-Nierengeschädigten* allein betrachtet, wurde an Hand des Aufnahme-GEDVI in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe wies jeweils einen erniedrigten GEDVI auf, die andere einen normalen bis erhöhten. Es konnte kein signifikanter Unterschied mittels Kruskal-Wallis-Test hinsichtlich der fraktionierten Harnstoffexkretion bei Aufnahme oder der Entwicklung des prozentual ausgeschiedenen Harnstoffanteils zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden. Das heißt die

Gruppen mit erniedrigtem GEDVI unterschieden sich weder bei Aufnahme noch im Verlauf bezüglich der fraktionierten Harnstoffexkretion von den Gruppen mit normalem bis erhöhten GEDVI.

Zudem korrelierte die fraktionierte Harnstoffexkretion nicht mit dem GEDVI zum Zeitpunkt Aufnahme ($R_{\text{Gesamt}} = 0,019$, $p_{\text{Gesamt}} = 0,911$; $R_{\text{akute}} = 0,147$, $p_{\text{akute}} = 0,535$). Es ließ sich demnach weder bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, noch in der Gruppe der an *akuter Niereninsuffizienz* Erkrankten ein Zusammenhang zwischen dem Vorlastparameter und der fraktionierten Harnstoffexkretion zum Zeitpunkt der ersten PiCCO-Messung feststellen.

Wie bei der fraktionierten Natriumexkretion liegt nicht bei jeder erniedrigten fraktionierten Harnstoffexkretion ein erniedrigter GEDVI vor. Die Gründe hierfür sind die gleichen wie bereits bei der fraktionierten Natriumexkretion erläutert. Bei einem verminderten effektiven Blutvolumen in der Anfangsphase wird die Niere bereits weniger durchblutet, um das verbleibende Blutvolumen zur Perfusion der lebensnotwendigen Organe wie Herz und Gehirn zur Verfügung zu haben. Zum anderen führen unterschiedliche Pathomechanismen, wie z.B. die Herzinsuffizienz oder die Sepsis, zu einem verminderten effektiven Blutvolumen. Den Fällen, bei denen gleichzeitig die fraktionierte Harnstoffexkretion und der GEDVI vermindert sind, repräsentieren die *prärenalen akuten* Nierenschädigungen, denen eine Hypovolämie im engeren Sinne zu Grunde liegt. Diese sollten mit Flüssigkeitssubstitution therapiert werden. Die Konstellation erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion und normaler bis erhöhter GEDVI stellt zum einen die Gruppe mit „lokalem“ *akuten prärenalen* Nierenschaden auf Grund einer Minderperfusion anderer Genese da, zum Beispiel bei Herzinsuffizienz oder Sepsis. Zum anderen die *intrarenalen Niereninsuffizienzen*, bei denen die ermittelten Harnstoffexkretionen auf Grund weiterer Erkrankungen verfälscht sind. So postulierten Schmidt et al. 2007, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion bei Patienten, die an einer Infektion leiden, weniger aussagekräftig ist.

Besser als die punktuellen Messungen korrelierten die Verläufe aus den ersten beiden Erhebungen der fraktionierten Harnstoffexkretion und dem GEDVI. Die aus den beiden ersten Messungen gebildeten Differenzen korrelierten im Gesamtkollektiv mit einem Koeffizienten von 0,466 signifikant ($p_{\text{Gesamt}} = 0,013$). Das heißt, dass bei Anhebung des GEDVI die fraktionierte Harnstoffexkretion signifikant zunimmt. In der Untergruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,443$, der jedoch nicht signifikant war ($p_{\text{akute}} = 0,098$). Es ist aber zu beachten, dass nur 21 Patienten an einer *akuten*

Niereninsuffizienz litten. Somit ist es möglich, dass der Zusammenhang bei einer höheren Fallzahl signifikant wäre. Die zweite Messung fand nach 12 Stunden nach Aufnahme statt. Innerhalb der ersten 12 Stunden war bei dem Großteil der Patienten eine Zunahme des prozentual ausgeschiedenen Harnstoffanteils im Vergleich zum Ausgangswert und gleichsam eine Zunahme des globalen enddiastolischen Volumen zu verzeichnen. Somit kann von einer Erhöhung der fraktionierten Harnstoffexkretion in der Akutphase auf eine erfolgreiche Volumentherapie rückgeschlossen werden. Auch Patienten mit normalem GEDVI können seitens der Nierenfunktionen von einer GEDVI-Erhöhung profitieren. Der Grund für die signifikante Korrelation der aus den einzelnen Messungen gebildeten Differenzen und dem im Gegensatz dazu schlechten Abschneiden der Einzelwerte mag in der Gegebenheit begründet sein, dass bei in etwa bei 13 % aller Patienten ein Femoralkatheter vorlag. Mittlerweile ist bekannt, dass die GEDVI bei einem femoralen Katheter hoch signifikant mit den GEDVI eines jugulären Katheters korrelieren, die Werte jedoch bei femoralen Kathetern überschätzt werden (Saugel et al. 2010).

Die Tatsache, dass das globale enddiastolische Volumen im weiteren Verlauf nicht mehr mit dem prozentual ausgeschiedenen Harnstoffanteil korrelierte (Gesamtkollektiv: Differenz aus erster und vierter Messung: $r = 0,103$, $p = 0,0641$; Patientenkollektiv mit ANI: Differenz aus erster und vierter Messung: $r = 0,021$, $p = 0,948$) zeigt, dass im Rahmen der Volumentherapie der GEDVI als Validierungsparameter für die Aussagekraft der fraktionierten Harnstoffexkretion nach in etwa 12 Stunden nicht mehr sicher ist. Dies ist unter anderem darin begründet, dass der GEDVI ein schnellreagierender Parameter ist, wohingegen in die Berechnung der fraktionierten Exkretionen das Serumkreatinin mit eingeht. Der Serumkreatininwert ist bekanntermaßen ein langsam reagierender Parameter und kann vor allem in der Akutphase der *akuten Niereninsuffizienz* erst mit einer erheblichen Latenz reagieren.

Des Weiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang innerhalb des Gesamtkollektivs zwischen zum Zeitpunkt der ersten Messung gemessenen MAP und der fraktionierten Harnstoffexkretion ($r_{\text{Gesamt}} = 0,443$, $p_{\text{Gesamt}} = 0,007$). Dies zeigt, dass mit steigendem mittleren arteriellen Druck die prozentual ausgeschiedene Menge an Harnstoff zunimmt.

7.3.2 Die fraktionierte Harnstoffexkretion als Therapiekontrolle

Des Weiteren ist hervorzuheben, dass in der Gruppe mit einem erniedrigten Aufnahme-GEDVI die fraktionierte Harnstoffexkretion im Durchschnitt signifikant sowohl von der ersten auf die zweite Messung ($p = 0,028$), als auch von der ersten auf die vierte Messung ($p = 0,028$) zugenommen hat. Zum Zeitpunkt der vierten Messung, somit nach 36 Stunden, waren bei den meisten Patienten eine Zunahme der fraktionierten Harnstoffexkretion und zugleich eine Abnahme des Serumkreatininwerts zu verzeichnen. Diese gegenläufige Entwicklung der beiden Parameter kann nicht in der Formel zur Berechnung der fraktionierten Harnstoffexkretion begründet sein. In dieser geht das Serumkreatinin in den Zähler ein. Das Gleiche gilt für die Patientengruppe mit *akuter Niereninsuffizienz*. Innerhalb dieser Untergruppe hat die fraktionierte Harnstoffexkretion von der ersten auf die vierte Messung im Durchschnitt signifikant zugenommen ($p = 0,004$) und gleichzeitig ist das Serumkreatinin signifikant gesunken ($p = 0,028$).

Zweitens bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Serumkreatinins und der fraktionierten Harnstoffexkretion. Im Gesamtkollektiv korrelierte die Differenz der fraktionierten Harnstoffexkretion in der Akutphase, das heißt innerhalb der ersten 12 Stunden nach Aufnahme, negativ mit der Differenz des Serumkreatinins mit einem Korrelationsfaktor von $r = -0,374$ signifikant ($p = 0,046$). Zum Zeitpunkt der vierten Messung, somit nach 36 Stunden, war der Zusammenhang ebenfalls signifikant ($r = -0,573$, $p = 0,003$). Auch in der Patientengruppe mit *akutem Nierenversagen* für sich allein betrachtet ergab sich ein signifikanter Zusammenhang. In der Akutphase (d.h. innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme) korrelierte die Entwicklung des Serumkreatinins mit der Differenz der fraktionierten Harnstoffexkretion negativ mit einem Korrelationsfaktor von $r = -0,508$ signifikant ($p = 0,044$).

Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass mittels der therapeutischen Maßnahmen während der Studie eine Verbesserung, ersichtlich an dem Rückgang des Serumkreatinins als Retentionsparameter, bei einem Großteil der Patienten erzielt werden konnte. Zum anderen wird dadurch der Wert der fraktionierten Harnstoffexkretion als Parameter für die Therapiekontrolle deutlich. Außerdem sieht man daran die potentielle Reversibilität der *akuten Niereninsuffizienz* und die daraus resultierende Notwendigkeit einer raschen und adäquaten Therapie.

In unserer Studie konnte ein signifikanter Anstieg des GEDVI innerhalb der ersten 36 Stunden in der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* gezeigt werden ($p = 0,013$). Dies darf vor allem in Zusammenschau mit dem gleichzeitigen Anstieg der fraktionierten Harnstoffexkretion und dem Abfall des Serumkreatinins als Beweis für eine erfolgreiche Volumentherapie unter hämodynamischem Monitoring gewertet werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten: Liegt eine erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion vor und besteht gleichzeitig ein erniedrigter GEDVI, kann von einem prärenalen akuten Nierenschaden im engeren Sinne ausgegangen werden. Es kann angenommen werden, dass eine Volumentherapie sich positiv auf den Krankheitsverlauf des Patienten auswirkt. Ersichtlich ist dies durch den Anstieg des GEDVI und der fraktionierte Harnstoffexkretion und der gleichzeitigen Abnahme des Serumkreatininwerts.

7.4 Vergleich der beiden fraktionierten Exkretionen hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit bei Diuretikagabe

Diesbezüglich sind die Resultate uneinheitlich. Kaplan und Kohn hatten 1992 postuliert, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion bei Patienten unter Diuretikaeinnahme besser zur Differenzierung zwischen *prärenal*er und *intrarenaler Niereninsuffizienz* geeignet sei als die fraktionierte Natriumexkretion. Gestützt war diese Aussage auf die Tatsache, dass bei 39 ihrer 40 mit Diuretika behandelten Patienten eine falsch hohe Natriumexkretion trotz niedriger fraktionierter Harnstoffexkretion vorlag. Carvounis et al. bestätigten 2002 diese Aussage, wobei sie keine statistische Signifikanz ihrer Ergebnisse veröffentlichten (Carvounis et al. 2002, Gotfried et al. 2012). Widersprochen wurde 2007 von Pepin et al. (Pepin et al. 2007). Pepin et al. gehen auf Grund ihrer Ergebnisse davon aus, dass die fraktionierte Natriumexkretion sensitiver und spezifischer bei der Unterscheidung vorübergehender und persistierender *akuter Niereninsuffizienz* sei als die fraktionierte Harnstoffexkretion, wenn die Patienten keine Diuretikagabe erhalten hatten (78 % und 75 % vs. 48 % und 75 %). Unter Diuretikatherapie sei es jedoch nicht möglich, sicher an Hand der fraktionierten Natriumexkretion zwischen den beiden Krankheitsbildern zu unterscheiden. Allerdings ist laut Pepin et al. die fraktionierte Harnstoffexkretion keine Alternative, da sie unspezifisch sei (Pepin et al. 2007).

In unserer Studie lag in der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* die fraktionierte Natriumexkretion im Durchschnitt unter Diuretikagabe etwas höher als in der Gruppe ohne Diuretikatherapie (Mittelwert_{mit Diuretika}: 0,72 %, Median_{mit Diuretika}: 0,55 % vs. Mittelwert_{ohne Diuretika}: 0,47 %, Median_{ohne Diuretika}: 0,29 %). Dagegen war es hinsichtlich der fraktionierten Harnstoffexkretion umgekehrt. Hier wiesen die Patienten ohne Diuretikagabe im Mittel höhere Werte auf als die, die mindestens eine Diuretikagabe innerhalb von 24 h vor der ersten Erhebung erhalten hatten (Mittelwert_{mit Diuretika}: 16,57 %, Median_{mit Diuretika}: 11,82 % vs. Mittelwert_{ohne Diuretika}: 18,68 %, Median_{ohne Diuretika}: 17,65 %).

Ferner wiesen alle Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* eine fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 % auf. Im Gegensatz dazu lag die fraktionierte Natriumexkretion bei einem Patient mit ANI ohne Diuretikatherapie, und bei zwei Patienten mit ANI mit Diuretikatherapie über 1 %.

Dies weist auf eine bessere Einsatzmöglichkeit der fraktionierten Harnstoffexkretion auch bei Diuretikagabe hin. Insgesamt bestand jedoch in Abhängigkeit von einer im Vorfeld erhaltenen Diuretikatherapie kein signifikanter Unterschied bezüglich der durchschnittlich zum Zeitpunkt Aufnahme vorliegenden fraktionierten Natrium- bzw. Harnstoffexkretion. Somit lässt sich auf Grund unserer Ergebnisse keine endgültige Entscheidung über die Frage, welche Exkretion bei Diuretikatherapie verlässlicher ist, treffen.

7.5 Limitation der Studie

Zum einen wurden nur schwerstkranke Patienten, die einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften, eingeschlossen. Der Grund hierfür war, dass nur auf einer Intensivstation die Möglichkeit zur hämodynamischen Überwachung gegeben ist.

Um eine generell zutreffende Aussage treffen zu können, wurden alle Patienten, unabhängig von der Genese ihrer vorliegenden Nierenerkrankung, eingeschlossen. Dies erschwert jedoch den Vergleich mit anderen Studien, die eine Reihe, wie beispielsweise *akute Glomerulonephritis*, *nephrotoxische Niereninsuffizienz* und *chronische Niereninsuffizienz* bei Pepin et al. 2007 oder obstruktive Nephropathie bei Carvounis et al. 2002, ausgeschlossen hatten. Zudem wurde dadurch den für die fraktionierten Exkretionen bereits bekannten Limitationen nicht Rechnung getragen. Wie bei Kontrastmittel-induzierter Nephropathie, Rhabdomyolysis, akuter Glomerulonephritis (Gotfried et al. 2012, Pru et al. 1984), Sepsis

(Vaz 1983), Myoglobinurie (Gotfried et al. 2012, Steiner 1982), Erbrechen, Herzinsuffizienz, Diuretika-einnahme oder Leberzirrhose (Carvounis et al. 2002, Diskin et al. 2010, Gotfried et al. 2012, Nanji 1981, Pepin et al. 2007).

Eine weitere Einschränkung ist, dass bei 73 % aller Patienten eine fraktionierte Natriumexkretion von unter 1 % und bei 78 % eine fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 % zum Zeitpunkt Aufnahme vorlag. Demnach hätten nach den für die Exkretionen etablierten Grenzwerten die meisten Patienten eine *prärenale Niereninsuffizienz*. Diese Problematik ergibt sich aus der Tatsache, dass eine *prärenale Niereninsuffizienz* wesentlich häufiger auftritt als eine *intrarenale Niereninsuffizienz* (Herold 2012). Ferner trat dies auch in früheren Studien bereits auf. So lag beispielsweise bei Diskin et al. 2010 bei 80 % eine *prärenale Niereninsuffizienz* vor (Diskin et al. 2010).

Ergebnis unserer Studie ist, dass nicht jeder Patient mit erniedrigter fraktionierter Natrium- bzw. Harnstoffexkretion gleichzeitig einen verminderten GEDVI aufweist. Aber offenbar profitieren auch Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* und normalem GEDVI von einer GEDVI-Erhöhung.

Physiologisch entspricht die Vorlast der muskulären Wandspannung der Herzkammern am Ende der Diastole. Analog zur Physiologie des Skelettmuskels handelt es sich demnach um die Vordehnung der myokardialen Sarkomere, die bei einer optimalen Überlappung von Aktin- und Myosin-Bindungsstellen zur Optimierung der Kontraktionskraft des Herzens führt. Die Vordehnung der Sarkomere wird durch das am Ende der Diastole im Ventrikel befindliche Volumen bedingt. Die Messung des enddiastolischen Volumens erfasst somit nur die treibende Kraft, die hinter der Vorlast steht. Sie stellt aber kein direktes Maß für die Wandspannung da (Huber et al. 2008).

Je niedriger der GEDVI, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines deutlichen hämodynamischen Effekts als Resultat einer Volumengabe. Dagegen wird bei einem hohen GEDVI nur sehr selten eine Zunahme des Schlagvolumens nach Volumengabe beobachtet (Michard et al. 2003). Zusätzlich ist die Beziehung zwischen Vorlast und Schlagvolumen von der Kontraktilität des Herzens beeinflusst (Michard et al. 2003), die vor der Volumengabe bestehende Vorlast ist nicht der einzige Faktor, der die Antwort auf Volumengabe mitbestimmt (Michard et al. 2002). Dies zeigt sich besonders bei mittleren GEDVI-Werten, bei denen die Zunahme des Schlagvolumens mehr von der Funktion des Ventrikels als von der vor Volumengabe bestehenden Vorlast abhängt (Michard et al. 2003).

Ferner wird der GEDVI von der Compliance des Herzens beeinflusst. Ist diese vermindert, wie es beispielsweise bei einem ischämischen oder dilatierten Ventrikel der Fall ist, steigt der Druck im Ventrikel nach Volumengabe wesentlich mehr an, als dies im gemessenen enddiastolischen Volumen widergespiegelt wird (Mundigler et al. 2000).

Trotz der aufgeführten Einschränkungen hat sich der GEDVI bereits in vielen Studien als wertvoller Indikator der kardialen Vorlast bewiesen (Buhre et al. 2001, Della Rocca et al. 2002, Hofer et al. 2005, Michard et al. 2003). Ferner waren ITBV bzw. GEDVI in einer großen Anzahl von Studien an unterschiedlichen Kollektiven den druckbasierten Parametern ZVD und PAWP hinsichtlich der Korrelation mit HZV und Volumen-Reagibilität überlegen (Huber et al. 2008, Reuter et al. 2002, Wiesenack et al. 2001).

Des Weiteren hatten 13 % der Patienten einen femoralen Zentralvenenkatheter. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die GEDVI bei einem femoralen Katheter hoch signifikant mit den GEDVI eines jugulären Katheters korrelieren, die Werte jedoch bei femoralen Kathetern überschätzt werden (Saugel et al. 2010). Dies mag einer der Gründe sein, warum in unserer Studie die Differenzen aus den Einzelmessungen des enddiastolischen Volumens wesentlich besser mit den Laborparametern korrelieren als die Einzelmessungen. Hätte man dies berücksichtigt, wäre die Effektgröße anzunehmender Weise größer.

8 Zusammenfassung

Die *akute Niereninsuffizienz* ist ein weit verbreitetes und ernst zu nehmendes Krankheitsbild bei hospitalisierten Patienten, insbesondere auf der Intensivstation. Das Outcome der Patienten kann vermutlich durch eine zügige und spezifische Intervention verbessert werden. Deshalb ist ein Verfahren zur frühzeitigen Differenzierung zwischen den verschiedenen Ätiologien der *Niereninsuffizienz* und den daraus resultierenden unterschiedlichen Therapieoptionen von zentraler Bedeutung. Insbesondere die *akute prärenale Niereninsuffizienz*, die auf einen Volumenmangel zurückzuführen ist, kann durch eine rasche Therapie komplett reversibel sein und sollte daher schnell erkannt werden. Eine aufwändige und invasive Möglichkeit, den Volumenstatus eines Patienten einschätzen zu können, ist das hämodynamische Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution (z.B. mittels PICCO-System). Hämodynamisches Monitoring zum Nachweis eines erniedrigten enddiastolischen Volumenindex ist aber nicht überall verfügbar. Zur Differenzierung zwischen *prärenal* und *intrarenaler akuter Niereninsuffizienz* wurden in den vergangenen Jahrzehnten die verschiedensten Möglichkeiten entwickelt. Dabei galten die fraktionierten Exkretionen von Natrium und Harnstoff, im Bereich der kostengünstigen und leicht erhältlichen Parameter, als vielversprechend. Die *prärenale akute Niereninsuffizienz* geht mit einer Minderperfusion der Niere einher. Eine häufige Ursache der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* ist die Hypovolämie. Daher bestand in unserer Studie die Fragestellung, inwieweit erniedrigte Exkretionen mit einem erniedrigten GEDVI bei gleichzeitiger *akuter Niereninsuffizienz* assoziiert sind. Um die prädiktiven Fähigkeiten der Exkretionen diesbezüglich beurteilen zu können, war es auch erforderlich, „Negativ-Kontrollen“ zu haben. Daher wurden ebenfalls Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* ohne Volumenmangel, Patienten mit *chronischer Niereninsuffizienz* und Patienten *ohne Nierenversagen* eingeschlossen. Es wurden 20 Patienten (20/36; 56 %) mit einer *akuten Niereninsuffizienz* eingeschlossen. 12 (12/36; 33 %) litten unter einer *chronischen Niereninsuffizienz*, wovon 36 % eine *akute auf chronische Niereninsuffizienz* bei Aufnahme entwickelt hatten. Bei 4 Patienten (4/36; 11 %) lag keine *Niereninsuffizienz* vor.

Die wichtigsten Erkenntnisse unserer Studie waren:

1. Eine Abnahme des GEDVI und eine Abnahme der fraktionierten Exkretionen von Natrium bzw. Harnstoff sind nicht austauschbar. Das heißt „makrohämodynamische“ Werte, wie beispielsweise der GEDVI, können nicht durch „mikrohämodynamische“ Werte, wie die fraktionierten Exkretionen, ersetzt werden und umgekehrt.
2. Veränderungen der fraktionierten Harnstoffexkretion sind signifikant assoziiert mit Veränderungen des Serumkreatinins innerhalb der ersten 36 h.
3. Jede *akute Niereninsuffizienz* wies eine erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion auf, jedoch hatten nur 45% gleichzeitig eine verminderte Vorlast gemäß des GEDVI. Es ist anzunehmen, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion eher ein Marker der *akuten Niereninsuffizienz* ist, als der eines *Volumenmangels*. Interpretationen der verminderten Harnstoffexkretion als Indikator für einen generalisierten *Volumenmangel* könnten irreführend sein.

Im Gesamtkollektiv waren weder die Baseline-fraktionierte-Natriumexkretion noch die Baseline-fraktionierte-Harnstoff-Exkretion assoziiert mit dem Baseline-GEDVI.

Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit einer Abnahme der fraktionierten Natriumexkretion (63%, 20%, 39%) bzw. der fraktionierten Harnstoffexkretion (69%, 15%, 39%) bezogen auf die Vorhersage eines erniedrigten GEDVI war gering. Daher wurde das Konzept einer Differenzierung der Hypovolämie in eine zentrale (GEDVI erniedrigt) und eine periphere/lokale (GEDVI normal bis erhöht) entwickelt, um die Genese von erniedrigter fraktionierte Natrium- bzw. - Harnstoffexkretion zu unterscheiden.

Zusammenfassend war die fraktionierte Harnstoffexkretion in unserer Studie besser geeignet zur Einschätzung der zu Grunde liegenden Ätiologie der *akuten Niereninsuffizienz* als die fraktionierte Natriumexkretion.

In der Gruppe mit einem erniedrigten Aufnahme-GEDVI hat der prozentual ausgeschiedene Harnstoffanteil im Durchschnitt signifikant sowohl von der ersten auf die zweite Messung ($p = 0,028$), als auch von der ersten auf die vierte Messung ($p = 0,028$) zugenommen.

Interessanterweise waren die Korrelationen der jeweiligen *Verläufe* von GEDVI und fraktionierter Harnstoffexkretion deutlich besser als die der Ausgangspunkte. Der Zusammenhang zwischen den Verläufen von GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion war sowohl im Gesamtkollektiv signifikant ($r_{\text{Gesamt}} = 0,466$,

$p_{\text{Gesamt}} = 0,0139$), wie auch bei der getrennten Betrachtung der Subgruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* als Trend erkennbar ($r_{\text{akute}} = 0,443$, $p_{\text{akute}} = 0,098$).

Jeder Patient mit *akuter Niereninsuffizienz* wies eine erniedrigte Harnstoffexkretion auf. Bei den an *chronischer Niereninsuffizienz* leidenden Patienten waren es dagegen nur 50%, die eine erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion hatten. Mittels Mann-Whitney-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Untergruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* und der Untergruppe mit *chronischer Niereninsuffizienz* hinsichtlich ihrer fraktionierten Harnstoffexkretion (Mittelwert_{akute}: $18,05 \pm 9,90\%$, Mittelwert_{chronisch}: $39,11 \pm 16,26\%$, $p < 0,001$).

Es scheint eine stärkere Assoziation der verminderten fraktionierten Harnstoffexkretion zur *akuten Niereninsuffizienz* als zur *Hypovolämie* zu bestehen.

Zudem bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem zum Zeitpunkt der ersten Messung bestimmten MAP und der fraktionierten Harnstoffexkretion ($r_{\text{Gesamt}} = 0,443$, $p_{\text{Gesamt}} = 0,007$). Dies zeigt, dass mit steigendem mittleren arteriellen Druck die prozentual ausgeschiedene Menge an Harnstoff zunimmt.

Ein weiteres wesentliches Resultat unserer Studie ist, dass die fraktionierte Harnstoffexkretion als Therapiekontrolle dienen kann. Ersichtlich ist dies an folgenden Ergebnissen: Die Differenzen des Serumkreatinins und die der fraktionierten Harnstoffexkretion hingen signifikant zusammen. Im Gesamtkollektiv korrelierte die Entwicklung der fraktionierten Harnstoffexkretion in der Akutphase (innerhalb der ersten 12 Stunden) mit der des Serumkreatinins mit einem Korrelationsfaktor von $r = -0,374$ signifikant ($p = 0,046$). Zum Zeitpunkt der vierten Messung, somit nach 36 Stunden, waren bei den meisten Patienten eine Zunahme der fraktionierten Harnstoffexkretion und gleichzeitig ein Abnahme des Serumkreatininwerts zu verzeichnen ($r = -0,573$, $p = 0,003$). In der Untergruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* bestätigte sich dieser Zusammenhang. In der Akutphase (d.h. innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme) korrelierte die Entwicklung des Serumkreatinins mit der Differenz der fraktionierten Harnstoffexkretion mit einem Korrelationsfaktor von $r = -0,508$ signifikant ($p = 0,044$). Nach 36 Stunden war bei allen Patienten mit *akuter Niereninsuffizienz* eine Zunahme der fraktionierten Harnstoffexkretion eingetreten. Gleichzeitig sank das Serumkreatinin bei allen bis auf eine Ausnahme im Vergleich zum Ausgangswert. Mittels der GEDVI-gesteuerten Volumentherapie konnte somit offenbar während der Studie eine Verbesserung der Nierenfunktion, ersichtlich an

dem Rückgang des Serumkreatinins als Retentionsparameter, bei einem Großteil der Patienten erzielt werden.

Ein weiterer Hinweis für das Potential der fraktionierten Harnstoffexkretion zur Therapiekontrolle birgt die Tatsache, dass innerhalb der Patientengruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* die durchschnittliche fraktionierte Harnstoffexkretion 36 Stunden nach Aufnahme signifikant zugenommen hat ($p = 0,004$). Ferner ist in dem Patientenkollektiv mit *akuter Niereninsuffizienz* gleichzeitig das Serumkreatinin signifikant gesunken ($p = 0,028$). Dies zeigt die potentielle Reversibilität der *akuten Niereninsuffizienz* und die daraus resultierende Notwendigkeit einer raschen und adäquaten Therapie. In unserer Studie konnte ein signifikanter Anstieg des globalen enddiastolischen Volumens innerhalb der ersten 36 Stunden in der Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* gezeigt werden ($p = 0,013$). Dies darf vor allem in Zusammenschau mit dem gleichzeitigen Anstieg der fraktionierten Harnstoffexkretion und dem Abfall des Serumkreatinins als Beweis für eine erfolgreiche Volumentherapie gewertet werden.

Abschließend können „makrohämodynamische“ Parameter, wie den GEDVI, nicht mittels Urinindizes ersetzt werden. Dies liegt unter anderem an der Eigenschaft des „makrohämodynamischen“ Indizes GEDVI als schnell reagierender Wert, und dem in die Berechnung der fraktionierten Exkretionen eingehenden langsam reagierenden Serumkreatinin. Somit sollte die Möglichkeit einer Erfassung der „makrohämodynamischen“ Werte, beispielsweise mittels PiCCO, in Zusammenschau der „mikrohämodynamischen“ Werte wie den fraktionierten Exkretionen und unter differenzierter Beachtung aller weiteren Informationsquellen wie Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und weitere laborchemische Daten bei Verdacht auf eine *akute Niereninsuffizienz* zu Gunsten der Patienten weiterhin frühzeitig genutzt werden, um rasch eine adäquate und kalkulierte Therapie einleiten zu können.

Auf Grund der Tatsache, dass bei all unseren Patienten mit *akutem* Nierenversagen eine erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion vorlag, und in Zusammenschau der vorherigen Studien (Espinell 1976, Miller et al. 1978, Pepin et al. 2007) in denen eine verminderte fraktionierte Harnstoffexkretion von unter 35 % als Hinweis auf eine *prärenale akute Niereninsuffizienz* bestätigt wurde, ist eine *prärenale akute Niereninsuffizienz* bei normal bis erhöhter fraktionierter Harnstoffexkretion nahezu auszuschließen. Liegt jedoch eine

erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion vor, muss als nächstes der GEDVI betrachtet werden.

Nicht bei jeder erniedrigten fraktionierten Harnstoffexkretion liegt ein erniedrigter GEDVI vor. Dies liegt zum einen daran, dass bei einem verminderten effektiven Blutvolumen in der Anfangsphase die Niere bereits weniger durchblutet wird, um das verbleibende Blutvolumen zur Perfusion der lebensnotwendigen Organe wie Herz und Gehirn zur Verfügung zu haben. Zum anderen führen unterschiedliche Pathomechanismen, wie z.B. die Herzinsuffizienz oder die Sepsis, zu einem verminderten effektiven Blutvolumen.

Den Fällen, bei denen gleichzeitig die fraktionierte Harnstoffexkretion und der GEDVI vermindert sind, repräsentieren die *prärenalen akuten Niereninsuffizienzen*, denen eine Hypovolämie im engeren Sinne zu Grunde liegt. Diese sollten mit Flüssigkeitssubstitution therapiert werden.

Die Konstellation erniedrigte fraktionierte Harnstoffexkretion und normaler bis erhöhter GEDVI stellt zum einen die Gruppe mit *akuter Niereninsuffizienz* auf Grund einer relativen renalen Minderperfusion ohne systemische Hypovolämie dar. Zum anderen die *intrarenalen Niereninsuffizienzen*, bei denen falsch niedrige fraktionierte Exkretionen gemessen werden, zum Beispiel bei der kontrastmittelinduzierten Nephropathie oder der Rhabdomyolyse (Gotfried et al. 2012).

In vorangegangenen Studien, z.B. bei Heller et al., wurden neben *prärenal akuter Niereninsuffizienz mit zentralem Volumenmangel* (in unserer Studie ersichtlich am verminderten GEDVI) eine Reihe von anderen Entitäten wie hepatorenales Syndrom, kardiorenales Syndrom und bilateraler Nierenarterienstenose der *prärenalen akuten Niereninsuffizienz* zugeordnet (Heller et al. 2011). Aufgrund unserer Daten stellt sich letztlich auch die Frage, ob nicht auch ein akutes Nierenversagen, zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis ohne primären Volumenmangel, aber mit Umverteilung der peripheren Durchblutung als *prärenale akute Niereninsuffizienz* im weiteren Sinne anzusehen ist. Die Exkretionen erkennen möglicherweise sehr sensitiv die relative renale Minderperfusion, aber nicht alle diese Patienten haben einen zentralen Volumenmangel, wie der normale GEDVI bei einem Teil unserer Patienten zeigt. Das Monitoring mit dem PiCCO könnte in diesen Fällen eine unnötige Überwässerung vermeiden helfen, zumal mit dem EVLWI noch eine weitere Größe zur Verfügung steht, die eine Überwässerung anzeigen kann. Lässt sich innerhalb der ersten 12 Stunden keine Zunahme der fraktionierten Harnstoffexkretion mittels

Volumentherapie erzielen, ist eine weitere Flüssigkeitssubstitution bezüglich des Outcomes der Nierenfunktion wenig erfolgversprechend. Es muss nach anderen Ursachen und Therapieoptionen der *Niereninsuffizienz* gesucht werden. Eine Entscheidungshilfe für die Therapie einer *Niereninsuffizienz* bietet Abbildung 8.1.

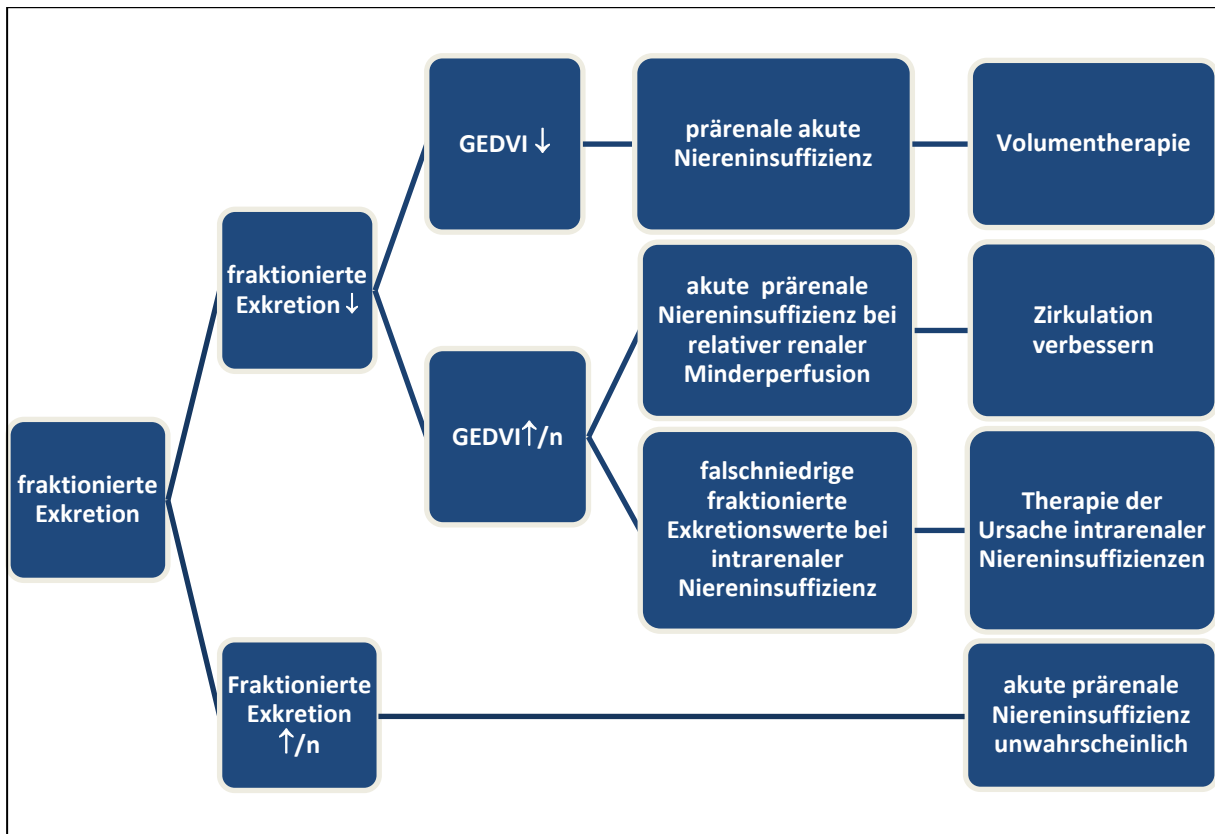


Abbildung 8.1: Entscheidungshilfe für die Therapie einer *Niereninsuffizienz*

9 Literaturverzeichnis

Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R., Committee, A. D. M.

Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 11 (2007) R68

Bauer, M., Bloose, F., Hüttemann, E., Knichwitz, G., Meier-Hellmann, A., Reinhart, K., Sakka, S. G.

Erweitertes kardiorespiratorisches Monitoring. In: "Intensivmedizin", Van Aken, H., Reinhart, K., Zimpfer, M., Welte, T., Georg-Thieme-Verlag, 2007, 2. Auflage, 244-283.

Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Acute Dialysis Quality Initiative, w.

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 (2004) R204-212

Bellomo, R., Kellum, J. A., Ronco, C.

Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 33 (2007) 409-413

Branthwaite, M. A., Bradley, R. D.

Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol* 24 (1968) 434-438

Buhre, W., Buhre, K., Kazmaier, S., Sonntag, H., Weyland, A.

Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 18 (2001) 662-667

Carvounis, C. P., Nisar, S., Guro-Razuman, S.

Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 62 (2002) 2223-2229

Chesley, L. C.

Urea Excretion at Low Urine Volumes. The Calculation of "Minimal" Urea Clearances. *J Clin Invest* 17 (1938) 119-123

Cockcroft, D. W., Gault, M. H.

Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16 (1976) 31-41

Della Rocca, G., Costa, G. M., Coccia, C., Pompei, L., Di Marco, P., Pietropaoli, P.

Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. *Anesth Analg* 95 (2002) 835-843, table of contents

Dible, J. H., Bull, G. M., Darmady, E. M.

Acute tubular necrosis. *Br Med J* 1 (1950) 1262-1264

Diskin, C. J., Stokes, T. J., Dansby, L. M., Radcliff, L., Carter, T. B.

The comparative benefits of the fractional excretion of urea and sodium in various azotemic oliguric states. *Nephron Clin Pract* 114 (2010) c145-150

Dole, V. P.

Back diffusion of urea in the mammalian kidney. *Am J Physiol* 139 (1943) 504-519

Dossetor, J. B.

Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med* 65 (1966) 1287-1299

Espinel, C. H.

The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 236 (1976) 579-581

Feest, T. G., Round, A., Hamad, S.

Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 306 (1993) 481-483

Fegler, G.

Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 39 (1954) 153-164

Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzhig, H. K., Moerstedt, K., Goedje, O., Goetz, A. E.

Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth* 14 (2002) 296-301

Frank, O.

The basic shape of the arterial pulse. First treatise: mathematical analysis. 1899. *J Mol Cell Cardiol* 22 (1990) 255-277

Ganz, W., Swan, H. J.

Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 29 (1972) 241-246

Gotfried, J., Wiesen, J., Raina, R., Nally, J. V., Jr.

Finding the cause of acute kidney injury: which index of fractional excretion is better? *Cleve Clin J Med* 79 (2012) 121-126

Gréhant, N.

Physiologie des reins par le dosage de l'urée dans le sang et dans l'urine. *J Physiol Pathol Gen* 6 (1904) 1-8

Heller, F., Frischmann, S., Grunbaum, M., Zidek, W., Westhoff, T. H.

Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 6 (2011) 2347-2355

Herold, G.

Nephrologie. In: "Innere Medizin", Herold, G., Gerd Herold, Köln, 2012, 587-640.

Ho, E., Fard, A., Maisel, A.

Evolving use of biomarkers for kidney injury in acute care settings. *Curr Opin Crit Care* 16 (2010) 399-407

Hoeft, A., Metzger, H., Pasch, T.

Herzzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen. In: "Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin", Hoeft, A., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008, 1. Auflage, 113-132.

Hofer, C. K., Furrer, L., Matter-Ensner, S., Maloigne, M., Klaghofer, R., Genoni, M., Zollinger, A.

Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth* 94 (2005) 748-755

Huber, W., Rockmann, F.

Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmed* 45 (2008) 337-359

Jansen, J. R., Wesseling, K. H., Settels, J. J., Schreuder, J. J.

Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J* 11 Suppl I (1990) 26-32

Janssens, U.

[Hemodynamic monitoring]. *Internist (Berl)* 41 (2000) 995-1002, 1004-1008, 1010-1008

Kahn, S., Sagel, J., Eales, L., Rabkin, R.

The significance of serum creatinine and the blood urea-serum creatinine ratio in azotaemia. *S Afr Med J* 46 (1972) 1828-1832

Kaplan, A. A., Kohn, O. F.

Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol* 12 (1992) 49-54

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E.

APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13 (1985) 818-829

Lameire, N., Hoste, E.

Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 10 (2004) 468-475

Lameire, N.

The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21 (2005) 197-210

Lameire, N., Van Biesen, W., Vanholder, R.

Acute renal failure. *Lancet* 365 (2005) 417-430

Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., Roth, D.

A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130 (1999) 461-470

Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., Hogg, R. J., Perrone, R. D., Lau, J., Eknoyan, G., National Kidney, F.

National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139 (2003) 137-147

Liano, F., Pascual, J.

Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 50 (1996) 811-818

Mandal, A. K., Baig, M., Koutoubi, Z.

Management of acute renal failure in the elderly. Treatment options. *Drugs Aging* 9 (1996) 226-250

Mehta, R. L., Pascual, M. T., Soroko, S., Savage, B. R., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., Chertow, G. M., Program to Improve Care in Acute Renal, D.

Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 66 (2004) 1613-1621

Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., Levin, A., Acute Kidney Injury, N.

Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11 (2007) R31

Merrill, J. P.

Acute renal failure. *JAMA* 211 (1970) 289-291

Michard, F., Teboul, J. L.

Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121 (2002) 2000-2008

Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C., Teboul, J. L.

Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 124 (2003) 1900-1908

Miller, T. R., Anderson, R. J., Linas, S. L., Henrich, W. L., Berns, A. S., Gabow, P. A., Schrier, R. W.

Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 89 (1978) 47-50

Mundigler, G., Heinze, G., Zehetgruber, M., Gabriel, H., Siostrzonek, P.

Limitations of the transpulmonary indicator dilution method for assessment of preload changes in critically ill patients with reduced left ventricular function. *Crit Care Med* 28 (2000) 2231-2237

Myers, B. D., Miller, D. C., Mehigan, J. T., Olcott, C. O. t., Golbetz, H., Robertson, C. R., Derby, G., Spencer, R., Friedman, S.

Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 73 (1984) 329-341

Nanji, A. J.

Increased fractional excretion of sodium in prerenal azotemia: need for careful interpretation. Clin Chem 27 (1981) 1314-1315

National Kidney, F.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39 (2002) S1-266

Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R., Mc, K. W.

The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. Circulation 4 (1951) 735-746

Ney, L., Reuter, D. A., Dinkel, M., Beese, U., Messner, M., de Rossi, L.

Monitoring. In: "Anästhesiologie", Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004, 423-468.

Nolan, C. R., Anderson, R. J.

Hospital-acquired acute renal failure. J Am Soc Nephrol 9 (1998) 710-718

Pepin, M. N., Bouchard, J., Legault, L., Ethier, J.

Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. Am J Kidney Dis 50 (2007) 566-573

Pru, C., Kjellstrand, C. M.

The FENa test is of no prognostic value in acute renal failure. Nephron 36 (1984) 20-23

PULSION Medical Systems AG

(2008). "PiCCO-Technologie." Retrieved 29.11, 2012, from http://www3.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/PiCCO_Broschuere_D_MP_1810200_R03_270208.pdf.

Reuter, D. A., Felbinger, T. W., Moerstedt, K., Weis, F., Schmidt, C., Kilger, E., Goetz, A. E.

Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 16 (2002) 191-195

Reuter, D. A., Goetz, A. E.

[Measurement of cardiac output]. Anaesthesist 54 (2005) 1135-1151; quiz 1152-1133

Saugel, B., Umgelter, A., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., Huber, W.

Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. Crit Care 14 (2010) R95

Schaefer, R. M. "Management des Akuten Nierenversagens." Retrieved 28.11, 2012, from

http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Standards/Management_des_akuten_Nierenversagens_01.11.pdf.

Schrier, R. W.

Need to intervene in established acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 15 (2004) 2756-2758

Schrier, R. W., Wang, W., Poole, B., Mitra, A.

Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114 (2004) 5-14

Silbernagel, S.

Die Funktion der Niere. In: "Physiologie", Klinker, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagel, S., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 2010, 6. Auflage, 330-383.

Silvester, W., Bellomo, R., Cole, L.

Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29 (2001) 1910-1915

Smith, H. W.

Comparative physiology of the kidney. *J Am Med Assoc* 153 (1953) 1512-1514

Steiner, R. W.

Low fractional excretion of sodium in myoglobinuric acute renal failure. *Arch Intern Med* 142 (1982) 1216-1217

Stevens, P. E., Tamimi, N. A., Al-Hasani, M. K., Mikhail, A. I., Kearney, E., Lapworth, R., Prosser, D. I., Carmichael, P.

Non-specialist management of acute renal failure. *QJM* 94 (2001) 533-540

Thadhani, R., Pascual, M., Bonventre, J. V.

Acute renal failure. *N Engl J Med* 334 (1996) 1448-1460

Trinh-Trang-Tan, M. M., Bankir, L.

Integrated function of urea transporters in the mammalian kidney. *Exp Nephrol* 6 (1998) 471-479

Van Biesen, W., Vanholder, R., Lameire, N.

Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 (2006a) 1314-1319

Van Biesen, W., Vanholder, R., Veys, N., Verbeke, F., Delanghe, J., De Bacquer, D., Lameire, N.

The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2006b) 77-83

Vaz, A. J.

Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. *Arch Intern Med* 143 (1983) 738-739

Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., Thijs, L. G.

The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22 (1996) 707-710

Warner, H. R., Swan, H. J., Connolly, D. C., Tompkins, R. G., Wood, E. H.

Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man. *J Appl Physiol* 5 (1953) 495-507

Wesseling, K. H., de Wit, B., Weber, A. P., T., S. N.

A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv cardiovasc Phys* 5 (1983) 16-52

Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., Schreuder, J. J.

Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* 74 (1993) 2566-2573

Wiesenack, C., Prasser, C., Keyl, C., Rodig, G.

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 (2001) 584-588

Xue, J. L., Daniels, F., Star, R. A., Kimmel, P. L., Eggers, P. W., Molitoris, B. A., Himmelfarb, J., Collins, A. J.

Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 17 (2006) 1135-1142

Yang, L., Humphreys, B. D., Bonventre, J. V.

Pathophysiology of acute kidney injury to chronic kidney disease: maladaptive repair. *Contrib Nephrol* 174 (2011) 149-155

Zarich, S., Fang, L. S., Diamond, J. R.

Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med* 145 (1985) 108-112

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der einzelnen Kompartimente des ITTV	24
Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des PiCCOplus-System-Aufbaus (PULSION 2008) .	29
Abbildung 6.1: Schematische Darstellung der Diagnosen des Gesamtkollektivs	33
Abbildung 6.2: Schematische Darstellung der Entwicklung von Natriumexkretion und Serumkreatinin zwischen der ersten und der vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	35
Abbildung 6.3: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv .	36
Abbildung 6.4: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin zwischen erster und vierter Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	37
Abbildung 6.5: Schematische Darstellung der Entwicklung von GEDVI und Harnstoffexkretion während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	38
Abbildung 6.6: Schematische Darstellung der Entwicklung von GEDVI und Natriumexkretion während der ersten beiden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	39
Abbildung 6.7: Schematische Darstellung des zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten Serumkreatinins.....	42
Abbildung 6.8: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung erfassten fraktionierten Natriumexkretion.....	43
Abbildung 6.9: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Harnstoffexkretion	44
Abbildung 6.10: Schematische Darstellung des Serumkreatinins im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung	46
Abbildung 6.11: Schematische Darstellung der fraktionierten Natriumexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung.....	48
Abbildung 6.12: Schematische Darstellung der fraktionierten Harnstoffexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung.....	50

Abbildung 6.13: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Patientenkollektiv mit ANI	53
Abbildung 6.14: Schematische Darstellung der Entwicklung von Harnstoffexkretion und Serumkreatinin zwischen der ersten und vierten Messung bezogen auf das Patientenkollektiv mit ANI	54
Abbildung 6.15: Schematische Darstellung der Entwicklung von GEDVI und Harnstoffexkretion während den ersten beiden Messungen bezogen auf das Patientenkollektiv mit ANI	55
Abbildung 6.16: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung erfassten GEDVI-Werte	57
Abbildung 6.17: Schematische Darstellung der GEDVI-Werte von der ersten bis zur vierten Messung	58
Abbildung 6.18: Schematische Darstellung des zum Zeitpunkt der ersten Messung erfassten Serumkreatinins bezogen auf das Gesamtkollektiv	60
Abbildung 6.19: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenen fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv	61
Abbildung 6.20: Schematische Darstellung der aus der ersten Messung errechneten fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv	62
Abbildung 6.21: Schematische Darstellung des Serumkreatinins im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv	63
Abbildung 6.22: Schematische Darstellung der fraktionierten Natriumexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv	64
Abbildung 6.23: Schematische Darstellung der fraktionierten Harnstoffexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf das Gesamtkollektiv	65
Abbildung 6.24: Schematische Darstellung des zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten Serumkreatinins bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	66
Abbildung 6.25: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	67

Abbildung 6.26: Schematische Darstellung der zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	68
Abbildung 6.27: Schematische Darstellung des Serumkreatinins im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	69
Abbildung 6.28: Schematische Darstellung der fraktionierten Natriumexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	70
Abbildung 6.29: Schematische Darstellung der fraktionierten Harnstoffexkretion im Verlauf von der ersten bis zur vierten Messung bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	71
Abbildung 6.30: Zusammenhang zwischen den zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenen GEDVI und der fraktionierter Natriumexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	79
Abbildung 6.31: Zusammenhang zwischen den zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenen GEDVI und der fraktionierter Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	80
Abbildung 6.32: Zusammenhang zwischen den bei der ersten Messung erhobenen MAP und der fraktionierter Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv	81
Abbildung 6.33: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv	82
Abbildung 6.34: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf das Gesamtkollektiv	83
Abbildung 6.35: Zusammenhang zwischen dem zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	84
Abbildung 6.36: Zusammenhang zwischen dem zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	85

Abbildung 6.37: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Natriumexkretion bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	86
Abbildung 6.38: Zusammenhang zwischen den aus den beiden ersten Messungen errechneten Differenzen für GEDVI und der fraktionierten Harnstoffexkretion bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	87
Abbildung 6.39: Schematische Darstellung der beiden innerhalb des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Exkretionen in Bezug auf eine im Vorfeld stattgefundenene Diuretikagabe	88
Abbildung 6.40: Schematische Darstellung der beiden innerhalb der Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i> zum Zeitpunkt der ersten Messung ermittelten fraktionierten Exkretionen in Bezug auf eine im Vorfeld stattgefundenene Diuretikagabe	90
Abbildung 8.1: Entscheidungshilfe für die Therapie einer <i>Niereninsuffizienz</i>	115

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 6.1: Tabellarische Darstellung der im Gesamtkollektiv ermittelten Scores	33
Tabelle 6.2: Medikamentengabe innerhalb eines Zeitraums von 24h vor der ersten Messung	34
Tabelle 6.3: Tabellarische Darstellung der drei Gruppen, eingeteilt an Hand ihrer Nierenfunktion	41
Tabelle 6.4: Einteilung der Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i> an Hand der AKIN-Stadieneinteilung	51
Tabelle 6.5: Entwicklung der Nierenfunktion bezogen auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	52
Tabelle 6.6: Tabellarische Darstellung der im Gesamtkollektiv ermittelten Fluss-/Nachlastparameter	56
Tabelle 6.7: Tabellarische Darstellung der im Gesamtkollektiv ermittelten Volumen-/Vorlastparameter.....	56
Tabelle 6.8: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf das Gesamtkollektiv.....	73
Tabelle 6.9: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf das Gesamtkollektiv.....	73
Tabelle 6.10: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf die Gruppe <i>ohne Niereninsuffizienz</i>	76
Tabelle 6.11: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	76
Tabelle 6.12: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Natriumexkretion in Bezug auf die Gruppe mit <i>chronischer Niereninsuffizienz</i>	76
Tabelle 6.13: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf die Gruppe <i>ohne Niereninsuffizienz</i>	77
Tabelle 6.14: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf die Gruppe mit <i>akuter Niereninsuffizienz</i>	77
Tabelle 6.15: Kreuztabelle GEDVI vs. fraktionierte Harnstoffexkretion in Bezug auf die Gruppe mit <i>chronischer Niereninsuffizienz</i>	77