

Technische Universität München

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

Neutrophile Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) und Hämodynamik – Zusammenhänge und prognostische Eignung bei Patienten der internistischen Intensivstation

Jeremias Johannes Rauch

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 23.10.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	10
1 Einleitung	13
1.1 Akutes Nierenversagen – Definition	13
1.2 Ursachen des akuten Nierenversagens	13
1.2.1 Postrenales akutes Nierenversagen.....	14
1.2.2 Intrinsisches akutes Nierenversagen.....	14
1.2.3 Prärenales akutes Nierenversagen	14
1.3 Diagnostik des akuten Nierenversagens und bisher etablierte Nierenparameter	15
1.3.1 Kreatinin	16
1.3.2 Harnstoff.....	17
1.3.3 Weitere etablierte Nierenmarker	18
1.3.4 Bedarf an neuen Biomarkern des ANV	18
1.4 NGAL - ein aufstrebender Biomarker	20
1.4.1 Physiologische Funktion von NGAL	20
1.4.2 Entdeckung von NGAL als Biomarker	23
1.4.3 NGAL als Biomarker unter verschiedenen Bedingungen	24
1.4.4 NGAL im Serum und im Urin - Unterschiede	28
1.5 Erfassung hämodynamischer Parameter bei kritisch erkrankten Patienten.	29
1.5.1 Prinzip der Transpulmonalen Thermodilutionsmethode	29
1.5.2 Mittels Pulskonturanalyse erfassbare Parameter	35
1.6 Prognose-Scores: SOFA und APACHE II	35
2 Ziele der Studie	36
3 Material und Methoden	37
3.1 Studienablauf und Datenerfassung	37
3.1.1 Einschlusskriterien.....	37
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	37
3.1.3 Datenerhebung.....	37
3.1.4 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission	43
3.1.5 Statistische Auswertung	43
4 Ergebnisse	45
4.1 Patientencharakteristika.....	46
4.2 Deskriptive Analyse	48

4.2.1	Hämodynamische Parameter	48
4.2.2	Laborparameter.....	52
4.3	Korrelationen zwischen NGAL und weiteren erhobenen Parametern	56
4.3.1	Korrelationen zwischen NGAL und Hämodynamikparametern .	57
4.3.2	Korrelationen zwischen NGAL und Laborparametern.....	58
4.3.3	Vergleiche verschiedener Untergruppen hinsichtlich der Verteilung der Werte für Urin-NGAL.....	62
4.4	Mortalität und Bedarf an RRT.....	76
4.4.1	Einmalig erhobene Parameter in Bezug auf Mortalität und RRT	77
4.4.2	Hämodynamikparameter und Mortalität	78
4.4.3	Hämodynamikparameter und RRT.....	87
4.4.4	Laborparameter und ICU-Mortalität	96
4.4.5	Laborparameter und RRT	105
4.5	ROC-Analysen	113
4.5.1	ROC-Analysen: APACHE II Score und SOFA Score	113
4.5.2	ROC-Analysen: Vergleich von NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff	115
4.5.3	ROC-Analyse: Betrachtung von Patienten mit Datenerhebung zu allen Messzeitpunkten – Vergleich der prädiktiven Güte von NGAL zu verschiedenen Zeitpunkten	121
4.5.4	ROC-Analyse: Weitere Laborparameter und berechnete Parameter bei Aufnahme auf die ICU	124
4.5.5	ROC-Analysen: Hämodynamik-Parameter	128
5	Diskussion.....	132
5.1	Korrelationen zwischen NGAL und weiteren erhobenen Parametern ..	132
5.1.1	Korrelationen zwischen NGAL und Hämodynamikparametern	132
5.1.2	Korrelationen zwischen NGAL und Laborparametern.....	134
5.2	NGAL in verschiedenen Untergruppen des Studienkollektivs	136
5.3	Prädiktion der Mortalität und des RRT-Bedarfs	138
5.3.1	Laborparameter.....	138
5.3.2	Hämodynamik-Parameter	141
5.4	Limitationen der Studie	144
5.5	Stärken der Studie und Ausblick	145
6	Zusammenfassung	147
7	Literaturverzeichnis	149
8	Danksagung.....	161

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A, Aa	Arteria, Arteriae
AD _{dia}	Diastolischer arterieller Blutdruck
AD _{sys}	Systolischer arterieller Blutdruck
AKI	Acute Kidney Injury
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATN	Akute tubuläre Nekrose
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
dP/dT _{max}	Index der linksventrikulären Kontraktilität
DSt	Downslope Time
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EVLW / EVLWI	Extravaskuläres Lungenwasser / Extravaskulärer Lungenwasserindex
FE _{Krea}	Fraktionelle Kreatininexkretion
FE _{Na}	Fraktionelle Natriumexkretion
FE _{Urea}	Fraktionelle Harnstoffexkretion
GEDV / GEDVI	Globalenddiastolisches Volumen / Globalenddiastolischer Volumenindex
GEF	Global Ejection Fraction
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF / HR	Herzfrequenz / Heart Rate
HI	Herzindex
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HZV	Herzzeitvolumen
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IQR	Interquartile Range (Interquartilbereich)
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
MAD / MAP	Mittlerer Arterieller Druck / Mean Arterial Pressure
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MTt	Mean Transit Time
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NGAL	Neutrophile Gelatinase-associated Lipocalin
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PAK	Pulmonalarterieller Katheter

Abkürzung	Bedeutung
PAWP	Pulmonary Wedge Pressure (Pulmonalarterieller Verschlussdruck)
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PKD	Polycystic Kidney Disease (Polyzystische Nierenerkrankung)
P_{Krea}	Plasma-Kreatinin
P_{Na}	Plasma-Natrium
PPV	Pulse Pressure Variation (Pulsdruck-Variation)
PTV	Pulmonales Thermovolumen
P_{Urea}	Plasma-Harnstoff
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRT	Renal Replacement Therapy (Nierenersatztherapie)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SV / SVI	Schlagvolumen / Schlagvolumenindex
SVR / SVRI	Systemic Vascular Resistance / Systemic Vascular Resistance Index
SVV	Schlagvolumen-Variation
T	Temperatur
$t_1 - t_4$	Messzeitpunkt 1 – Messzeitpunkt 4
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
U_{Krea}	Urin-Kreatinin
U_{Na}	Urin-Natrium
U_{Urea}	Urin-Harnstoff
V	Volumen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vgl.	Vergleiche
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Formel zur Berechnung des ITTV.....	32
Abbildung 2: Formel zur Berechnung des PTV.	32
Abbildung 3: Formel zur Berechnung des GEDV.....	32
Abbildung 4: Formel zur Berechnung des EVLW.	33
Abbildung 5: Formel zur Abschätzung des EVLW bei der Mono-Indikator-technik.	33
Abbildung 6: Formel zur Berechnung des PVPI.	34
Abbildung 7: Formel zur Berechnung des SVR.....	34
Abbildung 8: Schematischer Aufbau des PiCCO-Systems. Abbildung von Pulsion Medical Systems SE.....	40
Abbildung 9: PiCCO-2-Monitor. Abbildung von Pulsion Medical Systems SE.....	41
Abbildung 10: PiCCO-Daten-Protokoll der ICU 2/11, II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.....	42
Abbildung 11: Überblick über durchgeführte Messungen.	46
Abbildung 12: Boxplot-Diagramm: Darstellung Werte für Urin-NGAL zu den einzelnen Messzeitpunkten unter Einbeziehung aller erhobenen Daten.	53
Abbildung 13: Formeln zur Berechnung von FE_{Na} und FE_{Urea}	56
Abbildung 14: Streudiagramm: Zusammenhang von Urin-NGAL und Serum-Kreatinin bei ICU-Aufnahme.....	59
Abbildung 15: Streudiagramm: Zusammenhang von Urin-NGAL und Serum-Kreatinin. Abbildung aller erhobenen Messwerte.....	60
Abbildung 16: Säulendiagramm: Mediane von NGAL nach Diagnosen bei Aufnahmen auf die ICU.....	65

Abbildung 17: Boxplots: Verteilung von NGAL nach Diagnosen bei Aufnahme auf die ICU.	65
Abbildung 18: Säulendiagramm: Mediane von NGAL nach Diagnosen – alle Messungen....	66
Abbildung 19: Boxplots: Verteilung von NGAL nach Diagnosen – alle Messungen.....	66
Abbildung 20: Boxplots: Vergleich der Werte von Urin-NGAL zwischen Patienten mit Pankreatitis und Patienten mit anderen Hauptdiagnosen bei Erstmessung (t_1) und unter Berücksichtigung aller Messungen.	69
Abbildung 21: Boxplots: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin zwischen Patienten mit Pankreatitis und Patienten mit anderen Hauptdiagnosen bei Erstmessung (t_1) und unter Berücksichtigung aller Messungen.	70
Abbildung 22: Boxplots: Vergleich der Werte von Urin-NGAL nach GEDVI zu den einzelnen Messzeitpunkten.....	73
Abbildung 23: Säulendiagramm: Vergleich der Mediane von Urin-NGAL (t_1) nach GEDVI bei Erstmessung und unter Berücksichtigung aller Messungen.....	73
Abbildung 24: Boxplots: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin nach GEDVI zu den einzelnen Messzeitpunkten.	75
Abbildung 25: Boxplots: Vergleich der Höhe des ZVD nach ICU-Mortalität.....	81
Abbildung 26: Boxplots: Vergleich der Höhe des AD_{dia} nach ICU-Mortalität	81
Abbildung 27: Boxplots: Vergleich der Höhe des MAP nach ICU-Mortalität.....	82
Abbildung 28: Boxplots: Vergleich der Höhe des EVLWI nach ICU-Mortalität.	85
Abbildung 29: Boxplots: Vergleich der Höhe des PVPI nach ICU-Mortalität	85
Abbildung 30: Boxplots: Vergleich der Höhe des HI nach ICU-Mortalität.....	86
Abbildung 31: Boxplots: Vergleich der Höhe des PVPI nach ICU-Mortalität.	86
Abbildung 32: Boxplots: Vergleich der Höhe des ZVD nach RRT-Bedarf.....	89

Abbildung 33: Boxplots: Vergleich der Höhe des AD_{dia} nach RRT-Bedarf.	90
Abbildung 34: Boxplots: Vergleich der Höhe des MAP nach RRT-Bedarf.	90
Abbildung 35: Boxplots: Höhe des EVLWI nach RRT-Bedarf.....	94
Abbildung 36: Boxplots: Höhe des PVPI nach RRT-Bedarf.	94
Abbildung 37: Boxplots: Höhe des HI nach RRT-Bedarf.	95
Abbildung 38: Boxplots: Höhe des SVRI nach RRT-Bedarf.	95
Abbildung 39: Boxplots: Vergleich der Höhe von Urin-NGAL nach ICU-Mortalität.....	99
Abbildung 40: Säulendiagramm: Vergleich der Mediane von Urin-NGAL nach ICU-Mortalität.....	99
Abbildung 41: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Kreatinin nach ICU-Mortalität. ..	100
Abbildung 42: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Harnstoff nach ICU-Mortalität ...	100
Abbildung 43: Boxplots: Vergleich von Urin-Harnstoff nach ICU-Mortalität.	102
Abbildung 44: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Na} nach ICU-Mortalität.....	104
Abbildung 45: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Urea} nach ICU-Mortalität.	104
Abbildung 46: Boxplots: Vergleich der Höhe von Urin-NGAL nach RRT-Bedarf.....	108
Abbildung 47: Säulendiagramm: Vergleich der Mediane von Urin-NGAL nach RRT-Bedarf	108
Abbildung 48: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Kreatinin nach RRT-Bedarf.	109
Abbildung 49: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Harnstoff nach RRT-Bedarf.	109
Abbildung 50: Boxplots: Vergleich der Höhe von Urin-Harnstoff nach RRT-Bedarf.	111
Abbildung 51: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Urea} nach RRT-Bedarf.	112

Abbildung 52: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Na} nach RRT-Bedarf.	113
Abbildung 53: ROC-Analyse von APACHE II Score und SOFA Score bei Aufnahme auf die ICU: Prädiktion der ICU-Mortalität.....	114
Abbildung 54: ROC-Analyse von APACHE II Score und SOFA Score bei Aufnahme auf die ICU: Prädiktion des RRT-Bedarfs	115
Abbildung 55: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion der ICU-Mortalität	116
Abbildung 56: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 12h nach Erstmessung (Messung t_2): Prädiktion der ICU-Mortalität	117
Abbildung 57: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 24h nach Erstmessung (Messung t_3): Prädiktion der ICU-Mortalität	117
Abbildung 58: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 48h nach Erstmessung (Messung t_4): Prädiktion der ICU-Mortalität	118
Abbildung 59: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs	119
Abbildung 60: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 12h nach Erstmessung (Messung t_2): Prädiktion des RRT-Bedarfs	119
Abbildung 61: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 24h nach Erstmessung (Messung t_3): Prädiktion des RRT-Bedarfs	120
Abbildung 62: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 48h nach Erstmessung (Messung t_4): Prädiktion des RRT-Bedarfs	120
Abbildung 63: ROC-Analyse von Urin-NGAL zu den verschiedenen Messzeitpunkten – nur Patienten mit vier erfolgten Messungen: Prädiktion der ICU-Mortalität.....	122
Abbildung 64: ROC-Analyse von APACHE II Score und SOFA Score (erhoben bei ICU-Aufnahme) – nur Patienten mit vier erfolgten Messungen: Prädiktion der ICU-Mortalität ..	123

Abbildung 65: ROC-Analyse von Urin-NGAL zu den verschiedenen Messzeitpunkten – nur Patienten mit vier erfolgten Messungen: Prädiktion des RRT-Bedarfs.....	124
Abbildung 66: ROC-Analyse der NGAL/Kreatinin-Ratio und FE_{Na} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion der ICU-Mortalität	125
Abbildung 67: ROC-Analyse von Urin-Harnstoff und FE_{Urea} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion der ICU-Mortalität. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test).....	126
Abbildung 68: ROC-Analyse der NGAL/Kreatinin-Ratio und FE_{Na} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs	127
Abbildung 69: ROC-Analyse von Urin-Harnstoff und FE_{Urea} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test)	127
Abbildung 70: ROC-Analyse von AD_{dia} , MAP und SVRI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion der ICU-Mortalität.	129
Abbildung 71: ROC-Analyse von ZVD, EVLWI und PVPI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion der ICU-Mortalität. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test).....	129
Abbildung 72: : ROC-Analyse von AD_{dia} , MAP und SVRI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs.	130
Abbildung 73: ROC-Analyse von ZVD, EVLWI und PVPI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test)	131

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften eines idealen Biomarkers des ANV. Modifiziert nach S. S. Soni et al., 2010.	19
Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Daten.	38
Tabelle 3: Patientencharakteristika.....	47
Tabelle 4: Mortalität und Bedarf an Nierenersatzverfahren.	48
Tabelle 5: Verweildauer auf der Intensivstation.	48
Tabelle 6: Übersicht nominale Hämodynamikdaten.	49
Tabelle 7: Übersicht Hämodynamikparameter.	50
Tabelle 8: Übersicht der Werte für NGAL im Urin. Angabe der Werte für NGAL im Urin in ng/ml.....	53
Tabelle 9: Übersicht der Serum-Parameter.....	54
Tabelle 10: Übersicht der Urin-Laborparameter.	55
Tabelle 11: Übersicht der Werte für NGAL/Kreatinin-Ratio, fraktionelle Natriumexkretion und fraktionelle Harnstoffexkretion.	56
Tabelle 12: Korrelationen zwischen NGAL und den Parametern ZVD, GEDVI, EVLWI und PVPI mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman.	58
Tabelle 13: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman: Zusammenhänge zwischen NGAL und Serum-Laborparametern.....	61
Tabelle 14: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman: Zusammenhänge zwischen NGAL und errechneten Parametern	62
Tabelle 15: Verteilung der Werte für Urin-NGAL nach Geschlecht.	63

Tabelle 16: Verteilung der Werte für Urin-NGAL nach dem Merkmal Vasopressor vs. kein Vasopressor zum Zeitpunkt der Abnahme. Angaben von Mittelwert, Standardabweichung und Median für Urin-NGAL in ng/ml.....	63
Tabelle 17: Verteilung der Werte von Urin-NGAL nach Diagnosen.....	67
Tabelle 18: Vergleich der Werte von Urin-NGAL bei Patienten mit und ohne Pankreatitis....	69
Tabelle 19: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin bei Patienten mit und ohne Pankreatitis.	70
Tabelle 20: Vergleich der Werte von Urin-NGAL bei Patienten mit und ohne Sepsis.....	71
Tabelle 21: Vergleich der Werte von Urin-NGAL nach GEDVI.....	72
Tabelle 22: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin nach GEDVI	74
Tabelle 23: Vergleich der Werte von FE_{Na} und FE_{Urea} nach GEDVI.....	76
Tabelle 24: Vergleich von Alter, APACHE II Score und SOFA Score nach Mortalität	77
Tabelle 25: Vergleich von Alter, APACHE II Score und SOFA Score nach RRT-Bedarf	77
Tabelle 26: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Hämodynamikparametern hinsichtlich der ICU-Mortalität.....	78
Tabelle 27: Vergleich der unabhängig vom PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich der ICU-Mortalität	80
Tabelle 28: Vergleich der mittels PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich der ICU-Mortalität.....	82
Tabelle 29: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Hämodynamikparametern hinsichtlich des RRT-Bedarfs.....	87
Tabelle 30: Vergleich der unabhängig vom PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs	88

Tabelle 31: Vergleich der mittels PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs	91
Tabelle 32: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Laborparametern hinsichtlich der ICU-Mortalität.....	96
Tabelle 33: Vergleich der Serumparameter und Urin-NGAL hinsichtlich der ICU-Mortalität	97
Tabelle 34: Vergleich der Urinparameter hinsichtlich der ICU-Mortalität	101
Tabelle 35: Vergleich der berechneten Parameter hinsichtlich der ICU-Mortalität	102
Tabelle 36: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Laborparametern hinsichtlich des RRT-Bedarfs	105
Tabelle 37: Vergleiche der Serumparameter und von Urin-NGAL hinsichtlich des RRT-Bedarfs	106
Tabelle 38: Vergleiche der Urinparameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs.....	110
Tabelle 39: Vergleiche der berechneten Parameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs	111
Tabelle 40: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff - Überblick.....	121

1 Einleitung

1.1 Akutes Nierenversagen – Definition

Das akute Nierenversagen (ANV) ist traditionell charakterisiert durch eine Stunden bis Tage dauernde Abnahme der Nierenfunktion, die zur Retention von Harnstoff und anderer stickstoffhaltiger Substanzen sowie zu einer Dysregulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes führt.

Nachdem es lange Zeit keine einheitlichen Kriterien zur Diagnose des ANV gab, wurden von der Acute Dialysis Quality Initiative zur einheitlichen Definition die RIFLE-Kriterien (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage Kidney Disease) entwickelt. Das ANV wurde hier definiert als Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 50\%$ ausgehend vom Baseline-Wert oder eine Reduktion der Urinausscheidung im Sinne einer Oligurie $\leq 0,5$ ml/kgKG/h für mehr als 6 Stunden (Bellomo, Ronco, Kellum, Mehta, & Palevsky, 2004). Diese Definition für das ANV und die vorgeschlagenen Abstufungen konnten in verschiedenen Studien validiert werden. Es wurde bestätigt, dass eine schlechtere Einteilung in der RIFLE-Klassifikation mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Ricci, Cruz, & Ronco, 2008). Die RIFLE-Kriterien wurden vom Acute Kidney Injury Network weiterentwickelt. Das ANV definiert sich demnach als rascher Anstieg (≤ 48 h) des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl oder $\geq 50\%$ oder Oligurie $\leq 0,5$ ml/kg/KG/h für mehr als 6 Stunden. Sind keine Vorwerte für Serum-Kreatinin bekannt gilt ein Wert $\geq 1,2$ mg/dl als ANV (Mehta et al., 2007).

In der englischen Literatur wird zur Beschreibung des Kontinuums dieser pathologischen Bedingungen inzwischen der Begriff "Acute Kidney Injury" (AKI) verwendet.

1.2 Ursachen des akuten Nierenversagens

Für eine kausale Therapie des ANV ist neben einer möglichst frühzeitigen Erkennung des ANV die Kenntnis der Genese von ausschlaggebender Bedeutung. Die Ursachen des ANV können in drei große Gruppen eingeteilt werden: das postrenale, das intrinsische und das prärenale akute Nierenversagen.

1.2.1 Postrenales akutes Nierenversagen

Das postrenale ANV wird durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege bedingt. Als Ursachen einer solchen Obstruktion kommen unter anderem angeborene Missbildungen, erworbene Abflusshindernisse wie im Rahmen einer Urolithiasis, stenosierende Tumoren und iatrogen verursachte Abflussstörungen in Frage. Das postrenale ANV lässt sich meist mit sonographischen und radiologischen Methoden diagnostizieren.

1.2.2 Intrinsisches akutes Nierenversagen

Das intrinsische ANV lässt sich einteilen nach dem Ort, an dem die primäre Schädigung stattfindet: den Tubuli, dem Interstitium, dem Gefäßsystem oder den Glomeruli. Die häufigste Ursache ist dabei die akute Tubulusnekrose (ATN). Die ATN kann wiederum über verschiedene Mechanismen verursacht werden: ischämisch, toxisch oder durch ein tubuläres Flusshindernis. Am häufigsten ist hier wiederum eine ischämische Genese, beispielsweise durch eine Embolie oder im Rahmen einer Vaskulitis. Pathophysiologisch kommt es durch eine verringerte Nierenperfusion und eine gestörte Gefäßautoregulation der Nieren zu einem Sauerstoffmangel, der zu Tubulusnekrosen führt. Durch die sich von der Basalmembran der Tubuli ablösenden Epithelien kommt es zu einer Obstruktion der Tubuli.

Zu den toxischen Ursachen einer ATN gehört ein weites Spektrum tubulotoxischer Substanzen wie nephrotoxische Medikamente, Kontrastmittel oder Schwermetalle, aber auch anderer pathologischer Prozesse wie Sepsis oder das hepatorenale Syndrom, die mit der Bildung nephrotoxischer Substanzen einhergehen.

Weitere wichtige Ursachen des intrinsischen ANV sind die allergisch oder parainfektios ausgelöste akute interstitielle Nephritis sowie mikrovaskuläre Veränderungen wie die Rapid-progressive Glomerulonephritis, IgA-Nephritis oder das Hämolytisch-urämische Syndrom.

1.2.3 Prärenales akutes Nierenversagen

Das prärenale ANV ist vermutlich die häufigste Ursache des ANV. Durch eine verminderte Perfusion kommt es zum Funktionsverlust der Nieren. Ursächlich ist häufig ein direkter Volumenmangel, der durch Erbrechen, Diarrhoe, geringe Flüssigkeitsaufnahme, Fieber oder den Einsatz von Diuretika verursacht sein kann. Ebenso kann die verminderte renale Perfusion durch einen relativen Volumenmangel bedingt sein.

Hierzu kann es in erster Linie durch ein vermindertes Herz-Zeit-Volumen bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Sepsis, Leberzirrhose oder beim nephrotischen Syndrom kommen. Bei Patienten mit bereits verminderter renaler Perfusion können auch Medikamente wie NSAR auslösend sein. Trotz klinischer Zeichen der Überwässerung wie Ödeme und Anasarka kommt es dabei zu einer Verminderung des effektiven zentralen Blutvolumens mit Kontraktion des Intravasalraums.

Pathophysiologisch führen die Verminderung des effektiven Blutvolumens und die Verminderung der renalen Perfusion zu einer reaktiven Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des sympathischen Nervensystems. Die Folge sind eine erhöhte Natrium- und Wasserrückresorption im proximalen und distalen Tubulus. Durch den Volumenmangel kommt es zudem zur Freisetzung von ADH, das zu einer erhöhten Wasserrückresorption in distalen Nephronabschnitten führt. Als Folge dieser hormonellen Mechanismen ist der Urin bei betroffenen Patienten typischerweise durch niedriges Volumen, niedrige Werte für Natrium, aber hohe Werte für Kreatinin und Harnstoff sowie eine hohe Urin-Osmolarität gekennzeichnet.

Wird die zugrunde liegende Ursache – die relative Hypovolämie – richtig erkannt und behoben, ist das prärenale ANV meist schnell reversibel. Geschieht dies nicht, kann es in der Folge zur ischämischen tubulären Nekrose kommen (Thadhani, Pascual, & Bonventre, 1996).

1.3 Diagnostik des akuten Nierenversagens und bisher etablierte Nierenparameter

Das akute Nierenversagen stellt ein wichtiges Problem im Gesundheitswesen mit großem Einfluss auf Morbidität, Mortalität und auch die Behandlungskosten dar. Etwa 5% aller hospitalisierten Patienten entwickeln ein ANV. Noch deutlich häufiger ist es bei der Patientenpopulation auf Intensivstationen zu beobachten: hier sind 30 – 50% der Patienten betroffen. 5 – 6% der auf der Intensivstation behandelten Patienten benötigten eine Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapy, RRT) (Uchino et al., 2005). Es ist bekannt, dass bereits geringe Erhöhungen des Serum-Kreatinin-Levels mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (Lassnigg et al., 2004). Kommt es bei Intensivpatienten zu einer Dialysepflichtigkeit erhöht sich das Risiko zusätzlich während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben. Dabei kann die erhöhte Mortalität nicht allein durch einen allgemein schwerwiegenderen Krankheitsgrad erklärt werden; das ANV stellt einen spezifischen und

unabhängigen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome dar (Metnitz et al., 2002). Desweiteren ist das ANV mit einer längeren stationären Behandlungsdauer sowie höheren Behandlungskosten assoziiert (Chertow, Burdick, Honour, Bonventre, & Bates, 2005).

Betrachtet man die Entwicklung der Prävalenz des ANV, lässt sich über die Jahre ein deutlicher Anstieg erkennen. Zugleich bleibt die Mortalität weitgehend unverändert und mit ca. 50% weiterhin sehr hoch (Ympa, Sakr, Reinhart, & Vincent, 2005). Hierfür werden verschiedene Gründe verantwortlich gemacht. So kam es zu Veränderungen des betroffenen Patientengutes: Im Vergleich zu früheren Jahren sind die Patienten im Durchschnitt älter, leiden häufiger an multiplen Komorbiditäten und sind häufiger von einem mit dem ANV einhergehenden Versagen weiterer Organe betroffen (Bellomo, 2006). Außerdem fehlte – wie bereits beschrieben – lange Zeit eine einheitliche Definition des ANV. Ein weiterer wichtiger Punkt liegt aber auch in den Schwächen und Einschränkungen der bisher etablierten Biomarkern des ANV, allen voran des Kreatinins (Sachin S. Soni, Pophale, & Ronco, 2011).

1.3.1 Kreatinin

Kreatinin wird mit einer weitgehend konstanten Rate in das Blutserum abgegeben, in den Glomeruli frei filtriert und in der Niere weder rückresorbiert noch metabolisiert. Die Abschätzung über die Kreatinin-Clearance ist die gebräuchlichste Methode zur Abschätzung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR). Kreatinin-Spiegel im Serum zeigen eine inverse Korrelation mit der GFR: ein Anstieg des Serum-Kreatinins spiegelt unter den meisten Umständen einen gleichzeitigen Rückgang der GFR wider und ist somit ein Hinweis auf eine Einschränkung der Nierenfunktion (Stevens & Levey, 2005).

Allerdings weist Serum-Kreatinin als Marker der Nierenfunktion mehrere bedeutende Schwächen auf. Die Produktion von Kreatinin und die Freisetzung in das Serum können in sehr verschiedenem Ausmaß erfolgen. So variieren die Baseline-Spiegel von Serum-Kreatinin mit Alter, Geschlecht, Unterschieden in der Ernährung sowie der Muskelmasse. Auch bestimmte pathologische Zustände wie etwa die Rhabdomyolyse können zu einer Veränderung des Serum-Kreatinin-Spiegels führen, ohne dass diese direkt auf eine Veränderung der GFR zurückzuführen ist (Bagshaw & Gibney, 2008). Zudem werden 10 – 40% des ausgeschiedenen Kreatinins aktiv über die proximalen Tubuli in den Urin sezerniert. Dieser Effekt kann besonders im Anfangsstadium von Nierenerkrankungen einen Anstieg des Serum-Kreatinins verhindern. Außerdem ist von einigen Medikamenten wie beispielsweise

Trimethoprim oder Cimetidin bekannt, dass sie die Kreatininsekretion vermindern und so zu einem transienten und reversiblen Anstieg des Serum-Kreatininspiegels führen können.

Auch die Genauigkeit der Messungen von Serum-Kreatinins kann je nach angewandter Methode durch verschiedene Faktoren wie bestimmte Medikamente oder das bei diabetischer Ketoazidose im Blut befindliche Azetoazetat beeinträchtigt werden.

Serum-Kreatinin-Spiegel geben die Änderungen der GFR nicht in Echtzeit wieder, die bei einem raschen Rückgang der Nierenfunktion oder beim ANV auftreten. Kreatinin benötigt einige Zeit – bis zu 24 Stunden – um im Serum in solchem Ausmaß zu akkumulieren, dass eine abnorme Erhöhung erkannt werden kann. Zusammen mit der Tatsache, dass abnorm erhöhte Serum-Kreatininspiegel erst bei einem Verlust von mehr als 50% der GFR auftreten, führt dies dazu, dass gerade bei akut auftretenden Einschränkungen der Nierenfunktion wertvolle Zeit bis zur Diagnosestellung verloren geht und ein kritisches Zeitfenster für wirksame therapeutische Interventionen verpasst wird (Sachin S. Soni et al., 2011).

1.3.2 Harnstoff

Ähnlich wie bei Serum-Kreatinin korreliert der Harnstoffspiegel nonlinear und invers mit der GFR. Dennoch ist die Abschätzung der GFR mit Hilfe des Harnstoffspiegels problematisch, da die körpereigene Produktion und die renale Clearance durch zahlreiche extrarenale Faktoren unabhängig von der GFR beeinflusst werden. So ist die Rate der Harnstoffproduktion nicht konstant. Der Harnstoff-Spiegel wird von hoher Protein-Aufnahme, schweren Erkrankungen, gastrointestinalen Blutungen, chronischen Schädigungen der Leber sowie von häufig angewandten medikamentösen Therapie wie der Gabe von Corticosteroiden und Tetrazyklinen beeinflusst.

Auch die renale Harnstoff-Clearance unterliegt Schwankungen. Ca. 40 – 50% des filtrierten Harnstoffs werden passiv im proximalen und distalen Tubulus rückresorbiert. Außerdem kommt es bei vermindertem effektivem Zirkulationsvolumen in den Zellen des proximalen Tubulus zu einer gesteigerten Rückresorption von Natrium und Wasser, wodurch zugleich auch die Rückresorption von Harnstoff gesteigert wird. So kann es zu einer Erhöhung der Harnstoff-Konzentration im Serum kommen, ohne dass dem eine Verringerung der GFR zugrunde liegt.

Desweiteren benötigt es – wie bei Kreatinin – nach einem akuten Abfall der GFR einige Zeit, bis genug Harnstoff akkumuliert ist und ein Anstieg in der Serumkonzentration erkannt werden kann (Bagshaw & Gibney, 2008).

1.3.3 Weitere etablierte Nierenmarker

Die Messung der Urinausscheidung erfolgt bei den meisten Patienten auf der Intensivstation über einen Blasenkatheter. Veränderungen des ausgeschiedenen Volumens könnten einen sensitiven Indikator für Veränderungen der renalen Hämodynamik darstellen (Bonassi, Neri, & Puntoni, 2001). Allerdings tritt bei vielen Patienten mit ANV keine Oligurie auf und auch umgekehrt entwickeln viele Patienten mit Oligurie kein ANV. Häufig eingesetzte Medikamente wie Diuretika und Vasopressoren stellen zusätzliche Störfaktoren dar (Sachin S. Soni et al., 2011).

Auch die fraktionelle Natriumexkretion (FE_{Na}) sowie die fraktionelle Harnstoffexkretion (FE_{Urea}) wurden in der Vergangenheit als Surrogat-Marker der Funktion der Nierentubulus-Zellen beschrieben und zur Detektion und Klassifikation des frühen ANV herangezogen. Aufgrund der physiologischen Beobachtung, dass filtriertes Natrium im Rahmen des prärenalen ANVs bei noch weitgehend intakter Tubulusfunktion in großem Ausmaß rückresorbiert wird, wird angenommen, dass in diesem Fall die $FE_{Na} < 1\%$ beträgt. Eine $FE_{Na} > 1\%$ spricht demnach für eine Schädigung der Tubuli wie im Falle einer ATN. Allerdings ist der tatsächliche Nutzen in der Klinik für die Diagnose und Klassifikation des ANV bei Patienten auf der Intensivstation bisher fraglich geblieben. Bisherige Studien wurden meist mit nur geringen Fallzahlen durchgeführt und kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen (Bagshaw, Langenberg, & Bellomo, 2006).

1.3.4 Bedarf an neuen Biomarkern des ANV

Das Fehlen eines verlässlichen "frühen" Biomarkers zur Diagnostik des ANV wird als eines der Hauptprobleme für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien und präventiver Maßnahmen für das ANV angesehen (Devarajan, 2010b). Wie bei jeder zellulären Schädigung beginnt die Schädigung auch im Falle des ANV damit, dass Veränderungen auf molekularer Ebene ausgelöst werden, durch die im Verlauf eine Zellschädigung entsteht. Die betroffenen Zellen beginnen biochemische Marker der Schädigung zu bilden, im Anschluss entwickelt sich schließlich das klinische Syndrom. Die Entdeckung eines solchen "frühen" Biomarkers

könnte also die Möglichkeit bieten, schon in einer sehr frühen Phase des klinischen Syndroms zu intervenieren und so eventuell einer weiteren Schädigung vorbeugen (S. S. Soni, Ronco, Katz, & Cruz, 2009). Die Anforderungen an einen idealen Marker sind in der folgenden Tabelle beschrieben:

Tabelle 1: Eigenschaften eines idealen Biomarkers des ANV. Modifiziert nach S. S. Soni et al., 2010.

1	Nichtinvasiv
2	Einfach nachzuweisen in leicht gewinnbaren Proben wie Serum oder Urin
3	Hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose des ANV
4	Schnelle und verlässliche Messbarkeit
5	Geeignet für einen frühen Nachweis
6	Bietet Informationen über die Ätiologie, die Art und Dauer der Schädigung
7	Direkter Marker der Schädigung
8	Prädiktor des Schweregrades und der Reversibilität des ANV
9	Hilfreich zur Beurteilung des Verlaufs und des Ansprechens auf Interventionen
10	Nicht von anderen biologischen Variablen beeinflusst
11	Kostengünstig

In experimentellen Studien mit Tiermodellen wurden verschiedene vielversprechende Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung des ANV in einer frühen Phase und prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der Ausbildung eines ANV beschrieben.

Welche Auswirkungen die Etablierung eines neuen Biomarkers haben kann, lässt sich am Beispiel der Troponine zur Diagnose des Myokardinfarkts erkennen. Infolge einer früheren und sicheren Diagnosestellung ist es hier gelungen durch die Ermöglichung frühzeitiger Interventionen die Mortalitätsrate deutlich zu senken (Devarajan, 2010b). Ein entsprechender Marker des akuten Nierenversagens könnte NGAL sein.

1.4 NGAL - ein aufstrebender Biomarker

1.4.1 Physiologische Funktion von NGAL

Neutrophile Gelatinase-associated Lipocalin ist ein Protein aus der Familie der Lipocaline. In der Literatur werden auch die Bezeichnungen NGAL, Liopcalin 2, Siderocalin oder 24p3. Die gemeinsame Struktur der Lipocaline besteht aus einer β -Fasstruktur, die sich aus acht β -Faltblättern zusammensetzt und in ihrer Mitte eine Art Kelch (gr. Calyx) bildet. Zu den charakteristischen Eigenschaften der Lipocaline gehört die Fähigkeit in diesem Kelch kleine lipophile Substanzen zu binden (Flower, North, & Sansom, 2000). NGAL wurde erstmals 1993 beschrieben. Es wurde aus den sekundären Granula aktivierter neutrophiler Granulozyten isoliert und identifiziert als aus 178 Aminosäuren bestehendes kovalent an Gelatinase gebundenes Protein mit einem Molekulargewicht von 25 kDa (Kjeldsen, Johnsen, Sengelov, & Borregaard, 1993).

NGAL wird in geringem Ausmaß in verschiedensten menschlichen Geweben mit kernhaltigen Zellen exprimiert. Spezifische Expression von NGAL konnte in Niere, Knochenmark, Trachea, Lunge, Magen, Kolon, Speicheldrüse, Prostata und Uterus nachgewiesen werden (Cowland & Borregaard, 1997). Das für das NGAL-Protein codierende Gen konnte an einer einzigen Position auf dem menschlichen Chromosom (9q34) lokalisiert werden (Chan, Simon-Chazottes, Mattei, Guenet, & Salier, 1994). Molekulare Untersuchungen ergaben eine hohe Übereinstimmung zwischen der Sequenz des menschlichen NGAL-Gens und dem dazu analogen Gen bei der Maus mit dem Namen 24p3 sowie in der Aminosäuresequenz der entsprechenden Proteine. Dies ist ein starkes Indiz dafür, dass die Funktion von NGAL und 24p3 sich weitgehend entsprechen (Cowland & Borregaard, 1997).

NGAL kommt in verschiedenen Formen vor: Der Großteil liegt als Monomer vor, aber NGAL wird auch in der Form von Dimeren und Trimeren sowie im Komplex mit der Gelatinase aus neutrophilen Granulozyten vorgefunden (Yan, Borregaard, Kjeldsen, & Moses, 2001). Während die Monomer-Form mit einem Molekulargewicht von 25 kDa hauptsächlich von geschädigten Epithelzellen der Nierentubuli sezerniert wird, wird von neutrophilen Granulozyten vor allem die Dimer-Form sezerniert (Cai, Rubin, Han, Venge, & Xu, 2010).

1.4.1.1 Die Rolle von NGAL im Eisenmetabolismus

Goetz et al. gelang es in kristallographischen Untersuchungen einen von NGAL gebundenen Liganden nachzuweisen: ein kleines Eisen-bindendes Molekül namens Enterochelin, das von einigen Bakterien-Stämmen produziert wird (Goetz et al., 2002). Enterochelin gehört zu den Siderophoren, einer Gruppe von niedermolekularen Verbindungen, die mit hoher Affinität Eisen binden. Zahlreiche Mikroorganismen sind in der Lage solche Siderophore zu synthetisieren, sezernieren und mit Eisen aus der Umgebung beladen wieder aufzunehmen und so ihre Versorgung mit dem für Überleben und Wachstum essenziellen Eisen zu gewährleisten (Braun & Killmann, 1999).

Das NGAL-Molekül bindet Eisen also nicht direkt, sondern hat die Kapazität ein einzelnes bakterielles Siderophor zu binden. Dieses wiederum kann ein einzelnes Eisen-Ion gebunden haben. Somit bindet NGAL spezifisch Eisen, das durch Komplexbildung mit Siderophoren bereits für die Verwendung durch Bakterien gekennzeichnet ist (Goetz et al., 2002).

NGAL interagiert mit Zellen über spezifische Rezeptoren der Zelloberfläche. Bisher wurden zwei solcher Rezeptoren identifiziert. Einer der Rezeptoren ist der Multiprotein-Rezeptor Megalin-Cubilin, der sich auf der vom Bürstensaum bedeckten Oberfläche von Epithelzellen der Nierentubuli findet (Hvidberg et al., 2005). Der zweite Rezeptor ist 24p3R, ein organischer Kationen-Transporter (Devireddy, Gazin, Zhu, & Green, 2005). Bei der rezeptorvermittelten Endozytose wird entweder das NGAL-Protein allein als sogenanntes Apo-NGAL oder im Komplex mit Eisen-bindenden Siderophoren als Holo-NGAL in die Zelle aufgenommen. Abhängig von der Form, in der NGAL aufgenommen wird, scheinen sich die ausgelösten zellulären Effekte zu unterscheiden. Apo-NGAL nimmt vermutlich intrazelluläres Eisen auf und transportiert es nach extrazellulär (Devireddy et al., 2005). Holo-NGAL hingegen gibt den gebundenen Eisen-Siderophor-Komplex innerhalb der Zelle frei und trägt so zu intrazellulären Eisenspeichern bei und beeinflusst die Regulation von Eisen-responsiven Genen (Yang et al., 2002).

1.4.1.2 Die Rolle von NGAL bei der angeborenen Immunantwort

Durch die Fähigkeit, an Siderophore gebundenes Eisen zu binden, ist NGAL in der Lage, Bakterien und Mykobakterien für deren Wachstum essenzielles Eisen zu entziehen und so einen bakteriostatischen Effekt auszuüben. Die Annahme, dass NGAL einen wichtigen

Beitrag bei der Abwehr von Infektionen durch Bakterien und Mykobakterien leistet, wird durch die Beobachtung gestützt, dass der Serum-Spiegel von NGAL im Rahmen bakterieller Infektionen deutlich erhöht ist (Fjaertoft, Foucard, Xu, & Venge, 2005). In Untersuchungen mit für NGAL defizienten Mäusen zeigte sich, dass diese genetisch modifizierten Mäuse empfindlicher gegenüber Infektionen mit *Escherichia coli* waren (Flo et al., 2004) und früher an Sepsis verstarben als Mäuse des Wild-Typs (Berger et al., 2006).

1.4.1.3 Rolle von NGAL bei der Entwicklung der Niere

Experimentelle Studien mit Ratten-Modellen legen den Schluss nahe, dass NGAL an wichtigen Vorgängen während der Entwicklung der Niere beteiligt ist. Die Applikation von aufbereitetem NGAL zu metanephrischem Mesenchymalgewebe führte zu einer Proliferation früher Progenitor-Zellen des Nierengewebes und schließlich zu einer epithelialen Differenzierung und Bildung von Nephron-artigen Strukturen. Die differenzierten Zellen wiesen Oberflächenmoleküle auf, die typisch für Zellen der Glomeruli sowie Zellen der proximalen und distalen Nierentubuli sind (Yang et al., 2002). Vermutlich übt NGAL seine Effekte im Rahmen der Nierenentwicklung vor allem über seine Rolle im Eisenmetabolismus aus (Gwira et al., 2005).

1.4.1.4 Weitere Funktionen von NGAL

NGAL ist zudem an weiteren vielfältigen biologischen Vorgängen beteiligt. Auffallend ist, dass die NGAL-Expression in Epithelien sich deutlich erhöht, wenn diese auf verschiedene Weise stimuliert werden. So wird die Expression von NGAL in Epithelzellen des Colons in entzündeten oder neoplastischen Bereichen hochreguliert, während dies in unbeteiligten Bereichen nicht der Fall ist (Nielsen et al., 1996). Wie schon erwähnt sind außerdem die Serum-NGAL-Spiegel bei Patienten mit akuten bakteriellen Infektionen erhöht. Erhöhte NGAL-Werte fanden sich ebenso im Sputum von Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD (Keatings & Barnes, 1997) sowie bei Patienten mit Lungenemphysem in subklinischen Stadien (Betsuyaku et al., 1999). Es wurde postuliert, dass die Induktion von NGAL in diesen Fällen auf Interaktionen zwischen entzündungsvermittelnden Zellen und den Zellen des betroffenen Epithels zurückzuführen ist, wobei NGAL sowohl von neutrophilen Granulozyten als auch von den Epithelzellen exprimiert wird (Carlson et al., 2002).

Eine aktive Rolle wird NGAL auch in frühen Stadien der Tumorgenese zugeschrieben. So wurde in mehreren soliden Tumorarten eine deutlich verstärkte Expression von NGAL gefunden, darunter sind Tumoren von Ovar, Schilddrüse, Leber, Kolon, Niere, Lunge, Pankreas und Harnblase (Candido et al., 2014). Bisherige Studien legen den Schluss nahe, dass über NGAL sowohl pro-onkogene als auch protektive Effekte ausgeübt werden. Über die Fähigkeit, die Auto-Inaktivierung der Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) zu verhindern, könnte NGAL die Tumorentstehung fördern (Kubben et al., 2007). Eine gegensätzliche Wirkung könnte NGAL über die Inhibierung von proneoplastischen Faktoren und eine Unterdrückung der ras-induzierten Expression des Vascular-endothelial-growth-factors (VEGF) ausüben (Venkatesha, Hanai, Seth, Karumanchi, & Sukhatme, 2006).

1.4.2 Entdeckung von NGAL als Biomarker

NGAL wurde als erstes von Mishra et al. als neuer Biomarker vorgeschlagen, der bereits in der Frühphase des akuten Nierenversagens eine Diagnose ermöglichen könnte. In einer präklinischen Studie wurden bei Mäusen bilateral die Aa. renales über einen Zeitraum von 30 Minuten abgeklemmt um eine Ischämie-Reperfusion-Schädigung der Nieren herbeizuführen. Daran anschließend wurde eine Analyse des gesamten Transkriptom durchgeführt, bei welcher sich das NGAL-Gen als eines von sieben Genen herausstellte, die um mehr als das zehnfache hochreguliert wurden. Neben dem Nachweis, dass NGAL-mRNA schon nach kurzer Zeit in der postischämischen Niere induziert wurde, konnte auch eine Überexpression des NGAL-Proteins in den proximalen Tubuli beobachtet werden. Bei bilateraler Ischämie war die NGAL-Expression 3 Stunden nach Reperfusion um das Dreifache gesteigert, die höchsten Werte zeigten sich mit einer Steigerung um das 12fache nach 24 Stunden. Ein Rückgang auf das Ausgangslevel erfolgte innerhalb von 72 Stunden. Nach nur unilateraler Ischämie der Niere kam es zu einer dreifachen Steigerung der NGAL-Expression innerhalb von 3 Stunden nach Reperfusion, wobei diese unilaterale Ischämie nicht mit einer nachfolgenden Erhöhung des Serum-Kreatinins einherging. NGAL konnte darüber hinaus schon 2 Stunden nach der Ischämie in 1 µl unbearbeitetem Urin der Mäuse mittels Western-Blotting nachgewiesen werden. In der gleichen Studie wurden auch Mäuse untersucht, die nur 5, 10 und 20 Minuten einer Ischämie der Nieren ausgesetzt waren. Auch bei diesen Tieren konnte NGAL im Urin nachgewiesen werden; dies war bei einer Ischämiedauer von 5 Minuten innerhalb von 6 Stunden, bei einer Ischämiedauer von 10 und 20 Minuten innerhalb von 4 Stunden der Fall. Somit zeigte sich NGAL im Urin in dieser Studie als sehr sensitiver

Frühmarker des ischämischen ANV, wobei die Spiegel mit dem Ausmaß und der Dauer der renalen Ischämie korrelierten.

Zusätzlich konnte NGAL auch im Urin bei Mäusen gefunden werden, nachdem diesen einen Tag zuvor Cisplatin appliziert worden war, um ein nephrotoxisches ANV auszulösen. Dies spricht für die Sensitivität von NGAL in unterschiedlichen Modellen der tubulären Nierenschädigung zu. (J. Mishra, 2003).

NGAL konnte im Rahmen des ischämischen ANV vor allem in Epithelzellen der Tubuli beobachtet werden, in denen Proliferations- oder Regenerationsprozesse abliefen. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass NGAL eine wichtige Funktion bei Reperaturvorgängen der Niere nach ischämischer Schädigung erfüllt (J. Mishra, 2003).

Zusätzlich könnte NGAL einen protektiven Effekt haben, wenn es vor Entstehung eines ANV oder in frühen Stadien des ANV appliziert wird. Mori et al. konnten in Studien mit Maus-Modellen nachweisen, dass eine Einzeldosis von 10 µg NGAL protektiv auf die Epithelzellen der Tubuli wirkt und die Beeinträchtigung der Nierenfunktion abschwächt. Diese Wirkung zeigte sich nur, wenn NGAL im Komplex mit Siderophoren und Eisen appliziert wurde. Dieser Komplex schützt das Adhäsions-Molekül N-Cadherin, sorgt für eine Hochregulation der protektiv wirksamen Häm-Oxygenase-1 und verhindert das Absterben von Epithelzellen (Mori et al., 2005).

1.4.3 NGAL als Biomarker unter verschiedenen Bedingungen

1.4.3.1 NGAL als Biomarker des akuten Nierenversagens

An die wichtigen experimentellen Entdeckungen von Mishra et al. anschließend, wurde inzwischen eine Vielzahl von klinischen Studien zur Erprobung von NGAL als Frühmarker des ANV durchgeführt. Eine erste prospektive Studie wurde mit 71 Kindern durchgeführt, bei denen kardiochirurgische Eingriffe mit kardiopulmonalem Bypass vorgenommen wurden. Bei Patienten, die ein ANV entwickelten, waren die NGAL-Spiegel im Urin und im Serum innerhalb von 2 Stunden stark erhöht, wohingegen die Diagnose des ANV durch Kreatinin-basierte Diagnose erst nach 1 - 3 Tagen möglich war. Urin-NGAL, das 2 Stunden nach dem Eingriff abgenommen wurde, stellte sich als aussagekräftigster Prädiktor des ANV mit einer Area under the curve (AUC) von 0,998 heraus. Die Sensitivität für die Voraussage des ANV

betrug für einen Urin-NGAL-Cutoff-Wert von 50 µg/l 100%, die Spezifität 98%. Ein Cutoff-Wert von 25 µg/l erreichte eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 94% (Jaya Mishra et al., 2005). Die Multicenter-Studie TRIBE (Translational Research Involving Biomarkers and Endpoints) erfasste die NGAL-Werte in Urin und Plasma von 1219 erwachsenen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen. Die Voraussagekraft für die Entwicklung eines ANV war in dieser Studie definiert als Erhöhung des Baseline-Kreatininwertes auf das Doppelte oder als Bedarf für eine akute RRT. Sie war mit einer AUC von 0,67 für Urin-NGAL und 0,70 für Serum-NGAL schwächer als in vorangegangenen Single-Center-Studien. Allerdings verbesserte Serum-NGAL die Risiko-Voraussage signifikant gegenüber klinischen Modellen allein (Parikh, Coca, et al., 2011).

In einer Meta-Analyse verschiedener Studien mit insgesamt mehr als 7000 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen erwies sich NGAL als guter Prädiktor für die anschließende Entwicklung eines Nierenversagens (AUC 0,92 - 0,83) (Haase-Fielitz, Haase, & Devarajan, 2014).

In einer prospektive Studie mit 91 Kindern mit angeborenen Herzfehlern konnten 2 Stunden nach einer elektiv durchgeführten Herzkatheter-Untersuchung sowohl Urin-NGAL als auch Serum-NGAL ein Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen voraussagen: Die AUC betrug 0,92 für Urin-NGAL und 0,91 für Serum-NGAL (Hirsch et al., 2007).

Auch in Kollektiven mit schwerkranken und intensivpflichtigen Patienten wurden Studien zur Vorhersage des ANV durch NGAL durchgeführt. In einer frühen Studie mit 140 künstlich beatmeten Kindern kam es bei Patienten mit ANV bereits zwei Tage früher zu einer signifikanten sechsfachen Erhöhung von Urin-NGAL als zu einer Erhöhung des Serum-Kreatinins um 50%. Urin-NGAL-Werte korrelierten dabei auch mit dem Schweregrad des ANV (Zappitelli et al., 2007). In einer Studie mit Patienten mit SIRS, schwerer Sepsis, septischem Schock zeigten sich Urin-NGAL (AUC 0,86) und Serum-NGAL (AUC 0,85) als gute Prädiktoren der Entwicklung eines ANV innerhalb der folgenden 12 Stunden. Interessanterweise schnitt Urin-NGAL (AUC 0,86) als Prädiktor eines ANV bei der Patientengruppe mit septischem Schock deutlich besser ab als Serum-NGAL (AUC 0,67) (Martensson et al., 2010). Auch eine Einzel-Messung bei 1635 Patienten von Urin-NGAL zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme über die Notaufnahme konnte bei einem Cut-Off-Wert von 104 µg/l ein nachfolgendes ANV mit 81% Sensitivität und 68% Spezifität

voraussagen. Damit war Urin-NGAL fünf anderen in dieser Multicenter-Studie untersuchten Biomarkern im Urin überlegen (Nickolas et al., 2008).

Eine Meta-Analyse von Studien, die zusammen mehr als 8500 schwerkranke oder über die Notaufnahme aufgenommene Patienten erfassten, ergab eine sehr gute prädiktive Güte von NGAL mit einer AUC von 0,79 - 0,80 (Haase-Fielitz et al., 2014) Insgesamt wurden in dieser aktuellen Meta-Analyse Daten von 58 Publikationen mit über 16500 Patienten erfasst, die die Aussagekraft von NGAL nach kardiochirurgischen Eingriffen, Nierentransplantationen oder bei schwerkranken Patienten untersuchten. Haase-Fielitz et al. werteten die insgesamt sehr gute Prädiktion des ANV und seiner Schweregrade Urin- und Serum-NGAL mit einer AUC von 0,79 - 0,87 als Bestärkung der Verwendung von NGAL als Biomarker des ANV.

Auch der Nutzen von NGAL nach Nierentransplantationen wurde in mehreren Studien untersucht. Mishra et al. untersuchten Protokoll-Biopsie-Proben von Nierentransplantaten eine Stunde nach Reperfusion mittels immunohistochemischen Techniken auf NGAL-Expression. Die Intensität der Anfärbung von NGAL korrelierte gut mit der kalten Ischämiezeit, dem höchsten nach der Transplantation gemessenen Serum-Kreatininwert sowie dem RRT-Bedarf (J. Mishra et al., 2006). Am Tag der Transplantations-Operation abgenommenes Urin-NGAL erwies sich als Prädiktor der verzögerten Transplantatfunktion ("delayed graft function") – definiert als Nötigwerden einer RRT innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation. Serum-Kreatinin erreichte seinen Höchstwert dagegen erst nach 2 – 4 Tagen (Parikh et al., 2006).

1.4.3.2 NGAL als Biomarker verschiedener anderer Krankheitsbedingungen

Inzwischen wurde auch bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen abseits des ANV untersucht, ob NGAL zusätzliche Informationen zu schon etablierten Biomarkern bieten kann. So zeichnet sich auch bei anderen Nierenerkrankungen ein Nutzen von NGAL ab. Mithilfe des höchsten innerhalb von 5 Tagen erreichten Urin-NGAL-Levels konnten pädiatrische Patienten mit Diarrhö-assoziiertem hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) in zwei Gruppen eingeteilt werden. Patienten der Gruppe mit Urin-NGAL-Werten von mindestens 200 ng/ml benötigen häufiger eine RRT als Patienten der Gruppe mit niedrigeren NGAL-Werten. Es wurde daraufhin postuliert, dass Urin-NGAL auch im Rahmen der thrombotischen Mikroangiopathie zu einer frühen Vorhersage des Schweregrades der Nierenschädigung

beiträgt und die erhöhten Werte von Urin-NGAL eine Folge der tubulären Schädigung im Rahmen des HUS seien (Trachtman et al., 2006).

Auch bei chronischen Nierenerkrankungen scheinen sich über Messungen von NGAL Informationen über eine aktuelle Schädigung der Niere gewinnen zu lassen. Es wurde gezeigt, dass Urin-NGAL-Spiegel bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (PKD) gut mit der verbliebenen Nierenfunktion, Serum-Kreatininspiegeln und dem Wachstum der Zysten korrelierte (Bolignano et al., 2007). Auch in einem Kollektiv pädiatrischer Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen war Urin-NGAL – allerdings nicht Serum-NGAL – signifikant höher als bei Patienten ohne chronische Nierendysfunktion (Nishida, Kawakatsu, Okumura, & Hamaoka, 2010). Interessanterweise scheint NGAL als Schädigungsmarker der Niere nicht nur Schädigungen der Tubuli, sondern auch der Glomeruli zu erfassen. So ergab sich eine signifikante Korrelation von Urin-NGAL mit Serum-Kreatinin, dem Ausmaß der Proteinurie sowie der Entwicklung der residuellen Nierenfunktion über den Zeitraum von einem Jahr bei proteinurischen Patienten mit idiopathischer Glomerulonephritis (Bolignano, Coppolino, Lacquaniti, Nicocia, & Buemi, 2008). Außerdem beobachteten die Autoren bei 15 Patienten mit diesem Krankheitsbild einen deutlichen Rückgang der erfassten Urin-NGAL-Spiegel nach der Durchführung einer antiinflammatorischen Therapie mit intravenösen Immunglobulinen. Dies zeigt den potenziellen Nutzen von NGAL in der Beurteilung eines Therapieansprechens bei entsprechenden Patienten (Bolignano, Coppolino, Aloisi, et al., 2008).

Abseits von primär die Niere betreffenden Erkrankungen könnte NGAL auch eine diagnostische Bedeutung bei primär extrarenalen Erkrankungen besitzen. Es wurde etwa gezeigt, dass Urin-NGAL ein Marker für das kardiorenale Syndrom sein könnte und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz schon früh einen Rückgang der Nierenfunktion erfasst (Poniatowski, Malyszko, Bachorzewska-Gajewska, Malyszko, & Dobrzycki, 2009). Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz hatten signifikant höhere Serum-NGAL-Spiegel, wenn es bei ihnen in der Folge innerhalb von 5 Tagen zu einer sich verschlechternden Nierenfunktion kam – definiert als Anstieg des Serum-Kreatinins um mindestens 0,3 mg/dl. Bei einem Cut-Off von ≥ 140 ng/ml konnte eine solche sich verschlechternde Nierenfunktion mit einer Sensitivität von 86% und 54% Spezifität vorausgesagt werden (Aghel, Shrestha, Mullens, Borowski, & Tang, 2010).

Wie bereits beschrieben sind NGAL-Spiegel im Rahmen von bakteriellen Infektionen erhöht. Interessanterweise kommt es auch bei entzündlichen extrarenalen Erkrankungen ohne bakterielle Infektion zu erhöhten NGAL-Werten. Beschrieben wurde dies etwa für Serum-NGAL-Spiegel bei Patienten mit aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Oikonomou et al., 2012).

Auch in der Diagnostik maligner Erkrankungen könnte NGAL eine Rolle spielen. Urin-NGAL wurde beispielsweise – zusammen mit anderen Metalloproteinasen im Urin – als vielversprechender Biomarker für das Vorliegen eines Hirntumors gehandelt (Smith, Zurakowski, Saad, Scott, & Moses, 2008). Eine verstärkte Expression von NGAL wurde im Gewebe verschiedener solider Tumoren beobachtet, darunter Tumore von Harnblase, Kolon, Leber, Lunge, Ovar und Pankreas. Dies macht NGAL bei diesen Tumorentitäten zu einem möglichen Marker des Tumorwachstums (Candido et al., 2014).

1.4.4 NGAL im Serum und im Urin - Unterschiede

Die Hochregulation der für NGAL codierenden Gene in der frühen Phase des ANV findet sowohl in der Niere als auch in extrarenalen Organen wie der Lunge und der Leber statt. Entgegen der frühen Beobachtungen von Mishra et al., dass NGAL in der ischämischen Niere in den proximalen Tubuli synthetisiert wird, wird inzwischen postuliert, dass der Großteil der NGAL-Synthese in der ischämischen Niere in der Henle-Schleife, den distalen Tubuli und den Sammelrohren synthetisiert wird. Durch Messungen der NGAL-Konzentration in der V. renalis von Mäusen konnte gezeigt werden, dass der Großteil dieses lokal gebildeten NGALs nicht in größerem Ausmaß der Zirkulation zugeführt, sondern hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden wird (Schmidt-Ott et al., 2007). Im Urin gemessenes NGAL stammt damit zumindest zu einem Teil direkt aus der Niere. Dies lässt den Schluss zu, dass es die lokale Schädigung in der Niere besser widerspiegelt als bei Messung im Serum (S. S. Soni et al., 2010). Es wurde auch gezeigt, dass die benötigten Urin-Proben weitgehend frei von verfälschenden Proteinen sind (Bennett et al., 2008). Ein weiterer Vorteil ist, dass die non-invasive Probenbeschaffung keine Blutabnahme nötig macht.

Andererseits können Bestimmungen von NGAL im Serum auch bei anurischen Patienten durchgeführt werden und benötigen keine Korrektur auf die Kreatininkonzentration, wie sie von manchen Autoren bei NGAL im Urin vorgeschlagen wird (S. S. Soni et al., 2010).

1.5 Erfassung hämodynamischer Parameter bei kritisch erkrankten Patienten

Auf der Intensivstation ist eine Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion für die adäquate Behandlung von schwerkranken Patienten heutzutage unerlässlich. Hauptziel des hämodynamischen Monitorings ist die Erkennung und Behandlung von Situationen mit einer unzureichenden Organperfusion. Darüber hinaus können die erfassten Parameter auch wichtige Informationen über die Prognose und ein drohendes schlechtes Outcome geben (Vincent et al., 2011). In den meisten Situationen des klinischen Alltags ist ein hämodynamisches Basis-Monitoring ausreichend, welches EKG, Blutdruck- und Temperaturmessung, Pulsoxymetrie, Atemfrequenz, Urinausscheidung, Flüssigkeitsbilanz, Laborparameter sowie unter Umständen die Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) umfasst. Bei kreislaufinstabilen und kritisch erkrankten Patienten reichen diese Parameter allerdings nicht mehr aus um die hämodynamische Situation zuverlässig zu beurteilen. In diesen Fällen stellt sich die Indikation für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring. Anforderung an ein solches Monitoring ist die Erfassung der vier wichtigsten hämodynamischen Kenngrößen: Vorlast, myokardiale Kontraktilität, Herzfrequenz und Nachlast (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008). Eine inzwischen etablierte Möglichkeit zur Bestimmung von Surrogatmarkern dieser wichtigen Größen bietet die Methode der Transpulmonalen Thermodilution. Mit ihr lassen sich Indikatoren der Vorlast bestimmen, die verlässlicher sind als die Abschätzung mit Hilfe von Füllungsdrücken wie etwa dem ZVD. Weiterhin können das Herzzeitvolumen (HZV) und das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmt werden (Sakka, Reuter, & Perel, 2012).

Mit dem PiCCO[®]-Monitor (Pulsion, Germany) steht seit mittlerweile mehr als 20 Jahren ein System zur Verfügung, das die Methode der Transpulmonalen Thermodilution mit der Pulskonturanalyse koppelt. Im Vergleich zur Transpulmonalen Thermodilution kann hiermit eine kontinuierliche Messung des HZV sowie die Bestimmung dynamische Parameter wie Varianzen von Schlagvolumen, Pulsdruck und systolischem Blutdruck erfolgen.

1.5.1 Prinzip der Transpulmonalen Thermodilutionsmethode

1.5.1.1 Berechnung des HZV mittels Thermodilution

Das Grundprinzip von Indikatorerdilutionsverfahren zur Bestimmung des HZV besteht darin, einen Indikator zentralvenös zu injizieren und weiter "stromabwärts" wieder zu erfassen. Es

stellt eine Modifikation des Fick'schen Prinzips dar. Als Indikatorsubstanzen können dabei Gase, Farbstoffe sowie Temperatur zum Einsatz kommen. Der zeitliche Konzentrationsverlauf des Indikators am Ort der Detektion lässt sich graphisch als Dilutionskurve darstellen.

Bei der Thermodilutionsmethode wird hierzu meist gekühlte Kochsalzlösung verwendet. Der Temperaturverlauf gegen die Zeit wird von einem „stromabwärts“ gelegenen Thermistor gemessen. Die Dilutionskurve entspricht in diesem Fall also einer Temperatur-Zeit-Kurve. Die Fläche unter dieser Kurve verhält sich dabei indirekt proportional zum HZV, bei erniedrigtem HZV ist die Fläche vergrößert und umgekehrt. Durch Integration der Fläche unter der Dilutionskurve lässt sich mittels der Stewart-Hamilton-Gleichung das HZV berechnen:

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

HZV = Herzzeitvolumen, T_b = Bluttemperatur vor Injektion, T_i = Injektattemperatur, V_i = Injektatvolumen , K = Konstante

Je nach Lage des für die Temperaturmessung verwendeten Thermistors wird zwischen der pulmonalarteriellen und der transpulmonalen Thermodilutionsmethode unterschieden. Bei der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmethode, die durch die Einführung des Pulmonalarterienkatheters (PAK) im Jahr 1970 ermöglicht wurde, wird die als Indikator verwendete gekühlte Kochsalz- oder Glucoselösung über das proximale Lumen des PAK zentralvenös direkt in den rechten Vorhof injiziert. Die Messung der so ausgelösten Temperaturveränderung erfolgt in einem Pulmonalarterienast durch einen Thermistor, der sich an der distalen Spitze des hierher eingeschwemmten PAK befindet. Da die pulmonalarterielle Thermodilutionsmethode im klinischen Gebrauch häufig angewendet wurde und weit verbreitet ist, wird sie oft als Goldstandard gesetzt und zur Beurteilung der Genauigkeit anderer Dilutionsmethoden herangezogen. Den wohl größten Nachteil der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmethode stellt die mit hoher Invasivität und entsprechenden Komplikationsrisiken verbundene PAK-Anlage dar, was zur Entwicklung weniger invasiver Methoden zur HZV-Bestimmung mit vergleichbarer Genauigkeit führte.

Eine solche Methode ist die transpulmonale Thermodilutionsmethode, wie sie im PiCCO-System zum Einsatz kommt. Zur Messung des HZV erfolgt hier die zentralvenöse Injektion des Kälteindikators über einen zentralen Venenkatheter (ZVK), wobei die Temperatur des

Injektats über einen Thermistor am Injektionsort erfasst wird. Die Erfassung der Thermodilutionskurve erfolgt über einen zweiten Thermistor, der sich an der Spitze eines speziellen arteriellen Katheters befindet. Dieser arterielle Katheter wird meist über die A. femoralis angebracht, alternativ kann die Anlage aber auch über die A. axillaris, brachialis oder radialis erfolgen (Sakka et al., 2012).

Die Ergebnisse einer Messung des HZV mittels transpulmonaler Thermodilution wurden in einer Vielzahl von Studien mit der pulmonalarteriellen Thermodilution in verschiedenen Patientenkollektiven verglichen, wobei insgesamt eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden festgestellt wurde (Della Rocca, Costa, Pompei, Coccia, & Pietropaoli, 2002; Sakka, Reinhart, & Meier-Hellmann, 1999).

1.5.1.2 Bestimmung volumetrischer Parameter mittels transpulmonaler Thermodilution

Mit der transpulmonalen Thermodilutionstechnik lassen sich neben der Messung des HZV auch volumetrische Parameter bestimmen, die wichtige Informationen für die Behandlung kritisch kranker Patienten bieten.

Nach der Injektion als Bolus durchquert der Kälte-Indikator bis zu seiner Detektion im arteriellen System die beiden Kammern des rechten Herzes, die Lungenstrombahn und die Kammern des linken Herzes. Am thermischen Austausch mit dem Indikator nehmen dabei 6 Kompartimente teil, deren Volumen sich mithilfe der Thermodilutionstechnik bestimmen lässt. Diese bestehen aus den 4 verschiedenen Herzkammern und dem Pulmonalen Thermovolumen, das sich aus dem Pulmonalen Blutvolumen (PBV) und dem Extravaskulären Lungenwasser (EVLW) zusammensetzt. Die Gesamtheit dieser Kompartimente wird als Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) bezeichnet, das Volumen der Herzkammern lässt sich als Globales Enddiastolisches Volumen (GEDV) zusammenfassen.

Für die Berechnung werden die aus der Thermodilutionskurve bestimmbaren Transitzeiten mittlere Durchgangszeit („mean transit time“, MTt) und exponentielle Abfallzeit („down slope time“, DSt) herangezogen.

Die mittlere Durchgangszeit ist als die Zeitdauer definiert, die benötigt wird, bis die Hälfte des Indikators die Messsonde im arteriellen System erreicht hat. Bei der exponentiellen

Abfallzeit handelt es sich um den Zeitraum, in dem die Thermodilutionskurve in logarithmischer Skalierung linear abfällt.

Das ITTV, das das gesamte Verteilungsvolumen des Indikators darstellt, lässt sich aus dem HZV und der mittleren Durchgangszeit berechnen:

$$ITTV = HZV * MTt$$

Abbildung 1: Formel zur Berechnung des ITTV.

ITTV = Intrathorakales Thermovolumen, HZV=Herzzeitvolumen, MTt = Mean Transit Time

Nach einer von Newman im Jahre 1951 entdeckten physikalischen Gesetzmäßigkeit lässt sich bei in Reihe geschalteten Mischkompartimenten das Volumen des größten dieser Kompartimente unter Heranziehung der exponentiellen Abfallzeit berechnen. Bei der transpulmonalen Thermodilution ist dieses größte Kompartiment das PTV, das sich somit folgendermaßen berechnen lässt:

$$PTV = HZV * DSt$$

Abbildung 2: Formel zur Berechnung des PTV.

PTV = Pulmonales Thermovolumen, HZV = Herzzeitvolumen, DSt = Down Slope Time

Durch einfache Subtraktion lässt sich aus diesen Werten das GEDV berechnen.

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Abbildung 3: Formel zur Berechnung des GEDV.

GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen, ITTV = Intrathorakales Thermovolumen, PTV = Pulmonales Thermovolumen

Bei der Doppelindikatortechnik, bei der neben einem thermischen Indikator auch ein Farbstoff-Indikator eingesetzt wird, lässt sich als weiterer Parameter das EVLW bestimmen. Der Farbstoff-Indikator bleibt an den intravasalen Raum gebunden, der das GEDV und das Pulmonale Blutvolumen (PBV) umfasst und als intrathorakales Blutvolumen (ITBV) bezeichnet wird. Der thermische Indikator tauscht sich hingegen zusätzlich mit dem

extravaskulär befindlichen EVLW aus, wobei hier der gesamte Verteilungsraum als ITTV bezeichnet wird. Durch Subtraktion der Volumina dieser beiden verschiedenen Verteilungsräume erhält man also das EVLW.

$$\begin{aligned}EVLW &= ITTV - ITBV \\EVLW &= ITTV - (GEDV + PBV)\end{aligned}$$

Abbildung 4: Formel zur Berechnung des EVLW.

EVLW = Extravaskuläres Lungenwasser, ITTV = Intrathorakales Thermovolumen, ITBV = Intrathorakales Blutvolumen, GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen, PBV = Pulmonales Blutvolumen

Bei der Mono-Indikatortechnik, wie sie im PiCCO zur Anwendung kommt, ist eine Bestimmung des EVLW auf diesem Weg nicht möglich. Da das PBV aber weitgehend konstant etwa 25% des GEDV beträgt, ist durch diesen Algorithmus eine relativ genaue Bestimmung des EVLW auch mit der Mono-Indikatortechnik möglich (Sakka et al., 2000).

$$\begin{aligned}PBV &\sim 0,25 * GEDV \\EVLW &\sim ITTV - (GEDV + 0,25 * GEDV) \\EVLW &\sim ITTV - 1,25 * GEDV\end{aligned}$$

Abbildung 5: Formel zur Abschätzung des EVLW bei der Mono-Indikatortechnik.

PBV = Pulmonales Blutvolumen, GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen, EVLW = Extravaskuläres Lungenwasser, ITTV = Intrathorakales Thermovolumen

Mit diesem Algorithmus erhaltene Werte des EVLW zeigen eine sehr gute Übereinstimmung sowohl mit durch die Doppelindikatortechnik, als auch mit durch Gravimetrie ermittelter EVLW-Werte und gelten als hinreichend genau und geeignet für die Abschätzung des tatsächlichen EVLW in der Klinik. (Hofmann, Klein, Wegscheider, & Sakka, 2005; Katzenelson et al., 2004).

GEDV und ITBV können zur Beurteilung der kardialen Vorlast und des Flüssigkeitsbedarfs von kritisch Erkrankten herangezogen werden. Dabei sind diese beiden Volumenparameter den noch immer häufig verwendeten Füllungsdrücken wie ZVD und PAWP überlegen, wie in Studien mit verschiedenen Patientenkollektiven demonstriert wurde (W. Huber et al., 2008; Lichtwarck-Aschoff, Zeravik, & Pfeiffer, 1992; Marik & Cavallazzi, 2013; Sakka, Bredle, Reinhart, & Meier-Hellmann, 1999).

Das EVLW dient der Erfassung des Flüssigkeitsvolumen, das sich in der Lunge außerhalb der pulmonalen Gefäße, also im Interstitium und den Alveolen befindet.

1.5.1.3 Weitere mittels transpulmonaler Thermodilution bestimmbare Parameter

Ein weiterer Parameter ist der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI). Er lässt sich berechnen, indem man die – wie oben beschrieben mittels der transpulmonalen Thermodilutionstechnik bestimmbaren – Parameter EVLW und PBV in Beziehung zueinander setzt.

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

Abbildung 6: Formel zu Berechnung des PVPI.

PVPI = Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex, EVLW = Extravaskuläres Lungenwasser, PBV = Pulmonales Blutvolumen

Unter der Annahme, dass ein erhöhtes EVLW bei gleichbleibender pulmonaler Durchblutung für eine erhöhte Permeabilität der pulmonalen Gefäße spricht, kann der PVPI zur Unterscheidung zwischen hydrostatisch bedingtem und durch Permeabilitätsstörungen verursachtem Lungenödem beitragen. Bei einem hydrostatischen Lungenödem würde es demnach zu einer Erhöhung von EVLW und PBV in gleichem Maße und somit nicht zu einem erhöhten PVPI kommen. Der praktische Nutzen dieses Zusammenhang ist allerdings noch fraglich (Monnet et al., 2007).

Als Surrogatmarker für die Nachlast lässt sich der systemvasikuläre Widerstand (SVR) heranziehen. Er lässt sich aus dem MAP, dem ZVD und dem HZV berechnen.

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

Abbildung 7: Formel zur Berechnung des SVR.

SVR = Systemvasikulärer Widerstand, MAP = Mean Arterial Pressure, ZVD = Zentraler Venendruck, HZV = Herzzeitvolumen

1.5.2 Mittels Pulskonturanalyse erfassbare Parameter

Mittels der im PiCCO-System integrierten Pulskonturanalyse lassen sich Beatmungs-induzierter Variabilitäten der Blutdruck-Kurve wie systolische Druckvarianz (SPV, „systolic pressure variation“), Pulsdruckvarianz (PPV, „pulse pressure variation“) sowie Schlagvolumen-Varianz (SVV) bestimmen. Diese Parameter können zur Einschätzung der Volumen-Reagibilität von Patienten herangezogen werden, sind allerdings nur bei Patienten mit Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung aussagekräftig (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008; Preisman, Kogan, Berkenstadt, & Perel, 2005).

Ebenfalls mit der Pulskonturanalyse lässt sich die arterielle Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) als Steilheit des Druckerhöhunges in der Systole bestimmen. Sie stellt ein Maß für die Kontraktilität des Myokards im linken Ventrikel dar, wobei eine Zunahme der arteriellen Druckerhöhungsgeschwindigkeit für eine Zunahme der Kontraktilität spricht. Über diesen Parameter lassen sich Änderungen der Kontraktilität abschätzen (De Hert et al., 2006). Einschränkend ist aber zu erwähnen, dass eine eindeutige Reproduktion der Ergebnisse nicht immer sicher möglich ist (Sharman et al., 2007).

1.6 Prognose-Scores: SOFA und APACHE II

APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score) und SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment Score) sind etablierte Scores, die insbesondere im intensivmedizinischen Bereich zur Abschätzung der Krankheitsschwere und des Mortalitätsrisikos dienen. Der APACHE II Score setzt sich aus drei Untergruppen zusammen: dem Acute Physiology Score, zu dessen Berechnung 12 physiologische Routineparameter herangezogen werden, dem Patientenalter und der medizinischen Vorgeschichte des Patienten. Zur Berechnung der Gesamtsumme des SOFA Scores werden Einzelparameter herangezogen, die das Ausmaß der Funktionseinschränkung von sechs Organsystemen erfassen: respiratorisches System, Nervensystem, kardiovaskuläres System, Gerinnungssystem, Leber- und Nierenfunktion. In die Berechnung beider Scores fließt die Höhe des Serum-Kreatinins zur Beurteilung der Nierenfunktion mit ein (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985; Vincent et al., 1998).

2 Ziele der Studie

- 1) Untersuchung von Korrelationen zwischen NGAL und mittels PiCCO-System gemessener hämodynamischer Parameter
- 2) Untersuchung von NGAL und etablierten Parametern der Nierenfunktion sowie von mittels PiCCO-System gemessener Hämodynamik-Parameter auf ihre prognostische Güte hinsichtlich der Prädiktion von Mortalität und des Bedarfs an Nierenersatzverfahren durch Test der folgenden Hypothesen:
 - a. NGAL ist ein geeigneter Parameter zur Prädiktion der Mortalität von kritisch erkrankten Patienten auf der Intensivstation.
 - b. NGAL ist ein geeigneter Parameter zur Prädiktion des Bedarfs einer Nierenersatztherapie im Intensiv-Behandlungsverlauf
 - c. FE_{Na} und FE_{Urea} können zur Prädiktion von Mortalität und zur Prädiktion des Bedarfs einer Nierenersatztherapie beitragen
 - d. Mittels PiCCO-System gemessene hämodynamischen Parameter eignen sich zur Prädiktion von Mortalität und zur Prädiktion des Bedarfs einer Nierenersatztherapie

3 Material und Methoden

3.1 Studienablauf und Datenerfassung

3.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden als Voraussetzung für den Einschluss von Patienten in die Studie definiert:

- 1) Aufnahme zur intensivmedizinischen Behandlung auf die internistische Intensivstation des Klinikums rechts der Isar
- 2) Unabhängig von der Studie erfolgte Anlage eines ZVK sowie eines arteriellen Katheters mit Thermistorspitze zum hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO-System
- 3) Vorhandene Urinausscheidung zur nichtinvasiven Gewinnung von Urinproben

3.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von ansonsten geeigneten Patienten aus der Studie:

- 1) Im aktuellen Krankheitsverlauf bereits erfolgte Nierenersatztherapie
- 2) Bestehende nierenersatztherapiepflichtige chronische Niereninsuffizienz

3.1.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte als prospektive Anlage einer Datenbank im Zeitraum von Januar bis Dezember 2012 zur anschließenden retrospektiven Auswertung. Dabei wurden insgesamt 109 Patienten der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München in die Studie eingeschlossen. Bei 2 bereits eingeschlossenen Patienten wurde die Erfüllung eines Ausschlusskriteriums festgestellt, so dass die bei diesen Patienten erhobenen Daten nicht in die Auswertung der vorliegenden Studie einfließen. Somit wurden in der Auswertung die Daten von 107 Patienten erfasst.

Bei den einzelnen Patienten erfolgten jeweils 4 Messungen. Die erste Messung erfolgte möglichst rasch innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation und Anlage der für die Messungen mit dem PiCCO-System erforderlichen Zugänge. Die weiteren Messungen erfolgten jeweils 12, 24 und 48 Stunden nach der Erstmessung. Hierbei wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Werte erfasst:

Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Daten.

Art der erhobenen Parameter	Einzelparameter
Laborparameter im Serum	Natrium, Kalium Kreatinin, Harnstoff
Laborparameter im Urin	Natrium, Kalium Kreatinin, Harnstoff NGAL
Vitalparameter	HR, HF AD _{sys} , AD _{dia} , MAP ZVD
PiCCO-Parameter	GEDVI, EVLWI, PVPI HI, SVI, GEF SVRI dPmax SVV, PPV
Weitere Parameter	Datum und Uhrzeit der Messung ZVK-Lage Gabe von Vasopressoren zum Zeitpunkt der Messung
Beatmungsparameter (nur bei beatmeten Patienten)	Art der Beatmung Tidalvolumen
Bei der Erstmessung zusätzlich erfasste Patientencharakteristika	Aufnahmedatum Geschlecht Alter bei Aufnahme Größe, Gewicht, BMI APACHE II Score, SOFA Score
In der Nachverfolgung erfasste Parameter	Hauptdiagnose Verbleib Einsatz von Nierenersatzverfahren Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation

3.1.3.1 Erfassung der Laborparameter

Bei den einzelnen Messungen wurde zur Bestimmung von Natrium, Kalium, Kreatinin und Harnstoff im Serum jeweils eine Serumprobe über den vorhandenen arteriellen Katheter entnommen. Jeweils eine Urinprobe wurde zur Bestimmung von Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff im Urin sowie eine weitere separate Urinprobe zur Bestimmung von NGAL im Urin über den Schlauch eines Blasendauerkatheters entnommen.

Die Bestimmung der einzelnen Werte erfolgte durch das Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar.

Werte für NGAL im Urin wurden mit dem ARCHITECT Urin-NGAL Assay der Firma Abbott Diagnostics bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen kommerziell erhältlichen Chemiluminiszenz-Mikropartikelimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von NGAL in humanem Urin. Der ARCHITECT Urin-NGAL Assay gilt als präzise mit einer guten Reproduzierbarkeit der Messergebnisse und einer hohen Übereinstimmung der Messwerte im Vergleich zu durch Enzyme Linked Immunoabsorbent Assays (ELISA) bestimmten Werten (Grenier et al., 2010; Kift et al., 2013).

Im Umgang mit dem ARCHITECT Urin-NGAL Assay geschultes Laborpersonal führte die Bestimmung der Messwerte innerhalb der Zeiten 08:00 Uhr bis 17:00 Uhr Montag bis Freitag durch. Erfolgte eine Probenabnahme außerhalb dieser Zeiten wurde die Urin-Probe im Labor tiefgefroren gelagert und die NGAL-Bestimmung zum nächstmöglichen Zeitpunkt ausgeführt.

3.1.3.2 Erfassung der hämodynamischen Parameter

Die hämodynamischen Parameter wurden mittels der PiCCO-Technologie gemessen. Bei allen Patienten bestand unabhängig von dieser Studie bei Aufnahme auf die Intensivstation die Indikation für ein hämodynamisches Monitoring mit der PiCCO-Technologie. Um einen Anschluss an das PiCCO-System zu ermöglichen erfolgte die Anlage eines gewöhnlichen ZVK über die Vena jugularis oder femoralis, sowie eines speziellen arteriellen Thermodilutionskatheters (PULSIOCATH PV2015L20, Pulsion Medical Systems München) in die Arteria femoralis. Sowohl ein an den ZVK angebrachter Temperaturmessfühler als auch der an der Spitze des arteriellen Thermodilutionskatheters befindliche Temperaturmessfühler wurden über jeweilige Verbindungskabel mit dem bettseitigen PiCCO-Monitor verbunden.

Das Lumen des arteriellen Thermodilutionskatheter wurde mit einem Druckaufnehmer (PiCCO-Monitoring-Kit, z.B. PV8115) verbunden, der über ein Druckkabel an das PiCCO-Gerät angeschlossen wurde. Eine Befestigung des Druckaufnehmers erfolgte auf Herzhöhe des Patienten am Patientenbett. Über den Anschluss des Druckaufnehmers an einen in einem Druckbeutel befindlichen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung (NaCl) 0,9% wurde die Spülung des Druckaufnehmers ermöglicht. Die Weiterleitung der erfassten Daten des PiCCO-Gerätes über ein Adapterkabel zu einem bettseitigen Monitor gewährleistete die dortige Anzeige von Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD und Körpertemperatur.

Alle Lumina des Systems wurden vollständig unter Vermeidung von Luftblasen mit NaCl-Lösung 0,9% befüllt.

Zur Anwendung kamen entweder das Modell PiCCO plus oder das Modell PiCCO-2. Der schematische Aufbau des PiCCO-Systems ist am Beispiel des PiCCO plus-Modells in Abbildung 8 zu sehen, der PiCCO-2-Monitor in Abbildung 9.

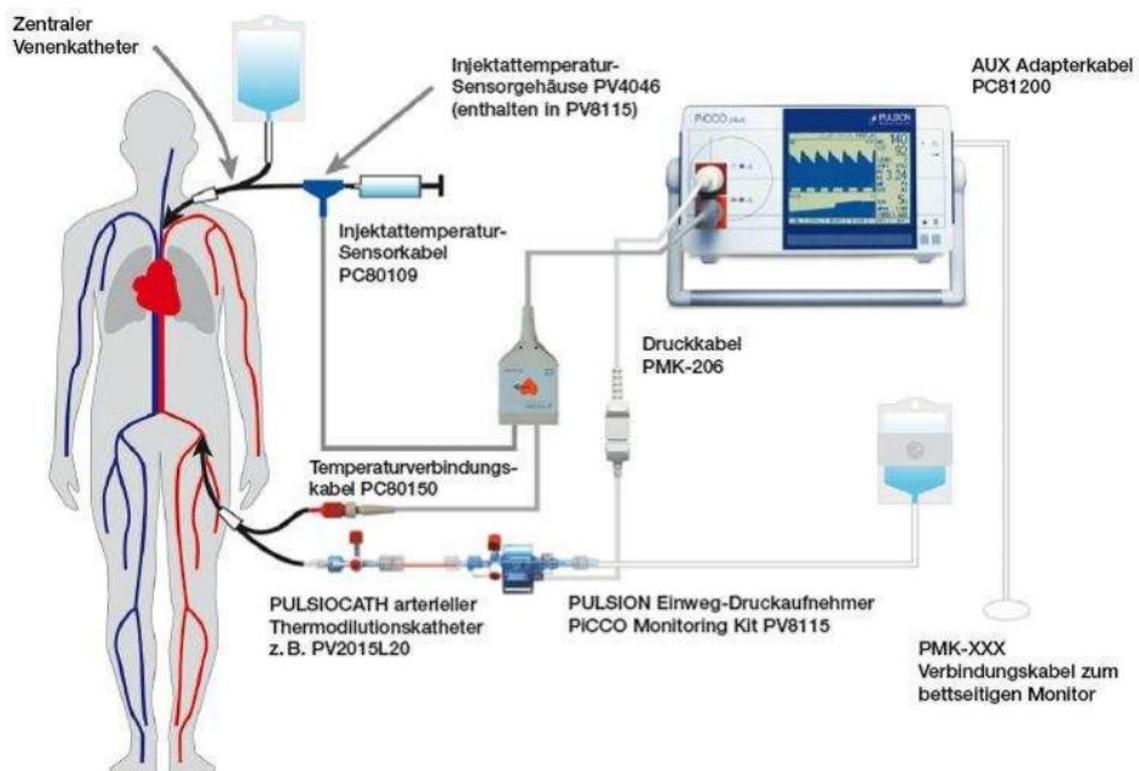


Abbildung 8: Schematischer Aufbau des PiCCO-Systems. Abbildung von Pulsion Medical Systems SE.



Abbildung 9: PiCCO-2-Monitor. Abbildung von Pulsion Medical Systems SE.

Die Bestimmung der Hämodynamikparameter erfolgte durch Thermodilutionsmessungen mit folgendem Ablauf:

- 1) Vorbereitung des Injektats: Als Injektat wurde auf unter 8° Celsius gekühlte NaCl-Lösung 0,9% verwendet. Es wurden jeweils 15 ml des Injektats unter sterilen Bedingungen in drei Einwegspritzen aufgezogen.
- 2) Überprüfung der Blutdruckkurve (Flush-Test): Es erfolgte eine visuelle Kontrolle über den Monitor auf eine korrekte Ableitung der Blutdruckkurve. Gegebenenfalls erfolgte eine Freispülung des PiCCO-Systems mit NaCl-Lösung 0,9%,
- 3) Lagerung des Patienten: Die Messungen erfolgten soweit möglich in Rückenlage und 0°-Position des Patientenbetts. Vereinzelt Messungen erfolgten in 15 – 30° Oberkörperhochlagerung, wenn dies etwa bei Patienten mit erhöhtem intracranielem Druck unumgänglich war.
- 4) Druck-Nullabgleich und ZVD-Messung: Über die Öffnung eines Dreiwegehahns zwischen Druckabnehmer und Druckleitung zur Atmosphäre wurde ein Abgleich zum Umgebungsdruck vorgenommen. Sobald visuell eine stabile Nulllinie der Druckkurve auf dem Monitor erkennbar war, wurde diese als Nullwert an PiCCO- und Patientenmonitor bestätigt. Über die Öffnung des Dreiwegehahns in Richtung ZVK wurde dieser abgeleitet, am Monitor abgelesen und der entsprechende Wert am PiCCO-Gerät eingegeben.
- 5) Injektion der NaCl-Lösung: Nach dem Startbefehl an das PiCCO-System erfolgte die Injektion sobald die Meldung „15 ml injizieren“ (PiCCO-2) bzw. „stabil“ (PiCCO

3.1.3.3 Zusätzlich bei der Erstmessung erfasste Parameter

Im Rahmen der Erstmessung wurden zusätzliche Patientencharakteristika festgehalten. Dazu gehörten das Datum der Aufnahme auf die Intensivstation sowie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten. Zusätzlich wurden die beiden Prognosescores APACHE II Score und SOFA Score erhoben.

3.1.4 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Die Studie wurde als prospektive Anlage einer Datenbank mit anschließender retrospektiver Auswertung durchgeführt. Die erhobenen Serum- und Hämodynamikparameter gehören zu Routineparametern im Monitoring schwer erkrankter Patienten im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung und wären auch ohne die durchgeführte Studie erhoben worden. Zusätzlich wurden lediglich in noninvasiv gewonnenen Urinproben bei Patienten mit vorhandener Urinausscheidung die Urinelektrolyte, Kreatinin, Harnstoff und NGAL im Urin bestimmt. Im Einklang mit der Ethikkommission konnte somit auf eine gesonderte Einverständniserklärung der einzelnen Patienten verzichtet werden.

3.1.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Grundlage für die Berechnungen bildete das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Alle Daten wurden zunächst einer deskriptiven Analyse zur Erkennung von Fehleingaben, Ausreißern und Extremwerten unterzogen. Für nominalskalierte Merkmale wurden die relativen und absoluten Häufigkeiten für die jeweiligen Merkmalsausprägungen berechnet. Für quantitative allgemeine Merkmale wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Für die quantitativen Labor- und Hämodynamikparameter werden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben. Die Untersuchung auf Korrelationen zwischen mindestens ordinalskalierten Parametern erfolgte mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman. Die Untersuchung auf unterschiedliche Verteilung erhobener quantitativer Parameter erfolgte bei zwei unabhängigen Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben mit dem Kruskal-Wallis-Test. Zur Beurteilung der Eignung der

erfassten Parameter als Prädiktoren von Mortalität und RRT-Bedarf wurde eine Analyse mittels Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) durchgeführt.

4 Ergebnisse

Im Idealfall wurden bei jedem Patienten 4 Messungen durchgeführt. Wurde ein Patient vor Durchführung der letzten Messung nach 48 h verlegt, verstarb er oder erhielt eine Nierenersatztherapie, so wurden ab diesem Ereignis keine weiteren Messungen durchgeführt. Zudem konnten bei einigen Patienten einzelne oder mehrere Messungen nicht zum festgelegten Zeitpunkt durchgeführt werden, so dass es in diesen Fällen zu fehlenden Werten kam. Eine Übersicht über die in die jeweiligen Messungen einbezogenen Patienten und fehlende Daten findet sich in Abbildung 11. Insgesamt wurden bei 107 Patienten 330 Messungen durchgeführt. Während NGAL im Urin und Kreatinin im Serum bei jeder durchgeführten Messung gemessen wurden, konnten in einem Fall bei der Messung nach 24 Stunden und in vier Fällen bei der Messung nach 48 Stunden die Hämodynamikparameter nicht zusätzlich erhoben werden. Während in allen anderen Fällen NGAL im Urin, Kreatinin im Serum und die Basis-Hämodynamikparameter immer erfasst wurden, sind Werte für die übrigen Parameter bei einzelnen Fällen nicht erfasst worden, sodass es in diesen Fällen zu einer Abweichung in der Häufigkeit des erfassten Parameter kommt.

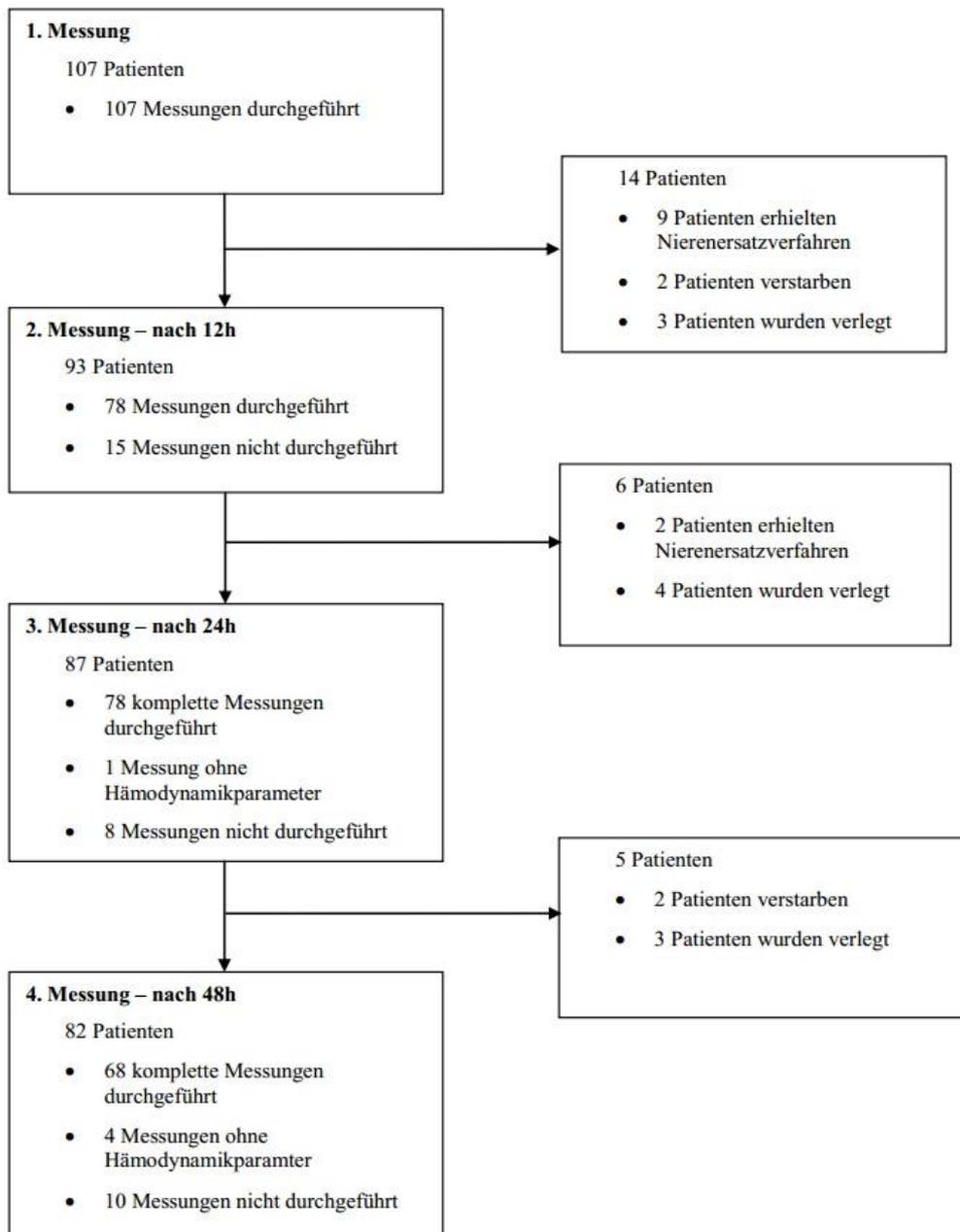


Abbildung 11: Überblick über durchgeführte Messungen.

4.1 Patientencharakteristika

Alle Patienten waren intensivpflichtig und wurden auf der internistischen Intensivstation 2/11 der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt. Diese Station betreibt acht Betten. Sie ist auf die intensivmedizinische Therapie von Erkrankungen aus den Bereichen Gastroenterologie und Hepatologie sowie von septischen Krankheitsbildern spezialisiert.

Für die Auswertung wurden die Daten eines Patientenkollektivs von insgesamt 107 Patienten herangezogen, davon waren 68 männlich und 38 weiblich. Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme betrug 64,3 Jahre. Das Patientenkollektiv wies einen durchschnittlichen APACHE II Score von 22,6±9,1 und einen durchschnittlichen SOFA-Score von 9,4±4,1 auf.

Die einzelnen Patientencharakteristika inklusive der Hauptdiagnosen der Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika.

Gesamtzahl der Patienten	n = 107
Geschlecht	
männlich	68 (63,6%)
weiblich	39 (36,4%)
Alter bei Aufnahme [Jahre]	64,3 ± 13,5
Gewicht [kg]	83,1 ± 21,3
Größe [cm]	172,5 ± 8,6
BMI [kg/m²]	27,8 ± 6,2
Scores bei Aufnahme	
APACHE II-Score	22,6 ± 9,1
SOFA-Score	9,4 ± 4,1
Hauptdiagnose	
Sepsis	41 (38,3%)
ARDS/Pneumonie	10 (9,3%)
Leberzirrhose	24 (22,4%)
Pankreatitis	8 (7,5%)
Peritonitis	6 (5,6%)
Kardiogener Schock	8 (7,5%)
ZNS-Affektion	3 (2,8%)
Sonstige	7 (6,5%)

Von den 107 Patienten verstarben 34 (31,8%) innerhalb von 28 Tagen nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Während des gesamten aktuellen Krankheitsverlaufs verstarben 43 Patienten (40,2%). Dies entspricht zugleich der ICU-Mortalität (Intensive-Care-Unit-Mortalität), da alle der verstorbenen Patienten auf der Intensivstation verstarben. Bei 30 (28%) der Patienten wurde während der Therapie des aktuellen Krankheitsbildes der Einsatz von Nierenersatzverfahren notwendig. Bei 27 (25,2%) der Patienten kam es hierzu in den ersten 28 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Mortalität und Bedarf an Nierenersatzverfahren.

	Absolute Anzahl	Angabe in Prozent
Mortalität		
ICU-Mortalität	43	40,2%
28-Tages-Mortalität	34	31,8%
Bedarf an Nierenersatzverfahren		
während des ICU-Aufenthaltes	30	28,0%
innerhalb von 28 Tagen	27	25,2%

Tabelle 5 zeigt die mittlere Dauer der Behandlung auf der Intensivstation bei überlebenden Patienten sowie die durchschnittliche Dauer von Aufnahme bis Tod bei verstorbenen Patienten.

Tabelle 5: Verweildauer auf der Intensivstation.

	Mittlere Verweildauer auf der Intensivstation in Tagen
Überlebende Patienten	12,5 ± 13,9
Verstorbene Patienten	19,0 ± 22,7

4.2 Deskriptive Analyse

4.2.1 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter wurden mit den zwei verschiedenen PiCCO-Modellen PiCCO-plus und PiCCO-2 erfasst. Die Patienten hatten entweder einen in der V. jugularis oder in der V. femoralis gelegenen ZVK. In Tabelle 6 sind die im Zusammenhang mit den PiCCO-Messungen erfassten nominalen Daten dargestellt. Dazu gehören neben verwendetem PiCCO-Modell und ZVK-Lage auch die Begleitumstände der Patienten während der Messungen: Atmung, Herzrhythmus und die Therapie mit Vasopressoren zum Zeitpunkt der Messungen. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die zu den einzelnen Messzeitpunkten erhobenen hämodynamischen Parametern. Die Angabe und Auswertung der Messwerte für SVV und PPV erfolgt hier und im Folgenden nur für Patienten, die sich bei Erhebung der Messdaten im Sinusrhythmus befanden und druckkontrolliert beatmet wurden.

Tabelle 6: Übersicht nominale Hämodynamikdaten.

Zeitpunkt	t₁ (0h)	t₂ (12h)	t₃ (24h)	t₄ (48h)	Gesamt
Anzahl der Messungen	107	78	78	68	331
PiCCO-Messgerät					
PiCCO plus	17 (15,9%)	8 (10,3%)	9 (11,5%)	8 (11,8%)	42 (12,7%)
PiCCO-2	90 (84,1%)	70 (89,7%)	69 (88,5%)	60 (88,2%)	289 (87,3%)
ZVK-Lage					
Vena jugularis	56 (52,3%)	37 (47,4%)	37 (47,4%)	31 (45,6%)	161 (48,6%)
Vena femoralis	51 (47,7%)	41 (52,6%)	41 (52,6%)	37 (54,4%)	170 (51,4%)
Atmung					
Spontanatmung	47 (43,9%)	33 (42,3%)	33 (42,3%)	28 (41,2%)	142 (42,9%)
Druckunterstützte Beatmung	29 (27,1%)	30 (38,5%)	31 (39,7%)	30 (44,1%)	120 (36,3%)
Druckkontrollierte Beatmung	31 (29,0%)	15 (19,2%)	14 (17,9%)	10 (14,7%)	69 (20,8%)
Herzrhythmus					
Sinusrhythmus	85 (79,4%)	63 (80,8%)	60 (76,9%)	57 (83,8%)	265 (80,1%)
Arrhythmia absoluta	20 (18,7%)	13 (16,7%)	16 (20,5%)	9 (13,2%)	58 (17,5%)
Schrittmacherrhythmus	1 (0,9%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,5%)	4 (1,2%)
Andere	1 (0,9%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,5%)	4 (1,2%)
Vasopressorgabe zum Messzeitpunkt					
laufende Vasopressortherapie	69 (64,5%)	49 (62,8%)	48 (61,5%)	25 (36,8%)	191 (56,7%)
keine Vasopressortherapie	38 (35,5%)	29 (37,2%)	30 (38,5%)	43 (63,2%)	146 (43,3%)

Tabelle 7: Übersicht Hämodynamikparameter.

Zeitpunkt	N	Mittelwert		SD	Median	Minimum	Maximum
HF, [min⁻¹]							
t ₁ (0h)	107	90,3	±	23,3	89,0	50	165
t ₂ (12h)	78	88,9	±	21,8	87,0	54	151
t ₃ (24h)	78	90,3	±	20,3	85,5	48	150
t ₄ (48h)	68	92,7	±	21,6	87,5	53	163
Gesamt	331	90,5	±	21,9	87,0	48	165
ADsys, [mmHg]							
t ₁ (0h)	107	125,3	±	22,4	120,0	80	193
t ₂ (12h)	78	123,3	±	19,9	118,5	90	176
t ₃ (24h)	78	124,5	±	18,5	122,5	92	183
t ₄ (48h)	68	128,2	±	20,2	124,5	94	185
Gesamt	331	125,2	±	20,4	122,0	80	193
ADdias, [mmHg]							
t ₁ (0h)	107	59,6	±	11,2	58,0	35	96
t ₂ (12h)	78	58,9	±	8,4	59,0	44	84
t ₃ (24h)	78	59,9	±	10,5	60,0	40	87
t ₄ (48h)	68	61,2	±	10,9	60,0	40	87
Gesamt	331	59,8	±	10,3	60,0	35	96
MAP, [mmHg]							
t ₁ (0h)	107	81,2	±	13,6	79,0	51	122
t ₂ (12h)	78	81,5	±	10,5	81,0	65	113
t ₃ (24h)	78	82,2	±	11,6	80,5	61	116
t ₄ (48h)	68	84,7	±	13,5	82,5	63	121
Gesamt	331	82,2	±	12,5	80,0	51	122
ZVD, [mmHg]							
t ₁ (0h)	107	14,6	±	6,6	15,0	0	36
t ₂ (12h)	78	15,3	±	5,8	15,0	4	32
t ₃ (24h)	78	24,7	±	6,2	14,5	1	36
t ₄ (48h)	68	15,9	±	6,5	15,0	2	37
Gesamt	331	15,1	±	6,3	15,0	0	37
GEDVI, [ml/m²]							
t ₁ (0h)	107	850,3	±	213,5	810,0	453	1560
t ₂ (12h)	78	847,0	±	202,8	819,0	492	1683
t ₃ (24h)	78	849,6	±	214,2	815,0	375	1795
t ₄ (48h)	68	855,7	±	196,1	828,5	534	1815
Gesamt	331	850,5	±	206,8	819,0	375	1815

Zeitpunkt	N	Mittelwert		SD	Median	Minimum	Maximum
EVLWI, [ml/kg]							
t ₁ (0h)	107	10,7	±	4,1	9,0	5	27
t ₂ (12h)	78	10,8	±	4,0	10,0	5	25
t ₃ (24h)	78	10,9	±	4,2	10,0	5	24
t ₄ (48h)	68	10,7	±	5,5	9,0	5	42
Gesamt	331	10,8	±	4,4	10,0	5	42
PVPI							
t ₁ (0h)	106	1,71	±	0,75	1,55	0,7	5,0
t ₂ (12h)	77	1,73	±	0,75	1,50	0,6	4,2
t ₃ (24h)	78	1,75	±	0,84	1,60	0,2	4,3
t ₄ (48h)	66	1,67	±	0,88	1,50	0,7	5,9
Gesamt	326	1,71	±	0,80	1,50	0,2	5,9
SVRI, [dyn*s*cm⁻⁵*m²]							
t ₁ (0h)	107	1674,2	±	862,3	1332,0	507	4491
t ₂ (12h)	78	1537,0	±	726,9	1420,0	593	4480
t ₃ (24h)	78	1558,9	±	783,8	1394,0	459	5155
t ₄ (48h)	68	1393,7	±	478,4	1337,5	439	2612
Gesamt	331	1557,1	±	749,7	1376,0	439	5155
HI, [l/min/m²]							
t ₁ (0h)	107	3,73	±	1,41	3,56	1,25	7,22
t ₂ (12h)	78	3,90	±	1,41	3,81	1,06	7,25
t ₃ (24h)	78	3,99	±	1,37	3,82	1,28	7,11
t ₄ (48h)	68	4,22	±	1,14	4,20	1,90	6,86
Gesamt	331	3,93	±	1,36	3,88	1,06	7,25
GEF, [%]							
t ₁ (0h)	107	22,1	±	8,9	21,0	3	43
t ₂ (12h)	78	22,5	±	7,7	21,0	7	41
t ₃ (24h)	77	23,4	±	8,2	24,0	7	42
t ₄ (48h)	68	24,19	±	7,9	24,0	9	40
Gesamt	330	22,9	±	8,3	23,0	3	43
SVI, [l/min/m²]							
t ₁ (0h)	103	42,8	±	16,4	42,0	8	82
t ₂ (12h)	75	45,0	±	15,9	42,0	10	95
t ₃ (24h)	76	47,3	±	16,3	46,0	11	90
t ₄ (48h)	67	47,3	±	14,0	48,0	21	79
Gesamt	321	45,3	±	15,8	45,0	8	95

Zeitpunkt	N	Mittelwert		SD	Median	Minimum	Maximum
dPmax,[mmHg/s]							
t ₁ (0h)	105	1288,2	±	515,0	1172	490	2718
t ₂ (12h)	76	1190,5	±	439,4	1104	376	2311
t ₃ (24h)	76	1220,8	±	392,1	1219	533	2068
t ₄ (48h)	67	1215,3	±	433,8	1084	577	2720
Gesamt	324	1234,4	±	453,7	1141,5	376	2720
SVV, [%]							
t ₁ (0h)	25	10,6	±	5,8	9,0	3	25
t ₂ (12h)	22	13,3	±	8,4	10,0	3	26
t ₃ (24h)	8	8,6	±	7,0	5,0	3	23
t ₄ (48h)	9	7,7	±	4,4	7,0	3	16
Gesamt	64	10,9	±	6,9	9,0	3	26
PPV, [%]							
t ₁ (0h)	25	9,2	±	5,5	7,0	2	18
t ₂ (12h)	20	11,4	±	8,5	9,5	2	29
t ₃ (24h)	10	10,4	±	9,4	6,5	3	30
t ₄ (48h)	9	6,8	±	4,2	5,0	2	13
Gesamt	64	9,8	±	7,1	7,0	2	30

4.2.2 Laborparameter

4.2.2.1 NGAL im Urin

Die Mittelwerte \pm SD von NGAL im Urin betragen zum Zeitpunkt t₁ 2448,05 \pm 4794,29 ng/ml, zum Zeitpunkt t₂ 2312,70 \pm 4016,11 ng/ml sowie 2840,06 \pm 5584,77 zum Zeitpunkt t₃ und 2509,84 \pm 4722,36 zum Zeitpunkt t₄. Der Median lag im Vergleich zum Mittelwert bei allen Messzeitpunkten deutlich niedriger mit 357,0 ng/ml zum Zeitpunkt t₁, 265,6 ng/ml zum Zeitpunkt t₂, 415,9 ng/ml zum Zeitpunkt t₃ sowie 418,9 ng/ml zum Zeitpunkt t₄. Es zeigt sich eine rechtsschiefe Verteilung der Werte. Die 25%-Perzentile liegen bei 76,0 ng/ml (t₁), 53,6 ng/ml(t₂), 112,0 ng/ml (t₃) und 75,1 ng/ml (t₄), die 75%-Perzentile bei 2219,0 ng/ml (t₁), 2741,8 ng/ml (t₂), 2408 ng/ml (t₃) und 2575,8 ng/ml (t₄). Die gemessenen Werte zeigen eine große Streuung, die Maximalwerte betragen 29676,0 ng/ml (t₁), 18402 ng/ml (t₂), 30141,0 ng/ml (t₃) und 24088 ng/ml (t₄). Eine Übersicht über die statistischen Maßzahlen gibt Tabelle 8. Abbildung 12 zeigt die Verteilung der gemessenen Werte in Form von Boxplot-Diagrammen.

Tabelle 8: Übersicht der Werte für NGAL im Urin. Angabe der Werte für NGAL im Urin in ng/ml.

Messzeitpunkt	t ₁ (0h)	t ₂ (12h)	t ₃ (24h)	t ₄ (48h)	Gesamt
N	107	78	79	72	336
Mittelwert	2448,05	2312,70	2840,06	2509,84	2522,04
SD	4794,29	4016,11	5584,77	4722,36	4796,31
Minimum	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Maximum	29676,0	18402,0	30141,0	24088,0	30141,0
25%-Perzentil	76,0	53,6	112,0	75,1	77,8
Median	357,0	265,5	415,9	418,9	376,4
75%-Perzentil	2219,0	2741,8	2408,0	2575,8	2581,9

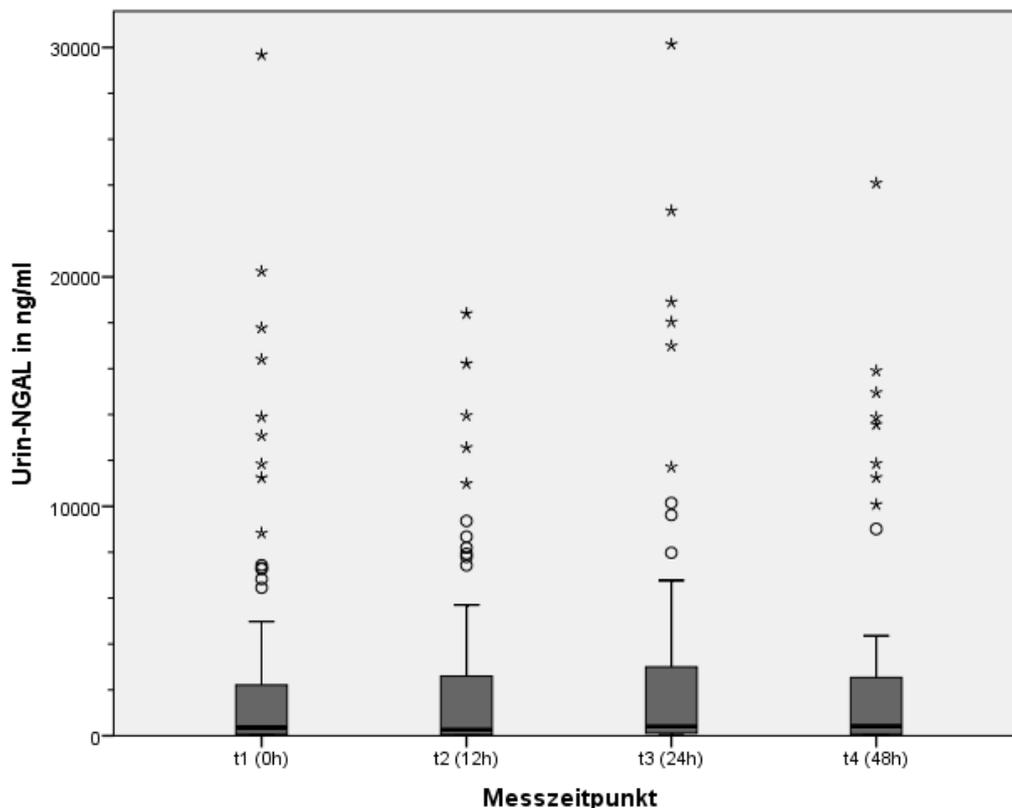


Abbildung 12: Boxplot-Diagramm: Darstellung Werte für Urin-NGAL zu den einzelnen Messzeitpunkten unter Einbeziehung aller erhobenen Daten.

4.2.2.2 Serum-Laborparameter

Die Maßzahlen der im Serum der Patienten gemessenen Laborparameter Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff, Serum-Kalium und Serum-Natrium werden in Tabelle 9 dargestellt. Die Patienten wiesen bei der Erstmessung im Mittel einen Serum-Kreatininwert von $1,83 \pm 1,16$

mg/dl und einen Serum-Harnstoffwert von $39,2 \pm 22,9$ mg/dl auf. Die Mittelwerte für Serum-Kreatinin lagen bei den weiteren Messungen bei $1,73 \pm 1,19$ mg/dl (t_2), $1,69 \pm 1,15$ mg/dl (t_3) und $1,65 \pm 1,21$ mg/dl (t_4). Für Serum-Harnstoff betragen sie $39,0 \pm 22,6$ mg/dl (t_2), $41,1 \pm 23,9$ mg/dl (t_3) und $41,0 \pm 24,9$ mg/dl (t_4).

Tabelle 9: Übersicht der Serum-Parameter.

Zeitpunkt	N	Mittelwert	±	SD	Median	Minimum	Maximum
Serum-Kreatinin, mg/dl							
t ₁ (0h)	107	1,83	±	1,16	1,50	0,4	5,5
t ₂ (12h)	78	1,73	±	1,19	1,40	0,5	5,5
t ₃ (24h)	79	1,69	±	1,15	1,30	0,5	5,4
t ₄ (48h)	71	1,65	±	1,21	1,2	0,4	6,0
Gesamt	335	1,74	±	1,17	1,4	0,4	6,0
Serum-Harnstoff, mg/dl							
t ₁ (0h)	107	39,2	±	22,9	37,0	4	123
t ₂ (12h)	78	39,0	±	22,6	35,0	7	112
t ₃ (24h)	79	41,1	±	23,9	36,0	6	111
t ₄ (48h)	70	41,0	±	24,9	36,5	8	111
Gesamt	334	40,0	±	23,4	36,0	4	123
Serum-Kalium, mmol/l							
t ₁ (0h)	106	4,38	±	0,70	4,30	2,9	6,2
t ₂ (12h)	78	4,31	±	0,47	4,30	3,5	6,3
t ₃ (24h)	79	4,34	±	0,41	4,30	3,5	5,4
t ₄ (48h)	71	4,27	±	0,39	4,20	3,4	5,5
Gesamt	334	4,33	±	0,53	4,30	2,9	6,3
Serum-Natrium, mmol/l							
t ₁ (0h)	107	140,3	±	7,4	140,0	120	161
t ₂ (12h)	78	141,1	±	6,9	141,0	123	158
t ₃ (24h)	79	142,1	±	6,9	143,0	125	160
t ₄ (48h)	71	142,9	±	6,0	143,0	128	161
Gesamt	335	141,5	±	7,0	142,0	120	161

4.2.2.3 Urin-Laborparameter

Neben NGAL wurden als weitere Laborparameter Kreatinin, Harnstoff und Natrium im Urin bestimmt. Eine Übersicht über die statistischen Maßzahlen dieser Parameter wird in Tabelle 10 gegeben.

Tabelle 10: Übersicht der Urin-Laborparameter.

Messung	N	Mittelwert	±	SD	Median	Minimum	Maximum
Urin-Kreatinin, mg/dl							
t ₁ (0h)	105	81,73	±	59,99	65,90	4,0	344,4
t ₂ (12h)	77	85,97	±	50,61	76,40	11,0	249,2
t ₃ (24h)	76	78,36	±	50,03	66,55	6,0	308,9
t ₄ (48h)	71	71,88	±	35,27	64,10	13,1	155,8
Gesamt	329	79,81	±	51,00	67,80	4,0	344,4
Urin-Harnstoff, mg/dl							
t ₁ (0h)	105	467,7	±	318,3	413,0	47	1470
t ₂ (12h)	76	590,3	±	376,2	547,0	49	1554
t ₃ (24h)	76	613,2	±	359,3	548,5	47	1750
t ₄ (48h)	71	642,9	±	340,2	581,0	65	1441
Gesamt	328	567,7	±	352,3	501,0	47	1750
Urin-Natrium, mmol/l							
t ₁ (0h)	105	40,0	±	32,0	30,0	10	143
t ₂ (12h)	77	30,1	±	23,4	23,0	10	114
t ₃ (24h)	76	35,7	±	34,1	21,5	10	188
t ₄ (48h)	71	41,7	±	41,9	25,0	10	181
Gesamt	329	37,1	±	33,3	25,0	10	188

4.2.2.4 Errechnete Parameter: NGAL/-Kreatinin-Ration und fraktionelle Exkretionen

Aus den in Serum und Urin bestimmten Laborwerten wurden die NGAL/Kreatinin-Ratio sowie die fraktionellen Exkretionen von Natrium und Harnstoff berechnet. Für die Berechnung der fraktionellen Exkretionen wurden die in Abbildung 13 dargestellten Formeln angewendet.

$$FE_{Na} = \frac{U_{Na} * P_{Krea}}{P_{Na} * U_{Krea}} * 100$$

$$FE_{Urea} = \frac{U_{Urea} * P_{Krea}}{P_{Urea} * U_{Krea}} * 100$$

Abbildung 13: Formeln zur Berechnung von FE_{Na} und FE_{Urea}

Tabelle 11 zeigt eine deskriptive Übersicht dieser Parameter.

Tabelle 11: Übersicht der Werte für NGAL/Kreatinin-Ratio, fraktionelle Natriumexkretion und fraktionelle Harnstoffexkretion.

Messung	N	Mittelwert	±	SD	Median	Minimum	Maximum
NGAL/Kreatinin-Ratio, ng/ml/mg/							
t ₁ (0h)	105	48,12	±	98,94	6,25	0,13	544,11
t ₂ (12h)	77	41,83	±	90,52	4,09	0,10	588,81
t ₃ (24h)	76	69,76	±	148,76	8,03	0,12	784,26
t ₄ (48h)	71	54,86	±	124,38	7,11	0,18	682,38
Gesamt	329	53,10	±	116,05	6,39	0,10	784,26
FE_{Na}, %							
t ₁ (0h)	105	1,30	±	2,57	0,42	0,06	17,21
t ₂ (12h)	77	0,83	±	1,41	0,25	0,03	7,67
t ₃ (24h)	76	1,06	±	1,97	0,38	0,02	12,20
t ₄ (48h)	71	0,91	±	1,28	0,36	0,03	6,61
Gesamt	329	1,05	±	1,96	0,36	0,02	17,21
FE_{Urea}, %							
t ₁ (0h)	105	32,20	±	21,22	29,80	4,03	171,56
t ₂ (12h)	76	32,21	±	14,72	34,85	3,78	64,84
t ₃ (24h)	76	37,40	±	30,01	38,36	4,11	262,44
t ₄ (48h)	70	36,76	±	14,14	36,87	4,45	60,76
Gesamt	327	34,38	±	21,19	34,78	3,78	262,44

4.3 Korrelationen zwischen NGAL und weiteren erhobenen Parametern

Mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurde der Zusammenhang zwischen NGAL und anderen metrischen Parametern untersucht. Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman eignet sich zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen mindestens ordinalskalierten Variablen. Sie kann bei nichtnormalverteilten Variablen angewandt werden

und gilt als robust gegenüber Ausreißerwerten, was sie für diese Untersuchung besonders geeignet macht.

Zwischen den Werten von Urin-NGAL bei Erstmessung und den biometrischen Daten der Patienten Alter bei Aufnahme, Größe, Gewicht und BMI zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Dagegen zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation von Urin-NGAL mit den beiden erhobenen Scores zur Krankheitsschwere APACHE II Score ($r=0,443$; $p<0,001$) und SOFA-Score ($r=0,501$; $p<0,001$).

4.3.1 Korrelationen zwischen NGAL und Hämodynamikparametern

Mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurden Korrelationen zwischen NGAL und den Vorlastparametern ZVD und GEDVI sowie EVLWI und PVPI untersucht. Die Einbeziehung aller Messdaten ergibt einen geringen aber signifikanten Zusammenhang zwischen NGAL und ZVD ($r=0,187$; $p=0,001$). Betrachtet man die einzelnen Messzeitpunkte, so besteht zum Zeitpunkt der Erstmessung keine signifikante Korrelation zwischen NGAL und ZVD ($r=0,068$; $p=0,488$). Zu den späteren Messzeitpunkten t_2 ($r=0,235$; $p=0,038$) und t_4 ($r=0,262$; $p=0,031$) zeigt sich eine leichte Korrelation zwischen NGAL und der Höhe des ZVD. Zum Messzeitpunkt t_3 wird das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p=0,068$).

Bei Betrachtung aller erhobenen Messwerte von NGAL und GEDVI besteht eine gering ausgeprägte negative Korrelation zwischen den beiden Parametern ($r=-0,157$; $p=0,002$). Zu den einzelnen Zeitpunkten t_1 ($p=0,174$) und t_4 ($p=0,209$) kann dieser Zusammenhang nicht signifikant gezeigt werden. Zu den Zeitpunkten t_2 ($r=-0,279$; $p=0,013$) und t_3 ($r=-0,247$; $p=0,029$) zeigt sich hingegen eine signifikante negative Korrelation.

Zwischen NGAL und EVLWI besteht weder bei Betrachtung aller Messungen, noch zu den einzelnen Messzeitpunkten eine signifikante Korrelation.

Zwischen NGAL und PVPI zeigt sich zum Zeitpunkt der Erstmessung eine gering ausgeprägte signifikante Korrelation ($r=0,214$; $p=0,028$). Bei den Messwerten der späteren Messzeitpunkte kann dieser Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant nachgewiesen werden. Bei Betrachtung aller erhobenen Messwerte zusammen ergibt sich eine schwache Korrelation ($r=0,143$; $p=0,010$).

In Tabelle 12 wird ein Überblick über die Korrelationen zwischen NGAL und ZVD, GEDVI, EVLWI und PVPI gegeben.

Tabelle 12: Korrelationen zwischen NGAL und den Parametern ZVD, GEDVI, EVLWI und PVPI mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman.

	Messung	N	Korrelationskoeffizient r	p
ZVD	t ₁	107	0,068	0,488
	t ₂	78	0,235	0,038
	t ₃	78	0,208	0,068
	t ₄	68	0,262	0,031
	alle Messungen	331	0,187	0,001
GEDVI	t ₁	107	-0,132	0,174
	t ₂	78	-0,279	0,013
	t ₃	78	-0,247	0,029
	t ₄	68	-0,157	0,209
	alle Messungen	331	-0,173	0,002
EVLWI	t ₁	107	-0,140	0,149
	t ₂	78	-0,023	0,839
	t ₃	78	0,052	0,651
	t ₄	68	0,057	0,642
	alle Messungen	331	0,062	0,263
PVPI	t ₁	107	0,214	0,028
	t ₂	77	0,074	0,523
	t ₃	77	0,170	0,140
	t ₄	66	0,100	0,426
	alle Messungen	326	0,143	0,010

4.3.2 Korrelationen zwischen NGAL und Laborparametern

Ebenfalls mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurden die Messwerte von NGAL und der Nierenfunktionsparameter Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff sowie die Messwerte für die Elektrolyte Serum-Natrium und Serum-Kalium auf bestehende Korrelationen untersucht.

Zwischen NGAL und Serum-Kreatinin besteht zu allen Messzeitpunkten eine signifikante Korrelation. Die Korrelation ist bei der Erstmessung am geringsten ausgeprägt ($r=0,530$; $p=0,000$) und nimmt im Verlauf der Messungen zu: von Messzeitpunkt t₂ ($r=0,539$; $p=0,000$) über t₃ ($r=0,634$; $p=0,000$) bis t₄ ($r=0,671$; $p=0,000$). Die Einbeziehung aller Messdaten von

NGAL und Serum-Kreatinin ergibt einen signifikanten mittelgradig ausgeprägten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ($r=0,582$; $p=0,000$). In Abbildung 14 ist die Verteilung der Werte von NGAL und Serum-Kreatinin zum Zeitpunkt der Erstmessung als Streudiagramm dargestellt. Abbildung 15 zeigt ein entsprechendes Streudiagramm mit der Darstellung aller erhobenen Werte. In beiden Abbildungen wird die Höhe der Werte von Urin-NGAL zur besseren Darstellung in logarithmischer Skalierung dargestellt.

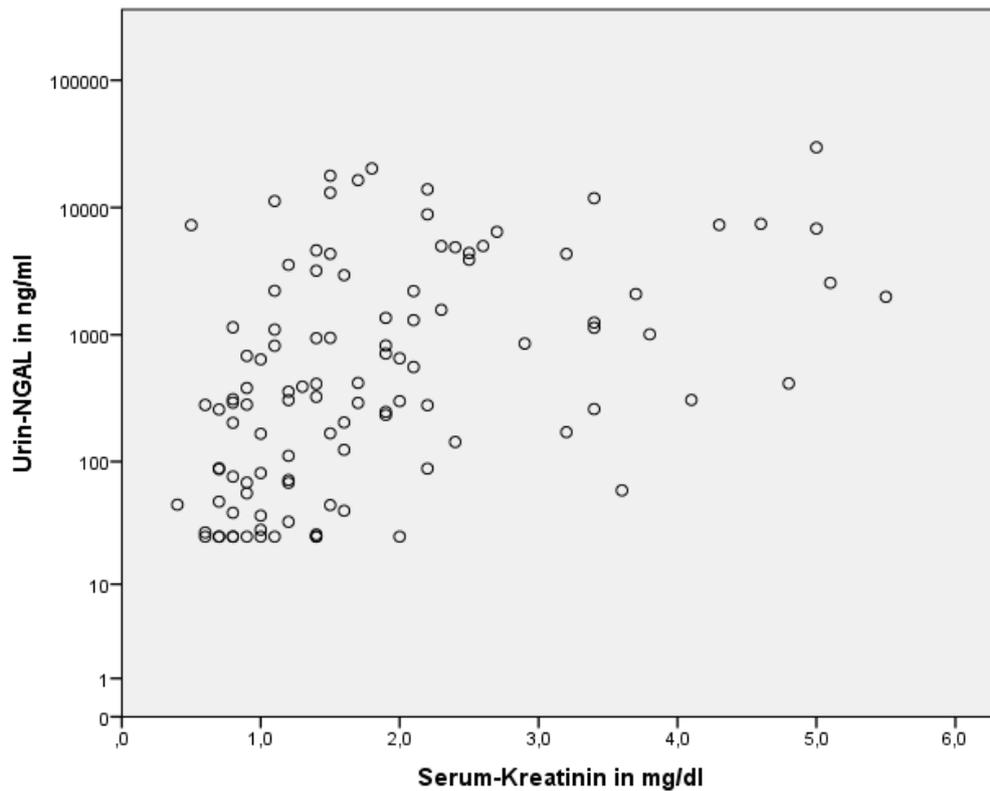


Abbildung 14: Streudiagramm: Zusammenhang von Urin-NGAL und Serum-Kreatinin bei ICU-Aufnahme.

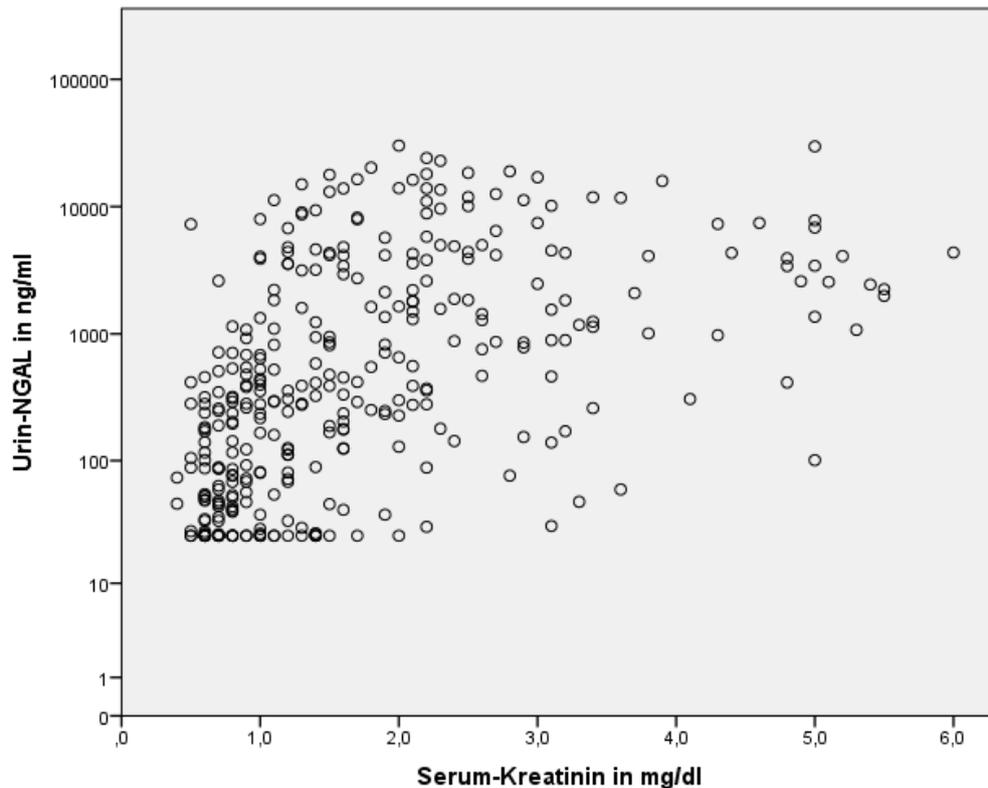


Abbildung 15: Streudiagramm: Zusammenhang von Urin-NGAL und Serum-Kreatinin. Abbildung aller erhobenen Messwerte.

Die Korrelation zwischen NGAL und Serum-Harnstoff ist ebenfalls zu allen Messzeitpunkten statistisch signifikant, aber geringer ausgeprägt als zwischen NGAL und Serum-Kreatinin. Auch hier ist eine Zunahme der Höhe des Korrelationskoeffizienten von der Erstmessung ($r=0,311$; $p=0,001$) hin zu den späteren Messzeitpunkten zu beobachten: t_2 ($r=0,382$; $p=0,001$), t_3 ($r=0,495$; $p<0,001$) und t_4 ($r=0,495$; $p<0,001$). Bei Einbeziehung aller erhobenen Messwerte zeigt sich ein gering- bis mäßiggradiger Zusammenhang zwischen NGAL und Serum-Harnstoff ($r=0,415$; $p<0,001$).

Zwischen der Höhe der Werte von NGAL und Serum-Natrium lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkennen. Im Gegensatz dazu besteht bei zwischen den Werten für NGAL und Serum-Kalium bei Berücksichtigung aller Messwerte ein gering ausgeprägter signifikanter Zusammenhang ($r=0,146$; $p=0,008$). Betrachtet man die einzelnen Messzeitpunkte zeigt sich allerdings nur zum Messzeitpunkt t_3 eine signifikante Korrelation ($r=0,289$; $p=0,010$).

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Rangkorrelationsanalyse zwischen NGAL und den im Serum gemessenen Laborparametern.

Tabelle 13: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman: Zusammenhänge zwischen NGAL und Serum-Laborparametern

	Messung	N	Korrelationskoeffizient r	p
Serum-Kreatinin	t ₁	107	0,530	0,000
	t ₂	78	0,539	0,000
	t ₃	79	0,634	0,000
	t ₄	71	0,671	0,000
	alle Messungen	335	0,582	0,000
Serum-Harnstoff	t ₁	107	0,311	0,001
	t ₂	78	0,382	0,001
	t ₃	79	0,495	0,000
	t ₄	70	0,495	0,000
	alle Messungen	334	0,415	0,000
Serum-Natrium	t ₁	107	0,047	0,632
	t ₂	78	-0,072	0,530
	t ₃	79	-0,104	0,361
	t ₄	71	-0,135	0,262
	alle Messungen	335	-0,52	0,341
Serum-Kalium	t ₁	106	0,030	0,762
	t ₂	78	0,194	0,089
	t ₃	79	0,289	0,010
	t ₄	71	0,190	0,112
	alle Messungen	334	0,146	0,008

Zwischen NGAL und der NGAL/Kreatinin-Ratio besteht zu allen Zeitpunkten ein stark ausgeprägter, aber nicht perfekter statistisch signifikanter Zusammenhang: zum Messzeitpunkt t₁ (r=0,934; p<0,001), t₂ (r=0,965; p<0,001), t₃ (r=0,952 p<0,001) und t₄ (r=0,966; p<0,001). Bei Einbeziehung aller Messdaten ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem r von 0,953 (p<0,001).

Weiterhin wurde untersucht, inwieweit eine Korrelation zwischen NGAL den Werten für die errechneten Parameter FE_{Na} und FE_{Urea} besteht. Die Werte von FE_{Na} und NGAL zeigen eine mäßig ausgeprägte Korrelation (r=0,320; p<0,001). Eine signifikante Korrelation ergibt sich auch bei den Werten der Messzeitpunkte t₁ (r=0,339; p<0,001) t₃ (r=0,337; p=0,001) und t₄ (r=0,368; p<0,001). Zum Zeitpunkt t₂ zeigt sich eine grenzwertige Signifikanz (r=0,225; p=0,050).

Zwischen den Werten von NGAL und FE_{Urea} zeigt sich ein gegenläufiger Zusammenhang ($r=-0,364$; $p<0,001$). Diese negative Korrelation ist zu allen Messzeitpunkten signifikant: t_1 ($r=-0,345$; $p<0,001$), t_2 ($r=-0,336$; $p=0,003$), t_3 ($r=-0,289$; $p=0,011$) und t_4 ($r=-0,289$; $p=0,011$). Die entsprechende tabellarische Aufführung findet sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman: Zusammenhänge zwischen NGAL und errechneten Parametern

	Messung	N	Korrelationskoeffizient r	p
NGAL/Kreatinin-Ratio	t_1	105	0,934	0,000
	t_2	77	0,956	0,000
	t_3	76	0,952	0,000
	t_4	71	0,966	0,000
	alle Messungen	329	0,953	0,000
FE_{Na}	t_1	105	0,339	0,000
	t_2	77	0,225	0,050
	t_3	76	0,337	0,001
	t_4	71	0,368	0,002
	alle Messungen	329	0,320	0,000
FE_{Urea}	t_1	105	-0,345	0,000
	t_2	76	-0,336	0,003
	t_3	76	-0,289	0,011
	t_4	70	-0,364	0,000
	alle Messungen	327	-0,326	0,000

4.3.3 Vergleiche verschiedener Untergruppen hinsichtlich der Verteilung der Werte für Urin-NGAL

Verschiedene Untergruppen der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden auf signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen hinsichtlich der Verteilung der NGAL-Spiegel untersucht. Dies wurde mittels Mann-Whitney-U-Test bei zwei zu vergleichenden Gruppen beziehungsweise mittels Kruskal-Wallis-Test bei mehreren zu vergleichenden Gruppen durchgeführt.

Zwischen den beiden Geschlechtsgruppen männlich und weiblich zeigt sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung der NGAL-Werte. Die Verteilung der NGAL-Werte für die beiden Geschlechter ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Verteilung der Werte für Urin-NGAL nach Geschlecht.

	Geschlecht	N	NGAL in ng/ml		p-Wert Mann-Whitney-U-Test
			Median	Interquartilsbereich	
t ₁	männlich	68	341,15	72,75 – 2943,00	0,702
	weiblich	39	653,00	76,00 – 2219,00	
t ₂	männlich	48	236,95	40,75 – 3882,25	0,604
	weiblich	30	592,50	73,50 – 1941,50	
t ₃	männlich	50	373,80	86,00 – 4087,25	0,859
	weiblich	29	526,70	153,00 – 2998,75	
t ₄	männlich	45	371,00	73,75 – 3313,05	0,866
	weiblich	27	467,60	73,30 – 1628,00	
Alle Messungen	männlich	211	317,10	72,00 – 3415,00	0,648
	weiblich	125	509,00	83,35 – 2089,60	

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Messung Vasopressoren erhielten, sind sowohl Mittelwert als auch Median der NGAL-Spiegel zu allen Messzeitpunkten höher als bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Messung keine Vasopressoren erhielten. Mit dem Mann-Whitney-U-Test lässt sich allerdings lediglich bei der Messung zum Zeitpunkt t₄ (p=0,020) und bei Betrachtung aller erhobener Werte (p<0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Die genaue Verteilung der NGAL-Werte zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: Verteilung der Werte für Urin-NGAL nach dem Merkmal Vasopressor vs. kein Vasopressor zum Zeitpunkt der Abnahme. Angaben von Mittelwert, Standardabweichung und Median für Urin-NGAL in ng/ml.

	Vasopressor erhalten	N	NGAL in ng/ml		p-Wert Mann-Whitney-U- Test
			Median	Interquartilsbereich	
t ₁	Vasopressor	69	640,00	138,50 – 3367,50	0,074
	kein Vasopressor	38	203,40	55,58 – 1191,75	
t ₂	Vasopressor	49	477,00	50,00 – 4332,65	0,099
	kein Vasopressor	29	179,00	62,85 – 891,50	
t ₃	Vasopressor	48	862,00	148,75 – 4226,75	0,076
	kein Vasopressor	31	355,00	80,00 – 813,60	
t ₄	Vasopressor	25	1080,00	286,15 – 1080,00	0,020
	kein Vasopressor	46	173,10	51,25 – 1608,50	
Alle Messungen	Vasopressor	191	682,00	116,00 – 4136,00	0,000
	kein Vasopressor	144	203,40	67,25 – 1029,25	

Unterteilt man die Patienten nach den einzelnen Diagnosegruppen, so ergeben sich für alle Messzeitpunkte mit dem Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede in der Höhe des NGAL-Spiegels zwischen den verschiedenen Gruppen. Zum Zeitpunkt der Erstmessung findet sich der höchste Wert für den Median mit 5578,50 ng/ml bei Patienten mit Pankreatitis. Auch bei den späteren Zeitpunkten weisen diese Patienten im Median die höchsten Werte auf: 2295,0 ng/ml (t_2), 3547,00 ng/ml (t_3) und 7002,00 (t_4). Patienten mit Sepsis weisen bei der Erstmessung mit einem Median von 946,00 ng/ml den zweithöchsten Wert auf. Die Höhe der Mediane zu den weiteren Messzeitpunkten betragen 1333,60 ng/ml (t_2), 839,30 ng/ml (t_3) und 682,00 ng/ml (t_4). Bei Patienten mit der Hauptdiagnose eines kardiogenen Schocks beträgt der Median der Werte für Urin-NGAL bei der ersten Messung nach Aufnahme 752,00 ng/ml. Zu späteren Messzeitpunkten ist die Höhe des Medians bei 585,00 ng/ml (t_2), 891,50 ng/ml (t_3) und 442,70 ng/ml (t_4). Mit einem Median von 747,00 ng/ml bei Erstmessung folgen Patienten mit Peritonitis. Die Mediane der weiteren Messungen unter diesen Patienten betragen 2113,00 ng/ml (t_2), 3477,35 ng/ml (t_3) und 1533,00 ng/ml (t_4). Damit weisen Patienten mit dieser Diagnose bei den Messungen t_2 , t_3 und t_4 im Median nach Patienten mit Pankreatitis die zweithöchsten Werte auf. Deutlich niedriger liegt der Median bei Patienten mit Pneumonie beziehungsweise ARDS. Zum Zeitpunkt t_1 beträgt der Median 112,50 ng/ml, die weiteren Werte für den Median unter Patienten mit dieser Diagnose sind 111,00 (t_2), 276,00 ng/ml (t_3) und 261,80 ng/ml (t_4). Patienten, die mit der Diagnose Leberzirrhose und Komplikationen durch diese behandelt wurden, wiesen im Median NGAL-Spiegel von 112,50 ng/ml bei ICU-Aufnahme auf. Bei den späteren Messungen liegen die Werte etwas höher: 120,80 ng/ml (t_2), 204,00 ng/ml (t_3) und 176,00 ng/ml (t_4). Die geringsten NGAL-Spiegel finden sich zu allen Messzeitpunkten bei Patienten, die mit der Diagnose einer ZNS-Affektion behandelt wurden. Die Mediane betragen bei diesen Patienten 25,00 ng/ml (t_1), 25,00 ng/ml (t_2), 57,50 ng/ml (t_3) und 74,00 ng/ml. Allerdings stellt diese Diagnosegruppe die zahlenmäßig schwächste dar mit lediglich 3 Patienten, die zu den Messzeitpunkten t_1 und t_2 erfasst wurden, beziehungsweise 2 Patienten zu den Messzeitpunkten t_3 und t_4 .

Abbildung 16 und 17 zeigen die Verteilung der NGAL-Spiegel bei Erstmessung in den einzelnen Diagnosegruppen jeweils mittels Boxplots dargestellt. Abbildung 18 und 19 zeigen die Verteilungen unter Einbeziehung aller Messungen.

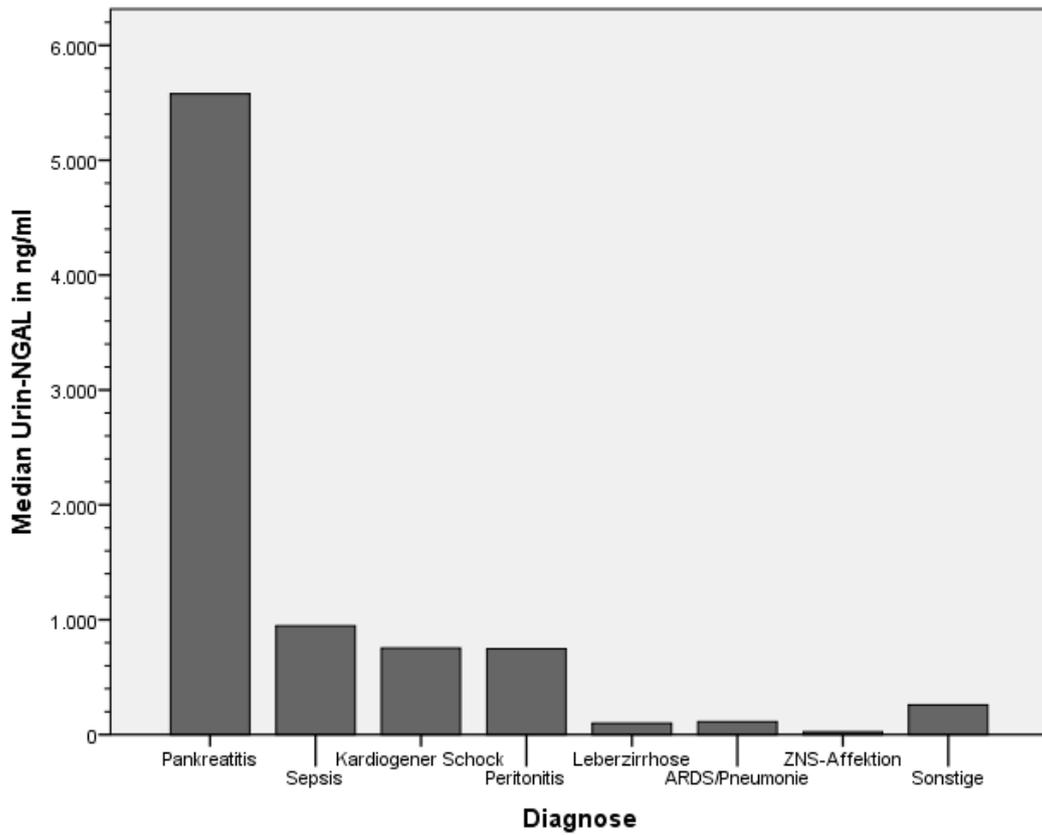


Abbildung 16: Säulendiagramm: Mediane von NGAL nach Diagnosen bei Aufnahmen auf die ICU.

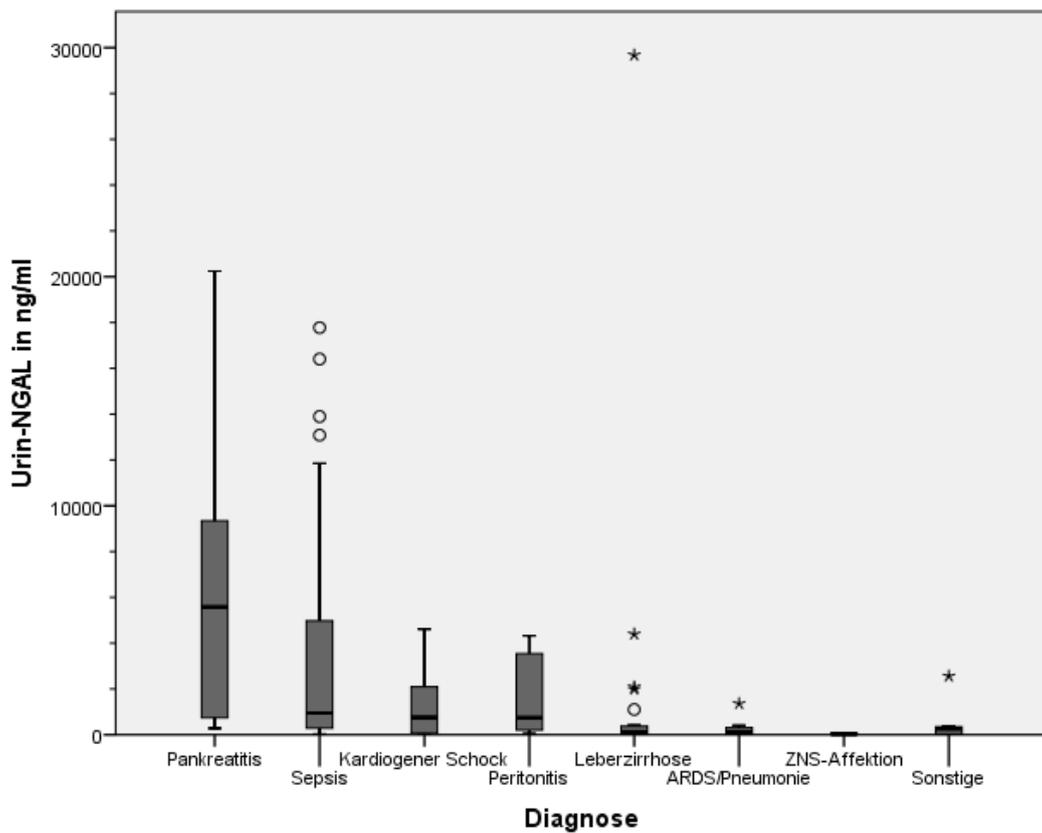


Abbildung 17: Boxplots: Verteilung von NGAL nach Diagnosen bei Aufnahme auf die ICU.

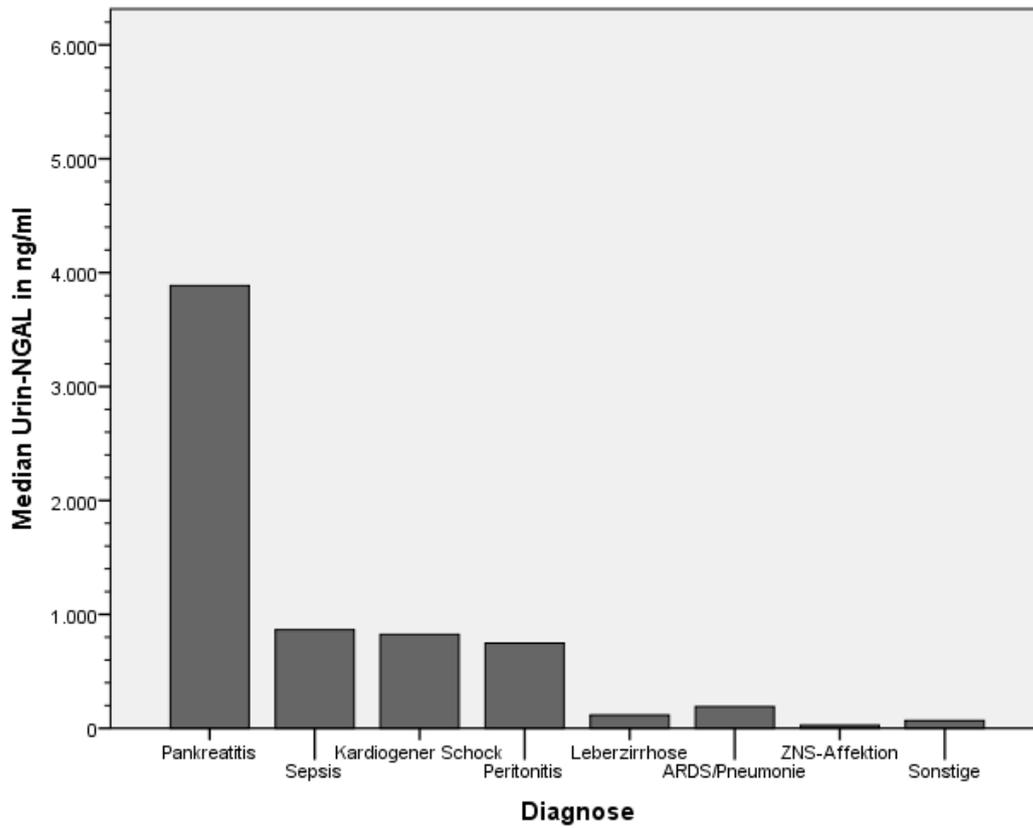


Abbildung 18: Säulendiagramm: Mediane von NGAL nach Diagnosen – alle Messungen.

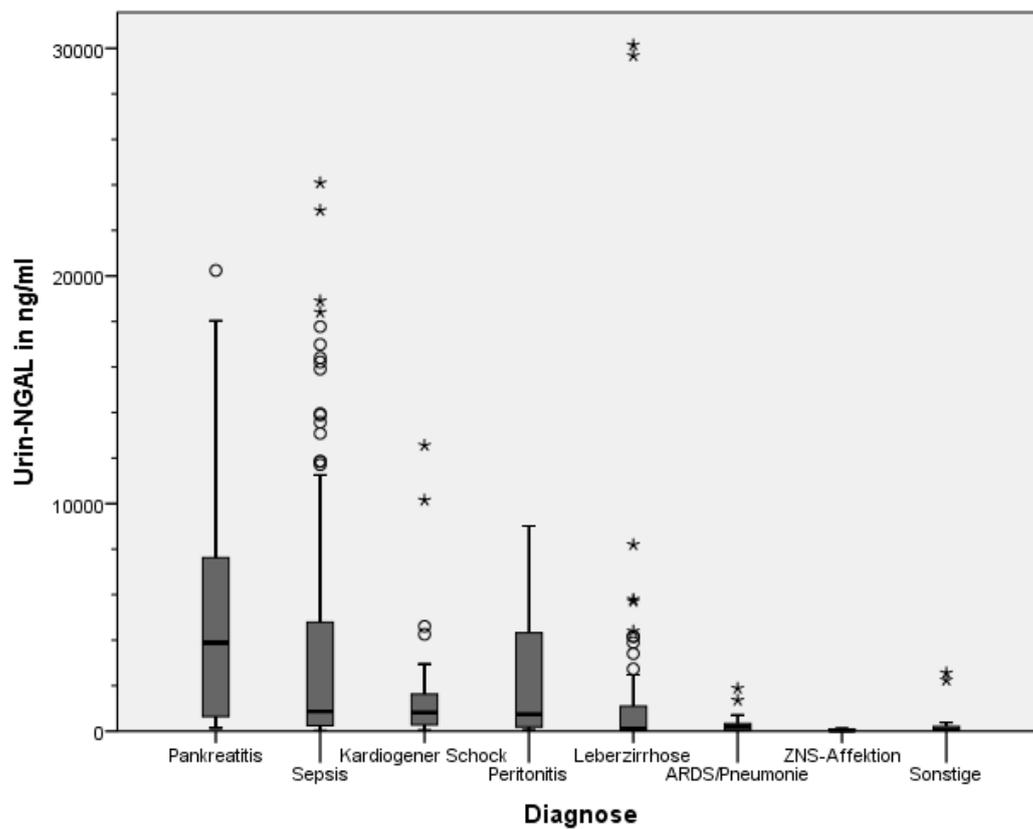


Abbildung 19: Boxplots: Verteilung von NGAL nach Diagnosen – alle Messungen.

Eine detaillierte Übersicht über die Verteilung der Werte für Urin-NGAL unter den verschiedenen Diagnosegruppen findet sich in Tabelle 17.

Tabelle 17: Verteilung der Werte von Urin-NGAL nach Diagnosen.

	Diagnose	N	Urin-NGAL in ng/ml		Kruskal-Wallis- Test p-Wert
			Median	Interquartilsbereich	
t ₁	Sepsis	41	946,00	286,50 – 4979,00	0,000
	ARDS/Pneumonie	10	112,50	27,55 – 336,05	
	Leberzirrhose	24	99,50	42,38 – 394,75	
	Pankreatitis	8	5578,50	551,98 – 10294,00	
	Peritonitis	6	747,00	163,35 – 3740,50	
	Kardiogener Schock	8	752,00	68,85 – 2520,00	
	ZNS-Affektion	3	25,00	25,00 – n.a.	
	Sonstige	7	258,00	25,00 – 381,70	
t ₂	Sepsis	27	1333,60	244,00 – 7427,00	0,002
	ARDS/Pneumonie	8	111,00	29,63 – 590,10	
	Leberzirrhose	18	120,80	31,00 – 1216,75	
	Pankreatitis	6	2295,50	297,20 – 5250,75	
	Peritonitis	4	2113,00	154,03 – 7519,50	
	Kardiogener Schock	6	585,50	67,43 – 4734,25	
	ZNS-Affektion	3	25,00	25,00 – n.a.	
	Sonstige	6	46,50	25,00 – 636,75	
t ₃	Sepsis	28	839,30	267,18 – 4611,50	0,006
	ARDS/Pneumonie	7	276,00	76,00 – 358,00	
	Leberzirrhose	18	204,00	35,00 – 2014,58	
	Pankreatitis	7	3547,00	415,90 – 4136,00	
	Peritonitis	4	3477,35	179,43 – 7675,50	
	Kardiogener Schock	8	891,50	478,18 – 3640,50	
	ZNS-Affektion	2	57,50	26,00 – n.a.	
	Sonstige	5	68,00	35,35 – 166,00	
t ₄	Sepsis	25	682,00	76,90 – 4342,00	0,049
	ARDS/Pneumonie	6	261,80	109,00 – 405,50	
	Leberzirrhose	17	176,00	34,20 – 2037,50	
	Pankreatitis	6	7002,00	700,30 – 14149,50	
	Peritonitis	4	1533,00	164,25 – 7411,50	
	Kardiogener Schock	7	442,70	276,00 – 1500,00	
	ZNS-Affektion	2	74,00	25,00 – n.a.	
	Sonstige	5	86,00	43,10 – 166,00	

Diagnose	N	Urin-NGAL in ng/ml		Kruskal-Wallis- Test p-Wert
		Median	Interquartilsbereich	
Sepsis	121	865,00	247,00 – 4797,50	0,000
ARDS/Pneumonie	31	190,00	37,00 – 358,00	
Leberzirrhose	77	116,00	36,20 – 1167,50	
Alle	27	3886,00	415,90 – 7800,00	
Messungen	18	747,00	182,28 – 4935,75	
Kardiogener Schock	29	823,00	184,00 – 1709,50	
ZNS-Affektion	10	25,50	25,00 – 88,70	
Sonstige	23	68,00	25,00 – 239,00	

Patienten, die mit der Hauptdiagnose einer Pankreatitis behandelt wurden, weisen im Vergleich zu der Gesamtheit der Patienten mit anderen Hauptdiagnosen zu allen Messzeitpunkten im Median um ein Mehrfaches höhere NGAL-Konzentrationen auf. Statistische Signifikanz erreichen die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der ersten Messung nach Aufnahme auf die ICU (5578,50 IQR 551,98-10294,00 vs. 307,00 IQR 68,00-1988,00 ng/ml; $p=0,008$), zum Messzeitpunkt t_4 (7002,00 IQR 700,30-14149,50 vs. 380,50 IQR 65,00-1682,00 ng/ml; $p=0,016$) sowie bei Vergleich aller erhobenen Messwerte (3886,00 IQR 415,90-7800,00 vs. 380,50 IQR 65,00-1682,00 ng/ml; $p<0,001$). Für die Spiegel von Kreatinin im Serum ließ sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Werte zwischen Patienten mit der Hauptdiagnose Pankreatitis und Patienten mit anderen Hauptdiagnosen feststellen. Eine ausführliche Aufführung der Werte für Patienten mit und ohne Pankreatitis findet sich für Urin-NGAL in Tabelle 18, für Serum-Kreatinin in Tabelle 19. Boxplots für die Verteilung der Werte bei Erstmessung und unter Berücksichtigung aller durchgeführten Messungen sind für NGAL in Abbildung 20 und für Serum-Kreatinin in Abbildung 21 dargestellt.

Tabelle 18: Vergleich der Werte von Urin-NGAL bei Patienten mit und ohne Pankreatitis.

	Diagnose	N	Urin-NGAL in ng/ml		Mann-Whitney-U-Test
			Median	Interquartilsbereich	p-Wert
t ₁	Pankreatitis	8	5578,50	551,98 – 10294,00	0,008
	Andere	99	307,00	68,00 – 1988,00	
t ₂	Pankreatitis	6	2295,50	297,00 – 5250,75	0,106
	Andere	72	245,50	48,50 – 2214,50	
t ₃	Pankreatitis	7	3547,00	415,90 – 4136,00	0,098
	Andere	72	356,50	88,25 – 2288,90	
t ₄	Pankreatitis	6	7002,00	700,30 – 14149,50	0,016
	Andere	66	380,50	65,00 – 1682,00	
Alle Messungen	Pankreatitis	27	3886,00	415,90 – 7800,00	0,000
	Andere	309	311,00	68,00 – 1934,00	

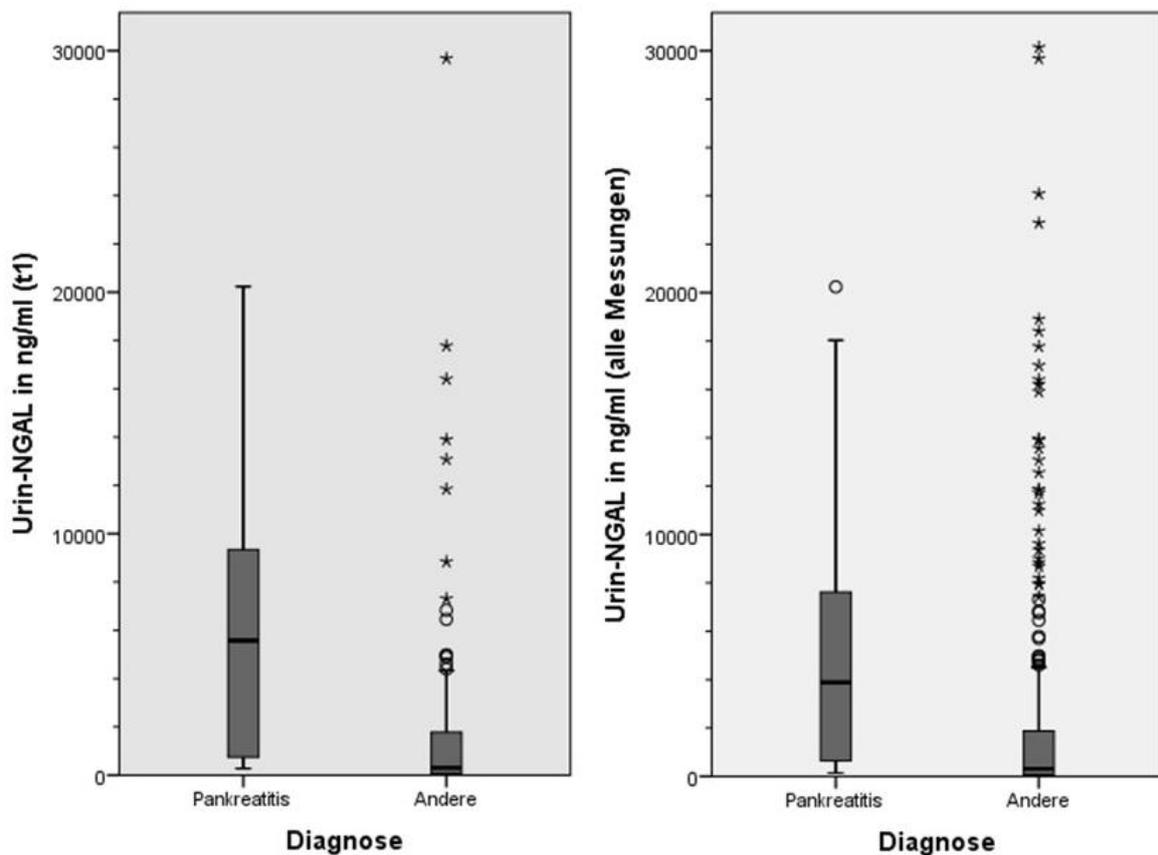


Abbildung 20: Boxplots: Vergleich der Werte von Urin-NGAL zwischen Patienten mit Pankreatitis und Patienten mit anderen Hauptdiagnosen bei Erstmessung (t₁) und unter Berücksichtigung aller Messungen.

Tabelle 19: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin bei Patienten mit und ohne Pankreatitis.

	Diagnose	N	Serum-Kreatinin [mg/dl]		Mann-Whitney-U-Test
			Median	Interquartilsbereich	p-Wert
t ₁	Pankreatitis	8	1,50	0,73 – 3,18	0,972
	Andere	99	1,50	1,00 – 2,20	
t ₂	Pankreatitis	6	1,40	0,75 – 3,73	0,814
	Andere	72	1,40	0,83 – 2,20	
t ₃	Pankreatitis	7	1,60	0,60 – 3,10	0,666
	Andere	72	1,30	0,80 – 2,18	
t ₄	Pankreatitis	6	2,00	1,13 – 3,08	0,233
	Andere	66	1,10	0,70 – 2,20	
Alle Messungen	Pankreatitis	27	1,60	0,95 – 2,80	0,381
	Andere	309	1,40	0,85 – 2,20	

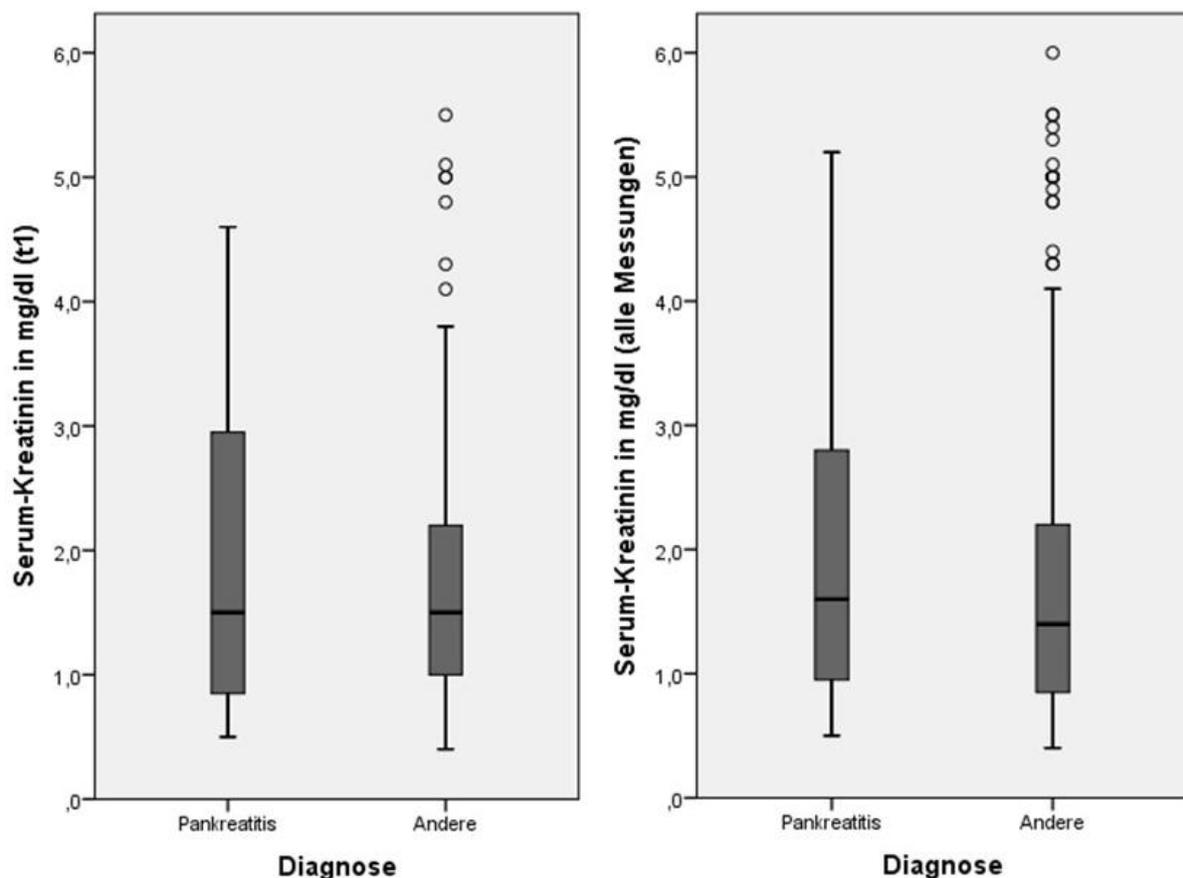


Abbildung 21: Boxplots: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin zwischen Patienten mit Pankreatitis und Patienten mit anderen Hauptdiagnosen bei Erstmessung (t₁) und unter Berücksichtigung aller Messungen.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit Sepsis höhere NGAL-Spiegel als nicht-septische Patienten aufweisen. Dies ist auch im hier vorliegenden Patientenkollektiv der Fall. Zu allen Messzeitpunkten sind die Spiegel von Urin-NGAL im Median bei Patienten mit Sepsis höher als bei Patienten, die nicht an einer Sepsis erkrankt sind. Bei der ersten Messung nach Aufnahme auf die ICU beträgt der Median der NGAL-Spiegel bei Patienten mit Sepsis 946,00 ng/ml, bei Patienten ohne Sepsis 245,90 ng/ml. Zu den späteren Messzeitpunkten liegen die Mediane der NGAL-Spiegel bei Patienten mit Sepsis ebenfalls höher als bei Patienten ohne Sepsis: 1333,60 ng/ml gegenüber 160,00 ng/ml zum Messzeitpunkt t_2 , 839,30 ng/ml gegenüber 292,00 ng/ml zum Zeitpunkt t_3 und 682,00 ng/ml gegenüber 296,30 ng/ml zum Messzeitpunkt t_4 . Die Unterschiede der NGAL-Spiegel zwischen septischen und nicht-septischen Patienten sind zu den Messzeitpunkten t_1 $p=0,001$ t_2 $p=0,003$ und t_3 $p=0,034$ statistisch signifikant. Zum spätesten Messzeitpunkt t_4 ergibt sich keine statistische Signifikanz des Unterschiedes der NGAL-Spiegel ($p=0,244$). Tabelle 20 zeigt die ausführliche Auflistung der NGAL-Werte bei Patienten mit und ohne Sepsis.

Tabelle 20: Vergleich der Werte von Urin-NGAL bei Patienten mit und ohne Sepsis.

	Diagnose	N	Urin-NGAL in ng/ml		Mann-Whitney-U-Test
			Median	Interquartilsbereich	p-Wert
t_1	Non-Sepsis	66	245,90	43,39 – 1164,00	0,001
	Sepsis	41	946,00	286,50 – 4979,00	
t_2	Non-Sepsis	51	160,00	40,00 – 1642,00	0,003
	Sepsis	27	1333,60	244,00 – 7427,00	
t_3	Non-Sepsis	51	292,00	68,00 – 1791,00	0,034
	Sepsis	28	839,30	267,18 – 4611,50	
t_4	Non-Sepsis	47	296,30	67,00 – 1602,00	0,244
	Sepsis	25	682,00	76,90 – 4342,00	
Alle Messungen	Non-Sepsis	215	239,00	52,00 – 1500,00	0,000
	Sepsis	121	865,00	247,00 – 4797,50	

Die Normalwerte für den GEDVI betragen 680 – 800 ml/m². Davon ausgehend wurde für jeden einzelnen Messzeitpunkt eine Einteilung nach der Höhe des GEDVI in drei Gruppen vorgenommen: Patienten mit einem erniedrigten GEDVI (<680 ml/m²), Patienten mit einem GEDVI im Normalbereich (680 – 800 ml/m²) und Patienten mit einem erhöhten GEDVI (>800 ml/m²). Betrachtet man alle durchgeführten Messungen zusammen, so weisen Patienten mit einem erniedrigten GEDVI die höchsten NGAL-Spiegel mit einem Median von 1358,20 ng/ml auf. Bei Patienten mit GEDVI-Werten im Normalbereich beträgt der Median 592,00

ng/ml. Patienten mit erhöhten GEDVI-Werten weisen im Median mit 282,00 ng/ml die niedrigsten Werte für NGAL auf. Mit einem p-Wert von 0,003 liegt nach dem Kruskal-Wallis-Test eine statistisch signifikante unterschiedliche Verteilung der NGAL-Werte zwischen den Gruppen vor. Betrachtet man die Verteilung der NGAL-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten, so weisen zu den Messzeitpunkten t_2 , t_3 und t_4 Patienten mit erniedrigtem GEDVI ebenfalls jeweils die höchsten Medianwerte für Urin-NGAL auf. Bei Patienten mit erhöhtem GEDVI finden sich dagegen die geringsten Werte des Medians für Urin-NGAL. Statistisch signifikant sind diese Unterschiede zwischen den Gruppen allerdings nur zum Zeitpunkt t_2 ($p=0,007$). Bei der ersten Messung nach Aufnahme auf die ICU (t_1) hingegen zeigt sich bei Patienten mit Werten des GEDVI im Normalbereich der höchste Median der NGAL-Werte mit 821,50 ng/ml. Patienten mit erniedrigtem GEDVI weisen mit 519,65 ng/ml im Median geringere Messwerte für NGAL auf, der niedrigste Median mit 300,00 ng/ml findet sich bei Patienten mit erhöhtem GEDVI. Eine statistische Signifikanz der Unterschiede in der Verteilung der NGAL-Werte zum ersten Messzeitpunkt liegt nicht vor ($p=0,396$). Die entsprechende tabellarische Auflistung zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Vergleich der Werte von Urin-NGAL nach GEDVI

	GEDVI [ml/m ²]	N	Urin-NGAL [ng/ml]		Kruskal-Wallis-Test
			Median	Interquartilsbereich	p-Wert
t_1	<680	20	519,65	89,30 – 4537,75	0,396
	680 – 800	32	821,50	79,00 – 3395,50	
	>800	55	300,00	68,00 – 1305,00	
t_2	<680	10	8581,00	86,50 – 13474,00	0,007
	680 – 800	24	824,00	129,88 – 3498,50	
	>800	44	169,50	30,75 – 1119,45	
t_3	<680	11	924,00	190,00 – 6771,00	0,365
	680 – 800	25	355,00	96,00 – 3337,25	
	>800	42	353,00	88,75 – 1967,05	
t_4	<680	9	1628,00	215,20 – 11289,00	0,422
	680 – 800	21	467,60	86,50 – 1221,30	
	>800	38	333,65	54,50 – 2507,25	
alle Messungen	<680	50	1358,20	132,50 – 8058,50	0,003
	680 – 800	102	592,00	87,75 – 2678,13	
	>800	179	282,00	59,00 – 1810,00	

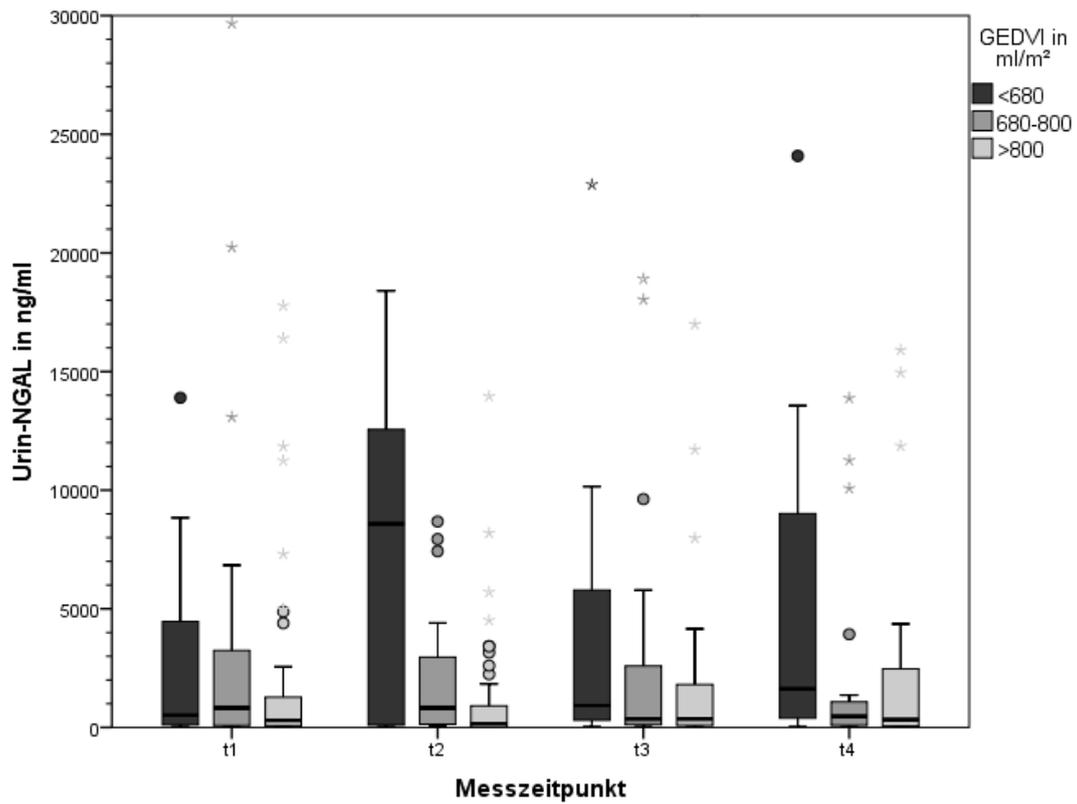


Abbildung 22: Boxplots: Vergleich der Werte von Urin-NGAL nach GEDVI zu den einzelnen Messzeitpunkten.

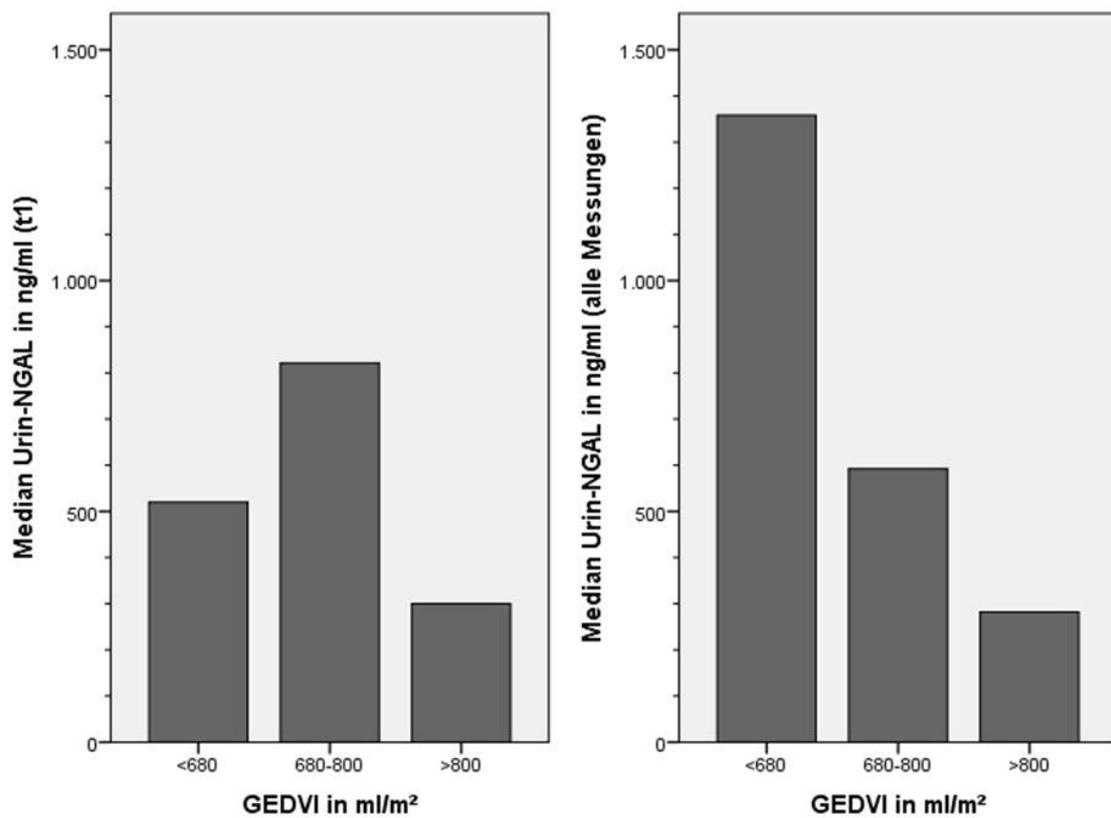


Abbildung 23: Säulendiagramm: Vergleich der Mediane von Urin-NGAL (t₁) nach GEDVI bei Erstmessung und unter Berücksichtigung aller Messungen.

Zum Vergleich erfolgte eine Betrachtung der Höhe der Serum-Kreatinin-Spiegel in Abhängigkeit des GEDVI (siehe Tabelle 22). Weder für einen einzelnen Messzeitpunkt noch bei Analyse aller erhobenen Werte für Serum-Kreatinin ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Werteverteilung zwischen Patienten mit erniedrigtem, normwertigem und erhöhtem GEDVI. Bei der ersten Messung nach Aufnahme auf die ICU liegt der Median für Serum-Kreatinin-Werte bei Patienten mit erniedrigtem GEDVI bei 1,40 mg/dl, bei Patienten mit normwertigem oder erhöhtem GEDVI jeweils bei 1,50 mg/dl. Die Mediane bei Betrachtung aller gemessenen Werte betragen 1,40 mg/dl bei Patienten mit erniedrigtem GEDVI, 1,45 mg/dl bei Patienten mit normwertigem und 1,30 mg/dl bei Patienten mit erhöhtem GEDVI.

Tabelle 22: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin nach GEDVI

	GEDVI [ml/m ²]	N	Serum-Kreatinin [mg/dl]		Kruskal-Wallis-Test p-Wert
			Median	Interquartilsbereich	
t ₁	<680	20	1,40	0,93 – 2,28	0,940
	680 – 800	32	1,50	1,10 – 1,90	
	>800	55	1,50	0,90 – 2,40	
t ₂	<680	10	2,00	0,70 – 2,55	0,427
	680 – 800	24	1,55	0,83 – 2,60	
	>800	44	1,20	0,83 – 1,88	
t ₃	<680	11	1,20	0,80 – 2,30	0,916
	680 – 800	25	1,20	0,90 – 2,45	
	>800	42	1,35	0,78 – 2,10	
t ₄	<680	9	1,30	0,70 – 2,15	0,986
	680 – 800	21	1,20	0,65 – 2,55	
	>800	37	1,10	0,75 – 2,15	
alle Messungen	<680	50	1,40	0,80 – 2,23	0,655
	680 – 800	102	1,45	0,90 – 2,43	
	>800	178	1,30	0,80 – 2,10	

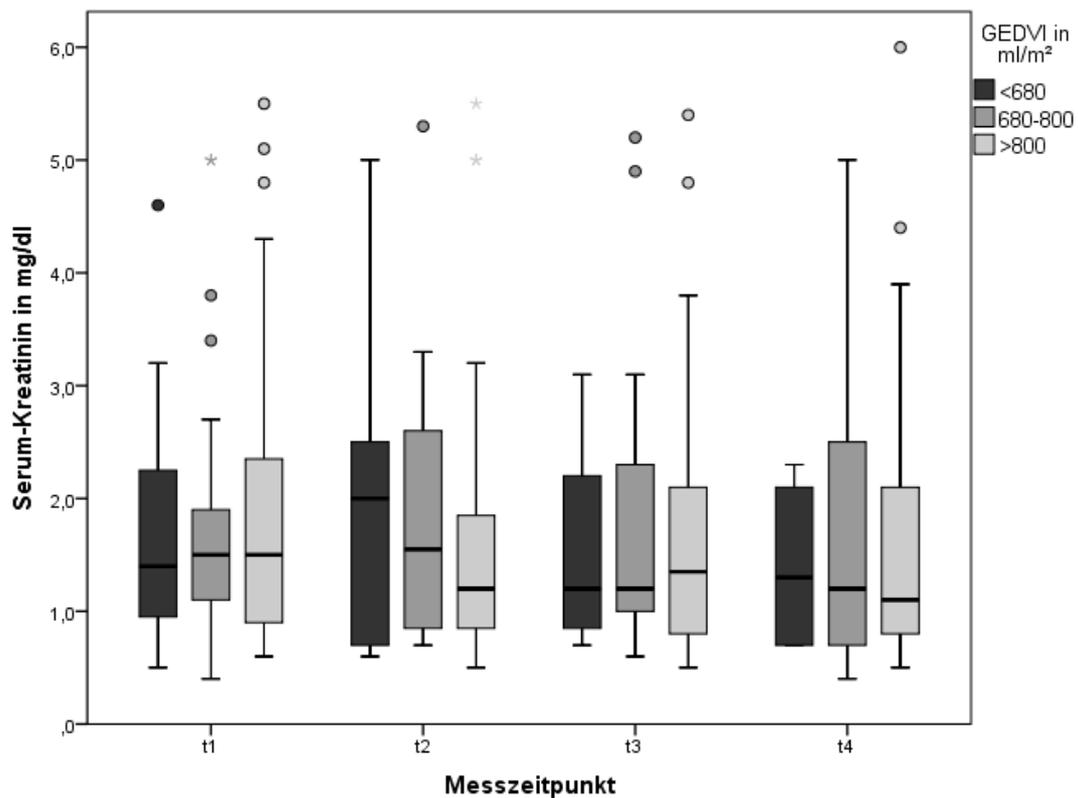


Abbildung 24: Boxplots: Vergleich der Werte von Serum-Kreatinin nach GEDVI zu den einzelnen Messzeitpunkten.

Auch für die errechneten Parameter FE_{Na} und FE_{Urea} wurde untersucht, ob diese sich bei Patienten mit erniedrigtem, normalem oder erhöhtem GEDVI unterscheiden. Für FE_{Na} bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Für FE_{Urea} weisen Patienten mit einem erhöhten GEDVI zu allen Messzeitpunkten im Median die höchsten Werte auf: 35,75% bei der ersten Messung, 35,92% zum Messzeitpunkt t_2 , 38,78% zum Messzeitpunkt t_3 , 39,59% zum Messzeitpunkt t_4 und 36,59% bei Zusammennahme aller Messwerte. Bei Patienten mit normwertigem GEDVI beträgt der Median bei Berücksichtigung aller Messwerte 31,15%. Am niedrigsten liegen die Werte bei Patienten mit einem erniedrigten GEDVI: Median von 27,58%. Bei Betrachtung der einzelnen Messzeitpunkte weisen Patienten mit einem erniedrigten GEDVI auch zu den Messzeitpunkten t_1 und t_3 die geringsten Werte der FE_{Urea} auf: im Median 26,66% und 23,71% gegenüber 26,68% und 38,51% bei Patienten mit GEDVI im Normalbereich. Bei Letzteren zeigen sich dagegen bei den Messungen der Zeitpunkte t_2 und t_4 die niedrigeren Werte: Median 27,79% und 32,32% gegenüber 28,94% und 35,44% bei Patienten mit erniedrigtem GEDVI. Die Unterschiede in der Höhe der FE_{Urea} zwischen den drei Gruppen

sind bei Betrachtung aller Messungen signifikant ($p=0,016$). Zu den einzelnen Messzeitpunkten sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant, wobei zum Zeitpunkt t_1 das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wird ($p=0,052$). Die ausführliche Auflistung zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23: Vergleich der Werte von FE_{Na} und FE_{Urea} nach GEDVI

	GEDVI [ml/m ²]	FE_{Na} [%]				FE_{Urea} [%]			
		N	Median	Interquartils- bereich	p- Wert	N	Median	Interquartils- bereich	p- Wert
t_1	<680	20	0,38	0,21 – 1,04	0,982	20	26,66	17,69 – 34,14	0,052
	680 – 800	32	0,56	0,16 – 1,13		32	26,68	14,98 – 39,26	
	>800	53	0,39	0,19 – 1,78		53	35,75	23,38 – 45,13	
t_2	<680	10	0,80	0,23 – 1,74	0,120	10	28,94	15,49 – 43,76	0,773
	680 – 800	23	0,22	0,14 – 0,74		22	27,79	19,02 – 45,56	
	>800	44	0,27	0,11 – 0,56		44	35,92	23,01 – 42,67	
t_3	<680	11	0,37	0,12 – 1,01	0,800	11	23,71	18,25 – 38,79	0,116
	680 – 800	23	0,38	0,16 – 1,53		23	38,51	26,86 – 48,91	
	>800	41	0,38	0,11 – 1,11		41	38,78	25,64 – 44,72	
t_4	<680	9	0,55	0,35 – 1,09	0,315	9	35,44	25,21 – 48,31	0,583
	680 – 800	21	0,19	0,15 – 0,62		21	32,32	24,38 – 46,22	
	>800	36	0,54	0,14 – 1,44		38	39,59	27,37 – 48,01	
alle Mes- sungen	<680	50	0,44	0,23 – 1,11	0,310	50	27,58	18,07 – 40,10	0,016
	680 – 800	99	0,31	0,15 – 0,89		98	31,15	19,79 – 43,65	
	>800	175	0,34	0,13 – 1,13		174	36,59	24,57 – 45,03	

4.4 Mortalität und Bedarf an RRT

Als primärer Endpunkt des Outcome wurde die Mortalität während der aktuellen intensivmedizinischen Behandlung erfasst. Vom Tod während der intensivmedizinischen Behandlung waren 43 von 107 Patienten (40,2%) betroffen. Als sekundärer Endpunkt des Outcome wurde die Durchführung eines Nierenersatzerfahrens während der aktuellen intensivmedizinischen Behandlung erfasst. Diese wurde bei 30 der 107 Patienten (28,0%) notwendig. Es erfolgte eine Analyse auf Unterschiede der Höhe erhobener Parameter zwischen den während der intensivmedizinischen Behandlung verstorbenen Patienten und überlebenden Patienten sowie zwischen Patienten, die ein Nierenersatzerfahren erhielten und Patienten, bei denen kein Nierenersatzverfahren angewandt wurde. Die Analyse erfolgte für

die einmalig erhobenen Parameter Patientenalter bei Aufnahme, APACHE II Score und SOFA Score sowie die zu den einzelnen Messzeitpunkten erfassten Hämodynamikparameter und Laborparameter. Um einen Vergleich der Werte der verschiedenen Gruppen darzustellen, sind als Maßzahlen jeweils der Median und der Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Die statistische Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

4.4.1 Einmalig erhobene Parameter in Bezug auf Mortalität und RRT

Tabelle 24: Vergleich von Alter, APACHE II Score und SOFA Score nach Mortalität

	Verstorbene		Überlebende		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
Alter in Jahren	61,0	53,0 – 61,0	66,0	56,0 – 66,0	0,217
APACHE II Score	24,0	20,0 – 35,0	19,5	14,0 – 25,0	0,001
SOFA Score	11,0	9,0 – 14,0	8,1	5,3 – 10,0	0,000

Für das Alter der Patienten bei Aufnahme zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten (61,0 IQR 53,0-61,0 vs. 66,0 IQR 56,0-66,0 Jahre; $p=0,217$). Die Prognosescores APACHE II (24,0 IQR 20,0-35,0 vs. 19,5 IQR 14,0-25,0; $p=0,001$) und SOFA (8,0 IQR 9,0-14,0 vs. 8,1 IQR 5,3-10,0; $p<0,001$) weisen in der Gruppe der verstorbenen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt signifikant höhere Werte auf.

Tabelle 25: Vergleich von Alter, APACHE II Score und SOFA Score nach RRT-Bedarf

	RRT		keine RRT		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
Alter in Jahren	61,5	53,0 – 70,0	66,0	55,5 – 78,0	0,090
APACHE II Score	28,0	21,8 – 36,3	20,0	14,0 – 25,0	0,000
SOFA Score	12,0	9,0 – 14,0	8,0	5,5 – 11,0	0,000

Patienten, die im Verlauf eine RRT erhielten unterscheiden sich von Patienten, die keine RRT erhielten nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters bei Aufnahme. Sowohl der APACHE II Score (28,0 IQR 21,8-36,3 vs. 20,0 IQR 14,0-25,0; $p<0,001$) als auch der SOFA Score (12,0 IQR 9,0-14,0 vs. 8,0 IQR 3,3-11,0; $p<0,001$) sind bei Patienten, die eine RRT erhielten, höher als bei den übrigen Patienten.

4.4.2 Hämodynamikparameter und Mortalität

Tabelle 26 gibt einen Überblick über die erfolgten Vergleiche der Hämodynamikparameter zwischen der Gruppe der überlebenden und der verstorbenen Patienten. Dazu sind für jeden Messzeitpunkt und Hämodynamikparameter die Anzahl der Patienten, bei denen der jeweilige Parameter erhoben wurde, und die Zuordnung zur Gruppe der überlebenden oder verstorbenen Patienten angegeben.

Tabelle 26: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Hämodynamikparametern hinsichtlich der ICU-Mortalität

	t ₁		t ₂		t ₃		t ₄		alle Messungen	
	Verst.	Überl.								
HF	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
AD _{sys}	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
AD _{dia}	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
MAP	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
ZVD	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
GEDVI	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
EVLWI	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
PVPI	42	64	29	48	29	48	26	40	126	200
HI	43	64	30	48	29	49	26	42	128	203
SVI	42	61	27	48	29	47	26	41	124	197
GEF	43	64	30	48	29	48	26	42	128	202
SVRI	42	63	30	48	29	49	26	42	128	203
dP _{max}	42	63	28	48	29	47	26	41	125	199
SVV	11	14	7	15	3	5	3	6	24	40
PPV	10	15	6	14	3	7	3	6	22	42

Der Vergleich der unabhängig vom PiCCO-System erhobenen Hämodynamikparameter Herzfrequenz (HF), systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck (AD_{sys} bzw. AD_{dia}), Mittlerer arterieller Druck (MAP) und zentraler Venendruck (ZVD) zwischen im Verlauf verstorbenen und überlebenden Patienten ist in Tabelle 27 dargestellt. Sowohl für den AD_{dia} (56,0 IQR 51,0-61,0 vs. 60,5 IQR 53,0-68,0 mmHg; p=0,047) als auch für den MAP (77,0 IQR 69,0-83,0 vs. 81,0 IQR 73,3-90,0 mmHg; p=0,039) zeigen sich bei der ersten Messung nach Aufnahme auf die ICU signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, mit jeweils niedrigerem Median für die im späteren Verlauf verstorbene Patienten. Bei den

weiteren Messungen bestehen für diese beiden Werte dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei der Analyse aller erhobenen Werte zusammen zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Höhe des MAP (78,0 IQR 72,0-86,0 vs. 82,9 IQR 74,0-92,0 mmHg; $p=0,002$) nicht aber für die Höhe des AD_{dia} . Der AD_{sys} unterscheidet sich nur signifikant bei Analyse aller erhobener Werte zusammen, mit ebenfalls geringeren Werten in der Gruppe der Verstorbenen (118,5 IQR 110,0-133,8 vs. 124,0 IQR 111,0-141,0 mmHg $p=0,002$). Beim Vergleich der Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Signifikant höhere Werte weisen die im Verlauf verstorbenen Patienten dagegen beim ZVD bei der Erstmessung (18,0 IQR 13,0-23,0 vs. 13,0 IQR 11,0-16,0 mmHg; $p=0,002$) sowie den Messzeitpunkten t_2 (17,5 IQR 12,0-23,0 vs. 13,0 IQR 10,0-17,8 mmHg; $p=0,012$) und t_4 (17,0 IQR 14,0-22,3 vs. 14,0 IQR 10,0-19,3 mmHg; $p=0,046$). Bei der Messung nach 24h (t_3) wird das erforderliche Signifikanzniveau knapp verfehlt (17,0 IQR 12,5-21,0 vs. 14,0 IQR 9,0-18,0 mmHg; $p=0,053$). Signifikante Unterschiede in der Höhe der HF bestehen zu keinem einzelnen Messzeitpunkt. Nur bei Zusammenahme aller erhobener Werte der HF ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem höheren Median in der Gruppe der im Verlauf verstorbenen Patienten (92,5 IQR 76,0-111,0 vs. 85,0 IQR 74,0-99,0 min^{-1}).

Die graphische Darstellung der Werteverteilung zeigen Abbildung 25 für den ZVD, Abbildung 25 für den diastolischen, sowie Abbildung 26 für den mittleren arteriellen Druck.

Tabelle 27: Vergleich der unabhängig vom PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich der ICU-Mortalität

		Verstorbene		Überlebende		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
HF [min ⁻¹]	t ₁	93,0	74,0 – 114,0	86,5	69,0 – 100,5	0,173
	t ₂	92,5	76,0 – 114,5	81,0	71,3 – 98,5	0,073
	t ₃	89,0	74,5 – 110,5	85,0	75,0 – 100,5	0,271
	t ₄	92,5	82,5 – 108,8	86,0	78,3 – 98,0	0,196
	alle	92,5	76,0 – 111,0	85,0	74,0 – 99,0	0,004
AD_{sys} [mmHg]	t ₁	118,0	110,0 – 142,8	121,0	110,5 – 142,8	0,286
	t ₂	120,5	108,3 – 134,5	128,5	104,75 – 145,8	0,518
	t ₃	120,0	113,0 – 128,0	124,0	111,5 – 138,5	0,222
	t ₄	120,5	106,8 – 136,8	128,5	118,3 – 145,3	0,063
	alle	118,5	110,0 – 133,8	124,0	111,0 – 141,0	0,018
AD_{dia} [mmHg]	t ₁	56,0	51,0 – 61,0	60,5	53,0 – 68,0	0,047
	t ₂	58,0	51,8 – 65,3	59,0	51,0 – 66,0	0,813
	t ₃	60,0	50,0 – 66,0	60,0	51,5 – 68,5	0,752
	t ₄	58,0	51,0 – 66,5	61,0	51,8 – 74,0	0,248
	alle	58,0	51,0 – 65,0	60,0	52,0 – 68,0	0,058
MAP [mmHg]	t ₁	77,0	69,0 – 83,0	81,0	73,3 – 90,0	0,039
	t ₂	79,0	73,8 – 87,3	81,0	72,0 – 91,0	0,426
	t ₃	77,0	73,0 – 87,0	83,0	73,5 – 91,5	0,205
	t ₄	79,0	72,0 – 86,5	86,0	75,0 – 95,3	0,061
	alle	78,0	72,0 – 86,0	82,0	74,0 – 92,0	0,002
ZVD [mmHg]	t ₁	18,0	13,0 – 23,0	13,0	11,0 – 16,0	0,002
	t ₂	17,5	12,0 – 23,0	13,0	10,0 – 17,8	0,012
	t ₃	17,0	12,5 – 21,0	14,0	9,0 – 18,0	0,053
	t ₄	17,0	14,0 – 22,3	14,0	10,0 – 19,3	0,046
	alle	17,0	13,0 – 22,0	13,0	10,0 – 17,0	0,000

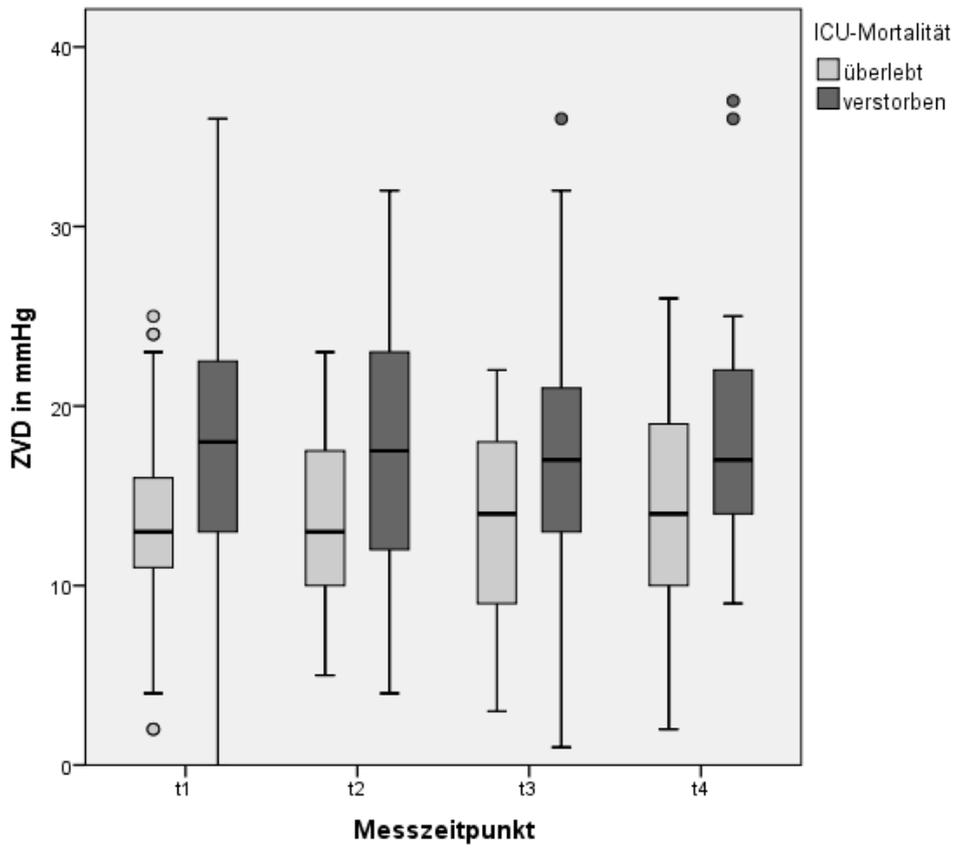


Abbildung 25: Boxplots: Vergleich der Höhe des ZVD nach ICU-Mortalität.

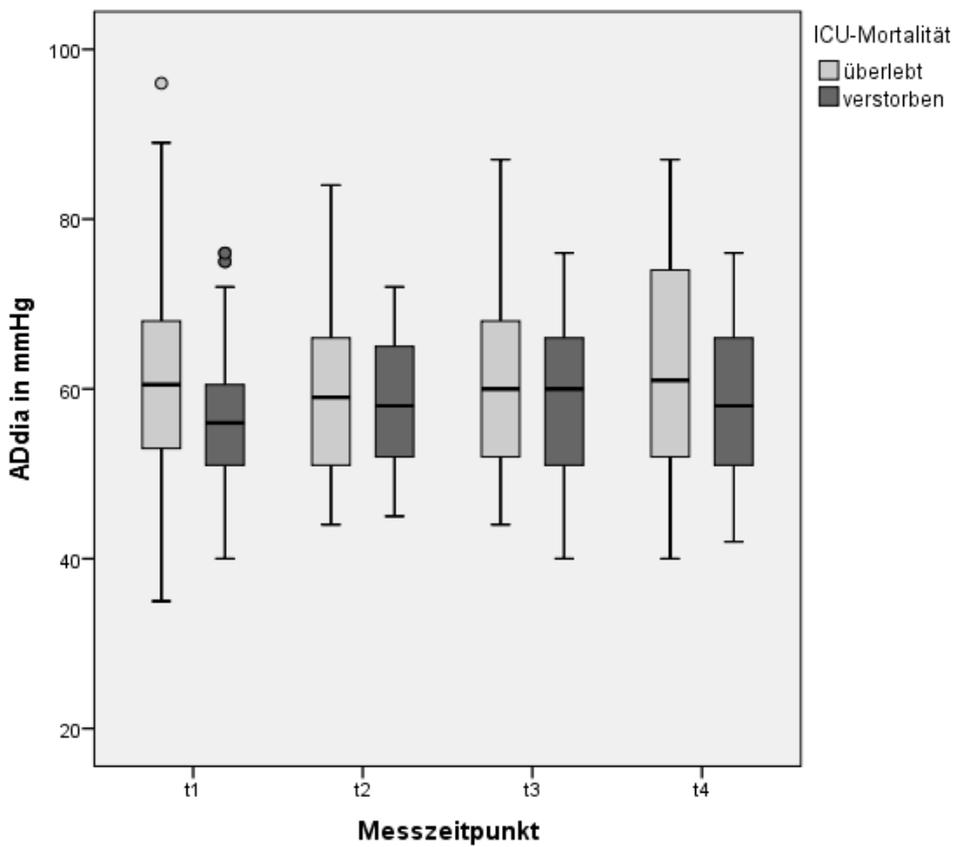


Abbildung 26: Boxplots: Vergleich der Höhe des AD_{dia} nach ICU-Mortalität

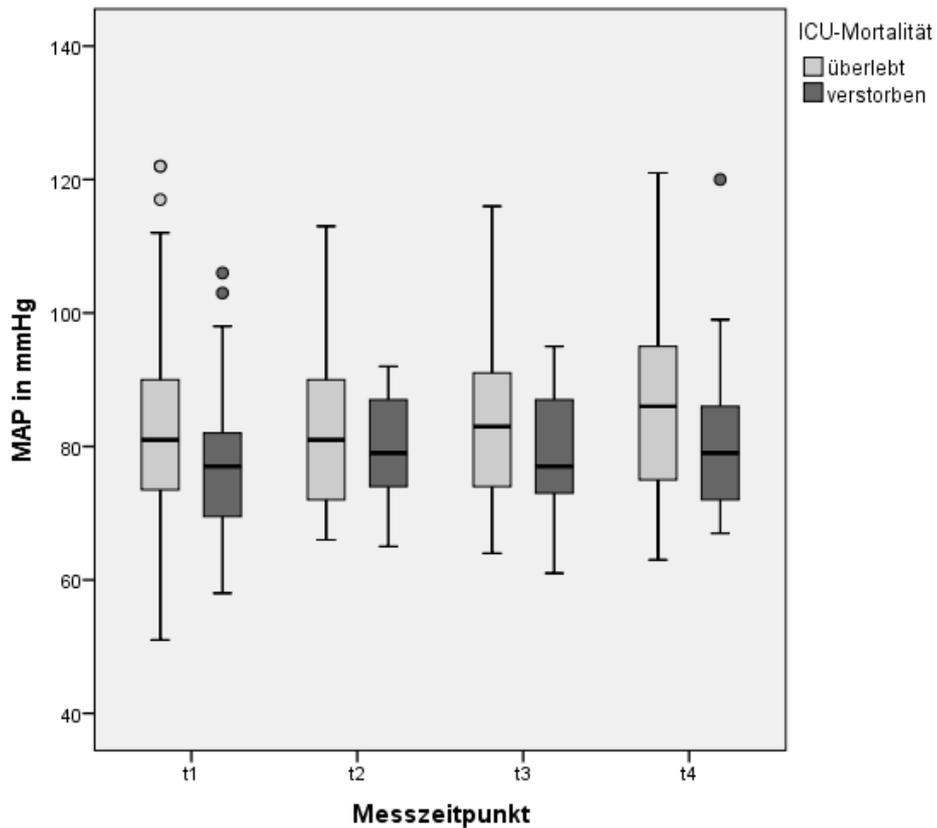


Abbildung 27: Boxplots: Vergleich der Höhe des MAP nach ICU-Mortalität

Tabelle 28: Vergleich der mittels PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich der ICU-Mortalität

		Verstorbene		Überlebende		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
GEDVI [ml/m ²]	t ₁	780,0	701,0 – 891,0	854,5	713,5 – 999,0	0,078
	t ₂	825,0	719,8 – 956,0	819,0	725,5 – 918,3	0,778
	t ₃	797,0	721,0 – 917,5	832,0	731,0 – 974,5	0,394
	t ₄	794,5	687,5 – 953,8	847,0	727,5 – 955,5	0,484
	alle	798,5	713,5 – 908,0	834,0	726,0 – 963,0	0,109
EVLWI [ml/kg]	t ₁	10,0	8,0 – 14,0	9,0	7,3 – 13,0	0,163
	t ₂	11,0	8,8 – 14,0	9,0	7,0 – 11,0	0,029
	t ₃	11,0	9,0 – 15,5	9,0	8,0 – 11,0	0,015
	t ₄	10,0	8,0 – 15,0	9,0	7,0 – 11,3	0,072
	alle	11,0	8,0 – 14,0	9,0	7,0 – 12,0	0,000
PVPI	t ₁	1,75	1,40 – 2,13	1,40	1,10 – 1,95	0,003
	t ₂	1,70	1,25 – 2,30	1,40	1,10 – 2,05	0,135
	t ₃	1,80	1,45 – 2,55	1,40	1,13 – 1,80	0,012
	t ₄	1,60	1,20 – 2,35	1,40	1,10 – 1,78	0,034
	alle	1,70	1,30 – 2,30	1,40	1,10 – 1,80	0,000

		Verstorbene		Überlebende		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
HI [l/min/m ²]	t ₁	4,15	2,57 – 5,15	3,35	2,55 – 4,40	0,065
	t ₂	3,98	3,29 – 4,95	3,58	2,72 – 4,65	0,185
	t ₃	4,12	3,10 – 5,79	3,58	2,82 – 4,71	0,171
	t ₄	4,45	3,70 – 5,38	4,02	3,40 – 4,64	0,102
	alle	4,17	3,13 – 5,17	3,61	2,79 – 4,57	0,003
SVI [ml/m ²]	t ₁	41,5	33,7 – 48,8	42,0	28,5 – 51,5	0,965
	t ₂	41,0	37,0 – 55,0	44,5	36,0 – 55,0	0,627
	t ₃	46,0	37,5 – 58,0	46,0	35,0 – 57,0	0,789
	t ₄	47,0	39,0 – 56,0	48,0	35,5 – 57,5	0,877
	alle	43,0	32,3 – 55,0	45,0	33,5 – 56,0	0,997
GEF [%]	t ₁	23,0	19,0 – 28,0	18,0	14,0 – 29,0	0,138
	t ₂	24,0	17,0 – 28,0	21,0	18,0 – 28,5	0,885
	t ₃	25,0	18,0 – 28,0	23,0	17,0 – 30,5	0,556
	t ₄	25,0	23,0 – 30,0	23,5	17,0 – 32,0	0,800
	alle	24,0	18,3 – 28,8	21,0	16,0 – 30,0	0,244
SVRI [dyn*s*c m ⁻⁵ *m ²]	t ₁	1130,0	902,0 – 1568,0	1608,5	1207,5 – 2435,3	0,002
	t ₂	1245,0	845,3 – 1649,3	1534,0	1152,0 – 1954,8	0,023
	t ₃	1343,0	878,0 – 1509,5	1475,0	1218,0 – 1804,0	0,025
	t ₄	1138,5	911,0 – 1536,5	1443,5	1126,0 – 1757,0	0,033
	alle	1194,0	902,0 – 1557,5	1489,0	1185,0 – 2010,0	0,000
dPmax [mmHg/s]	t ₁	1193,5	992,3 – 1709,3	1158,0	860,0 – 1498,0	0,270
	t ₂	1038,0	851,5 – 1509,3	1201,6	894,5 – 1526,0	0,494
	t ₃	1265,0	904,5 – 1615,0	1214,0	843,0 – 1431,0	0,810
	t ₄	1015,0	893,8 – 1590,0	1115,0	960,5 – 1434,5	0,671
	alle	1111,0	914,0 – 1541,0	1152,0	921,0 – 1495,0	0,735
SVV [%]	t ₁	8,0	6,0 – 17,0	10,0	6,0 – 16,0	0,869
	t ₂	13,0	6,0 – 26,0	9,0	6,0 – 22,0	0,458
	t ₃	6,0	4,0 – n.a.	4,0	3,5 – 12,5	0,445
	t ₄	5,0	4,0 – n.a.	7,0	4,5 – 13,0	0,599
	alle	8,0	5,3 – 19,3	9,0	5,0 – 16,0	0,593
PPV [%]	t ₁	6,5	3,8 – 14,5	11,0	5,0 – 16,0	0,558
	t ₂	12,0	3,5 – 21,3	8,0	2,8 – 17,5	0,804
	t ₃	4,0	3,0 – n.a.	9,0	3,0 – 16,0	0,817
	t ₄	5,0	2,0 – n.a.	7,5	3,8 – 12,3	0,437
	alle	6,5	3,8 – 14,5	9,5	3,8 – 16,0	0,615

In Tabelle 28 ist der Vergleich der mittels PiCCO-Systems erhobenen TPTD-Parameter GEDVI, EVLWI, PVPI, HI, SVI, GEF und SVRI sowie der über die Pulskonturanalyse ermittelten Parameter dPmax, SVV und PPV für die Gruppen der überlebenden und verstorbenen Patienten dargestellt. Für den GEDVI ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede mit höheren Werten in der Gruppe der verstorbenen Patienten zeigen sich hingegen für den EVLWI bei den Messungen t_2 (11,0 IQR 8,8-14,0 vs. 9,0 IQR 7,0-11,0 ml/kg; $p=0,029$) und t_3 (11,0 IQR 9,0-15,5 vs. 9,0 IQR 8,0-11,0 ml/kg; $p=0,015$). Während sich bei Erstmessung und Messung t_4 keine signifikanten Unterschiede ergeben, ist der Unterschied bei Analyse aller erhobener Werte für den EVLWI signifikant, mit ebenfalls höheren Werten bei den verstorbenen Patienten (11,0 IQR 8,0-14,0 vs. 9,0 IQR 7,0-12,0 ml/kg; $p<0,001$). Für den PVPI liegen in der Gruppe der verstorbenen Patienten signifikant höhere Werte bei Erstmessung (1,75 IQR 1,40-2,13 vs. 1,40 IQR 1,10-1,95; $p=0,003$) sowie bei den Messungen der Messzeitpunkten t_3 (1,80 IQR 1,45-2,55 vs. 1,40 IQR 1,13-1,80; $p=0,012$) und t_4 (1,60 IQR 1,20-2,35 vs. 1,40 IQR 1,10-1,78; $p=0,034$) vor. Bei den Messungen zum Zeitpunkt t_2 ist der Median des PVPI bei den verstorbenen Patienten mit 1,70 (IQR 1,25-2,30) zwar ebenfalls höher als bei den überlebenden Patienten mit 9,0 (IQR 1,10-2,05), die Unterschiede erweisen sich aber nicht als statistisch signifikant. Die Analyse aller erhobener Werte des PVPI ergibt wiederum einen signifikanten Unterschied mit höheren Werten bei verstorbenen Patienten (1,70 IQR 1,30-2,30 vs. 1,40 IQR 1,10-1,80; $p<0,001$).

Die Werte des HI weisen zwar zu allen einzelnen Messzeitpunkten einen höheren Median in der Gruppe der verstorbenen Patienten auf, als statistisch signifikant erweisen sich die Unterschiede jedoch nicht. Nur bei Analyse aller Messwerte zusammen ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten bei den verstorbenen Patienten (4,17 IQR 3,13-5,17 vs. 3,61 IQR 2,79-4,57 l/min/m²; $p=0,003$). Für den SVI und die GEF zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der Nachlastparameter SVRI ist zu allen Messzeitpunkten bei den überlebenden Patienten signifikant höher als bei den im Verlauf verstorbenen: t_1 : 1608,5 IQR 1207,5-2435,3 vs. 1130,0 IQR 902,0-1568,0 dyn*s*cm⁻⁵*m²; $p=0,002$; t_2 : 1534,0 IQR 1152,0-1954,8 vs. 1245,0 IQR 845,3-1649,3 dyn*s*cm⁻⁵*m²; $p=0,023$; t_3 : 1475,0 IQR 1126,0-1757,0 vs. 1343,0 IQR 911,0-1536,5 dyn*s*cm⁻⁵*m²; $p=0,025$; t_4 : 1443,5 IQR 1126,0-1757,0 vs. 1138,5 vs. 911,0-1536,5 dyn*s*cm⁻⁵*m²; $p=0,033$. Für den Kontraktilitätsparameter dPmax besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Messwerte der durch Pulskonturanalyse ermittelten

Parameter SVV und PPV weisen ebenfalls keine statistisch signifikante unterschiedliche Verteilung in den beiden Gruppen auf.

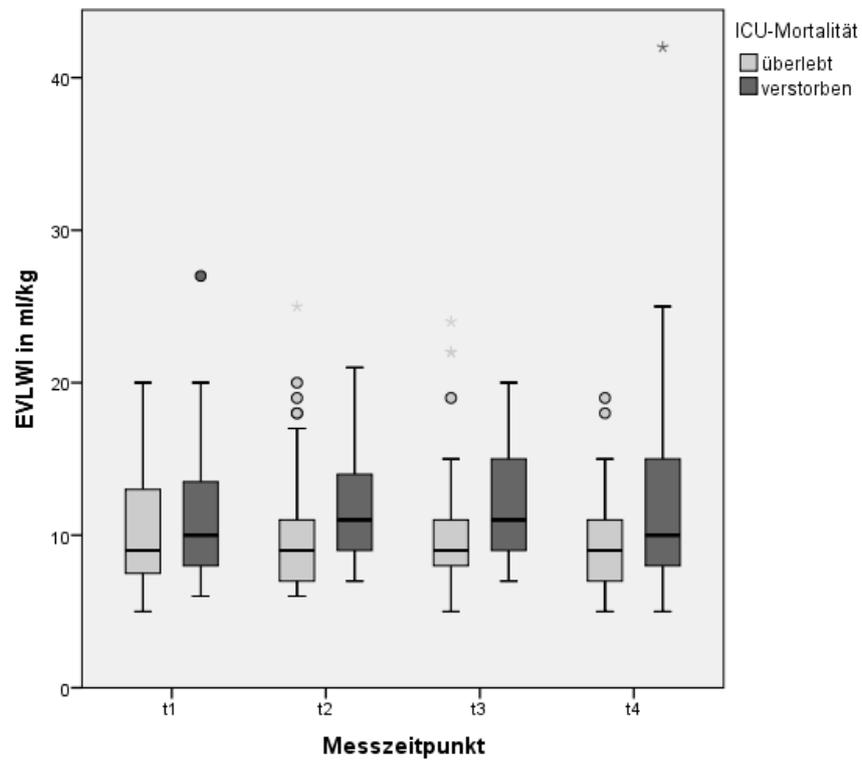


Abbildung 28: Boxplots: Vergleich der Höhe des EVLWI nach ICU-Mortalität.

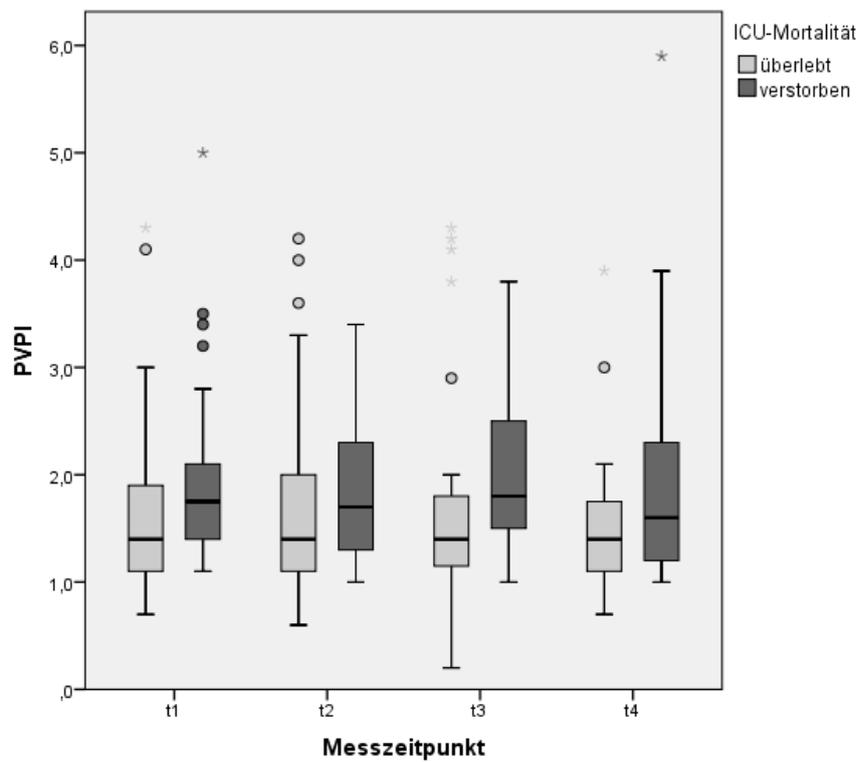


Abbildung 29: Boxplots: Vergleich der Höhe des PVPI nach ICU-Mortalität

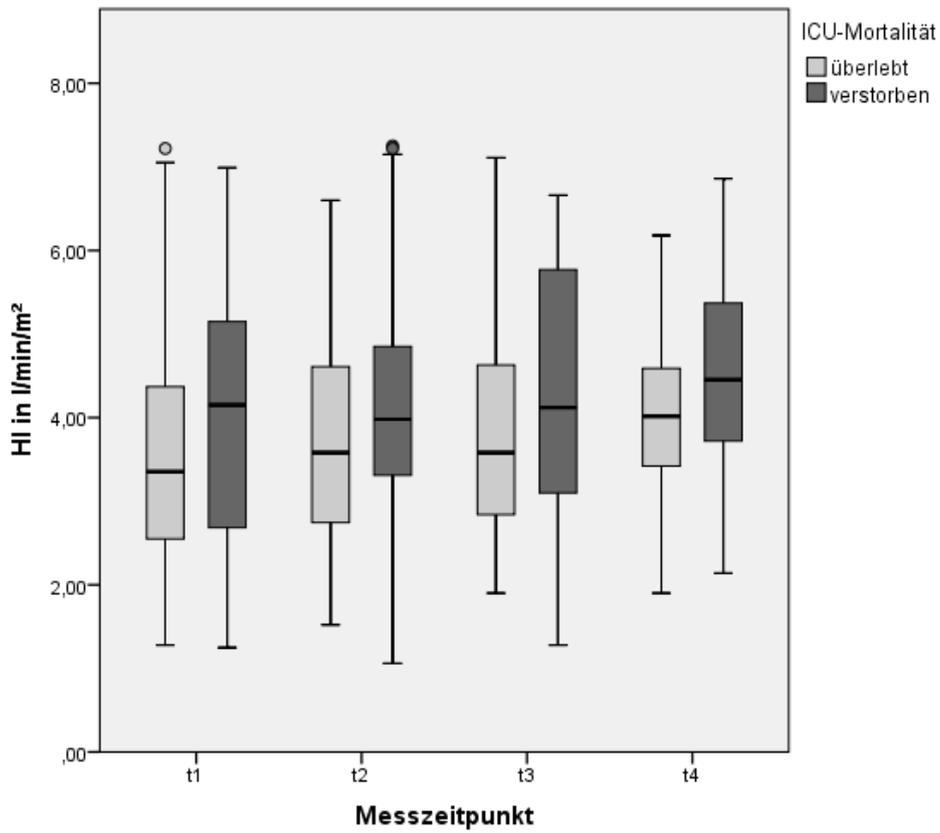


Abbildung 30: Boxplots: Vergleich der Höhe des HI nach ICU-Mortalität

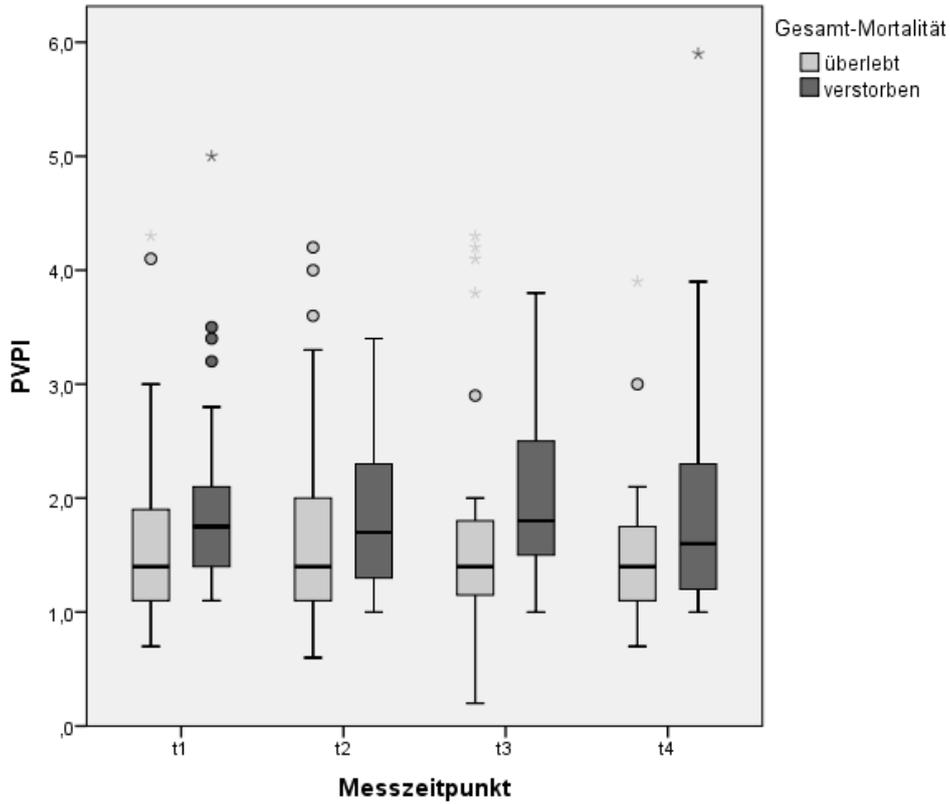


Abbildung 31: Boxplots: Vergleich der Höhe des PVPI nach ICU-Mortalität.

4.4.3 Hämodynamikparameter und RRT

Tabelle 29 gibt einen Überblick über die erfolgten Vergleiche der Hämodynamikparameter zwischen der Gruppe der Patienten, die im Verlauf eine RRT erhielten und den Patienten ohne RRT im Verlauf. Die Tabellen 30 und 31 zeigen die Verteilung der ermittelten Werte zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 29: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Hämodynamikparametern hinsichtlich des RRT-Bedarfs

	t ₁		t ₂		t ₃		t ₄		alle Messungen	
	RRT	keine RRT								
HF	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
ADsys	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
ADdia	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
MAP	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
ZVD	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
GEDVI	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
EVLWI	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
PVPI	29	77	16	61	16	61	16	50	77	249
HI	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
SVI	29	74	15	60	16	60	16	51	76	245
GEF	30	77	16	62	17	60	17	51	80	250
SVRI	30	77	16	62	17	61	17	51	80	251
dPmax	29	76	15	61	16	60	16	51	76	248
SVV	7	18	2	20	2	6	3	6	14	50
PPV	7	18	2	18	2	8	3	6	14	50

Tabelle 30: Vergleich der unabhängig vom PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs

		RRT		keine RRT		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
HF [min ⁻¹]	t ₁	97,5	74,3 – 117,3	88,0	69,0 – 101,0	0,079
	t ₂	96,0	77,3 – 117,8	84,0	71,0 – 100,3	0,106
	t ₃	99,0	83,0 – 115,5	83,0	75,0 – 100,5	0,026
	t ₄	93,0	84,5 – 112,0	87,0	78,0 – 98,0	0,150
	alle	98,0	80,3 – 115,8	85,0	74,0 – 100,0	0,000
AD_{sys} [mmHg]	t ₁	125,5	113,5 – 136,3	120,0	110,0 – 135,0	0,492
	t ₂	120,5	112,0 – 120,5	118,5	105,0 – 118,5	0,853
	t ₃	123,0	114,0 – 123,0	122,0	111,5 – 122,0	0,827
	t ₄	124,0	116,0 – 125,0	125,0	106,5 – 124,0	0,483
	alle	124,0	112,0 – 135,8	121,0	110,0 – 139,0	0,900
AD_{dia} [mmHg]	t ₁	56,0	51,0 – 63,8	59,0	52,5 – 65,5	0,331
	t ₂	58,0	52,3 – 65,5	59,0	51,0 – 66,0	0,960
	t ₃	60,0	52,0 – 68,0	60,0	51,0 – 66,0	0,744
	t ₄	59,0	52,5 – 68,5	61,0	51,0 – 69,0	0,788
	alle	58,0	52,0 – 66,8	60,0	51,0 – 66,0	0,663
MAP [mmHg]	t ₁	77,5	70,8 – 88,0	80,0	71,5 – 88,0	0,429
	t ₂	80,0	71,3 – 87,8	81,0	73,8 – 88,0	0,620
	t ₃	83,0	73,0 – 89,5	80,0	73,0 – 89,0	0,947
	t ₄	82,0	72,5 – 89,5	83,0	75,0 – 94,0	0,552
	alle	79,0	72,0 – 88,0	80,0	73,0 – 90,0	0,346
ZVD [mmHg]	t ₁	18,5	13,8 – 24,3	13,0	10,5 – 16,5	0,000
	t ₂	18,5	12,3 – 24,0	14,0	10,0 – 18,0	0,080
	t ₃	17,0	12,5 – 21,5	14,0	9,0 – 18,0	0,102
	t ₄	18,0	14,5 – 23,5	15,0	10,0 – 18,0	0,016
	alle	18,0	14,0 – 24,0	14,0	10,0 – 18,0	0,000

Patienten, die im weiteren Verlauf eine RRT erhielten, weisen zum Messzeitpunkt t₃ (99,0 IQR 84,5-112,0 vs. 83,0 IQR 75,0-100,5 min⁻¹; p=0,026) und bei Analyse aller Messwerte zusammen (98,0 IQR 80,3-115,8 vs. 85,0 IQR 74,0-100,0; p<0,001) signifikant höhere Werte für die HF auf. Beim Vergleich der Werte der übrigen einzelnen Messzeitpunkten zeigen sich zwar im Median ebenfalls höhere Werte für Patienten, bei denen später eine RRT durchgeführt wurde, das Signifikanzniveau wird allerdings verfehlt. In der Verteilung der arteriellen Blutdruckwerte AD_{sys}, AD_{dia} und MAP zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den beiden Gruppen. Die Werte für den ZVD sind

bei Patienten, die später eine RRT erhielten bei Erstmessung (18,5 IQR 13,8-24,3 vs. 13,0 IQR 10,5-16,5 mmHg; $p < 0,001$), zum spätesten Messzeitpunkt t_4 (18,0 IQR 14,5-23,5 vs. 15,0 IQR 10,0-18,0 mmHg; $p = 0,016$) sowie bei Analyse aller erhobenen ZVD-Werte (18,0 IQR 14,0-24,0 vs. 14,0 IQR 10,0-18,0 mmHg; $p < 0,001$) signifikant höher. Auch bei den Messungen zu den Messzeitpunkten t_2 und t_3 lag der Median in der Gruppe der Patienten mit späterer RRT höher, allerdings ohne dass sich die Unterschiede in der Verteilung zu den Patienten ohne RRT in der Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test als signifikant erweisen. Die graphische Darstellung der Werteverteilung zeigen Abbildung 32 für den ZVD, Abbildung 33 für den diastolischen, sowie Abbildung 34 für den mittleren arteriellen Druck.

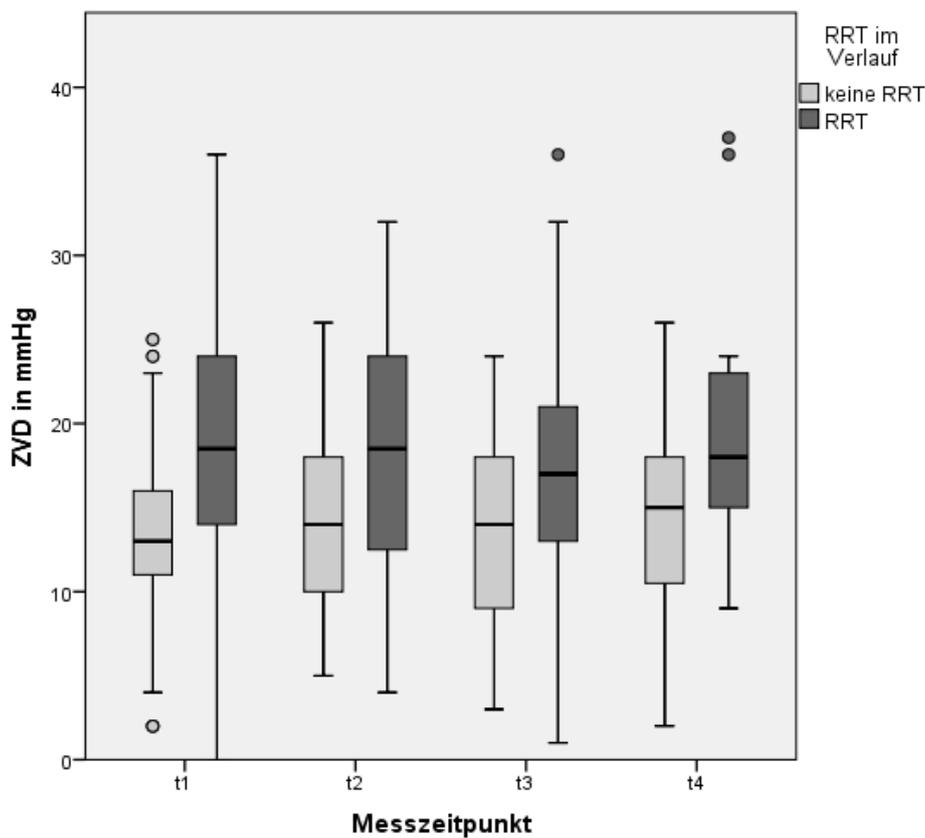


Abbildung 32: Boxplots: Vergleich der Höhe des ZVD nach RRT-Bedarf.

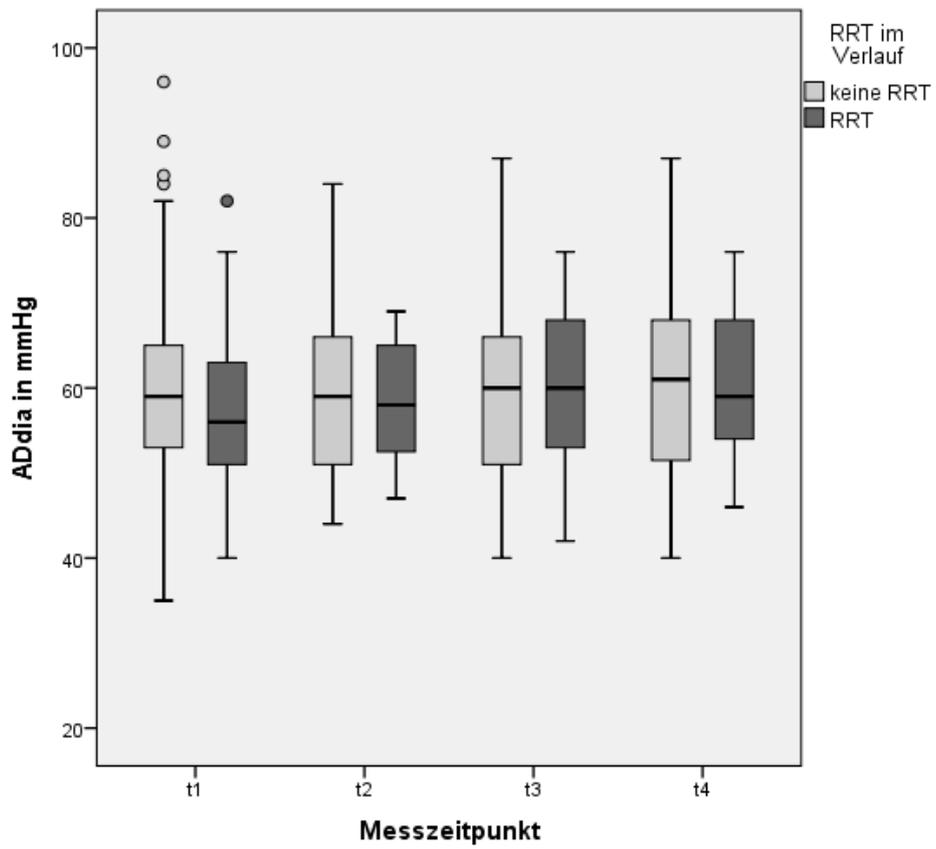


Abbildung 33: Boxplots: Vergleich der Höhe des AD_{dia} nach RRT-Bedarf.

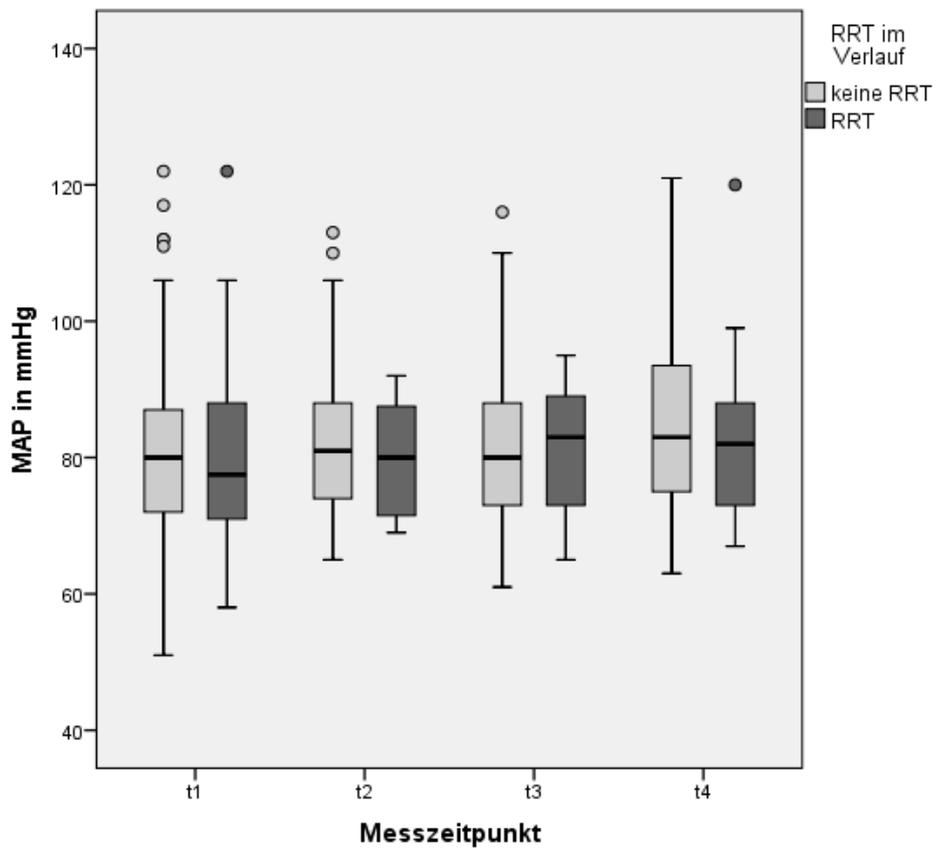


Abbildung 34: Boxplots: Vergleich der Höhe des MAP nach RRT-Bedarf.

Tabelle 31: Vergleich der mittels PiCCO-System ermittelten Hämodynamikparameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs

		RRT		keine RRT		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
GEDVI [ml/m ²]	t ₁	773,0	696,5 – 895,3	845,0	713,5 – 992,5	0,152
	t ₂	825,0	828,8 – 892,5	819,0	724,8 – 946,5	0,833
	t ₃	797,0	750,0 – 851,5	831,0	724,0 – 974,5	0,594
	t ₄	778,0	707,0 – 957,0	847,0	708,0 – 953,0	0,600
	alle	794,5	722,0 – 890,0	831,0	722,0 – 964,0	0,151
EVLWI [ml/kg]	t ₁	10,0	8,0 – 14,0	9,0	8,0 – 13,0	0,107
	t ₂	10,5	9,0 – 14,8	10,0	8,0 – 12,0	0,149
	t ₃	12,0	10,0 – 17,5	9,0	8,0 – 11,0	0,003
	t ₄	13,0	9,0 – 15,5	9,0	7,0 – 11,0	0,004
	alle	11,0	9,0 – 15,0	9,0	8,0 – 12,0	0,000
PVPI	t ₁	1,90	1,45 – 2,45	1,40	1,15 – 1,80	0,004
	t ₂	2,10	1,38 – 2,48	1,40	1,10 – 1,90	0,030
	t ₃	2,15	1,70 – 2,88	1,50	1,15 – 1,80	0,002
	t ₄	1,85	1,53 – 2,65	1,30	1,10 – 1,70	0,000
	alle	2,00	1,55 – 2,55	1,40	1,10 – 1,80	0,000
HI [l/min/m ²]	t ₁	4,08	2,96 – 5,15	3,43	2,37 – 4,54	0,046
	t ₂	3,98	3,44 – 5,55	3,67	2,70 – 4,68	0,074
	t ₃	4,78	3,42 – 4,63	3,56	2,80 – 4,70	0,010
	t ₄	4,67	3,85 – 5,88	4,11	3,42 – 4,63	0,063
	alle	4,22	3,59 – 5,49	3,66	2,75 – 4,63	0,000
SVI [ml/m ²]	t ₁	42,0	33,5 – 50,5	41,0	28,0 – 51,3	0,628
	t ₂	42,0	37,0 – 57,0	42,5	36,0 – 54,0	0,520
	t ₃	53,5	43,0 – 58,0	45,5	34,3 – 57,0	0,276
	t ₄	49,0	42,3 – 61,3	48,0	35,0 – 55,0	0,418
	alle	45,5	36,5 – 56,0	44,0	33,0 – 55,0	0,191
GEF [%]	t ₁	24,5	19,0 – 28,0	19,0	14,0 – 29,0	0,113
	t ₂	27,0	20,0 – 29,0	21,0	17,0 – 26,3	0,121
	t ₃	27,0	21,5 – 30,5	23,0	17,0 – 28,5	0,140
	t ₄	26,0	19,0 – 31,0	23,0	18,0 – 31,0	0,676
	alle	26,0	36,3 – 56,0	21,0	33,0 – 55,5	0,018
SVRI [dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²]	t ₁	1100,0	902,0 – 1433,0	1501,0	1155,5 – 2473,5	0,001
	t ₂	1172,5	814,5 – 1402,5	1517,5	1113,0 – 1902,3	0,004
	t ₃	1049,0	783,0 – 1411,5	1472,0	1203,5 – 1843,0	0,006
	t ₄	1136,0	815,0 – 1499,0	1418,0	1095,0 – 1755,0	0,071
	alle	1119,5	891,5 – 1412,8	1473,0	1149,0 – 1950,0	0,000

		RRT		keine RRT		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
dPmax [mmHg/s]	t ₁	1250,0	1043,0 – 1964,0	1147,5	845,0 – 1496,0	0,054
	t ₂	1109,0	868,0 – 1718,0	1099,0	875,0 – 1504,5	0,364
	t ₃	1446,5	992,3 – 1859,5	1143,0	842,3 – 1397,3	0,018
	t ₄	1344,5	907,5 – 1749,3	1076,0	952,0 – 1403,0	0,300
	alle	1297,0	969,8 – 1779,3	1121,0	881,0 – 1439,3	0,001
SVV [%]	t ₁	7,0	5,0 – 12,0	10,0	7,0 – 16,0	0,430
	t ₂	6,0	n.a. – n.a.	12,0	6,3 – 23,0	0,208
	t ₃	5,0	4,0 – n.a.	7,5	3,8 – 16,3	0,733
	t ₄	5,0	4,0 – n.a.	7,0	4,5 – 13,0	0,599
	alle	6,0	5,0 – 10,0	10,0	5,0 – 17,0	0,077
PPV [%]	t ₁	7,0	4,0 – 14,0	11,0	4,5 – 16,0	0,693
	t ₂	8,0	2,0 – n.a.	11,0	4,5 – 16,0	0,486
	t ₃	3,5	3,0 – n.a.	9,5	3,3 – 20,5	0,233
	t ₄	5,0	2,0 – n.a.	7,5	3,8 – 12,3	0,437
	alle	5,5	2,8 – 10,0	10,0	5,0 – 17,0	0,107

Die Höhe des GEDVI unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Patienten, die RRT-pflichtig wurden und Patienten, die keine RRT erhielten. Bei den Messungen t₃ (12,0 IQR 10,0-17,5 vs. 9,0 IQR 8,0-11,0 ml/kg; p=0,003) und t₄ (13,0 IQR 9,0-15,5 vs. 9,0 IQR 7,0-11,0 ml/kg; p=0,004) und bei der Analyse aller gemessener EVLWI-Werte (11,0 IQR 9,0-15,0 vs. 9,0 IQR 8,0-15,0 ml/kg; p<0,001) zeigen sich höhere Werte für den EVLWI bei Patienten mit späterer RRT. Der PVPI ist zu allen Messzeitpunkten bei Patienten mit RRT im Verlauf höher als bei Patienten ohne RRT im Verlauf. Dabei beträgt bei Patienten mit RRT im Verlauf der Median bei Erstmessung 1,90 (IQR 1,45-2,45) gegenüber 1,40 (IQR 1,15-1,80) bei Patienten ohne RRT im Verlauf (p=0,004). Zum Messzeitpunkt t₂ zeigen sich folgende Unterschiede der Mediane: 2,10 (IQR 1,38-2,48) vs. 1,40 (IQR 1,10-1,90) p=0,030, zum Messzeitpunkt t₃ 2,15 (IQR 1,70-2,88) vs. 1,50 (1,15-1,80) p=0,002, zum Messzeitpunkt t₄ 1,85 (IQR 1,53-2,65) vs. 1,30 (1,10-1,70) p<0,001. Patienten mit RRT im Verlauf haben gegenüber den übrigen Patienten signifikant höhere Werte des HI bei Erstmessung nach Aufnahme auf die ICU (4,08 IQR 2,96-5,15 vs. 3,43 IQR 2,37-4,54 l/min/m²; p=0,046). Auch zum Messzeitpunkt t₃ (4,78 IQR 3,42-4,63 vs. 3,56 IQR 2,80-4,70 l/min/m²; p=0,010) und bei Analyse aller erhobener Werte für den HI (4,22 IQR 3,59-5,49 vs. 3,66 IQR 2,75-4,63 l/min/m²; p<0,001) zeigen sich signifikante Unterschiede mit höheren Werten bei Patienten mit späterer RRT. Zu den Messzeitpunkten t₂ und t₄ wird das festgelegte erforderliche

Signifikanzniveau jeweils verfehlt. Für den SVI zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Werteverteilung zwischen Patienten mit RRT im Verlauf und Patienten ohne RRT im Verlauf. Die GEF bei den Messungen zu den einzelnen Messzeitpunkten liegt zwar im Median bei Patienten mit RRT jeweils höher, ein signifikanter Unterschied zu Patienten ohne RRT im Verlauf ergibt sich jedoch nicht. Bei Analyse aller erhobenen Werte zeigt sich aber ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten bei Patienten mit RRT gegenüber Patienten, die keine RRT erhielten (26,0 IQR 36,3-56,0 vs. 21,0 IQR 33,-55,5 %; $p=0,018$). Signifikant niedrigere Werte finden sich bei Patienten mit späterer RRT gegenüber den übrigen Patienten für den Nachlastparameter SVRI: im Median 1100,0 (IQR 902,0-1433,0) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ gegenüber 1501,0 (IQR 1155,5-2473,5) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ($p=0,001$) bei der ersten Messung auf der ICU, 1172,5 (IQR 914,5-1402,5) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ gegenüber 1517,5 (IQR 1113,0-1902,3) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ($p=0,004$) zum Messzeitpunkt t_2 und 1049,0 (IQR 783,0-1411,5) gegenüber 1472,0 (IQR 1203,5-1843,0) $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ($p=0,006$) zum Messzeitpunkt t_3 . Auch zum Messzeitpunkt t_4 weisen Patienten mit späterer RRT höhere SVRI-Werte auf, die Unterschiede erweisen sich in der Analyse jedoch nicht als statistisch signifikant (1136,0 IQR 891,5-1499,0 vs. 1418,0 IQR 1095,0-1755,0 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$; $p=0,071$). Signifikante Unterschiede in der Höhe des dPmax zeigten sich mit jeweils höheren Werten in der Gruppe der RRT-Patienten zum Messzeitpunkt t_3 (1446,5 IQR 992,3-1859,5 vs. 1143,0 IQR 842,3-1397,3 mmHg/s; $p=0,018$) und bei Analyse aller erhobener Werte (1297,0 IQR 969,8-1779,3 vs. 1121,0 IQR 881,0-1439,3 mmHg/s; $p=0,001$). Auch zu den übrigen Messzeitpunkten liegen die Werte des dPmax in der Gruppe der RRT-Patienten höher, allerdings ohne, dass eine statistische Signifikanz der Unterschiede gegenüber Patienten ohne RRT im Verlauf besteht. Für die Pulskonturanalyse-Parameter SVV und PPV bestehen weder zu den einzelnen Messzeitpunkten, noch bei Analyse aller erhobenen Werte, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Darstellung mittels Boxplots zeigen Abbildung 35 für den EVLWI, Abbildung 36 für den PVPI, Abbildung 37 für den HI sowie Abbildung 38 für den SVRI.

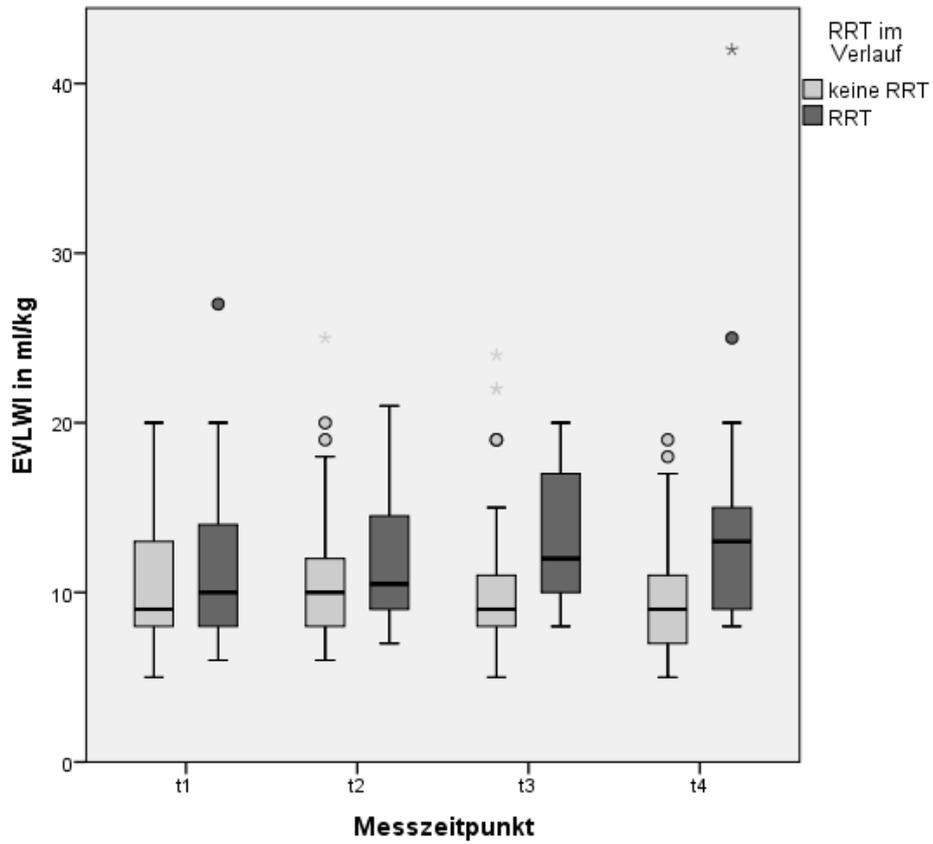


Abbildung 35: Boxplots: Höhe des EVLWI nach RRT-Bedarf.

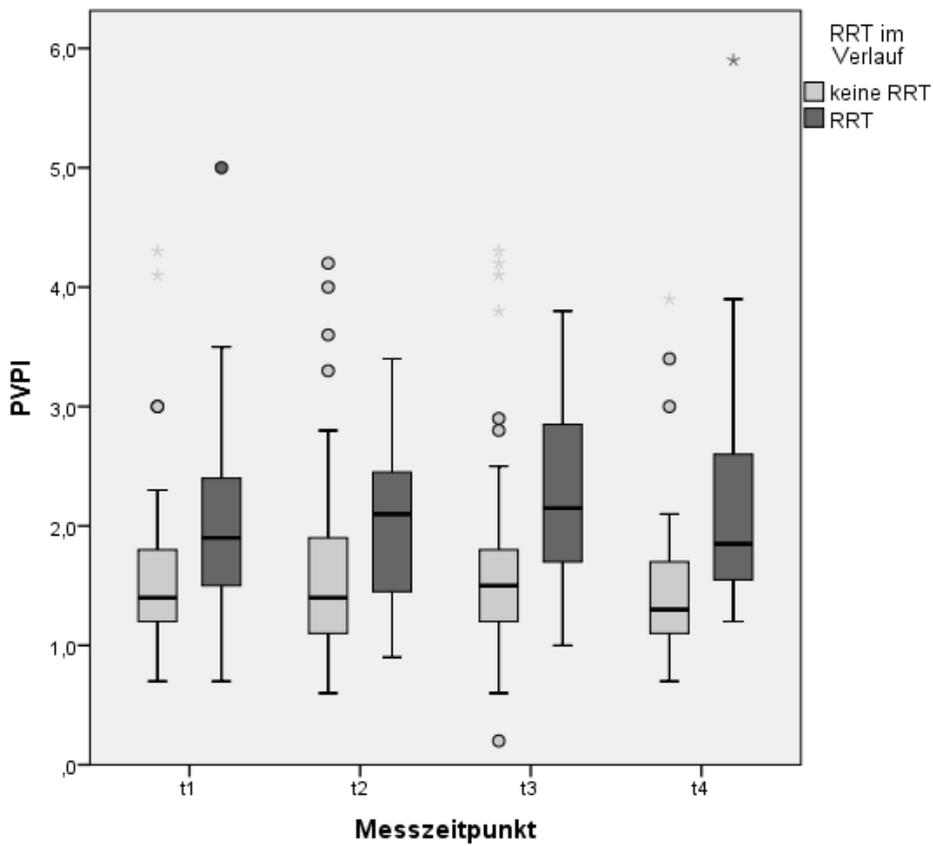


Abbildung 36: Boxplots: Höhe des PVPI nach RRT-Bedarf.

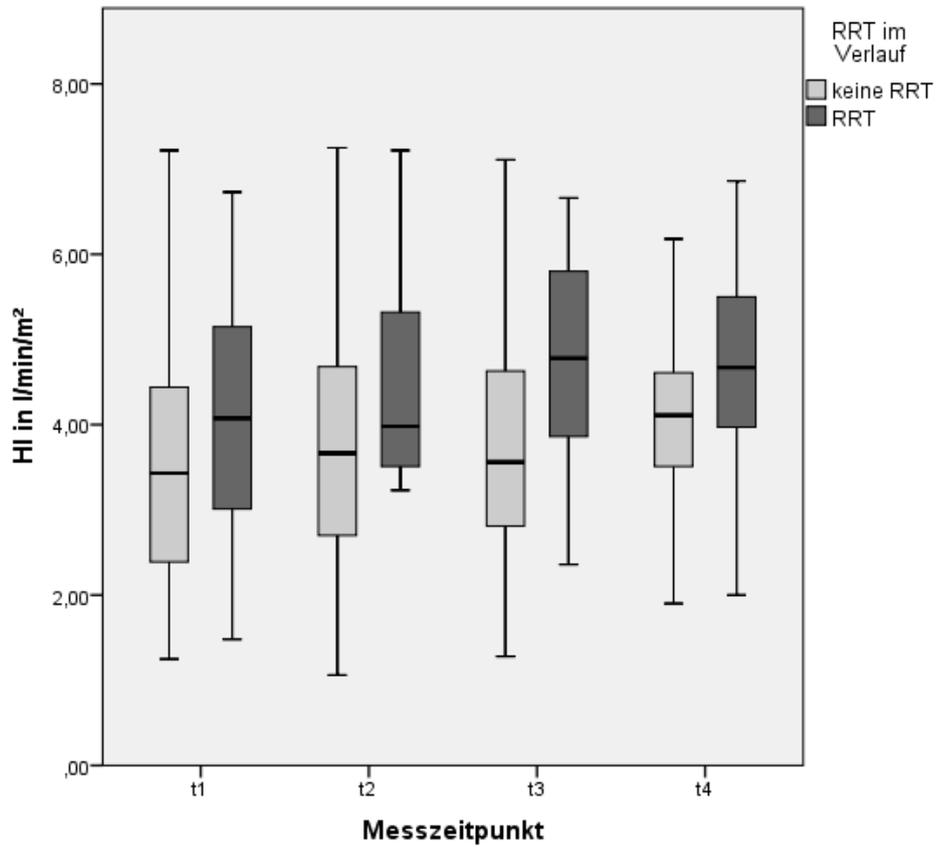


Abbildung 37: Boxplots: Höhe des HI nach RRT-Bedarf.

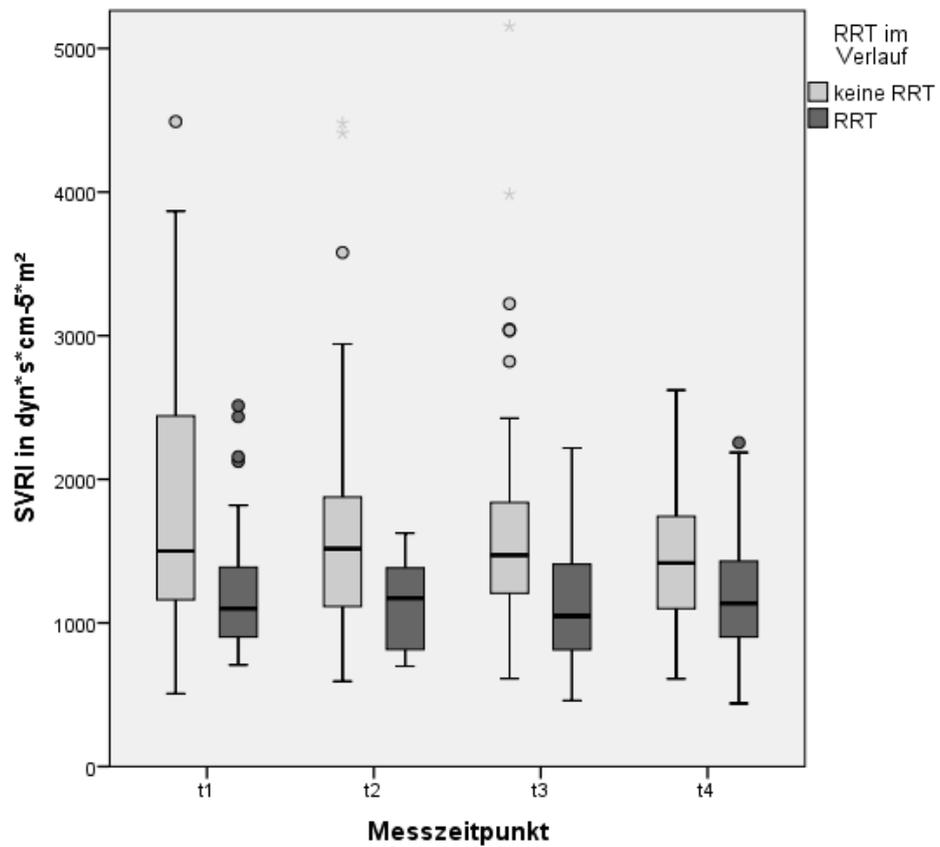


Abbildung 38: Boxplots: Höhe des SVRI nach RRT-Bedarf.

4.4.4 Laborparameter und ICU-Mortalität

Tabelle 32 gibt einen Überblick darüber, bei wie vielen Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten die im Folgenden auf unterschiedliche Verteilungen analysierten Laborparameter bestimmt wurden, sowie wie viele dieser Patienten während der Behandlung auf der ICU verstarben. Die Tabellen 33, 34 und 35 zeigen den Vergleich der entsprechenden Parameter hinsichtlich der ICU-Mortalität

Tabelle 32: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Laborparametern hinsichtlich der ICU-Mortalität

	t_1		t_2		t_3		t_4		alle Messungen	
	Verst.	Überl.	Verst.	Überl.	Verst.	Überl.	Verst.	Überl.	Verst.	Überl.
Urin- NGAL	43	64	30	48	29	50	27	45	129	207
Serum-Kreatinin	43	64	30	48	29	50	27	44	129	206
Serum-Harnstoff	43	64	30	48	29	50	27	43	129	205
Serum-Kalium	43	63	30	48	29	50	27	44	129	205
Serum-Natrium	43	63	30	48	29	50	27	44	128	201
Urin-Kreatinin	43	62	29	48	29	47	27	44	128	201
Urin-Harnstoff	43	62	29	47	29	47	27	44	128	200
Urin-Natrium	43	62	29	48	29	47	27	44	128	201
NGAL/Kreatinin	43	62	29	48	29	47	27	44	128	201
FE _{Na}	43	62	29	48	29	47	27	44	128	201
FE _{UREA}	43	62	29	47	29	47	27	43	128	199

Tabelle 33: Vergleich der Serumparameter und Urin-NGAL hinsichtlich der ICU-Mortalität

		Verstorbene		Überlebende		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
Urin-NGAL [ng/ml]	t ₁	1145,0	233,8 – 4395,8	279,8	41,6 – 845,5	0,001
	t ₂	1538,3	120,7 – 7520,3	183,5	43,8 – 1150,8	0,006
	t ₃	1791,0	320,0 – 5300,0	269,2	73,0 – 900,0	0,001
	t ₄	1602,0	442,7 – 4358,0	178,0	44,5 – 779,5	0,001
	alle	1434,6	247,0 – 4893,0	237,5	46,8 – 877,0	0,000
Serum- Kreatinin [mg/dl]	t ₁	1,80	1,20 – 2,50	1,25	0,90 – 2,10	0,032
	t ₂	1,75	1,15 – 2,75	1,05	0,80 – 1,90	0,019
	t ₃	1,60	1,15 – 2,75	1,05	0,70 – 1,95	0,016
	t ₄	1,70	1,00 – 2,50	0,90	0,70 – 2,08	0,019
	alle	1,70	1,20 – 2,60	1,10	0,80 – 2,00	0,000
Serum- Harnstoff [mg/dl]	t ₁	44,0	23,0 – 62,0	30,0	20,3 – 45,8	0,025
	t ₂	50,5	28,5 – 64,0	31,0	21,0 – 39,0	0,001
	t ₃	53,0	35,5 – 69,0	32,0	20,5 – 44,3	0,000
	t ₄	44,0	31,0 – 73,0	31,0	20,0 – 46,0	0,004
	alle	48,0	29,5 – 65,0	31,0	20,0 – 43,0	0,000
Serum- Natrium [mmol/l]	t ₁	141,0	136,0 – 145,0	140,0	136,0 – 145,0	0,874
	t ₂	141,0	135,8 – 144,5	142,0	138,0 – 146,0	0,247
	t ₃	142,0	136,0 – 147,0	143,0	139,0 – 146,0	0,414
	t ₄	143,0	138,0 – 148,0	143,0	140,0 – 146,0	0,986
	alle	141,0	136,5 – 146,0	142,0	138,0 – 146,0	0,234
Serum- Kalium [mmol/l]	t ₁	4,50	3,90 – 4,80	4,30	3,90 – 4,70	0,419
	t ₂	4,20	3,90 – 4,55	4,40	4,10 – 4,60	0,404
	t ₃	4,30	3,20 – 4,80	4,20	4,00 – 4,50	0,128
	t ₄	4,20	4,00 – 4,50	4,25	4,00 – 4,50	0,572
	alle	4,30	3,90 – 4,70	4,30	4,00 – 4,60	0,591

Im weiteren Verlauf auf der ICU verstorbene Patienten weisen zu allen Messzeitpunkten signifikant höhere Werte für NGAL im Urin auf als überlebende Patienten. Bei Aufnahme auf die ICU beträgt der Median der im Verlauf verstorbenen Patienten 1145,0 (IQR 233,8-4395,8) ng/ml gegenüber 297,8 (IQR 41,6-845,5) ng/ml bei überlebenden Patienten (p=0,001). Auch zu den übrigen Messzeitpunkten finden sich bei später verstorbenen Patienten im Median um ein mehrfaches höheres Werte als in der Gruppe der Überlebenden: 1538,3 (IQR 120,7-7520,3) ng/ml gegenüber 183,5 (IQR 43,8-1150,8) ng/ml (p=0,006) bei Messung t₂, 1791,0 (IQR 320,0-5300,0) ng/ml gegenüber 269,2 ng/ml (IQR 73,0-900,0) ng/ml (p=0,001) bei Messung t₃ und 1602,0 (IQR 442,7-4358,0) ng/ml gegenüber 178,0 (IQR 44,5-779,5) ng/ml

bei Messung t_4 . Bei Analyse aller erfassten Werte für Urin-NGAL zusammen ergibt sich ein Median von 1436,6 (IQR 247,0-4893,0) für im Verlauf auf der ICU verstorbenen Patienten, überlebende Patienten wiesen im Median einen NGAL-Wert von 237,5 (46,8-877,0) ng/ml ($p < 0,001$) auf. Auch die etablierten Nierenfunktionsparameter Kreatinin im Serum und Harnstoff Serum waren bei allen Messungen bei im Verlauf des ICU-Aufenthaltes verstorbenen Patienten signifikant höher als bei überlebenden Patienten. Der Serum-Kreatinin-Spiegel bei Aufnahme auf die ICU liegt im Median bei verstorbenen Patienten bei 1,80 (IQR 1,20-2,50) mg/dl gegenüber 1,25 (IQR 0,90-2,10) mg/dl ($p = 0,032$) bei Überlebenden, der Serum-Harnstoffspiegel bei 44,0 (IQR 23,0-62,0) mg/dl gegenüber 30,0 (IQR 20,3-45,8) mg/dl ($p = 0,025$). Bei den weiteren Messungen ergeben sich im Median folgende Serum-Kreatinin-Werte für verstorbene gegenüber überlebenden Patienten: 1,75 (IQR 1,15-2,75) mg/dl gegenüber 1,25 (IQR 0,80-1,90) mg/dl ($p = 0,019$) bei Messung t_2 , 1,60 (IQR 1,15-2,75) mg/dl gegenüber 1,05 (0,70-1,95) mg/dl ($p = 0,016$) bei Messung t_3 und 1,70 (IQR 1,20-2,60) mg/dl gegenüber 0,90 (IQR 0,70-2,08) mg/dl ($p = 0,019$) bei Messung t_4 . Die Höhe des Serum-Harnstoff-Spiegels beträgt bei verstorbenen Patienten zum Messzeitpunkt t_2 50,5 (IQR 35,5-69,0) mg/dl gegenüber 31,0 (IQR 21,0-39,0) mg/dl ($p = 0,001$) bei Überlebenden, zum Messzeitpunkt t_3 53,0 (IQR 35,5-69,0) mg/dl gegenüber 32,0 (20,5-44,3) mg/dl ($p < 0,001$) und 44,0 (IQR 31,0-73,0) mg/dl gegenüber 31,0 (20,0-43,0) mg/dl ($p = 0,004$) zum Messzeitpunkt t_4 .

In der Verteilung der Elektrolyte Natrium im Serum und Kalium im Serum finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten.

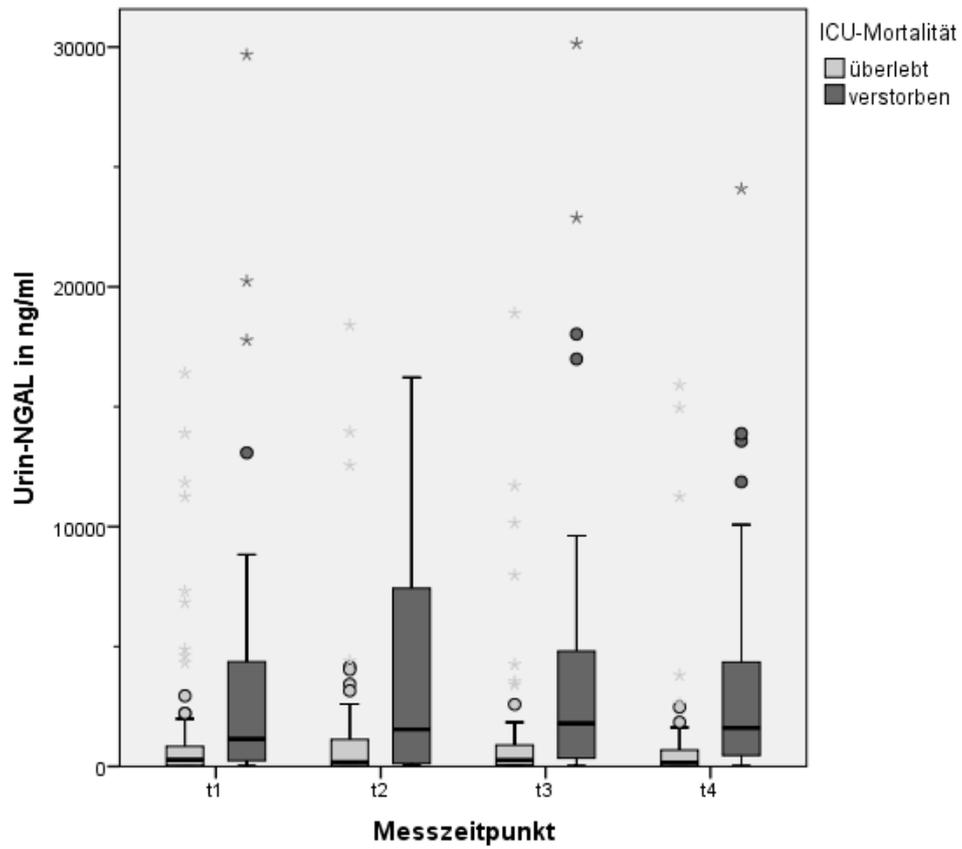


Abbildung 39: Boxplots: Vergleich der Höhe von Urin-NGAL nach ICU-Mortalität.

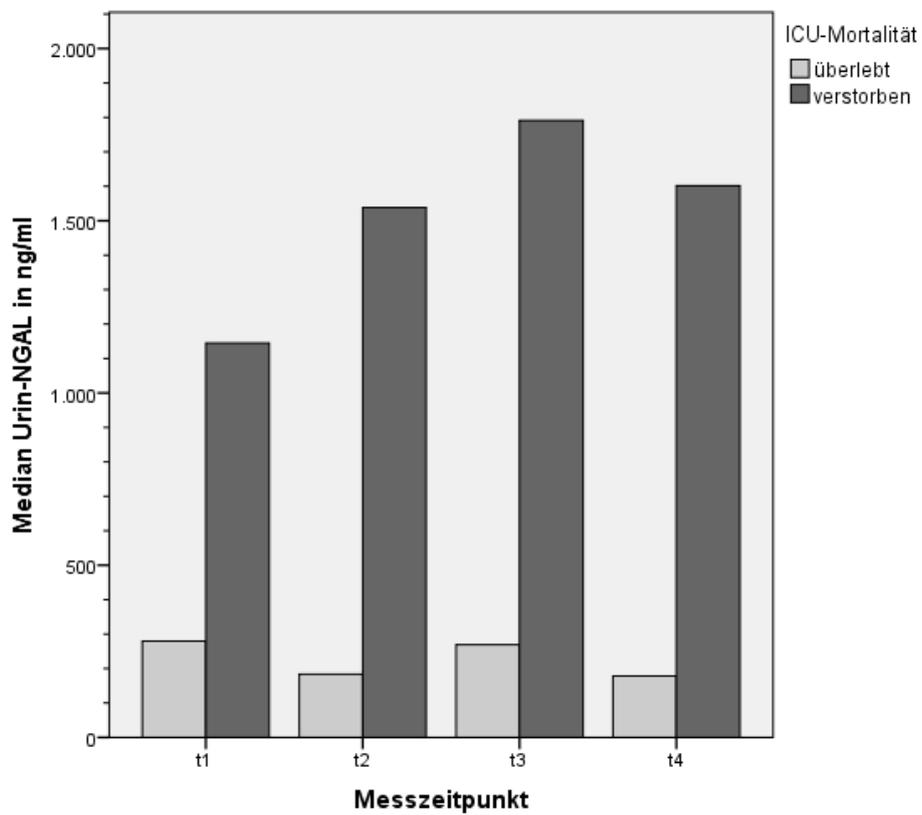


Abbildung 40: Säulendiagramm: Vergleich der Mediane von Urin-NGAL nach ICU-Mortalität.

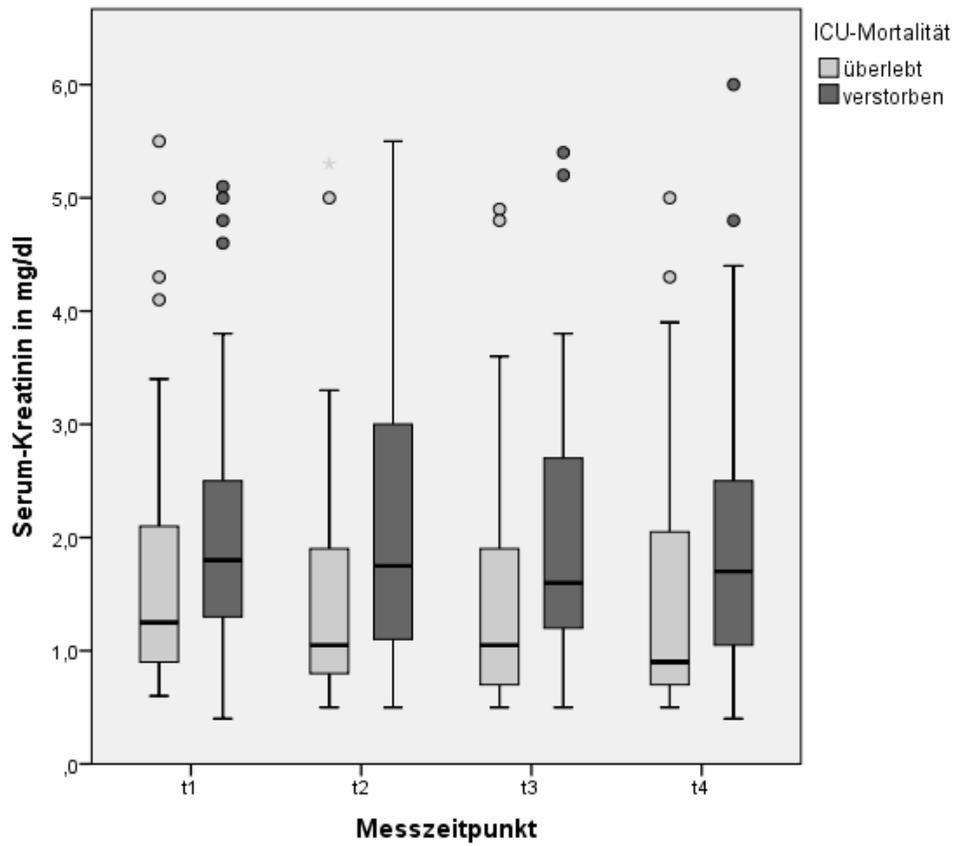


Abbildung 41: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Kreatinin nach ICU-Mortalität.

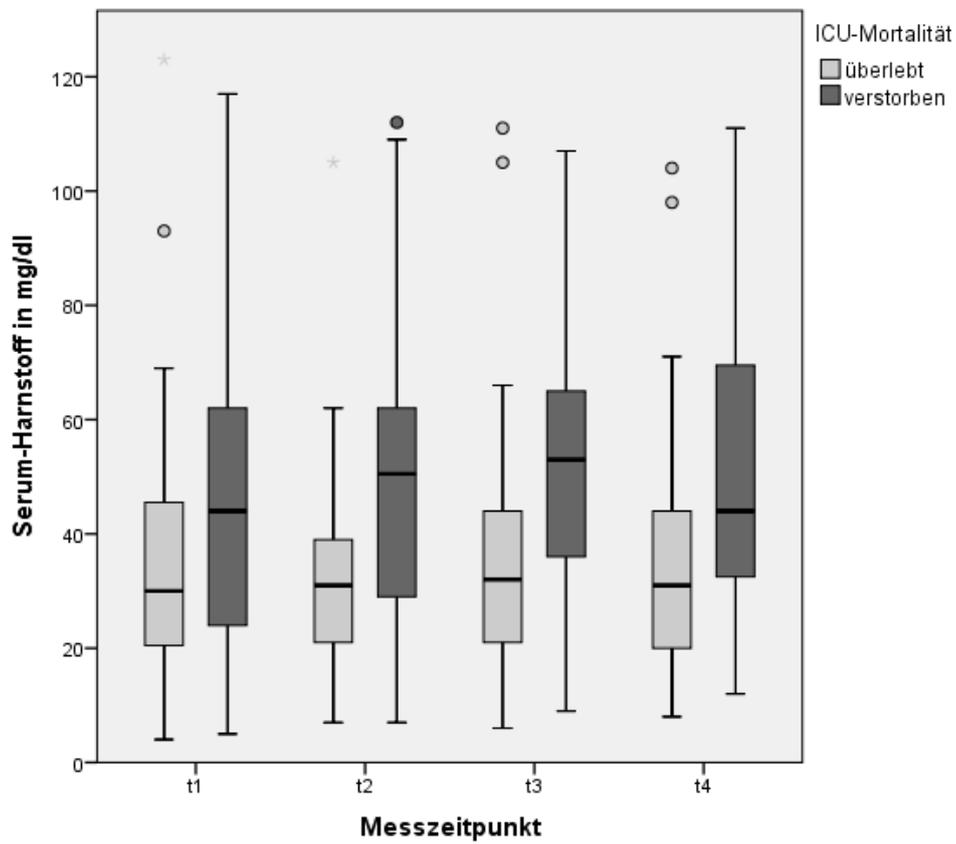


Abbildung 42: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Harnstoff nach ICU-Mortalität

Tabelle 34: Vergleich der Urinparameter hinsichtlich der ICU-Mortalität

		Verstorbene		Überlebende		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
Urin-Kreatinin [mg/dl]	t ₁	60,70	37,20 – 108,60	67,35	41,05 – 103,00	0,730
	t ₂	64,20	42,80 – 112,05	77,15	58,85 – 109,83	0,585
	t ₃	54,80	33,90 – 92,65	75,90	52,70 – 104,60	0,025
	t ₄	62,90	45,40 – 84,30	65,40	46,15 – 99,40	0,511
	alle	60,30	37,65 – 103,10	72,10	48,70 – 105,40	0,063
Urin-Harnstoff [mg/dl]	t ₁	320,0	146,0 – 626,0	437,5	274,5 – 704,0	0,043
	t ₂	435,0	194,5 – 713,5	567,0	357,0 – 913,0	0,051
	t ₃	486,0	218,5 – 695,5	711,0	409,0 – 948,0	0,014
	t ₄	530,0	246,0 – 771,0	685,5	463,0 – 922,3	0,073
	alle	430,5	172,5 – 673,3	553,0	357,0 – 885,8	0,000
Urin-Natrium [mmol/l]	t ₁	30,00	18,00 – 57,00	25,50	13,75 – 64,50	0,595
	t ₂	23,00	12,50 – 31,00	26,00	11,25 – 49,25	0,551
	t ₃	24,00	10,50 – 45,00	20,00	10,00 – 56,00	0,901
	t ₄	22,00	10,00 – 40,00	28,50	10,25 – 64,50	0,141
	alle	25,50	12,00 – 45,00	25,00	11,00 – 56,00	0,516

Bei Analyse der erhobenen Urin-Laborparameter zeigt sich, dass im Verlauf auf der ICU verstorbene Patienten bei Aufnahme auf die ICU mit im Median 320,0 (IQR 146,0-626,0) mg/dl signifikant niedrigere Werte für Harnstoff im Urin aufwiesen als überlebende Patienten mit im Median 437,5 (IQR 274,5-704,5) mg/dl ($p=0,043$). Ein signifikanter Unterschied bei insgesamt höheren Werten in beiden Gruppen zeigt sich auch bei Messung t₃ (486,0 IQR 218,5-695,5 vs. 711,0 IQR 409,0-948,0 mg/dl; $p=0,014$) und bei Analyse aller erhobener Werte (430,5 IQR 172,5-673,3 vs. 553,0 IQR 357,0-885,8 mg/dl; $p<0,001$). Auch bei den Messungen t₂ und t₄ finden sich im Median höhere Werte bei im Verlauf verstorbenen Patienten, wobei die statistische Analyse keine Signifikanz der Unterschiede ergibt. Für Urin-Kreatinin findet sich zum Zeitpunkt t₃ eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Werte mit geringeren Werten bei verstorbenen Patienten (54,80 IQR 33,9-92,65 vs. 75,90 IQR 52,70-104,60 mg/dl; $p=0,025$). Während auch bei den übrigen Messungen im Median höhere Werte bei verstorbenen Patienten bestehen, zeigt sich bei diesen Messungen und auch bei Analyse aller erhobener Werte von Kreatinin im Urin keine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung. Eine unterschiedliche Verteilung von Natrium im Urin zeigt sich nicht.

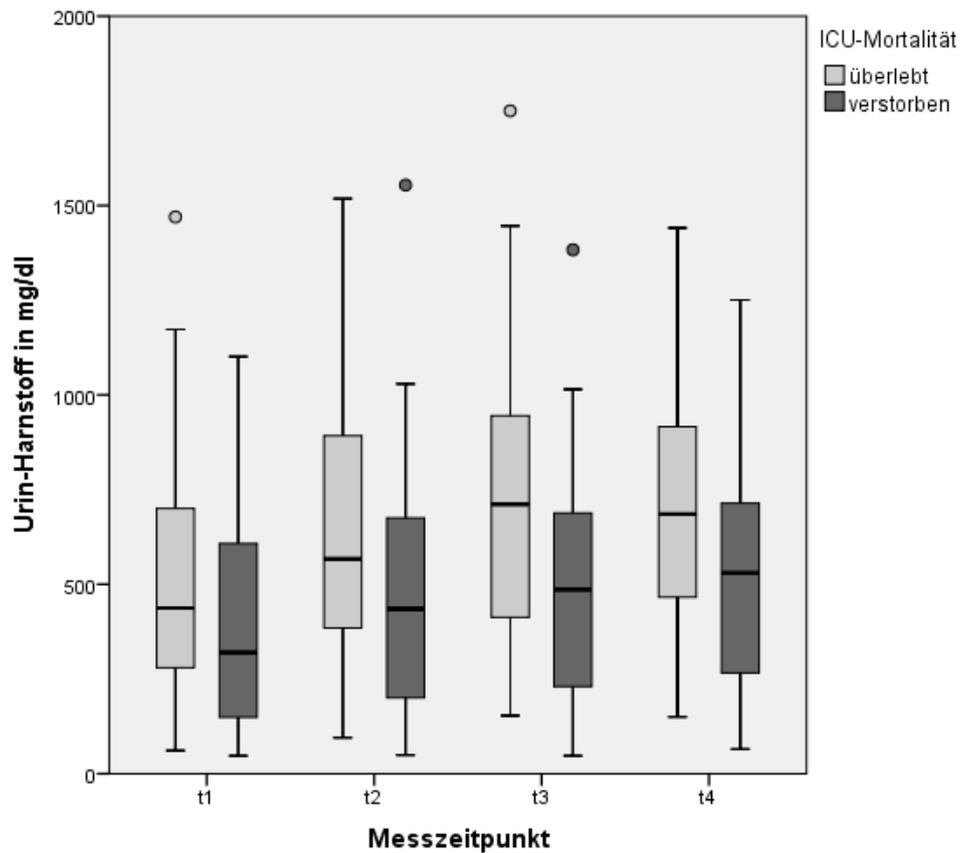


Abbildung 43: Boxplots: Vergleich von Urin-Harnstoff nach ICU-Mortalität.

Tabelle 35: Vergleich der berechneten Parameter hinsichtlich der ICU-Mortalität

		Verstorbene		Überlebende		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
NGAL/Kreatinin-Ratio	t ₁	26,13	2,02 – 74,76	3,32	0,85 – 14,52	0,004
	t ₂	15,51	1,80 – 75,71	1,71	0,63 – 16,31	0,014
	t ₃	38,35	6,79 – 222,57	4,28	1,01 – 16,24	0,001
	t ₄	37,59	4,47 – 166,63	3,38	0,88 – 10,32	0,001
	alle	26,13	2,72 – 84,27	3,11	0,87 – 12,89	0,000
FE _{Na}	t ₁	0,63	0,22 – 1,94	0,35	0,17 – 1,11	0,150
	t ₂	0,35	0,16 – 0,83	0,23	0,12 – 0,59	0,318
	t ₃	0,55	0,20 – 1,71	0,34	0,12 – 0,76	0,045
	t ₄	0,28	0,16 – 1,32	0,37	0,14 – 0,95	0,850
	alle	0,47	0,19 – 1,70	0,33	0,13 – 0,90	0,013
FE _{Urea}	t ₁	24,75	15,35 – 36,67	34,38	25,18 – 41,87	0,010
	t ₂	27,04	16,59 – 38,24	36,85	25,77 – 45,29	0,006
	t ₃	28,78	19,94 – 40,62	38,79	28,51 – 44,72	0,125
	t ₄	30,75	19,85 – 35,72	44,96	33,3 – 51,67	0,000
	alle	26,87	17,42 – 38,91	38,26	27,45 – 45,71	0,000

Wie der reine Urin-NGAL-Wert, zeigt auch die aus dem Quotient von NGAL und Kreatinin im Urin errechnete NGAL/Kreatinin-Ratio bei allen Messungen signifikant höhere Werte bei im ICU-Verlauf verstorbenen gegenüber überlebenden Patienten. Bei der Erstmessung nach ICU-Aufnahme beträgt bei im Verlauf verstorbenen Patienten die Höhe der NGAL/Kreatinin-Ratio im Median 26,13 (IQR 2,02-74,76) gegenüber 3,32 (IQR 0,85-14,52) bei Überlebenden ($p=0,004$). Bei Messung t_2 beträgt der Median 15,51 (IQR 1,80-75,71) gegenüber 1,71 (IQR 0,63-16,31) ($p=0,014$), bei Messung t_3 38,35 (IQR 6,79-222,57) gegenüber 4,28 (IQR 1,01-16,24) ($p=0,001$) und 37,59 (IQR 4,47-166,63) gegenüber 3,11 (IQR 0,87-12,89) ($p=0,001$) zum Zeitpunkt t_4 . Für die FE_{Na} finden sich bei Analyse aller Werte signifikant höhere Werte bei im Verlauf verstorbenen Patienten (0,47 IQR 0,19-1,70 vs. 0,33 IQR 0,13-0,90 %; $p=0,013$). Auch bei Messung t_3 ist die FE_{Na} bei diesen Patienten signifikant höher (0,55 IQR 0,20-1,71 vs. 0,34 IQR 0,12-0,76 %; $p=0,045$). Zu den übrigen Messzeitpunkten bestehen keine signifikanten Unterschiede, wobei im Gegensatz zu allen anderen Messzeitpunkten bei Messung t_4 die Werte der FE_{Na} im Median bei verstorbenen Patienten mit 0,28 (IQR 0,16-1,32) % niedriger liegen als bei überlebenden Patienten mit 0,37 (IQR 0,14-0,95) %. Die FE_{Urea} ist im Gegensatz zur FE_{Na} bei im weiteren Verlauf verstorbenen Patienten im Median geringer als bei überlebenden Patienten. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied bei Erstmessung (24,75 IQR 15,35-36,67 vs. 34,38 IQR 25,18-41,87 %; $p=0,010$), Messung t_2 (27,04 IQR 16,59-38,24 vs. 36,85 IQR 25,77-45,29 %; $p=0,006$), Messung t_4 (30,75 IQR 19,85-35,72 vs. 44,96 IQR 33,3-51,67 %; $p<0,001$) sowie bei Einbeziehung aller erhobener Werte (26,87 IQR 17,42-38,91 vs. 38,26 IQR 27,45 – 45,71 %; $p<0,001$). Lediglich bei Messung t_3 ergibt sich für den beobachteten Unterschied keine statistische Signifikanz.

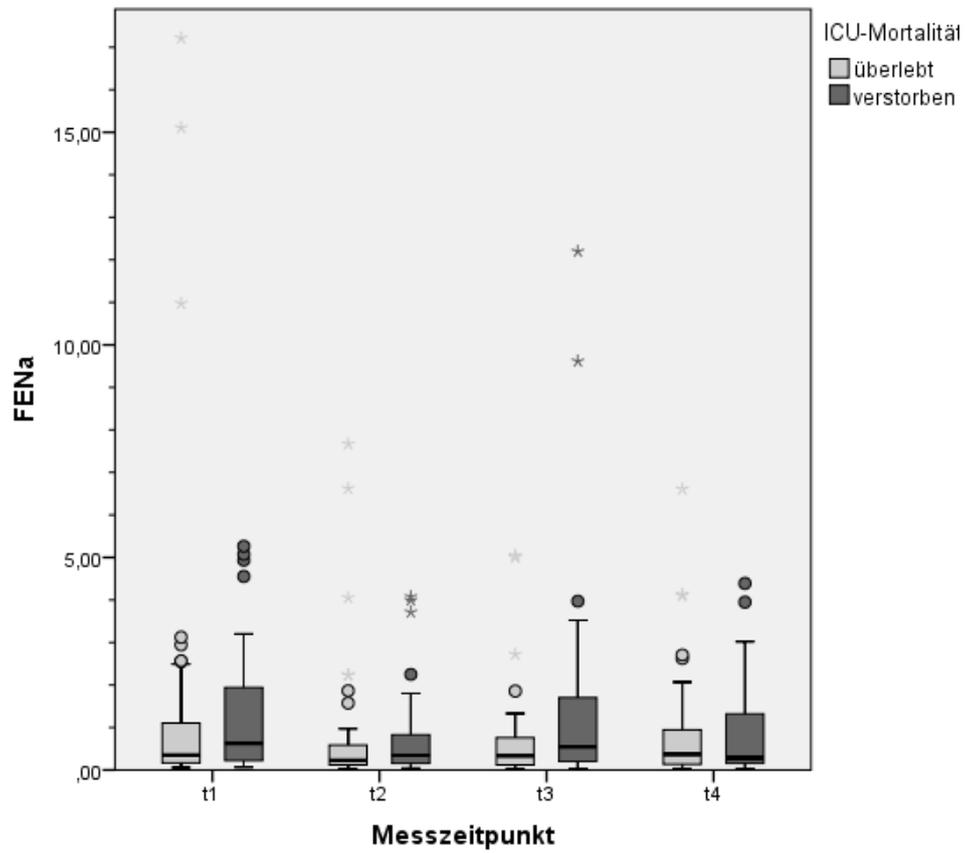


Abbildung 44: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Na} nach ICU-Mortalität.

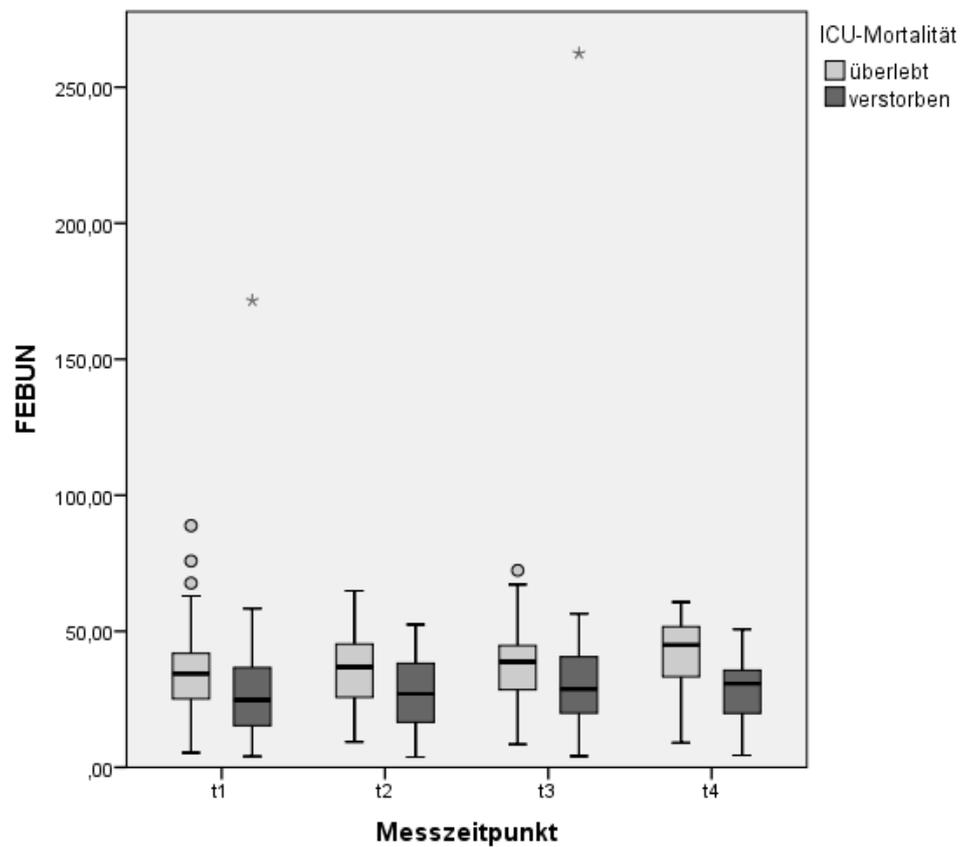


Abbildung 45: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Urea} nach ICU-Mortalität.

4.4.5 Laborparameter und RRT

Die erhobenen Laborparameter wurden auf Unterschiede in der Verteilung zwischen Patienten, die im weiteren Verlauf auf der ICU eine Nierenersatztherapie erhielten Tabelle 35 gibt einen Überblick darüber, bei wie vielen Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten die im Folgenden auf unterschiedliche Verteilungen zwischen Patienten, die im weiteren Verlauf eine Nierenersatztherapie analysierten Laborparameter bestimmt wurden.

Tabelle 36: Übersicht der durchgeführten Vergleiche von Laborparametern hinsichtlich des RRT-Bedarfs

	t₁		t₂		t₃		t₄		alle Messungen	
	RRT	keine RRT	RRT	keine RRT						
Urin- NGAL	30	77	16	62	17	62	17	55	80	256
Serum-Kreatinin	30	77	16	62	17	62	17	54	79	250
Serum-Harnstoff	30	77	16	62	17	62	17	53	80	255
Serum-Kalium	30	76	16	62	17	62	17	54	80	254
Serum-Natrium	30	77	16	62	17	62	17	54	80	255
Urin-Kreatinin	30	75	15	62	17	59	17	54	79	250
Urin-Harnstoff	30	75	15	61	17	59	17	54	79	249
Urin-Natrium	30	75	15	62	17	59	17	54	79	250
NGAL/Kreatinin	30	75	15	62	17	59	17	54	79	250
FE _{Na}	30	75	15	62	17	59	17	54	79	250
FE _{Urea}	30	75	15	61	17	59	17	53	79	248

Tabelle 37: Vergleiche der Serumparameter und von Urin-NGAL hinsichtlich des RRT-Bedarfs

		RRT		keine RRT		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
Urin-NGAL [ng/ml]	t ₁	1332,0	302,5 – 6655,3	280,5	46,7 – 1140,5	0,000
	t ₂	2829,5	219,3 – 7901,3	237,0	46,6 – 1358,9	0,003
	t ₃	4136,0	323,5 – 10666,0	334,0	86,0 – 1246,3	0,003
	t ₄	5084,9	801,5 – 10970,0	227,3	52,0 – 877,0	0,000
	alle	3302,0	365,5 – 7433,0	276,0	53,2 – 1142,8	0,000
Serum-Kreatinin [mg/dl]	t ₁	1,90	1,50 – 3,25	1,20	0,90 – 2,10	0,001
	t ₂	2,00	1,63 – 3,08	1,15	0,80 – 1,98	0,002
	t ₃	2,10	1,45 – 2,90	1,15	0,70 – 2,10	0,002
	t ₄	2,10	1,25 – 2,60	0,95	0,70 – 2,13	0,002
	alle	2,00	1,50 – 2,95	1,20	0,80 – 2,10	0,000
Serum-Harnstoff [mg/dl]	t ₁	49,5	23,0 – 62,5	33,0	20,5 – 46,0	0,027
	t ₂	57,0	27,5 – 68,0	34,0	21,8 – 41,3	0,006
	t ₃	60,0	49,5 – 72,5	33,0	21,8 – 45,0	0,000
	t ₄	60,0	41,5 – 82,5	31,0	20,0 – 44,0	0,000
	alle	56,0	33,3 – 66,8	33,0	21,0 – 45,0	0,000
Serum-Natrium	t ₁	141,0	136,0 – 145,0	140,0	136,0 – 145,0	0,970
	t ₂	141,0	137,0 – 145,5	141,5	137,0 – 146,0	0,799
	t ₃	142,0	140,0 – 148,0	143,0	138,8 – 146,3	0,853
	t ₄	143,0	140,0 – 148,0	143,0	139,0 – 146,0	0,548
	alle	141,0	137,0 – 146,0	142,0	138,0 – 146,0	0,899
Serum-Kalium	t ₁	4,50	3,90 – 4,73	4,30	3,90 – 4,70	0,251
	t ₂	4,20	4,10 – 4,78	4,30	3,90 – 4,53	0,766
	t ₃	4,50	4,20 – 4,85	4,20	4,00 – 4,50	0,040
	t ₄	4,30	4,00 – 4,60	4,20	4,00 – 4,50	0,368
	alle	4,40	4,10 – 4,70	4,30	4,00 – 4,50	0,000

Bei allen durchgeführten Messungen weisen Patienten, die im weiteren Verlauf eine RRT auf der ICU erhielten, signifikant höhere Werte für NGAL im Urin auf. Bei der ersten Messung nach Aufnahme auf die ICU liegt der Median der NGAL-Werte bei Patienten mit späterer RRT bei 1332,0 (IQR 302,5-6655,3) ng/ml, 280,5 (IQR 46,7-1140,5) ng/ml bei Patienten, die keine RRT erhielten ($p < 0,001$). Bei den späteren Messungen fällt der Unterschied in der Höhe der Mediane noch ausgeprägter aus: 2829,5 (IQR 219,3-7901,3) ng/ml gegenüber 237,0 (IQR 46,6-1358,9) ng/ml bei Messung t₂ 12h nach Aufnahme ($p = 0,003$), 4136,0 (IQR 323,5-10666,0) ng/ml gegenüber 334,0 (IQR 86,0-1246,3) ng/ml bei Messung t₃ 24h nach Aufnahme ($p = 0,003$) und 5084,9 (IQR 801,5-10970,0) gegenüber 227,3 (IQR 52,0-877,0)

ng/ml bei Messung t_4 nach 48h ($p < 0,001$). Auch die Werte von Kreatinin und Harnstoff im Serum liegen bei allen Messungen bei Patienten mit späterer RRT signifikant höher als bei den übrigen Patienten. Der Median des Serum-Kreatininspiegels liegt zum Aufnahmezeitpunkt bei Patienten mit späterer RRT bei 1,90 (IQR 1,50-3,25) mg/dl gegenüber 1,20 (IQR 0,90-1,20) mg/dl bei den übrigen Patienten ($p = 0,001$). Bei Messung t_2 liegt der Median bei 2,00 (IQR 1,63-3,08) mg/dl gegenüber 1,15 (IQR 0,80-1,98) mg/dl ($p = 0,002$), bei Messung t_3 2,10 (IQR 1,45-2,90) mg/dl gegenüber 1,15 (IQR 0,70-2,10) mg/dl ($p = 0,002$) und 2,10 (IQR 1,25-2,60) mg/dl gegenüber 0,95 (IQR 0,70—2,13) mg/dl bei Messung t_4 ($p = 0,002$). Die Höhe des Serum-Harnstoff-Spiegels beträgt im Median bei Erstmessung 49,5 (IQR 23,0-62,5) mg/dl bei Patienten mit späterer RRT, 33,0 (IQR 20,5-64,0) mg/dl bei den übrigen Patienten ($p = 0,027$). Bei Messung t_2 betragen die Spiegel im Median 57,0 (IQR 27,5-68,0) mg/dl gegenüber 34,0 (IQR 21,8-41,3) mg/dl ($p = 0,006$), bei Messung t_3 60,0 (IQR 49,5-72,5) mg/dl gegenüber 33,0 (21,8-45,0) mg/dl ($p < 0,001$) und 60,0 (IQR 41,5-82,5) mg/dl gegenüber 31,0 IQR 20,0-45,0 mg/dl bei Messung t_4 ($p < 0,001$). Für den Serum-Kaliumspiegel findet sich bei Analyse aller Werte (4,40 IQR 4,10-4,70 vs. 4,30 IQR 4,00-4,50 mmol/l; $p < 0,001$) und bei Messung t_3 (4,50 IQR 4,20-4,85 vs. 4,20 (4,00-4,50 mmol/l; $p = 0,040$) ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten bei Patienten mit späterer RRT. Bei Erstmessung nach ICU-Aufnahme und den Messungen t_2 und t_4 ergibt sich in der Analyse kein signifikanter Unterscheid, wobei bei Messung t_2 im Gegensatz zu den anderen Messungen bei Patienten mit RRT im Verlauf im Median niedrigere Werte für den Kaliumspiegel im Serum vorliegen als bei Patienten ohne RRT im Verlauf. Die Verteilung der Serum-Natriumwerte zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

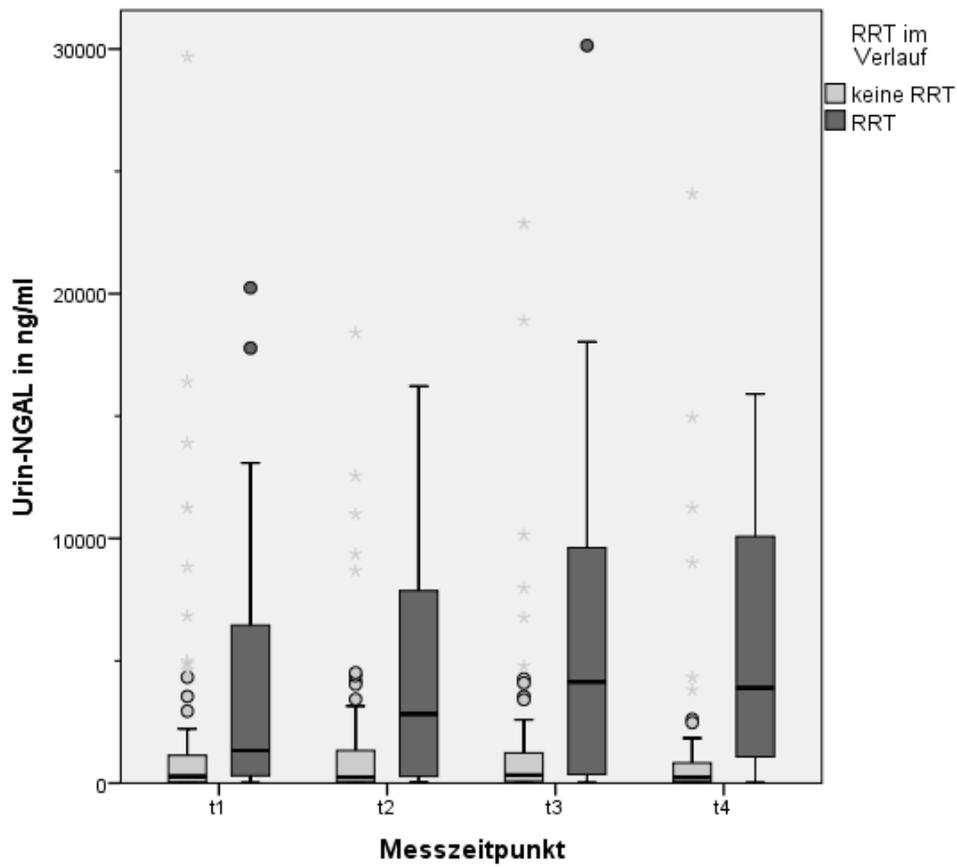


Abbildung 46: Boxplots: Vergleich der Höhe von Urin-NGAL nach RRT-Bedarf.

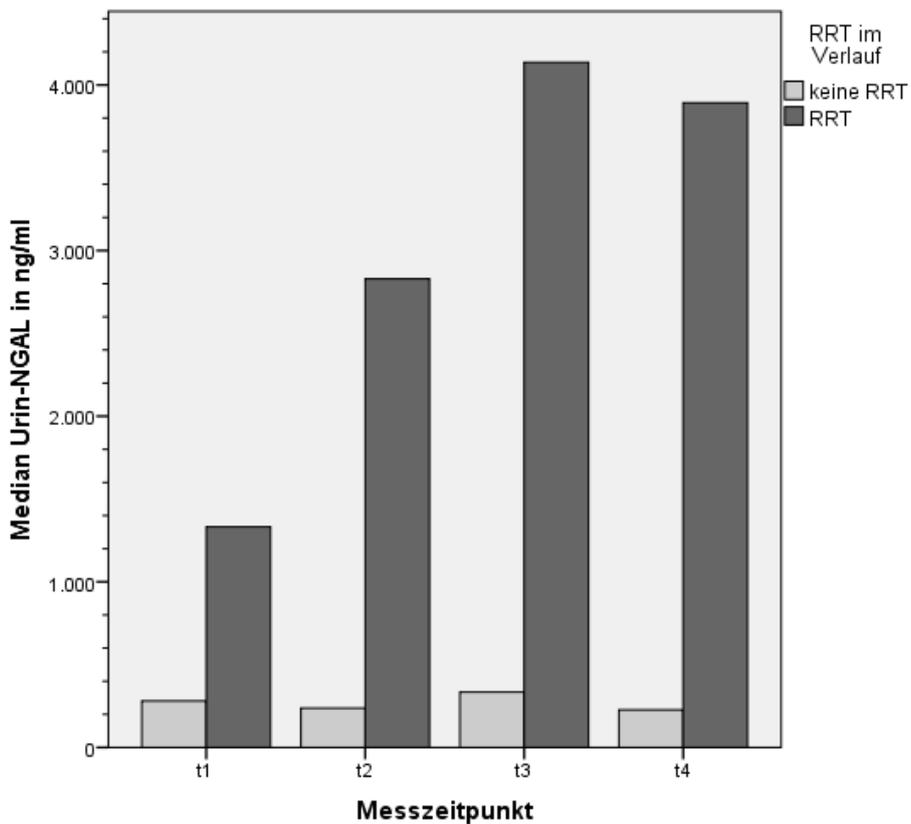


Abbildung 47: Säulendiagramm: Vergleich der Mediane von Urin-NGAL nach RRT-Bedarf

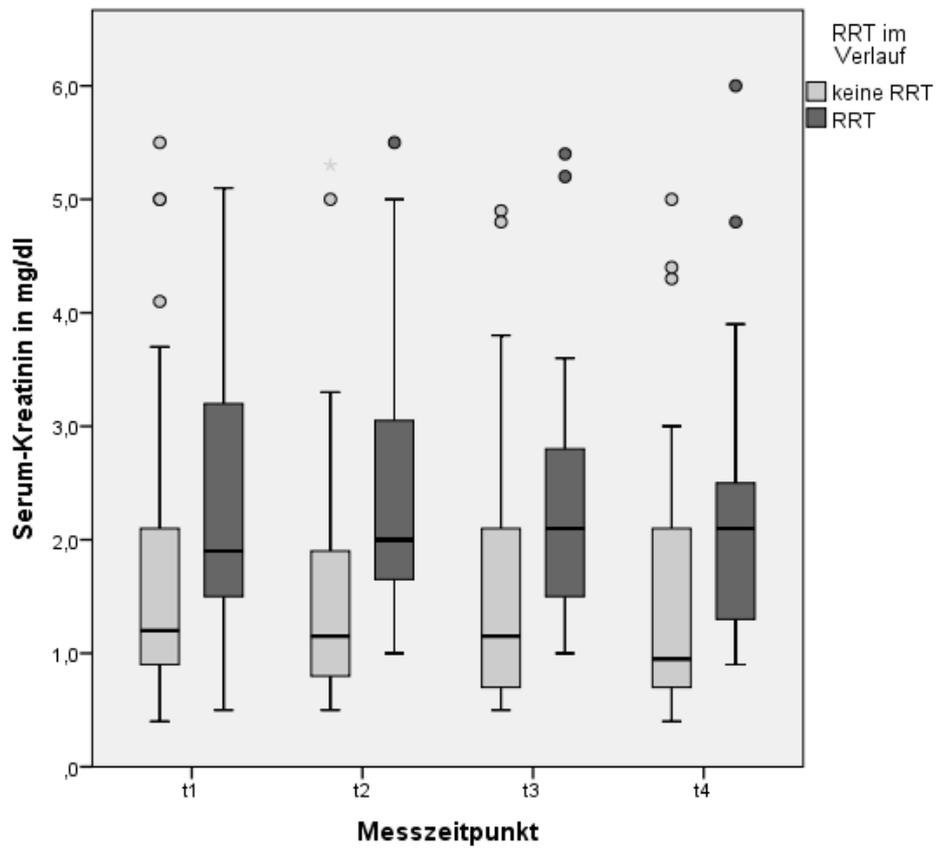


Abbildung 48: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Kreatinin nach RRT-Bedarf.

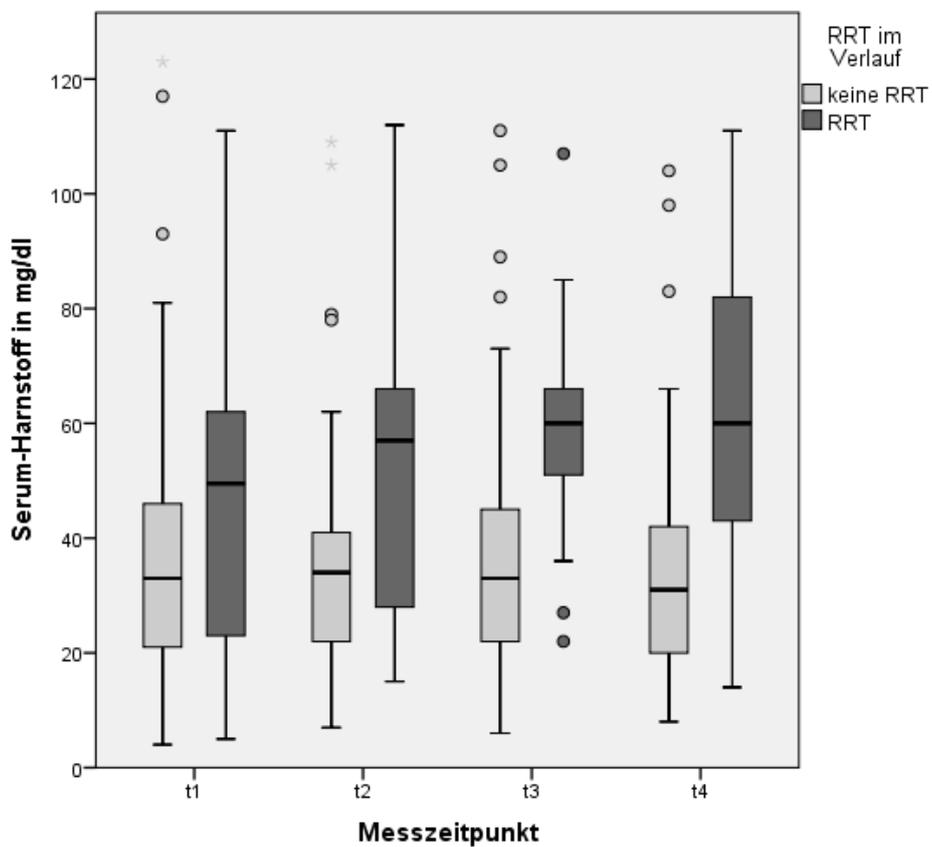


Abbildung 49: Boxplots: Vergleich der Höhe von Serum-Harnstoff nach RRT-Bedarf.

Tabelle 38: Vergleiche der Urinparameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs

		RRT		keine RRT		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
Urin-Kreatinin [mg/dl]	t ₁	57,65	36,88 – 110,35	68,80	39,30 – 101,60	0,640
	t ₂	90,90	55,40 – 111,80	74,55	45,63 – 110,55	0,728
	t ₃	54,50	33,85 – 78,05	73,00	51,70 – 106,5	0,021
	t ₄	59,30	45,50 – 83,80	65,00	45,50 – 105,98	0,360
	alle	58,80	39,30 – 90,90	70,60	47,13 – 106,65	0,101
Urin-Harnstoff [mg/dl]	t ₁	244,5	114,9 – 628,5	429,0	280,0 – 670,0	0,012
	t ₂	319,0	189,0 – 785,0	547,0	309,0 – 859,0	0,232
	t ₃	431,0	142,5 – 693,0	669,0	376,0 – 942,0	0,025
	t ₄	444,0	165,5 – 714,0	621,5	458,3 – 945,8	0,030
	alle	319,0	151,0 – 675,0	530,0	348,5 – 866,0	0,000
Urin-Natrium	t ₁	30,0	17,3 – 55,5	29,0	14,0 – 61,0	0,926
	t ₂	14,0	10,0 – 33,0	25,5	12,0 – 42,3	0,243
	t ₃	22,0	10,0 – 42,0	21,0	10,0 – 53,0	0,606
	t ₄	25,0	10,0 – 41,0	25,0	10,0 – 63,3	0,393
	alle	24,0	11,0 – 45,0	26,5	12,0 – 53,0	0,337

Bei Aufnahme auf die ICU besteht ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Werte für Harnstoff im Urin. So weisen Patienten, die im Verlauf eine RRT benötigten mit einem Median von 244,5 (IQR 114,9-628,5) mg/dl geringere Werte auf als Patienten ohne RRT im Verlauf mit einem Median von 429,0 (IQR 280,0-670,0) mg/dl ($p=0,012$). Auch bei den Messungen t₃ (431,0 IQR 142,5-693,0 vs. 669,0 IQR 376,0-942,0 mg/dl; $p=0,025$), t₄ (444,0 IQR 165,5-714,0 vs. 621,5 IQR 458,3-945,8 mg/dl; $p=0,030$) und bei Analyse aller erhobenen Werte (319,0 IQR 151,0-575,0 vs. 530,0 IQR 348,5-866,0 mg/dl; $p<0,001$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit niedrigeren Werten bei Patienten mit RRT im weiteren Verlauf. Für Kreatinin im Urin ergibt sich zwar bei Messung t₃ ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied in der Werteverteilung mit geringeren Werten bei Patienten mit späterer RRT (54,50 IQR 33,85-78,05 vs. 73,00 IQR 51,70-106,5 mg/dl $p=0,021$), allerdings besteht bei den übrigen Messungen und auch bei Analyse aller erhobenen Werte kein signifikanter Unterschied zu Patienten ohne RRT im Verlauf. Bei Messung t₂ liegt der Median der Urin-Kreatinin-Werte sogar bei Patienten mit RRT im Verlauf sogar höher als bei den übrigen Patienten (90,90 IQR 55,40-111,80 vs. 74,55 IQR 45,63-110,55 mg/dl; $p=0,728$). Für die Verteilung der Werte von Natrium im Urin ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

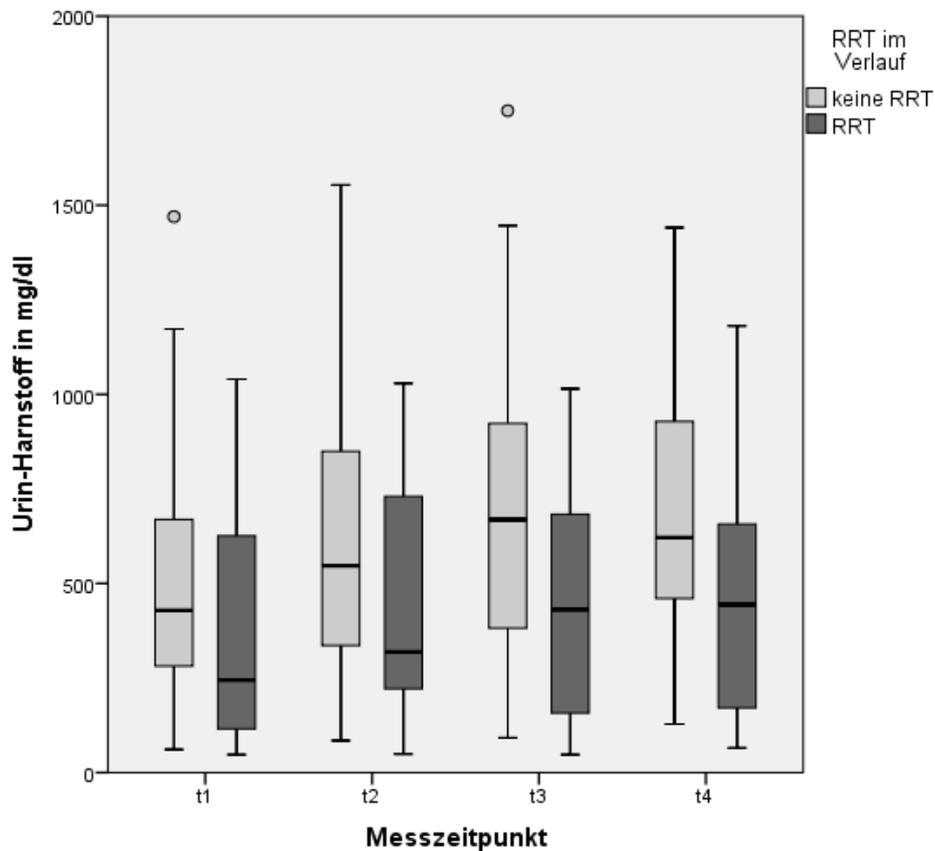


Abbildung 50: Boxplots: Vergleich der Höhe von Urin-Harnstoff nach RRT-Bedarf.

Tabelle 39: Vergleiche der berechneten Parameter hinsichtlich des RRT-Bedarfs

		RRT		keine RRT		p-Wert
		Median	IQR	Median	IQR	
NGAL/Kreatinin-Ratio	t ₁	29,51	4,94 – 87,61	3,36	0,84 – 23,76	0,001
	t ₂	36,19	2,89 – 88,28	2,39	0,61 – 19,03	0,010
	t ₃	70,96	8,41 – 281,44	4,74	1,08 – 16,28	0,001
	t ₄	44,57	14,43 – 180,95	3,84	0,91 – 11,40	0,001
	alle	39,85	6,39 – 136,81	3,84	0,88 – 14,42	0,000
FE _{Na} [%]	t ₁	0,68	0,21 – 1,99	0,40	0,17 – 1,08	0,169
	t ₂	0,25	0,13 – 0,54	0,26	0,12 – 0,65	0,681
	t ₃	0,72	0,21 – 2,32	0,34	0,12 – 0,88	0,036
	t ₄	0,55	0,17 – 1,44	0,33	0,11 – 0,99	0,215
	alle	0,47	0,20 – 1,71	0,34	0,13 – 0,91	0,005
FE _{UREA} [%]	t ₁	23,85	10,42 – 39,48	31,98	22,63 – 43,11	0,045
	t ₂	21,80	10,42 – 39,48	35,33	23,33 – 43,92	0,075
	t ₃	28,78	20,26 – 40,07	38,59	24,48 – 45,36	0,130
	t ₄	30,75	15,44 – 36,58	43,19	30,72 – 49,34	0,002
	alle	26,61	14,91 – 38,78	36,56	24,84 – 45,06	0,000

Patienten mit RRT im Verlauf haben bei allen Messungen im Median höhere Werte der NGAL/Kreatinin-Ratio als Patienten ohne RRT im Verlauf, wobei die Unterschiede jeweils statistisch signifikant sind: 29,51 (IQR 4,94-87,61) gegenüber 3,36 (IQR 0,84-23,76) ($p=0,001$) bei Erstmessung, 36,19 (IQR 2,89-88,28) gegenüber 2,39 (IQR 0,61-19,03) ($p=0,010$) bei Messung t_2 , 70,96 (IQR 8,41-281,44) gegenüber 4,74 (IQR 1,08-16,28) ($p=0,001$) bei Messung t_3 und 44,57 (IQR 14,43-180,95) gegenüber 3,84 (0,91-11,40) ($p=0,001$) bei Messung t_4 . Eine signifikant höhere FE_{Na} weisen Patienten mit RRT im Verlauf bei Messung t_3 (0,72 IQR 0,21-2,32 vs. 0,34 IQR 0,12-0,88 %; $p=0,036$) und bei Analyse aller erhobenen der FE_{Na} -Werte zusammen auf (0,47 IQR 0,20-1,71 vs. 0,34 IQR 0,13-0,91 %; $p=0,005$). Bei Erstmessung sowie Messung t_2 und t_4 ergeben sich dagegen keine signifikant unterschiedlichen Verteilungen. Die FE_{Urea} ist bei Patienten mit späterer RRT hingegen im Median bei allen Messungen geringer im Vergleich zu Patienten ohne RRT im Verlauf. Signifikanz ergibt sich für die Unterschiede allerdings nur bei Erstmessung (23,85 IQR 10,42-39,48 vs. 31,98 IQR 22,63-43,11 %; $p=0,045$), Messung t_4 (30,75 IQR 15,44-36,58 vs. 43,19 IQR 30,72-49,34 %; $p=0,002$) und bei Vergleich aller für die FE_{Urea} bestimmten Werte (26,61 IQR 14,91-38,78 vs. 36,56 IQR 24,84-45,06 %; $p<0,001$).

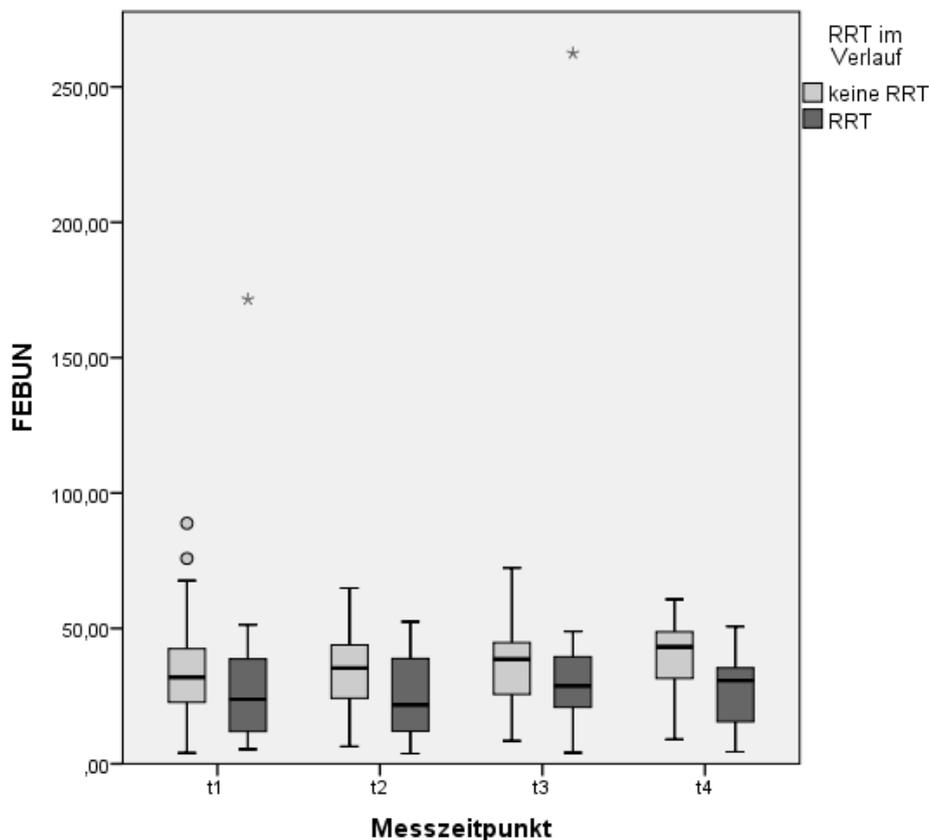


Abbildung 51: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Urea} nach RRT-Bedarf.

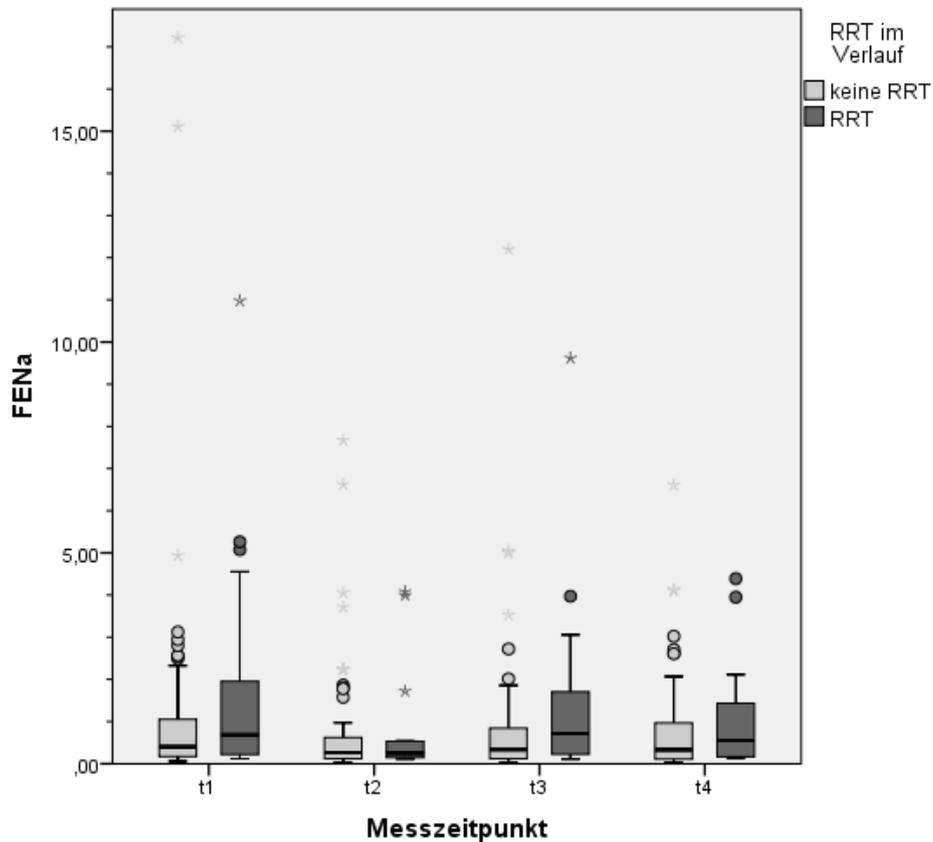


Abbildung 52: Boxplots: Vergleich der Höhe der FE_{Na} nach RRT-Bedarf.

4.5 ROC-Analysen

Um die Eignung der erhobenen Hämodynamik- und Laborparameter als prädiktive Marker hinsichtlich Mortalität und dem Bedarf eines Nierenersatzverfahrens zu untersuchen, wurden ROC-Analysen mit diesen durchgeführt.

4.5.1 ROC-Analysen: APACHE II Score und SOFA Score

Der bei Aufnahme auf die ICU für jeden Patienten berechnete Apache II Score weist eine Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) von 0,692 ($p=0,001$) auf. Der SOFA Score hat mit einer AUC von 0,749 ($p<0,001$) im hier vorliegenden Patientenkollektiv die höhere prädiktive Güte der beiden Scores. Die beiden ROC-Kurven sind in Abbildung 53 dargestellt.

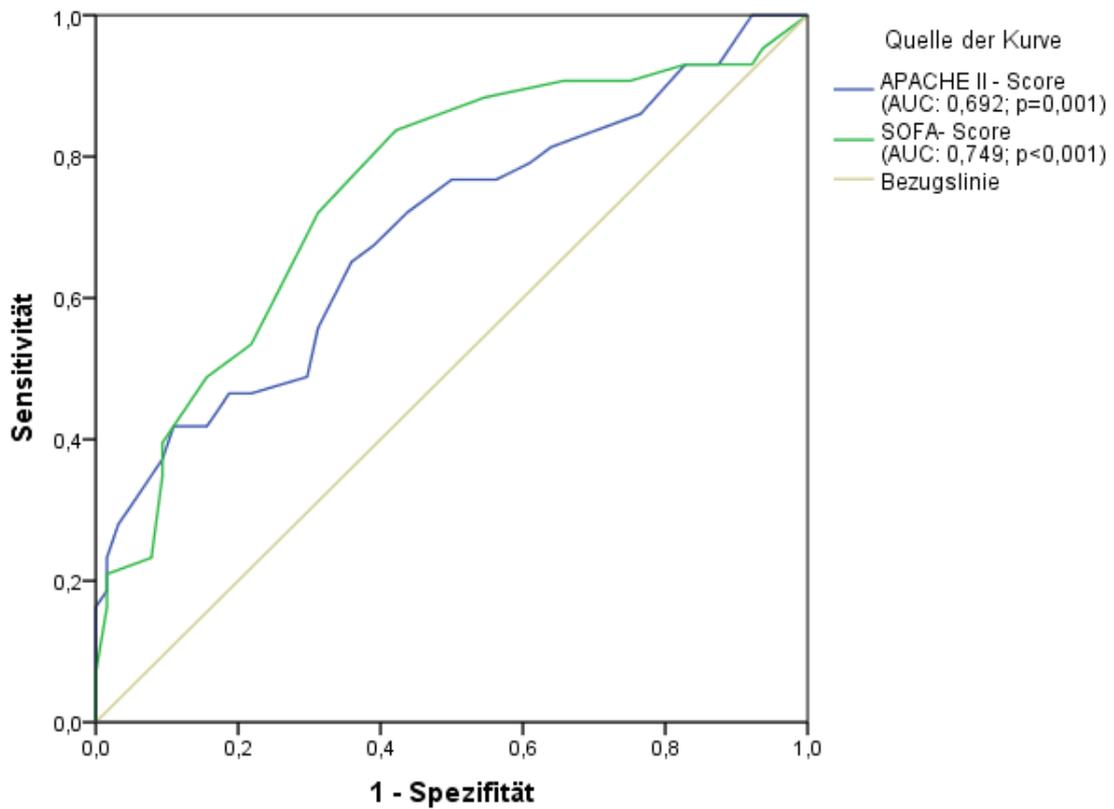


Abbildung 53: ROC-Analyse von APACHE II Score und SOFA Score bei Aufnahme auf die ICU: Prädiktion der ICU-Mortalität

Prädiktiv sind die beiden Scores auch hinsichtlich des Bedarfs einer Nierenersatztherapie während der weiteren intensivmedizinischen Behandlung. Mit einer AUC von 0,746 ($p < 0,001$) schneidet der APACHE II Score etwas besser ab als der SOFA Score mit einer AUC von 0,729 ($p < 0,001$). Abbildung 54 zeigt die ROC-Kurven für die Prädiktion des RRT-Bedarfs.

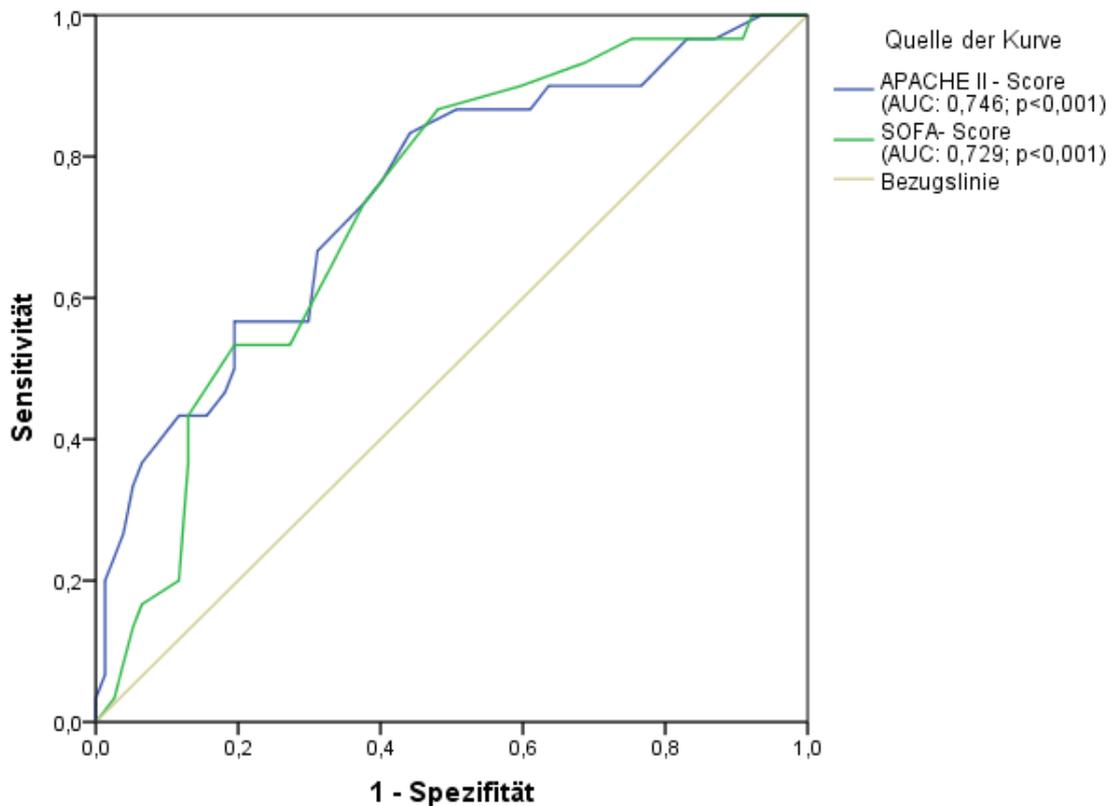


Abbildung 54: ROC-Analyse von APACHE II Score und SOFA Score bei Aufnahme auf die ICU: Prädiktion des RRT-Bedarfs

4.5.2 ROC-Analysen: Vergleich von NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff

Mittels ROC-Analyse erfolgte ein Vergleich der prädiktiven Güte von NGAL im Urin und der etablierten Nierenfunktionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum hinsichtlich ICU-Mortalität und RRT-Bedarf. Bei einem Vergleich der bei Aufnahme auf die ICU erhobenen Werte bezüglich der Prädiktion der ICU-Mortalität weist NGAL mit 0,689 die höchste AUC auf ($p=0,001$). Auch Serum-Harnstoff (AUC: 0,628; $p=0,025$) und Serum-Kreatinin (AUC: 0,622; $p=0,033$) sind bei Aufnahme hinsichtlich der ICU-Mortalität signifikant prädiktiv, zeigen aber eine geringere AUC als NGAL. Die entsprechenden ROC-Kurven sind in Abbildung 55 dargestellt.

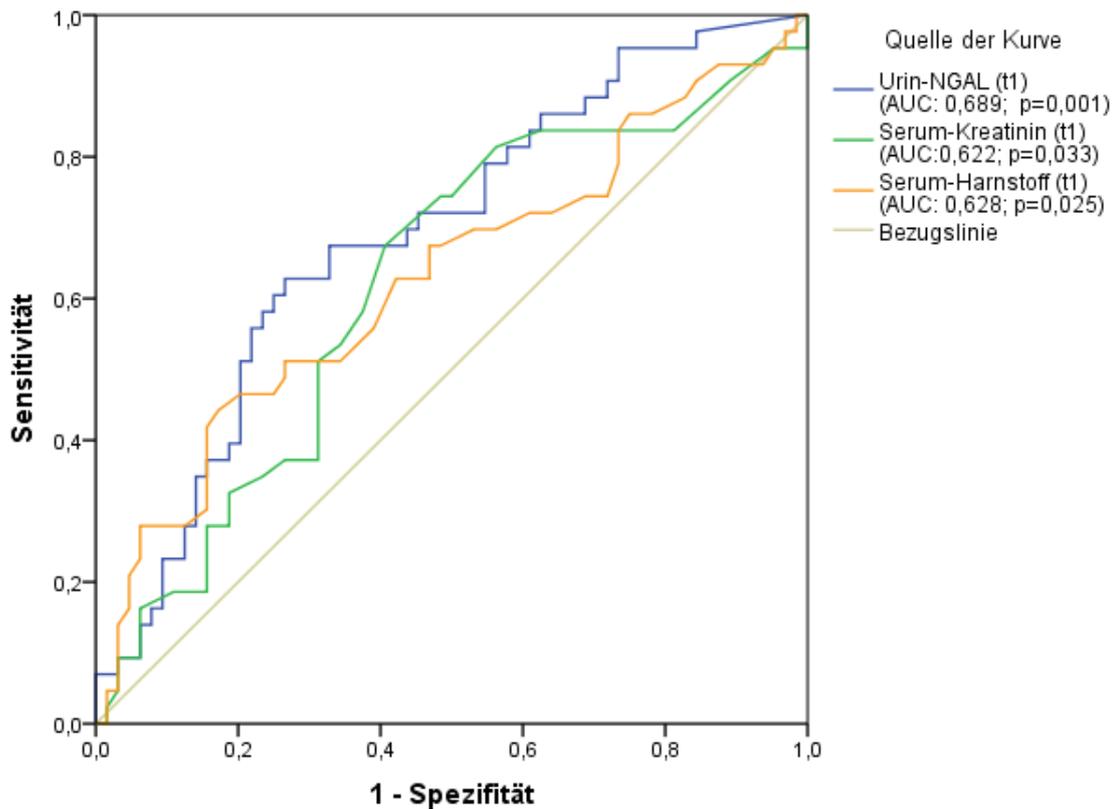


Abbildung 55: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion der ICU-Mortalität

Auch bei den weiteren Messungen sind alle drei Parameter signifikant prädiktiv. Die höchsten Werte für die AUC bei den Messungen nach 12h (t_2) und 24h (t_3) ergeben sich für Harnstoff im Serum mit einer AUC von 0,719 ($p=0,001$) bei Messung t_2 und 0,743 ($p<0,001$) bei Messung t_3 . Für NGAL ergeben sich etwas geringere Werte: AUC von 0,687 ($p=0,006$) bei Messung t_2 und 0,716 ($p=0,001$) bei Messung t_3 . Bei der letzten Messung nach 48h (t_4) weist dagegen wieder NGAL (AUC: 0,737; $p=0,001$) die höchste prädiktive Güte auf. Für Harnstoff im Serum beträgt die AUC 0,706 ($p=0,004$). Für Kreatinin im Serum ergibt sich wie bei der Erstmessung nach ICU-Aufnahme auch bei den späteren Messungen geringe Werte der ROC-AUC im Vergleich zu NGAL und Serum-Harnstoff: 0,659 ($p=0,019$) bei Messung t_2 , 0,664 ($p=0,016$) bei Messung t_3 und 0,665 ($p=0,021$) bei Messung t_4 . Die Darstellung der ROC-Kurven zeigen Abbildung 56 für Messung t_2 , Abbildung 57 für Messung t_3 und Abbildung 58 für Messung t_4 .

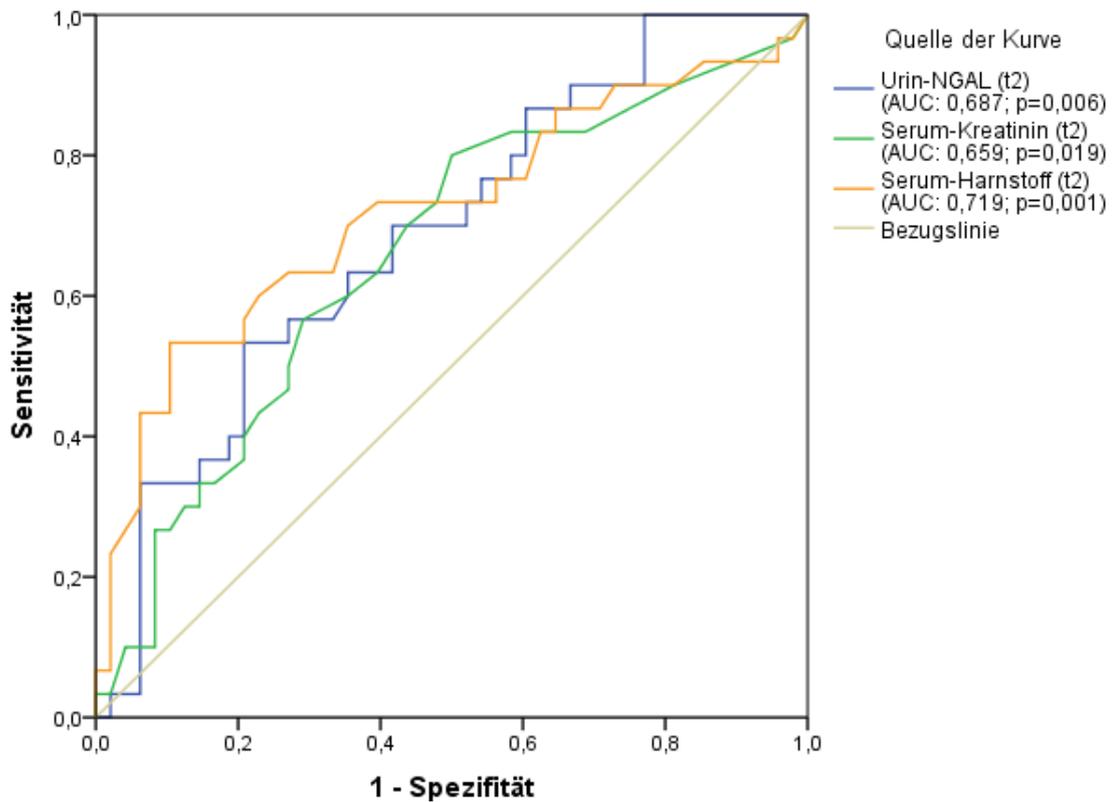


Abbildung 56: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 12h nach Erstmessung (Messung t_2): Prädiktion der ICU-Mortalität

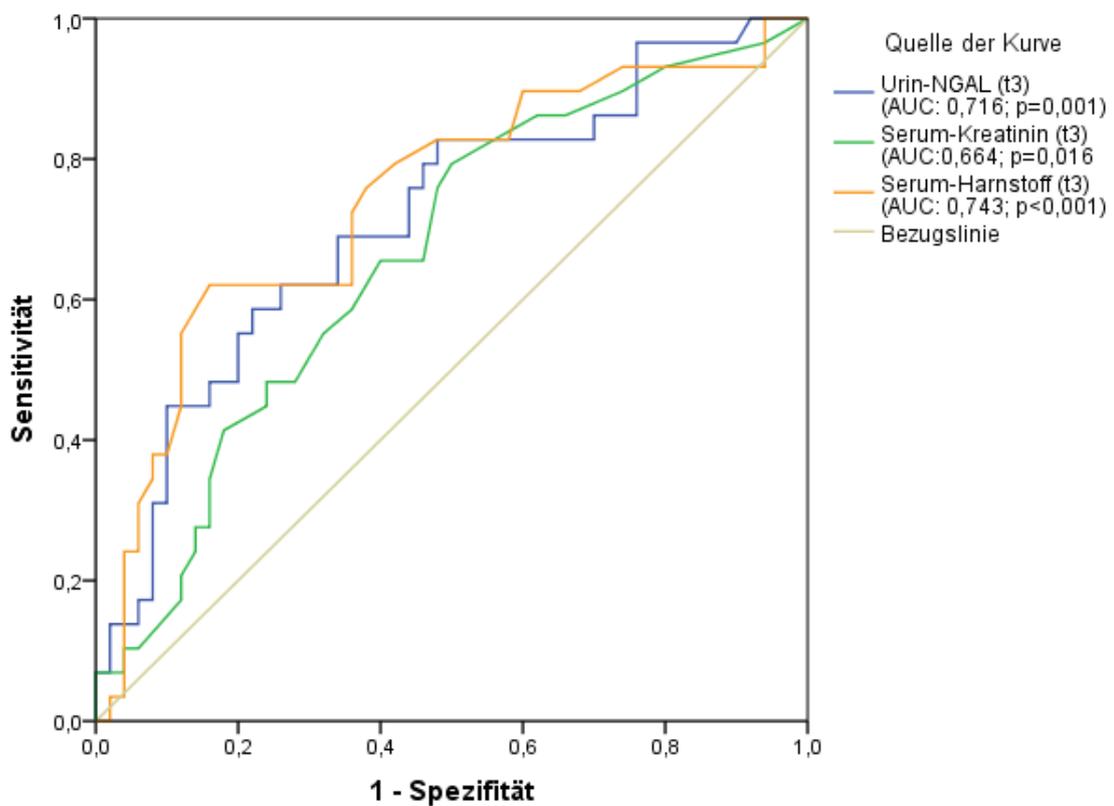


Abbildung 57: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 24h nach Erstmessung (Messung t_3): Prädiktion der ICU-Mortalität

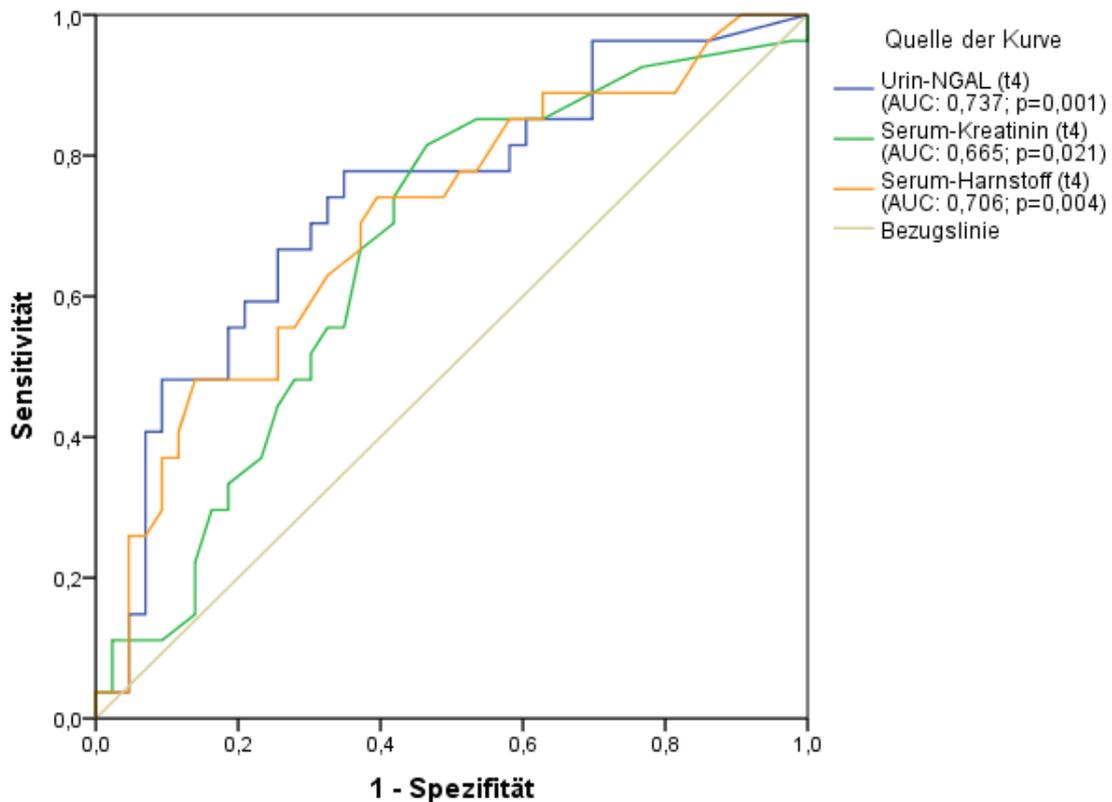


Abbildung 58: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 48h nach Erstmessung (Messung t_4): Prädiktion der ICU-Mortalität

Es erfolgte ebenfalls eine ROC-Analyse hinsichtlich der Prädiktion des RRT-Bedarfs während der intensivmedizinischen Therapie für NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff. Bei einem Vergleich der bei Aufnahme auf die ICU erhobenen Messwerte ergibt sich mit einer AUC von 0,724 ($p < 0,001$) die höchste prädiktive Güte für NGAL. Kreatinin (AUC: 0,704; $p = 0,001$) und Harnstoff im Serum (AUC: 0,638; $p = 0,027$) sind bei geringerer AUC ebenfalls signifikant prädiktiv. Die entsprechenden ROC-Kurven zeigt Abbildung 59. Auch bei den weiteren Messungen sind hohe Werte aller drei Nierenparameter signifikant prädiktiv. Bei Messung t_2 weist Serum-Kreatinin (AUC: 0,755; $p = 0,002$) die höchste AUC auf, vor NGAL (AUC: 0,739; $p = 0,003$) und Serum-Harnstoff (AUC: 0,723; $p = 0,006$). Bei Messung t_3 hingegen ergibt sich die größte AUC für Serum-Harnstoff mit 0,818 ($p < 0,001$) vor Serum-Kreatinin (AUC: 0,748; $p = 0,002$) und NGAL (AUC: 0,737; $p = 0,003$). Auch bei der Messung nach 48h ist Serum-Harnstoff (AUC: 0,802; $p < 0,001$) der beste Prädiktor einer RRT vor NGAL (AUC: 0,781; $p < 0,001$) und Serum-Kreatinin (AUC: 0,746; $p = 0,002$). Die ROC-Kurven der Analyse sind in Abbildung 60 für Messung t_2 , in Abbildung 61 für Messung t_3 und in Abbildung 62 für Messung t_4 dargestellt.

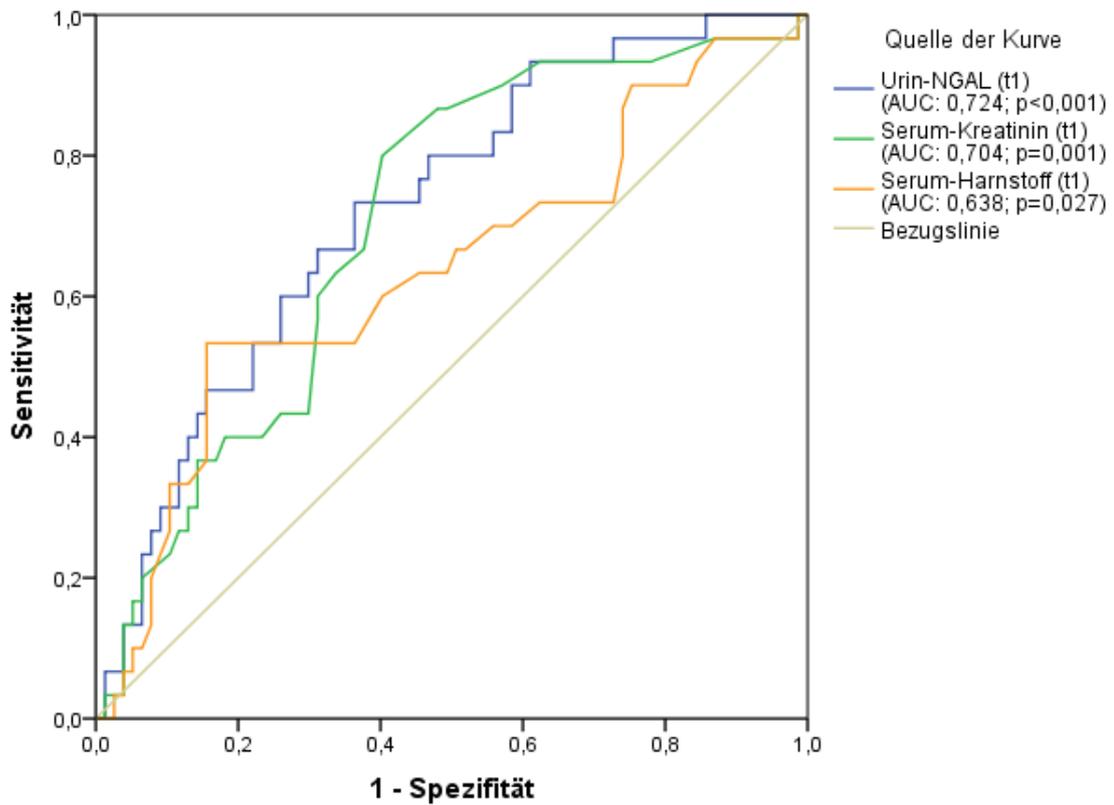


Abbildung 59: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs

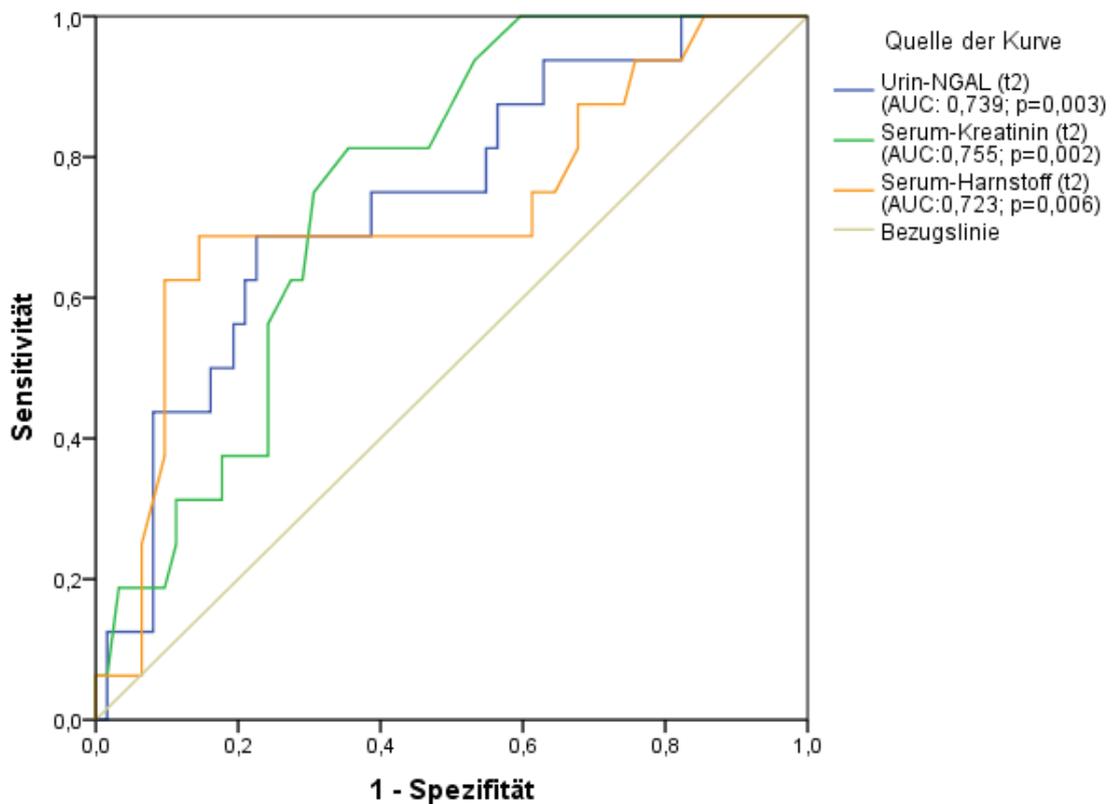


Abbildung 60: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 12h nach Erstmessung (Messung t_2): Prädiktion des RRT-Bedarfs

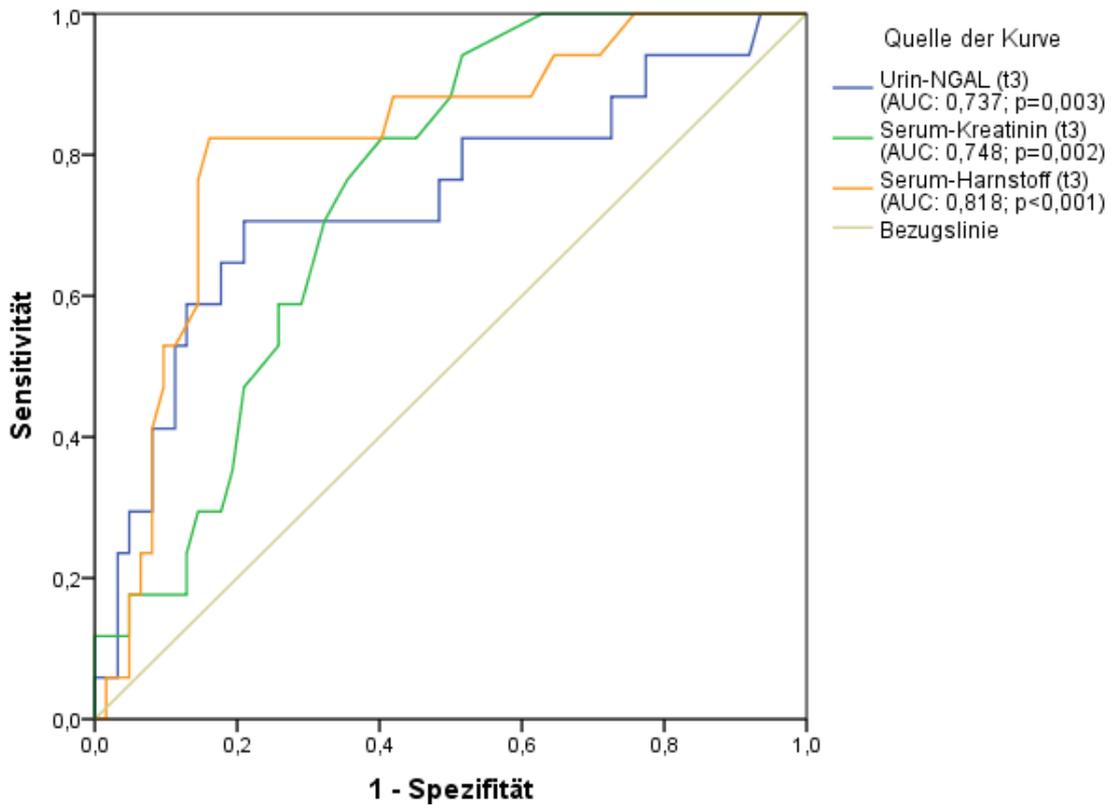


Abbildung 61: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 24h nach Erstmessung (Messung t_3): Prädiktion des RRT-Bedarfs

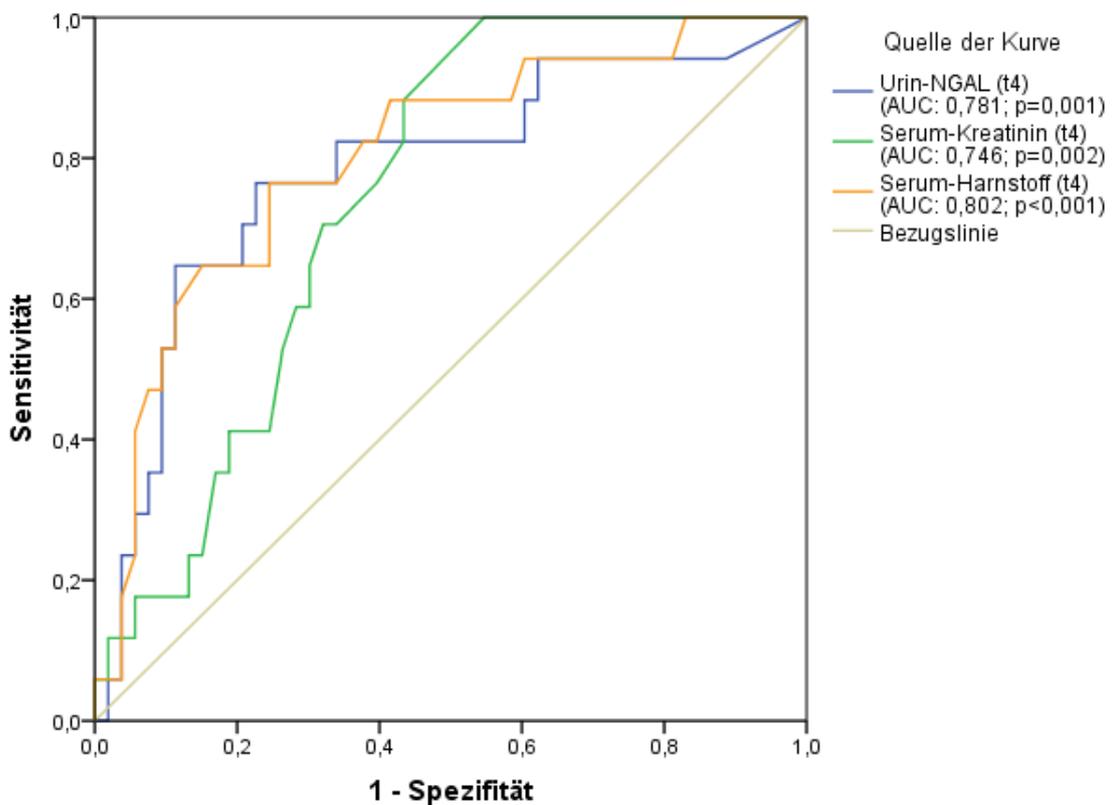


Abbildung 62: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff 48h nach Erstmessung (Messung t_4): Prädiktion des RRT-Bedarfs

In Tabelle 39 wird ein zusammenfassender Überblick über die Ergebnisse der ROC-Analysen für Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff gegeben.

Tabelle 40: ROC-Analyse von Urin-NGAL, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff - Überblick

		Prädiktion der ICU-Mortalität		Prädiktion des RRT-Bedarfs auf der ICU	
		ROC-AUC	p-Wert	ROC-AUC	p-Wert
t ₁	Urin-NGAL	0,689	0,001	0,724	0,000
	Serum-Kreatinin	0,622	0,033	0,704	0,001
	Serum-Harnstoff	0,628	0,025	0,638	0,027
t ₂	Urin-NGAL	0,687	0,006	0,739	0,003
	Serum-Kreatinin	0,659	0,019	0,755	0,002
	Serum-Harnstoff	0,719	0,001	0,723	0,006
t ₃	Urin-NGAL	0,716	0,001	0,737	0,003
	Serum-Kreatinin	0,664	0,016	0,748	0,002
	Serum-Harnstoff	0,743	0,000	0,818	0,000
t ₄	Urin-NGAL	0,737	0,001	0,781	0,001
	Serum-Kreatinin	0,665	0,021	0,746	0,002
	Serum-Harnstoff	0,706	0,004	0,802	0,000

4.5.3 ROC-Analyse: Betrachtung von Patienten mit Datenerhebung zu allen Messzeitpunkten – Vergleich der prädiktiven Güte von NGAL zu verschiedenen Zeitpunkten

Bei 64 der insgesamt 107 Patienten der Studie konnte NGAL im Urin zu allen 4 Messzeitpunkten bestimmt werden. Das heißt, diese Patienten wurden innerhalb des relevanten Messzeitraums von 48 h nach Aufnahme die ICU weder einer Nierenersatztherapie unterzogen, noch verstarben sie in diesem Zeitraum. Im späteren Verlauf der intensivmedizinischen Therapie – nach Abschluss der Messungen – verstarben 24 dieser Patienten und 13 erhielten eine Nierenersatztherapie. Eine ROC-Analyse der Werte für NGAL im Urin bei der nur diese 64 Patienten berücksichtigt werden zeigt, dass die prädiktive Güte von NGAL hinsichtlich der ICU-Mortalität mit dem zeitlichen Verlauf der Messungen zunimmt. Bei der ersten Messung nach Aufnahme auf die ICU verfehlt NGAL in diesem Teil des Studienkollektivs die statistische Signifikanz für die Prädiktion der ICU-Mortalität noch knapp ($p=0,052$). Bei den späteren Messungen hingegen ist NGAL hingegen signifikant prädiktiv, mit zunehmender AUC: nach 12 h (t_2) beträgt die AUC 0,669 ($p=0,024$), nach 24h (t_3) 0,728 ($p=0,002$) und nach 48h (t_4) 0,776 ($p<0,001$). Die entsprechenden ROC-Kurven sind in Abbildung 63 dargestellt. Zum Vergleich werden für den entsprechenden Teil des

Patientenkollektivs die ROC-Kurven für den APACHE II Score und den SOFA-Score bei Aufnahme auf die ICU in Abbildung 64 gezeigt. Der SOFA Score ist bei diesen Patienten statistisch signifikant prädiktiv für die ICU-Mortalität (AUC: 0,662; $p=0,031$), während der APACHE II Score keine signifikante Vorhersage zulässt (AUC: 0,619; $p=0,114$). Schon der 12 h nach Aufnahme (t_2) gemessene Urin-NGAL-Wert ist in der Prädiktion der ICU-Mortalität bei diesem Teil des Patientenkollektivs sowohl dem APACHE II Score als auch dem SOFA Score überlegen.

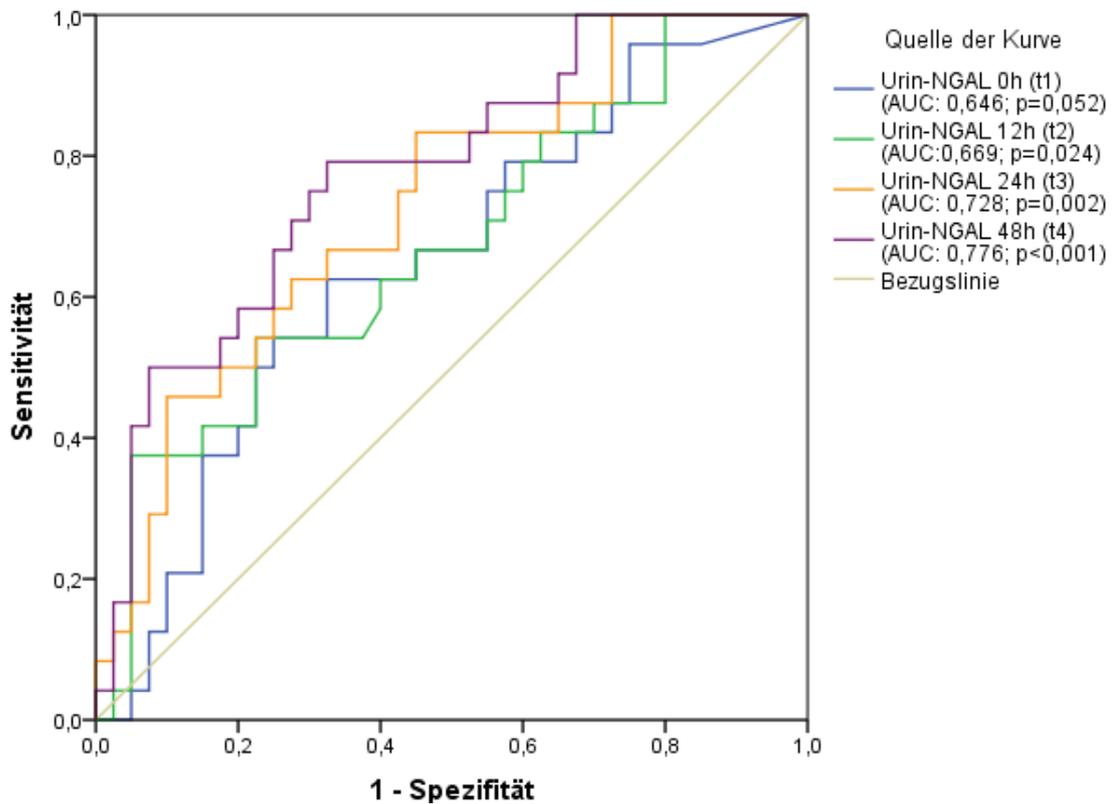


Abbildung 63: ROC-Analyse von Urin-NGAL zu den verschiedenen Messzeitpunkten – nur Patienten mit vier erfolgten Messungen: Prädiktion der ICU-Mortalität

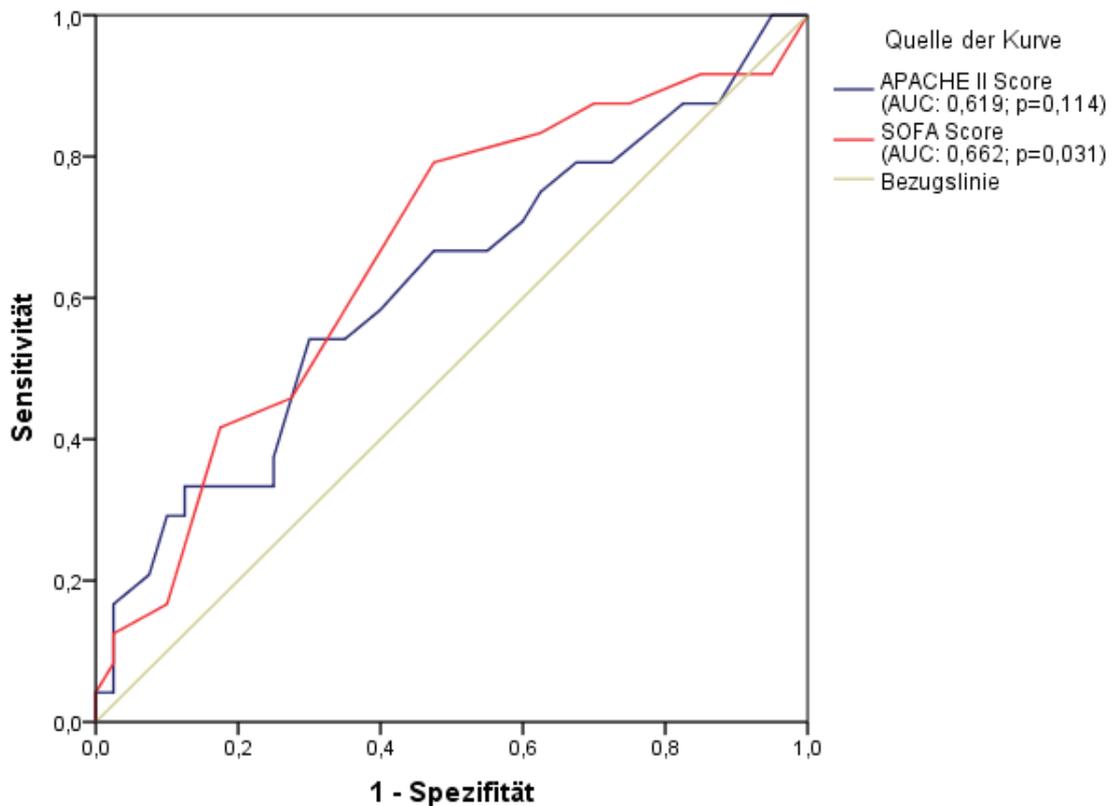


Abbildung 64: ROC-Analyse von APACHE II Score und SOFA Score (erhoben bei ICU-Aufnahme) – nur Patienten mit vier erfolgten Messungen: Prädiktion der ICU-Mortalität

Auch bei der Analyse für die RRT-Prädiktion zeigt sich bei Patienten, bei denen zu allen Messzeitpunkten eine Bestimmung von NGAL im Urin erfolgt war, eine Zunahme der prädiktiven Güte im zeitlichen Verlauf der Messungen. NGAL ist in diesem Teil des Patientenkollektivs zu allen Messzeitpunkten signifikant prädiktiv für den Erhalt einer RRT im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung. Dabei nimmt die ROC-AUC von Messung zu Messung zu: bei Aufnahme auf die ICU (t_1) beträgt die AUC 0,686 ($p=0,039$), nach 12h (t_2) 0,689 ($p=0,028$), nach 24h (t_3) 0,748 ($p=0,006$) und nach 48h (t_4) 0,811 ($p=0,001$). Die entsprechenden ROC-Kurven zeigt Abbildung 65.

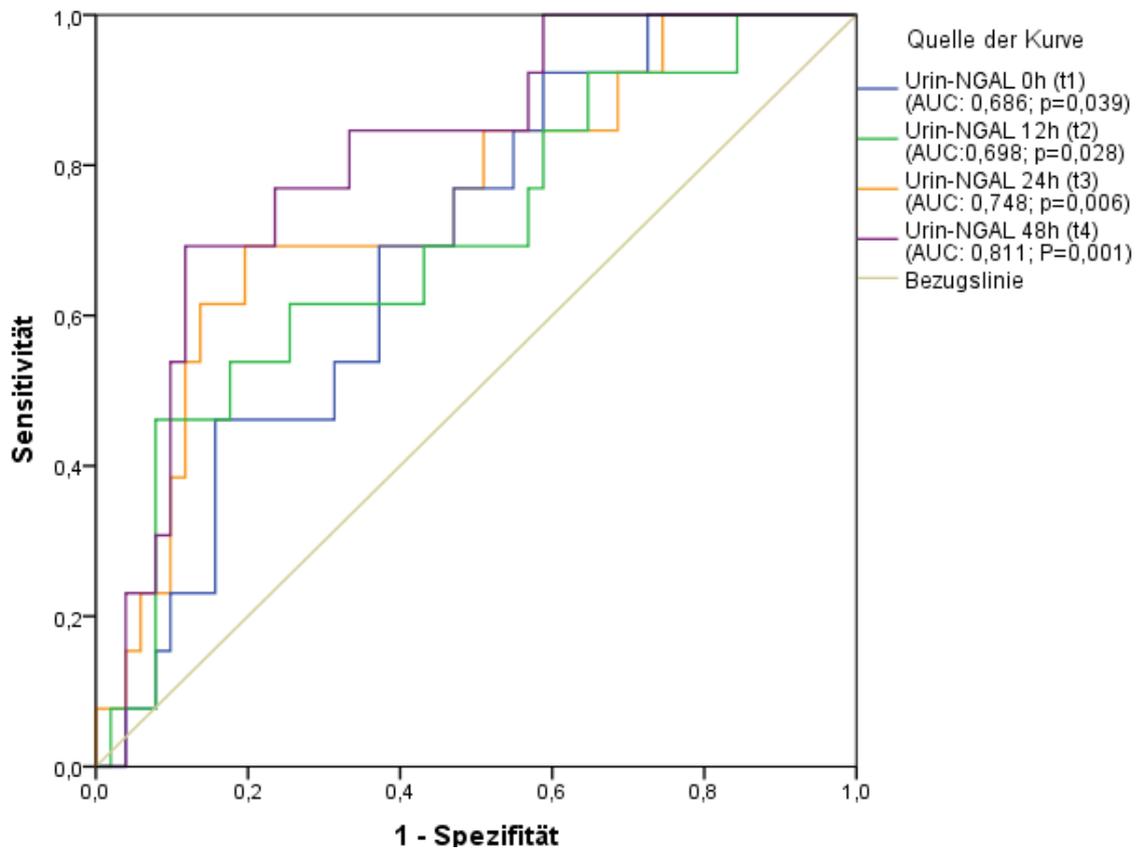


Abbildung 65: ROC-Analyse von Urin-NGAL zu den verschiedenen Messzeitpunkten – nur Patienten mit vier erfolgten Messungen: Prädiktion des RRT-Bedarfs

4.5.4 ROC-Analyse: Weitere Laborparameter und berechnete Parameter bei Aufnahme auf die ICU

ROC-Analysen hinsichtlich der Prädiktion der ICU-Mortalität und des RRT-Bedarfs im intensivmedizinischen Behandlungsverlauf wurden auch mit weiteren der erfassten und berechneten Laborparametern durchgeführt. Dabei einbezogen wurden die berechneten Parameter FE_{Na} , FE_{Urea} und die NGAL/Kreatinin-Ratio. Analysiert wurde zudem Harnstoff im Urin, der einzige Urinparameter neben NGAL, dessen Höhe sich signifikant zwischen der Gruppe der überlebenden und der Gruppe der verstorbenen Patienten sowie zwischen den Gruppen mit und ohne RRT im Verlauf unterscheidet, sowohl bei Erstmessung als auch bei Berücksichtigung aller erhobener Werte (vgl. Abschnitt 4.4.5). Die hier analysierten Werte waren bei 105 der insgesamt 107 Patienten der Studie bei ICU-Aufnahme bestimmt worden. Die NGAL-Kreatinin-Ratio bei Aufnahme auf die ICU ist zwar signifikant prädiktiv für die ICU-Mortalität (AUC: 0,664; p=0,004), weist aber eine geringere AUC auf als der reine Wert von NGAL im Urin (AUC: 0,684; p=0,001). Auch Harnstoff im Urin (AUC: 0,617; p=0,043)

und FE_{Urea} (AUC: 0,647; $p=0,010$) bei Aufnahme auf die ICU sind signifikant prädiktiv für die ICU-Mortalität, wobei niedrigere Werte für eine schlechte Prognose sprechen. Für FE_{Na} bei Aufnahme lässt sich hingegen keine signifikante Vorhersagekraft feststellen ($p=0,150$). Die ROC-Kurven für FE_{Na} und NGAL/Kreatinin sowie zum Vergleich für NGAL im Urin sind in Abbildung 66 dargestellt. ROC-Kurven für Harnstoff im Urin und FE_{UREA} zeigt Abbildung 67.

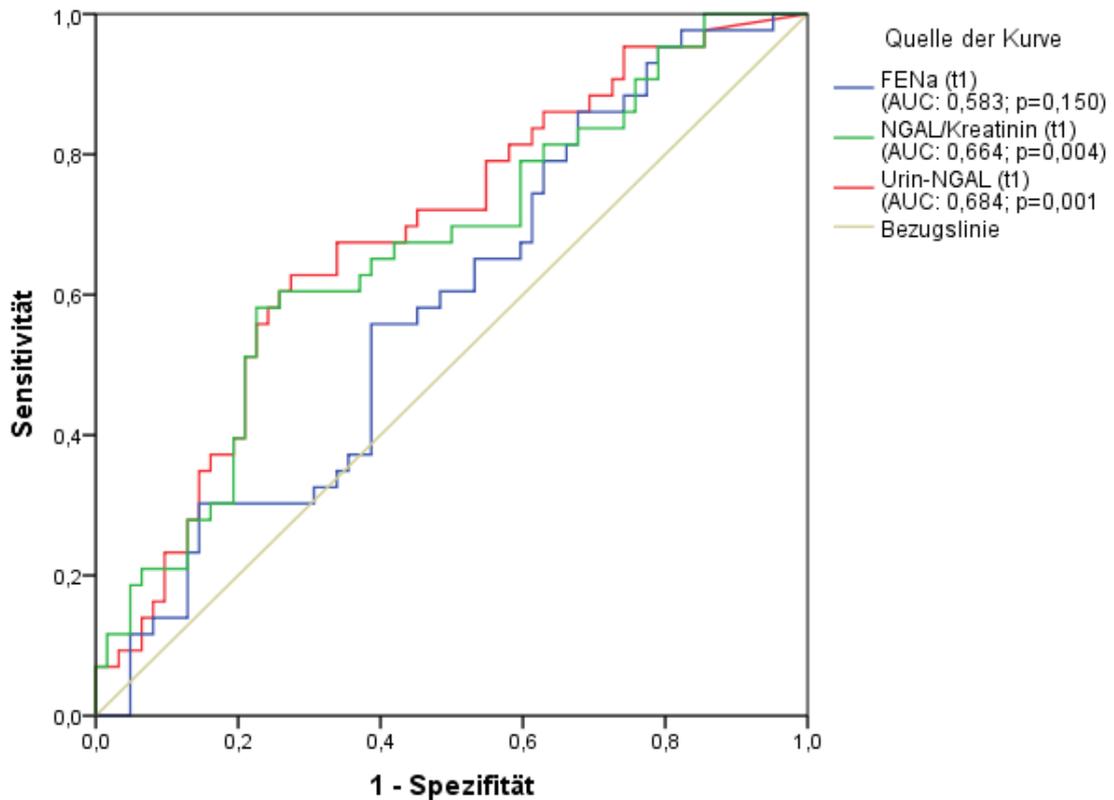


Abbildung 66: ROC-Analyse der NGAL/Kreatinin-Ratio und FE_{Na} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion der ICU-Mortalität

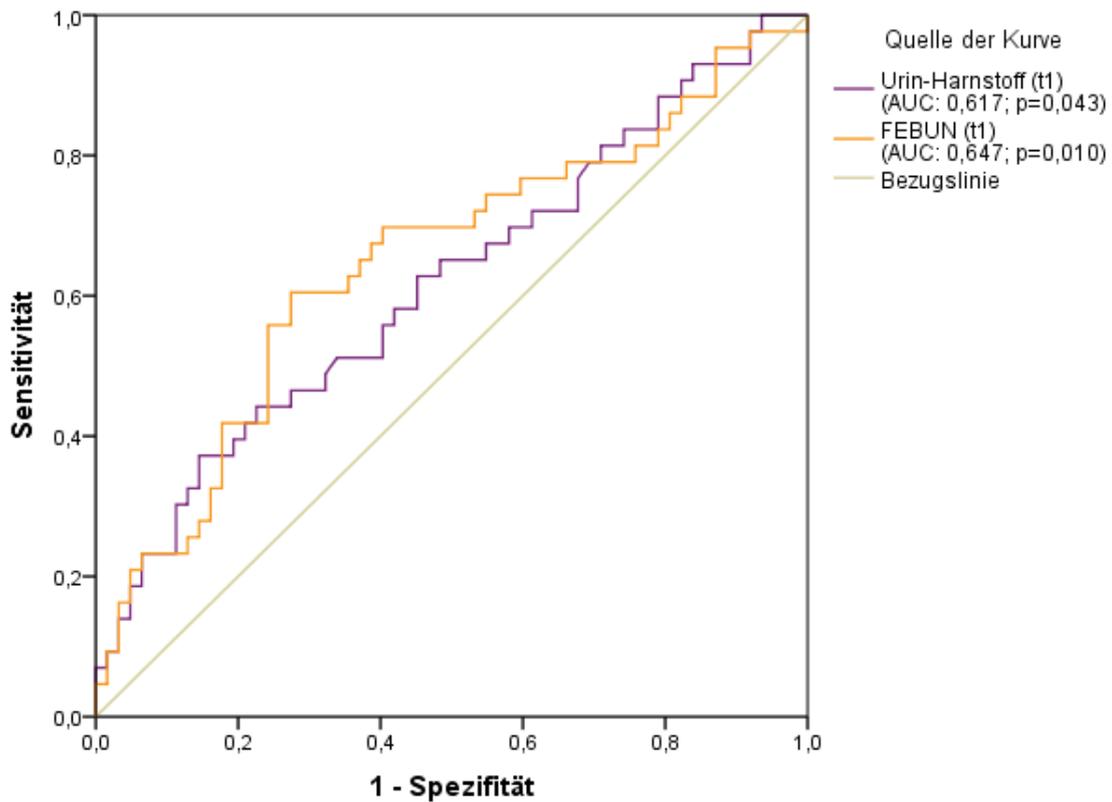


Abbildung 67: ROC-Analyse von Urin-Harnstoff und FE_{Urea} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t₁): Prädiktion der ICU-Mortalität. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test)

Die NGAL/Kreatinin-Ratio bei ICU-Aufnahme ist auch für den RRT-Bedarf im Verlauf signifikant prädiktiv (AUC: 0,702; p=0,001), aber weist ebenfalls eine geringere AUC im Vergleich zu NGAL im Urin auf (AUC 0,720; p<0,001). Für Harnstoff im Urin (AUC 0,658; p=0,012) und FE_{UREA} (AUC: 0,626; p=0,045) als Prädiktoren des RRT-Bedarfs ergibt sich ebenfalls statistische Signifikanz, wobei bei diesen beiden Parametern geringere Werte prädiktiv für den Bedarf für eine RRT im Verlauf sind. FE_{Na} bei ICU-Aufnahme ist hingegen nicht signifikant prädiktiv für den späteren RRT-Bedarf (p=0,169). Die ROC-Kurven für FE_{Na} und NGAL/Kreatinin sowie zum Vergleich für NGAL im Urin sind in Abbildung 68 dargestellt. ROC-Kurven für Harnstoff im Urin und FE_{Urea} zeigt Abbildung 69.

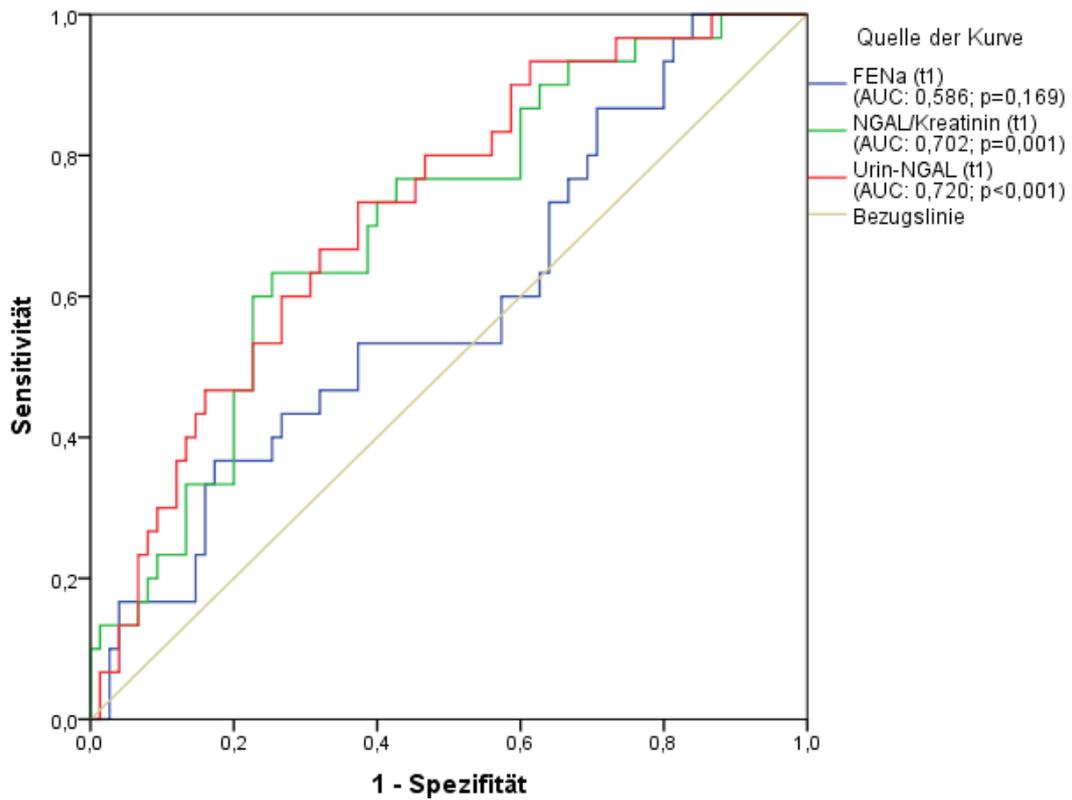


Abbildung 68: ROC-Analyse der NGAL/Kreatinin-Ratio und FE_{Na} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs

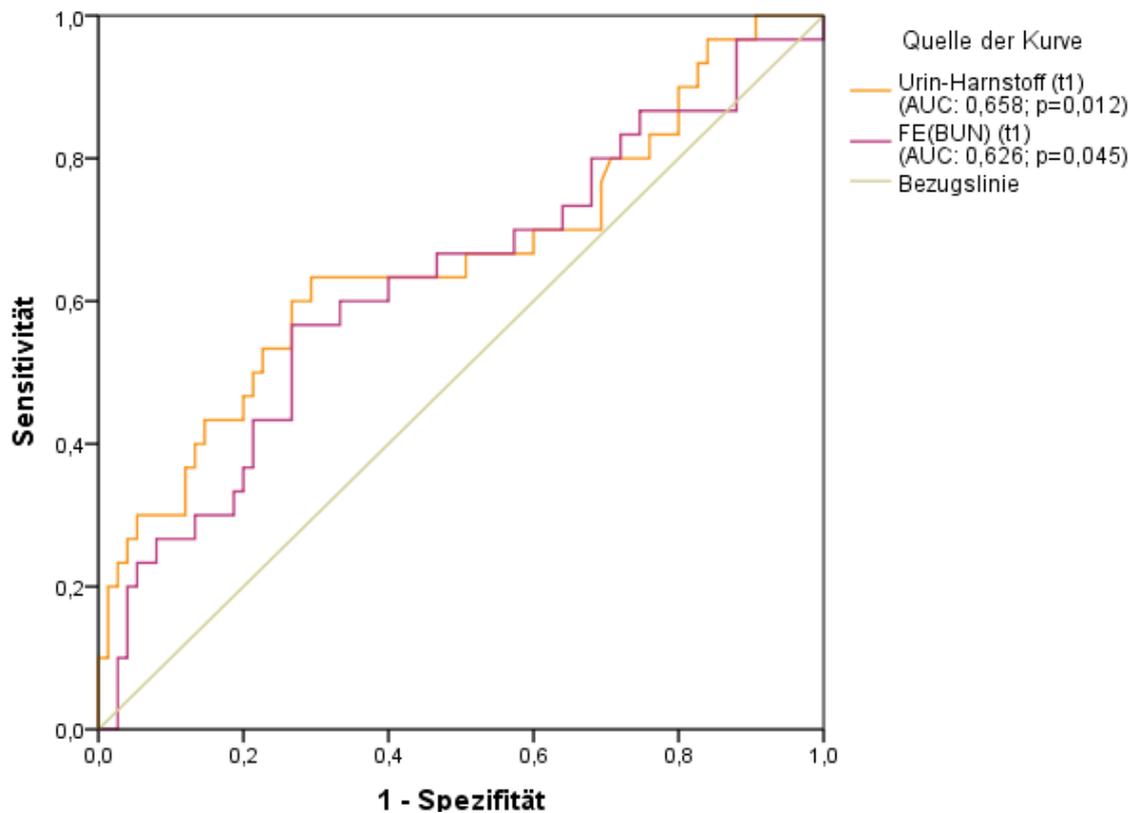


Abbildung 69: ROC-Analyse von Urin-Harnstoff und FE_{Urea} bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test)

4.5.5 ROC-Analysen: Hämodynamik-Parameter

Für die ROC-Analyse wurden die Hämodynamik-Parameter ausgewählt, deren Höhe sich bei Erstmessung nach der ICU-Aufnahme und bei Analyse aller erhobenen Werte signifikant zwischen der Gruppe der überlebenden und der Gruppe der verstorbenen Patienten und/oder zwischen den Gruppen mit und ohne RRT im Verlauf unterscheidet. Dies trifft auf die mittels arterieller Blutdruckmessung ermittelten Parameter AD_{dia} und MAP, den ZVD und die Thermodilutionsparameter EVLWI, PVPI und SVRI zu. Für die Prognose der ICU-Mortalität zum Aufnahmezeitpunkt weist in der ROC-Analyse der SVRI (AUC: 0,678; $p=0,002$) die höchste prädiktive Güte auf. Auch der PVPI (AUC: 0,669; $p=0,003$) ist signifikant prädiktiv mit etwas geringerer AUC. Der EVLWI hingegen ermöglicht keine signifikante Vorhersage der ICU-Mortalität ($p=0,203$). Unter den nicht mittels Thermodilution ermittelten Druckparametern erweisen sich der ZVD (AUC: 0,668; $p=0,004$) und auch die arteriellen Blutdruckparameter MAP (AUC: 0,618; $p=0,039$) und AD_{dia} (AUC: 0,614; $p=0,047$) als signifikante Prädiktoren. Während sich bei PVPI und ZVD hohe Werte ungünstig auf die Prognose auswirken, ist dies bei AD_{dia} , MAP und SVRI für niedrige Werte der Fall. In Abbildung 70 werden die ROC-Kurven für AD_{dia} , MAP und SVRI dargestellt, in Abbildung 71 die ROC-Kurven für ZVD, EVLWI und PVPI.

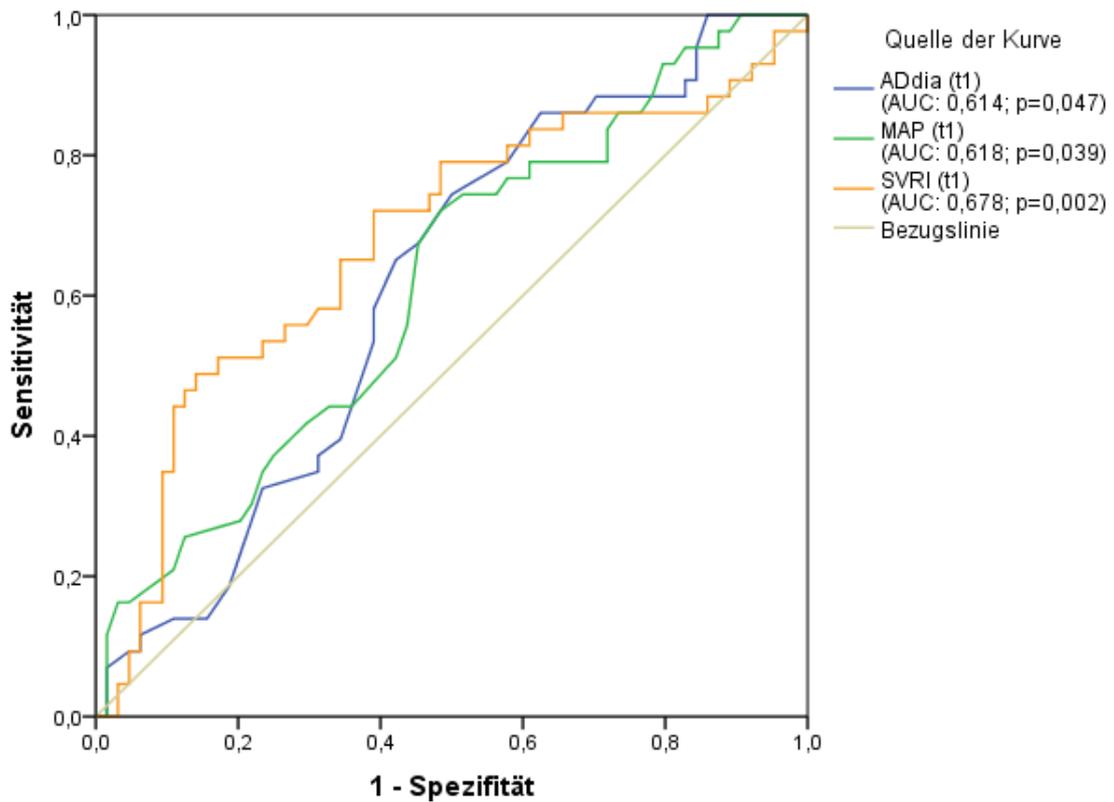


Abbildung 70: ROC-Analyse von AD_{dia}, MAP und SVRI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t₁): Prädiktion der ICU-Mortalität.

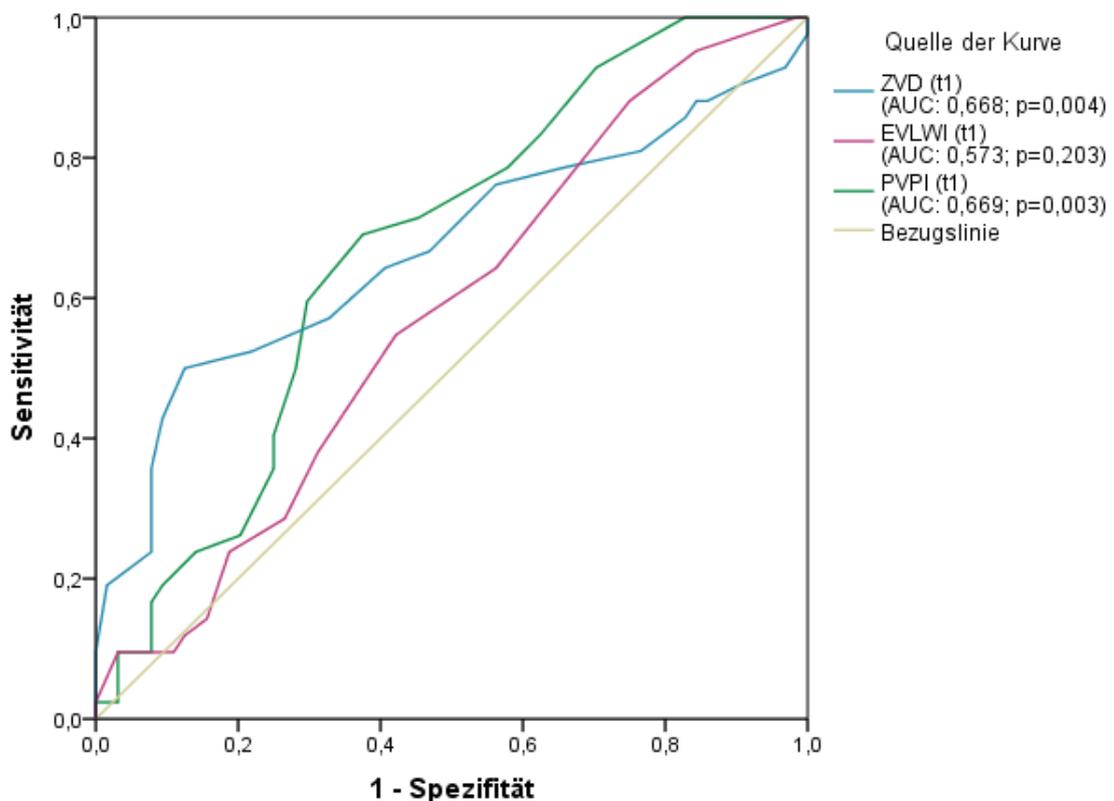


Abbildung 71: ROC-Analyse von ZVD, EVLWI und PVPI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t₁): Prädiktion der ICU-Mortalität. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test)

Für die Prädiktion des RRT-Bedarfs im Verlauf ergibt sich in der ROC-Analyse für den ZVD die höchste prädiktive Güte unter den bei Aufnahme bestimmten Hämodynamik-Parametern (AUC: 0,720; $p < 0,001$). Auch die mittels Thermodilutionsverfahren gemessenen Parameter SVRI (AUC: 0,700; $p = 0,001$) und PVPI (AUC: 0,684; $p = 0,004$) sind signifikant prädiktiv für den Bedarf einer Nierenersatztherapie im Behandlungsverlauf. Für den EVLWI ($p = 0,145$) sowie die arteriell gemessenen Blutdruckparameter AD_{dia} ($p = 0,332$) und MAP ($p = 0,429$) zeigt sich dagegen keine Signifikanz für die Voraussage des RRT-Bedarfs. Wie für die Voraussage der ICU-Mortalität sind auch bei der Prädiktion des RRT-Bedarfs hohe Werte von ZVD und PVPI prognostisch ungünstig, im Falle des SVRI hingegen niedrige Werte. Die entsprechenden ROC-Kurven für AD_{dia} , MAP und SVRI zeigt Abbildung 72, die ROC-Kurven für ZVD, EVLWI und PVPI sind in Abbildung 73 dargestellt.

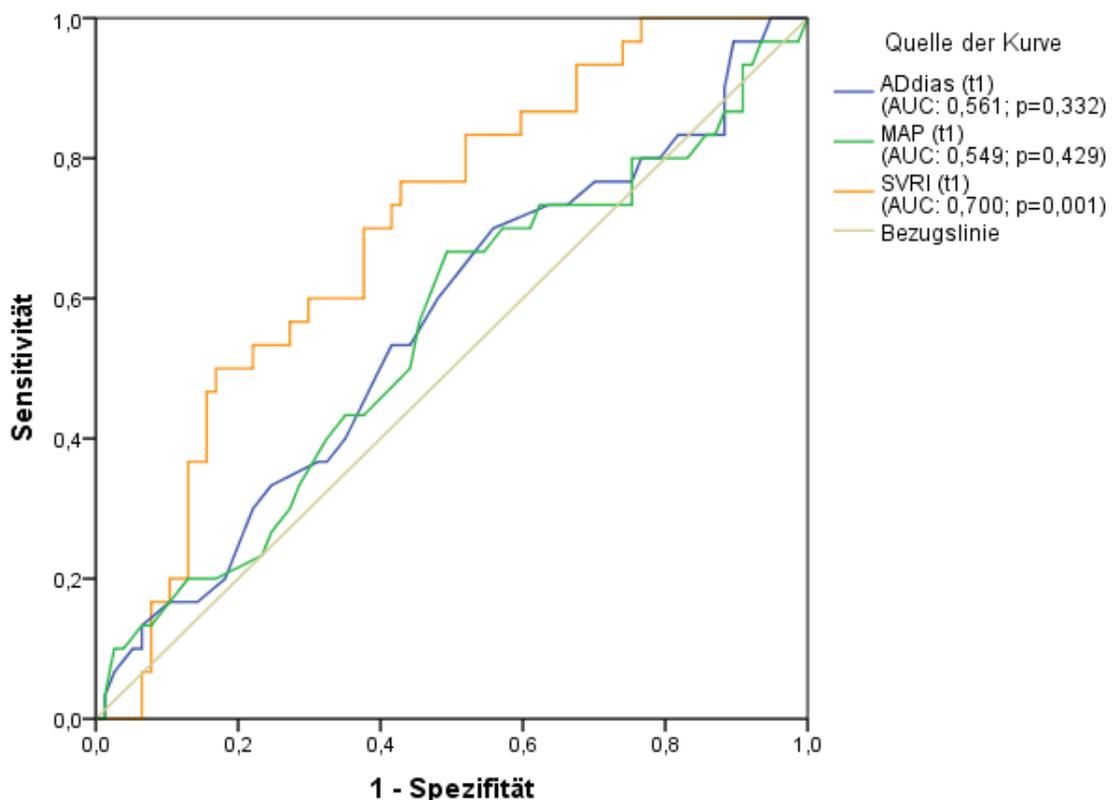


Abbildung 72: ROC-Analyse von AD_{dia} , MAP und SVRI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs.

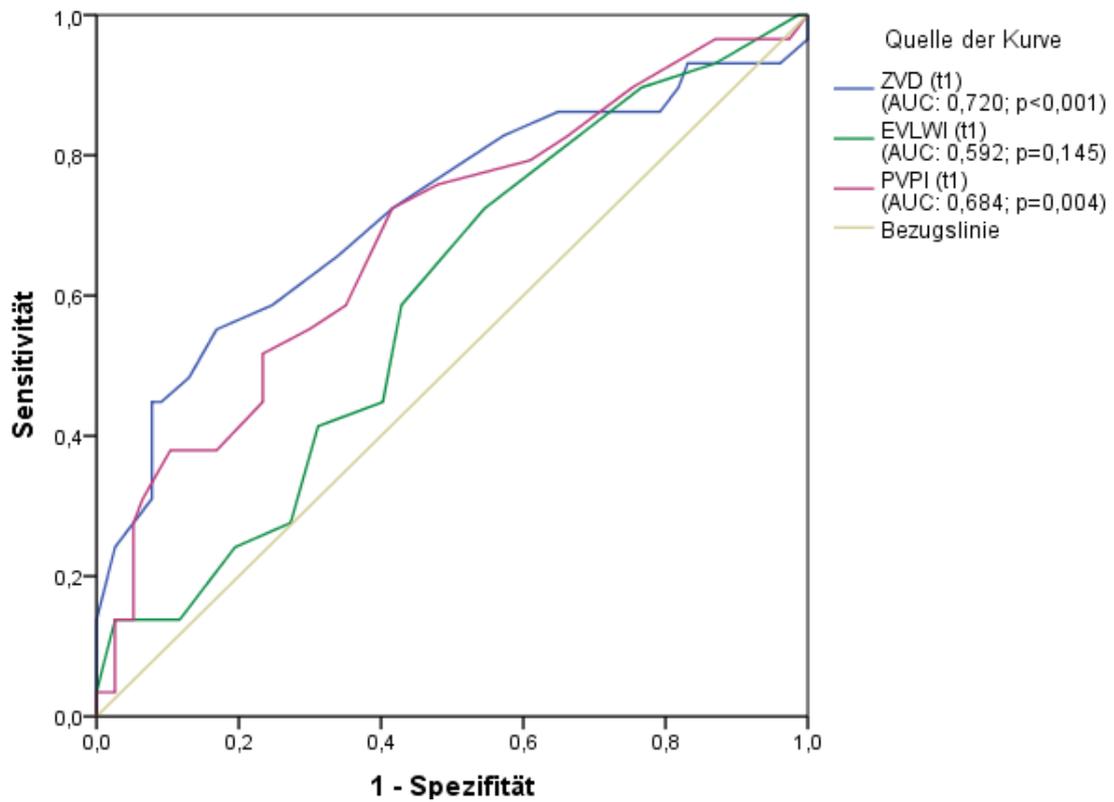


Abbildung 73: ROC-Analyse von ZVD, EVLWI und PVPI bei Aufnahme auf die ICU (Messung t_1): Prädiktion des RRT-Bedarfs. (Kleineres Testergebnis bedeutet positiveren Test)

5 Diskussion

Das Akute Nierenversagen stellt einen der Hauptrisikofaktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation dar. (Metnitz et al., 2002). Zugleich ist es in der Patientenpopulation auf der Intensivstation mit einer Prävalenz von 30 – 50% ein häufig auftretendes Krankheitsbild (Uchino et al., 2005). Voraussetzung für eine optimale Behandlung des akuten Nierenversagens beziehungsweise für die Entwicklung neuer Therapiestrategien ist eine möglichst sichere und frühzeitige Diagnose des Nierenversagens (S. S. Soni et al., 2009). Da die etablierten Parameter wie Kreatinin und Harnstoff Schwächen insbesondere in der Früherkennung des akuten Nierenversagens haben, ist die Etablierung eines neuen Frühmarkers des akuten Nierenversagens ein wichtiges Anliegen in der aktuellen medizinischen Forschung. Einen vielversprechenden Kandidaten für einen solchen Parameter stellt NGAL dar (Devarajan, 2010a). Da bisher keine veröffentlichten Daten über Zusammenhänge von NGAL und mittels Thermodilution erhobener Hämodynamikparameter vorliegen, war die Untersuchung solcher Korrelationen wesentliches Ziel der vorliegenden Studie. Ebenfalls untersucht wurde die Verteilung von NGAL bei Patienten verschiedener Diagnosegruppen aus dem Patientengut einer internistischen ICU. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung, ob NGAL zuverlässig zur Prognose der Mortalität und des Bedarfs an RRT bei schwerkranken Patienten auf der ICU beitragen kann sowie der Vergleich mit etablierten Nierenmarkern. In diesem Zusammenhang wurde außerdem untersucht, inwieweit sich mittels des PiCCO-Systems erhobene Hämodynamikparameter zur Prognose von Mortalität und RRT-Bedarf im Verlauf eignen.

5.1 Korrelationen zwischen NGAL und weiteren erhobenen Parametern

5.1.1 Korrelationen zwischen NGAL und Hämodynamikparametern

Zwischen der bestehenden Kreislaufsituation beziehungsweise zwischen Änderungen in der Hämodynamik eines Patienten und der Nierenfunktion bestehen wechselseitige Zusammenhänge. So kann beispielsweise eine Abnahme des Blutdrucks über eine verminderte Perfusion des Nierengewebes zu einem Rückgang der Nierenfunktion im Sinne eines prärenalen Nierenversagens führen. Bei Andauern einer mangelhaften renalen Perfusion kann es schließlich zu einer zellulären Schädigung der Niere und zum Zelluntergang kommen (Thadhani et al., 1996). Andererseits können Änderungen der Nierenfunktion zu

Veränderungen der hämodynamischen Situation eines Patienten führen. So kommt es im Rahmen eines ANV zur Freisetzung systemisch wirksamer vasoaktiver Substanzen und bei anhaltend reduzierter GFR zu einer Dysregulation des Flüssigkeitshaushaltes und somit zu Änderungen der systemischen hämodynamischen Situation (Basile, Anderson, & Sutton, 2012). Eines der Ziele dieser Studie war es zu untersuchen, ob im untersuchten Kollektiv von internistischen Intensiv-Patienten zwischen der Konzentration des Nierenmarkers NGAL im Urin einerseits und den Vorlastparametern ZVD und GEDVI sowie den über Flüssigkeit in der Lunge Auskunft gebenden Parametern EVLWI und PVPI andererseits Korrelationen bestehen.

Alle gefundenen Zusammenhänge sind gering ausgeprägt. Obwohl sowohl der ZVD als auch der GEDVI als Vorlastparameter Verwendung finden, besteht bei Betrachtung aller Messdaten zwischen NGAL und dem ZVD eine schwache positive Korrelation ($r=0,187$; $p=0,001$), während sich zwischen den Werten für NGAL und den GEDVI ein entgegengesetzter Zusammenhang ergibt ($r=-0,157$; $p=0,002$). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der ZVD bei Patientenkollektiven auf der Intensivstation im Gegensatz zum GEDVI die tatsächlichen Volumen-Verhältnisse nur schlecht wiedergibt. Der ZVD kann als Vorlastparameter durch verschiedene Störgrößen beeinflusst werden. Dazu gehören vor allem Beeinflussungen durch andere Drücke, wie die Beatmungstherapie mit hohen Beatmungsdrücken sowie Erhöhungen des intraabdominalen Drucks (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008; Kumar et al., 2004). Im Studienkollektiv waren die Patienten bei 57,1% der durchgeführten Messungen beatmet und 22,4% der in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich mit der Hauptdiagnose einer Leberzirrhose in intensivmedizinischer Behandlung. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose stellt die Entstehung von Aszites und die damit einhergehende Erhöhung des intraabdominalen Drucks eine häufige Komplikation dar (Moore & Van Thiel, 2013). Somit spiegelt die positive Korrelation von NGAL und ZVD wahrscheinlich eher einen Zusammenhang von höheren NGAL-Werten und schweren Krankheitszuständen wider, die teilweise mit Erhöhungen des intraabdominalen Drucks einhergehen und die eine Beatmungstherapie mit hohen Beatmungsdrücken erforderlich machen. Für den GEDVI beziehungsweise den ITBVI liegen hingegen mehrere Studien vor, die eine gute Korrelation mit dem HZV zeigen und den GEDVI dem ZVD als Vorlastparameter überlegen bewerten (W. Huber & Schmid, 2011; Reuter & Goetz, 2005; Wiesenack, Prasser, Keyl, & Rödġ, 2001). Die negative Korrelation zwischen NGAL und dem GEDVI könnte somit ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung von NGAL im Rahmen von Volumenmangelzuständen sein.

Während sich zwischen der Höhe des EVLWI und NGAL keine signifikante Korrelation ergibt, lässt sich zwischen der Höhe des PVPI und NGAL bei der ersten Messung nach Aufnahme ($r=0,214$; $p=0,028$) sowie bei Betrachtung aller erhobenen Werte ($r=0,143$; $p=0,010$) eine gering ausgeprägte Korrelation feststellen. Eine Erhöhung des PVPI spricht theoretisch für das Vorliegen einer erhöhten Permeabilität der pulmonalen Gefäße. Bei Patienten mit einem Lungenödem ist ein erhöhter PVPI ein Hinweis für eine Entstehung des Lungenödems durch Permeabilitätsstörungen in Abgrenzung zu einer hydrostatischen Genese (Monnet et al., 2007). Schon länger ist ein Zusammenhang zwischen dem ANV und der Entstehung eines Lungenödems bekannt. Dabei galt die Flüssigkeitsüberladung in Folge eines an- oder oligurischen Nierenversagens als Hauptgrund für die Entstehung eines Lungenödems bei Patienten mit ANV (Basu & Wheeler, 2011). Bei einem solchen rein hydrostatisch bedingten Lungenödem sollte der PVPI im Normbereich liegen. Inzwischen wurden im Rahmen des ANV auch Veränderungen in der Permeabilität des Endothels der alveolären Kapillaren beschrieben, die eine wichtige Rolle im Zusammenspiel von Niere und Lunge bei kritisch erkrankten Personen darstellen (Hoke et al., 2007; Ko, Rabb, & Hassoun, 2009). Veränderungen der Integrität des alveolären Kapillarendothels wurden auch bei septischen Geschehen beschrieben, in deren Rahmen es wiederum sowohl zu Schädigungen der Niere als auch der Lungen kommen kann (Chinnaiyan et al., 2001). Diese Zusammenhänge stellen eine mögliche Erklärung für die beobachtete Korrelation des Nierenmarkers NGAL und dem PVPI dar.

5.1.2 Korrelationen zwischen NGAL und Laborparametern

Wenig überraschend zeigt sich zwischen den beiden Nierenmarkern NGAL und Serum-Kreatinin zu allen Messzeitpunkten eine signifikante Korrelation. Die Korrelation ist bei Einbeziehung aller durchgeführten Messungen allerdings nur mittelgradig ausgeprägt ($r=0,582$; $p=0,000$). Wie Abbildung 12 zeigt, gehen bei den durchgeführten Messungen teilweise sehr hohe Werte für Urin-NGAL mit verhältnismäßig niedrigen Werten für Serum-Kreatinin einher und umgekehrt. Für die beobachteten Divergenzen der beiden Parameter gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Serum-Kreatinin muss als Funktionsparameter der Niere nach einer akuten Schädigung der Niere mit entsprechender Funktionseinschränkung erst über einen gewissen Zeitraum akkumulieren um einen zur Diagnose eines ANV ausreichend hohen Spiegel zu erreichen. Für NGAL als direkten Marker der Schädigung konnte ein deutlicher Anstieg dagegen schon deutlich früher nachgewiesen werden (Devarajan, 2010b). So konnte

bei pädiatrischen Patienten mit ANV nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit Hilfe eines Anstiegs des Kreatinin-Spiegels erst nach 1 – 3 Tage die Diagnose eines ANV gestellt werden. Ein Anstieg von NGAL wurde bei diesen Patienten dagegen schon nach 2 – 6 h gemessen (Jaya Mishra et al., 2005; Parikh, Devarajan, et al., 2011). Eine mögliche Erklärung für das Einhergehen eines niedrigen Wertes von Serum-Kreatinin mit einem hohen NGAL-Wert ist also, dass eine hochakute Schädigung der Niere vorliegt. Während in der Folge schon ein Anstieg von NGAL erfolgte, ist noch nicht genug Zeit für die verzögerte Akkumulation von Kreatinin im Serum vergangen. Eine solche Konstellation könnte auch bei einigen Patienten der vorliegenden Untersuchung insbesondere bei ICU-Aufnahme vorgelegen haben. Ein Indiz hierfür ist die Zunahme der Korrelation von NGAL und Serum-Kreatinin von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt (t_1 : $r=0,530$ $p=0,000$; t_2 : $r=0,539$ $p=0,000$; t_3 : $r=0,634$ $p=0,000$; t_4 : $r=0,671$ $p=0,000$).

Eine denkbare Konstellation, in der hohe Spiegel von Serum-Kreatinin mit relativ niedrigen Messwerten von NGAL auftreten, ist eine vorbestehende aber stabile chronische Niereninsuffizienz ohne akute Schädigung der Niere. In der Literatur wird zwar eine vom Ausmaß der Niereninsuffizienz abhängige Erhöhung der NGAL-Werte im Rahmen von chronischen Nierenerkrankungen beschrieben, allerdings fällt diese bei fehlender oder nur geringer Progredienz der Erkrankung deutlich geringer aus, als dies beim ANV der Fall ist (Nickolas, Forster, et al., 2012; Nishida et al., 2010).

Weitere mögliche Ursachen für eine Divergenz von NGAL und Serum-Kreatinin stellen extrarenale Beeinflussungen der Parameter dar. So werden Veränderungen der NGAL-Werte beispielsweise bei chronischer Hypertonie, bestimmten bakteriellen und nicht-bakteriellen Entzündungen und verschiedenen Tumorerkrankungen beschrieben (Chakraborty, Kaur, Guha, & Batra, 2012; Devarajan, 2010b; Malyszko, Bachorzewska-Gajewska, Malyszko, Pawlak, & Dobrzycki, 2008). Serum-Kreatininspiegel variieren mit Alter, Geschlecht, Unterschieden in der Ernährung sowie der Muskelmasse. Zusätzlich können bestimmte pathologische Zustände wie etwa die Rhabdomyolyse zu einer Erhöhung führen (Bagshaw & Gibney, 2008).

Auch zwischen Serum-Harnstoff und NGAL besteht zu allen Messzeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang. Die Korrelation fällt bei Betrachtung aller durchgeführter Messungen etwas geringer aus, als zwischen NGAL und Serum-Kreatinin ($r=0,415$; $p<0,001$). Der Harnstoff-Spiegel unterliegt stärker als der von Kreatinin extrarenalen Einflüssen wie

hoher Protein-Aufnahme, schweren Erkrankungen, gastrointestinalen Blutungen, chronischen Schädigungen der Leber sowie medikamentösen Therapie etwa mit Corticosteroiden oder Tetrazyklinen (Bagshaw & Gibney, 2008).

5.2 NGAL in verschiedenen Untergruppen des Studienkollektivs

Von besonderem Interesse sind die Unterschiede in der Höhe des NGAL-Spiegels in den verschiedenen Diagnosegruppen, wobei sich die höchsten Werte in der Gruppe der Patienten mit Pankreatitis und Sepsis ergeben.

Signifikant höhere NGAL-Werte bei septischen gegenüber nicht septischen Patienten wurden in verschiedenen Studien beschrieben (Kim, Hur, Cruz, Moon, & Yun, 2013; Shapiro et al., 2010). Von einigen Autoren wird angenommen, dass eine Ursache hierfür die im Rahmen der Sepsis erhöhte NGAL-Expression in extrarenalen Geweben darstellt. Andererseits kommt es bei septischen Patienten insbesondere beim septischen Schock häufig zu einer direkten Nierenschädigung durch Volumenumverteilung und Minderperfusion sowie durch über proinflammatorische Zytokine vermittelte Entzündungsreaktionen (Martensson et al., 2010; Payen et al., 2012). NGAL im Urin – wie es in dieser Studie bestimmt wurde – wird dabei vermutlich in geringerem Maße durch die erhöhte extrarenale NGAL-Expression beeinflusst als NGAL im Plasma (Bouman, Forni, & Joannidis, 2010).

Interessanterweise fanden sich die höchsten Messwerte für NGAL bei Patienten mit akuter Pankreatitis, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Pankreatitis besteht. Über die Rolle von NGAL im Rahmen der Akuten Pankreatitis liegt nur wenig Literatur vor. NGAL im Urin wird hierbei als frühen Prädiktor des Schweregrades und der Mortalität bei Akuter Pankreatitis im Tiermodell und in kleinen Patientenkollektiven beschrieben (Chakraborty et al., 2010; Lipinski, Rydzewska-Rosolowska, Rydzewski, & Rydzewska, 2015)

Die akute Nierenschädigung stellt eine häufige Komplikation der Akuten Pankreatitis dar und ist mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie erhöhter Mortalität assoziiert (Petejova & Martinek, 2013; Tran, Oe, de Fijter, van der Meulen, & Cuesta, 1993). Zur Genese tragen mehrere Ursachen bei, vor allem ein verminderter Perfusionsdruck durch Volumenmangel sowie verminderte Mikrozirkulation durch die Freisetzung von Pankreas-Enzymen und

Endotoxinen (Esrefoglu, 2012; W. Huber & Schmid, 2011; Zhang et al., 2010). Auffallend in der hier vorliegenden Studie ist, dass sich im Gegensatz zu NGAL die Höhe der Spiegel von Serum-Kreatinin nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Pankreatitis unterscheidet. Denkbar ist, dass durch die massive Ausschüttung proinflammatorischer und proapoptotischer Zytokine bei der Akuten Pankreatitis eine besonders starke Induktion der NGAL-Expression in der Niere oder aber auch in extrarenalen Geweben und eventuell direkt im Pankreas stattfindet. So ist eine NGAL-Expression bei malignen Prozessen im Pankreas beschrieben, während es in gesundem Pankreasepithel nicht exprimiert wird (Moniaux et al., 2008). Weitere Forschung über die Rolle von NGAL in der Pathophysiologie der Akuten Pankreatitis sowie über einen möglichen Beitrag zur Diagnose und Prognostik sind wünschenswert.

Die negative Korrelation von NGAL und GEDVI wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben. Bei Unterteilung des Patientenkollektivs in Gruppen mit erniedrigtem, normwertigem und erhöhtem GEDVI zum Zeitpunkt der NGAL-Abnahme spiegelt sich diese negative Korrelation bei Betrachtung aller erhobener Messwerte erneut wieder: Patienten mit erniedrigtem GEDVI weisen höhere, Patienten mit erhöhtem GEDVI geringere Werte für NGAL auf als Patienten mit normwertigem GEDVI ($p=0,003$). Bei isolierter Betrachtung der Werte bei Erstmessung ist dies allerdings nicht der Fall. Hier finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei im Median höhere NGAL-Werte bei Patienten mit normwertigem GEDVI als mit erniedrigtem GEDVI vorliegen ($p=0,396$). Für Serum-Kreatinin zeigen sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit erniedrigtem, normwertigem und erhöhtem GEDVI.

NGAL ist als sehr sensitiver Marker für Volumenmangelzustände beschrieben. Bezüglich der Sensitivität ist es hierbei Kreatinin überlegen (Antonopoulos, Kalkanis, Georgakopoulos, Sergeantis, & Rigopoulos, 2011). Zugleich sind allerdings bei intrinsischer Nierenschädigung höhere NGAL-Werte als bei prärenal Nierenschädigung beschrieben (Singer et al., 2011). Eventuell kommt es bei Patienten mit hohem GEDVI auch zu einer höheren Urinausscheidung mit geringerer Konzentration von NGAL im Urin und daher zu geringeren Messwerten. Auch wenn NGAL im Urin also möglicherweise sensitiver als Serum-Kreatinin auf unterschiedliche Volumen- und damit Vorlastzustände reagiert und nützliche Zusatzinformationen bieten könnte, ist dennoch eine möglichst genauen Vorlastabschätzung bei kritisch Kranken wie etwa mit der transpulmonalen Thermodilution nicht zu ersetzen.

5.3 Prädiktion der Mortalität und des RRT-Bedarfs

APACHE-II und SOFA-Score stellen als etablierte Prognose-Scores bei kritisch erkrankten Patienten auch in diesem Patientenkollektiv mit ROC-AUC gute Prädiktoren der ICU-Mortalität dar, wobei der SOFA-Score hier leicht überlegen ist. Auch in der Prädiktion des RRT-Bedarfs schneiden die beiden Scores gut ab, wobei hier der APACHE-II-Score überlegen ist. Im Gegensatz zum SOFA-Score wird die für die Prognose besonders bedeutsame Akute Nierenschädigung hier mit Verdopplung der Punktzahl für den Kreatinin-Wert besonders gewichtet.

5.3.1 Laborparameter

Bei der Erstmessung nach Aufnahme auf die Intensivstation schneidet NGAL im Urin unter den erhobenen Laborparametern, die signifikant mit der ICU-Mortalität im Verlauf korrelieren, in der ROC-Analyse am besten ab und ist Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff in dieser Hinsicht überlegen. Wie bereits beschrieben ist die akute Nierenschädigung bei intensivpflichtigen Patienten einer der wichtigsten Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome. Daher verwundert die für einen einzelnen Parameter gute Prognose der Mortalität der Nierenparameter nicht. Mögliche Gründe für die gerade bei der Erstmessung bessere prädiktive Validität von NGAL gegenüber den etablierten Nierenfunktionsparametern Kreatinin und Harnstoff sind der bereits messbare frühe Anstieg nach Eintreten der Nierenschädigung, während Kreatinin und Harnstoff noch nicht ausreichend akkumuliert sind. Außerdem spiegelt ein Anstieg höchstwahrscheinlich eine tatsächlich akute Schädigung von Tubuluszellen wieder, während die Funktionsparameter Kreatinin und Harnstoff auch im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz ohne erneute Schädigung erhöht sein können.

Auch in der Prognose der RRT schneidet NGAL gut ab. Wie bei der Vorhersage der ICU-Mortalität ist NGAL in der ROC-Analyse der beste Prädiktor im Vergleich zu Serum-Kreatinin und –Harnstoff. Dies ist umso beachtlicher, wenn man bedenkt, dass die NGAL-Bestimmung im Rahmen dieser Studie keine therapeutische Konsequenz hatte, während die Höhe von Kreatinin und Harnstoff im Serum die Entscheidung zur RRT mitbeeinflussten. Auch hier könnten die Gründe der schnelle NGAL-Anstieg nach Eintreten der Nierenschädigung sowie die Eigenschaft als direkter Schädigungsmarker sein.

Interessanterweise schneidet nicht indiziertes NGAL im Urin sowohl in der Prognose der ICU-Mortalität als auch der RRT im Verlauf besser ab, als auf die Kreatininkonzentration im Urin indiziertes NGAL. Erwartbar wäre durchaus, dass bei Patienten mit Ausscheidung großer Urinmengen die im Urin gemessene NGAL-Konzentration gegenüber Patienten mit geringer Diurese „verwässert“ wird und somit die Unterschiede in der tatsächlich in den Nierentubuli frei werdenden NGAL-Menge nicht akkurat widerspiegelt. Diese potenzielle Verfälschung würde durch eine Indizierung auf die Kreatinin-Konzentration im Urin zum Teil aufgehoben. So wird in einigen Studien verschiedener Autoren auch die Urin-NGAL/Urin-Kreatinin-Ratio als Marker herangezogen (Rybi-Szuminska, Wasilewska, Litwin, Kulaga, & Szuminski, 2013; Wasilewska, Zoch-Zwierz, Taranta-Janusz, & Michaluk-Skutnik, 2010). Andererseits ist anzunehmen, dass sowohl ein hoher NGAL-Anfall in den Nierentubuli als Korrelat der stattfindenden morphologischen Nierenschädigung als auch eine zusätzlich zur hohen NGAL-Konzentration im Urin beitragende Oligurie Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität und für den RRT-Bedarf sind. So ist eine anhaltende Oligurie eines der Diagnosekriterien des mit erhöhtem Risiko für Mortalität und RRT einhergehenden Akuten Nierenversagens (Bellomo et al., 2004; Mehta et al., 2007).

Die Verwendung von nicht indiziertem NGAL im Urin spiegelt somit eventuell den tatsächlichen NGAL-Anfall im Körper schlechter wider und könnte der NGAL/Urin-Kreatinin-Ratio als prognostischer Wert dennoch überlegen sein. Für eine abschließende Beurteilung sind diesbezüglich weitere Studien insbesondere der NGAL-Level bei Patienten mit unterschiedlichem Volumen-Status und Diuresemengen abzuwarten.

Im Vergleich zu den zuvor aufgeführten Parametern sind Urinelektrolyte und die daraus abgeleiteten berechneten Parameter deutlich schlechtere prognostische Prädiktoren. Dies deckt sich mit Studien und Reviews der letzten Jahre, die für diese Parameter insbesondere bei kritisch kranken Patienten einen sehr begrenzten Wert für die Diagnose des ANV und die Prognose festhalten (Bagshaw et al., 2006; Prowle, Bagshaw, & Bellomo, 2012).

Bei 64 der 109 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden alle vier Messungen (nach 0h, 12h, 24h, 48h) durchgeführt wurden. Das heißt, dass alle diese Patienten weder den Endpunkt der Mortalität noch der RRT-Pflichtigkeit innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die ICU erreichten und keine Messung aus anderen Gründen ausgelassen wurde. Hinsichtlich der Vorhersage der ICU-Mortalität durch die NGAL-Level wird bei der Erstmessung das festgelegte Signifikanzniveau in der ROC-Analyse knapp verfehlt. Dies ist

sicherlich auch der geringeren Stichprobenmenge bei dieser Subgruppe des Studienkollektivs geschuldet. So ergibt sich in dieser Gruppe auch für den APACHE II – Score keine Signifikanz für die Vorhersage der ICU-Mortalität. Es ist anzunehmen, dass bei einer größeren Stichprobenmenge NGAL auch hier bereits bei Aufnahme auf die ICU zur Prognose der Mortalität beitragen kann. Die aktuelle Studienlage ist hier allerdings widersprüchlich. So ist für NGAL bei verschiedenen speziellen Patientenkollektive eine gute Prädiktion des mit einem erhöhten Mortalitätsrisikos einhergehenden ANV beschrieben (Bellomo et al., 2004; Haase et al., 2009; S. S. Soni et al., 2009). Für die Prognose der tatsächlichen Mortalität liegen allerdings unterschiedliche Daten vor. So wird eine Vorhersage der Mortalität durch NGAL bei Patienten mit Leberzirrhose (Verna et al., 2012) bei Patienten mit Akuter Pankreatitis (Lipinski et al., 2015), mit schwerer Sepsis (Wang et al., 2015) sowie eine im Vergleich zu den etablierten Nierenmarkern bessere Prädiktion der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (van Deursen et al., 2014) beschrieben. Auch für eine NGAL-Bestimmung bei einer nicht vorselektiertem Patientenpopulation in der Notaufnahme ist eine Prädiktion der Mortalität beschrieben (Nickolas, Schmidt-Ott, et al., 2012). Andererseits liegen Studien vor, in denen sich gerade für das gemischte und häufig multimorbide Patientengut auf der Intensivstation keine Prädiktion der Mortalität durch NGAL-Bestimmung nachweisen ließ (Nisula et al., 2014).

Für die Vorhersage der RRT besteht in dieser Patientensubgruppe bereits bei Erstmessung ein signifikantes Ergebnis. Dies deckt sich mit bestehender Literatur, die NGAL als einen guten Prädiktor des ANV und dem erhöhten Risiko einer RRT einschätzt, wobei allerdings meist nicht ein derart gemischtes und multimorbides Patientengut untersucht wurde, wie in der vorliegenden Studie (Aghel et al., 2010; Nickolas, Schmidt-Ott, et al., 2012; Singer et al., 2011; S. S. Soni et al., 2010)

Für die Messungen zu den späteren Messzeitpunkten ergeben sich jeweils signifikante Ergebnisse sowohl für die Vorhersage der Mortalität als auch der RRT. Dabei steigt die prädiktive Güte in der ROC-Analyse jeweils von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt an. Dies ist ein Hinweis, dass die Bestimmung von NGAL nicht nur als einmalige Messung nützliche Informationen bieten kann, sondern auch der Verlauf von prognostischem Wert ist. Ein fehlender Rückgang oder gar weiterer Anstieg der NGAL-Werte trotz intensivmedizinischer Therapie inklusive Flüssigkeits- und Katecholaminmanagements unter hämodynamischem

Monitoring spiegelt also wahrscheinlich auch eine tatsächliche klinische Verschlechterung beziehungsweise mangelhafte Verbesserung wider.

Interessanterweise sagt bereits der nach 12 Stunden gemessene NGAL-Wert (t_2) die Mortalität besser voraus als die initial erhobenen Werte von APACHE-II und SOFA-Score. Dies unterstreicht die potenzielle Wertigkeit von NGAL auch oder gerade beim gemischten unselektierten und häufig multimorbiden Patientengut einer internistischen Intensivstation.

Weitere Untersuchungen, inwieweit NGAL ein verlässlicher Prädiktor des Outcomes bei diesem Patientengut ist und gegebenenfalls vorhandene Scores zur Risiko-Stratifizierung ergänzen und verbessern kann, sind somit sicherlich wünschenswert.

Bei Betrachtung aller erhobenen Messwerte ergibt sich eine im Median signifikant höhere FE_{Na} bei Patienten, die auf der ICU verstarben oder eine RRT benötigten. Bei Aufnahme auf die ICU bestanden allerdings keine signifikanten Unterschiede. Zudem war dieser Trend inkonsistent. So lagen etwa bei der nach 48 h durchgeführten Messung (t_4) im Median bei im Verlauf verstorbenen Patienten geringere Werte vor. Für Patienten, die später einer RRT bedurften, war dies bei der Messung nach 24 h (t_2) der Fall. Als zuverlässiger prognostischer Marker erscheint die FE_{Na} somit eher ungeeignet. Für die FE_{Urea} bestanden bei Aufnahme auf die ICU für Patienten mit negativem Outcome dagegen signifikant geringere Werte. Diese Verteilung ließ sich auch bei den übrigen Messungen nachvollziehen, wobei die Unterschiede hier nicht immer signifikant waren. In der ROC-Analyse ist die FE_{Urea} bei Aufnahme auf die ICU ein Prädiktor von ICU-Mortalität und RRT, schneidet im Vergleich zu den direkt gemessenen Markern Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff und NGAL schlechter ab. Ein zusätzlicher Nutzen für die Abschätzung der Prognose durch Erhebung und Berechnung der fraktionellen Exkretionen ist daher nicht zu erkennen.

5.3.2 Häodynamik-Parameter

Die beste Vorhersage der ICU-Mortalität durch Häodynamik-Parameter ermöglichen in dieser Studie der SVRI und der ZVD. Dabei gehen erniedrigte Werte des SVRI mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Insgesamt liegen bisher nur wenige Daten für den prognostischen Wert des mittels Thermodilution bestimmten SVRI vor. Als häufigste Ursachen für einen erniedrigten SVR wurden die Sepsis und der septische Schock beschrieben. Aber auch im Rahmen primär nicht septischer Erkrankungen wie der Akuten

Pankreatitis und der dekompensierten Leberzirrhose wird ein erniedrigter SVR beobachtet (Melo & Peters, 1999) – Erkrankungen, die im untersuchten Patientengut häufig waren.

Es liegen Daten vor, dass ein im Rahmen der Sepsis anhaltend deutlich reduzierter SVRI mit einem negativen Outcome assoziiert ist (Deep, Goonasekera, Wang, & Brierley, 2013). Auch für die akute Pankreatitis ist dies beschrieben (Cobo, Abraham, Bland, & Shoemaker, 1984). Bei Patienten mit Leberzirrhose ist ein hoher SVRI ein Indikator für eine „Volumen-Reagibilität“ und somit ein positiver Prädiktor (Umgelter et al., 2008).

Bei insgesamt 56,7 % der durchgeführten Messungen erfolgte zum Messzeitpunkt die Applikation von Vasopressoren. Es erscheint logisch, dass ein trotz laufender kreislaufunterstützender Therapie mit Vasopressoren bestehender erniedrigter SVRI als Surrogatmarker einer insuffizient ansteigenden Nachlast einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt. Weiterhin ist zu vermuten, dass bei Patienten mit anhaltend niedrigem SVRI hohe Katecholamindosen zur Anhebung in den Zielbereich eingesetzt wurden. Dies stellt – meist als Anzeichen eines therapierefraktär unzureichenden HZV – ebenfalls einen negativen prognostischen Faktor dar (Kastrup et al., 2013). Zudem geht ein deutlich erniedrigter SVRI als Zeichen der Kreislaufinsuffizienz mit hohem Bedarf an Vasopressoren auch mit einer reduzierten renalen Perfusion einher, etwa beim septischen Schock (Fukuoka et al., 1989). Dies ist sicherlich einer der Gründe dafür, dass der SVRI in der vorliegenden Studie auch in der Prognose der RRT gut abschneidet.

Auch die arteriell gemessenen Parameter AD_{dia} und MAP sind signifikant prädiktiv für die ICU-Mortalität. Wie beim ebenfalls als Parameter der Vorlast einzuordnenden SVRI sind hierbei niedrige Werte mit einem negativen Outcome assoziiert. Auch hier gilt, dass ein unzureichender Anstieg des Blutdrucks trotz intensivmedizinischer Therapie auf ein schweres Krankheitsgeschehen mit schlechter Prognose hindeutet. Dies spiegelt sich auch in der Wertung des MAP in den Risikostratifizierungs-Scores SOFA und APACHE II wider (Knaus et al., 1985; Vincent et al., 1998). Interessanterweise sind sie in diesem Studienkollektiv dem SVRI bei der Vorhersage der ICU-Mortalität allerdings unterlegen. Zudem unterscheiden sie sich im Gegensatz zum SVRI nicht signifikant zwischen Patienten mit RRT im Verlauf und solchen ohne RRT.

Scheinbar widersprüchlich zu den zuvor beschriebenen Vorlastparametern, sagt ein hoher Wert des ZVD signifikant ein erhöhtes Risiko für ICU-Mortalität und RRT-Bedarf voraus.

Vermutlich ist dies letztendlich durch eine „Verfälschung“ des ZVD als Surrogatmarker der Vorlast durch verschiedene Störgrößen, vor allem andere Drücke, bedingt. So können etwa eine Erhöhung des intraabdominalen Drucks, mechanische Überdruckbeatmung und Pleura-Ergüsse zu einer Erhöhung des intrathorakalen Drucks und somit zu einer Erhöhung des ZVD führen. Dadurch kommt es zu einer Überschätzung der eigentlichen Zielgröße Vorlast als transmurale Druckdifferenz zwischen Innen- und Außenseite der Vena cava superior. Insbesondere bei den im Studienkollektiv und im Patientengut der internistischen Intensivstation häufigen Erkrankungen Sepsis, Pankreatitis und Leberzirrhose liegen diese Störgrößen häufig vor (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008). Die gute Performance des ZVD als Prädiktor eines schlechten Outcomes ergibt sich hier also vor allem daraus, dass er mit einer negativen Prognose assoziierte Störgrößen wie hohe Beatmungsdrücke und hohen intraabdominalen Druck beispielsweise durch Aszites erfasst (W. Huber et al., 2008; Moore & Van Thiel, 2013). Will man einen verlässlichen Surrogatmarker der Vorlast als Prognosekriterium heranziehen, erscheint somit der GEDVI die besser Wahl – trotz des rein statistisch in der ROC-Analyse minimal besseren Abschneidens des ZVD.

Als weitere Thermodilutions-Parameter wurden der EVLWI und PVPI als Parameter der pulmonalen Hämodynamik untersucht. Während der EVLWI keine signifikante Vorhersage von ICU-Mortalität und RRT ermöglicht, gelingt mit dem aus EVLW und PBV berechnete PVPI in beiden Fällen in der ROC-Analyse eine signifikante Prognose.

In der bestehenden Literatur sind EVLW und EVLWI im Gegensatz zum PVPI als unabhängige Prädiktoren der Mortalität bei Septischem Schock beschrieben (Mallat et al., 2012). Für das Krankheitsbild des ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) liegen Daten vor, die sowohl den EVLWI als auch den PVPI als unabhängige Mortalitätsprädiktoren beschreiben (Jozwiak et al., 2013). Interessanterweise ist der PVPI in dieser Studie auch signifikant prädiktiv für den Bedarf der RRT. In der Vergangenheit wurden im Rahmen des Nierenversagens auftretende Lungenödeme vor allem auf die Volumenüberladung durch die einbrechende Diurese zurückgeführt. In der jüngeren Forschung mehren sich die Hinweise, dass es beim inzwischen als systemische Erkrankung begriffenen Nierenversagen durch verschiedene proinflammatorische Prozesse und Auslösung von Apoptose-Kaskaden zu Veränderungen der endothelialen Integrität auch in der Lunge kommt (Basu & Wheeler, 2011; de Abreu et al., 2013; Hoke et al., 2007). Diese Veränderungen in der Permeabilität der

pulmonalen Gefäße werden möglicherweise durch erhöhte Werte des PVPI erfasst (Monnet et al., 2007).

Zur weiteren Beurteilung, inwieweit bei bestimmten Patientenkollektiven der theoretisch zur Unterscheidung zwischen hydrostatisch und durch vaskuläre Permeabilitätsstörung bedingtem Lungenödem beitragende PVPI dem EVLWI als prognostischer Faktor überlegen ist, sind noch weitere Studien abzuwarten (Monnet et al., 2007). Dies gilt ebenso für Untersuchungen, inwieweit Zusammenhänge zwischen PVPI und ANV bestehen.

5.4 Limitationen der Studie

Zur Erfassung signifikanter Unterschiede der verschiedenen getesteten Parameter zwischen der Patientengruppe, die einen der Endpunkte erreichte, und den übrigen Patienten, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dieser Test wurde dem t-Test vorgezogen, da bei der Verteilung der meisten Parameter keine Normalverteilung vorliegt bzw. nicht sicher von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Als Rangsummentest ist der Mann-Whitney-U-Test Verletzungen gegenüber einer Normalverteilung robust. Ein Nachteil ist die als geringer beschriebene Teststärke gegenüber parametrische Testverfahren. Durch eine ausreichend große Stichprobe ist dies in der vorliegenden Studie kompensiert. Einige Autoren empfehlen gar selbst bei normalverteilten Daten bei ausreichend großer Stichprobenmenge einen Vorzug des Mann-Whitney-U-Tests gegenüber dem t-Test (Fay & Proschan, 2010).

Zu den Limitationen der Studie gehört sicherlich, dass nicht bei allen Patienten alle Parameter zu allen Zeitpunkten erhoben wurden (vgl. Abbildung 10). Ein zu rigider Ausschluss von Patienten bei nicht vollständig erhobenen Daten hätte aber wahrscheinlich zu einem noch größeren Bias geführt. Ein Ausschluss von Patienten, bei denen aufgrund besonderer radiologischer Untersuchungen oder interventioneller Eingriffe zum Messzeitpunkt eine Messung nicht möglich war, hätte vermutlich häufig Patienten mit komplexem und komplikationsreichen Krankheitsverläufen getroffen und so zu einem unzureichenden Querschnitt durch das Patientengut der internistischen Intensivstation geführt. Ähnliches gilt umgekehrt für Patienten, die vor Durchführung aller Messungen auf die Normalstation verlegt wurden oder bei denen kein arterieller oder zentralvenöser Zugang mehr vorlag. Insbesondere für NGAL wurden daher die Daten der Patienten, bei denen alle vier Messungen durchgeführt wurden nochmals separat bewertet.

Die Datenerfassung wurde zwar über einen mit 12 Monaten relativ langen Zeitraum und mit relativ großer Stichprobenmenge durchgeführt, allerdings nur auf einer einzelnen Intensivstation und monozentrisch.

Auf eine Erfassung eines gegebenenfalls vorliegenden Akuten Nierenversagens nach RIFLE oder AKIN-Kriterien wurde verzichtet. Der Grund hierfür ist, dass bei vielen Patienten keine Vorwerte oder Informationen über bereits bestehende chronische Nierenerkrankungen – die im internistischen Patientengut häufig sind – bekannt waren.

5.5 Stärken der Studie und Ausblick

Es wurde in dieser Studie über einen Zeitraum von 12 Monaten ein für die Erfassung tatsächlich bestehender Zusammenhänge ausreichend großes Studienkollektiv erfasst. Das Studienkollektiv repräsentiert das auf einer internistischen ICU vorkommende Patientengut, bei bisher erfolgten Studien wurden häufig nur einzelne spezielle Krankheitsentitäten erfasst. Die Studie lässt so Rückschlüsse für den klinischen Alltag zu, in denen die behandelnden Ärzte mit einem gemischten und häufig multimorbiden Patientenkollektiv konfrontiert sind.

Zu Zusammenhängen zwischen NGAL und Hämodynamik liegen bisher nur wenige Daten vor, eine Untersuchung von Zusammenhängen zwischen NGAL und mittels Thermodilution erhobener Parameter ist, soweit bekannt, zuvor nicht erfolgt. Insofern geben die Ergebnisse dieser Studie diesbezüglich erste interessante Einblicke und können als Basis für weiterführende Studien und Untersuchungen dienen.

Insbesondere die zwischen NGAL und GEDVI bestehende Korrelation und der guter prognostischer Wert von NGAL bei Erstmessung nach ICU-Aufnahme in der ROC-Analyse sind Gründe für weitere gezielte Untersuchungen. Diese sind beispielsweise zu Zusammenhängen zwischen NGAL und dem mittels Thermodilution erfassten Volumenstatus im Rahmen des akuten Nierenversagens wünschenswert. So könnten auch genauere weitere Aussagen über das Verhalten von NGAL bei prärenalem und intrinsischem ANV getroffen werden.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse auch den prognostischen Wert mittels Thermodilution bestimmter Parameter im internistisch intensivmedizinischen Patientenkollektiv. Insbesondere auf dieser Studie aufbauende Forschung zur Entwicklung

neuer Scores oder Verbesserung bestehender Scores zur Risikoabschätzung unter Einbezug von NGAL und mittels PiCCO-gemessener Hämodynamikparameter sind zu empfehlen. So könnte etwa ein den erhobenen Daten dieser Studie aufbauendes Score-Modell erstellt und prospektiv untersucht werden, etwa unter Einbezug von NGAL, dem SVRI (als in dieser Studie dem MAP überlegener Nachlastparameter) sowie dem PVPI als Parameter der pulmonalen Hämodynamik.

Denkbar ist vor allem in spezialisierten Abteilungen der zukünftige Einsatz von Panels, die mehrere verschiedene Frühmarker des ANV wie NGAL erfassen. Diese könnten eine frühzeitige Diagnose, Risikoeinschätzung, Einschätzung der Genese und in der Folge eine frühzeitige zielgerichtete Therapie ermöglichen.

6 Zusammenfassung

NGAL gehört zu den vielversprechendsten neuen Biomarkern zur Früherkennung des akuten Nierenversagens. Bisher ist noch wenig über mögliche Zusammenhänge von NGAL und verschiedenen Hämodynamikparametern bekannt.

Daher war Ziel dieser Studie, Zusammenhänge zwischen NGAL und mittels Thermodilution gemessener Hämodynamikparameter zu erfassen. Weiteres Ziel war es, die Eignung von NGAL und dieser Hämodynamikparameter als prognostische Marker innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auf die ICU zu untersuchen. Hierzu wurden Messungen nach 0, 12, 24 und 48 h nach Aufnahme auf die ICU durchgeführt. Primären Endpunkt stellte die ICU-Mortalität, sekundären Endpunkt die Erfordernis einer RRT dar.

Die Messwerte von NGAL im Urin unterscheiden sich im Gegensatz zu den Werten von Serum-Kreatinin signifikant zwischen Patienten mit erniedrigtem, normwertigem und erhöhtem GEDVI ($p=0,003$). Dabei werden im Median höhere NGAL-Werte bei reduziertem, geringere NGAL-Werte bei erhöhtem GEDVI beobachtet.

NGAL weist eine gute prädiktive Güte bezüglich ICU-Mortalität und RRT-Bedarf auf, wobei hohe Werte mit einem negativen Outcome assoziiert sind. Dabei ist NGAL, bei Messung direkt bei ICU-Aufnahme, den Nierenfunktionsparametern Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff überlegen.

Die prognostische Wertigkeit von NGAL steigt nach 12, 24 und 48 h an. Die ICU-Mortalität von Patienten, die keinen der Endpunkte innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme auf die Intensivstation erreichten, wird bereits durch NGAL nach 12 h besser vorausgesagt als durch APACHE II und SOFA bei ICU-Aufnahme.

Geringe Werte des SVRI bei Aufnahme auf die ICU sind mit einem negativen Outcome assoziiert und dabei in der Prädiktion dem MAP überlegen. Hohe Werte des PVPI sind signifikante Prädiktoren eines negativen Outcome, wohingegen der EVLWI nicht signifikant prädiktiv ist. Weiterhin ist ein hoher ZVD mit einem negativen Outcome assoziiert.

NGAL im Urin erscheint somit als geeigneter Parameter zur Risikoabschätzung bei ICU-Aufnahme. Zusätzlich ist auch der Verlauf von NGAL von Bedeutung. Für NGAL sowie mittels Thermodilution gemessener Hämodynamikparameter – insbesondere SVRI als

Nachlastparameter und PVPI – sind weitere Untersuchungen bezüglich der prognostischen Bedeutung wünschenswert.

7 Literaturverzeichnis

- Aghel, A., Shrestha, K., Mullens, W., Borowski, A., & Tang, W. H. (2010). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*, 16(1), 49-54. doi:10.1016/j.cardfail.2009.07.003
- Antonopoulos, C. N., Kalkanis, A., Georgakopoulos, G., Sergentanis, T. N., & Rigopoulos, D. N. (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dehydrated patients: a preliminary report. *BMC Res Notes*, 4, 435. doi:10.1186/1756-0500-4-435
- Bagshaw, S. M., & Gibney, R. T. (2008). Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med*, 36(4 Suppl), S152-158. doi:10.1097/CCM.0b013e318168c613
- Bagshaw, S. M., Langenberg, C., & Bellomo, R. (2006). Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 48(5), 695-705. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.017
- Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*, 2(2), 1303-1353. doi:10.1002/cphy.c110041
- Basu, R. K., & Wheeler, D. (2011). Effects of ischemic acute kidney injury on lung water balance: nephrogenic pulmonary edema? *Pulm Med*, 2011, 414253. doi:10.1155/2011/414253
- Bellomo, R. (2006). The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care*, 12(6), 557-560. doi:10.1097/01.ccx.0000247443.86628.68
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., & Palevsky, P. (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8(4), R204-212. doi:10.1186/cc2872
- Bennett, M., Dent, C. L., Ma, Q., Dastrala, S., Grenier, F., Workman, R., Syed, H., Ali, S., Barasch, J., & Devarajan, P. (2008). Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(3), 665-673. doi:10.2215/cjn.04010907
- Berger, T., Togawa, A., Duncan, G. S., Elia, A. J., You-Ten, A., Wakeham, A., Fong, H. E., Cheung, C. C., & Mak, T. W. (2006). Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(6), 1834-1839. doi:10.1073/pnas.0510847103
- Betsuyaku, T., Nishimura, M., Takeyabu, K., Tanino, M., Venge, P., Xu, S., & Kawakami, Y. (1999). Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(6), 1985-1991. doi:10.1164/ajrccm.159.6.9809043

- Bolignano, D., Coppolino, G., Aloisi, C., Romeo, A., Nicocia, G., & Buemi, M. (2008). Effect of a single intravenous immunoglobulin infusion on neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in proteinuric patients with normal renal function. *J Investig Med*, 56(8), 997-1003. doi:10.231/JIM.0b013e31818e7e95
- Bolignano, D., Coppolino, G., Campo, S., Aloisi, C., Nicocia, G., Frisina, N., & Buemi, M. (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol*, 27(4), 373-378. doi:10.1159/000103912
- Bolignano, D., Coppolino, G., Lacquaniti, A., Nicocia, G., & Buemi, M. (2008). Pathological and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function. *Kidney Blood Press Res*, 31(4), 274-279. doi:10.1159/000151665
- Bonassi, S., Neri, M., & Puntoni, R. (2001). Validation of biomarkers as early predictors of disease. *Mutat Res*, 480-481, 349-358.
- Bouman, C. S., Forni, L. G., & Joannidis, M. (2010). Biomarkers and acute kidney injury: dining with the Fisher King? *Intensive Care Med*, 36(3), 381-384. doi:10.1007/s00134-009-1733-8
- Braun, V., & Killmann, H. (1999). Bacterial solutions to the iron-supply problem. *Trends Biochem Sci*, 24(3), 104-109.
- Cai, L., Rubin, J., Han, W., Venge, P., & Xu, S. (2010). The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(12), 2229-2235. doi:10.2215/cjn.00980110
- Candido, S., Maestro, R., Polesel, J., Catania, A., Maira, F., Signorelli, S. S., McCubrey, J. A., & Libra, M. (2014). Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer. *Oncotarget*, 5(6), 1576-1594.
- Carlson, M., Raab, Y., Seveus, L., Xu, S., Hallgren, R., & Venge, P. (2002). Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut*, 50(4), 501-506.
- Chakraborty, S., Kaur, S., Guha, S., & Batra, S. K. (2012). The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1826(1), 129-169. doi:10.1016/j.bbcan.2012.03.008
- Chakraborty, S., Kaur, S., Muddana, V., Sharma, N., Wittel, U. A., Papachristou, G. I., Whitcomb, D., Brand, R. E., & Batra, S. K. (2010). Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 105(9), 2050-2059. doi:10.1038/ajg.2010.23
- Chan, P., Simon-Chazottes, D., Mattei, M. G., Guenet, J. L., & Salier, J. P. (1994). Comparative mapping of lipocalin genes in human and mouse: the four genes for complement C8 gamma chain, prostaglandin-D-synthase, oncogene-24p3, and

- progesterone-associated endometrial protein map to HSA9 and MMU2. *Genomics*, 23(1), 145-150. doi:10.1006/geno.1994.1470
- Chertow, G. M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J. V., & Bates, D. W. (2005). Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*, 16(11), 3365-3370. doi:10.1681/asn.2004090740
- Chinnaiyan, A. M., Huber-Lang, M., Kumar-Sinha, C., Barrette, T. R., Shankar-Sinha, S., Sarma, V. J., Padgaonkar, V. A., & Ward, P. A. (2001). Molecular signatures of sepsis: multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation. *Am J Pathol*, 159(4), 1199-1209. doi:10.1016/s0002-9440(10)62505-9
- Cobo, J. C., Abraham, E., Bland, R. D., & Shoemaker, W. C. (1984). Sequential hemodynamic and oxygen transport abnormalities in patients with acute pancreatitis. *Surgery*, 95(3), 324-330.
- Cowland, J. B., & Borregaard, N. (1997). Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*, 45(1), 17-23. doi:10.1006/geno.1997.4896
- de Abreu, K. L., da Silva Junior, G. B., Muniz, T. D., Barreto, A. G., Lima, R. S., Holanda, M. A., Pereira, E. D., Liborio, A. B., & Daher Ede, F. (2013). Acute kidney injury in critically ill patients with lung disease: kidney-lung crosstalk. *Rev Bras Ter Intensiva*, 25(2), 130-136. doi:10.5935/0103-507x.20130024
- De Hert, S. G., Robert, D., Cromheecke, S., Michard, F., Nijs, J., & Rodrigus, I. E. (2006). Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max). *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 20(3), 325-330. doi:10.1053/j.jvca.2005.11.006
- Deep, A., Goonasekera, C. D., Wang, Y., & Brierley, J. (2013). Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med*, 39(9), 1602-1609. doi:10.1007/s00134-013-3003-z
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Pompei, L., Coccia, C., & Pietropaoli, P. (2002). Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*, 88(3), 350-356.
- Devarajan, P. (2010a). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*, 4(2), 265-280. doi:10.2217/bmm.10.12
- Devarajan, P. (2010b). Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*, 15(4), 419-428. doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x
- Devireddy, L. R., Gazin, C., Zhu, X., & Green, M. R. (2005). A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell*, 123(7), 1293-1305. doi:10.1016/j.cell.2005.10.027

- Esrefoglu, M. (2012). Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, *18*(39), 5533-5541. doi:10.3748/wjg.v18.i39.5533
- Fay, M. P., & Proschan, M. A. (2010). Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Statistics surveys*, *4*, 1-39. doi:10.1214/09-SS051
- Fjaertoft, G., Foucard, T., Xu, S., & Venge, P. (2005). Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr*, *94*(6), 661-666. doi:10.1080/08035250510031610
- Flo, T. H., Smith, K. D., Sato, S., Rodriguez, D. J., Holmes, M. A., Strong, R. K., Akira, S., & Aderem, A. (2004). Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, *432*(7019), 917-921. doi:10.1038/nature03104
- Flower, D. R., North, A. C., & Sansom, C. E. (2000). The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta*, *1482*(1-2), 9-24.
- Fukuoka, T., Nishimura, M., Imanaka, H., Taenaka, N., Yoshiya, I., & Takezawa, J. (1989). Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Crit Care Med*, *17*(11), 1104-1107.
- Goetz, D. H., Holmes, M. A., Borregaard, N., Bluhm, M. E., Raymond, K. N., & Strong, R. K. (2002). The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*, *10*(5), 1033-1043.
- Grenier, F. C., Ali, S., Syed, H., Workman, R., Martens, F., Liao, M., Wang, Y., & Wong, P. Y. (2010). Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: assay performance, specimen handling requirements and biological variability. *Clin Biochem*, *43*(6), 615-620. doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.12.008
- Gwira, J. A., Wei, F., Ishibe, S., Ueland, J. M., Barasch, J., & Cantley, L. G. (2005). Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem*, *280*(9), 7875-7882. doi:10.1074/jbc.M413192200
- Haase-Fielitz, A., Haase, M., & Devarajan, P. (2014). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem*, *51*(Pt 3), 335-351. doi:10.1177/0004563214521795
- Haase, M., Bellomo, R., Devarajan, P., Schlattmann, P., Haase-Fielitz, A., & Group, N. M.-a. I. (2009). Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, *54*(6), 1012-1024. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.020
- Hirsch, R., Dent, C., Pfiem, H., Allen, J., Beekman, R. H., 3rd, Ma, Q., Dastrala, S., Bennett, M., Mitsnefes, M., & Devarajan, P. (2007). NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*, *22*(12), 2089-2095. doi:10.1007/s00467-007-0601-4

- Hofmann, D., Klein, M., Wegscheider, K., & Sakka, S. G. (2005). [Extended hemodynamic monitoring using transpulmonary thermodilution Influence of various factors on the accuracy of the estimation of intrathoracic blood volume and extravascular lung water in critically ill patients]. *Anaesthetist*, *54*(4), 319-326. doi:10.1007/s00101-005-0809-2
- Hoke, T. S., Douglas, I. S., Klein, C. L., He, Z., Fang, W., Thurman, J. M., Tao, Y., Dursun, B., Voelkel, N. F., Edelstein, C. L., & Faubel, S. (2007). Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol*, *18*(1), 155-164. doi:10.1681/asn.2006050494
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *45*(6), 337-359. doi:10.1007/s00390-008-0894-y
- Huber, W., & Schmid, R. M. (2011). Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. *Internist (Berl)*, *52*(7), 823-832. doi:10.1007/s00108-010-2796-x
- Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Geisler, F., Eckel, F., Fritsch, R., Siveke, J., Henschel, B., & Schmid, R. M. (2008). Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med*, *36*(8), 2348-2354. doi:10.1097/CCM.0b013e3181809928
- Hvidberg, V., Jacobsen, C., Strong, R. K., Cowland, J. B., Moestrup, S. K., & Borregaard, N. (2005). The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett*, *579*(3), 773-777. doi:10.1016/j.febslet.2004.12.031
- Jozwiak, M., Silva, S., Persichini, R., Anguel, N., Osman, D., Richard, C., Teboul, J. L., & Monnet, X. (2013). Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, *41*(2), 472-480. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab377
- Kastrup, M., Braun, J., Kaffarnik, M., von Dossow-Hanfstingl, V., Ahlborn, R., Wernecke, K. D., & Spies, C. (2013). Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. *World J Surg*, *37*(4), 766-773. doi:10.1007/s00268-013-1926-8
- Katzenelson, R., Perel, A., Berkenstadt, H., Preisman, S., Kogan, S., Sternik, L., & Segal, E. (2004). Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med*, *32*(7), 1550-1554.
- Keatings, V. M., & Barnes, P. J. (1997). Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, *155*(2), 449-453. doi:10.1164/ajrccm.155.2.9032177
- Kift, R. L., Messenger, M. P., Wind, T. C., Hepburn, S., Wilson, M., Thompson, D., Smith, M. W., Sturgeon, C., Lewington, A. J., Selby, P. J., & Banks, R. E. (2013). A comparison

- of the analytical performance of five commercially available assays for neutrophil gelatinase-associated lipocalin using urine. *Ann Clin Biochem*, 50(Pt 3), 236-244. doi:10.1258/acb.2012.012117
- Kim, H., Hur, M., Cruz, D. N., Moon, H. W., & Yun, Y. M. (2013). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem*, 46(15), 1414-1418. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.05.069
- Kjeldsen, L., Johnsen, A. H., Sengelov, H., & Borregaard, N. (1993). Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*, 268(14), 10425-10432.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818-829.
- Ko, G. J., Rabb, H., & Hassoun, H. T. (2009). Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif*, 28(2), 75-83. doi:10.1159/000218087
- Kubben, F. J., Sier, C. F., Hawinkels, L. J., Tschesche, H., van Duijn, W., Zuidwijk, K., van der Reijden, J. J., Hanemaaijer, R., Griffioen, G., Lamers, C. B., & Verspaget, H. W. (2007). Clinical evidence for a protective role of lipocalin-2 against MMP-9 autodegradation and the impact for gastric cancer. *Eur J Cancer*, 43(12), 1869-1876. doi:10.1016/j.ejca.2007.05.013
- Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Neumann, A., Ali, A., Cheang, M., Kavinsky, C., & Parrillo, J. E. (2004). Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 32(3), 691-699.
- Lassnigg, A., Schmidlin, D., Mouhieddine, M., Bachmann, L. M., Druml, W., Bauer, P., & Hiesmayr, M. (2004). Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 15(6), 1597-1605.
- Lichtwarck-Aschoff, M., Zeravik, J., & Pfeiffer, U. J. (1992). Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 18(3), 142-147.
- Lipinski, M., Rydzewska-Rosolowska, A., Rydzewski, A., & Rydzewska, G. (2015). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of disease severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*, 44(3), 448-452. doi:10.1097/mpa.0000000000000282
- Mallat, J., Pepy, F., Lemyze, M., Barrailler, S., Gasan, G., Tronchon, L., & Thevenin, D. (2012). Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients. *J Crit Care*, 27(4), 376-383. doi:10.1016/j.jcrc.2012.03.009

- Malyszko, J., Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J. S., Pawlak, K., & Dobrzycki, S. (2008). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)*, *13*(2), 153-156. doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00899.x
- Marik, P. E., & Cavallazzi, R. (2013). Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*, *41*(7), 1774-1781. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a25fd
- Martensson, J., Bell, M., Oldner, A., Xu, S., Venge, P., & Martling, C. R. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med*, *36*(8), 1333-1340. doi:10.1007/s00134-010-1887-4
- Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., & Levin, A. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, *11*(2), R31. doi:10.1186/cc5713
- Melo, J., & Peters, J. I. (1999). Low systemic vascular resistance: differential diagnosis and outcome. *Crit Care*, *3*(3), 71-77. doi:10.1186/cc343
- Metnitz, P. G., Krenn, C. G., Steltzer, H., Lang, T., Ploder, J., Lenz, K., Le Gall, J. R., & Druml, W. (2002). Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*, *30*(9), 2051-2058. doi:10.1097/01.ccm.0000026732.62103.df
- Mishra, J. (2003). Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, *14*(10), 2534-2543. doi:10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6
- Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R., Mitsnefes, M. M., Ma, Q., Kelly, C., Ruff, S. M., Zahedi, K., Shao, M., Bean, J., Mori, K., Barasch, J., & Devarajan, P. (2005). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*, *365*(9466), 1231-1238. doi:10.1016/s0140-6736(05)74811-x
- Mishra, J., Ma, Q., Kelly, C., Mitsnefes, M., Mori, K., Barasch, J., & Devarajan, P. (2006). Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*, *21*(6), 856-863. doi:10.1007/s00467-006-0055-0
- Moniaux, N., Chakraborty, S., Yalniz, M., Gonzalez, J., Shostrom, V. K., Standop, J., Lele, S. M., Ouellette, M., Pour, P. M., Sasson, A. R., Brand, R. E., Hollingsworth, M. A., Jain, M., & Batra, S. K. (2008). Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*, *98*(9), 1540-1547. doi:10.1038/sj.bjc.6604329
- Monnet, X., Anguel, N., Osman, D., Hamzaoui, O., Richard, C., & Teboul, J. L. (2007). Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med*, *33*(3), 448-453. doi:10.1007/s00134-006-0498-6

- Moore, C. M., & Van Thiel, D. H. (2013). Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol*, 5(5), 251-263. doi:10.4254/wjh.v5.i5.251
- Mori, K., Lee, H. T., Rapoport, D., Drexler, I. R., Foster, K., Yang, J., Schmidt-Ott, K. M., Chen, X., Li, J. Y., Weiss, S., Mishra, J., Cheema, F. H., Markowitz, G., Suganami, T., Sawai, K., Mukoyama, M., Kunis, C., D'Agati, V., Devarajan, P., & Barasch, J. (2005). Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *Journal of Clinical Investigation*, 115(3), 610-621. doi:10.1172/jci200523056
- Nickolas, T. L., Forster, C. S., Sise, M. E., Barasch, N., Valle, D. S., Viltard, M., Buchen, C., Kupferman, S., Carnevali, M. L., Bennett, M., Mattei, S., Bovino, A., Argentiero, L., Magnano, A., Devarajan, P., Mori, K., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Allegri, L., & Barasch, J. (2012). NGAL (Lcn2) monomer is associated with tubulointerstitial damage in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 82(6), 718-722. doi:10.1038/ki.2012.195
- Nickolas, T. L., O'Rourke, M. J., Yang, J., Sise, M. E., Canetta, P. A., Barasch, N., Buchen, C., Khan, F., Mori, K., Giglio, J., Devarajan, P., & Barasch, J. (2008). Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*, 148(11), 810-819.
- Nickolas, T. L., Schmidt-Ott, K. M., Canetta, P., Forster, C., Singer, E., Sise, M., Elger, A., Maarouf, O., Sola-Del Valle, D. A., O'Rourke, M., Sherman, E., Lee, P., Geara, A., Imus, P., Guddati, A., Polland, A., Rahman, W., Elitok, S., Malik, N., Giglio, J., El-Sayegh, S., Devarajan, P., Hebbar, S., Saggi, S. J., Hahn, B., Kettritz, R., Luft, F. C., & Barasch, J. (2012). Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 59(3), 246-255. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.854
- Nielsen, B. S., Borregaard, N., Bundgaard, J. R., Timshel, S., Sehested, M., & Kjeldsen, L. (1996). Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 38(3), 414-420.
- Nishida, M., Kawakatsu, H., Okumura, Y., & Hamaoka, K. (2010). Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal diseases. *Pediatr Int*, 52(4), 563-568. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03067.x
- Nisula, S., Yang, R., Kaukonen, K. M., Vaara, S. T., Kuitunen, A., Tenhunen, J., Pettila, V., & Korhonen, A. M. (2014). The urine protein NGAL predicts renal replacement therapy, but not acute kidney injury or 90-day mortality in critically ill adult patients. *Anesth Analg*, 119(1), 95-102. doi:10.1213/ane.0000000000000243
- Oikonomou, K. A., Kapsoritakis, A. N., Theodoridou, C., Karangelis, D., Germenis, A., Stefanidis, I., & Potamianos, S. P. (2012). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. *J Gastroenterol*, 47(5), 519-530. doi:10.1007/s00535-011-0516-5

- Parikh, C. R., Coca, S. G., Thiessen-Philbrook, H., Shlipak, M. G., Koyner, J. L., Wang, Z., Edelstein, C. L., Devarajan, P., Patel, U. D., Zappitelli, M., Krawczeski, C. D., Passik, C. S., Swaminathan, M., & Garg, A. X. (2011). Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 22(9), 1748-1757. doi:10.1681/asn.2010121302
- Parikh, C. R., Devarajan, P., Zappitelli, M., Sint, K., Thiessen-Philbrook, H., Li, S., Kim, R. W., Koyner, J. L., Coca, S. G., Edelstein, C. L., Shlipak, M. G., Garg, A. X., & Krawczeski, C. D. (2011). Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 22(9), 1737-1747. doi:10.1681/asn.2010111163
- Parikh, C. R., Jani, A., Mishra, J., Ma, Q., Kelly, C., Barasch, J., Edelstein, C. L., & Devarajan, P. (2006). Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*, 6(7), 1639-1645. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01352.x
- Payen, D., Lukaszewicz, A. C., Legrand, M., Gayat, E., Faivre, V., Megarbane, B., Azoulay, E., Fieux, F., Charron, D., Loiseau, P., & Busson, M. (2012). A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One*, 7(6), e35838. doi:10.1371/journal.pone.0035838
- Petejova, N., & Martinek, A. (2013). Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 157(2), 105-113. doi:10.5507/bp.2013.048
- Poniatowski, B., Malyszko, J., Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J. S., & Dobrzycki, S. (2009). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res*, 32(2), 77-80. doi:10.1159/000208989
- Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H., & Perel, A. (2005). Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*, 95(6), 746-755. doi:10.1093/bja/aei262
- Prowle, J., Bagshaw, S. M., & Bellomo, R. (2012). Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care*, 18(6), 585-592. doi:10.1097/MCC.0b013e328358d480
- Reuter, D. A., & Goetz, A. E. (2005). Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthesist*, 54, 1135-1153.
- Ricci, Z., Cruz, D., & Ronco, C. (2008). The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*, 73(5), 538-546. doi:10.1038/sj.ki.5002743
- Rybi-Szuminska, A., Wasilewska, A., Litwin, M., Kulaga, Z., & Szuminski, M. (2013). Paediatric normative data for urine NGAL/creatinine ratio. *Acta Paediatr*, 102(6), e269-272. doi:10.1111/apa.12200

- Sakka, S. G., Bredle, D. L., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (1999). Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care, 14*(2), 78-83.
- Sakka, S. G., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (1999). Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med, 25*(8), 843-846.
- Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput, 26*(5), 347-353. doi:10.1007/s10877-012-9378-5
- Sakka, S. G., Ruhl, C. C., Pfeiffer, U. J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med, 26*(2), 180-187.
- Schmidt-Ott, K. M., Mori, K., Li, J. Y., Kalandadze, A., Cohen, D. J., Devarajan, P., & Barasch, J. (2007). Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol, 18*(2), 407-413. doi:10.1681/asn.2006080882
- Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Hollander, J. E., Birkhahn, R., Otero, R., Osborn, T. M., Moretti, E., Nguyen, H. B., Gunnerson, K., Milzman, D., Gaieski, D. F., Goyal, M., Cairns, C. B., Kupfer, K., Lee, S. W., & Rivers, E. P. (2010). The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med, 56*(1), 52-59.e51. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.02.010
- Sharman, J. E., Qasem, A. M., Hanekom, L., Gill, D. S., Lim, R., & Marwick, T. H. (2007). Radial pressure waveform dP/dt max is a poor indicator of left ventricular systolic function. *Eur J Clin Invest, 37*(4), 276-281. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01784.x
- Singer, E., Elger, A., Elitok, S., Kettritz, R., Nickolas, T. L., Barasch, J., Luft, F. C., & Schmidt-Ott, K. M. (2011). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int, 80*(4), 405-414. doi:10.1038/ki.2011.41
- Smith, E. R., Zurakowski, D., Saad, A., Scott, R. M., & Moses, M. A. (2008). Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy. *Clin Cancer Res, 14*(8), 2378-2386. doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-1253
- Soni, S. S., Cruz, D., Bobek, I., Chionh, C. Y., Nalesso, F., Lentini, P., de Cal, M., Corradi, V., Virzi, G., & Ronco, C. (2010). NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol, 42*(1), 141-150. doi:10.1007/s11255-009-9608-z
- Soni, S. S., Pophale, R., & Ronco, C. (2011). New biomarkers for acute renal injury. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 49*(8). doi:10.1515/cclm.2011.664
- Soni, S. S., Ronco, C., Katz, N., & Cruz, D. N. (2009). Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif, 28*(3), 165-174. doi:10.1159/000227785

- Stevens, L. A., & Levey, A. S. (2005). Measurement of kidney function. *Med Clin North Am*, 89(3), 457-473. doi:10.1016/j.mcna.2004.11.009
- Thadhani, R., Pascual, M., & Bonventre, J. V. (1996). Acute renal failure. *N Engl J Med*, 334(22), 1448-1460. doi:10.1056/nejm199605303342207
- Trachtman, H., Christen, E., Cnaan, A., Patrick, J., Mai, V., Mishra, J., Jain, A., Bullington, N., & Devarajan, P. (2006). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol*, 21(7), 989-994. doi:10.1007/s00467-006-0146-y
- Tran, D. D., Oe, P. L., de Fijter, C. W., van der Meulen, J., & Cuesta, M. A. (1993). Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors, and outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 8(10), 1079-1084.
- Uchino, S., Kellum, J. A., Bellomo, R., Doig, G. S., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., & Ronco, C. (2005). Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*, 294(7), 813-818. doi:10.1001/jama.294.7.813
- Umgelter, A., Wagner, K., Reindl, W., Nurtsch, N., Huber, W., & Schmid, R. M. (2008). Haemodynamic effects of plasma-expansion with hyperoncotic albumin in cirrhotic patients with renal failure: a prospective interventional study. *BMC Gastroenterol*, 8, 39. doi:10.1186/1471-230x-8-39
- van Deursen, V. M., Damman, K., Voors, A. A., van der Wal, M. H., Jaarsma, T., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2014). Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 7(1), 35-42. doi:10.1161/circheartfailure.113.000242
- Venkatesha, S., Hanai, J., Seth, P., Karumanchi, S. A., & Sukhatme, V. P. (2006). Lipocalin 2 antagonizes the proangiogenic action of ras in transformed cells. *Mol Cancer Res*, 4(11), 821-829. doi:10.1158/1541-7786.mcr-06-0110
- Verna, E. C., Brown, R. S., Farrand, E., Pichardo, E. M., Forster, C. S., Sola-Del Valle, D. A., Adkins, S. H., Sise, M. E., Oliver, J. A., Radhakrishnan, J., Barasch, J. M., & Nickolas, T. L. (2012). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 57(9), 2362-2370. doi:10.1007/s10620-012-2180-x
- Vincent, J. L., de Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., Sprung, C. L., Colardyn, F., & Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 26(11), 1793-1800.
- Vincent, J. L., Rhodes, A., Perel, A., Martin, G. S., Della Rocca, G., Vallet, B., Pinsky, M. R., Hofer, C. K., Teboul, J. L., de Boode, W. P., Scolletta, S., Vieillard-Baron, A., De Backer, D., Walley, K. R., Maggiorini, M., & Singer, M. (2011). Clinical review:

- Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care*, 15(4), 229. doi:10.1186/cc10291
- Wang, B., Chen, G., Zhang, J., Xue, J., Cao, Y., & Wu, Y. (2015). Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is Associated with Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Shock*, 44(3), 234-238. doi:10.1097/shk.0000000000000408
- Wasilewska, A., Zoch-Zwierz, W., Taranta-Janusz, K., & Michaluk-Skutnik, J. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol*, 25(5), 889-897. doi:10.1007/s00467-009-1397-1
- Wiesenack, C., Prasser, C., Keyl, C., & Röd̄ig, G. (2001). Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: Single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15(5), 584-588. doi:10.1053/jcan.2001.26536
- Yan, L., Borregaard, N., Kjeldsen, L., & Moses, M. A. (2001). The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem*, 276(40), 37258-37265. doi:10.1074/jbc.M106089200
- Yang, J., Goetz, D., Li, J. Y., Wang, W., Mori, K., Setlik, D., Du, T., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Strong, R., & Barasch, J. (2002). An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*, 10(5), 1045-1056.
- Ympa, Y. P., Sakr, Y., Reinhart, K., & Vincent, J. L. (2005). Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*, 118(8), 827-832. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.069
- Zappitelli, M., Washburn, K. K., Arikan, A. A., Loftis, L., Ma, Q., Devarajan, P., Parikh, C. R., & Goldstein, S. L. (2007). Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*, 11(4), R84. doi:10.1186/cc6089
- Zhang, X. P., Zhang, J., Ma, M. L., Cai, Y., Xu, R. J., Xie, Q., Jiang, X. G., & Ye, Q. (2010). Pathological changes at early stage of multiple organ injury in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 9(1), 83-87.

8 Danksagung

Mein Dank geht an alle, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung der vorliegenden Dissertation begleitet und unterstützt haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei:

Meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Huber für die Hilfe bei der Themenwahl, seine Betreuung, Anregungen und Geduld bei der Erstellung der Dissertation.

Das gesamte Stationsteam der Intensivstation 2/11 inklusive Ärzteschaft, Famulanten, PJ-lern und insbesondere das Pflorgeteam für die außergewöhnliche Hilfsbereitschaft, Freundlichkeit und Unterstützung bei der Datenerhebung.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, deren Daten die Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit bilden.

Die Mitarbeiter des Instituts für Statistik und Epidemiologie der TUM sowie Herrn Matthias Speidel für die wertvolle Beratung bei der statistischen Datenauswertung.

Meine Frau Jonka Rauch für den Rückhalt und Beistand während der Erstellung der Dissertation sowie ihre wichtigen Korrekturanregungen.

Und natürlich meine Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin überhaupt erst ermöglicht haben.