

Aus der Klinik für Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Renale Haemodynamik und Funktion unter normothermer  
aortokoronarer Bypass-Operation bei Hochrisikopatienten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Wolfgang Heldwein  
aus Wasserburg am Inn

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. St. Morgera

2. Prof. Dr. med. M. Zeier

3. Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Hetzer

Datum der Promotion: 23.10.2008

**Meiner Familie in Dankbarkeit**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1. Das akute Nierenversagen in der Herzchirurgie .....	7
1.2. Pathophysiologie des akuten Nierenversagens .....	8
1.2.1. Prärenales Nierenversagen .....	8
1.2.2. Intrarenales Nierenversagen .....	9
1.2.3. Postrenales Nierenversagen .....	12
1.3. Einflußfaktoren auf die Nierenfunktion .....	12
1.3.1. Sympathisches System als Einflußfaktor auf die Nierenfunktion .....	12
1.3.2. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System als Einflußfaktor auf die Nierenfunktion..	14
1.3.3. Extrakorporaler Kreislauf als Einflußfaktor auf die Nierenfunktion .....	15
1.4. Präoperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens ...	16
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>17</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
3.1. Patientenauswahl .....	18
3.2. Anästhesie .....	18
3.3. Kardiotechnik .....	19
3.4. Meßparameter .....	20
3.4.1. Klinische Chemie .....	20
3.4.2. Nierenfunktionsparameter .....	21
3.4.2.1. Glomeruläre Filtrationsrate .....	21
3.4.2.2. Renaler Plasmafluß .....	22
3.4.2.3. Protein und Enzyme im Urin .....	23
3.4.2.4. Diurese .....	24
3.4.2.5. Fraktionierte Harnstoffexkretion .....	24
3.4.2.6. Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio .....	25
3.4.2.7. Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio .....	25
3.4.3. Endokrinologische Parameter .....	25
3.4.3.1. Aktives Renin und Aldosteron im Plasma .....	26
3.4.3.2. Noradrenalin und Adrenalin im Plasma .....	26
3.5. Statistik .....	27

<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
4.1. Inzidenz des akuten Nierenversagens.....	28
4.1.1. Definiert durch 50% Anstieg des Plasmakreatinins ab Aufnahme ins Krankenhaus .....	28
4.1.2. Definiert durch 100% Anstieg des Plasmakreatinins ab Aufnahme ins Krankenhaus .....	29
4.2. Betrachtungen hinsichtlich der Risikogruppen.....	30
4.2.1. Klinische Chemie .....	30
4.2.1.1. Plasmaparameter .....	30
4.2.1.2. Urinparameter.....	36
4.2.2. Nierenfunktionsparameter .....	39
4.2.2.1. Glomeruläre Filtrationsrate .....	39
4.2.2.2. Renaler Plasmafluß .....	40
4.2.2.3. Protein und Enzyme im Urin .....	41
4.2.2.4. Diurese .....	45
4.2.2.5. Fraktionierte Harnstoffexkretion.....	46
4.2.2.6. Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio.....	47
4.2.2.7. Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio.....	48
4.2.3. Endokrinologische Parameter.....	49
4.2.3.1. Aktives Renin und Aldosteron im Plasma .....	49
4.2.3.2. Noradrenalin und Adrenalin im Plasma .....	51
4.3. Einfluß der Dauermedikation auf gemessene Parameter .....	52
4.3.1. Einfluß der Betablocker auf gemessenes Noradrenalin und Adrenalin.....	53
4.3.2. Einfluß der ACE-Hemmer auf gemessene endokrinologische Parameter .....	54
4.3.3. Einfluß der Schleifendiuretika auf gemessenes Renin, Aldosteron, Diurese, Kreatinin und Kreatininclearance .....	55
4.4. Einfluß der intraoperativ verabreichten Medikation auf gemessene Parameter.....	56
4.4.1. Einfluß von Furosemid nach intraoperativer Gabe auf Diurese, Kreatininclearance und endokrinologische Parameter .....	57
4.4.2. Einfluß von Noradrenalin nach intraoperativer Gabe auf gemessenes Noradrenalin und Adrenalin .....	58

<b>5. Diskussion .....</b>	<b>59</b>
5.1. Inzidenz des akuten Nierenversagens in dieser Studiengruppe .....	59
5.2. Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter .....	60
5.2.1. Natrium im Plasma und Plasmaosmolalität .....	60
5.2.2. Kalium und freies Hämoglobin im Plasma .....	61
5.2.3. Urinosmolalität sowie Natrium, Harnstoff und Kalium im Urin.....	62
5.3. Veränderungen der Nierenfunktionsparameter.....	63
5.3.1. Harnstoff und Kreatinin im Plasma .....	63
5.3.2. Glomeruläre Filtrationsrate .....	65
5.3.3. Renaler Plasmafluß .....	67
5.3.4. Diurese .....	69
5.3.5. Protein und Enzyme im Urin .....	71
5.3.6. Fraktionierte Harnstoffexkretion, Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio, Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio .....	73
5.4. Veränderungen der endokrinologischen Parameter .....	74
5.4.1. Aktives Renin und Aldosteron im Plasma .....	74
5.4.2. Noradrenalin und Adrenalin im Plasma .....	75
5.5. Medikamenteneinfluß .....	75
5.5.1. Einfluß der Dauermedikation .....	75
5.5.2. Einfluß intraoperativ verabreichter Medikamente .....	76
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>87</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>88</b>
<b>11. Erklärung an Eides Statt .....</b>	<b>89</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Das akute Nierenversagen in der Herzchirurgie

Das akute Nierenversagen (ANV) nach herzchirurgischen Eingriffen ist trotz Fortschritten der chirurgischen Techniken und der perioperativen Versorgung noch immer eine häufige Komplikation.

Die Inzidenz hierbei variiert von einem je nach Klinik, zum anderen ist sie auch von der zugrunde liegenden Definition des akuten Nierenversagens abhängig. Bislang gibt es hierfür keine einheitliche Übereinkunft. Alle unterschiedlichen Auslegungen beinhalten jedoch folgende allgemeine Definition:

Akute, innerhalb von Stunden bis Tagen auftretende Verschlechterung der Nierenfunktion mit obligatem Anstieg der Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) und fakultativer Einschränkung der Diurese (oligo-anurisch, normurisch, polyurisch).

Zukünftig wird wahrscheinlich die auf der Consensus Conference von der **Acute Dialysis Quality Initiative** vorgeschlagene Unterteilung in „erhöhtes Risiko“, „Nierenschädigung“ und „Nierenversagen“ - abhängig von der Erhöhung des Serumkreatinins - Einzug halten. Um jedoch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit vorangegangenen Arbeiten vergleichen zu können, wurde erstere Definition zugrunde gelegt.

Auch wenn zur Beurteilung der Nierenfunktion die glomeruläre Filtrationsrate sicherlich die exaktere Methode darstellt, so wird im klinischen Alltag dennoch zumeist orientierend das Plasmakreatinin als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion herangezogen und anhand dessen die Gefahr eines drohenden Nierenversagens abgeschätzt. Die Grenze zum akuten Nierenversagen wird jedoch unterschiedlich gezogen. So wird teilweise erst ab einem Schwellenwert von akutem Nierenversagen gesprochen [1], andere Autoren legen wiederum einen Anstieg des Plasmakreatinins um entweder 25%, 50% oder 100% des Ausgangswertes zugrunde [2-5]. Vielfach wird von akutem Nierenversagen erst bei Dialysepflicht gesprochen - wobei die Indikation zur Dialysetherapie abermals unterschiedlich gestellt wird -, bei nicht-dialysepflichtigem Nierenversagen wird dann von renaler Dysfunktion gesprochen [6-9].

Wegen der verschiedenen zugrunde gelegten Definitionen des akuten Nierenversagens finden sich in der Literatur Angaben der Inzidenz von 1,1% bis hin zu 40% für herzchi-

urgische Patienten, für das dialysepflichtige Nierenversagen hingegen werden relativ einheitlich Inzidenzen von 1-5% angegeben [2, 8-12].

Noch immer ist das akute Nierenversagen ein bedrohliches Problem, das zum einen mit verlängerten Intensivaufenthalten, längerer Krankenhausverweildauer, eingeschränkter Lebensqualität und mit deutlichen Mehrkosten für das Gesundheitssystem einhergeht, allem voran aber die Mortalität deutlich erhöht. Auch wenn früher noch das dialysepflichtige Nierenversagen in bis zu 89% der Fälle tödlich endete und sich mittlerweile bedeutende Fortschritte in der Intensivmedizin und der Dialysetechnik eingestellt haben, so ist es dennoch bis heute ein ernstzunehmendes Problem, das noch immer mit einer Mortalität von bis zu 62% behaftet ist [1, 5, 8-10, 12-14]. Selbst das nicht-dialysepflichtige Nierenversagen zeigt eine deutlich höhere Mortalitätsrate von 9-19%, verglichen mit einer Gesamtmortalität aller Patienten ohne renale Komplikationen von 0,9% bis zu 4,3% [1, 5, 8, 10, 13, 15]. Zudem konnte gezeigt werden, daß das akute Nierenversagen insgesamt als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen gewertet werden muß, d.h. daß selbst nach Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und anderer postoperativer Komplikationen das Risiko an akutem Nierenversagen zu versterben mit einer Odds Ratio von 7,9 behaftet ist. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens mit weiteren postoperativen Komplikationen hingegen ist mit einem 27-fachen Anstieg der Mortalität verbunden [10].

Diese Zahlen belegen die Notwendigkeit, mehr über die Ätiologie des akuten Nierenversagens zu erfahren, um neue Therapieansätze zu gewinnen und so möglicherweise schon seine Entstehung unterbinden zu können.

### **1.2. Pathophysiologie des akuten Nierenversagens**

Das akute Nierenversagen kann durch Störungen auf drei Ebenen entstehen: prärenal, intrarenal und postrenal.

#### **1.2.1. Prärenales Nierenversagen**

Mit knapp 60% stellt dies die häufigste Form des akuten Nierenversagens dar. Ausgelöst werden kann es durch renale Minderperfusion, welche zu einem Rückgang der

glomerulären Filtrationsrate führt. Häufigste Ursachen des prärenalen Nierenversagens sind:

- Volumendepletion (z.B. Flüssigkeitsverluste, Blutung)
- Systemische Vasodilatation (z.B. Sepsis, Anaphylaxie)
- Vermindertes Herzzeitvolumen (z.B. Linksherzinsuffizienz, mechanische Beatmung)
- Renale Vasokonstriktion (z.B. Sepsis, Hyperkalzämie, Noradrenalin)
- Medikamentöse Beeinflussung der renalen Autoregulation (z.B. ACE-Hemmer, Nicht-steroidale Anti-Rheumatika)

Um den glomerulären Kapillardruck und damit den glomerulären Filtrationsdruck auf einem ausreichenden, konstanten Niveau zu halten, besitzt die Niere Regulationsmechanismen, Blutdruckschwankungen auszugleichen.

Bei abfallendem Blutdruck in den afferenten Arteriolen wird das Renin-Angiotensin-System aktiviert, um einem Abfallen des renalen Blutflusses entgegenzuwirken. Angiotensin II bewirkt an den efferenten Arteriolen eine Vasokonstriktion, wodurch der efferente Arteriolen- und der glomeruläre Kapillardruck noch auf normalem Niveau gehalten werden kann.

Zusätzlich wird über einen myogenen Reflex der afferente Arteriolenwiderstand gesenkt, um einen Anstieg des glomerulären Kapillardrucks zu erreichen. Die normale Höhe der glomerulären Filtration kann nur gewährleistet werden, solange die Wirkung von Angiotensin II erhalten bleibt.

Bei Wiederherstellung der renalen Durchblutung sind diese Veränderungen meist voll reversibel. Fällt der Blutdruck jedoch noch weiter ab, versagen diese beiden Regulationsmechanismen und glomerulärer Kapillardruck und Plasmafluß sinken, wodurch die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt. Die dadurch eingeschränkte Nierenfunktion und -perfusion kann schließlich in ein ischämisches, intrarenales Nierenversagen übergehen.

### **1.2.2. Intrarenales Nierenversagen**

In ca. 35% der Fälle von akutem Nierenversagen liegt eine intrarenale Genese vor. Häufigste Ursachen des intrarenalen Nierenversagens sind:

- Akute tubuläre Nekrose (z.B. Ischämie, Medikamente, endogene Toxine)
- Erkrankungen der großen Gefäße (z.B. Embolien, Thrombosen)

## Einleitung

- Glomeruläre Erkrankungen und Veränderungen der kleinen Gefäße (z.B. Akute Glomerulonephritis, Vaskulitiden, Koagulopathien)
- Akute tubulointerstitielle Erkrankungen (z.B. infektiöse Nephritis, medikamentös-toxische Nephritis)

Die akute tubuläre Nekrose ist in etwa 90% der Fälle Ursache des intrarenalen Nierenversagens. Charakterisiert ist sie durch einen massiven Rückgang der glomerulären Filtrationsrate bei unverhältnismäßig geringer Beeinträchtigung der Nierendurchblutung. Als Mechanismen dieser Reduktion werden diskutiert:

- a) Vaskuläre und glomeruläre Effekte
- b) Tubuläre Obstruktion und „Backleak“ des Glomerulumfiltrats
- c) Tubuloglomerulärer Feedback (TGF)
- d) Tubuläre Zellschädigung
- e) Entzündungsprozesse

ad a) Vaskuläre und glomeruläre Effekte:

Verschiedene Mediatoren wie Endothelin-1, Adenosin und Angiotensin II führen zu einer intrarenalen Vasokonstriktion. Ferner beobachtet man eine Kontraktion des Mesangiums mit einer daraus resultierenden Verminderung der Filtrationsfläche im Glomerulum. Als dabei beteiligte Mediatoren gelten Platelet activating factor (PAF), Thromboxan A<sub>2</sub> und Angiotensin II. Schließlich führt der Verlust der Autoregulation zu einer zusätzlichen Empfindlichkeit der Niere gegenüber Blutdruckschwankungen.

ad b) Tubuläre Obstruktion und „Backleak“ des Glomerulumfiltrats:

Für den distalen Tubulus wird eine Obstruktion durch Ausbildung von Zylindern diskutiert, die aus einer Matrix von Tamm-Horsfall-Proteinen bestehen. Diese Glykoproteine werden im distalen Tubulus und in der Henle-Schleife gebildet und über die Nieren ausgeschieden.

Hypoxie oder toxische Zellschädigung im Bereich des proximalen Tubulus führt zum Verlust der Polarität der Tubuluszelle, wodurch die normalen Transport- und Stoffwechselforgänge gestört werden. Dies kann zum Zelltod und zum Ablösen der Tubuluszellen von der Basalmembran führen. Mitlosgelöste  $\beta$ 1-Integrine und Arginin-Glycin-Asparagin-Tripeptid-Sequenzen (RGD-Moleküle) können sich nun mit den Tubuluszellen verbinden und das Tubuluslumen verlegen. Durch die Lumenobstruktion kann in

der Folge ein „Zurückströmen“ (Backleak) des von proximal kommenden Filtrats auftreten.

ad c) Tubuloglomerulärer Feedback (TGF):

Als Tubuloglomerulären Feedback bezeichnet man einen Mechanismus, mit dem die Filtration eines einzelnen Nephrons reguliert wird. Die Zunahme des Natrium-Chlorid-Gehaltes im frühen distalen Tubulus bewirkt über eine Sensorfunktion der macula densa eine Vasokonstriktion in den Arteriolen. Die Vasokonstriktion wird durch das Mesangium ausgelöst und führt zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate desselben Nephrons.

Ein ursprünglich physiologischer Schutzmechanismus, der das Nephron vor Hyperfiltration schützen soll, wird bei akutem Nierenversagen „fälschlicherweise“ in Gang gesetzt. Durch die eingeschränkte tubuläre Rückresorption von Natrium-Chlorid wird die macula densa aktiviert, die glomeruläre Filtrationsrate weiter zu drosseln.

ad d) Tubuläre Zellschädigung:

Aufgrund der speziellen Architektur der Niere existieren Areale wie das innere Nierenmark, die besonders stoffwechselintensiv sind. Die weit von den vasa recta entfernten Abschnitte wie die Henle'sche Schleife und das S3-Segment des proximalen Tubulus werden bei grenzwertiger Sauerstoffversorgung zuerst geschädigt. Die Hypoxie kann zur Gewebnekrose führen. So kann ein morphologisch gemischtes Bild von lokal abgestorbenen neben annähernd unversehrten Arealen entstehen.

Neben Hypoxie verstärken Sauerstoffradikale und Lipidperoxydation die tubuläre Zellschädigung.

ad e) Entzündungsprozesse:

Entzündungsmediatoren sind vor allem Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob die Zytokine direkt schädigend auf das renale Gefäßbett bzw. die Glomerula wirken, oder ob durch filtrierte Zytokine eine Entzündung im Tubulussystem ausgelöst wird. Ins Interstitium ausgeschüttete Zytokine wirken chemotaktisch auf Entzündungszellen und rufen so eine interstitielle Entzündung hervor mit Leukozyteninfiltrationen, wie sie auch bei Ischämie/Reperfusion beobachtet werden.

### **1.2.3. Postrenales Nierenversagen**

Nur in etwa 5% der Fälle liegt als Ursache des akuten postrenalen Nierenversagens ein Abflußhindernis (z.B. Obstruktion durch entzündliche oder neoplastische Tumoren, Urolithiasis, neurogene Störungen) vor [16].

Diese Form des akuten Nierenversagens sei mehr der Vollständigkeit halber erwähnt. Sofern ein postrenales Nierenversagen vorliegt, bestand die Ursache zumeist schon vor einem operativen Eingriff. Aus diesem Grunde ist das postrenale Nierenversagen nach herzchirurgischen Eingriffen von untergeordneter Bedeutung.

### **1.3. Einflußfaktoren auf die Nierenfunktion**

Mittlerweile sind unzählige Einflußfaktoren auf die Nierenfunktion bekannt, wie Stickstoffmonoxid, Renin, Angiotensin, Aldosteron, Adenosin, Thromboxan, extrakorporale Zirkulation, Diuretika, Inotropika, Kontrastmittel und Gefäßstatus, um nur einige zu nennen. Der Einfluß dieser Faktoren als allein wirkendes Agens ist oft noch unzureichend untersucht und im Zusammenspiel mit weiteren Agenzien vielfach noch gänzlich unerforscht. Im folgenden wird nur auf jene Einflußfaktoren näher eingegangen, die als Bestandteil der vorliegenden Studie näher untersucht wurden.

#### **1.3.1. Sympathisches System als Einflußfaktor auf die Nierenfunktion**

Katecholamine wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, die vom sympathischen Nervensystem und aus dem Nebennierenmark freigesetzt werden, spielen durch ihren Einfluß auf Herz-Kreislauf- und Gefäßsystem eine auch zentrale Rolle in Bezug auf die Nierenfunktion. Ihre Wirkung entfalten sie an den alpha-, beta- und Dopaminrezeptoren mit teilweise gegensätzlichen Effekten. Periphere Haupteffekte am jeweiligen Rezeptor sind:

## Einleitung

Rezeptortyp	Wirkung
alpha-1:	Vasokonstriktion bei vorrangiger Lokalisation in den Gefäßmuskulzellen; über Rezeptoren im Herzen Zunahme der Kontraktionsdauer ohne Beeinträchtigung der Chronotropie
alpha-2:	Vasodilatation, Motilitäts- und Tonusabnahme im Magen-Darm-Trakt, Tonuszunahme des Ureters
beta-1:	Inotropie-, Dromotropie- und Chronotropiezunahme mit minimaler Vasokonstriktion bei vorrangiger Lokalisation im Herzen; Reninfreisetzung in der Niere
beta-2:	Vasodilatation durch Tonusminderung der glatten Muskulatur
Dopamin:	Vasodilatation bei vorrangiger Lokalisation im renalen, mesenterischen, koronaren und cerebralen Gefäßbett

**Tabelle 1**

Ausschlaggebend für die klinische Wirkung o.g. Katecholamine ist zum einen die Affinität zum jeweiligen Rezeptortyp und zum anderen die Dosierung, in der die entsprechende Substanz verabreicht wird. So ist in niedriger Dosierung von Dopamin der Haupteffekt dopaminrezeptorvermittelt, wohingegen in hoher Dosierung alpha-1- und beta-1- vermittelte Effekte bestimmend sind:

	alpha-1	beta-1	beta-2	dopaminerg	vorherrschender klinischer Effekt
Noradrenalin	+++	++	0	0	SVR ↑↑, HI ↔/↓
Adrenalin	+++	+++	++	0	SVR ↑↑, HI ↔/↓
Dopamin					
[µg/kg/min]					
0,5 bis 2,0	0	+	0	++	SVR, HI ↑
5,0 bis 10,0	+	++	0	++	HI ↑
10,0 bis 20,0	++	++	0	++	SVR ↑↑

+++ sehr starker Effekt, ++ mittlerer Effekt, + schwacher Effekt, 0 kein Effekt, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, HI: Herzindex

**Tabelle 2**

Katecholamine üben einen direkten Einfluß auf die Niere über die adrenerge Innervation der Nierengefäße, des proximalen Tubulus, der Henle-Schleife und des distalen Tubu-

lus aus [17, 18]. Verstärkte sympathische Aktivität erhöht die Natriumrückresorption, wobei noch unklar ist, ob dies über einen direkten, alpha-1-Rezeptor vermittelten Stimulus für den Natrium-Transporter im proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife geschieht oder über beta-1-vermittelte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

### **1.3.2. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System als Einflußfaktor auf die Nierenfunktion**

Das eben angesprochene Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird zwar hauptsächlich über Steuermechanismen in der Niere aktiviert und entfaltet auch dort einen Großteil seiner Wirkung. Es beeinflusst aber auch erheblich das gesamte Herz-Kreislauf-System.

Renin ist ein in spezialisierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates der afferenten Arteriolen synthetisiertes Enzym, welches in sekretorischen Granula gespeichert wird und bei Bedarf freigesetzt werden kann. Stimulus zur Reninfreisetzung kann von drei Stationen ausgehen:

1. von Druck- oder Dehnungsrezeptoren in der Gefäßwand der afferenten Arteriole, stimuliert durch Hypoperfusion,
2. von kardialen oder arteriellen Barorezeptoren, die die sympathische Aktivität steuern und so eine beta-1-vermittelte Reninsekretion bewirken,
3. von Zellen der macula densa im frühen distalen Tubulus, stimuliert durch einen Rückgang der Natrium-Chlorid-Konzentration.

Nach der Reninfreisetzung wird eine Kaskade ausgelöst, bei der zunächst vom in der Leber gebildeten Angiotensinogen ( $\alpha_2$ -Globulin) das Decapeptid Angiotensin I abgespalten wird.

Als zweiter Schritt wird durch das Angiotensin convertierende Enzym (ACE) Angiotensin I in das Octapeptid Angiotensin II umgewandelt. Hohe Konzentrationen von ACE finden sich in der Lunge, im Gefäßendothel und in der Niere. Die bis zu 1000-fach höhere Konzentrationen von Angiotensin II in den peritubulären Kapillaren und im proximalen Tubulus gegenüber der systemischen Zirkulation stützen die These, daß hier ein lokaler Autoregulationsmechanismus mitbesteht. Dieser kann selbst durch kleinste Mengen Renin ausgelöst werden, was jedoch im Normalfall keine systemische vasokonstriktorische Wirkung entfalten kann.

Angiotensin II bewirkt eine starke Vasokonstriktion an arteriellen Gefäßen - abgeschwächt auch an den Venen - sowie eine Aktivierung des zentralen und peripheren sympathischen Systems mit dem Ergebnis einer Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes und somit des arteriellen Blutdrucks. In der Niere ist das Ausmaß der Vasokonstriktion unterschiedlich ausgeprägt: Bedingt durch den geringeren Durchmesser der efferenten Arteriole steigt der Gefäßwiderstand um das Dreifache gegenüber der afferenten Arteriole. Dadurch sinkt einerseits der renale Blutfluß (efferente Vasokonstriktion), andererseits steigt der Filtrationsdruck, wodurch die glomeruläre Filtrationsrate aufrechterhalten werden kann. Erst bei sehr hohen Angiotensin-II-Konzentrationen wird die glomeruläre Filtrationsrate durch Mesangiumkonstriktion - und damit durch Rückgang der Filtrationsfläche - eingeschränkt. Des Weiteren wird durch Angiotensin II oder auch durch Erhöhung des Plasmakaliums als letzter Schritt die Sekretion von Aldosteron aus der Nebennierenrinde stimuliert.

Aldosteron seinerseits steigert die tubuläre Rückresorption von Natrium ( $\text{Na}^+$ ) und damit auch passiv von Wasser sowie die Sekretion von Kalium ( $\text{K}^+$ ) und Wasserstoffionen/Protonen ( $\text{H}^+$ ). Zugleich wird durch Aldosteron die Erregbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf konstriktorische Reize erhöht, wodurch die blutdrucksteigernde Wirkung des Angiotensin II unterstützt wird.

Die maximale Wirkung des Renin-Angiotensin-Mechanismus wird innerhalb von 20 Minuten erreicht. Aldosteron hingegen initiiert ähnlich den Steroidhormonen erst eine Kaskade, an deren Ende die Synthese von Natriumkanal-regulierenden Proteinen steht. So entfaltet Aldosteron seine Wirkung nach einer Latenz von etwa 90 Minuten und erreicht sein Wirkmaximum erst nach Tagen.

### **1.3.3. Extrakorporaler Kreislauf als Einflußfaktor auf die Nierenfunktion**

Von einigen Autoren wird der Herz-Lungen-Maschine kein oder nur geringer Einfluß auf die Nierenfunktion zugeschrieben [19, 20]. Die hohe Inzidenz des akuten Nierenversagens unter herzchirurgischen Patienten macht jedoch den Einfluß der Herz-Lungen-Maschine auf die Nierenfunktion sehr wahrscheinlich. Diese Annahme wird durch die vielfach dokumentierten intraoperativen Risikofaktoren wie Perfusionsdruck, Flußrate, Aortenklemmzeit und Bypassdauer gestützt [8, 9, 21-25].

Dadurch, daß in den verschiedenen Studien für jene Parameter wie Perfusionsdruck und Flußrate, die innerhalb bestimmter Grenzen frei festgesetzt werden können, keine

einheitlichen Werte favorisiert wurden, läßt sich der alleinige Einfluß der extrakorporalen Zirkulation schwer bewerten. Übereinstimmend wurde jedoch beobachtet, daß - als nicht beeinflussbarer Faktor - durch die Herz-Lungen-Maschine eine allgemeine Entzündungsreaktion hervorgerufen wird, welche die Nierenfunktion und auch andere Organsysteme affektieren kann [26-29].

### **1.4. Präoperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens**

In den vergangenen Jahren sind eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt worden, die sich mit der Evaluierung von präoperativen Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach kardiochirurgischen Eingriffen beschäftigten. Folgende Risikofaktoren konnten benannt werden [1, 4-6, 8, 12, 20, 22, 30, 31]:

Hohes Alter

Diabetes mellitus

Herzinsuffizienz

Vorbestehende Nierenerkrankung (eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (GFR))

Kardiomegalie

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Hauptstammstenose > 70% der linken Koronararterie

Cerebrale Gefäßerkrankung

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Operationsdauer

Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine

Aortenklammzeit

## 2. Fragestellung

In der Literatur werden vor allem vier Risikofaktoren diskutiert, die mit einer außerordentlichen Erhöhung des relativen Risikos für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens einhergehen [1, 4, 5, 8, 12, 20, 30]:

- Hohes Alter (Relatives Risiko von 1,6 für 70-79-jährige, von 3,5 für 80-95-jährige)
- Diabetes mellitus Typ I (Relatives Risiko 1,8)
- Kongestive Herzinsuffizienz (Relatives Risiko 1,8)
- Präoperatives Serumkreatinin zwischen 1,4 und 2,0 mg/dl (Relatives Risiko 2,3)

Da bei Patientengruppen mit oben genannten Risikofaktoren eine Nierenfunktionseinschränkung häufiger auftritt, muß davon ausgegangen werden, daß Anzeichen einer Nierenfunktionsänderung bei ihnen auch deutlicher zum Ausdruck kommen.

Es wurden daher für diese Studie Patienten ausgewählt, die sich entweder ohne weitere Begleiterkrankungen der Risikogruppe Hohes Alter bzw. Insulinpflichtiger Diabetes mellitus eindeutig zuordnen ließen oder keine der o.g. Risikofaktoren aufwiesen und so als Kontrollgruppe dienten.

Besonderes Interesse galt der Nierenfunktion am Operationstag, insbesondere während der Phase des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine. Es wurden dafür mehrere Blut- und Urinparameter untersucht hinsichtlich der Fragestellung:

1. Zeigen sich Unterschiede in der Nierenfunktion zwischen den einzelnen Risikogruppen?
2. Wird durch unterschiedliche endokrine Aktivität hinsichtlich der Hormone Adrenalin, Noradrenalin, Renin und Aldosteron die Entwicklung eines akuten Nierenversagens begünstigt?



kose wurde durch Inhalationsnarkosemittel (Sevofluran bzw. Isofluran) sowie durch kontinuierliche Gabe von Fentanyl (5-15 µg/kg/h) und weitere Midazolamgaben aufrechterhalten.

Kontrolliert beatmet wurde mit einem Cato-Ventilator (Dräger Medical AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland), bzw. einem Aestiva-Ventilator (Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg, Deutschland). Stabile Kreislaufverhältnisse wurden mit Hilfe von Dopamin und Nitroprussidnatrium, bei stärkeren Blutdruckabfällen auch mit Noradrenalin oder Adrenalin erreicht. Vor Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine wurde die Gerinnung durch Heparin (400 IE/kg) auf eine aktivierte Gerinnungszeit von länger als 480 Sekunden gesenkt, welches nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschine wieder mittels Protamin antagonisiert wurde.

### 3.3. Kardiotechnik

Zum Einsatz kamen drei unterschiedlich bestückte Herz-Lungen-Maschinen:

Die Basis bestand aus einem Perfusionssystem HL 20 (Jostra, Hirrlingen, Deutschland) mit einer nonpulsatilen Zentrifugalpumpe RotaFlow (Jostra, Hirrlingen, Deutschland). Komplettiert wurde die Herz-Lungen-Maschine entweder mit einem Oxygenator Quadrox (Jostra, Hirrlingen, Deutschland) kombiniert mit einem arteriellen Filter Quart (Jostra, Hirrlingen, Deutschland) oder mit einem Oxygenator Hilite (Medos, Stolberg, Deutschland) bzw. Capiox SX 25 (Terumo, Eschborn, Deutschland) kombiniert mit einem arteriellen Filter D 734 (Dideco, Modena, Italien).

Die Füllung (Priming) des Schlauchsystems der Herz-Lungen-Maschine war zusammengesetzt aus 500 ml Haes 10% (Fresenius AG, Bad Homburg v.d.H., Deutschland), 500 ml Elektrolyt-Infusionslösung 153 Berlin-Chemie (Berlin-Chemie AG, Berlin, Deutschland), 2 ml/kg Thomaemannit 20% (DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland), 8.000 IE Heparin und 50.000 KIE/kg Trasyolol® (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland).

Nach der Narkoseeinleitung wurde der Thorax eröffnet und das Herz freipräpariert. Anschließend wurden die Vena Cava und die Aorta kanüliert und die Herz-Lungen-Maschine konnte gestartet werden. Der Bypass erfolgte unter annähernd normothermen Verhältnissen (tiefste gemessene Temperatur 36,1 °C). Mit einer Pumpenflußrate von 2,5 lpm/m<sup>2</sup> Körperoberfläche wurden Drücke zwischen 55 und 85 mmHg

angestrebt, die gegebenenfalls mit Noradrenalin bzw. Halothan auf diesem Niveau gehalten wurden. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck wurde auf Werten zwischen 35 - 45 mmHg gehalten.

Während des kardiopulmonalen Bypasses wurden zusätzlich arterielle und venöse Sauerstoffsättigung und der Hämatokrit überwacht, wobei während der Operation Hämatokritwerte größer 25% angestrebt wurden.

Nach Abklemmen der Aorta konnte die Kardioplegie - ein künstlich herbeigeführter reversibler Herzstillstand - eingeleitet werden. Zur Kardioplegie wurde warme Plegielösung nach Calafiore [32] verwendet. Durch den herbeigeführten Herzstillstand konnten nun die aortokoronaren Bypässe vernäht bzw. die Herzklappen operiert werden. Nach durchgeführter Korrektur wurde die Aorta wieder freigegeben, das Herz wieder perfundiert. Traten keine Komplikationen auf, konnte der Patient zügig von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden.

### **3.4. Meßparameter**

Im Verlauf der Studie wurden zu mehreren Zeitpunkten Blut- und Urinproben gewonnen und entweder sofort analysiert oder zur späteren Probenbearbeitung bei minus 80°C gelagert.

#### **3.4.1. Klinische Chemie**

Im einzelnen wurden bestimmt:

aus dem Plasma: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Osmolalität und freies Hämoglobin

aus dem Urin: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Osmolalität, Albumin, Protein, alpha1-Mikroglobulin (a1-mGlob) und N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase (b-NAG)

Alle Laborwerte wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité mit den dort üblichen Standardmethoden gemessen:

Laborparameter	Methode
Natrium im Urin	Flammenphotometrie
Natrium im Plasma	Indirekte ionenselektive Elektrode
Kalium im Urin	Flammenphotometrie
Kalium im Plasma	Indirekte ionenselektive Elektrode
Kreatinin im Urin	Photometrie (Jaffé-Reaktion ohne Enteiweißung)
Kreatinin im Plasma	Jaffé-Reaktion
Harnstoff im Urin	Photometrie (Urease/GLDH)
Harnstoff im Plasma	Photometrie (Urease/GLDH)
Osmolalität Plasma	Osmometrie (Gefrierpunktserniedrigung)
Osmolalität Urin	Osmometrie (Gefrierpunktserniedrigung)
Freies Hämoglobin im Plasma	Photometrie
Albumin im Urin	Immunturbidimetrie
Protein im Urin	Photometrie (Pyrogallol-Rot)/reflektrometrisch (Teststreifen)
a1-mGlob im Urin	Immunturbidimetrie
b-NAG im Urin	Farbtest, 3-Kresolsulfonphthaleinyl-N-acetyl-β-D-glucosaminid

Tabelle 3

### 3.4.2. Nierenfunktionsparameter

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden die folgenden Parameter bestimmt:

#### 3.4.2.1. Glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand der Kreatininclearance bestimmt. Da Kreatinin ausschließlich renal eliminiert und frei filtriert wird, kann sie mit der glomerulären Filtrationsrate gleichgesetzt werden. Erst bei zunehmender Niereninsuffizienz wird

Kreatinin zusätzlich im proximalen Tubulus sezerniert, womit die Kreatinin-clearance von der tatsächlichen GFR abweichen kann. In diesem Falle wäre die Bestimmung der Inulin-Clearance von größerer Genauigkeit. Wegen der operationsbedingten schwierigen Handhabung (jeweils neues Einstellen eines steady-state vor, während und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine) und um Anaesthesie und Intensivpflege nicht durch den Einsatz weiterer Perfusoren zu behindern, entschlossen wir uns dazu, die GFR dennoch anhand der Kreatinin-clearance zu bestimmen.

Die Kreatinin-clearance wurde bezogen auf die Standardkörperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> nach der allgemeinen Formel

$$\text{Clearance [ml/min]} = \frac{(\text{Urinkreatinin [g/l]} \times 100 \times (\text{Sammelvolumen [ml]}) \times 1,73 \text{ m}^2}{(\text{Plasmakreatinin [mg/dl]} \times (\text{Sammelzeit [min]}) \times (\text{Körperoberfläche [m}^2 \text{]})}$$

berechnet. Insgesamt wurde für fünf verschiedene Intervalle die Kreatinin-clearance bestimmt:

1. Intervall: Vorabend der Operation bis nächster Morgen
2. Intervall: Narkoseeinleitung bis Start der Herz-Lungen-Maschine
3. Intervall: Beginn bis Ende der Herz-Lungen-Maschine
4. Intervall: Ende der Herz-Lungen-Maschine bis Verlegung auf Intensivstation
5. Intervall: Intensivstation bis nächster Morgen

### 3.4.2.2. Renaler Plasmafluß

Während der Operation wurde für folgende vier Intervalle von jeweils 10 min Dauer der renale Plasmafluß bestimmt:

1. Intervall: 15. – 5. min vor Beginn der Herz-Lungen-Maschine
2. Intervall: 5. – 15. min nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine
3. Intervall: 35. – 45. min nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine
4. Intervall: 5. – 15. min nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine

Der renale Plasmafluß wurde mittels J-123-Orthojodhippursäure-Clearance bestimmt. J-123-Orthojodhippursäure zeigt eine Pharmakokinetik analog der Para-Amino-Hippursäure (PAH) und wird zu ca. 20% glomerulär filtriert und zu ca. 80% proximal tubulär sezerniert. Die Substanz wird also nach der Nierenpassage fast vollständig aus dem Plasma eliminiert und eignet sich daher zur Messung des renalen Plasmaflusses.

Der maximale Plasmaspiegel wird ca. 0,5 - 2 Minuten nach intravenöser Injektion beobachtet.

Für die Messung wurden den Patienten etwa 20 min vor dem Start der Herz-Lungen-Maschine 5MBq J-123-Orthojodhippursäure intravenös appliziert und nach 5 und 15 Minuten jeweils eine Blutprobe entnommen. Weitere Blutproben wurden 5 min, 15 min, 35 min und 45 min nach dem Start der Herz-Lungen-Maschine entnommen. Wegen unterschiedlich langen Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine und wegen des veränderten zirkulierenden Volumens nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine mußte eine erneute Dosis von 5 MBq J-123-Orthojodhippursäure appliziert werden, um eine zur Messung ausreichende Aktivität zu erhalten. Abschließend wurden 5 min und 15 min nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine Proben abgenommen. Die Blutproben wurden abzentrifugiert und jeweils die Aktivität von 1 ml Plasma im Bohrloch gemessen. Die Bestimmung des renalen Plasmaflusses wurde - auf eine Standardkörperoberfläche von  $1,73 \text{ m}^2$  bezogen - unter Berücksichtigung des Blutvolumens (nach einem Nomogramm von Dubois) und unter Berücksichtigung des aktuellen Hämatokrits berechnet. Außerdem wurde eine Korrektur für Untergrundimpulse vorgenommen.

Als praktisches Rechenexempel sei im folgenden ein Beispielpatient erläutert:

Aus ursprünglich 7500 gemessenen Impulsen im Plasma werden innerhalb von 10 min 3750 Impulse. Demzufolge werden 50% des Plasmavolumens innerhalb von 10 min „gecleart“. Bei einem ermittelten Plasmavolumen von 3000 ml wurden also 1500 ml innerhalb von 10 min „gecleart“, entsprechend einer Clearance von 150 ml/min. In Kenntnis der pharmakokinetischen Eigenschaften von J-123-Orthojodhippursäure entsprechend dem renalen Plasmafluß bedeutet dies, daß zu diesem Zeitpunkt ein renaler Plasmafluß von 150 ml/min vorlag.

### **3.4.2.3. Protein und Enzyme im Urin**

Zur Abschätzung des Ausmaßes und der „Höhenlokalisierung“ des Nierenschadens wurde der Urin auf Protein, Albumin, alpha1-Mikroglobulin (a1-mGlob) und N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase (b-NAG) untersucht.

#### Gesamtprotein und Albumin

Mit relativ großen physiologischen Schwankungen von bis zu 120 mg/l ist die Menge an Gesamtprotein ein eher grober Parameter. Da normalerweise über 90% der glomerulär

filtrierten Proteine tubulär rückresorbiert werden, ist das Erscheinen von Proteinen im Endharn als Hinweis auf entweder einen glomerulären Schaden oder eine tubuläre Störung zu werten.

Albumin bildet den größten Anteil am Gesamtprotein. Mit einem Gewicht von 66 Kilodalton ist es unter den normalerweise nicht filtrierten Proteinen ein eher kleines Protein. Sein isoliertes Auftreten im Endharn oder in Kombination mit höhermolekularen Proteinen wie Transferrin und Immunglobulinen deutet auf einen glomerulären Schaden hin.

### Alpha1-Mikroglobulin (a1-mGlob)

Alpha1-Mikroglobulin gehört zu den niedermolekularen Proteinen mit einem Gewicht von 26-33 Kilodalton. Es wird glomerulär frei filtriert und anschließend fast vollständig reabsorbiert. Eine Ausscheidung bis 12 mg/l gilt als physiologisch, Werte darüber weisen wegen fehlender Reabsorption auf eine tubuläre Störung hin.

### N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase (b-NAG)

N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase ist ein im Bürstensaum der Tubuluszelle lokalisiertes Enzym. Sein Auftreten im Urin ist somit ein spezifischer Hinweis auf direkte Tubuluszellschädigung. Werte größer 6,3 U/l sind als pathologisch anzusehen.

#### **3.4.2.4. Diurese**

Für die verschiedenen Meßperioden wurde über den liegenden Blasendauerkatheter der Urin gesammelt und die Diurese nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Diurese [ml/min]} = \frac{\text{Sammelvolumen [ml]}}{\text{Sammelzeit [min]}}$$

#### **3.4.2.5. Fraktionierte Harnstoffexkretion**

Die fraktionierte Harnstoffexkretion kann einen Hinweis darauf geben, ob die Ursache eines akuten Nierenversagens prärenalen oder renalen Ursprungs ist. Ihr Vorteil gegenüber der fraktionierten Natriumexkretion - die üblicherweise dafür herangezogen wird - besteht in der fehlenden Interaktion mit Furosemid, welches einigen Patienten während einer Herzoperation verabreicht wird.

Die fraktionierte Harnstoffexkretion wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Fraktionierte Harnstoffexkretion [\%]} = \frac{\frac{\text{Urinharnstoff [g/l]}}{\text{Plasmaharnstoff [mg/dl]}}}{\frac{\text{Urinkreatinin [g/l]}}{\text{Plasmakreatinin [mg/dl]}}} \times 100$$

Ein Wert von  $\leq 35\%$  muß als Hinweis auf eine prärenale Ursache gedeutet werden, wohingegen ein Wert größer 50% auf einen renalen Ursprung hinweist. Zur Unterscheidung der zugrunde liegenden Ursache besitzt die fraktionierte Harnstoffexkretion bei diesen Grenzwerten auch unter Diuretikatherapie eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 96%. Die positiven und negativen prädiktiven Werte betragen hierfür 99% und 75% [33].

### 3.4.2.6. Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio

Dieser Quotient dient ebenfalls der Ermittlung der dem akuten Nierenversagen zugrunde liegenden Ursache. Bei vorliegender akuter tubulärer Nekrose beträgt diese Ratio normalerweise 10-15:1, übersteigt hingegen bei prärenalener Ursache auch Werte größer 20:1. Die steigende Ratio bei prärenalem Nierenversagen erklärt sich durch die verstärkte tubuläre Reabsorption von Natrium und Wasser, welche einen erhöhten passiven Rückstrom von Harnstoff nach sich zieht.

### 3.4.2.7. Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio

Durch Bildung dieser Ratio läßt sich das Ausmaß der tubulären Reabsorption beurteilen. Im Primärharn ist die Kreatininkonzentration gleich der Plasmakonzentration. Dadurch, daß Wasser, nicht aber Kreatinin rückresorbiert wird, steigt die Kreatininkonzentration im Harn kontinuierlich an. Bei prärenalener Einschränkung übersteigt diese Ratio Werte größer 40, d.h. mehr als  $\frac{39}{40}$  oder 97,5% des filtrierten Wasser wurden reabsorbiert. Bei renaler Funktionseinschränkung ist die Rückresorption eingeschränkt und damit die Ratio normalerweise unter 20.

### 3.4.3. Endokrinologische Parameter

Aus den Patientenproben wurden Renin, Aldosteron, Noradrenalin und Adrenalin zu folgenden Zeitpunkten bestimmt:

1. Zeitpunkt: 10 Minuten nach Narkoseeinleitung

2. Zeitpunkt: 5 Minuten nach Sternotomie
3. Zeitpunkt: 10 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine
4. Zeitpunkt: 40 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine
5. Zeitpunkt: 10 Minuten nach Stop der Herz-Lungen-Maschine
6. Zeitpunkt: nach Verlegung auf Intensivstation

#### **3.4.3.1. Aktives Renin und Aldosteron im Plasma**

Aktives Renin und Aldosteron im Plasma wurden jeweils mit einem Radioimmunoassay bestimmt. Aktives Renin wurde mit mit einem „Renin III Generation“ Radioimmunoassay (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Frankreich) extrahiert, Aldosteron mit einem „RIA Aldosteron“ Radioimmunoassay (Immunotech, Marseille, Frankreich); anschließend wurden beide mit einem Gamma-Counter (1261 MultiGamma bzw. 1277 Gamma-master, LKB Wallac, Turku, Finnland) quantifiziert.

#### **3.4.3.2. Noradrenalin und Adrenalin im Plasma**

Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wurden mittels **High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)** bestimmt. Die HPLC-Anlage bestand aus einem Alliance Systems (Waters, Eschborn, Deutschland), einem Autosampler 717plus (Waters, Eschborn, Deutschland), einer L-6200A Intelligent Pump (Merck Hitachi, Darmstadt, Deutschland), einer HPLC-Säule für Katecholamine im Plasma (Chromsystems, München, Deutschland) und einem elektrochemischen Detektor 41000 (Chromsystems, München, Deutschland).

Zur Proben-Vorbereitung nach der Methode von Chromsystems wurden ausschließlich Reagenzien dieser Firma verwendet. Um die Proben quantifizieren zu können, wurde als interner Standard 3,4-Dihydroxybenzylamin (DHBA) zugesetzt. Dieser interne Standard dient dazu bestimmen zu können, welcher Anteil der in den Proben vorhandenen Katecholamine bei der Probenaufbereitung verloren geht. Kann beispielsweise nach der Probenaufbereitung nur ein Anteil von 75% des zuvor eingesetzten DHBA gemessen werden, muß davon ausgegangen werden, daß auch die anderen Katecholamine 25% Verlust zeigen und somit alle Werte auf 100% hochgerechnet werden müssen. Nachdem die Extraktion von Ansatz zu Ansatz leichte Schwankungen zeigt, sollte zu jeder Probe interner Standard zugegeben werden, um eine exakte Auswertung zu erhalten.

Bei den Proben dieser Studie wurde unglücklicherweise folgendes Problem festgestellt: ab Beginn der Herz-Lungen-Maschine traten in den Chromatogrammen einiger Proben nicht zu identifizierende „Störpeaks“ auf, die sich an die gleiche Stelle wie der DHBA-Peak setzten und somit eine Berechnung des DHBAs nicht möglich machten. In den Proben nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine wurden diese Störpeaks nicht mehr beobachtet. Trotz intensiver Bemühungen, auch von Seiten der Herstellerfirma, konnten diese Störpeaks weder identifiziert noch beseitigt werden.

Nachdem jedoch innerhalb eines Ansatzes der Verlust der Proben sehr ähnlich ist, muß davon ausgegangen werden, daß auch in den Proben mit nicht bestimmbar DHBA ein ähnlicher Verlust wie in den Proben der jeweiligen Serie vorlag. Wir haben deshalb in jeder Serie aus allen bestimmbar Proben einen Mittelwert des Verlustes berechnet und die nicht bestimmbar Proben dieser Serie auf diesen Mittelwert bezogen.

### **3.5. Statistik**

Datenerhebung und -bearbeitung erfolgte mit Hilfe von SPSS 11.0.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), die Auswertungen wurden durchgeführt mit SPSS und SAS Release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, USA.). Für 2-kategoriale Merkmalsanalysen wurden der Chi-Quadrat-Test bzw. exakter Fisher Test angewandt. Zeitreihenanalysen wurden als 2- bzw. 3-faktorielle Modelle anhand nichtparametrischer Varianzanalysen für Daten mit Meßwiederholungen nach E. Brunner und F. Langer (Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten, Oldenburg, 1999) durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden überwiegend Liniendiagramme mit jeweiliger Medianberechnung verwendet bzw. zur Veranschaulichung der Streubreite Boxplots mit Darstellung des Medians und der Interquartilen.

### 4.1. Inzidenz des akuten Nierenversagens

Wie anfangs schon ausgeführt wurde, bestand bislang keine eindeutige Definition des akuten Nierenversagens. In der überwiegenden Anzahl der vorangegangenen Untersuchungen wurde das akute Nierenversagen jedoch anhand des Plasmakreatininanstiegs bezogen auf den Ausgangswert definiert. Dabei wurde entweder ein Anstieg von 50%, oder von 100% zugrunde gelegt.

#### 4.1.1. Definiert durch 50% Anstieg des Plasmakreatinins ab Aufnahme ins Krankenhaus

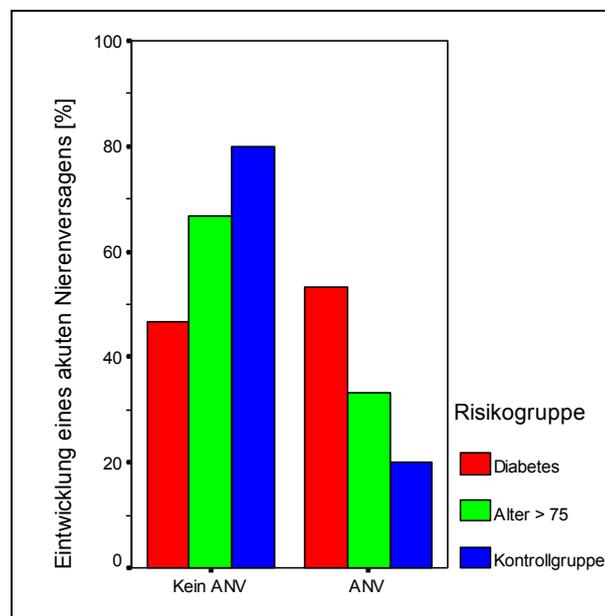


Abbildung 1

## Ergebnisse

Unter dieser Definition entwickelten 34% aller Patienten ein akutes Nierenversagen. In den einzelnen Risikogruppen waren die Inzidenzen 53,3% in der Risikogruppe Diabetes, 33,3% in der Altersgruppe und 20% in der Kontrollgruppe.

Statistisch konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Risikogruppenzugehörigkeit und der Entwicklung eines akuten Nierenversagens gezeigt werden ( $p=0,120$ ).

Die Odds Ratio für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens der Risikogruppe Diabetes gegenüber Kontrollgruppe betrug 4,57, die der Risikogruppe Alter > 75 gegenüber Kontrollgruppe betrug 2,00.

### 4.1.2. Definiert durch 100% Anstieg des Plasmakreatinins ab Aufnahme ins Krankenhaus

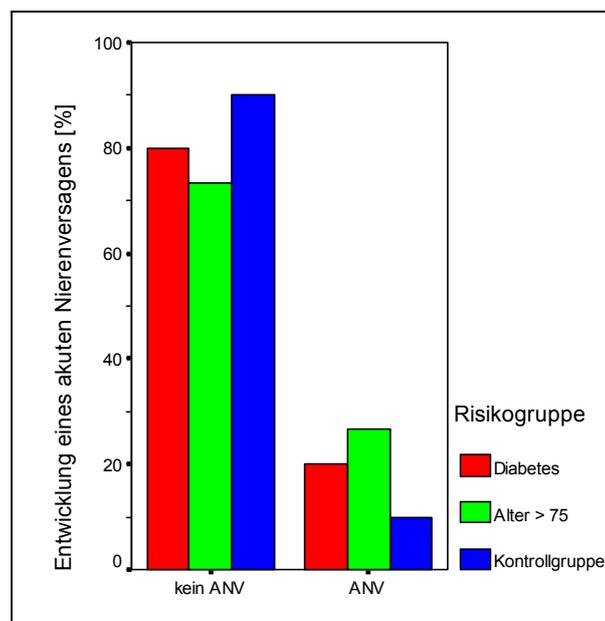


Abbildung 2

Unter dieser Voraussetzung betrug der Anteil der Patienten mit akutem Nierenversagen 18%. In den einzelnen Risikogruppen waren die Inzidenzen 20,0% in der Risikogruppe Diabetes, 26,7% in der Altersgruppe und 10% in der Kontrollgruppe.

Zwischen der Risikogruppenzugehörigkeit und der Entwicklung eines akuten Nierenversagens konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,434$ ). Die Odds Ratio für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens der Risikogruppe

Diabetes gegenüber der Kontrollgruppe betrug 2,25, die der Risikogruppe Alter > 75 gegenüber der Kontrollgruppe betrug 3,27.

## 4.2. Betrachtungen hinsichtlich der Risikogruppen

### 4.2.1. Klinische Chemie

#### 4.2.1.1. Plasmaparameter

Natrium im Plasma:

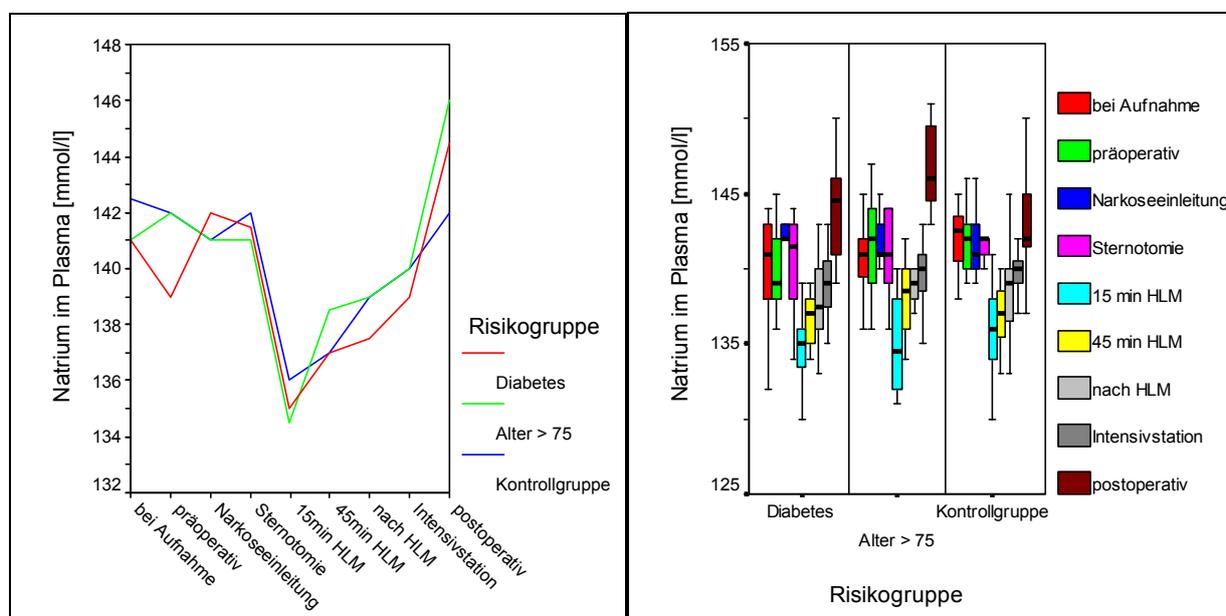


Abbildung 3

Abbildung 4

Bei Aufnahme wiesen lediglich 4% der Probanden Werte außerhalb des Referenzbereichs von 134 – 145 mmol/l auf, jeweils ein Patient in der Risikogruppe Diabetes und in der Kontrollgruppe. Dieser Anteil erhöhte sich mit Beginn der Herz-Lungen-Maschine auf 35%, davon 40% in der Risikogruppe Diabetes, 50% in der Altersgruppe und 32% in der Kontrollgruppe. Bis zur Verlegung auf die Intensivstation normalisierte sich die Plasmanatriumkonzentration wieder auf Ausgangsniveau, jedoch zeigten am 1. postoperativen Tag 33% der Patienten erhöhte Werte, davon 36% in der Risikogruppe Diabetes, 58% in der Altersgruppe und 16% in der Kontrollgruppe.

## Ergebnisse

Die Plasmanatriumkonzentration zeigte signifikante Veränderungen im Zeitverlauf ( $p=0,000$ ). Bezüglich der Risikogruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,350$ ).

Kalium im Plasma:

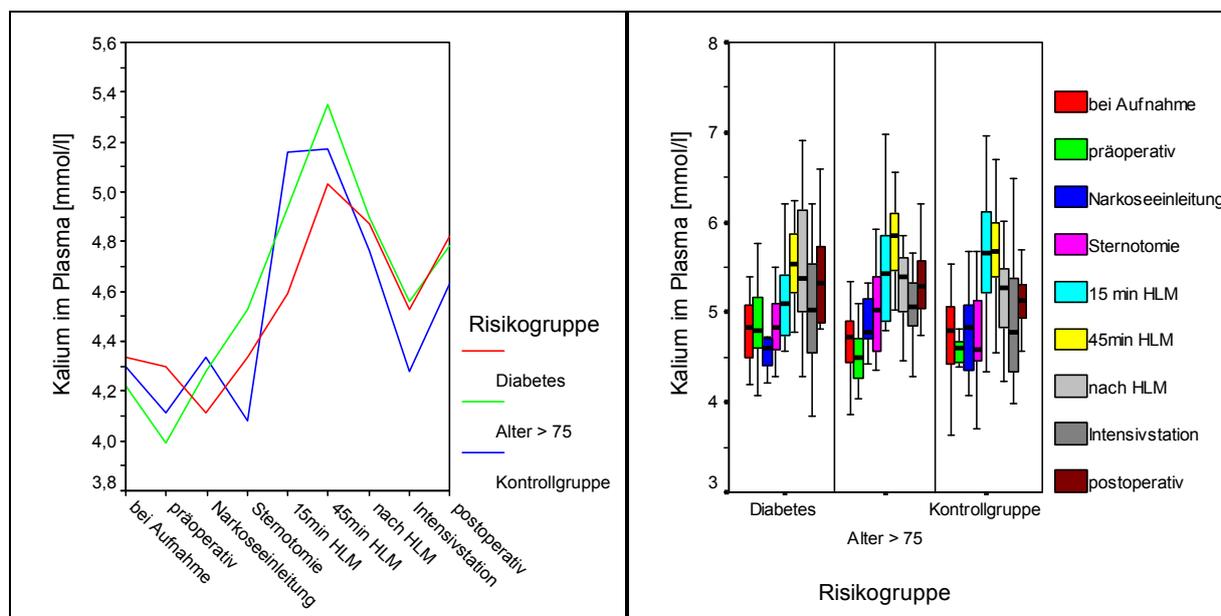


Abbildung 5

Abbildung 6

Die Plasmakaliumkonzentration zeigte einen eher gegensätzlichen Zeitverlauf. Bei Aufnahme hatten 4% der Patienten Werte außerhalb des Referenzbereichs von 3,4 - 5,2 mmol/l, davon ein Patient in der Altersgruppe und ein weiterer in der Kontrollgruppe. Hier stieg jedoch während der Herz-Lungen-Maschine der Anteil auf 52%, davon 44% in der Risikogruppe Diabetes, 70% in der Altersgruppe und 47% in der Kontrollgruppe und pendelte sich bis zum 1. postoperativen Tag auf 11% ein, davon 29% in der Risikogruppe Diabetes und 8% in der Altersgruppe.

Die Unterschiede im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ), hinsichtlich der Risikogruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,820$ ).

Plasmaosmolalität:

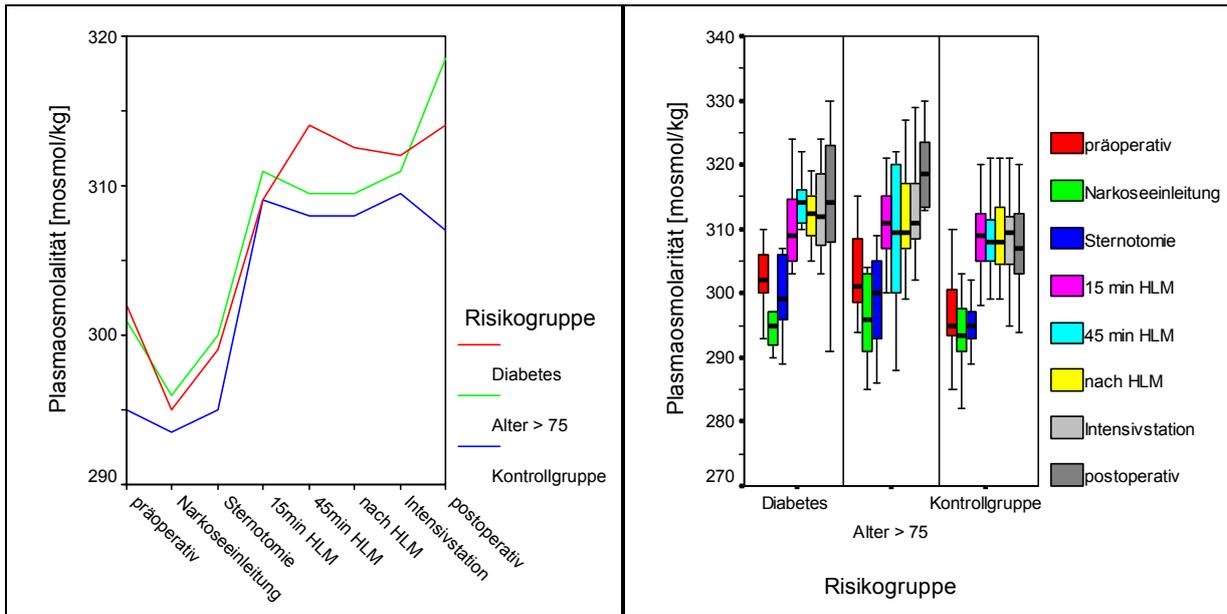


Abbildung 7

Abbildung 8

Schon präoperativ ergaben sich bei 39% der Patienten erhöhte Werte für die Plasmaosmolalität, davon 55% in der Gruppe der Diabetiker, 45% in der Altersgruppe und 18% in der Kontrollgruppe. Ab Beginn der Herz-Lungen-Maschine waren bei bis zu 90% der Patienten Werte außerhalb des Referenzbereiches von 275 - 301 mosmol/kg nachzuweisen, davon 93% in der Gruppe der Diabetiker, 93% in der Altersgruppe und 84% in der Kontrollgruppe. Bis zum ersten postoperativen Tag sank dieser Anteil nur auf 84%, davon 85% in der Gruppe der Diabetiker, 92% in der Altersgruppe und 79% in der Kontrollgruppe.

Die Plasmaosmolalität zeigte signifikante Veränderungen im Zeitverlauf ( $p=0,000$ ). Die Risikogruppe Diabetes präsentierte signifikant höhere Werte für die Plasmaosmolalität als die Kontrollgruppe ( $p=0,045$ ), zwischen der Risikogruppe Alter > 75 und der Kontrollgruppe wurde die Signifikanz verfehlt ( $p=0,084$ ).

Kreatinin im Plasma:

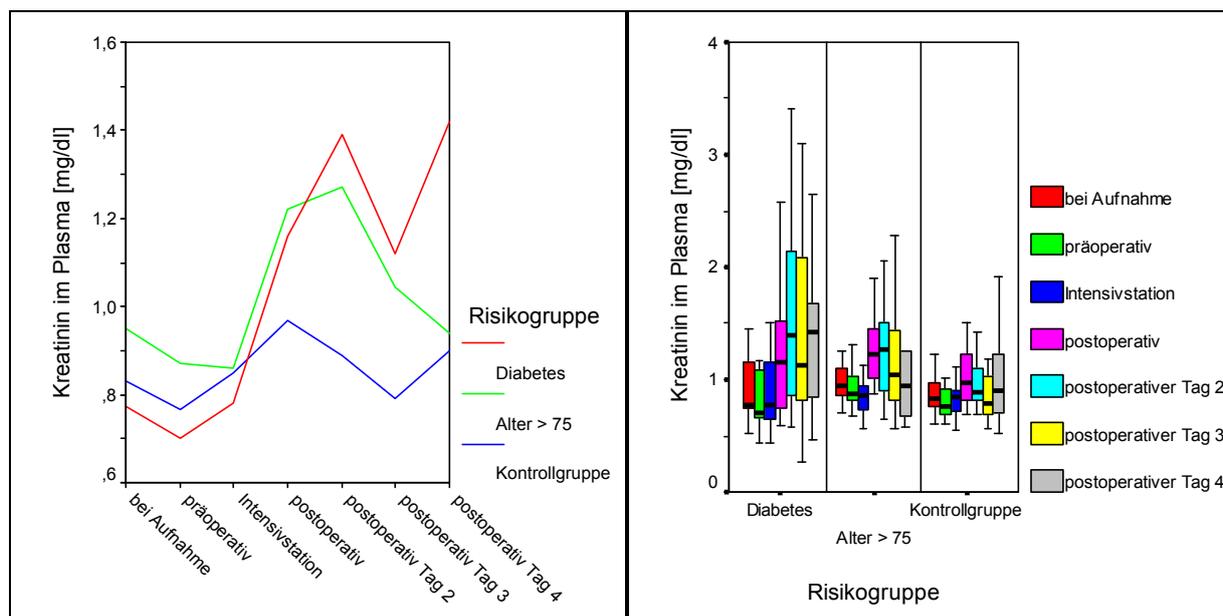


Abbildung 9

Abbildung 10

Bei der Darstellung des Plasmakreatinins im Zeitverlauf wurden die Zeitpunkte während der Operation nicht wiedergegeben, da diese Beobachtungsintervalle zu kurz waren, um aussagekräftige Veränderungen festzustellen. Ein Anstieg des Plasmakreatinins läßt sich erst nach mehreren Stunden zuverlässig nachweisen. Aus diesem Grund erfolgte die Betrachtung mit annähernd 24-stündigen Zeitintervallen.

Das Plasmakreatinin blieb ab Aufnahme bis zur Verlegung auf Intensivstation am Operationstag relativ konstant. 14% der Patienten lagen außerhalb des Referenzbereichs von < 1,2 mg/dl, davon 21% in der Gruppe der Diabetiker, 13% in der Altersgruppe und 10% in der Kontrollgruppe. Postoperativ zeigte sich bei allen Patienten ein Anstieg des Plasmakreatinins, am deutlichsten am 2. postoperativen Tag. 43% der Patienten lagen außerhalb des Referenzbereichs, davon 60% in der Gruppe der Diabetiker, 53% in der Altersgruppe und 21% in der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich des Plasmakreatinins im Zeitverlauf war der Unterschied signifikant ( $p=0,000$ ), zwischen den Gruppen war kein signifikanter Unterschied feststellbar ( $p=0,386$ ).

Harnstoff im Plasma:

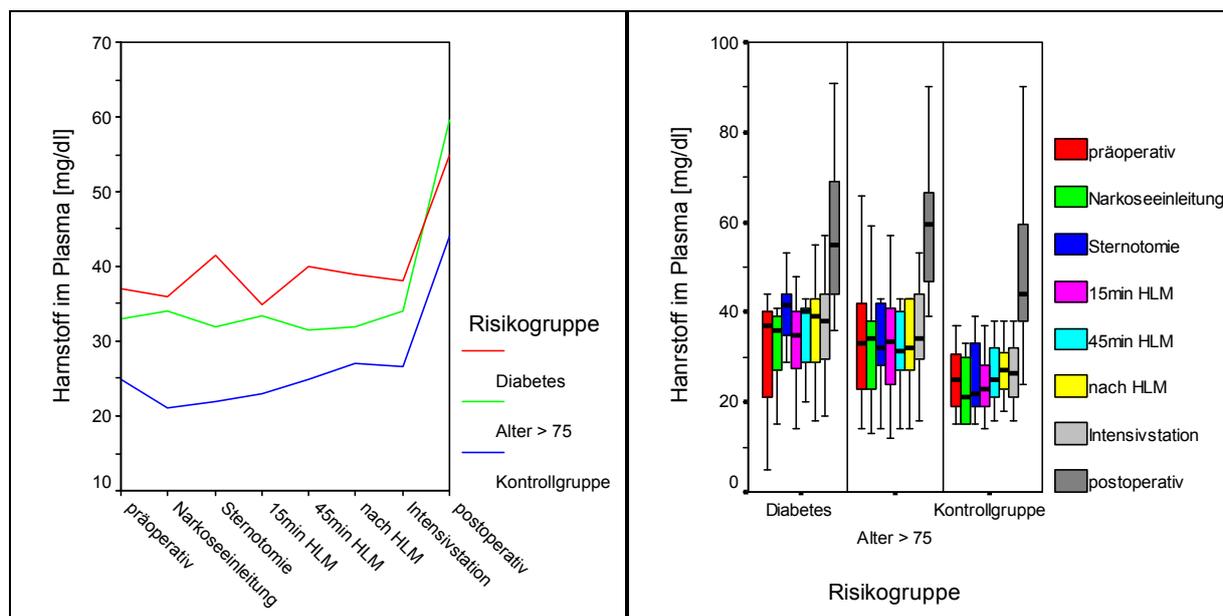


Abbildung 11

Abbildung 12

Die Plasmaharnstoffkonzentration blieb bis zur Verlegung auf Intensivstation am Operationstag weitestgehend konstant. Außerhalb des Referenzbereichs von 14 - 46 mg/dl lagen 3 – 15% der Patienten, bei Verlegung auf Intensivstation betrug der Anteil je 20% in der Gruppe der Diabetiker und in der Altersgruppe und 6% in der Kontrollgruppe. Bis zum 1. postoperativen Tag erhöhte sich dieser Anteil sprunghaft auf 60%, davon 64% in der Gruppe der Diabetiker, 75% in der Altersgruppe und 47% in der Kontrollgruppe. Die Veränderungen in der Plasmaharnstoffkonzentration im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ). In der Risikogruppe Diabetes waren signifikant höhere Plasmaharnstoffkonzentrationen feststellbar als in der Kontrollgruppe ( $p=0,028$ ), zwischen der Risikogruppe Alter > 75 und der Kontrollgruppe wurde die Signifikanz nicht erreicht ( $p=0,099$ ).

## Ergebnisse

### Freies Hämoglobin im Plasma:

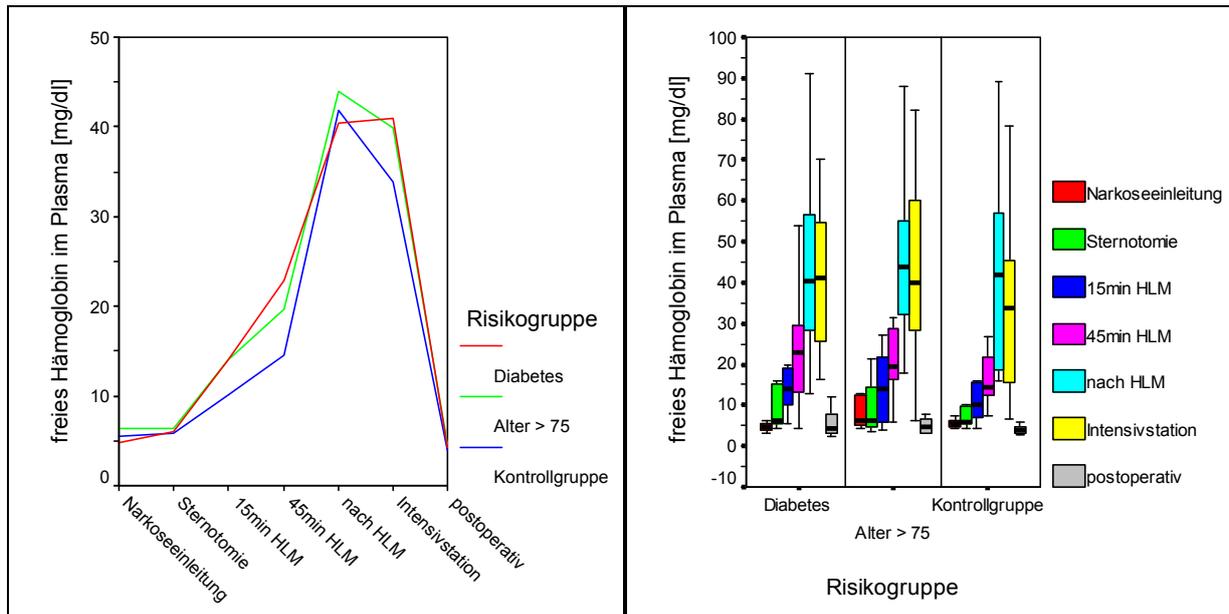


Abbildung 13

Abbildung 14

Bei der Betrachtung des freien Hämoglobins im Plasma war schon zu Beginn der Operation auffallend, daß nur 33% der Patienten innerhalb des Referenzbereichs von <5 mg/dl lagen. Alle Risikogruppen verzeichneten einen deutlichen Anstieg des freien Hämoglobins ab Beginn der Herz-Lungen-Maschine mit einem Maximum kurz nach Ende der Herz-Lungen-Maschine. Bis zur Verlegung auf Intensivstation stellte sich nur ein geringer Rückgang ein. Bis zum ersten postoperativen Tag erreichten 54% der Patienten, davon 64% in der Gruppe der Diabetiker und in der Altersgruppe und 81% in der Kontrollgruppe, wieder Werte innerhalb des Referenzbereichs.

Die Unterschiede im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ), zwischen den Risikogruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p=0,349$ ).

### 4.2.1.2. Urinparameter

#### Natrium im Urin

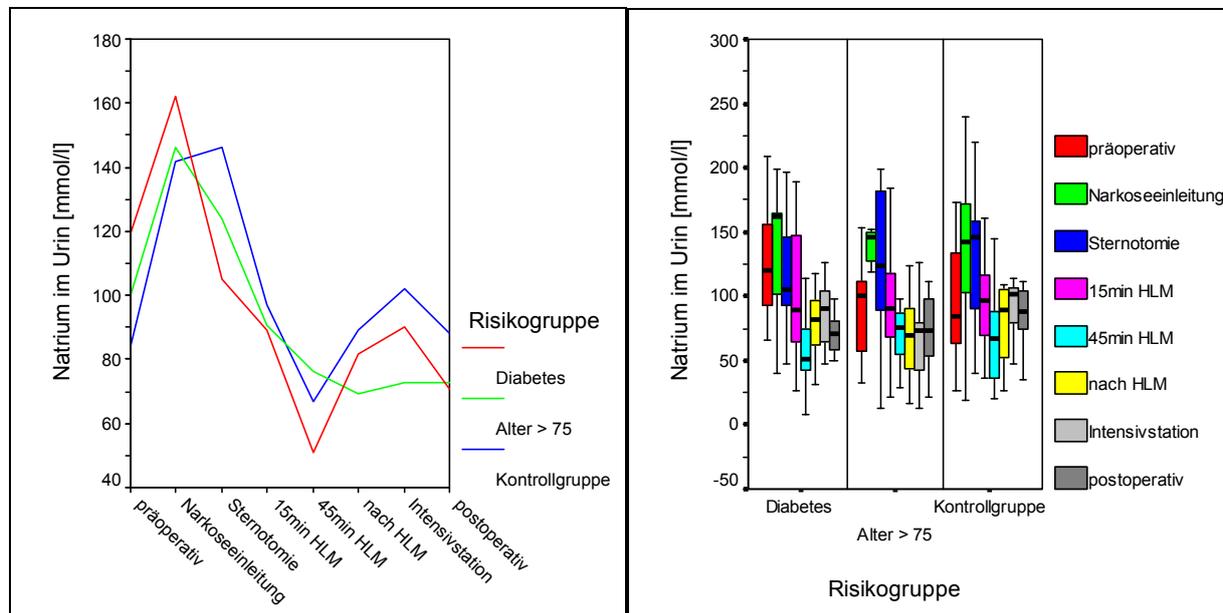


Abbildung 15

Abbildung 16

Bei der Betrachtung der Natriumkonzentrationen im Urin sind keine orientierenden Referenzbereiche vorhanden, vielmehr müssen sie bei ihrer Betrachtung im Kontext mit der Plasmanatriumkonzentration gesehen werden.

Bis zur Sternotomie blieb das Plasmanatrium annähernd konstant, die Urinkonzentration zeigte aber bei Narkoseeinleitung zunächst einen Anstieg und fiel dann für die Dauer der Herz-Lungen-Maschine kontinuierlich ab. Der Rückgang in der Plasmanatriumkonzentration erfolgt schon einen Meßpunkt früher. Dabei muß beachtet werden, daß sich rasche Konzentrationsänderungen im Blut frühzeitiger erfassen lassen als im Urin. Bis zur Verlegung auf Intensivstation war sowohl im Urin wie auch im Plasma ein Konzentrationsanstieg zu verzeichnen, bis zum 1. postoperativen Tag fiel jedoch die Urinkonzentration erneut ab, wohingegen die Plasmakonzentration anstieg.

Die Veränderungen der Natriumkonzentration im Urin zeigten signifikante Unterschiede im Zeitverlauf ( $p=0,000$ ), zwischen den Risikogruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,840$ ).

Kalium im Urin

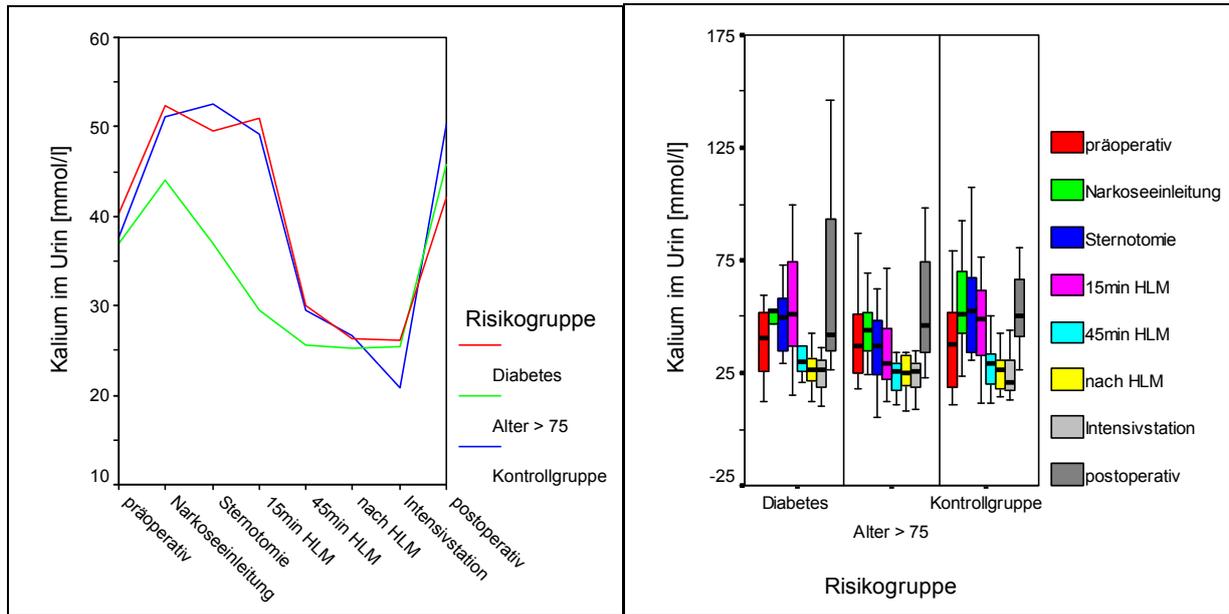


Abbildung 17

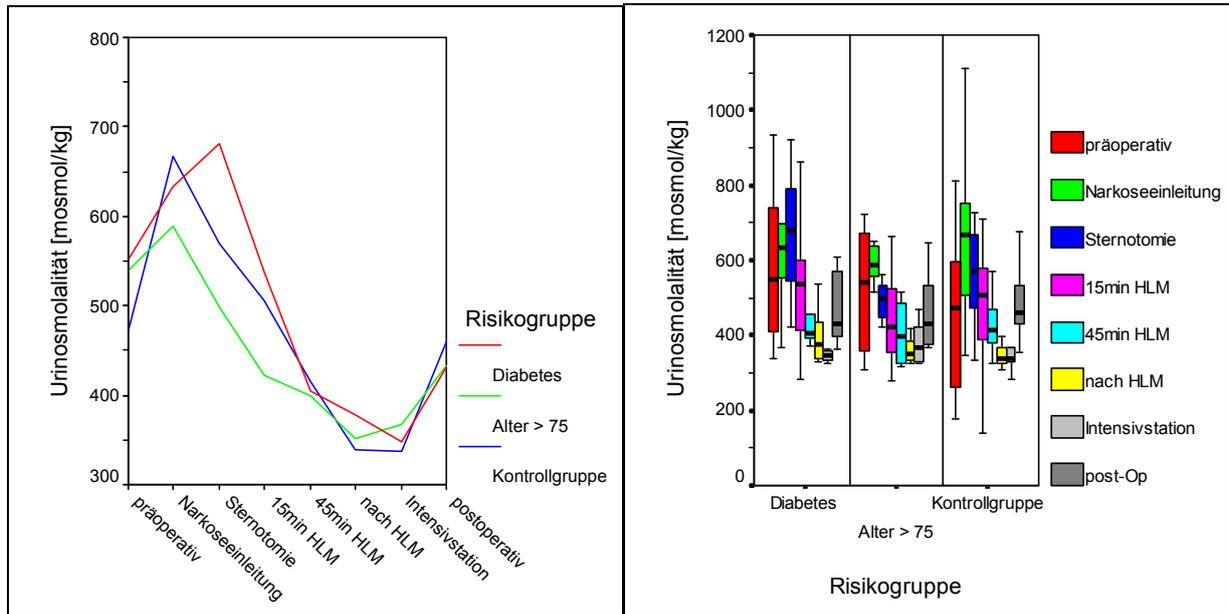
Abbildung 18

Die Kaliumkonzentration im Urin zeigte einen annähernd gegensätzlichen Verlauf zur Plasmakaliumkonzentration. Während der Herz-Lungen-Maschine stieg die Plasmakaliumkonzentration an und normalisierte sich anschließend annähernd. Die Urinkaliumkonzentration hingegen fiel ab und stieg am ersten postoperativen Tag auf höhere Werte als präoperativ an. Auch hier gibt es für Spontanurin keine Referenzbereiche, im 24-Stunden-Urin jedoch sind Urinkaliumwerte größer 20 mmol/l als Hinweis auf eine intrarenale Erkrankung zu werten.

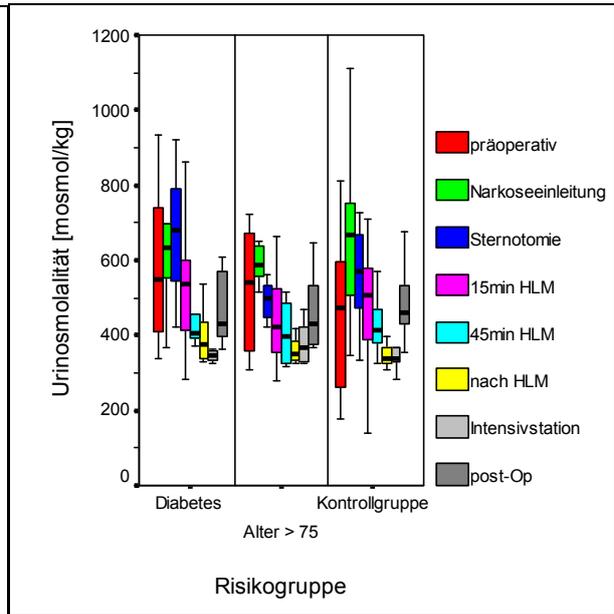
Die Änderungen der Urinkaliumkonzentration waren signifikant ( $p=0,000$ ), die Risikogruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant ( $p=0,216$ ).

# Ergebnisse

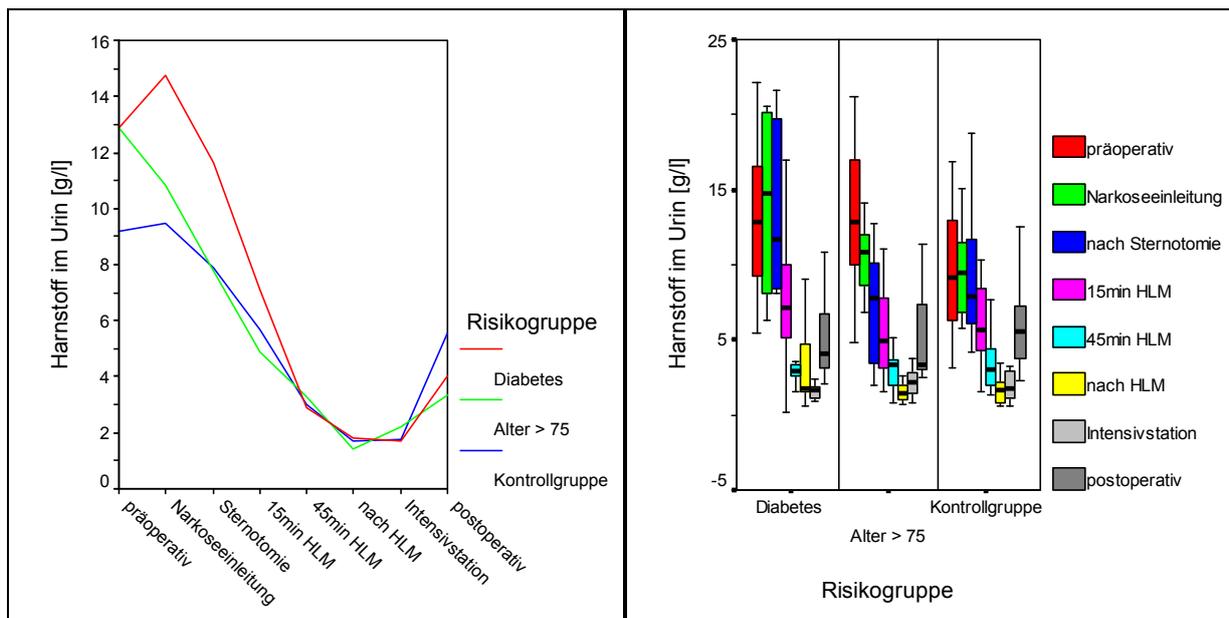
## Urinosmolalität und Harnstoff im Urin:



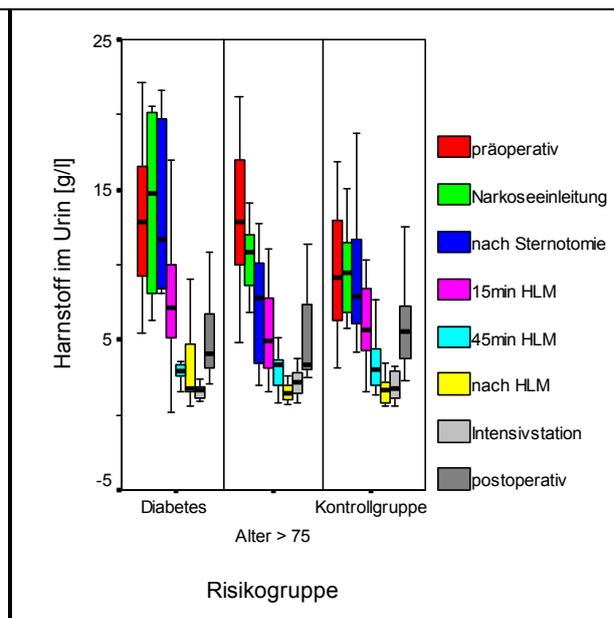
**Abbildung 20**



**Abbildung 19**



**Abbildung 22**



**Abbildung 21**

Beide Parameter zeigen einen sehr gleichförmigen Verlauf während des Beobachtungszeitraumes. Zu Narkosebeginn war in den Konzentrationen jeweils ein leichter Anstieg zu verzeichnen, im weiteren Verlauf der Operation sanken die Konzentrationen jedoch und erreichten ihr Minimum bei Verlegung auf Intensivstation. Bis zum 1. postoperativen Tag war das Ausgangsniveau noch nicht wiedererreicht.

## Ergebnisse

Die Veränderungen im Zeitverlauf waren für beide Parameter signifikant (jeweils  $p=0,000$ ), bezüglich der Risikogruppen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,370$  bzw.  $p=0,354$ ).

### 4.2.2. Nierenfunktionsparameter

#### 4.2.2.1. Glomeruläre Filtrationsrate

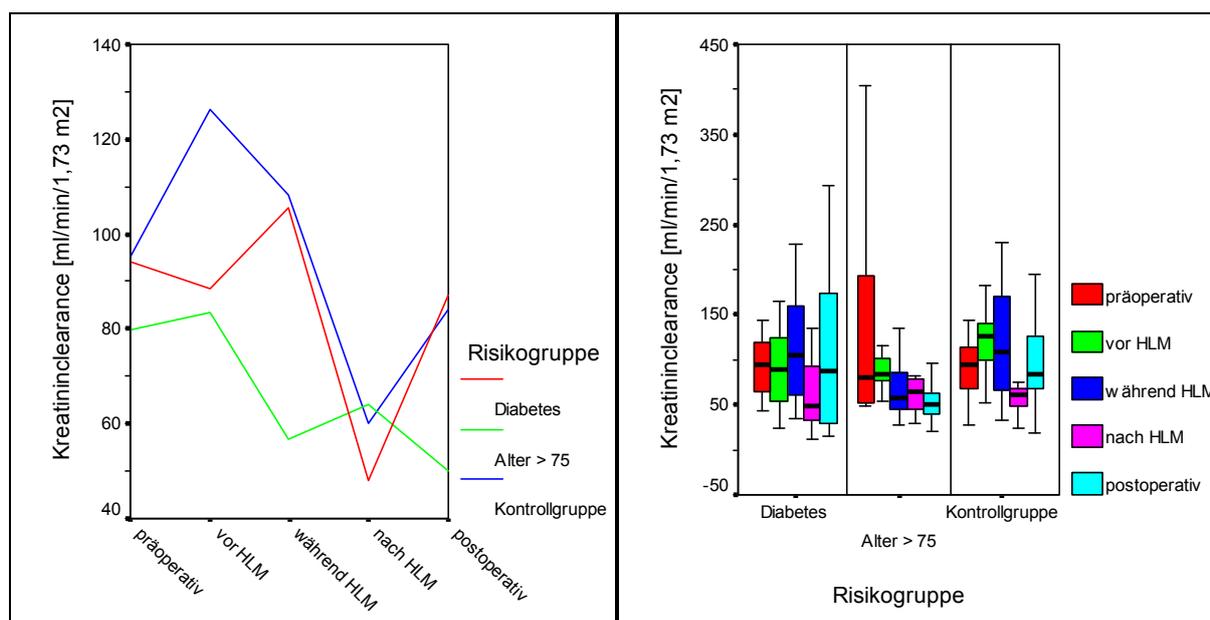


Abbildung 23

Abbildung 24

Schon in der präoperativen Kreatinin-clearance waren bei 54% der Patienten Werte unterhalb des Referenzbereichs von 95-160 ml/min zu beobachten, davon 55% in der Gruppe der Diabetiker, 63% in der Altersgruppe und 50% in der Kontrollgruppe. Während die Risikogruppen Diabetes und Kontrollgruppe überwiegend auch an der Herz-Lungen-Maschine eine ausreichende Kreatinin-clearance aufrechterhalten konnten, sank sie in der Risikogruppe Alter > 75 bei allen bis auf einen Patienten auf Werte unterhalb des Referenzbereichs ab. Nach Ende der Herz-Lungen-Maschine wiesen 86% der Patienten, davon 75% in der Gruppe der Diabetiker, 92% in der Altersgruppe und 89% in der Kontrollgruppe, zu geringe Clearancewerte auf. Während sich die Risikogruppen Diabetes und Kontrollgruppe zum 1. postoperativen Tag deutlich verbesserten, blieb dieser Effekt in der Risikogruppe Alter > 75 aus.

## Ergebnisse

Die Veränderungen der Kreatinin-clearance im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ). Zwischen den Risikogruppen Diabetes und Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,575$ ), die Risikogruppe Alter >75 zeigte jedoch signifikant geringere Werte für die Kreatinin-clearance als die Kontrollgruppe ( $p=0,012$ ).

### 4.2.2.2. Renaler Plasmafluß

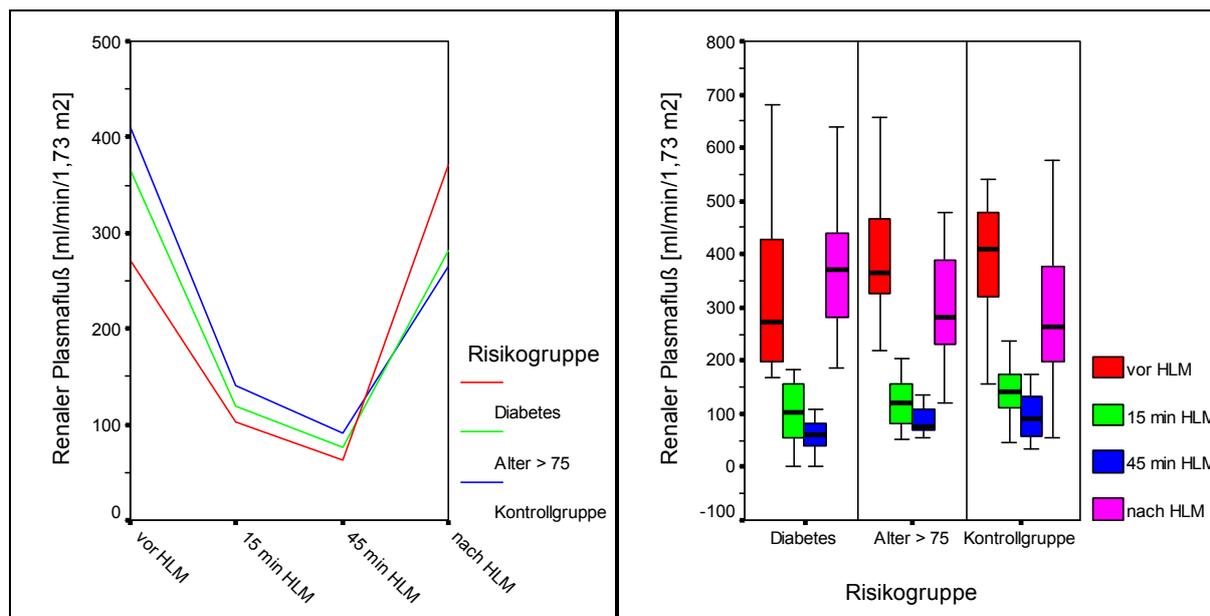


Abbildung 25

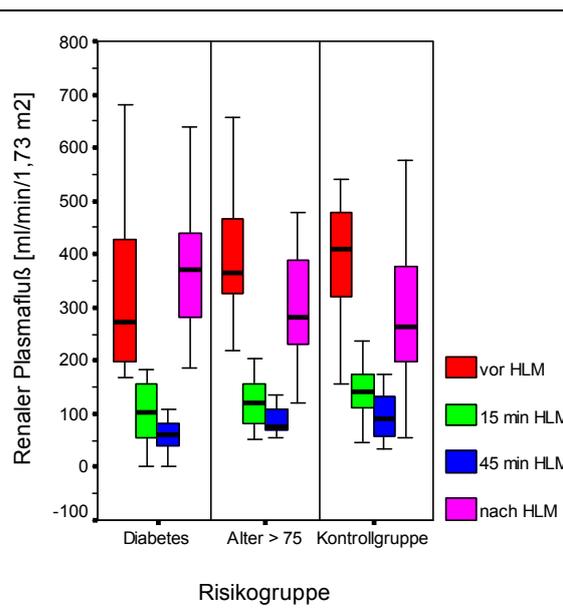


Abbildung 26

Bei der Betrachtung des renalen Plasmaflusses präsentierten sich die Zeitintervalle während der Herz-Lungen-Maschine besonders eindrucksvoll. Zwar war das Ausgangsniveau der verschiedenen Risikogruppen unterschiedlich, jedoch verzeichneten alle Risikogruppen bis 15 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine einen Rückgang im renalen Plasmafluß um bis zu 65%, 45 Minuten nach Start betrug der Rückgang sogar bis zu 81% des Ausgangswertes. Kurz nach Ende der Herz-Lungen-Maschine stieg der renale Plasmafluß in den Risikogruppen Alter > 75 und Kontrollgruppe wieder in den Bereich von 82% bzw. 75% des Ausgangswertes, die Risikogruppe Diabetes erreichte sogar um 25% höhere Werte als zu Beginn der Untersuchung.

Die Veränderungen des renalen Plasmaflusses im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ), bezüglich der Risikogruppen waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen ( $p=0,500$ ).

### 4.2.2.3. Protein und Enzyme im Urin

Proteinurie:

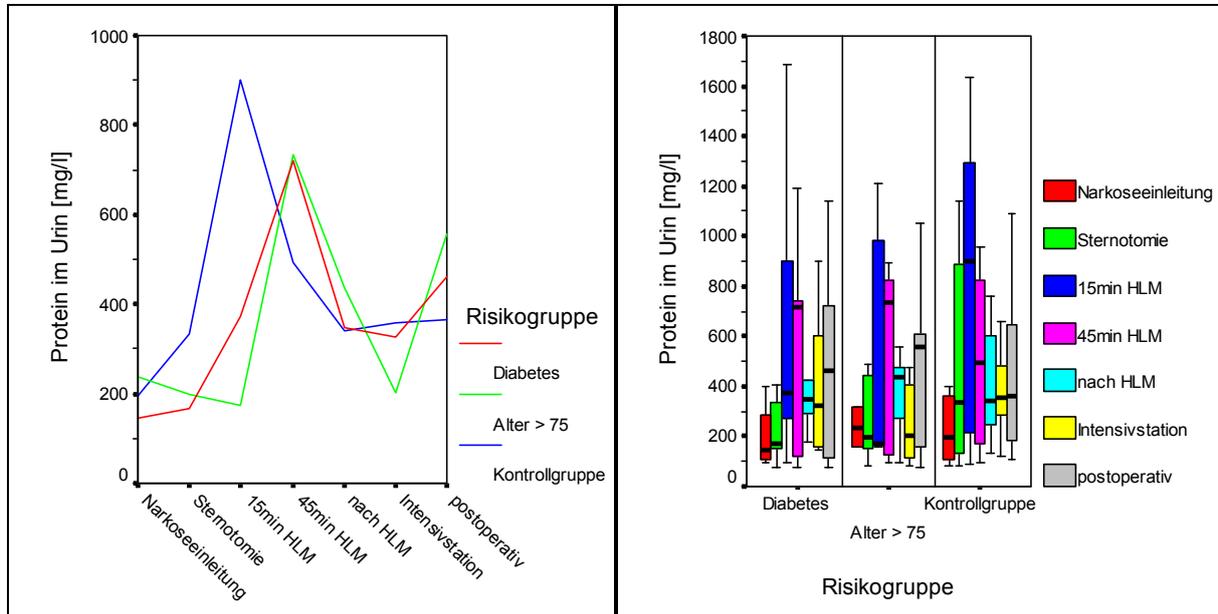


Abbildung 27

Abbildung 28

Bei der Betrachtung des Gesamtprotein im Urin lagen über weite Strecken weniger als 15% der Patienten innerhalb des Referenzbereichs von < 120 mg/dl. Insofern war die Höhe des Anstiegs der Proteinurie von größerer Bedeutung als die absoluten Werte. Bei allen Risikogruppen war dieser Anstieg am deutlichsten ausgeprägt 15 Minuten nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine, in der Kontrollgruppe kündigte sich dieser Anstieg schon zum Zeitpunkt der Sternotomie an. Ebenso deutlich fiel auch wieder der Rückgang in der Proteinurie nach Ende der Herz-Lungen-Maschine aus.

Die Schwankungen in der Proteinurie im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,021$ ), Unterschiede zwischen den Risikogruppen zeigten keine Signifikanz ( $p=0,696$ ).

## Ergebnisse

### Albuminurie:

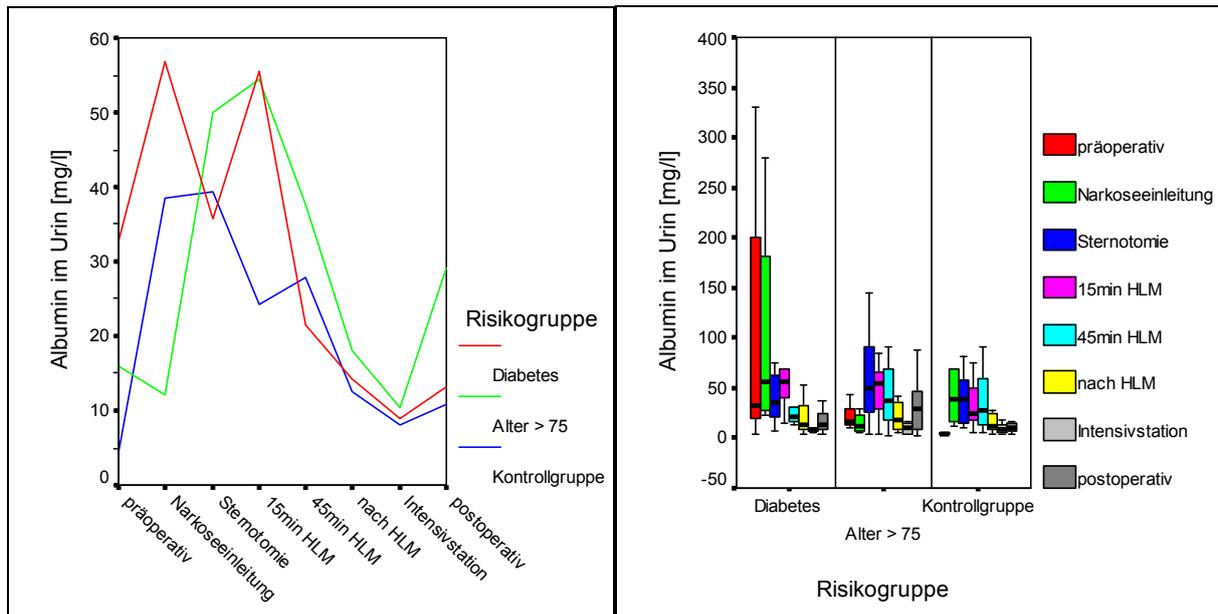


Abbildung 29

Abbildung 30

Zwar präsentiert sich durch die Streubreite der Albuminurie zu Untersuchungsbeginn in der Risikogruppe Diabetes der Gesamtverlauf etwas verzerrt, jedoch lässt sich dennoch ein der Proteinurie ähnlicher Zeitverlauf erkennen. Auch hier wurden die höchsten Werte 15 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine beobachtet, in der Kontrollgruppe zeichnete sich dieser Anstieg ebenfalls bereits einen Messpunkt früher ab. Mit Ende der Herz-Lungen-Maschine war die Albuminurie ebenfalls rückläufig.

Die Änderungen der Albuminurie im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ), zwischen den Risikogruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,288$ ).

Alpha1-Mikroglobulin:

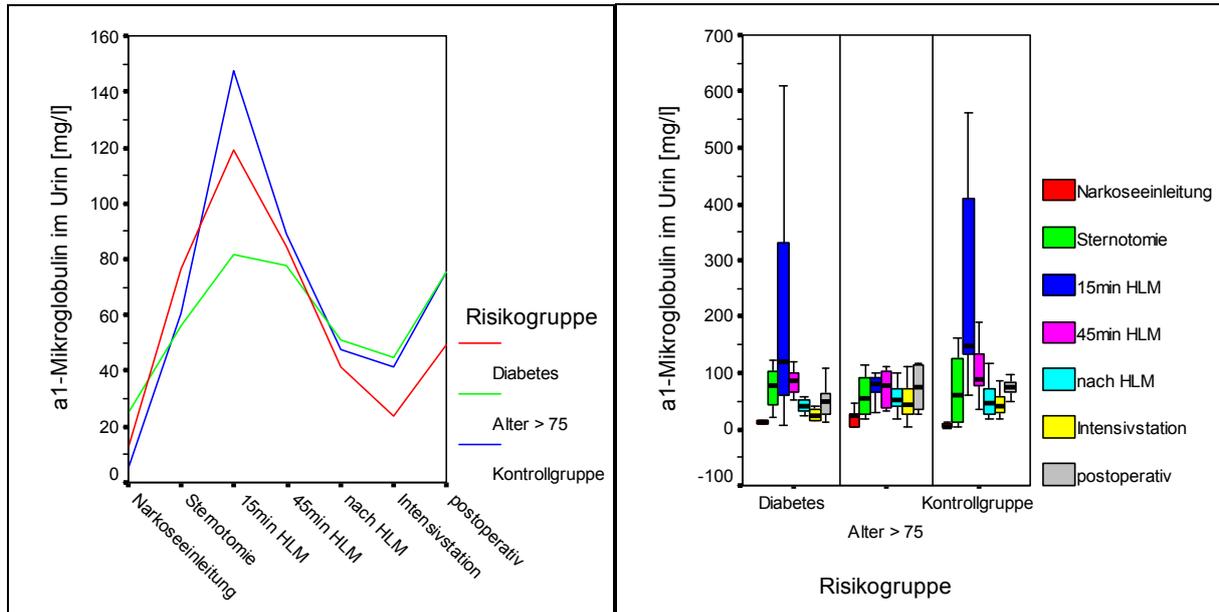


Abbildung 31

Abbildung 32

Bei der Untersuchung von alpha1-Mikroglobulin fielen die Veränderungen gleichförmiger aus als für die Albuminurie. Alle Risikogruppen zeigten den deutlichsten Anstieg in der alpha1-Mikroglobulinkonzentration 15 Minuten nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine. Bis zur Verlegung auf Intensivstation war ein ebenso deutlicher Rückgang zu verzeichnen, gefolgt von einem leichten Wiederanstieg bis zum 1. postoperativen Tag.

Die Konzentrationsänderungen von alpha1-Mikroglobulin waren signifikant ( $p=0,000$ ). Die Risikogruppe Diabetes wies signifikant geringere Konzentrationen auf als die Kontrollgruppe ( $p=0,034$ ), zwischen den Risikogruppen Alter > 75 und Kontrollgruppe war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p=0,358$ ).

## Ergebnisse

### N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase (b-NAG):

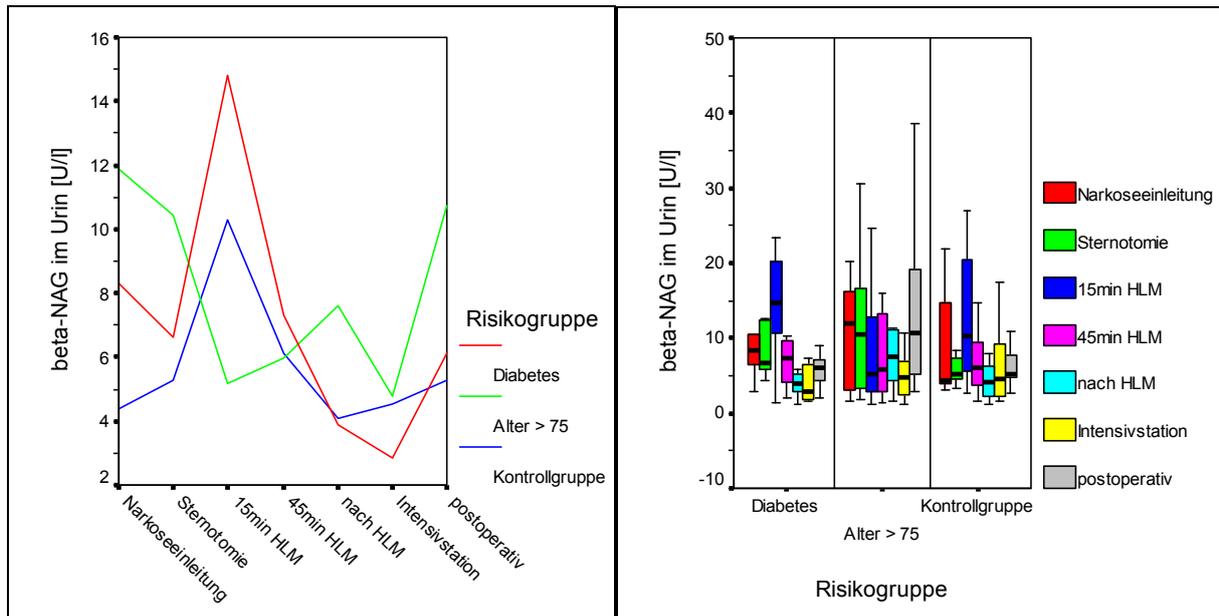


Abbildung 33

Abbildung 34

In der Betrachtung von b-NAG im Urin waren keine eindeutig zuzuordnenden Zeitverläufe feststellbar, jedoch läßt sich ein den übrigen Proteinen ähnlicher Verlauf erkennen, wenn die Risikogruppe Alter > 75 ausgeblendet wird. In diesem Fall zeigten die beiden Risikogruppen Diabetes und Kontrollgruppe auch hierbei den deutlichsten Anstieg nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine mit anschließender Rückkehr auf das Ausgangsniveau.

Insgesamt waren die Konzentrationsänderungen von b-NAG im Urin während des Beobachtungszeitraums signifikant ( $p=0,000$ ), bezüglich der Risikogruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,832$ ).

4.2.2.4. Diurese

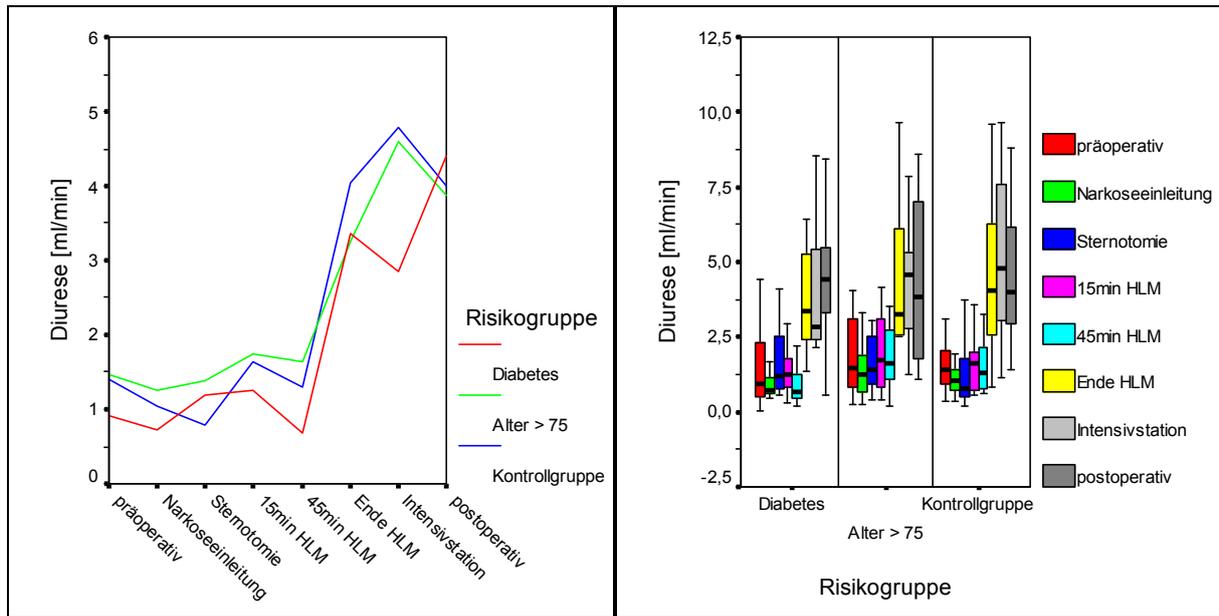


Abbildung 35

Abbildung 36

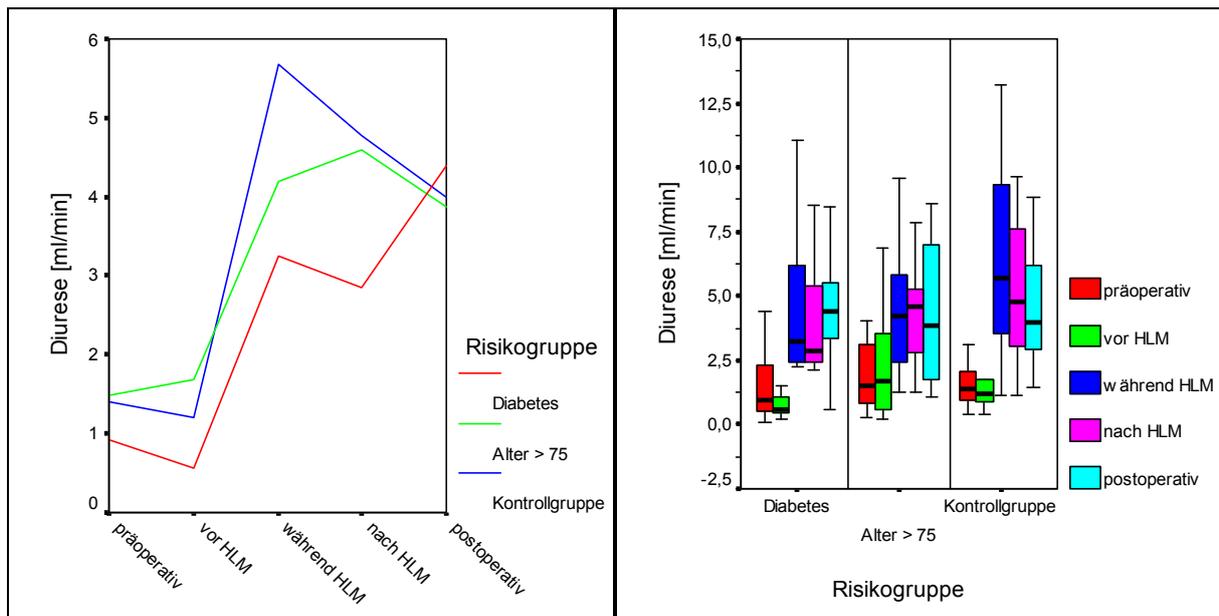


Abbildung 37

Abbildung 38

Bei der Betrachtung der Diurese ist vor allem bemerkenswert, daß die Auswahl des betrachteten Zeitintervalls eine bedeutende Veränderung nach sich zieht. Während zu Beginn der Operation und auch in etwa den ersten 60 Minuten ab Start der Herz-Lungen-Maschine die Diurese relativ konstant bleibt, steigt sie gegen Ende der Herz-

## Ergebnisse

Lungen-Maschine deutlich an und bleibt auf höherem Niveau. Der Anstieg betrug in dieser Studiengruppe 300 - 400% gegenüber dem Ausgangsniveau.

Wird nun aber das Beobachtungsintervall für die gesamte Dauer der Herz-Lungen-Maschine gewählt, reicht jener Anstieg gegen Ende der Herz-Lungen-Maschine aus, um für den gesamten Zeitraum gegenüber dem Ausgangsniveau eine höhere Diurese zu bescheinigen.

Für beide Betrachtungen waren die Veränderungen der Diurese im Zeitverlauf signifikant ( $p=0,000$ , jeweils), zwischen den Risikogruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p=0,238$  bzw.  $0,193$ ).

### 4.2.2.5. Fraktionierte Harnstoffexkretion

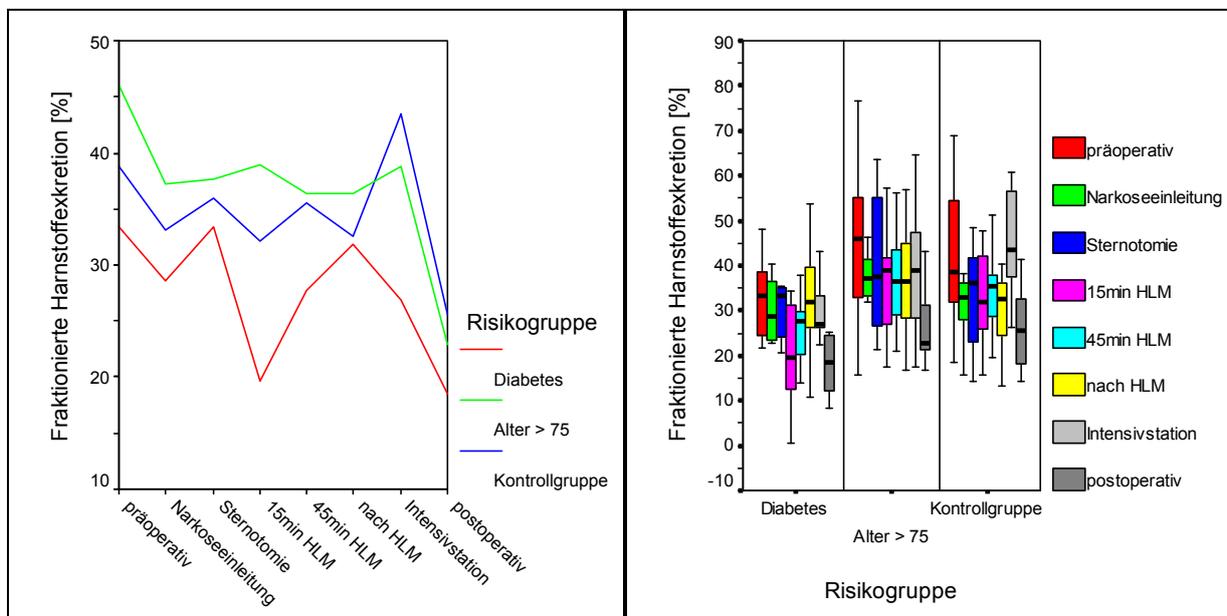


Abbildung 39

Abbildung 40

Bei der Verlaufsbetrachtung der fraktionierten Harnstoffexkretion sind vor allem vier Zeitpunkte hervorzuheben: bereits präoperativ sind bei 35% der Patienten Hinweise auf eine prärenale Funktionsstörung nachzuweisen, davon 50% in der Gruppe der Diabetiker, 27% in der Altersgruppe und 31% in der Kontrollgruppe. Mit Beginn der Herz-Lungen-Maschine erhöhte sich der Anteil mit Verdacht auf prärenale Funktionseinbuße auf 60%, davon 100% in der Gruppe der Diabetiker, 46% in der Altersgruppe und 64% in der Kontrollgruppe, und blieb auf diesem Niveau. Erst bei Verlegung auf Intensivsta-

## Ergebnisse

tion war dieser Anteil mit 38% rückläufig, davon 73% in der Gruppe der Diabetiker, 42% in der Altersgruppe und 13% in der Kontrollgruppe. Zum ersten postoperativen Tag war jedoch ein erneuter Anstieg auf 90% in allen Risikogruppen zu verzeichnen.

Die Veränderungen der Harnstoffexkretion im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ). In der Risikogruppe Diabetes waren signifikant geringere Werte für die Harnstoffexkretion nachzuweisen als in der Kontrollgruppe ( $p=0,031$ ), zwischen der Risikogruppe Alter > 75 und der Kontrollgruppe war kein signifikanter Unterschied vorhanden ( $p=0,421$ ).

### 4.2.2.6. Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio

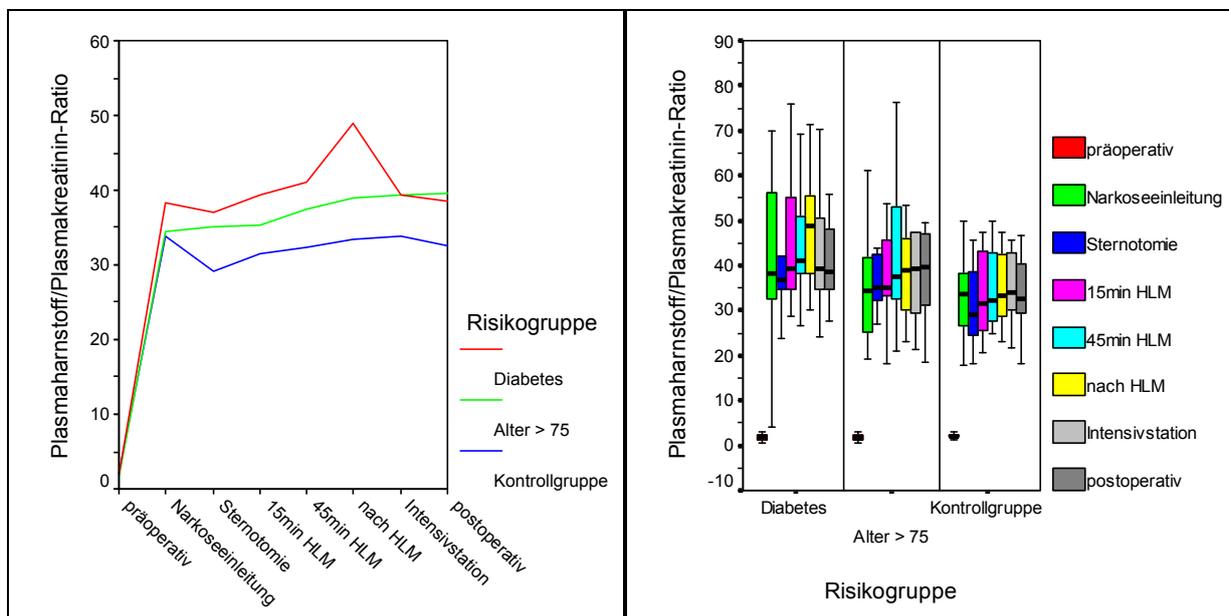


Abbildung 41

Abbildung 42

Für diese Ratio waren die präoperativen Werte noch bei allen Patienten unauffällig, mit Operationsbeginn jedoch zeigten schon 90% Hinweise für eine prärenale Funktionsstörung und ab 45 Minuten Herz-Lungen-Maschine war dies bei allen Patienten der Fall. Die Veränderung der Ratio im Beobachtungszeitraum war signifikant ( $p=0,000$ ). Zwischen den Risikogruppen Diabetes und Kontrollgruppe wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ( $p=0,053$ ), zwischen den Risikogruppen Alter > 75 und Kontrollgruppe war kein signifikanter Unterschied zu sehen ( $p=0,415$ ).

4.2.2.7. Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio

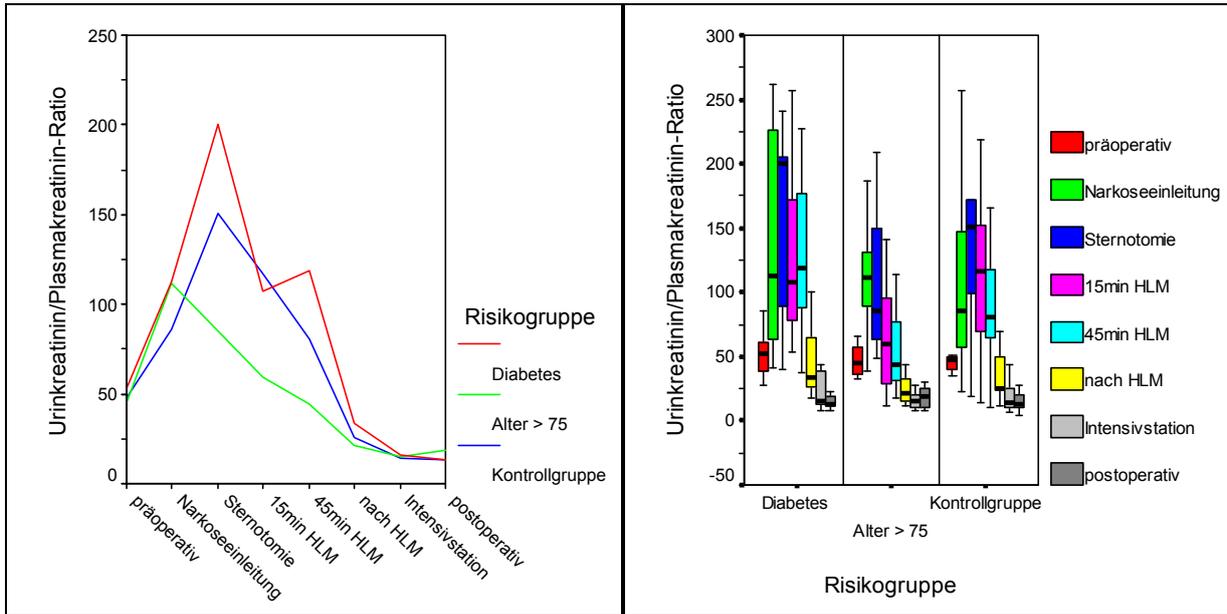


Abbildung 43

Abbildung 44

Diese Ratio zeigte einen den beiden vorher genannten Parametern entgegengesetzten Verlauf. Präoperativ betrug der Anteil der Patienten mit Hinweis auf prärenale Funktionsstörung 69%, davon 71% in der Gruppe der Diabetiker, 58% in der Altersgruppe und 74% in der Kontrollgruppe, und erhöhte sich bis zur Sternotomie auf 96%. Ab diesem Zeitpunkt war dieser Anteil zum 1. postoperativen Tag rückläufig auf 2%, in gleichem Maße jedoch zeigten zunehmend mehr Patienten Hinweise auf eine renale Funktionsstörung, am 1. postoperativen Tag waren dies 73%, davon 83% in der Gruppe der Diabetiker, 62% in der Altersgruppe und 75% in der Kontrollgruppe.

Die Änderung dieser Ratio im Zeitverlauf war signifikant ( $p=0,000$ ), die Unterschiede zwischen den Gruppen verfehlten das Signifikanzniveau knapp ( $p=0,053$ ).

### 4.2.3. Endokrinologische Parameter

#### 4.2.3.1. Aktives Renin und Aldosteron im Plasma

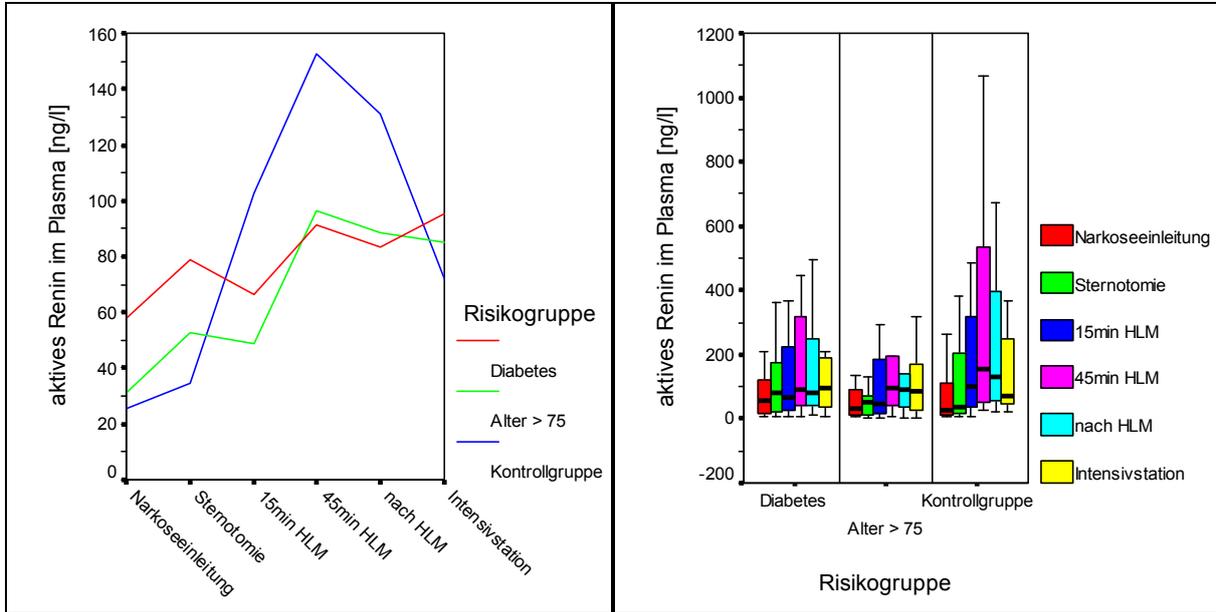


Abbildung 45

Abbildung 46

Die Konzentrationsänderungen des aktiven Renins im Plasma zeigten bei allen Risikogruppen einen gleichförmigen Verlauf. Schon bei Operationsbeginn wurden bei 61% der Patienten Werte außerhalb des Referenzbereichs (bis 20,2 ng/l) festgestellt. Höchste Werte wurden in allen Gruppen 45 Minuten nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine gemessen. Zu diesem Zeitpunkt wurden nur bei 8% der Patienten Werte innerhalb der Norm gemessen, davon 7% in der Gruppe der Diabetiker, 20% in der Altersgruppe und 0% in der Kontrollgruppe. Bis zur Verlegung auf Intensivstation waren diese Werte nur leicht rückläufig.

Die Veränderungen der Konzentrationen von aktivem Renin im Plasma im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ), zwischen den Risikogruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,638$ ).

## Ergebnisse

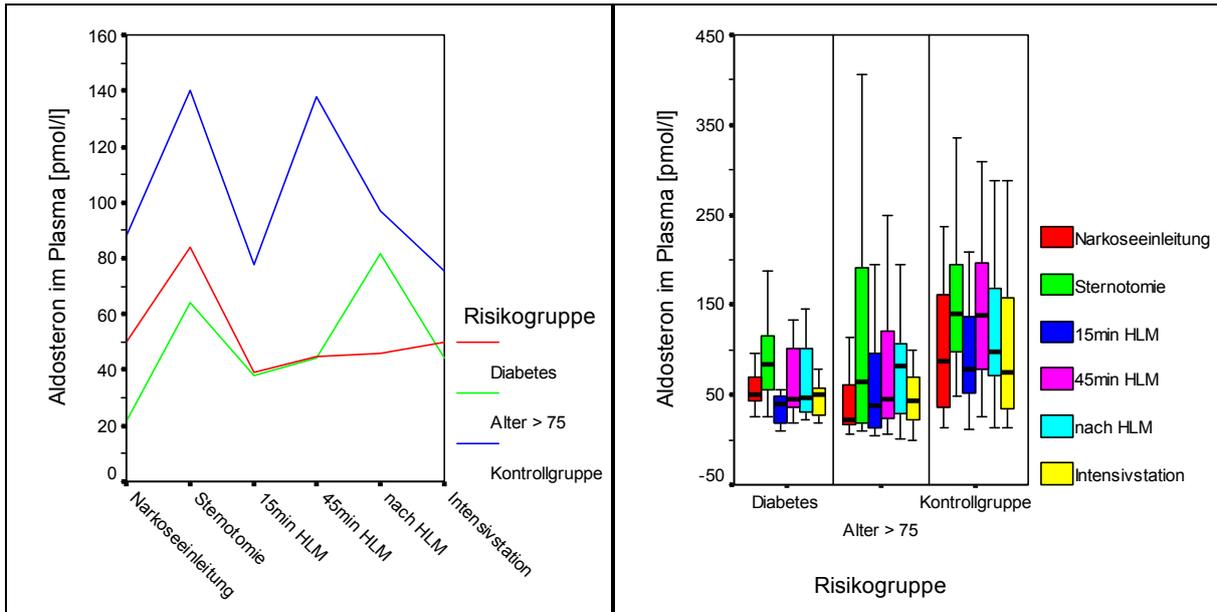


Abbildung 47

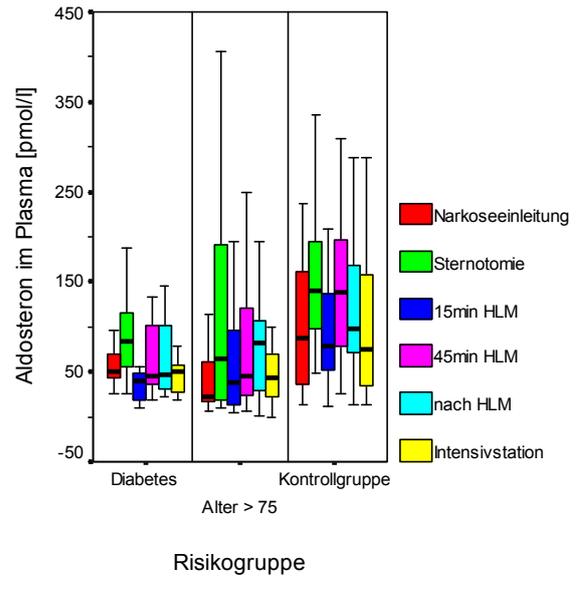


Abbildung 48

Auch die Aldosteronplasmaspiegel zeigten bei allen Gruppen einen gleichförmigen, zweigipfligen Verlauf. Ein erster steiler Anstieg war bei Sternotomie zu verzeichnen mit darauffolgendem schnellem Abfall. Der zweite Anstieg 45 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine war weniger steil ausgeprägt als zuvor, auch der anschließende Abfall bis zur Verlegung auf Intensivstation verlief flacher. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes lagen alle Werte innerhalb des Referenzbereichs von  $\leq 420$  pmol/l.

Die Konzentrationsänderungen von Aldosteron im Plasma im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ ). Zwischen den Risikogruppen zeigte die Kontrollgruppe signifikant höhere Werte als die Risikogruppe Diabetes ( $p=0,005$ ) bzw. Alter > 75 ( $p=0,020$ ).

4.2.3.2. Noradrenalin und Adrenalin im Plasma

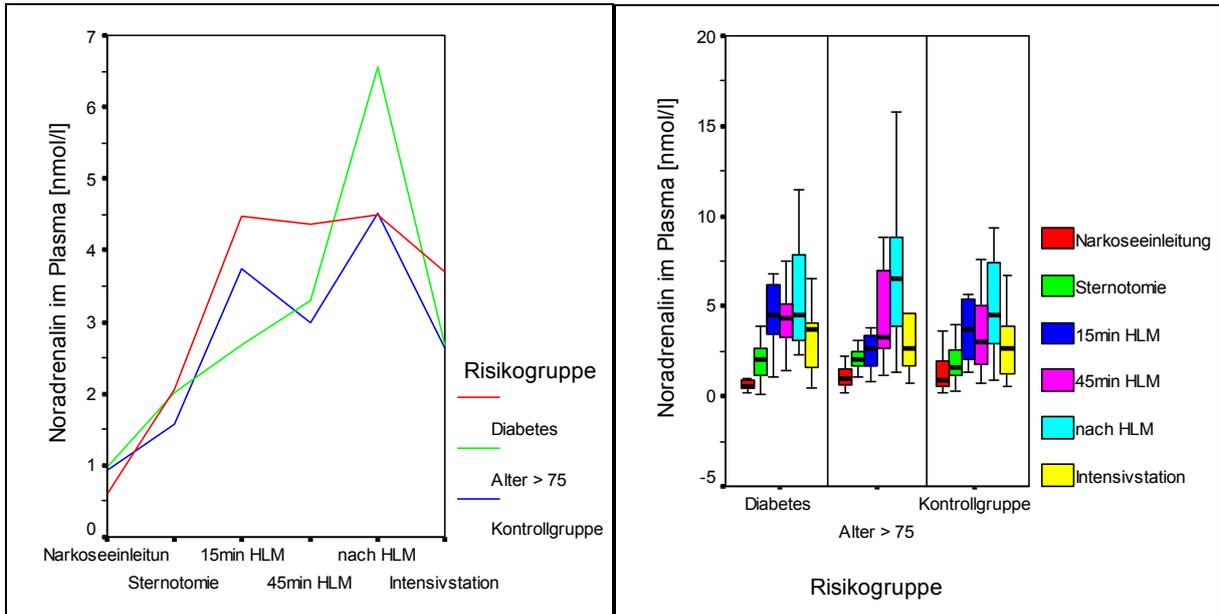


Abbildung 49

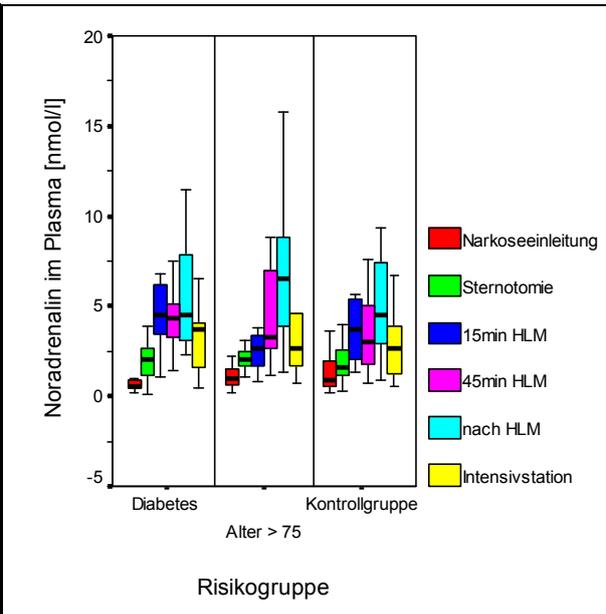


Abbildung 50

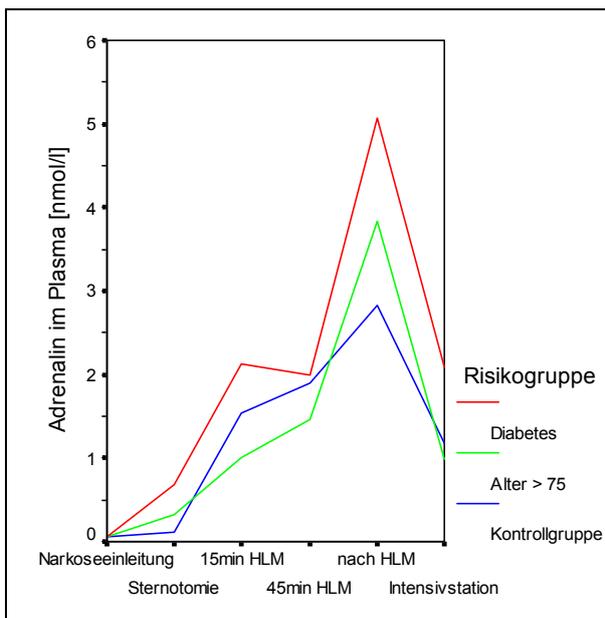


Abbildung 51

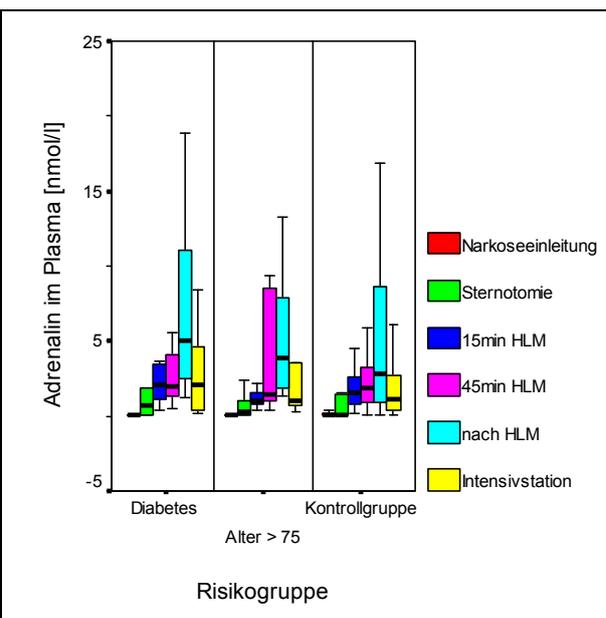


Abbildung 52

Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin zeigten während der Operation einen ähnlichen Verlauf, ab Operationsbeginn kam es bei beiden zu einer stetigen Zunahme in der Plasmakonzentration.

Noradrenalin zeigte einen zweigipfligen Verlauf mit steilem Anstieg zu Beginn der Herz-Lungen-Maschine - in der Risikogruppe Alter > 75 nicht ganz so deutlich ausgeprägt -

und einen nochmals deutlichen Anstieg nach Ende der Herz-Lungen-Maschine. Zum Zeitpunkt der Sternotomie stieg der Anteil der Patienten mit Werten außerhalb des Referenzbereichs von 1,1-1,6 nmol/l sprunghaft auf 60%, davon 67% aus der Risikogruppe Diabetes, 77% aus der Altersgruppe und 44% aus der Kontrollgruppe. Bis zum Abgang von der Herz-Lungen-Maschine erhöhte sich dieser Anteil sogar auf 90%, davon 100% aus der Risikogruppe Diabetes, 93% aus der Altersgruppe und 79% aus der Kontrollgruppe. Bis zur Verlegung auf Intensivstation war ein leichter Rückgang auf 75% zu verzeichnen.

Adrenalin zeigte einen identischen Verlauf, jedoch war der Konzentrationsanstieg zu Beginn der Herz-Lungen-Maschine weniger steil ausgeprägt. Auch hier stieg zum Zeitpunkt der Sternotomie der Anteil der Patienten mit Werten außerhalb des Referenzbereichs von 0,17-0,47 nmol/l sprunghaft auf 48%, davon 47% aus der Risikogruppe Diabetes, 30% aus der Altersgruppe und 33% aus der Kontrollgruppe und erhöhte sich bis zum Abgang von der Herz-Lungen-Maschine auf 90%, davon 100% aus der Risikogruppe Diabetes, 100% aus der Altersgruppe und 79% aus der Kontrollgruppe.

Die Konzentrationsänderung beider Parameter im Zeitverlauf waren signifikant ( $p=0,000$ , jeweils), bezüglich der Risikogruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,933$  bzw.  $0,499$ ).

### **4.3. Einfluß der Dauermedikation auf gemessene Parameter**

Medikamente, die die Herz- und Nierenfunktion beeinflussen, werden insbesondere von herzchirurgischen Patienten oftmals eingenommen. Es war also zu erwarten, daß einige Parameter, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, durch die verabreichten Medikamente beeinflusst sein könnten. Jedoch wäre es nicht zu vertreten gewesen, die für die Patienten wichtige Medikation im Vorfeld abzusetzen, nur um exaktere Ergebnisse gewinnen zu können. Nachfolgende Medikamente, bei denen Interaktionen mit den untersuchten Parametern zu erwarten sind, werden besonders häufig herzchirurgischen Patienten verabreicht, wie dies auch bei dieser Studiengruppe der Fall war.

4.3.1. Einfluß der Betablocker auf gemessenes Noradrenalin und Adrenalin

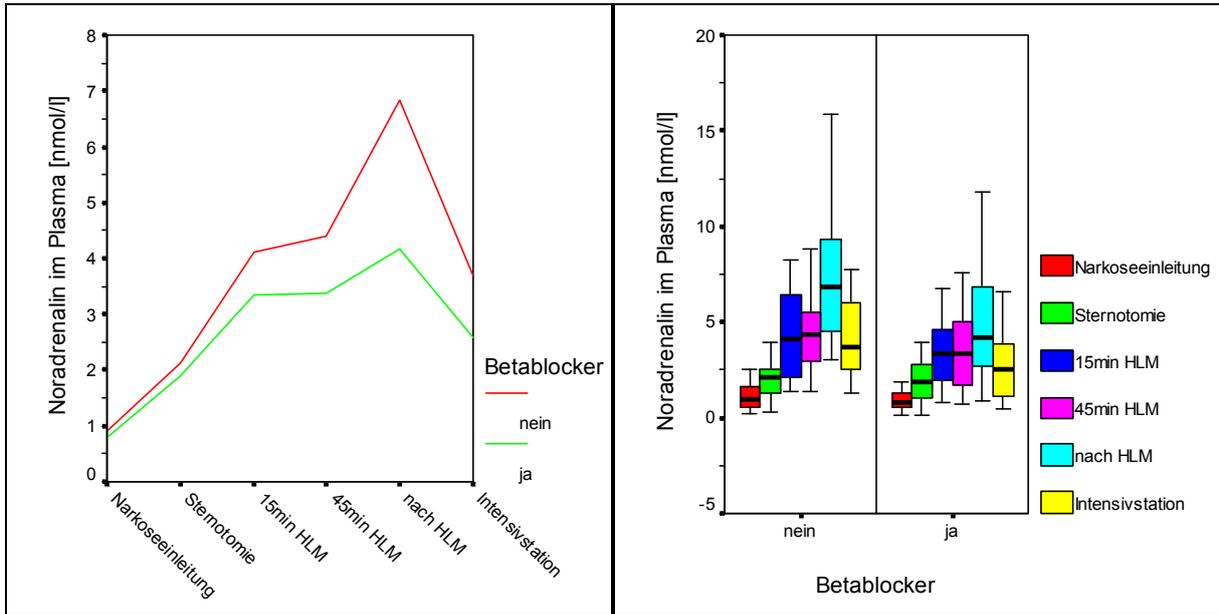


Abbildung 53

Abbildung 54

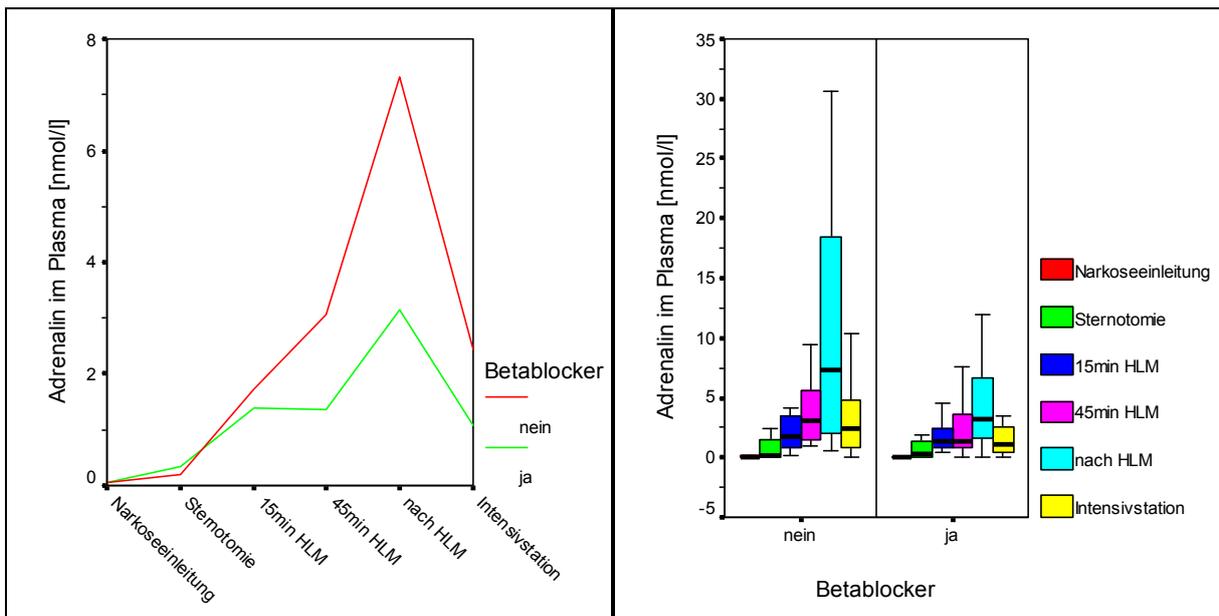


Abbildung 55

Abbildung 56

Durch Betablocker wird bei hypertonen oder herzinsuffizienten Patienten versucht, den bestehenden erhöhten Sympathikotonus, wodurch in der Folge eine Downregulation der Betarezeptoren auftritt, zu senken und so die Sensibilität gegenüber Katecholaminen wieder zu normalisieren. Mit dem Einsatz von Betablockern kann somit die sympathische Aktivität gedämpft werden.

## Ergebnisse

Die statistische Auswertung ergab, daß jene 32 Patienten, die Betablocker als Dauermedikation erhielten, signifikant niedrigere Werte für Noradrenalin ( $p=0,014$ ) aufwiesen. In Bezug auf Adrenalin wurde jedoch das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p=0,086$ ).

### 4.3.2. Einfluß der ACE-Hemmer auf gemessene endokrinologische Parameter

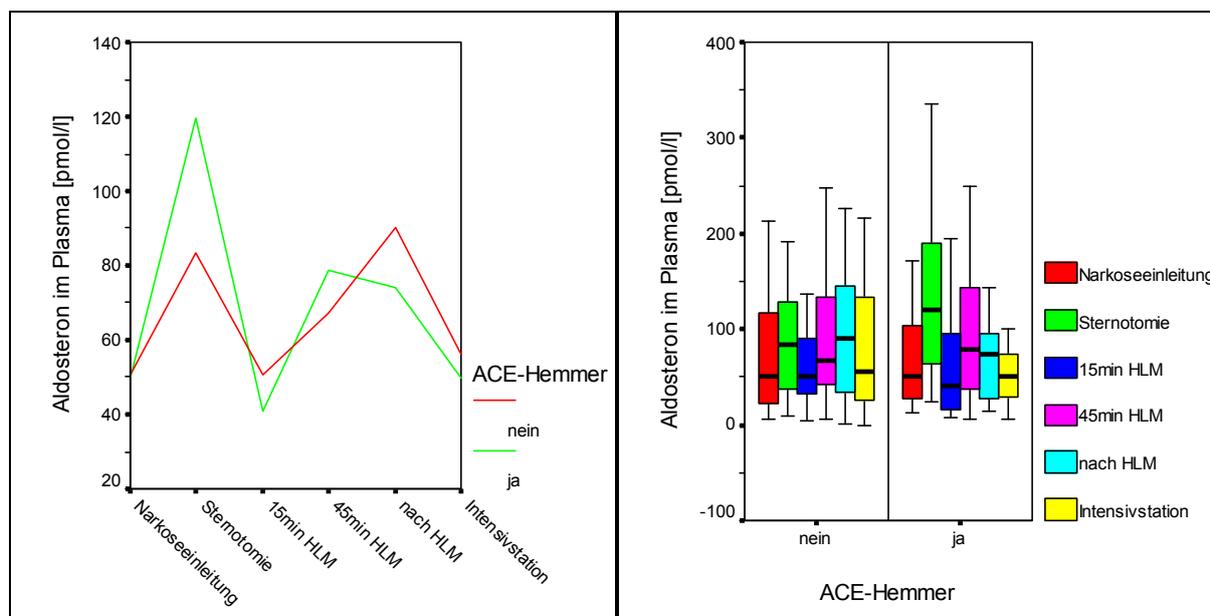


Abbildung 57

Abbildung 58

ACE-Hemmer haben sich in der Bluthochdrucktherapie durch Dämpfung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems als potente Medikamente bewährt. Insbesondere nach Herzinfarkt wird dieser Substanzgruppe ein günstiger Effekt in Bezug auf das Remodeling zugeschrieben. Ferner sollen sie das Wachstumsverhalten an Herz, Gefäßen und Nieren günstig beeinflussen sowie die Ansprechbarkeit von Insulin bei Diabetikern erhöhen und das Neuauftreten eines Diabetes verringern, was ihren breiten Einsatz erklärt [34, 35].

In der statistischen Auswertung konnte für ACE-Hemmer als Dauermedikation kein signifikanter Einfluß in Bezug auf die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin ( $p=0,438$ ), Adrenalin ( $p=0,956$ ), Renin ( $p=0,102$ ) oder Aldosteron ( $p=0,956$ ) festgestellt werden.

### 4.3.3. Einfluß der Schleifendiuretika auf gemessenes Renin, Aldosteron, Diurese, Kreatinin und Kreatininclearance

Auch die Schleifendiuretika finden breiten Einsatz bei herzchirurgischen Patienten. Durch Blockade des  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters kann die Diurese erhöht, durch Volumenreduktion der Blutdruck gesenkt und das Herz entlastet werden. Durch den Wirkmechanismus der Schleifendiuretika wird aber - wie unter 1.3.2. beschrieben - durch die verminderte Natrium-Chlorid-Konzentration in den Zellen der macula densa die Reninsekretion stimuliert und damit das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert.

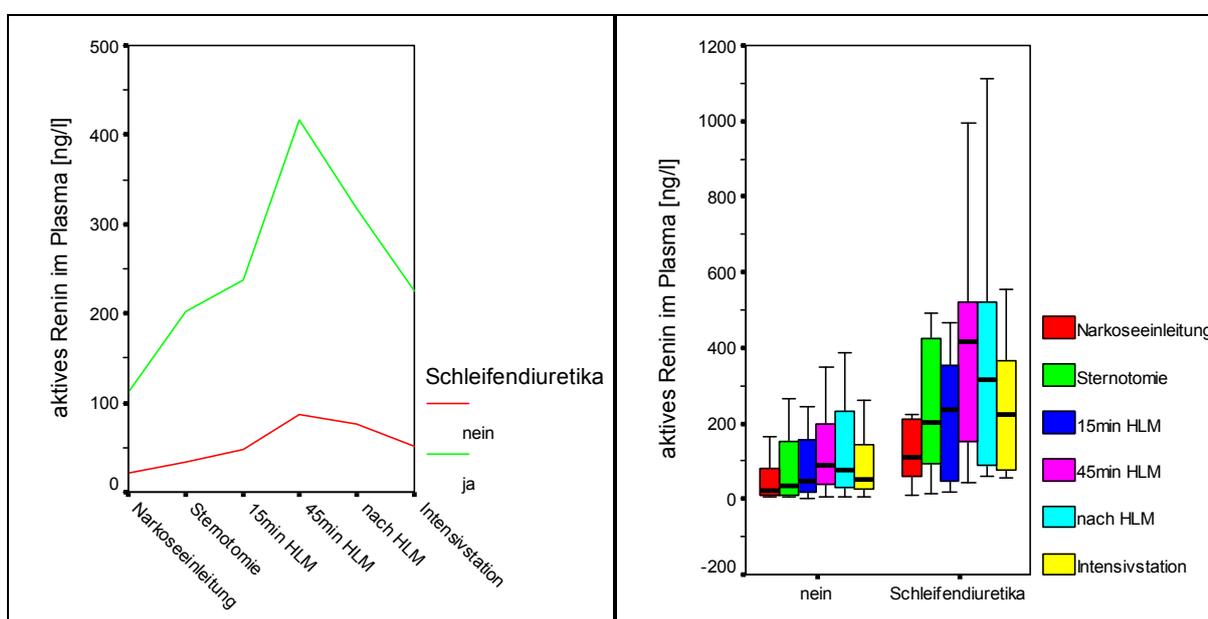


Abbildung 59

Abbildung 60

Insgesamt 11 Patienten erhielten Schleifendiuretika als Dauermedikation und zeigten signifikant höhere Plasmoreninkonzentrationen als jene Patienten, die diese Dauermedikation nicht erhielten ( $p=0,002$ ). Hinsichtlich der Plasma-Aldosteronkonzentrationen konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p=0,084$ ).

## Ergebnisse

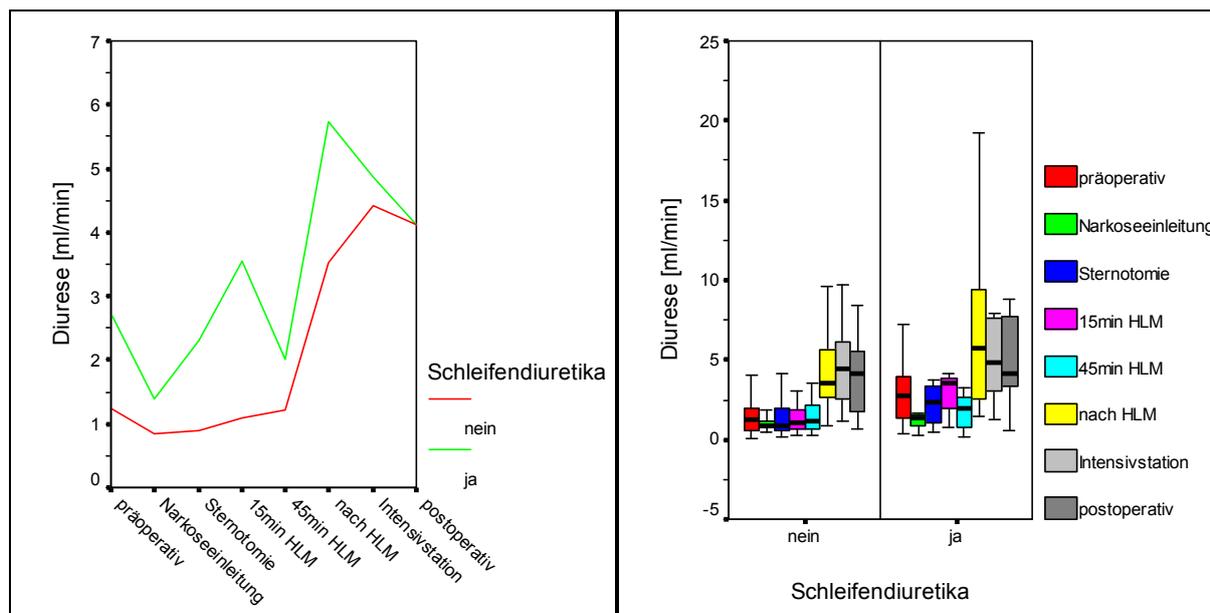


Abbildung 61

Abbildung 62

Ebenso wurde die Diuresis unter Dauermedikation mit Schleifendiuretika signifikant erhöht ( $p=0,007$ ). In Bezug auf die Plasmakreatininspiegel bzw. die Kreatininclearance konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden ( $p=0,276$  bzw.  $p=0,213$ ).

#### 4.4. Einfluß der intraoperativ verabreichten Medikation auf gemessene Parameter

Insbesondere bei herzchirurgischen Patienten sind starke hämodynamische Veränderungen während der Operation häufige Begleiterscheinungen. Schnelle und wirkungsvolle Intervention von Seiten der Anästhesie bzw. der Kardiotechnik sind deshalb unabdingbare Voraussetzung, um die bestmögliche Versorgung der Patienten während Herzoperationen zu gewährleisten. Aus diesem Grunde werden zur schnellen Kreislaufstabilisierung oftmals Furosemid oder Noradrenalin verabreicht. Diese beiden Medikamente beeinflussen zwar auch empfindlich die Nierenfunktion und die im Rahmen dieser Studie untersuchten Parameter, dennoch spiegelt dies die tägliche Praxis bei Herzoperationen wider, weshalb Patienten nach Verabreichung dieser Medikamente nicht aus der Studie ausgeschlossen wurden.

#### 4.4.1. Einfluß von Furosemid nach intraoperativer Gabe auf Diurese, Kreatinin-clearance und endokrinologische Parameter

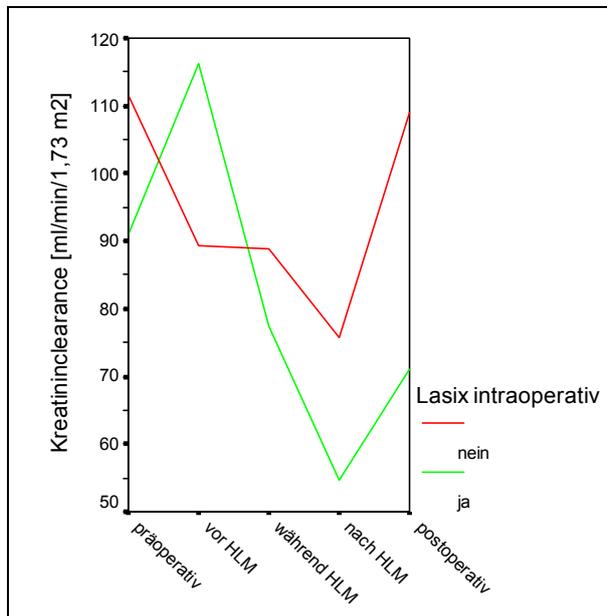


Abbildung 63

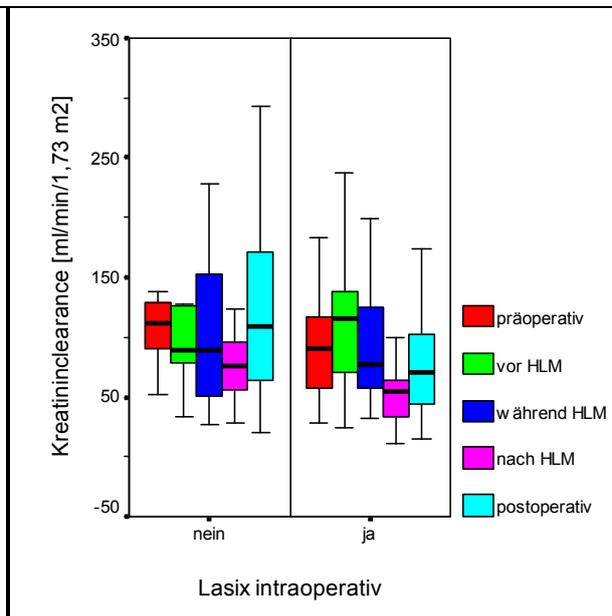


Abbildung 64

Insgesamt wurde 36 Patienten während der Operation Furosemid verabreicht; trotz dieser Intervention zeigten diese Patienten insgesamt signifikant niedrigere Werte in der Kreatinin-clearance ( $p=0,003$ ). Hinsichtlich der Diurese konnte jedoch keine signifikante Veränderung festgestellt werden ( $p=0,381$ ).

Plasmarenin-, Plasmaaldosteron- oder Plasmakreatininspiegel wurden durch intraoperative Furosemidgaben nicht signifikant beeinflusst ( $p=0,433$  /  $0,505$  /  $0,443$ , jeweils).

#### 4.4.2. Einfluß von Noradrenalin nach intraoperativer Gabe auf gemessenes Noradrenalin und Adrenalin

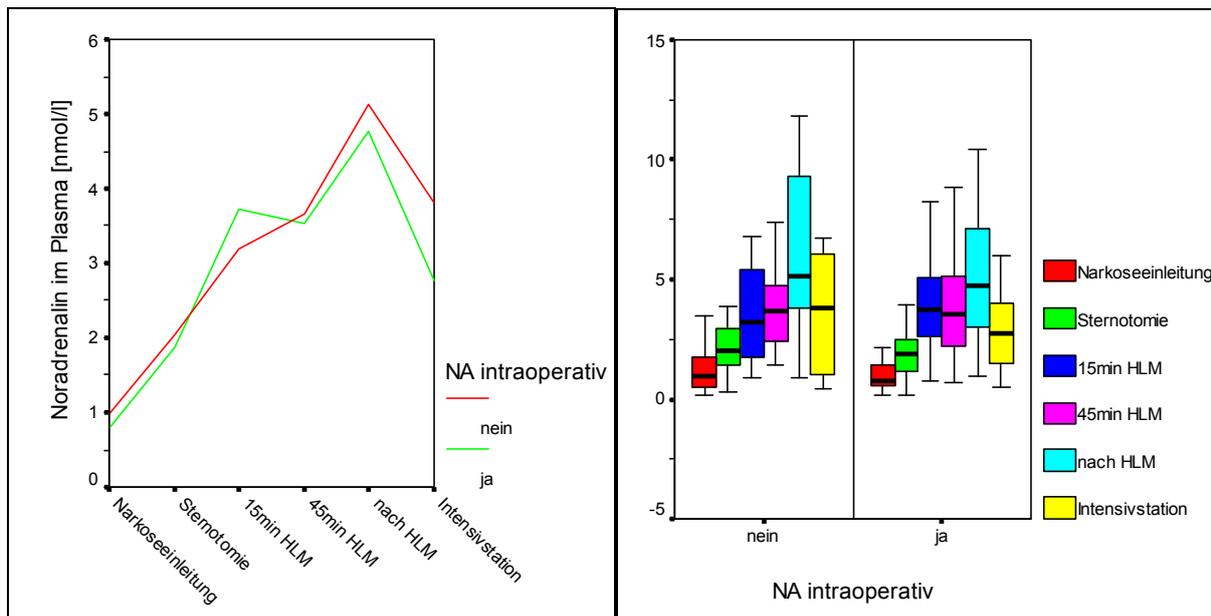


Abbildung 65

Abbildung 66

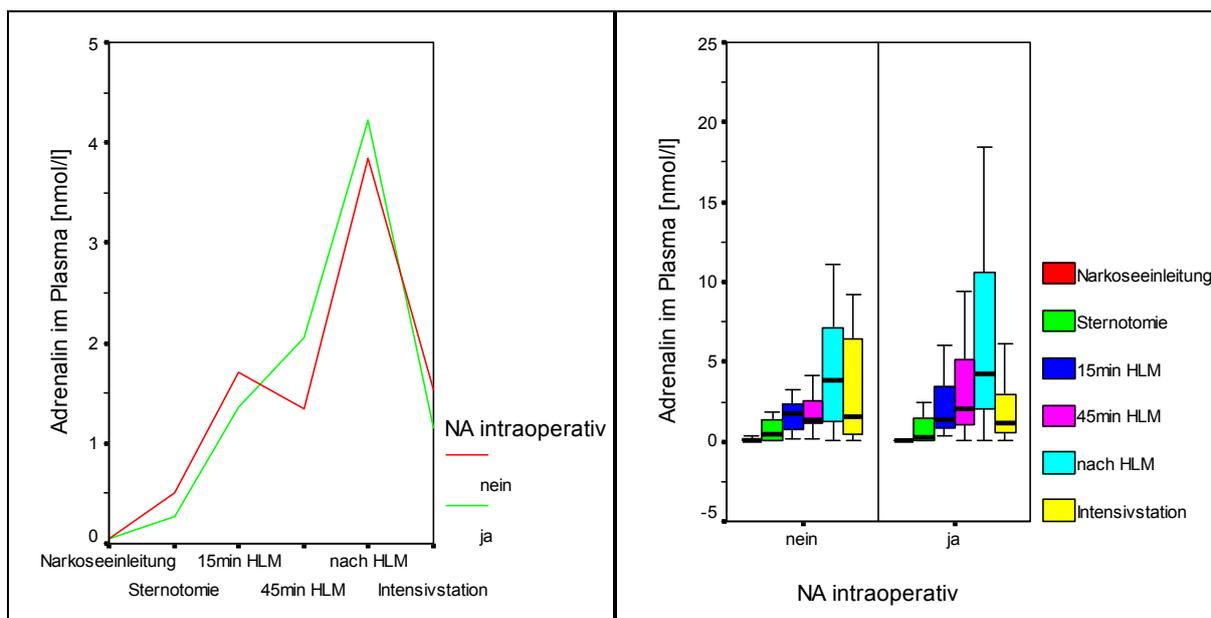


Abbildung 67

Abbildung 68

Während der Operation, zumeist geschah dies während Herz-Lungen-Maschine, mußte zur Blutdruckstabilisierung insgesamt 37 Patienten Noradrenalin verabreicht werden. Trotz dieser Intervention unterschieden sich die Plasmaspiegel für Noradrenalin oder Adrenalin nicht signifikant ( $p=0,804$  bzw.  $p=0,539$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1. Inzidenz des akuten Nierenversagens in dieser Studiengruppe

In dieser Studiengruppe konnte bezüglich der Risikogruppenzugehörigkeit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entwicklung eines akuten Nierenversagens nachgewiesen werden. Hierbei muß jedoch der kleinen Fallzahl dieser Pilotstudie Rechnung getragen werden. Unter den Rahmenbedingungen dieser Studie, insbesondere durch die Forderung, daß Patienten nur exakt ein Risikomerkmäl aufweisen dürfen, um sich eindeutig nur einer Risikogruppe zuordnen zu lassen, und durch die Tatsache, daß J-123-Orthojodhippursäure sich wegen seiner Halbwertszeit von 13,2 Stunden nur begrenzt lagern läßt, war es leider nicht möglich, in einem zeitlich und finanziell vertretbaren Rahmen mehr Patienten zu rekrutieren. Dennoch waren bei der Mittelwertbetrachtung deutliche Unterschiede in den Inzidenzen des akuten Nierenversagens zu beobachten (siehe 4.1.). Angenommen, dieser beobachtete Trend würde sich in den Risikogruppen konstant fortsetzen, so wäre unter der Definition des akuten Nierenversagens ab 50% Anstieg des Ausgangskreatinins bei bereits doppelter Patientenzahl von 100 Patienten ein signifikantes Ergebnis mit  $p=0,014$  zu beobachten. Unter der „härteren“ Definition ab 100% Anstieg des Ausgangskreatinins würde der Unterschied bei vierfacher Patientenzahl signifikant werden mit  $p=0,035$ . Diese Betrachtung soll illustrieren, daß bei der vorliegenden relativ kleinen Fallzahl bereits eine nur geringe Änderung der Patientenanzahl große Auswirkungen in der Statistik mit sich führt.

Nichtsdestoweniger waren auch mit dieser Patientenanzahl den relativen Risiken aus der Multicenterstudie von Mangano et al. [8] sehr ähnliche Odds Ratios zu beobachten. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß zwar wegen der recht kleinen Fallzahl dieser Pilotstudie signifikante Unterschiede bezüglich der Risikogruppen noch nicht bestätigt werden konnten, diese Studie aber den gleichen Trend wie vorangegangene Studien zeigt.

## **5.2. Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter**

### **5.2.1. Natrium im Plasma und Plasmaosmolalität**

Die Plasmanatriumkonzentration allein ist kein sehr aussagekräftiger Parameter, um Aussagen über die aktuelle Nierenfunktion zu treffen. Im Kontext mit anderen Plasma-, Urin- und endokrinologischen Parametern kann sie jedoch wertvolle Erkenntnisse erbringen.

Zu Beginn der Untersuchung waren die Plasmanatriumkonzentrationen insgesamt unauffällig, mit Einsetzen der Herz-Lungen-Maschine war plötzlich ein Abfall der Natriumkonzentration zu beobachten mit gleichzeitig einsetzender Zunahme der Plasmaosmolalität. Dieser sprunghafte Abfall in der Natriumkonzentration muß auf das Priming der Herz-Lungen-Maschine zurückgeführt werden. Dieses Priming wird bevorzugt, um durch seine osmotischen Eigenschaften Diurese und renalen Blutfluß zu erhöhen; des weiteren sollen dadurch die Lunge, das Gehirn und die Niere vor einem Gewebeödem durch Volumenüberladung geschützt werden [19, 36-38]. Es bleibt zu beachten, daß die Füllung keineswegs hypoosmolar ist, sondern durch seine Bestandteile Haes 10% und Thomaemannit 20% hyperosmolaren Charakter zeigt und somit zu einem Anstieg der Plasmaosmolalität führt. Die schlagartige Erhöhung der Plasmaosmolalität bedingt einen Wassereinstrom in den Intravasalraum mit dadurch abnehmender Natriumkonzentration.

Bei im weiteren Verlauf gleichbleibender Plasmosmolalität stieg die Natriumkonzentration vorübergehend wieder auf Ausgangswerte. Zum ersten postoperativen Tag waren bei einem Drittel der Patienten bereits erhöhte Natriumkonzentrationen zu messen.

Im Kontext mit der fraktionierten Harnstoffexkretion und der Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio kann diese Konstellation auf einen Volumenmangel hinweisen, allerdings können die während Herz-Lungen-Maschine abgefallene Urinosmolalität und die postoperativ ansteigenden Plasmaharnstoff- und -kreatininkonzentrationen ebenso als beginnende Nierenfunktionseinschränkung interpretiert werden. In der Studie von Lema et al. [19] deuteten die Osmolal-Clearance wie auch die freie Wasser-Clearance ebenfalls auf einen Volumenmangel hin, die fraktionierte Natriumexkretion hingegen zeigte eher Anzeichen für eine intrarenale Funktionsstörung. In jener Studie endete aber der Beobachtungszeitraum eine Stunde nach beendeter

Operation und konnte so weitere Veränderungen bis zum ersten postoperativen Tag nicht mehr erfassen.

Zusammenfassend zeigten sowohl die Risikogruppe Diabetes als auch die Risikogruppe Alter>75 eine stärkere Einbuße der Nierenfunktion als die Kontrollgruppe, für die Risikogruppe Diabetes war die Veränderung der Plasmaosmolalität signifikant. Jedoch läßt sich anhand dieser zwei Parameter nicht sicher abgrenzen, ob eine prärenale oder renale Nierenfunktionsstörung vorliegt. Die signifikant höheren Werte für Plasmaosmolalität in der Risikogruppe Diabetes sind am ehesten im Rahmen des perioperativen Volumenmangels zu sehen (siehe auch 5.3.6.).

### **5.2.2. Kalium und freies Hämoglobin im Plasma**

Auch bei diesen Parametern war mit Beginn der Herz-Lungen-Maschine eine sprunghafte Veränderung in den Konzentrationen zu beobachten. Hier war jedoch ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen, der aber nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine wieder schnell rückläufig war. Die Konzentrationsverläufe beider Parameter waren annähernd parallel. Dies erlaubt die Schlußfolgerung, daß die Zunahme der Kaliumkonzentration und die gleichzeitige Zunahme des freien Hämoglobins durch eine Lyse der Erythrozyten bedingt ist. Durch die andauernde mechanische Schädigung der Erythrozyten während der Herz-Lungen-Maschine – die bei Einsatz einer Roller-Pumpe noch ausgeprägter ausfallen kann als bei einer Zentrifugalpumpe – ist es nicht erstaunlich, daß mit zunehmender Maschinenzeit durch die Lyse bedingt die Menge an freiem Hämoglobin und auch die Plasmakaliumkonzentration zunimmt. Im postoperativen Verlauf unterschieden sich die beiden Parameter dahingehend, daß das freie Hämoglobin bis zum nächsten Morgen annähernd vollständig eliminiert wurde, wohingegen die Plasmakaliumkonzentration einen erneuten Anstieg zeigte.

Dieser Anstieg kann folgende Ursachen haben:

- Durch eine azidotische postoperative Stoffwechsellage bedingt werden, um den pH abzupuffern, Wasserstoff-Ionen ( $H^+$ ) gegen Kalium-Ionen ( $K^+$ ) ausgetauscht, was letztendlich zu einer Hyperkaliämie führt.
- Aufgrund einer postoperativen Nierenfunktionsstörung kann die Niere nur ungenügend Kalium und weitere harnpflichtige Substanzen ausscheiden.

- Zusätzlich wird insbesondere nach herzchirurgischen Eingriffen zur Rhythmusstabilisierung versucht, hochnormale Kaliumspiegel zu erzielen, mitunter durch parenterale Kaliumgaben.

Die erste Annahme ist nach einem solch großen invasiven Eingriff durchaus denkbar, mit dem abgenommenen Labor konnte dies jedoch nicht verifiziert werden.

Die zweite Annahme würde durch die zuvor diskutierten Beobachtungen der postoperativ abgefallenen Urinosmolalität und gestiegenen Plasmaharnstoff- und -kreatininkonzentrationen gestützt werden; zudem konnte in einer Studie von Kanamori et al. [39] gezeigt werden, daß durch freies Hämoglobin die renale Funktion eingeschränkt wird, was durch prophylaktische Haptoglobingaben verhindert werden konnte. Zusammenfassend kann nicht eindeutig abgegrenzt werden, ob die postoperative Hyperkaliämie durch eine Nierenfunktionseinbuße, „iatrogen“ oder stoffwechsellagebedingt ist.

### **5.2.3. Urinosmolalität sowie Natrium, Harnstoff und Kalium im Urin**

Die Konzentrationen dieser vier Parameter verliefen annähernd parallel. Sie sind insofern interessant, als sie die aktuelle Nierenfunktion bzw. momentane Konstellationen widerspiegeln. Der initiale Anstieg in den Konzentrationen muß dahingehend gedeutet werden, daß die Niere durch Produktion von höherkonzentriertem Harn versucht, einen zugrunde liegenden Volumenmangel auszugleichen. Gestützt wird diese Vermutung durch die fraktionierte Harnstoffexkretion und die Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio, die beide Hinweise auf eine prärenale Funktionsstörung liefern. Bemerkenswert ist die nachfolgende deutliche Abnahme der Konzentrationen, die im Widerspruch zur erhöhten Plasmaosmolalität stehen. Im Regelfall müßte die Niere unter diesen Umständen ebenfalls einen höher konzentrierten Harn produzieren, um durch vermehrte Wasserreabsorption diesen Mangel zu beseitigen. Daß die Niere diese Konzentrationsfähigkeit vorübergehend nicht besitzt, kann zwei Ursachen haben:

Zum einen ist denkbar, daß durch intraoperativ eingesetztes Furosemid - sofern verabreicht, bei allen Patienten dieser Studie während der Herz-Lungen-Maschine zum ersten Mal gegeben - die Diurese angetrieben wird und dadurch die Urinosmolalität sinkt. Jedoch war auch nach Ausschluß dieser Patienten exakt der gleiche Verlauf zu beobachten, zwar mit leicht höheren Werten, aber immer noch deutlich eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit.

Zum anderen muß in Betracht gezogen werden, daß durch die niedrigen Perfusionsdrücke während der Herz-Lungen-Maschine die Autoregulation der Niere vorübergehend versagt und es so zu einer zeitweisen Funktionseinschränkung der Niere kommt. Für diese Ansicht sprächen die postoperativ angestiegenen harnpflichtigen Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin, sowie der während Herz-Lungen-Maschine deutlich herabgesetzte renale Plasmafluß.

Die fast identischen Verläufe von Urinosmolalität sowie Natrium- und Harnstoffkonzentrationen im Urin sind insofern nicht überraschend, als Natrium und Harnstoff den überwiegenden Anteil der Urinosmolalität ausmachen. Der vorübergehende Anstieg von Natrium im Urin nach Maschinenabgang ist am ehesten auf das operationsbedingte Procedere zurückzuführen, wobei kurz vor Abgang von der Herz-Lungen-Maschine den Patienten ein Großteil des Volumens aus der Maschine reinfundiert wird. Das erhöhte zirkulierende Volumen und die gegen Ende der Herz-Lungen-Maschine zunehmende Diurese können so zu diesem vorübergehenden Anstieg führen.

Bezüglich der Kaliumkonzentrationen im Urin ist ebenfalls die Zeit während der Herz-Lungen-Maschine interessant. Hier erfolgt trotz des kontinuierlich steigenden Plasmakaliumspiegels ein Abfall in der Urinkonzentration. So scheint es, daß mit zunehmender Einsatzdauer der Maschine die Niere die Funktion der Kaliumexkretion nicht mehr erfüllen kann. Erst ab Ende der Herz-Lungen-Maschine erholte sich die Nierenfunktion wieder und es wurde wieder vermehrt Kalium ausgeschieden. Die postoperative Konzentrationszunahme von Kalium im Urin ist wahrscheinlich auf während des Intensiv-aufenthaltes verabreichtes Furosemid zurückzuführen, welches eine deutlich kaliurische Wirkung besitzt.

Zusammenfassend weisen diese Parameter insgesamt auf eine Schädigung der Niere während der Herz-Lungen-Maschine hin mit anschließender langsamer Erholung.

### **5.3. Veränderungen der Nierenfunktionsparameter**

#### **5.3.1. Harnstoff und Kreatinin im Plasma**

In dieser Studiengruppe zeigten sich die Plasmaharnstoffwerte am Operationstag innerhalb sehr beständiger Bereiche. Erst zum nächsten Morgen war ein Anstieg zu verzeichnen.

Ähnliche Konzentrationsverläufe waren auch hinsichtlich des Plasmakreatinins zu beobachten. Am Operationstag selbst noch innerhalb beständiger Bereiche, stieg das Plasmakreatinin postoperativ stark an, Maximalwerte wurden zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Tag gemessen.

Diese Beobachtungen werden von einigen Studien gestützt:

In der Arbeit von Tang et al. [40] wurde zwar während der Operation keine Bestimmung des Plasmaharnstoffs durchgeführt, in den folgenden sieben Tagen war jedoch ein deutlicher Konzentrationsanstieg zu beobachten mit einem Maximum am zweiten und dritten postoperativen Tag. Auch Ascione et al. [9] verzichteten auf eine intraoperative Harnstoffbestimmung, auch hier zeigte sich postoperativ ein deutlicher Anstieg in der Konzentration mit einem Maximum am zweiten postoperativen Tag. Die Studie von Westhuyzen et al. [41] endete 24 Stunden postoperativ und konnte postoperativ einen deutlichen Harnstoffanstieg verzeichnen.

Bei der postoperativen Kreatininbestimmung in der Studie von Young et al. [7] zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg bis zum 7. postoperativen Tag, am deutlichsten ausgeprägt war dieser Anstieg am ersten Tag. Auch Regragui et al. [25] registrierten postoperativ einen Anstieg der Kreatininkonzentration. Ascione et al. [9] beobachteten analog dem Plasmaharnstoff postoperativ einen deutlichen Kreatininanstieg mit einem Maximum am zweiten postoperativen Tag. Erfolgte die Kreatininbestimmung nur bis zum ersten postoperativen Tag, wurden entweder gleich bleibende Kreatininspiegel registriert oder ein postoperativer Anstieg [19, 41, 42]. Einzig Tang et al. [40] konnten in den ersten sieben postoperativen Tagen keine Veränderung des Plasmakreatinins feststellen.

Hinsichtlich beider Parameter wiesen fast alle Studien einen Anstieg des Plasmakreatinins nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit einem Maximum um den zweiten postoperativen Tag nach. Wegen der oben beschriebenen Kinetik muß das Plasmakreatinin als mittelfristiger Nierenfunktionsparameter angesehen werden, der Funktionsänderungen der letzten 24 Stunden gut erfassen kann. Plasmaharnstoff hingegen kann kurzfristige Nierenfunktionsänderungen erfassen, ist selbst aber größeren Interaktionen unterworfen. So kann bei postoperativ streßbedingter kataboler Stoffwechsellage schwer abgegrenzt werden, ob ein Harnstoffanstieg stoffwechselbedingt oder durch eine Nierenfunktionsstörung ausgelöst ist.

Auch in dieser Studie wäre ein stoffwechselbedingter Harnstoffanstieg sehr wohl denkbar. Sieht man die Werte jedoch im Kontext mit den postoperativ steigenden Parame-

tern wie Plasmaosmolalität, Plasmakalium und insbesondere Plasmakreatinin, so muß davon ausgegangen werden, daß der postoperative Plasmaharnstoff- wie auch der Plasmakreatininanstieg auf eine Nierenfunktionseinschränkung nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zurückzuführen sind. Bemerkenswert ist weiterhin, daß beide Risikogruppen, Diabetes und Alter >75, während und nach der Operation eine deutliche Nierenfunktionseinbuße erleiden, die Risikogruppe Diabetes sich hiervon aber deutlich schlechter erholt.

### **5.3.2. Glomeruläre Filtrationsrate**

Nach vorliegender statistischer Auswertung ist nicht klar erkennbar, aus welchem Grund die Kreatininclearance in der Risikogruppe Alter > 75 abfällt, wohingegen sie in den beiden anderen Risikogruppen annähernd auf Ausgangsniveau bleibt. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die im Alter abnehmende Anzahl an Nephronen. Bedingt durch die erniedrigte Nephronzahl entfällt bei einer „älteren“ Niere nach Nierenschädigung die Kompensationsmöglichkeit durch genügend intakte Nephrone. Dies führt insgesamt zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Nierenschädigungen.

Die ungeklärte Frage, ob die Nierenfunktion insgesamt durch die Herz-Lungen-Maschine beeinträchtigt wird, wird bis heute kontrovers diskutiert. Schwierig gestaltet sich bei dieser Frage insbesondere die Vergleichbarkeit der Studien untereinander. So sind kaum Studien zu finden, die bezüglich der Eckpunkte Perfusionsdruck, Perfusionstemperatur, pulsatiler oder nicht-pulsatiler Fluß, Dauer der Herz-Lungen-Maschine oder Ein- bzw. Ausschlußkriterien der Patienten übereinstimmen und welche zudem noch die Untersuchungen zu gleichen Zeitpunkten und mit ähnlich langen Zeitintervallen durchführen.

Bis vor einigen Jahren wurde in der Herzchirurgie die Herz-Lungen-Maschine fast ausschließlich in Hypothermie betrieben. Erst seitdem sich in Teilbereichen Vorteile der Normothermie gegenüber der Hypothermie gezeigt haben [32, 42], wird zunehmend die Operation unter Normothermie propagiert. Aus diesem Grund wurde bis heute der überwiegende Anteil der Studien mit herzchirurgischen Patienten unter hypothermen Bedingungen durchgeführt.

Unter diesen Arbeiten stellten Boldt et al. und Yavuz et al. [22, 43] bei einem Beobachtungszeitraum über die gesamte Herz-Lungen-Maschinen-Dauer hinweg ein leichtes Absinken der glomerulären Filtrationsrate fest. Wurden hingegen die glomerulären Filt-

rationsraten mehrfach während der Herz-Lungen-Maschine bestimmt, so kamen Andersson et al. [21, 44] zu dem Ergebnis, daß während des hypothermen Bypasses die glomeruläre Filtrationsrate rückläufig und erst in der Phase der Wiedererwärmung ein Wiederanstieg zu verzeichnen war. Dieser Anstieg hielt an bis nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine, womit auch der Beobachtungszeitraum endete. Im Gegensatz hierzu beobachteten Lema et al. [19, 45] eine gleichbleibende bzw. nur leicht abfallende glomeruläre Filtrationsrate während des hypothermen Bypasses und ein weiteres Absinken in der Phase der Wiedererwärmung. Erst nach Ende der Herz-Lungen-Maschine war ein Wiederanstieg zu verzeichnen, der bis eine Stunde nach Operation anhielt, als der Beobachtungszeitraum endete.

Unter den Studien, die die glomeruläre Filtrationsrate während des normothermen Bypass untersuchten, stellten Ascione et al. und Regragui et al. [23, 25] ein Ansteigen der Kreatininclearance unter der Herz-Lungen-Maschine fest. Sie verzeichneten jedoch postoperativ ein Absinken bis unter Ausgangsniveau, welches bis zum zweiten bzw. dritten postoperativen Tag anhielt. In der Studie von Morgera et al. [11] wurde sechs Stunden nach Operation ein deutlicher Rückgang der Kreatininclearance registriert, bis zum zweiten postoperativen Tag wurde auch in dieser Studie das Ausgangsniveau nicht wiedererreicht.

Bei dieser mitunter sehr widersprüchlichen Ergebnislage ist es schwierig, allgemeingültige Aussagen zu extrahieren. Auch mehrfach bestätigte Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens stehen vielfach den gemachten Beobachtungen entgegen: Nachdem lange Bypassdauer als eindeutiger Risikofaktor identifiziert wurde [8, 22, 46, 47], ist es erstaunlich, daß - sofern zu diesem Zeitpunkt auch gemessen wurde - kein Absinken der Kreatininclearance gegen Ende der Herz-Lungen-Maschine zu beobachten ist. Auch wenn die meisten Arbeiten die glomeruläre Filtrationsrate nicht kontinuierlich beobachteten, war bei ihnen dennoch ein postoperativer Kreatininanstieg zu beobachten, am ausgeprägtesten zwischen dem 2.-3. postoperativen Tag. Dies impliziert, daß die glomeruläre Filtrationsrate spätestens nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine abfallen muß. Es ist also notwendig, sich nochmals zu überlegen, durch welche Einflüsse die glomeruläre Filtrationsrate verändert wird, die unter Umständen nicht erfasst werden können:

Werden zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate die Meßintervalle zu groß gewählt, können interessante Beobachtungen entgehen und aufgetretene Effekte rechnerisch nivelliert werden. Andererseits sinkt durch zu kurze Meßintervalle die Aussagekraft

der Untersuchung und es können dadurch eventuell Effekte entstehen, die de facto nicht vorhanden sind.

Die Verwendung der allgemeinen Formel der Kreatininclearance setzt streng genommen ein konstant bleibendes Plasmakreatinin voraus. Durch das Priming der Herz-Lungen-Maschine tritt bezüglich des Plasmakreatinins ein Verdünnungseffekt auf, durch den ab diesem Zeitpunkt eine zu geringe Konzentration gemessen wird, wodurch rechnerisch eine zu hohe Clearance bestimmt wird. Zudem kann nicht exakt bestimmt werden, ab welchem Zeitpunkt im Verlauf eine Nierenfunktionseinschränkung vorliegt, durch die es zu einer zusätzlichen tubulären Kreatininexkretion kommen kann. Dies würde in der Konsequenz ebenfalls zu einer zu hoch ermittelten Kreatininclearance führen.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß die im Rahmen dieser Studie bestimmte Kreatininclearance höchstwahrscheinlich als zu hoch angesehen werden muß. Der tatsächliche Verlauf der Clearance bleibt ungewiß, die dargestellten Einflussfaktoren, das im Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine steigende Plasmakreatinin und die Veränderungen im renalen Plasmafluß (s.u.) legen den Verdacht nahe, daß die glomeruläre Filtrationsrate mit zunehmender Dauer der Herz-Lungen-Maschine abnimmt. Zur Bestätigung dieser Behauptung müßte die Clearance entweder sehr invasiv bestimmt werden, bzw. mithilfe von Parametern, die in geringerem Maße als Kreatinin Veränderungen erfahren, wie z.B. die klinisch aufwendige Inulinclearance oder anhand von Cystatin C [48-51].

### **5.3.3. Renaler Plasmafluß**

Aufgrund der festgestellten Reduzierung des renalen Plasmaflusses während des normothermen Bypasses um bis zu 80% muß davon ausgegangen werden, dass durch die Minderperfusion der Nieren ein manifester Nierenschaden gesetzt werden kann. Dies würde auch die aufgetretene Protein- und Enzymurie wie auch die postoperativ eingeschränkte Nierenfunktion erklären. Der hier festgestellte reduzierte renale Plasmafluss steht jedoch im Gegensatz zu den Studien, die den renalen Plasmafluß bzw. renalen Blutfluß während des hypothermen Bypass untersuchten.

Darin wurde übereinstimmend nach Operationsbeginn ein leichter Rückgang und während des hypothermen Bypasses ein Ansteigen bzw. Gleichbleiben des renalen Plasmaflusses gegenüber Ausgangsniveau beobachtet. Erst gegen Ende der Herz-

Lungen-Maschine in der Phase der Wiedererwärmung war ein erneuter Rückgang des renalen Plasmaflusses auf Ausgangsniveau festzustellen, der auch bis nach der Operation auf diesem Niveau blieb [19, 21, 45, 52]. Andersson et al. konnten in ihren Studien zusätzlich einen direkten Zusammenhang zwischen der Pumpenflußrate unter Herz-Lungen-Maschine und renalem Plasmafluß nachweisen[44].

Andersson et al., Lema et al. sowie Pathi et al. [44, 45, 53] konnten übereinstimmend mit dem Start des hypothermen Bypasses eine plötzliche Erniedrigung des renalen Gefäßwiderstandes ermitteln. In der Phase der Wiedererwärmung war in der Studie von Lema et al.[19] der renale Gefäßwiderstand auf gleich niedrigem Niveau geblieben, wohingegen er in der Studie von Andersson et al. noch weiter abfiel. Dieser rasche Abfall des renalen Gefäßwiderstandes zu Beginn der Herz-Lungen-Maschine kann den dort gemessenen sprunghaften Anstieg im renalen Plasmafluß erklären.

Die übereinstimmenden Ergebnisse der oben genannten Studien während des hypothermen Bypasses einerseits und die Konstanz der gemachten Beobachtung unter den Patienten dieser Studie andererseits legen den Verdacht nahe, daß der renale Plasmafluß auch von der Perfusionstemperatur abhängig ist. Hypothermie würde demnach durch Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes eine vorübergehende Erhöhung des renalen Plasmaflusses bewirken. Diese Ansicht würde dadurch gestützt werden, daß jeweils in der Phase der Wiedererwärmung ein Rückgang im renalen Plasmafluß zu verzeichnen war.

Ob tatsächlich aber die Temperatur den verantwortlichen Faktor darstellt oder vielmehr die Dauer der Herz-Lungen-Maschine bzw. die Flußrate, bleibt zu untersuchen. Auffallend ist, daß in allen Arbeiten mit Zunahme der Bypassdauer der renale Plasmafluß abnimmt.

Noch immer unzureichend geklärt ist auch der Einfluß des Perfusionsdrucks. Zwar konnten wie eingangs erwähnt Andersson et al. [21] einen direkten Zusammenhang zwischen Flußrate und renalem Plasmafluß nachweisen, jedoch keine Korrelation mit dem systemischen Perfusionsdruck belegen. Mackay et al. [24] hingegen stellten eine Abhängigkeit der Nierendurchblutung vom systemischen Blutdruck fest. Unter pulsatilem Fluß beobachteten sie eine deutliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Werten zwischen 45 und 90 mmHg. Bei Werten oberhalb 90 mmHg konnten Ausgangswerte der Nierenfunktion aufrechterhalten werden. Nachdem die Autoregulation der Niere unter physiologischen Bedingungen bei Werten unterhalb eines Mitteldruckes von 80 mmHg versagen kann, wird diese Grenze bei nicht-pulsatilem Fluß höchstwahrscheinlich

scheinlich höher anzusetzen sein. Die Perfusionsdrücke unter nicht-pulsatiler Herz-Lungen-Maschine sind systolisch wie diastolisch gleich und können daher nicht mit dem Mitteldruck unter physiologischen Bedingungen gleichgesetzt werden. Insofern ist nachvollziehbar, daß unter den anhaltend niedrigen Perfusionsdrücken während der Herz-Lungen-Maschine mit nicht-pulsatilem Fluß die Autoregulation der Niere versagen kann und so eine protrahierte Nierenschädigung auftreten kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die hier unter Normothermie gemessenen Werte für den renalen Plasmafluß nicht zwangsläufig in Widerspruch zu den Studien stehen, die unter hypothermen Bedingungen durchgeführt wurden. Hypothermie scheint durch Verminderung des systemischen Gefäßwiderstandes den renalen Plasmafluß zu erhöhen. Ob jedoch die Abnahme des renalen Plasmaflusses allein durch die Normothermie bedingt ist oder unter normothermen Bedingungen ein Nierenschaden nur früher offenbar wird und sich unter Hypothermie erst in der Phase der Wiedererwärmung im Sinne eines Reperfusionsschadens zeigt, muß in weiteren Studien geklärt werden. Ferner weist die sofortige Erholung des renalen Plasmaflusses nach Ende der Herz-Lungen-Maschine auf einen nicht exakt bestimmaren Einfluß der Herz-Lungen-Maschine selbst hin. Jedoch kann auch hier wiederum nicht abschließend geklärt werden, ob durch die Maschine selbst oder durch Volumen- und Perfusionsmanagement ein Nierenschaden gesetzt wird.

### **5.3.4. Diurese**

Bezüglich der Diurese sind in der Literatur ähnlich kontroverse Ergebnisse zu finden wie zuvor für die glomeruläre Filtrationsrate. Bedauerlicherweise wurde in Studien, die die Nierenfunktion während des normothermen Bypasses untersuchten, die Diurese nicht miterfasst. Aus diesem Grund stehen ausschließlich Arbeiten zur Verfügung, die die Diurese während des hypothermen Bypasses untersuchten.

In diesen Arbeiten registrierten Schaff et al. [54] einen kontinuierlichen Anstieg der Diurese bis 15 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine. Weitere 15 Minuten später wurde jedoch ein deutliches Absinken dokumentiert. Nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine war allerdings ein erneuter Anstieg der Diurese zu beobachten, der bis zur 30. Minute andauerte. Zu diesem Zeitpunkt endete schließlich auch der Beobachtungszeitraum.

Licker et al. und Amano et al. [52, 55] registrierten ebenfalls einen deutlichen Anstieg in der Diurese bis zum Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. In diesen beiden Arbeiten wurde die Diurese jedoch nicht zu einem späteren Zeitpunkt während des kardiopulmonalen Bypasses erneut bestimmt. Maximalwerte für die Diurese wurden in diesen Arbeiten also rechnerisch für die Gesamtdauer der Herz-Lungen-Maschine festgestellt. Im Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine bestätigten beide Studien einen kontinuierlichen Rückgang der Diurese bis auf Ausgangsniveau.

Die Arbeiten von Andersson et al. und Lema et al. [44, 45] zeigten einen leicht abgeänderten Verlauf: Mit Operationsbeginn wurde in beiden Studien ein Absinken der Diurese festgestellt. Nach Start der Herz-Lungen-Maschine war jeweils ein deutlicher Anstieg der Diurese beobachtet worden, in der Phase der Wiedererwärmung zeigten aber beide Studien verminderte Werte für die Diurese. Anders als in den zuvor beschriebenen Arbeiten waren hier nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine erneute Diuresesteigerungen festzustellen, die bis zum ersten postoperativen Tag andauerten.

Zusammenfassend ist zu beobachten, daß in allen Studien während des hypothermen Bypasses die Diurese zugenommen hat. Ob die Veränderungen in der Diurese vor und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine auf Schwankungen im Intravasalvolumen zurückzuführen oder u.U. medikamentös bedingt sind, ist nicht eindeutig ersichtlich.

Unter normothermen Bedingungen wie in der vorliegenden Studie scheint die Herz-Lungen-Maschine einen anderen Einfluß auszuüben. Für den gesamten Beobachtungszeitraum bis zur 45. Minute während Herz-Lungen-Maschine bewegten sich die Werte für die Diurese innerhalb beständiger Grenzen. Erst gegen Ende der Herz-Lungen-Maschine stieg die Diurese sprunghaft an und blieb auf diesem Niveau bis zum 1. postoperativen Tag. Dieser Anstieg kann mehrere Ursachen haben:

1. Gegen Ende der Herz-Lungen-Maschine wird den Patienten ein Großteil des in der Maschine zirkulierenden Volumens reinfundiert. Es findet also innerhalb kurzer Zeit eine große Volumenverschiebung vom „dritten Raum“ Herz-Lungen-Maschine in den Intravasalraum statt. Diese schnelle Umverteilung kann sich in einem sprunghaften Diureseanstieg niederschlagen. Das Fortbestehen der Diurese auf diesem hohen Niveau kann dadurch aber nicht ausreichend erklärt werden.
2. Desweiteren wurde den Patienten oftmals Furosemid während der Operation verabreicht. Sofern dies geschah, war dies fast immer während der Herz-Lungen-Maschine der Fall, vorrangig gegen Ende. Ein Ansteigen der Diurese gegen Ende der Herz-

Lungen-Maschine kann aus diesem Grund auch der Wirkung von Furosemid zugeschrieben werden.

3. Anhaltend niedrige Perfusionsdrücke unterhalb der Autoregulation der Niere führen zu einer protrahierten Nierenschädigung. Mit zunehmender Dauer der Herz-Lungen-Maschine kann die Funktion der Sammelrohre nachhaltig beeinträchtigt werden, was schließlich zum Verlust der Wasserreabsorption führt und sich in einer verstärkten Diurese ausdrückt.

Inwieweit sich die vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Studien decken bzw. ihnen widersprechen, ist schwer abzuschätzen, da intraoperativer Medikamentengebrauch und Volumenmanagement in den meisten Studien nicht nachvollziehbar sind. Für die Patienten der vorliegenden Studie waren unter Umständen alle drei genannten Gründe ursächlich für den Diureseanstieg gegen Ende der Herz-Lungen-Maschine. Die im Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine festgestellte anhaltend erhöhte Diurese spricht jedoch eher für eine medikamentöse oder ischämische Genese als für eine bedarfsgerechte Wasserdurese wegen erhöhten Volumens.

### **5.3.5. Protein und Enzyme im Urin**

Betrachtet man die untersuchten Parameter Protein, Albumin, alpha 1-Mikroglobulin und b-NAG zusammengefasst, so fällt auf, daß insgesamt eine deutliche Betonung dieser im Urin auftretenden Parameter auf 15 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine vorliegt. Allen Parametern ist gemein, daß die Werte bis zur Verlegung auf Intensivstation annähernd Ausgangsniveau erreichen, zum ersten postoperativen Tag jedoch wieder einen erneuten Anstieg verzeichnen. Arbeiten, die das Auftreten von Proteinen und Enzymen im Urin während Bypass-Operationen untersuchten, zeigen einen ähnlichen Trend. Sie sind jedoch insofern nicht direkt mit der vorliegenden Studie vergleichbar, als sich das Untersuchungsintervall entweder über die gesamte Dauer der Herz-Lungen-Maschine erstreckte oder gleich bis zum ersten postoperativen Tag.

In den Arbeiten, die eine Untersuchung nach Operationsende vorsahen, beschrieben Boldt et al. und Ascione et al. kontinuierlich steigende Werte für b-NAG und alpha 1-Mikroglobulin [22, 23] mit höchsten Werten am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag. Davis et al. hingegen registrierten die Höchstwerte für b-NAG nach Ende der Operation [2].

## Diskussion

In den Studien von Yavuz et al. und Sumeray et al., in denen keine Bestimmung der Parameter direkt im Anschluß an die Operation vorgesehen war, wurden die höchsten Werte für Albumin, b-NAG und alpha1-Mikroglobulin am ersten postoperativen Tag bestimmt [43, 56].

Blaikley et al. konzentrierten sich in ihrer Arbeit auf die Untersuchung der Marker neutrale Endopeptidase (NEP) als Parameter für tubuläre Schädigung und Retinol bindendes Protein (RBP) als Parameter der tubulären Funktion. Hier zeigten sich ein kontinuierlicher Anstieg der neutralen Endopeptidase bis 36 Stunden postoperativ mit abfallenden Werten zum vierten postoperativen Tag sowie ein Anstieg des Retinol bindenden Proteins mit Maximalwerten drei Stunden postoperativ und deutlich rückläufigen Werten 36 Stunden postoperativ [57].

Die oben genannten Arbeiten haben allesamt gezeigt, daß während der Operation ein Nierenschaden aufgetreten sein muß, eine genauere Zeitpunktbestimmung konnte jedoch nicht erbracht werden. In dieser Studie zeigte sich durch die gleichzeitige Erhöhung aller vier Parameter, daß mit dem Beginn der Herz-Lungen-Maschine ein deutlicher Nierenschaden gesetzt wurde. Der Verlauf dieser Werte legt nahe, daß der Schaden durch plötzlichen Druckabfall in der Niere mit Einsetzen der Herz-Lungen-Maschine verursacht wird und sich die Niere im Weiteren diesem neuen Druckniveau anpasst. Der postoperative Anstieg jedoch läßt vermuten, daß zusätzlich während der weiteren Operation ein protrahierter Schaden gesetzt wurde und dieser erst nach Wiederherstellung normaler Perfusionsverhältnisse offenbar wird. Inwieweit die Nierenschädigung durch den Perfusionsdruck allein oder durch Kombination mit nicht-pulsatilem Flussmuster bedingt ist, muß in weiteren Studien, am ehesten am Modell geklärt werden.

Nachdem alle vier Parameter bei allen Risikogruppen gleichförmig und zeitgleich anstiegen und sowohl von einem glomerulären als auch tubulären Schaden ausgegangen werden muß, ist trotz signifikanten Ergebnisses das bei Diabetikern in geringerem Maße auftretende alpha1-Mikroglobulin als zufällig anzusehen. Läge tatsächlich ein signifikanter Unterschied vor, müßte sich dieser Unterschied ebenfalls in der Proteinurie, Albuminurie oder b-NAG-Ausscheidung niederschlagen.

### **5.3.6. Fraktionierte Harnstoffexkretion, Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio, Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio**

In der vorliegenden Studie deuten alle drei Parameter die gleiche der Nierenfunktionseinschränkung zugrunde liegende Ursache an. Vergleichsstudien liegen derzeit noch nicht vor, da diese Parameter in Studien, die die Nierenfunktion während des kardio-pulmonalen Bypasses untersuchten, bislang vernachlässigt wurden.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden für die fraktionierte Harnstoffexkretion überwiegend Werte  $\leq 35\%$  ermittelt, also eine prärenale Ursache anzeigend.

Für die Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio war der Verlauf sogar eindrucksvoller. Mit Operationsbeginn zeigten 90% der Patienten und ab der 45. Minute nach Start der Herz-Lungen-Maschine zeigten 100% der Patienten Werte größer 20, wiederum auf eine prärenale Ursache hinweisend.

Die Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio wies zu Beginn der Untersuchung bei 96% der Patienten auf eine prärenale Nierenfunktionseinschränkung hin, am ersten postoperativen Tag lag dieser Anteil nunmehr bei 27%. Ob dieser Wandel tatsächlich eine intrarenale Funktionseinschränkung anzeigt, ist jedoch fraglich. Im Gegensatz zu den beiden anderen Ratios kann die Urinkreatinin/Plasmakreatinin-Ratio durch Diuretika beeinflusst werden. Durch verstärkte Wasserdiurese sinkt im Zähler der Kreatininbetrag, wodurch sich insgesamt ein kleinerer Wert errechnet und so eventuell fälschlicherweise eine renale Funktionseinschränkung angezeigt wird.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß alle drei Ratios deutliche Hinweise auf eine prärenale Funktionseinschränkung geben. Ob dieser ein Volumenmangel zugrunde liegt - z.B. durch die diuretische Dauermedikation, zu geringe perioperative Flüssigkeitszufuhr oder durch Volumenrestriktion wegen bestehender Herzinsuffizienz - oder Hypoperfusion der Niere durch zu niedrige Perfusionsdrücke während der Herz-Lungen-Maschine, kann durch diese Parameter nicht exakter eingegrenzt werden. Nachdem bis zum heutigen Tag eine Volumentherapie die einzig nachgewiesene effektive Behandlung zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens ist [58], wird man ein großzügigeres Volumenmanagement überdenken müssen.

## 5.4. Veränderungen der endokrinologischen Parameter

### 5.4.1. Aktives Renin und Aldosteron im Plasma

Auffallend an diesen beiden Parametern ist, daß, obwohl die Aldosteronausschüttung hauptsächlich durch Renin gesteuert wird, ein erster Peak der Aldosteronspiegel noch vor dem ersten Reninpeak auftaucht. Eine von Renin unabhängige Möglichkeit der Aldosteronausschüttung ist über die Streßachse mittels ACTH gegeben [59, 60]. Im vorliegenden Fall muß also bei fehlendem Reninanstieg davon ausgegangen werden, daß durch den Streß der Sternotomie vermehrt ACTH und als Folge davon auch direkt Aldosteron ausgeschüttet wurde.

Der kontinuierliche Anstieg des Renins mit Beginn der Herz-Lungen-Maschine ist insofern nachvollziehbar, als über alle drei nachfolgenden Mechanismen dessen Ausschüttung angeregt wird: Durch (1) plötzlichen Abfall der Natrium-Konzentration ab Beginn der Herz-Lungen-Maschine, (2) kontinuierlich niedrigeren arteriellen Druck während der Herz-Lungen-Maschine und damit (3) Rückgang des Druckes in der afferenten Arteriole.

Auch vorangegangene Studien zeigten übereinstimmend einen Anstieg von Renin und Aldosteron im Rahmen von Bypass-Operation, maximale Ausprägung und Zeitpunkt des jeweiligen Maximums differierten jedoch. Barta et al. beobachteten maximale Aldosteron-Spiegel im Anschluß an die Operation [61], wohingegen andere Autoren die höchsten Werte für Renin und Aldosteron auch während der Herz-Lungen-Maschine registrierten [54, 55, 62, 63]. Hauptauschlaggebend für die unterschiedlichen Ergebnisse dürfte das unterschiedliche Druck- und Volumenmanagement während der Operation sein.

Aus welchem Grund die Kontrollgruppe signifikant höhere Werte für Aldosteron erreichte als die Risikogruppen, bleibt unklar. Ein medikamentöser Effekt ist wenig wahrscheinlich, nachdem sich die Gruppen hinsichtlich der ACE-Hemmer-Medikation kaum unterscheiden und als Begleiteffekt der diuretischen Medikation in der Risikogruppe  $\text{Alter} > 75$  höchste Werte zu erwarten gewesen wären.

Sieht man die vorliegenden Werte für Renin und Aldosteron in Kombination mit den Ergebnissen für die fraktionierte Harnstoffexkretion und der Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio, läßt sich ableiten, daß das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System im

Rahmen eines Volumenmangels mit drohendem prärenalen Nierenversagen deutlich aktiviert wurde.

### **5.4.2. Noradrenalin und Adrenalin im Plasma**

Die vorliegende Studie konnte die Konzentrationsverläufe von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma vorangegangener Arbeiten bestätigen. Zamparelli et al. und Reeves et al. zeigten ebenfalls einen Anstieg der Katecholamine während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine sowie ein Maximum kurz nach Ende der Herz-Lungen-Maschine mit anschließendem raschen Abfall [64, 65]. Dafür verantwortlich gemacht werden können verschiedene Faktoren: verminderte Extraktion der Katecholamine durch Ausschaltung des Lungenkreislaufs [66], erhöhter sympatho-adrenerger Streß durch nicht-pulsatilen Blutfluß [67] sowie verminderte Blutdruckwerte unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Welcher dieser Faktoren hauptsächlich für den Anstieg der Katecholamine verantwortlich ist, läßt sich nicht eindeutig differenzieren, jedoch spricht der erneute Anstieg nach Ende der Herz-Lungen-Maschine dagegen, daß dem Lungenkreislauf eine überwiegende Bedeutung eingeräumt werden muß. Auffallend ist, daß jeweils mit Umstellung der Kreislaufverhältnisse Katecholamine in großen Mengen ausgeschüttet werden.

Trotz deutlicher Schwankungen im Katecholaminsystem ließ sich in der vorliegenden Studie kein renal wirksamer Einfluß der Katecholamine ableiten. Ein verändertes Ansprechen der Risikogruppen auf Katecholamine läßt sich ebenfalls nicht erkennen. Auch die Maximalkonzentrationen nach Ende der Herz-Lungen-Maschine scheinen den renalen Plasmafluß nicht zu drosseln, sondern eher die Hämodynamik und damit die Nierenfunktion zunächst zu verbessern.

## **5.5. Medikamenteneinfluß**

### **5.5.1. Einfluß der Dauermedikation**

Im Rahmen klinischer Studien ist es nicht zu vermeiden, daß die zu untersuchenden Parameter unter Umständen durch die vorbestehende Medikation beeinflusst werden. Bei Dauermedikation ist davon auszugehen, daß die Medikamente zwar die Maximal-

konzentrationen der gemessenen Parameter beeinflussen können, sich aber nicht auf den Zeitverlauf auswirken.

Von den im Rahmen der Studie untersuchten Parametern zeigten allein Betablocker und Diuretika einen signifikanten Einfluß. Diese Veränderungen sind jedoch insofern nicht überraschend, als sie die Pharmakodynamik dieser Medikamente widerspiegeln. Wie eingangs erwähnt, sollen Betablocker den Sympathotonus erniedrigen. Für Noradrenalin zeigt sich dieser Effekt in signifikant niedrigeren Plasmaspiegeln, für Adrenalin wurde das Signifikanzniveau verfehlt, jedoch ist auch hier eine gleiche Tendenz erkennbar.

In gleicher Weise sind erhöhte Renin-Werte und höhere Diurese-Raten unter diuretischer Therapie nicht erstaunlich, da durch die Natriumexkretion zum einen passiv Wasser nachströmt und somit die Diurese ansteigt, zum anderen durch den Natriumverlust das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert wird.

Hinsichtlich weiterer Medikamente, die als Dauermedikation verabreicht wurden, konnte kein signifikanter Einfluß auf die gemessenen Parameter festgestellt werden.

### **5.5.2. Einfluß intraoperativ verabreichter Medikamente**

Intraoperativ mussten oftmals zur Kreislaufstabilisierung entweder Noradrenalin verabreicht werden, um hypotone Blutdruckverhältnisse zu beseitigen, oder Schleifendiuretika, um einem Volumenüberschuß entgegenzuwirken und die Diurese zu erhöhen.

Auch nach intraoperativer Gabe von Noradrenalin konnten im Anschluß keine signifikanten Unterschiede in den Plasmaspiegeln festgestellt werden. Bedingt durch die kurze Halbwertszeit der Katecholamine von ca. 20 Sekunden ist es möglich, daß exogen zugeführtes Noradrenalin schon komplett verstoffwechselt wurde und sich aus diesem Grund keine erhöhten Werte mehr nachweisen ließen. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, daß aufgrund der kleinen Fallzahl dieser Studie ein möglicherweise dennoch bestehender Unterschied sich statistisch noch nicht zeigte.

Trotz intraoperativ verabreichter Schleifendiuretika konnte keine signifikante Erhöhung der Diurese beobachtet werden, jedoch zeigten diese Patienten signifikant niedrigere Werte für die Kreatininclearance. Es stellt sich die Frage, ob trotz oder vielmehr wegen der Schleifendiuretika-Gaben die Nierenfunktion zeitweilig beeinträchtigt wurde. Von den Diuretika werden intraoperativ Schleifendiuretika bevorzugt, weil sie im Gegensatz zu anderen Substanzklassen auch noch bei sehr eingeschränkter Nierenfunktion verab-

reicht werden können. Dennoch muß ihr Einsatz weiterhin kritisch betrachtet werden; so können Schleifendiuretika in hohen Konzentration direkt toxisch wirken, bzw. bei akut geschädigter Niere durch vermehrte Ausscheidung von Tamm-Horsfall-Proteinen zur Lumenobstruktion führen und so die Nierenfunktion weiter beeinträchtigen [68, 69]. Dennoch ist bis zum heutigen Zeitpunkt der Einsatz von Schleifendiuretika selbst im Rahmen des akuten Nierenversagens weit verbreitet. Eine Empfehlung, ab welchem Stadium der renalen Dysfunktion Schleifendiuretika nicht mehr zum Einsatz kommen sollten, existiert bislang nicht. In der vorliegenden Studie bleibt auffallend, daß trotz verabreichter Diuretika die Diurese nicht entsprechend gesteigert werden konnte, was als Hinweis auf eine renale Dysfunktion zu diesem Zeitpunkt gewertet werden muß. Ob der nachfolgende Rückgang der Kreatininclearance direkt auf den Einsatz der Schleifendiuretika zurückzuführen ist oder die Verabreichung zu einem früheren Zeitpunkt die Nierenfunktion hätte stabilisieren können, bleibt offen und müsste in nachfolgenden Studien eingehender geklärt werden.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven klinischen Studie wurde bei 50 Patienten (unterteilt in die Risikogruppen Diabetes, Alter>75 und Kontrollgruppe) die Nierenfunktion während Herzoperationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersucht. Vorangegangene Arbeiten konnten zeigen, daß unter anderem Diabetes mellitus und hohes Alter Risikofaktoren darstellen, die mit einer Erhöhung des relativen Risikos eines akuten Nierenversagens einhergehen. Anhand bestimmter Nierenfunktionsparameter wie glomeruläre Filtrationsrate, renaler Plasmafluß, Proteinurie und fraktionierte Harnstoffexkretion sollte geprüft werden, ob sich zwischen den Risikogruppen Unterschiede in der Nierenfunktion zeigen, die das erhöhte relative Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Herzoperationen erklären. Ferner sollte untersucht werden, ob durch unterschiedliche endokrine Aktivität hinsichtlich der Hormone Adrenalin, Noradrenalin, Renin und Aldosteron die Entwicklung eines akuten Nierenversagens begünstigt wird.

Durch die untersuchten Parameter konnte nicht gezeigt werden, daß sich die Risikogruppen hinsichtlich der Nierenfunktion signifikant unterscheiden, jedoch zeigten alle untersuchten Parameter im Zeitverlauf signifikante Veränderungen.

Im endokrinen Haushalt zeigte die Kontrollgruppe allein für Aldosteron signifikant höhere Werte als die beiden anderen Risikogruppen, so daß eine Begünstigung des akuten Nierenversagens aufgrund unterschiedlicher endokriner Aktivität unwahrscheinlich ist.

Es konnte jedoch gezeigt werden, daß mit Einsetzen der Herz-Lungen-Maschine ein deutlicher Nierenschaden entsteht, der sich u.a. in einer ausgeprägten Konzentrationserhöhung der Proteine und Enzyme im Urin niederschlägt. Ursächlich hierfür scheint eine durch die Herz-Lungen-Maschine ausgelöste Hypoperfusion der Niere, die sich in einem Rückgang des renalen Plasmaflusses um 65% schon 15 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine widerspiegelt. Mit längerer Einsatzdauer der Herz-Lungen-Maschine ist ein weiteres Absinken des renalen Plasmaflusses zu beobachten, 45 Minuten nach Start der Herz-Lungen-Maschine war der renale Plasmafluß um über 80% zurückgegangen.

Es ist unumstritten, dass Diabetiker und ältere Menschen ein höheres Risiko zur Ausbildung eines akuten Nierenversagens haben. So sollte zur Vermeidung eines akuten

## Zusammenfassung

Nierenversagens in erster Linie die Indikation zum Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kritisch gestellt werden. Obwohl sich in dieser Arbeit die gemessenen Parameter zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheiden, muß man doch hypothetisieren, daß vorgeschädigte Nieren sehr viel vulnerabler auf Noxen wie z.B. niedrigen Perfusionsdruck, prärenalen Volumenmangel reagieren. Dies heißt aber, daß ein falsches Volumenmanagement (unzureichende Hydrierung vor und nach Operation) das Auftreten des akuten Nierenversagens wesentlich begünstigt. Die fraktionierte Harnstoffexkretion und Plasmaharnstoff/Plasmakreatinin-Ratio weisen auf einen perioperativen Volumenmangel hin, der die Entwicklung eines prärenalen Nierenversagens begünstigt. Wir sehen uns daher berechtigt, für eine großzügigere Volumengabe vor und nach Operation zu plädieren.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(6):1489-95.
2. Davis CL, Kausz AT, Zager RA, Kharasch ED, Cochran RP. Acute renal failure after cardiopulmonary bypass in related to decreased serum ferritin levels. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(11):2396-402.
3. Kim KB, Kang CH, Chang WI, Lim C, Kim JH, Ham BM, et al. Off-pump coronary artery bypass with complete avoidance of aortic manipulation. *Ann Thorac Surg* 2002;74(4):S1377-82.
4. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1158-62.
5. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med* 1995;25(4):284-9.
6. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000;57(6):2594-602.
7. Young EW, Diab A, Kirsh MM. Intravenous diltiazem and acute renal failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65(5):1316-9.
8. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128(3):194-203.
9. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001;72(6):2020-5.
10. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104(4):343-8.

11. Morgera S, Woydt R, Kern H, Schmutzler M, DeJonge K, Lun A, et al. Low-dose prostacyclin preserves renal function in high-risk patients after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2002;30(1):107-12.
12. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Jr., Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71(3):323-33.
13. Alarabi A, Nystrom SO, Stahle E, Wikstrom B. Acute renal failure and outcome of continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD) and continuous hemofiltration (CAVH) in elderly patients following cardiovascular surgery. *Geriatr Nephrol Urol* 1997;7(1):45-9.
14. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66(4):1613-21.
15. Loef BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):195-200.
16. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *Jama* 2003;289(6):747-51.
17. Barajas L, Powers K, Wang P. Innervation of the renal cortical tubules: a quantitative study. *Am J Physiol* 1984;247(1 Pt 2):F50-60.
18. DiBona GF. Neural control of renal function: cardiovascular implications. *Hypertension* 1989;13(6 Pt 1):539-48.
19. Lema G, Meneses G, Urzua J, Jalil R, Canessa R, Moran S, et al. Effects of extracorporeal circulation on renal function in coronary surgical patients. *Anesth Analg* 1995;81(3):446-51.
20. Hilberman M, Myers BD, Carrie BJ, Derby G, Jamison RL, Stinson EB. Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77(6):880-8.
21. Andersson LG, Bratteby LE, Ekroth R, Hallhagen S, Joachimsson PO, van der Linden J, et al. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of pump flow and systemic blood pressure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(11):597-602.
22. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003;75(3):906-12.

23. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):493-8.
24. Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, et al. Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure. *Crit Care Med* 1995;23(6):1090-8.
25. Regragui IA, Izzat MB, Birdi I, Lapsley M, Bryan AJ, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. *Ann Thorac Surg* 1995;60(1):160-4.
26. Boeken U, Feindt P, Schulte HD, Gams E. Elastase release following myocardial ischemia during extracorporeal circulation (ECC) -- marker of ongoing systemic inflammation? *Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50(3):136-40.
27. Rothenburger M, Tjan TD, Schneider M, Berendes E, Schmid C, Wilhelm MJ, et al. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery. *Cytometry* 2003;53B(1):70-4.
28. Kilger E, Pichler B, Goetz AE, Rank N, Welte M, Morstedt K, et al. Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(3):130-3.
29. Boeken U, Feindt P, Mohan E, Zimmermann N, Micek M, Kalweit G, et al. Post-perfusion syndrome and disturbed microcirculation after cardiac surgery: the role of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47(6):347-51.
30. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95(4):878-84.
31. Slogoff S, Reul GJ, Keats AS, Curry GR, Crum ME, Elmquist BA, et al. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990;50(6):911-8.
32. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59(2):398-402.
33. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62(6):2223-9.
34. Curzen NP, Fox KM. Do ACE inhibitors modulate atherosclerosis? *Eur Heart J* 1997;18(10):1530-5.

35. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94(3):258-65.
36. Urzua J, Troncoso S, Buggedo G, Canessa R, Munoz H, Lema G, et al. Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6(3):299-303.
37. Utley JR, Wachtel C, Cain RB, Spaw EA, Collins JC, Stephens DB. Effects of hypothermia, hemodilution, and pump oxygenation on organ water content, blood flow and oxygen delivery, and renal function. *Ann Thorac Surg* 1981;31(2):121-33.
38. Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med* 2002;48(1):64-70.
39. Kanamori Y, Tanabe H, Shimono T, Tani K, Yada I, Yuasa H, et al. [The effects of administration of haptoglobin for hemolysis by extracorporeal circulation]. *Rinsho Kyobu Geka* 1989;9(5):463-7.
40. Tang AT, El-Gamel A, Keevil B, Yonan N, Deiraniya AK. The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(5):717-21; discussion 721-2.
41. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):543-51.
42. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P, et al. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg* 1995;59(1):137-43.
43. Yavuz S, Ayabakan N, Goncu MT, Ozdemir IA. Effect of combined dopamine and diltiazem on renal function after cardiac surgery. *Med Sci Monit* 2002;8(5):PI45-50.
44. Andersson LG, Jeppsson A, Bratteby LE, Ekroth R, Joachimsson PO, van der Linden J, et al. Renal function during cardiopulmonary bypass: influence of the calcium entry blocker felodipine. *Anesth Analg* 1996;83(1):34-40.
45. Lema G, Urzua J, Jalil R, Canessa R, Moran S, Sacco C, et al. Renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass with preoperative abnormal renal function. *Anesth Analg* 1998;86(1):3-8.

46. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344(6):395-402.
47. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6):1829-35.
48. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000;20(2):97-102.
49. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000;297(1-2):55-66.
50. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):29-34.
51. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218(5):499-503.
52. Licker M, Schweizer A, Hohn L, Morel DR. Chronic angiotensin converting inhibition does not influence renal hemodynamic and function during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1999;46(7):626-34.
53. Pathi VL, Morrison J, MacPhaden A, Martin W, McQuiston AM, Wheatley DJ. Alterations in renal microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;65(4):993-8.
54. Schaff HV, Mashburn JP, McCarthy PM, Torres EJ, Burnett JC. Natriuresis during and early after cardiopulmonary bypass: relationship to atrial natriuretic factor, aldosterone, and antidiuretic hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98(5 Pt 2):979-86.
55. Amano J, Suzuki A, Sunamori M, Tofukuji M. Effect of calcium antagonist diltiazem on renal function in open heart surgery. *Chest* 1995;107(5):1260-5.
56. Sumeray M, Robertson C, Lapsley M, Bomanji J, Norman AG, Woolfson RG. Low dose dopamine infusion reduces renal tubular injury following cardiopulmonary bypass surgery. *J Nephrol* 2001;14(5):397-402.
57. Blaikley J, Sutton P, Walter M, Lapsley M, Norden A, Pugsley W, et al. Tubular proteinuria and enzymuria following open heart surgery. *Intensive Care Med* 2003;29(8):1364-7.

58. Mehta RL, Clark WC, Schetz M. Techniques for assessing and achieving fluid balance in acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(6):535-43.
59. DeGroot LJ, Besser M, Jameson JL, Loriaux DL, Marshall JC, Odell WD, et al., editors. *Endocrinology*. Third ed: W.B. Saunders Company; 1995.
60. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook Of Endocrinology*. 9th ed: W.B. Saunders Company; 1998.
61. Barta E, Kuzela L, Tordova E, Horecky J, Babusikova F. The blood volume and the renin-angiotensin-aldosterone system following open-heart surgery. *Resuscitation* 1980;8(2):137-46.
62. Bailey DR, Miller ED, Jr., Kaplan JA, Rogers PW. The renin--angiotensin--aldosterone system during cardiac surgery with morphine--nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1975;42(5):538-44.
63. Perez Reiner R, Arroyo JL, R LL, Alegria E, Carrascosa F, Pezonaga L, et al. [Changes in the renin-angiotensin-aldosterone system during open heart surgery. I. Factors involved in renin secretion]. *Rev Med Univ Navarra* 1979;23(4):45-9.
64. Zamparelli R, De Paulis S, Martinelli L, Rossi M, Scapigliati A, Sciarra M, et al. Pulsatile normothermic cardiopulmonary bypass and plasma catecholamine levels. *Perfusion* 2000;15(3):217-23.
65. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982;66(1):49-55.
66. Sole MJ, Drobac M, Schwartz L, Hussain MN, Vaughan-Neil EF. The extraction of circulating catecholamines by the lungs in normal man and in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 1979;60(1):160-3.
67. Minami K, Korner MM, Vyska K, Kleesiek K, Knobl H, Korfer R. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99(1):82-91.
68. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama* 2002;288(20):2547-53.
69. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W. Loop diuretics for patients with acute renal failure: helpful or harmful? *Jama* 2002;288(20):2599-601.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

a1-mGlob	alpha1-Mikroglobulin
ACE	Angiotensin convertierendes Enzym
ANV	Akutes Nierenversagen
b-NAG	N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase
DHBA	3,4-Dihydroxybenzylamin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H <sup>+</sup>	Wasserstoffion/Proton
HI	Herzindex
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
K <sup>+</sup>	Kalium
Kg	Kilogramm
lpm	Liter pro Minute
Mbq	Megabecquerel
min	Minuten
ml	Milliliter
N	Anzahl
Na <sup>+</sup>	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NEP	Neutrale Endopeptidase
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAF	Platelet activating factor
PAH	Para-Amino-Hippursäure
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBP	Retinol bindendes Protein
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. S. Morgera und meinem Betreuer Herrn Dr. K. De Jonge (†) für die Überlassung des Themas, Anregungen und konstruktive Kritik.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-H. Neumayer für die Unterstützung der Klinik für Nephrologie.

Durch die unermüdliche Hilfe von Herrn Dipl.-Biochem. F. Priem, Frau Neschke und Frau Schulz konnten anfangs fast unlösbare Probleme der Laborbestimmung doch noch überwunden werden, hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Erst durch die nuklearmedizinische Mitarbeit und im Speziellen das Modell von Herrn PD Dr. D. Sandrock war es möglich, diese exakten Daten zur Bestimmung des renalen Plasmaflusses zu erheben, wofür ich mich vielmals bedanke.

Herrn Prof. Dr. W. Rohde und Frau Rudnik gilt mein Dank für die tatkräftige Unterstützung.

Für die hervorragende Beratung für die statistische Auswertung dieser Arbeit will ich Frau Dr. B. Wegner des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie besonders danken.

Nur durch die Mitwirkung der Mitarbeiter der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, der Klinik für Nuklearmedizin und des nephrologischen Labors war ein reibungsloser Ablauf dieser Arbeit erreichbar, der die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte. Hierfür möchte ich mich bei allen beteiligten Mitarbeitern bedanken.

## **11. Erklärung an Eides Statt**

Ich, Wolfgang Heldwein, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Renale Haemodynamik und Funktion unter normothermer aortokoronarer Bypass-Operation bei Hochrisikopatienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.