AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. H. J. SCHLITT

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

The Development of Acute Kidney Injury after Major Surgical Procedures: Incidence, consequences and renal recovery
Eine retrospektive Kohortenanalyse

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

JOSHUA PETER RIEDEL

2021

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. H. J. SCHLITT

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

The Development of Acute Kidney Injury after Major Surgical Procedures: Incidence, consequences and renal recovery
Eine retrospektive Kohortenanalyse

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

JOSHUA PETER RIEDEL

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans. J. Schlitt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Tobias Bergler

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2022

1 Inhaltsverzeichnis

1 INHALTSVERZEICHNIS 3

2 EINLEITUNG 5

2.1 EINFÜHRUNG 5
2.2 EPIDEMIOLOGIE DER AKI 5
2.2.1 INZIDENZ DER AKI 5
2.2.2 INZIDENZ DER AKI UND NIERENERSATZVERFAHREN 6
2.2.3 RESSOURCENBEDARF 7
2.2.4 OUTCOME 7
2.3 RISIKOFAKTOREN 9
2.4 PATHOPHYSIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DER AKI 9
2.4.1 HÄMODYNAMISCHE INSTABILITÄT 10
2.4.2 MIKROZIRKULATORISCHE DYSFUNKTION 10
2.4.3 ENDOTHELIALE DYSFUNKTION 11
2.4.4 BILDUNG VON MIKROTHROMBEN 11
2.4.5 INFLAMMATION 12
2.4.6 TUBULUSZELLSCHADEN 12
2.5 THERAPIEOPTIONEN DER AKI 13
2.5.1 STRATEGIEN ZUR PRÄVENTION DER AKI 13
2.5.2 MANAGEMENT DER AKI 14
2.5.3 INITIATION EINES NIERENERSATZVERFAHRENS 16
2.6 ZIEL DER ARBEIT 17
2.7 FRAGESTELLUNG 18

3 MATERIAL UND METHODEN 18

3.1 STUDIENDESIGN 18
3.2 DEFINITION DER ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) 18
3.3 PATIENTENKOLLEKTIV 19
3.4 EINFLUSSGRÖßEN 20
3.4.1 PRÄOPERATIVE PARAMETER 20
3.4.2 PARAMETER IN ZUSAMMENHANG MIT DEM CHIRURGISCHEN EINGRIFF 20
3.4.3 POSTOPERATIVE PARAMETER 21
3.5 ZIELPARAMETER 22
3.6 DATENERHEBUNG 23
3.7 STATISTIK 25
3.7.1 SOFTWARE 25
3.7.2 ANALYSE 26

4 DARSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN 27

4.1 BASISDATEN UND ZIELPARAMETER 27
4.1.1 BASISDATEN 27
4.1.2 DATEN DER ERSTEN SIEBEN POSTOPERATIVEN TAGE DES GESAMTKOLLEKTIVES 31
4.1.3 ZIELPARAMETER 32
4.2 ERGEBNISSE DER SUBGRUPPENANALYSE 36

4.2.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN 36
4.2.2 KOMORBIDITÄTEN 36
4.2.3 RISIKOBEWERTUNG 37
4.2.4 OPERATIVE DATEN 40
4.2.5 LABORPARAMETER 41
4.2.6 VITALPARAMETER 45
4.2.7 AUFENTHALTSDAUER 52
4.2.8 OUTCOME 54
4.2.9 ERHOLUNG DER NIERENFUNKTION 57

5 DISKUSSION 60

5.1 DAS AUFTRETEN UND DIE EPIDEMIOLOGIE DER AKI 60
5.2 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTWICKLUNG EINER AKI 62
5.2.1 PRÄOPERATIVE RISIKOFAKTOREN 62
5.2.2 POSTOPERATIVE RISIKOFAKTOREN 65
5.3 CHIRURGISCHE EINGRIFFE UND DAS RISIKO EINER POSTOPERATIVEN AKI 67
5.4 DIE ENTWICKLUNG EINER AKI: PRÄ- UND POSTOPERATIVE PARAMETER IM VERGLEICH 69
5.4.1 PRÄOPERATIVE PARAMETER 69
5.4.2 POSTOPERATIVEN PARAMETER 69
5.5 OUTCOME UND SEKUNDÄRE ENDPUNKTE 78
5.6 ERHOLUNG DER NIERENFUNKTION 83
5.7 LIMITATIONEN DER STUDIE 88
5.8 AUSBLICK - KLINISCHE UND WISSENSCHAFTLICHE KONSEQUENZEN 89

6 ZUSAMMENFASSUNG 93

7 ANHANG TABELLEN 95

7.1 BASISPARAMETER DES GESAMTKOLLEKTIVES 95
7.2 ZIELPARAMETER DES GESAMTKOLLEKTIVES 104
7.3 BASISPARAMETER IM GRUPPENVERGLEICH 106
7.4 ZIELPARAMETER IM GRUPPENVERGLEICH 109

8 ANHANG ABBILDUNGEN 109

9 LITERATURVERZEICHNIS 120

10 TABELLENVERZEICHNIS 133

11 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 134

12 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 135

13 DANKSAGUNG 137

14 LEBENSLAUF 138

2 Einleitung

2.1 Einführung

Die akute Nierenschädigung, im englischen Sprachraum „Akute Kidney Injury“ (AKI), ist beschrieben als ein plötzlicher Abfall der glomerulären Filtrationsrate und Urinausscheidung. Die Definition der AKI, als Vereinigung vorbestehender Kriterien, wurde durch die Leitlinie der Stiftung Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO-Leitlinie) festgelegt (1). Diese wird für die vorliegende Arbeit herangezogen und später genauer erläutert. Die AKI ist eine häufige Erkrankung bei Patienten, die eine intensivmedizinische Therapie benötigen und ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität (2). Sie ist keine Erkrankung mit einer einzelnen Ätiologie, sondern umfasst eine Gruppe von Syndromen (3). Diese können über verschiedene Mechanismen Auswirkungen auf fast alle Organe nehmen (4) und sind so von hoher Relevanz im intensivmedizinischen Versorgungsbereich.

2.2 Epidemiologie der AKI

2.2.1 Inzidenz der AKI

Einheitliche Kriterien zur Definition und Einteilung der Schwere einer AKI erleichtern zwar den Vergleich von Studien zur Epidemiologie (5), jedoch fällt eine gewisse Diskrepanz der Ergebnisse für die Inzidenz der AKI in verschiedenen Arbeiten auf. Dies kann auf unterschiedlichen Ursachen beruhen. So werden in manchen Studien für die Diagnose einer AKI nur die Veränderungen der Konzentrationen von Kreatinin im Serum bedacht, ohne die Urinausscheidung zu berücksichtigen (6). Auch führt die unterschiedliche Zusammensetzung des Patientengutes oder die unterschiedliche Anwendung der Diagnosekriterien einer AKI (7) bis hin zur Variation der angewandten Kriterien (RIFLE, AKIN, KDIGO) in den Studien zur Erhöhung dieser Diskrepanz (8). Ebenfalls muss eine geographische und ökonomische Komponente (9), aber auch die Unterschiede und Veränderungen der Populationen hinsichtlich Zusammensetzung und Komorbidität bedacht werden (10).

Eine Übersichtsarbeit mit 312 Studien, die aktuelle Kriterien zur Definition der AKI verwendeten und damit über 49 Millionen Patienten einschlossen, zeigte einen Anteil der

hospitalisierten Patienten, die eine AKI entwickelten von 10,7% (95% CI; 9,6 ;11,9). Falls innerhalb derselben Arbeit jedoch nur die 154 Studien und damit über 3,5 Millionen Patienten berücksichtigt wurden, in denen die KDIGO Klassifikation Anwendung fand, zeigte sich ein Auftreten der AKI in 23,2% der Fälle (95% CI; 21,0-25,7). Die höchste Rate der AKI wurde mit 31,7% (95% CI; 28,6;35,0) in der Intensivmedizin beobachtet (6).

Die oben erwähnte Diskrepanz lässt sich auch auf den intensivmedizinischen Versorgungsbereich übertragen. So konnte für kritisch kranke Patienten in der multinationalen „AKI-EPI Studie“ mit 1802 Patienten eine Inzidenz der AKI bei Erwachsenen von 62,5 % (95 % CI; 59,7;65,3) innerhalb des ersten Tages des intensivstationären Aufenthaltes nachgewiesen werden (2). Nisula et al. berichten in der „FINNAKI Studie“ mit 2901 Patienten aus dem intensivmedizinischen Versorgungsbereich, eine Inzidenz der AKI von 39,3% (95 %CI; 37,5;41,1)(11). Jedoch wird selbst bei Annahme der unteren Werte dieser Spannen klar, dass sowohl im normalstationären als auch im intensivstationären Bereich die AKI eine große Anzahl von Patienten betrifft.

Die temporäre Entwicklung der Inzidenz wird ebenfalls kontrovers diskutiert. So fanden Kashani et al. insgesamt, unabhängig bezüglich der Methodik zur Beurteilung der Fälle von AKI, keine signifikante Veränderung des zeitlichen Trends der Inzidenz einer AKI (12). Siew et al. berichten über eine steigende Inzidenz der AKI im Laufe der Zeit, unabhängig davon ob eine Nierenersatztherapie notwendig war (10). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Entwicklung der Inzidenz unterschiedlich interpretiert werden kann, jedoch von einem ansteigenden Trend auszugehen ist (10). Änderungen in Kodierungssystemen, diagnostischen Kriterien oder ein erhöhtes Bewusstsein für das Auftreten der AKI kann zu Veränderungen der Inzidenz führen. Es scheint jedoch unwahrscheinlich, dass eine bis zu 10-fache Zunahme der Inzidenz ausschließlich auf eine Änderung in der ICD-Codierung zurückzuführen ist (13).

2.2.2 Inzidenz der AKI und Nierenersatzverfahren

Die Notwendigkeit der Initiation eines Nierenersatzverfahrens (RRT) im Rahmen einer AKI bei hospitalisierten Patienten liegt im Bereich von 3,4% (14). Während der intensivmedizinischen Versorgung ist bei 13.5 % aller Patienten (95 % CI; 12,0;15;1) und bis zu 23.5 % der Patienten mit AKI (95 % CI; 21,1;26;2) ein Nierenersatzverfahren notwendig (2). Vaara et al. zeigten in einer Studie mit über 24.000 Patienten im Bereich der Intensivmedizin eine deutlich niedrigere Rate für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens von 6.8% (95% CI; 6,5;7,1) für Patienten mit AKI (15). Hsu et al. berichtet von einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz für eine dialysepflichtige AKI um

bis zu 10%/Jahr zwischen den Jahren 2000 und 2009, wobei sich die absolute Zahl der jährlichen Fälle nahezu verdreifachte (16). Inwieweit diese Erhöhungen und Unterschiede jedoch Veränderungen der zugrunde liegenden Patientenmerkmale oder aber eine erhöhte Verfügbarkeit, liberalere Anwendung bzw. frühere Indikationsstellung zur RRT im Laufe der Zeit widerspiegeln, bleibt offen (10).

2.2.3 Ressourcenbedarf

Insgesamt ist das Auftreten einer AKI mit erhöhter Auslastung der Ressourcen im Krankenhaus und im Gesundheitswesen verbunden (17,18). Bei Patienten mit AKI ist mit einer längeren Krankenhausverweildauer (19–22) und damit auch höheren Kosten für das Gesundheitssystem zu rechnen (8,22,23). So demonstrierten Chertow et al. für Patienten in intensivmedizinischer Behandlung, dass selbst geringfügige Änderungen der Nierenfunktion, ausgedrückt durch Veränderungen der Serumkreatininkonzentration, mit signifikant erhöhter Verweildauer und erhöhten Kosten verbunden sind. Der Anstieg der Serumkreatininkonzentration von ≥ 0,5 mg/dl war mit einer Zunahme der Verweildauer von 3,5 Tagen und fast 7500 US-Dollar an zusätzlichen Krankenhauskosten verbunden. Die Krankenhausverweildauer sowie die anfallenden Kosten standen zudem in direktem Zusammenhang mit der Schwere der AKI (20). Die Verweildauer auf der Intensivstation war unter Initiation einer RRT bei Patienten mit AKI signifikant höher als bei Patienten mit AKI und ohne notwendiger RRT (24). Die Vergleichbarkeit mit dem deutschen Gesundheitssystem ist jedoch nur limitiert möglich. Für das Universitätsklinikum Regensburg zeigte Göcze et al. in einer Studie mit 891 Intensivpatienten im Zeitraum 2011 – 2013 eine signifikant längere Intensiv- und Krankenhausverweildauer für Patienten mit AKI gegenüber Patienten ohne AKI (18,6 gegenüber 5,1 Tage und 23,8 gegenüber 10,4 Tage). In einer Subgruppenanalyse wurde für das Jahr 2013 ein signifikanter Unterschied der Behandlungskosten für einen Intensivpatienten mit und ohne AKI von 24.842 € gefunden (25).

2.2.4 Outcome

Die Beschreibung des Outcomes nach einer AKI lässt sich über verschiedene Parameter realisieren und soll einen Überblick geben, kann jedoch nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Die AKI ist assoziiert mit erhöhter Mortalität. Susantitaphong et al. beschreiben in einer Metaanalyse mit 110 Studien, die eine KDIGO-äquivalente AKI-Definition verwendeten, eine gebündelte Mortalität bei Erwachsenen mit AKI von 23,0% (95% CI; 21,3;24,8) und

Zunahme der Mortalität bei höheren Schweregraden (6). So konnten auch Zeng et al in ihrer Studie eine Gesamtmortalität im Krankenhaus mit starker Variation je nach Schweregrad der AKI (5,3% bei AKI Stadium 1, 13,4% bei AKI Stadium 2 und 35,4% bei AKI Stadium 3) finden (8).

Für Intensivpatienten mit AKI lag die Gesamtmortalität im Krankenhaus laut der „FINNAKI Studie“ bei 25,6 % (95% CI; 23,0;28,2) (11) und nach Piccinni et al. bei 28,8%(26). Ohne AKI war in diesen Studien eine Gesamtmortalität zwischen 10,2% (95% CI; 8,7;11,6) (11) und 8,1% zu finden (26). Die AKI tritt bei kritisch kranken Intensivpatienten in der Mehrheit als Komplikation einer schweren Krankheit, eines Traumas oder nach großem chirurgischem Eingriff auf, weshalb die Abschätzung des Beitrages der AKI zur Mortalität nicht einfach zu evaluieren ist (7). Nach Anpassung an mögliche „Confounder“ konnte die „AKI-EPI Studie“ zeigen, dass die AKI KDIGO Stadien 2 und 3 unabhängig mit erhöhter Mortalität im Krankenhaus assoziiert sind (AKI Stadium 2: OR 2.9 und AKI Stadium 3: OR 6.9)(2). Unter Anwendung einer RRT bei AKI steigt die Mortalität an. Libório et al. untersuchte die Auswirkung der RRT auf die Mortalität bei über 10.000 Intensivpatienten mit AKI und konnte eine auf 32,0% gesteigerte Krankenhaussterblichkeit gegenüber 10,4% bei Patienten ohne RRT demonstrieren (27). Die Mortalität, die gemäß dem Zeitpunkt der Initiierung einer RRT geschichtet wurde, betrug nach Vaara et al. 33,1% bei Patienten mit früher (Tag 1-2), 39,8% mit verzögerter (Tag 3-5) und 53,5% mit später (ab Tag 6) Initiierung einer RRT (15). Eine AKI ist nicht nur ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer „Chronic Kidney Disease“ (CKD) bzw. einer „End Stage Renal Disease“ (ESRD) wie Coca et al. in einer Metaanalyse beschreiben (28), sondern kann für die Entwicklung einer CKD bzw. ESRD verantwortlich sein (29). Mit Schwere des Stadiums der AKI erhöht sich außerdem das Risiko für die Entwicklung einer CKD (28).

Für den Fall einer resultierenden oder einer progressiven chronischen Niereninsuffizienz bzw. CKD mit Indikation zur intermittierenden RRT, liegt die Rate der RRT nach Delannoy et al. in einer Studie mit über 200 Intensivpatienten, die eine AKI erlitten und deren Lebensqualität nach 6 Monaten untersucht wurde, bei 22% am Tag 28 und bei 12% jeweils nach 3 und 6 Monaten (30).

Die Lebensqualität bewerteten Delannoy et al. mit Hilfe des 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Fragebogen und zeigten nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion in jeder Domäne, ausgenommen der Sozialfunktion, im Vergleich zur Normalbevölkerung. Jedoch konnte ein signifikanter Anstieg aller Domänen, außgenommen des allgemeinen Gesundheitszustandes, im Zeitraum zwischen 28 Tagen und 6 Monaten nach Einschluss bewiesen werden (30).

Morgera et al. befragten nach Entlassung 301 Patienten mit AKI und RRT zur Evaluation der Lebensqualität. 46% der Befragten gaben eine normale oder leicht reduzierte körperliche Fitness an, 57% waren selbstversorgend und 69% der Befragten kehrten in das Berufsleben zurück (31).

2.3 Risikofaktoren

Eine AKI kann unter verschiedenen Umständen auftreten. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen Komorbiditäten wie CKD, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), dekompensierte Herzinsuffizienz und höheres Lebensalter als auch akutmedizinische Zustände wie Sepsis, eine nötige mechanische Ventilation, große operative Eingriffe und hämodynamische Instabilität. Zudem erhöht die Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen und Arzneimitteln wie bspw. Cisplatin oder Röntgenkontrastmittel das Risiko für die Entwicklung einer AKI. Verschiedene chirurgische oder interventionelle Maßnahmen wie die Applikation von Vasopressoren, Arzneimittel mit positiv inotroper Wirkung, ein kardiopulmonaler Bypass, das Abklemmen der Aorta, eine selektive renale Ischämie, eine Reperfusion der Niere nach vorangegangener Ischämie, Blutungskomplikationen oder die allogene Transfusion von Blutprodukten sind ebenfalls wichtige Risikofaktoren (32).

2.4 Pathophysiologie und Ätiologie der AKI

Die Ursachen der AKI sind multifaktoriell und bedingen meist nach einem primären Event verschiedene pathophysiologische Prozesse gleichzeitig oder nacheinander (33,34). Es sollen hier nur beispielhaft mögliche Zusammenhänge betrachtet werden ohne näher auf bestimmte Faktoren einzugehen. Als zentraler Prozess der AKI kann eine inadäquate Inflammationsreaktion, endotheliale Dysfunktion und ein Schaden im Tubulussystem betrachtet werden. Hierbei spielen vor allem verschiedene inflammatorische Mediatoren, Zellen und oxidative Prozesse eine wichtige Rolle (35).

2.4.1 Hämodynamische Instabilität

Die systemische hämodynamische Instabilität während eines chirurgischen Eingriffs repräsentiert durch einen inadäquaten mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) ist assoziiert mit der Entwicklung einer postoperativen AKI. So zeigten Walsh et al. in einer Studie mit über 30.000 Operationen eine signifikante Assoziation zwischen intraoperativer Hypotension (MAP <55 mmHg) und erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer AKI (36). Diese Studie schloss allerdings keine Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen ein. Die „FINNAKI Studie“ zeigte eine Assoziation zwischen der Zeit unter relativer Hypotension und dem Auftreten einer AKI (11). Jedoch stellt nicht nur die Veränderung der renalen Perfusion alleine, sondern vielmehr die Veränderung der renalen Mikrozirkulation in verschiedenen Ausprägungen einen relevanten Faktor für die Entwicklung einer AKI dar (37).

2.4.2 Mikrozirkulatorische Dysfunktion

Glomeruli und peritubuläre Kapillarnetzwerke, lokalisiert in Cortex und Medulla der Niere, sind spezielle mikrozirkulatorische Strukturen, die eine Schlüsselfunktion in der Aufrechterhaltung der Homöostase der renalen Perfusion und damit der hämodynamischen Regulation und Funktion der Niere inne haben (38). Da die peritubulären Kapillaren von den efferenten glomerulären Arteriolen abgeleitet werden, beeinträchtigt jede Störung des glomerulären Blutflusses die peritubuläre Perfusion (39). Gerade inflammatorische Erkrankungen können in diesem System tiefgreifende mikrovaskuläre Störungen im Sinne eines heterogenen Blutflusses hervorrufen, der wiederum zu Hypoperfusionen in diffusen Regionen und kleinsten Ischämien der Niere führt (35). Die Oxygenierung des Nierengewebes ist normalerweise gut reguliert. Der Sauerstoff wird nicht nur für die mitochondriale Produktion von ATP benötigt, sondern beispielsweise auch für die Produktion von Stickstoffmonooxid (NO), das für die physiologische Kontrolle Nierenperfusion relevant ist. In der Sepsis wird das Gleichgewicht zwischen diesen physiologischen Determinanten durch die entzündliche Schädigung gestört. Dies kann zu einem abnormalen Niveau dieser Verbindungen führen und pathogene Effekte wie Hypoxämie oder oxidativen Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hervorrufen. Diese Folge von Ereignissen kann eine Verschlechterung der renalen Mikrozirkulation, eine reduzierte Sauerstoffversorgung und damit konsekutiv eine Funktionsminderung bedingen (38).

2.4.3 Endotheliale Dysfunktion

Das Endothel stellt eine natürliche Barriere zwischen intra- und extravasalem Raum dar. Unter physiologischen Bedingungen erfüllt es verschiedenen Funktionen zur Aufrechterhaltung der Homöostase und Integrität der endothelialen Barriere. Durch die Produktion von vasoaktiven Substanzen, Stickstoffmonooxid (NO) und Prostacyclinen wird der Gefäßtonus von Arteriolen und Venolen, die Mikrozirkulation, die glomeruläre Filtrationsrate und die Aggregation von Thrombozyten beeinflusst (35). Die endotheliale Glykokalyx, bestehend aus Glykoproteinen, Proteoglykanen und löslichen Substanzen, ist eine Schlüsselkomponente der endothelialen Barriere (40) und bewirkt, durch regelmäßige Anordnung eine geringe Permeabilität für Makromoleküle wie Albumin oder andere endogene Moleküle (41). Eine endotheliale Dysfunktion ist gekennzeichnet durch die Beeinträchtigung der endothelabhängigen Vasorelaxation und eine erhöhte Reaktivität gegenüber vasokonstriktiven Substanzen. Das durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) produzierte NO verhindert im physiologischen Zustand, durch direkte vasodilatatorische Wirkung und Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie Leukozytenaktivierung, das Entstehen von Gefäßdysfunktionen. Eine Hemmung der eNOS-Aktivität bewirkt die Progredienz einer möglichen Organischämie (40). Im Falle einer Sepsis kommt es nach Exposition gegenüber einer Vielzahl von systemischen Entzündungsmediatoren zum Verlust von Zell-Zell-Kontakten und Dysfunktion der Glykokalyx und somit durch Veränderung der Struktur des Endothels zur Erhöhung der Permeabilität (35). Endothelzellen werden in Gegenwart von pro-inflammatorischen-Zytokinen hyperaktiviert und durchlaufen strukturelle und funktionelle Veränderungen, die den septischen Prozess weiter unterstützen. Es kommt zur verstärkten Produktion von Chemokinen und zur Veränderung von Oberflächenmolekülen, wie beispielsweise einer erhöhten Expression von Adhäsionsfaktoren für Leukozyten. Dies führt zur gesteigerten Immigration von Leukozyten in die inflammatorische Region. Neutrophile Granulozyten setzten nach ihrer Aktivierung und Immigration verschiedene Enzyme, NO und ROS frei. Damit kommt es zu einem durch Leukozyten bedingten Schaden an Tubuluszellen (42,43).

2.4.4 Bildung von Mikrothromben

Unter physiologischen Bedingungen vermindern Endothelzellen die Blutkoagulation durch Interaktion mit dem Protein C und Thombomodulin. Die übermäßige Aktivierung der

Koagulation spielt eine zentrale Rolle in Bezug auf die Entstehung einer Mikrozirkulationsstörung. Während einer inflammatorischen Reaktion ist die Produktion solcher Faktoren jedoch reduziert, sodass eine verstärkte Koagulationsneigung zu finden ist. Durch Apoptose von geschädigten Zellen wird die Gerinnungskaskade zusätzlich aktiviert. Das Ungleichgewicht zwischen pro- und antikoagulativen Substanzen wird durch pro-inflammatorische Zytokine zusätzlich verstärkt, sodass es zur vermehrten Bildung von Mikrothromben und Verschluss von Kapillaren während einer Sepsis kommt. Zudem folgt einer thrombotischen Schädigung meist die Immigration von Entzündungszellen (35).

2.4.5 Inflammation

Die Entzündungsreaktion und Rekrutierung von Leukozyten nach Epithelschädigungen werden heute als wichtige Faktoren in allen Phasen der Endothel- und Tubuluszellschädigung anerkannt. Die frühe Entzündungsreaktion, getriggert durch einen Tubulus- oder Endothelzellschaden, ist gekennzeichnet durch die Adhäsion von Leukozyten an das aktivierte Gefäßendothel gefolgt von der Aktivierung und der Migration in das Interstitium der Niere (34). So sind vor allem neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen (NK) eher proinflammatorisch aktiv, regulatorischen T-Zellen und bestimmten Makrophagen wird eine möglicherweise protektive Wirkung zugeschrieben (44,45). Die systemische Inflammationsreaktion spielt wahrscheinlich ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der AKI (35). So zeigten Zhang et al. in einer Studie mit 960 Patienten eine signifikante Assoziation zwischen den erhöhten Konzentrationen von Interleukin 6 und 10 (IL-6, I-10) nach kardiochirurgischen Eingriffen und der Entwicklung einer postoperativen AKI. Für kritisch kranke Patienten mit schwerer Sepsis zeigten Chawla et al. und bei akutem Lungenversagen (ARDS) Liu et al. ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI bei erhöhten Konzentrationen von IL-6 (46,47).

2.4.6 Tubuluszellschaden

Sowohl mikrozirkulatorische Störungen als auch eine Exposition der Tubuluszellen gegenüber schädlichen Substanzen im Filtrat können zu einem Schaden an Zellen führen (35). Bei AKI und schwerer Tubuluszellschädigung werden die Apoptose und Nekrose der Tubuluszellen als führende Formen des Zelltodes angenommen (48). Unabhängig der exakten Ätiologie

manifestiert sich die Schädigung der Tubulusepithelzellen als strukturelle und funktionelle Veränderung der Zellen. Dazu zählen unter anderem die Öffnung von Tight Junctions, Verlust der Zellpolarität, Ablösung von der Basalmembran und Zellschwellung (35). Ebenso kommt es zur Schädigung von Mitochondrien, die ein verstärktes Auftreten von ROS und Cytokinen und damit eine Progression der AKI bewirkt (49). Tubuläre Schädigungen, unabhängig von glomerulären Schädigungen, sind assoziiert mit einem signifikanten Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (GFR). So wird durch Zellschaden oder Dysfunktion die Resorption von Natriumionen im proximalen Tubulus verringert, dadurch eine erhöhte Konzentration von Natriumionen an der Macula densa wahrgenommen und über das tubuläre glomeruläre Feedback eine Konstriktion der afferenten Arteriole mit konsekutiver Reduktion der GFR vermittelt (35).

2.5 Therapieoptionen der AKI

Der aktuelle Versorgungsstandard der AKI basiert auf der Identifikation von Risikopatienten, einer hämodynamischen Optimierung, Vermeidung von Nephrotoxizität und der Anwendung von Nierenersatzverfahren (RRT) (50). Risikopatienten sollten identifiziert werden und idealerweise sollte durch Erkennung von Zellschädigungen die Diagnose einer AKI möglichst früh im Krankheitsverlauf gestellt werden, um Anpassungen im klinischen Management der AKI und Schutzmaßnahmen vornehmen zu können. Der Einsatz von Biomarkern kann eine Möglichkeit zur Früherkennung von Zellschäden darstellen (50,51). Die Identifikation von Risikopatienten kann in eine frühere Erkennung und Diagnose, Vermeidung von potentiell nephrotoxischen Arzneimitteln und besser informierte Entscheidungsfindung resultieren. Jedoch birgt die Risikobewertung die Gefahr der Unterlassung von Untersuchungen oder Behandlungen, die für potentiell nephrotoxisch gehalten werden und eigentlich von Vorteil für den Patienten gewesen wären. Darüber hinaus liegen in den gängigsten Patientengruppen wie für beispielsweise allgemeine chirurgische Patienten keine etablierten Risiko-Scores vor (50).

2.5.1 Strategien zur Prävention der AKI

Die Prävention der AKI sollte für Patienten mit Sepsis eine Optimierung der Hämodynamik beinhalten. Klare Vorgaben für einen optimalen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) oder ein Perfusionsziel fehlen jedoch (50). Höhere Druckwerte über 60 mmHg (MAP) beeinflussen in der Frühphase der Sepsis die Nierenfunktion wahrscheinlich positiv (52). Die intravaskuläre

Applikation von Flüssigkeit wird kontrovers diskutiert. So ist sie bei Patienten mit Volumenmangel essentiell notwendig, kann aber bei ausreichender intravaskulärer Flüssigkeitsbilanz negative Folgen nach sich ziehen (50). Hjortrup et al. beschreiben bei restriktiver Flüssigkeitsapplikation im Vergleich zur Standardtherapie eine mögliche geringere Progredienz der Schwere einer AKI (53). Die Optimierung der perioperativen Hämodynamik spielt bei chirurgischen Patienten ebenfalls eine Rolle zur Protektion der Nierenfunktion (50). Die Vermeidung von nephrotoxischen Arzneimitteln hat hingegen zentralen Charakter (54). So lassen sich bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer AKI folgende Handlungsanweisungen ableiten (55):

- Nephrotoxische Substanzen soweit möglich absetzten
- Ausreichenden Perfusionsdruck und Volumenstatus sicherstellen
- Funktionelles hämodynamisches Monitoring in Betracht ziehen
- Serumkreatinin und Urinausscheidung überwachen
- Hyperglykämien vermeiden
- Alternativen zur Kontrastmittelgabe in Betracht ziehen

2.5.2 Management der AKI

Im Falle einer AKI sollte bei Hochrisikopatienten perioperativ und bei Patienten im septischen Schock ein protokollbasierter Behandlungsplan für Parameter der Hämodynamik und Oxygenierung eingesetzt werden. Die Korrektur eines Volumendefizits kann einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion haben und eine Progredienz der AKI vermindern (1). Eine Volumenüberladung ist als wichtiger Faktor bei kritisch kranken Patienten jedoch assoziiert mit erhöhter Mortalität (56). Die Wahl der Flüssigkeit für den Ausgleich eines Volumenmangels wird kontrovers diskutiert. Die Empfehlung zur Verwendung von isotoner kristalloider Lösung resultiert aus dem Fehlen von Beweisen dafür, dass kolloidale Lösungen für diesen Zweck überlegen sind und synthetische kolloidale Lösungen eine AKI verursachen können. Das Erreichen von individuellen Volumenzielen oder eine übermäßige intravasalen Applikation von Flüssigkeit bei Patienten, die einen großvolumigen Ausgleich von Flüssigkeitsdefiziten benötigen oder speziellen Patientengruppen (z.B.: bei Verbrennungen) kann durch Anwendung von kolloidalen Lösungen besser erreicht werden. Auch hypertone oder hypotone kristalloide Lösungen sind im Allgemeinen für individuelle Ziele (z.B.: bei Hyponatriämie) außerhalb der Volumenexpansion bestimmt (1). Für Patienten ohne hämorrhagischen Schock wird die Verwendung von isotoner kristalloider Lösung anstelle von

kolloidalen Lösungen wie Stärke oder Albumin bei der initialen Behandlung zur Erhöhung des intravaskulären Volumens empfohlen (55). Bei Patienten mit Schock und Vasomotorenkollaps wird die Verwendung von Vasopressoren in Verbindung mit Flüssigkeit empfohlen. Es ist nicht bekannt, welches vasokonstriktiv wirksame Arzneimittel bei der Prävention oder Behandlung von Patienten mit AKI und septischem Schock am wirksamsten ist (1). De Backer et al. konnten zwar die Überlegenheit von Noradrenalin gegenüber Dopamin nicht beweisen, jedoch zeigten sich bei Anwendung von Dopamin mehr arrhythmische Ereignisse und eine erhöhte Mortalität nach 28 Tagen im Falle eines kardiogenen Schockes als bei den Patienten die mit Noradrenalin behandelt wurden (57). Bei Stadium 1 der AKI ist vorerst nicht-invasive Diagnostik durchzuführen und später erst invasive Diagnostik in Betracht zu ziehen. Für kritisch kranke Patienten wird eine Insulintherapie mit dem Zielwert von 110-149 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l) Plasmaglukose empfohlen. Die Ernährung des Patienten sollte möglichst enteral erfolgen und eine Energiezufuhr von 20-30 kcal/kg Körpergewicht (KG)/Tag bei jedem Stadium der AKI sicherstellen. Es sollte auf eine Proteinrestriktion verzichtet werden und die Gabe von 0,8-1,0 g/kg KG/Tag Protein bei nichtkatabolen Patienten ohne RRT bzw. 1,0-1,5 g/kg KG/Tag bei Patienten mit RRT bzw. 1,7 g/kg KG/Tag Protein bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) sowie bei Hyperkatabolie erfolgen. Auf die Anwendung von Diuretika zur Prävention und Behandlung einer AKI sollte verzichtet werden. Ausgenommen hiervon ist die Behandlung einer Volumenüberladung. Außerdem ist die Anwendung von niedrigdosiertem Dopamin, Fenoldopam, atrialem natriuretischem Peptid (ANP) und rekombinantem humanem (rh) IGF-1 zur Prävention oder Therapie einer AKI zu vermeiden. Die Therapie einer Infektion sollte unter Verzicht auf Aminoglykoside erfolgen, solange wirksame und weniger nephrotoxische Alternativen zur Verfügung stehen. Falls eine Applikation nötig ist, sollte dies besser in lokaler oder topischer Art anstelle von intravenöser Gabe und vorzugsweise die Einmalgabe anstelle der Mehrfachapplikation durchgeführt werden. Bei täglicher Einmalgabe über 48 h werden Spiegelkontrollen empfohlen. Die Therapie systemischer Mykosen sollte unter Vorraussetzung gleicher therapeutischer Effektivität mit azolhaltigen anitfugalen Arzneimitteln oder Echinokandinen anstelle von Amphotericin B erfolgen. Vom Einsatz von N-Acetylcystein zur zur Prävention der AKI bei Patienten mit Hypotonie wird abgeraten. Im Stadium 2 der AKI sollten die Medikamentendosierungen überprüft werden, eine Verlegung in den Versorgungsbereich einer Intensivstation und die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens erwogen werden (1,55). Die Einführung von elektronischen Frühwarnsystemen zusammen mit standardisierten

Maßnahmenbündeln (AKI care bundles) zur Früherkennung einer AKI können das Outcome von Patienten verbessern (58).

2.5.3 Initiation eines Nierenersatzverfahrens

Falls lebensbedrohliche Veränderungen des Wasser-, Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt vorliegen, sollte unverzüglich ein Nierenersatzverfahren eingeleitet werden. Die Entscheidung zum Beginn einer RRT sollte in Zusammenschau des gesamten klinischen Kontextes erfolgen, der Verlauf von Laborwerten und Umständen, die durch eine RRT beeinflusst werden können, müssen berücksichtigt werden. Die Anlage des Dialysekatheters sollte ultraschallgesteuert nach folgenden Präferenzen durchgeführt werden:

- Rechte Vena (V.) jugularis
- V. femoralis
- Linke V. jugularis
- V. subclavia (dominante Körperseite)

Konsekutiv wird eine Röntgenaufnahme des Thorax nach Anlage und vor erstem Einsatz des Katheters empfohlen. Die kontinuierliche RRT ist der intermittierenden RRT bei hämodynamisch instabilen Patienten, akuten Verletzungen des Gehirns, generalisiertem Hirnödem oder anderen Ursachen für einen erhöhten intrakraniellen Druck vorzuziehen. Der Dialysator solle mit biokompatiblen Membranen und bikarbonat- statt laktatgepufferten Dialysierflüssigkeiten und Ersatzlösungen ausgestattet sein. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Leberversagen, Laktatazidose und Kreislaufschock. Es wird ein Dialysat-/Filtrat-Volumen von 20-25 ml/kg KG/h bei CRRT empfohlen. Außerdem sollte auf die Applikation von Diuretika zur Verbesserung der Erholung der Nierenfunktion und Verkürzung der RRT verzichtet werden. Zur Antikoagulation während der Durchführung einer RRT ohne erhöhtes Blutungsrisiko oder gestörter Gerinnung ist, falls keine systemische Antikoagulation besteht, unfraktioniertes dem niedermolekularen Heparin vorzuziehen. Bei kontinuierlicher RRT und ohne Kontraindikationen wird die Anwendung der regionalen Zitratantikoagulation vorgeschlagen. Es sollten die Therapieziele bezüglich Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, gelöster Substanzen und Flüssigkeitshaushalt entsprechend den individuellen Bedürfnissen erreicht werden. Bei intermittierender RRT sollte eine Kt/V von 3,9 pro Woche angestrebt werden. Bei Erholung der Nierenfunktion in ausreichendem Maße oder Änderung der Therapieziele sollte die RRT beendet werden (1,55). Der beste Zeitpunkt zur Initiation einer RRT wird ebenfalls kontrovers diskutiert. So konnten Shiao et al. in einer Studie mit Intensivpatienten, die sich einem großen abdominellen Eingriff unterzogen, eine erhöhte

Krankenhausmortalität und eine erhöhte Rate an CKD bei späterer Initiation einer RRT im Rahmen einer AKI im Vergleich zu früher Initiation feststellen. In dieser Studie fand die RIFLE Klassifikation Anwendung. Die späte Initiation einer RRT ist hier ein unabhängiger Prädiktor der erhöhten Krankenhausmortalität (59). Im Gegensatz dazu zeigte die Studie „Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury“ (AKIKI), die den frühen Beginn der RRT innerhalb von 6 Stunden nach Erreichen des KDIGO Stadiums 3 mit dem späten Beginn, erst bei zusätzlicher Indikation (wie z.B.: Anurie >72 Stunden) und Stadium 3 verglich, keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität (60). Zarbock et al. konnten jedoch in der ELAIN-Studie mit 231 kritisch kranken Patienten und AKI, die den späten Start einer RRT innerhalb von 12 Stunden nach Diagnose einer AKI im KDIGO Stadium 3 mit dem frühen Start der RRT innerhalb von 8 Stunden nach Diagnose einer AKI KDIGO Stadium 2 verglich, einen signifikanten Überlebensvorteil und eine verbesserte renale Erholung bei früher Initiation finden (61). Die Ergebnisse eines Reviews mit 1084 Patienten zeigen, unter Verweis auf die geringe Qualität der Evidenz der eingeschlossenen Studien, eine geringere Mortalität und bessere renale Erholung bei früherer RRT, jedoch auch eine erhöhte Komplikationsrate (62). Die „frühe“ als auch die „späte“ Initiation der RRT beinhalten Vor- und Nachteile, die vor jedem Beginn einer RRT abzuwägen sind. Die beschriebene Heterogenität der Studienergebnisse und die unterschiedlichen Definitionen von „früher“ oder „später“ Initiation führen zur eingeschränkten Vergleichbarkeit. Daher ist eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes zu empfehlen (63).

2.6 Ziel der Arbeit

Es soll die Verteilung der in den ersten 7 Tagen nach operativen Eingriffen aufgetretenen AKI im KDIGO Stadium 2 und 3 erfasst werden, deren Verteilung nach verschiedenen Arten von Eingriffen festgestellt und perioperative Risikofaktoren identifiziert und weiter spezifiziert werden. Außerdem sollen die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, die Nierenfunktion während des Krankenhausaufenthaltes und bei der Entlassung sowie das Outcome evaluiert werden. Zudem soll erfasst werden, welche prä- und postoperativen Parameter und deren zeitlicher Verlauf mit der Entwicklung einer AKI verbunden sind. Es sollen Aussagen über die Wirksamkeit von gegenwärtigen Interventionen möglich gemacht werden und die Erholung der Nierenfunktion näher betrachtet werden. Damit soll diese Arbeit bei postoperativen Intensivpatienten die Entwicklung einer AKI genauer charakterisieren und die bisherige Lücke

hinsichtlich dessen in der Literatur füllen, da zum heutigen Zeitpunkt wenige Daten in der Literatur existieren. Diese Evaluation dient auch als Grundlage für die historische Vergleichsgruppe im Rahmen einer geplanten qualitativen Initiative zur Einführung der Nieren-Biomarker gesteuerten AKI-Prävention am Universitätsklinikum Regensburg.

2.7 Fragestellung

Absicht dieser Arbeit ist es die AKI an einem chirurgischen Kollektiv unter intensivstationärer Therapie zu untersuchen. Dazu sollen folgende grundlegende Fragen beantwortet werden:

- Welche Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI sind abgrenzbar?
- Welche prä- und postoperativen Parameter und deren zeitlicher Verlauf sind mit der Entwicklung einer AKI verbunden?
- Welche chirurgischen Eingriffe erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer AKI?
- Wie beeinflusst die postoperative AKI das Outcome der Patienten?
- Wie stellt sich die Erholung der Nierenfunktion nach AKI dar?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine deskriptive und explorative retrospektive Kohortenanalyse.

3.2 Definition der Acute Kidney Injury (AKI)

Die zweite internationale Konsensus Konferenz der Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) entwickelte 2004 die ersten anerkannten Definitions- und Klassifikationskriterien, genannt „RIFLE-Kriterien“ (Akronym für Risk of Renal Dysfunction, Injury to the Kidney, Failure of Kidney Function, Lost of Kidney Function und End Stage Kidney Disease). Bisher limitierten verschiedene Definitionen den Vergleich von Studien zu Prävention und Therapie der akuten Nierenschädigung (64). Durch die Konferenz erfolgte die Gründung des Acute Kidney Injury Networks (AKIN), sowie der Vorschlag zur Bildung eines umfassenden Begriffes - „Acute Kidney Injury (AKI)“. Dieser beinhaltet im Vergleich zum bisher

verwendeten Terminus des akuten Nierenversagens (ARF) die Erkenntnis, dass eine Reduktion der Nierenfunktion häufig die Folge einer vorausgegangenen funktionellen oder strukturellen Veränderung der Niere im Sinne einer Nierenschädigung darstellt. Es folgte eine Überarbeitung der „RIFLE-Kriterien“ und 2007 die Publikation der AKIN-Klassifikation durch das Acute Kidney Injury Network (65). Beide Definitionssysteme vereinte die 2012 publizierte Leitlinie der Stiftung Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO-Leitlinie) (1), die in dieser Arbeit zur Ermittlung und Schweregradeinteilung der AKI herangezogen wurde. Demnach wurde die nachfolgende Definition der Stadien 1-3 verwendet.

Tabelle 1- Stadien der AKI

Stadium	Serum Kreatinin	Urinausscheidung
1	Erhöhung um 1.5–1.9 -fachen Ausgangswert Oder Anstieg ≥ 0.3 mg/dl (≥26.5 mmol/l)	<0.5 ml/kg/h für 6-12 Stunden
2	Erhöhung um 2.0–2.9 -fachen Ausgangswert	<0,5 ml/kg/h für ≥12 Stunden
3	Erhöhung um 3,0 -fachen Ausgangswert Oder Anstieg ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 mmol/l) Oder Initiation eines Nierenersatzverfahrens Oder, bei Patienten <18 Jahre, Abfall der eGFR auf < 35 ml/min/1,73 m^2	<0.3 ml/kg/h für ≥24 Stunden Oder Anurie für ≥12 Stunden

nach (1)

3.3 Patientenkollektiv

Es erfolgte die klare Festlegung von Inklusionskriterien, welche vollständig erfüllt werden mussten, sowie Exklusionskriterien, von denen jedes bei Erfüllen zum Ausschluss des Patienten aus der Untersuchung führte. Einschluss in die Studie fanden alle Patienten mit Vollendung des 18. Lebensjahres, die sich im Zeitraum des 01.10.2018 bis 31.03.2019 am Universitätsklinikum Regensburg einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Dieser Eingriff sollte eine Mindestdauer von 4 Stunden (Beginn der anästhesiologischen Maßnahmen bis chirurgische Naht) erreichen oder überschreiten. Anschließend sollte, bei eingelegtem zentralen Venenkatheter und transurethralen oder suprapubischen Blasenkatheter, eine intensivstationäre Aufnahme erfolgen. Ausgeschlossen wurden Patienten, wenn im Zeitraum vor dem chirurgischen Eingriff die Initiation eines Nierenersatzverfahrens notwendig war. Eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (mit eGFR < 15ml/min) oder im Zeitraum von 7 Tagen vor der Operation

eingetretene AKI KDIGO Stadium 2 oder 3 führte ebenso wie eine Schwangerschaft zum Ausschluss.

3.4 Einflussgrößen

Die Auswahl der erhobenen Einflussgrößen richtete sich nach bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI die bereits in der Literatur beschrieben sind (2,66–69), sowie nach wichtigen pathophysiologischen Prozessen der AKI (35).

3.4.1 Präoperative Parameter

Es wurden die demografischen Daten Alter (zum Operationszeitpunkt), Geschlecht, Gewicht (Kg) und der Body Mass Index (BMI) erhoben. Zur Ermittlung relevanter Vorerkrankungen wurden die Items Koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Leberinsuffizienz, Nikotin- und Alkoholabusus, chronische Niereninsuffizienz bzw. verminderte glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min, eine vorbestehende Anwendung nierenschädlicher Medikation, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), periphere Gefäßerkrankungen, zentrale Gefäßerkrankungen und eine vorliegende maligne Erkrankung erhoben. Damit soll eine Gruppenbildung ermöglicht werden, um das Risiko für die Entwicklung einer AKI bei bestimmten Vorerkrankungen weiter untersuchen zu können.

Zur Bildung von Ausgangswerten sowie zur Einschätzung des klinischen Zustandes des Patienten wurden die Konzentrationen der präoperativ bestimmten Laborparameter Albumin, Hämoglobin und Kreatinin im Serum verwendet. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mittels CDK-EPI-Formel abgeschätzt, um Erkenntnisse über die derzeitige Nierenfunktion zu erhalten. Die Bestimmung des ASA Physical Status Scores erfolgte zur Evaluation des Gesundheitszustandes vor der Operation, Abschätzung der postoperativen Mortalität, Komplikationsrate und Krankenhausverweildauer (70,71).

3.4.2 Parameter in Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff

Zur Erfassung von Risiken, die in Zusammenhang mit der durchgeführten Operation stehen, wurden neben der Operationszeit in den beiden Ausprägungen „Beginn der anästhesiologischen Maßnahmen bis chirurgische Naht“ und „chirurgischer Schnitt bis chirurgische Naht“ auch die verschiedenen Arten der Eingriffe erfasst. Dazu wurden die Eingriffe in gängige Gruppen

unterteilt (siehe Tabelle 2). Außerdem wurde jede Operation entweder als Elektiv- oder Notfalleingriff klassifiziert.

Tabelle 2 - Arten der operativen Eingriffe

Viszeralchirurgie	Gefäßchirurgie
Oberer Gastrointestinaltrakt	Aorta
Pankreas	Andere Gefäße
Leber / Gallenblase	
Kolorektal	
Dünndarm	
Multiviszerale Resection mit/ohne HIPEC	
Transplantation	

3.4.3 Postoperative Parameter

Für das Zeitfenster der intensivmedizinischen Akutversorgung wurden für den Aufnahmetag zur Identifikation eines Hochrisikopatienten die Notwendigkeit einer Applikation von vasokonstriktiv wirksamen Pharmaka, die einer invasiven mechanischen Ventilation, der Oxygenierungsindex nach Horovitz (mmHg) und die Körpertemperatur (°C) evaluiert.

Für jeden der ersten sieben intensivmedizinischen Behandlungstage wurden identische Parameter erfasst. Hierbei handelt es sich um die Vitalparameter Körpertemperatur (°C), mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) über 24 Stunden, sowie in den Bereichen <50 mmHg, <65 mmHg, 65-80 mmHg und >80 mmHg, Flüssigkeitsausscheidung (ml/24 h) und Urinvolumen (ml/24 h). Außerdem wurden die Notwendigkeit der Applikation von vasokonstriktiv wirksamen Pharmaka, deren Maximaldosis (mg/h), eine mechanische Ventilation und die Anwendungsdauer (h), der Oxygenierungsindex nach Horovitz (mmHg) und die Einlage eines Periduralkatheters eruiert. Zudem wurden die intravenöse Flüssigkeitsapplikation (ml/24h), die Menge einer Transfusion von Blutprodukten (ml/24 h), Gesamtdosis diuretisch wirksamer Pharmaka (mg/24 h) und ein möglicher Einsatz nephrotoxischer Arzneimittel protokolliert (siehe Tabelle 3). Sowohl für den Aufnahmetag als auch für die ersten sieben intensivmedizinischen Behandlungstage wurden die Konzentrationen der in 3.4.1 beschriebenen Laborparameter im Serum und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bestimmt. Des Weiteren konnten der pH-Wert, die Laktatkonzentration (mg/dl) und Glukosekonzentration (mg/dl) über die Ergebnisse der arteriellen oder venösen Blutgasanalyse festgestellt werden.

Die tägliche Berechnung des etablierten Outcome-Scores „Simplified Acute Physiology Score II“(SAPS II) zur Bewertung der Schwere einer Erkrankung sowie des „Sequential Organ Failure Assessment Scores“ (SOFA) zur Analyse von Organdysfunktionen bei Diagnose einer AKI richtete sich nach den Empfehlungen von Gall et al.(72) sowie Vincent et al.(73). In den SOFA Score gingen demnach für die Kategorie „Respiratorisches System“ der Oxygenierungsindex nach Horovitz, für das „Zentrale Nervensystem“ die Glasgow Coma Scale, für das „Kardiovaskuläre System“ der MAP bzw. der Einsatz von Vaspressoren, für die „Leberfunktion“ die Bilirubinkonzentration im Serum, für die „Nierenfunktion“ die Kreatininkonzentration im Serum und für die „Gerinnungsfunktion“ die Thrombozytenzahl ein.

Im Falle eines protrahierten intensivmedizinischen Behandlungszeitraumes wurden am Tag 27 und 89 ein reduzierter Umfang an Items erfasst. Im anderen Falle einer Verlegung des Patienten vor Ablauf des siebten postoperativen Tages in den normalstationären Versorgungsbereich wurde nach Verfügbarkeit der Daten, bis zum Erreichen des siebten Tages nach der Operation, ebenfalls ein verminderter Umfang an Items festgehalten. Durch dieses Procedere soll, bei sehr differenzierter Länge der Aufenthaltsdauer im Bereich der Intensivstation, der Zeitraum von sieben Tagen nach der Operation möglichst exakt wiedergegeben und alle dazu verfügbaren Daten erhoben werden.

Tabelle 3 - Nephrotoxische Arzneimittel

Nephrotoxische Arzneimittel (Auswahl)		
NSAR	Aciclovir	Lithium
Aminoglykoside (Bspw.: Gentamicin, Tobramycin)	Foscarnet	andere Schwermetalle
Amphotericin B	Zytostatika (Bspw.: Cisplatin)	Jodhaltige Röntgenkontrastmittel
Cyclosporin A	Methotrexat	Interferone

nach (74)

3.5 Zielparameter

Den primären Endpunkt und damit die Zielgröße der Untersuchung stellt das Auftreten einer AKI Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach einem chirurgischen Eingriff dar.
Die sekundären Endpunkte dienen zur Beschreibung und Erfassung des Outcomes zum Zeitpunkt des Auftretens einer AKI im Stadium 2 oder 3 und bei Entlassung des Patienten. Ebenfalls sollen mögliche Risikofaktoren vor dem Eintritt einer AKI und Komplikationen

während des Krankheitsverlaufes eruiert werden. Als sekundäre Endpunkte wurden neben dem Auftreten einer AKI im Stadium 1, gegliedert in Organsysteme bestimmte Dysfunktionen festgelegt. Dazu zählen im respiratorischen System die Notwendigkeit der Initiation einer invasiven mechanischen Ventilation über 24 Stunden bei gleichzeitigem Oxygenierungsindex < 200 mmHg in mindestens zwei arteriellen Blutgasanalysen, oder die Initiation einer nicht-invasiven Ventilation (NIV). Die mechanische Ventilation stellt nicht nur einen Risikofaktor für das Auftreten einer AKI dar, sondern trägt auch zur Entwicklung einer AKI bei (75). Zur Detektion einer kardiovaskulären Dysfunktion wurden aufgetretene Arrhythmien jeder Art, jede Anwendung von Arzneimitteln mit positiv-inotroper Wirkung und das Ereignis eines Myokardinfarktes festgehalten. Hierbei spielen unter anderem das akute Kardio-renale Syndrom (Typ 1), das akute Reno-kardiale Syndrom (Typ 3) und das sekundäre Kardio-renale Syndrom (Typ 5) eine interessante Rolle (76)(77). Die Sepsis, ein sekundärer Zielpunkt dieser Arbeit, ist nicht nur der häufigste Grund für die Entwicklung einer AKI bei kritisch kranken Patienten (2), sondern auch Teil einer möglichen Pathophysiologie (78)(43). Die AKI ist wiederum ein starker Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit bei chirurgischer Sepsis (79). Patienten mit einem akuten Leberversagen entwickeln häufig eine AKI (80), weshalb die hepatische Dysfunktion einen weiteren sekundären Zielpunkt darstellt. Zur Einschätzung der Erkrankungsschwere wurde außerdem die neurologische Dysfunktion als Reduktion der Glasgow Coma Scale (GCS) <14 (81) und die Ereignisse eines aufgetretenen Delirs oder eines zerebrovaskulären Insultes registriert. Auch eine aufgetretene Infektion oder Nachblutung im Operationsgebiet wurde als sekundärer Zielpunkt festgelegt.

Zur Abbildung des Outcomes wurden neben der Verweildauer im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und im Krankenhaus, die Mortalität inner- und außerhalb des Krankenhauses evaluiert. Zusätzlich wurde die Gesamtdauer der Anwendung von mechanischer Ventilation und vasokonstriktiv wirksamen Arzneimitteln erhoben.

3.6 Datenerhebung

Zur Erhöhung der Reliabilität wurde aus allen festgelegten Kriterien und Parametern ein standardisierter Erhebungsbogen (Case Report Form) erstellt, der abgesehen von metrisch zu erhebenden Parametern nur geschlossene Fragen enthielt. Außerdem wurde die Datenerhebung händisch in einem kurzen zusammenhängenden Zeitraum durch eine Person (Autor)

durchgeführt. Der Fragebogen wurde für jeden Patienten separat bearbeitet, anonymisiert und liegt in Druckform vor. Die Daten wurden zeitnah in die elektronische Datenbank übertragen (82).

Die Kontrolle der Inklusions- und Exklusionskriterien erfolgte mittels Operationsprotokollen, ärztlichen Verlegungs- und Entlassungsbriefen aus der elektronischen Patientenakte (Fa. SAP®) und dem Partnersystem LAURIS® (Fa. Roche) sowie anhand des klinischen Informationssystems MetaVision® (Fa. iMDSoft® GmbH).
Die demografischen Daten wurden den Operationsprotokollen und der Anamneseerhebung bei intensivstationärer Aufnahme entnommen. Die ärztlichen Verlegungs-und Entlassungsbriefe dienten als Informationsquelle für relevante Vorerkrankungen und den Krankheitsverlauf während der intensivmedizinischen und normalstationären Versorgung. Diese wurden der elektronischen Patientenakte entnommen.
Zur Erfassung der im präoperativen und postoperativen Zeitraum bestimmten Laborparameter wurde die elektronische Patientenakte SAP® mit dem Partnersystem LAURIS® sowie das klinische Informationssystem MetaVision® verwendet. Im Falle eines längeren präoperativen Krankenhausaufenthaltes wurden für die Serumkonzentrationen der Laborparameter Albumin und Hämoglobin die vor der Operation aktuellsten Werte verwendet. Für die Serumkonzentration von Kreatinin wurde in einem solchen Fall der vorausgegangene Plateauwert als Ausgangswert ermittelt. Der ASA Physical Status Score wurde aus dem jeweiligen Prämedikationsprotokoll der Abteilung für Anästhesiologie entnommen. Die Operationsprotokolle dienten als Informationsquelle für alle Variablen in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff.
Für die im postoperativen Zeitraum erfassten Parameter wurde das klinische Informationssystem MetaVision® genutzt. Bei Körpertemperatur, mittlerem arteriellen Blutdruck, Oxygenierungsindex, Laborparametern und Items der arteriellen Blutgasanalyse wurden die in 24 Stunden im höchsten Maße pathologisch ermittelten Werte herangezogen. Der Simplified Acute Physiology Score II und der SOFA Score wurden täglich mittels oben genannter Software berechnet.

Die nachfolgend aufgeführten Zielpunkte wurden analog dem in 3.4.3 unten beschriebenen Procedere für jeden der ersten sieben intensivmedizinischen bzw. normalstationären Behandlungstage erfasst, auch je nach Aufenthaltsdauer am Tag 28 und 89 nach der Operation, sowie bei Entlassung des Patienten.

Das Erreichen des primären Endpunktes (siehe 3.5) wurde, über den gesamten Untersuchungszeitraum, auf Grundlage der in 3.2 beschriebenen KDIGO-Kriterien überprüft. Dazu wurde der zeitliche Verlauf der Kreatininkonzentration im Serum und die stündliche Harnausscheidung evaluiert. Als Bezugspunkt für die Urinausscheidung pro Stunde wurde das ideale Körpergewicht herangezogen, da Thongprayoon et al. keinen signifikanten Unterschied der 90-Tage-Mortalität einer AKI, diagnostiziert basierend auf aktuellem oder idealem Körpergewicht fand. Jedoch war die Spezifität der auf idealem Körpergewicht basierten AKI-Diagnose signifikant höher als auf Basis des aktuellen Körpergewichts. So empfahlen Thongprayoon et al. bei Studien, die Patienten mit AKI für eine medizinische Intervention oder Diagnostik einschließen, den Einsatz des idealen Körpergewichts (83).
Das Auftreten einer AKI im Stadium 1 wurde nach denselben Kriterien, wie oben bereits für den primären Endpunkt erläutert, in Zusammenschau mit den KDIGO-Kriterien erfasst. Eine respiratorische Dysfunktion wurde durch tägliche Revision der Ergebnisse von allen Blutgasanalysen und dem Protokoll „Beatmung“ erkannt. Für die Identifikation möglicher Ereignisse wie Myokardinfarkt, Delir, zerebrovaskulärem Insult, Infektion oder Nachblutung im Operationsgebiet wurde die ärztliche „Verlaufsdokumentation“ für jeden Tag, der Krankheitsverlauf in den ärztlichen Briefen sowie die elektronische Patientenakte herangezogen. Die Detektion von Arrhythmien erfolgte mit Hilfe der Dokumentationsfunktion „Rhythmus“, der Einsatz von positiv-inotrop wirksamen Pharmaka mit Hilfe des „Medikamentenprotokolls“ im klinischen Informationssystem MetaVision®. Eine hepatische Dysfunktion wurde angenommen, falls ein dreifacher Anstieg bezogen auf den Ausgangswert der Konzentrationen von Aspartat-Aminotransferasen (GOT) oder Alanin-Aminotransferasen (GPT) oder der gesamten Bilirubinkonzentration zu verzeichnen war. Bei Diagnose einer Sepsis bzw. eines septischen Schockes oder bei vermuteter bzw. bestätigter Infektion (Befunde der Abteilung für Labordiagnostik/Mikrobiologie und Infektiologie) und Erhöhung des SOFA Scores >2, wurde die Sepsis als erreichter sekundärer Endpunkt festgelegt. Die Glasgow Coma Scale wurde täglich mittels Software berechnet.

3.7 Statistik

3.7.1 Software

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Statistical Package for the Social Sciences Version 25.0 (IBM SPSS® Statistics GmbH).

3.7.2 Analyse

Zur Lagebeschreibung von kategorialen Variablen wurde als Kennwert die absolute und relative Häufigkeit angegeben. Bei metrischen Variablen wurde der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung und das Maximum sowie Minimum (Range) bestimmt. Als alternatives Lagemaß wurde im entsprechenden Kontext, wie bspw. zur Angabe einer Zeitdauer der Median angegeben. Statistische Signifikanz wurde beim Vorliegen eines p-Wertes <0,05 angenommen. Das Konfidenzintervall wurde bei 95% festgelegt. Die Prüfung auf Bestehen einer Normalverteilung erfolgte anhand des Shapiro-Wilk-Tests bzw. des Kolmogorov-Smirnov-Tests und wurde unter Signifikanz mit einem p-Wert >0,05 als normalverteilt angenommen. Für den Gruppenvergleich zweier Mittelwerte wurde, falls die Voraussetzungen erfüllt waren, der ungepaarte t-Test und für den Fall einer Varianzinhomogenität bei unbalanciertem Design der Welch-Test verwendet. Dieser scheint bei heterogener Varianz dem t-Test überlegen (84) und wird von manchen Autoren grundsätzlich empfohlen (85). Zur Untersuchung der Unabhängigkeit von zwei oder mehr nominalen bzw. dichotomen Variablen wurden für Gruppenvergleiche bei kategorial skalierten Variablen der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder im Falle einer erwarteten Zellhäufigkeit unter fünf der exakte Test nach Fisher angewandt (86). Der U-Test nach Mann und Whitney wurde verwendet um die unabhängige dichotome Variable (*Erreichen des primären Endpunktes*) in zwei Gruppen zu vergleichen. Zur weiteren Analyse wurden zudem multivariante Verfahren angewandt. Um mehrere Gruppen, wie beispielsweise Patienten mit unterschiedlichen Stadien der AKI miteinander zu vergleichen wurde unter Erfüllung der Voraussetzungen eine sog. ANOVA (engl. „Analysis of Variance“) mit Messwiederholung eingesetzt. Aufgrund des klinischen Interesses an Auswirkungen von Effekten über die Zeit hinweg betrachtet wurde die Zeit als Innersubjektfaktor angenommen. Die ANOVA mit Messwiederholung als ein Omnibusverfahren wurde bei signifikantem Ergebnis um post-hoc Tests ergänzt, um paarweise Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen vornehmen zu können. Zur genaueren Darstellung des Outcomes der Patienten wurde die Überlebensanalyse nach Kaplan Meier angewandt. Korrelationen und damit die Stärke von linearen Zusammenhängen zwischen zwei Variablen wurden durch Pearson-Produkt-Moment Korrelationen evaluiert. Lineare Regressionsmodelle wurden zur Darstellung von Zusammenhängen zwischen zwei bzw. mehreren unabhängigen Variablen und einer abhängigen Variable eingesetzt. Wenn die abhängige Variable hingegen Kategorien enthielt wurden logistische Regressionsmodelle herangezogen. Die weiterführenden Analysen wurden,

ausgenommen der deskriptiven Statistik, in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg erstellt.

4 Darstellung der eigenen Untersuchungen

4.1 Basisdaten und Zielparameter

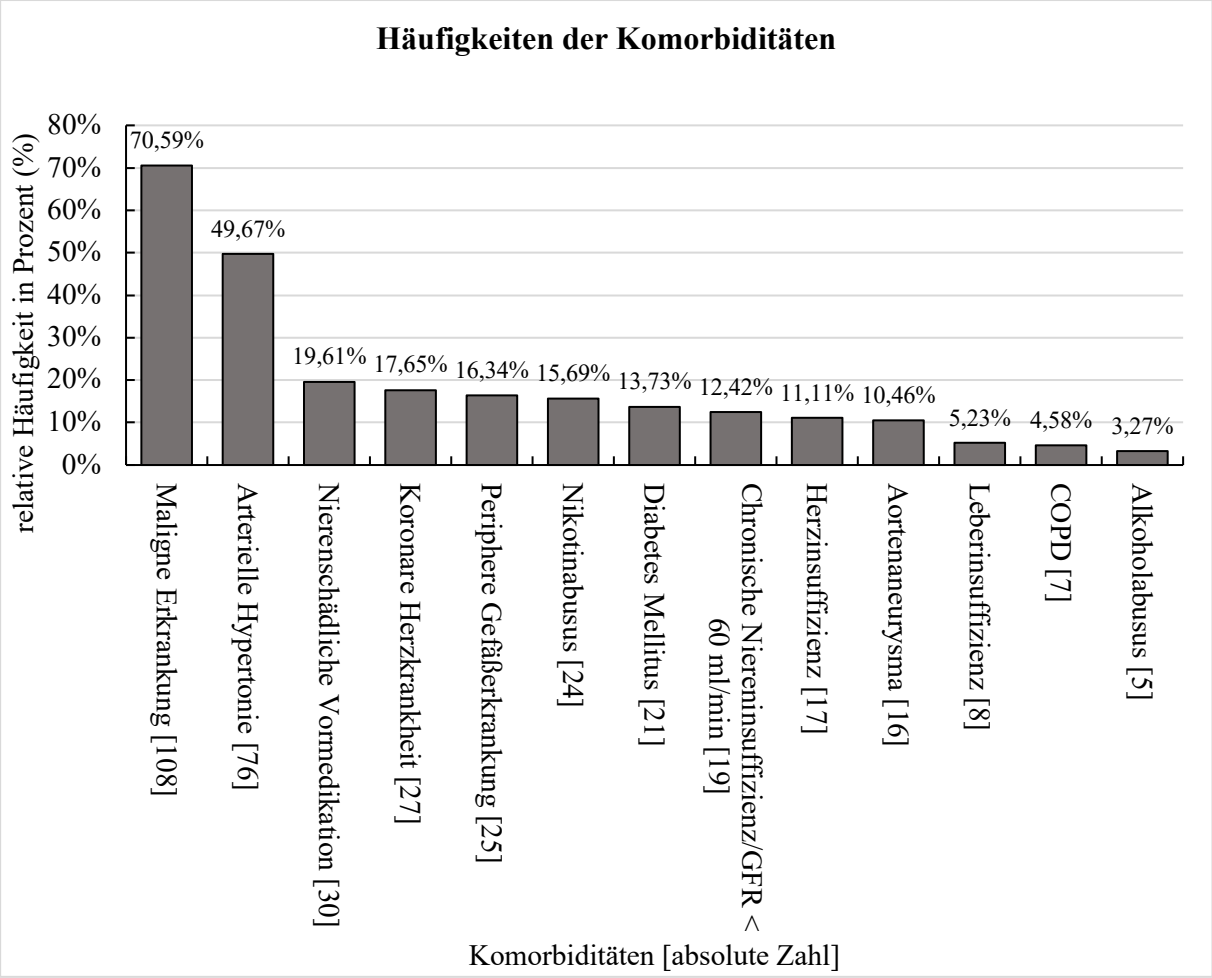
4.1.1 Basisdaten

Insgesamt wurden für die Studie 324 viszeral- und gefäßchirurgische Patienten mit postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation untersucht. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 153 Patienten (47,2%) inkludiert werden. Der häufigste Grund für einen Ausschluss war eine zu kurze Operationsdauer (weniger als vier Stunden) bei 104 Patienten. 16 Patienten wurden aufgrund einer vorbestehenden Nierenersatztherapie, 13 Patienten bei schon eingetretener AKI im Stadium 2 oder 3 (innerhalb von 7 Tagen vor der Operation) ausgeschlossen. Ebenfalls wurden 13 Patienten aufgrund eines fehlenden zentralvenösen Katheters exkludiert. 5 Patienten, die nicht in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich aufgenommen wurden und 5 weitere, die außerhalb des festgelegten Zeitraumes operiert wurden, mussten ebenfalls ausgeschlossen werden. Letztlich wurden 4 Patienten bei chronischer Niereninsuffizienz mit einer GFR <15 ml/min, 3 Patienten ohne Blasenkatheter und 2 Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, exkludiert. Außerdem mussten, aufgrund einer unmöglichen Zuordnung der Eingriffsart 6 Patienten, die sich weder einem viszeralchirurgischen noch einem gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen, ausgeschlossen werden.

Das inkludierte Patientenkollektiv bestand zu 30,1% (n= 46) aus weiblichen und zu 69,9% (n= 107) aus männlichen Personen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 63,6 Jahren, wobei der jüngste Patient 25 Jahre und der älteste Patient 95 Jahre alt war. Die weiblichen Patienten wogen im Durchschnitt 68,42 kg (SD 14,42 kg), bei einem errechneten BMI von durchschnittlich 25,48 (SD 4,70). Die männlichen Patienten hingegen wogen im Mittel 86,17 kg (SD 20,58 kg) bei einem durchschnittlichen BMI von 27,15 (SD 5,72).

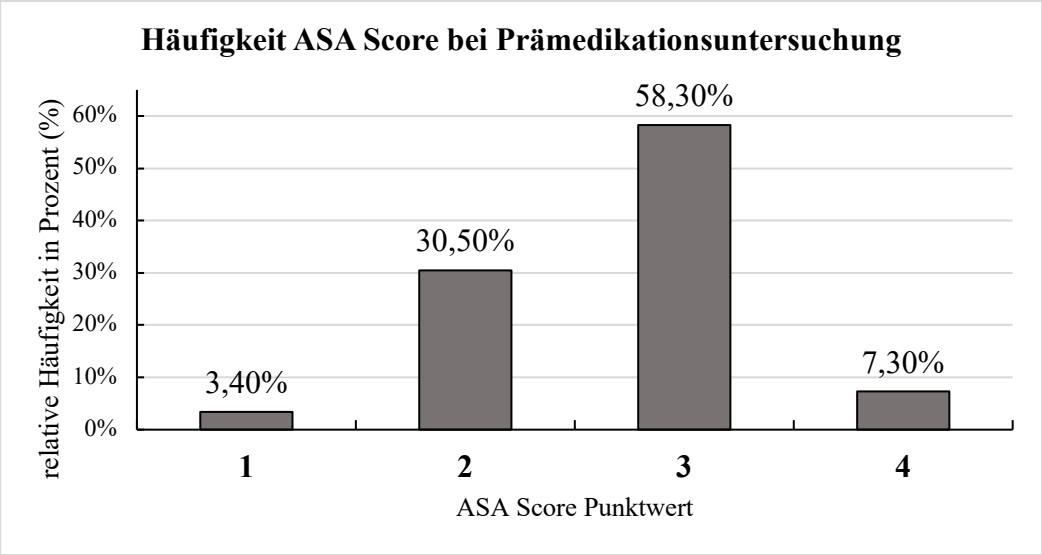
Die präoperativ gemessenen Laborparameter ergaben eine durchschnittliche Kreatininkonzentration von 0,90 mg/dl (SD 0,31 mg/dl) und eine errechnete GFR von 84,66 ml/min/1,73 m2 (SD 21,45 ml/min/1,73 m2). Für die Albuminkonzentration ergab sich ein Mittelwert von 34,38 g/dl (SD 5,67 g/dl) sowie eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von 12,77 g/dl (SD 2,07 g/dl).
Die häufigste Komorbidität, die festgestellt wurde, war eine maligne Erkrankung bei 70,6 % (n= 108), gefolgt von einer arteriellen Hypertonie bei 49,7% (n= 76) der Untersuchten. Eine nierenschädliche Vormedikation konnte bei 30 Patienten (19,6%) eruiert werden.

Abbildung 1 - Komorbiditäten des Patientenkollektivs



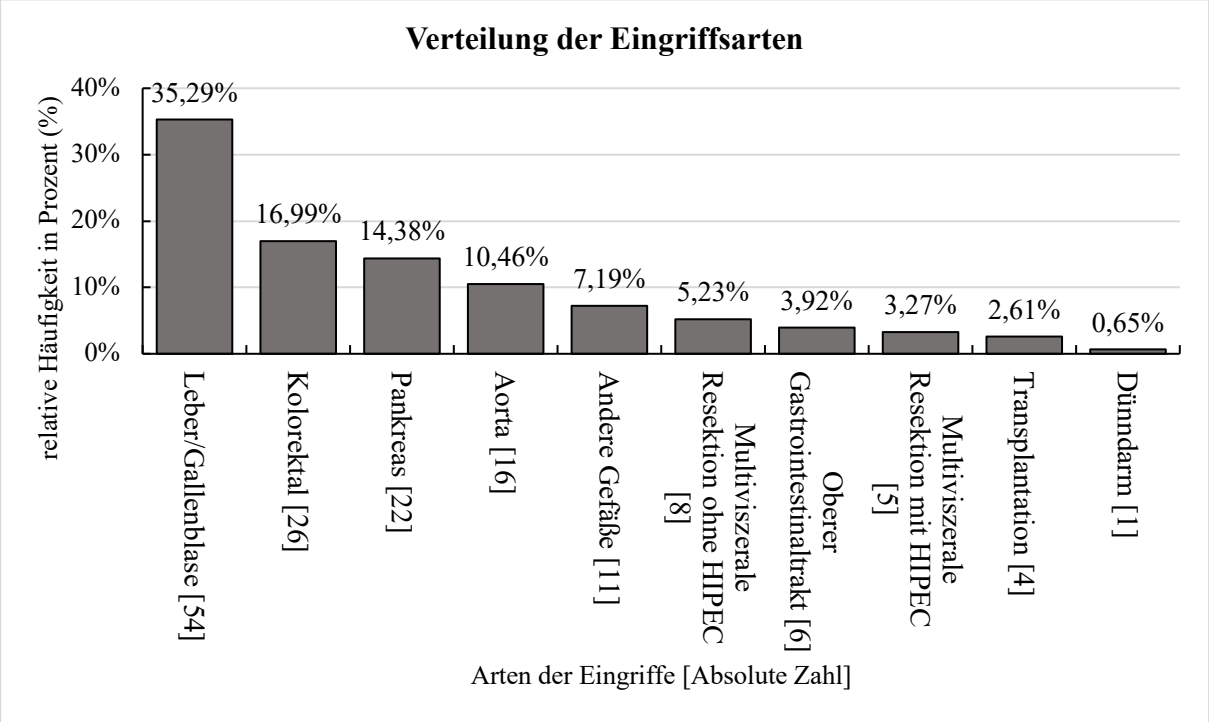
Die Evaluation des perioperativen Risikos anhand der ASA-Klassifikation ergab in 58,3 % (n= 88) der Fälle das ASA Stadium 3 (Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung). Nur bei 7,3% (n= 11) der Patienten wurde eine lebensbedrohliche Erkrankung (ASA 4) klassifiziert. Allen anderen Patienten (n= 52, 34,5%) konnte ein niedrigeres perioperatives Risiko (ASA 1 und 2) zugeordnet werden.

Abbildung 2 - Relative Häufigkeit des ASA-Scores bei Prämedikationsuntersuchung



Überwiegend wurden elektive Eingriffe (n= 139; 90,8 %) und deutlich weniger dringliche Eingriffe (n= 14; 9,2%) durchgeführt. Die Operationsdauer (Beginn der Anästhesie - Naht) betrug im Durchschnitt 397,31 Minuten (SD 116,25 min). Am häufigsten waren Operationen im Gebiet der Leberchirurgie in 35,3 % (n= 54) der Fälle, gefolgt von kolorektalen Eingriffen in 17% der Fälle (n= 26) notwendig. Für die gefäßchirurgischen Eingriffe (17,7%; n= 27), stellten Operationen an der Aorta mit 16 (10,5%) Fällen die größte Gruppe dar.

Abbildung 3 - Verteilung der operativen Eingriffe



Bei Aufnahme der Patienten in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich waren in 18,4 % (n= 28) der Fälle eine mechanische Ventilation und in 63,4 % (n= 97) der Fälle eine Applikation von vasokonstriktiv wirksamen Arzneimitteln erforderlich.

Die Beurteilung der Organfunktionen anhand des addierten SOFA-Scores ergab zum Aufnahmezeitpunkt im Mittel 4,13 Punkte (Min: 0; Max:12; SD: 2,34). Aufgeteilt in Organsysteme, ergab die Evaluation der SOFA-Funktion des respiratorischen Systems bei den meisten Patienten (84,2 %; n=128) keine Einschränkungen (0 Punkte). Jedoch litten 11,2 % (n= 17) der Untersuchten an einer Dysfunktion des respiratorischen Systems mit Werten des PaO2/FiO2 < 300 mmHg. Die SOFA-Kategorie Nervensystem gab bei 86,2 % (n= 131) der Patienten keinen Anhalt auf eine Dysfunktion. Im Rahmen des SOFA-kardiovaskulären Systems wurden bei 26,3 % (n= 40) der Patienten mittlere arterielle Blutdruckwerte < 70 mmHg detektiert und darüber hinaus bei 65,8 % (n= 100) mittlere bis hohe Dosen an Katecholaminen zur Kreislaufunterstützung notwendig. Die Bilirubinkonzentration betrug bei 71,7 % (n= 109) der Patienten < 1,2 mg/dl und ergab daher für die SOFA Kategorie Leber 0 Punkte im Score. Anhand der Thrombozytenkonzentration wurden bei 20,4 % (n= 31) leichte ($<150 \times 10^3/\mu l$) und bei 2,6 % (n= 4) schwerste ($<20 \times 10^3/\mu l$) Einschränkungen der SOFA-Gerinnungsfunktion erfasst. Die SOFA-Nierenfunktion wurde bei den meisten Patienten (80,9 %; n= 123) unvermindert und für 17,1 % (n= 26) leicht eingeschränkt (1,2 - 1,9 mg/dl Kreatininkonzentration) dokumentiert. Die erste postoperativ durchgeführte Blutgasanalyse ergab eine durchschnittliche Laktatkonzentration von 17,54 mg/dl (SD 13,83 mg/dl) bei einem pH-Wert von 7,34 (SD 0,06). Die bei Aufnahme durchgeführte Blutentnahme ergab in der Laborwertkontrolle einen Abfall der Albuminkonzentration auf durchschnittlich 23,96 g/dl (SD 5,58 g/dl) sowie der Hämoglobinkonzentration auf 11,16 g/dl (SD 1,85 g/dl). Die Kreatininkonzentration stieg im Mittel leicht auf 0,97 mg/dl (SD 0,37 mg/dl) bei einer geschätzten GFR von 80,64 ml/min (SD 22,38).

Tabelle 4 - SOFA Score bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich

Aufnahme	Häufigkeit (%), [n]				
SOFA-Score	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	84,2 [128]	4,6 [7]	10,5 [16]	0,7 [1]	0,0 [0]
Nervensystem	86,2 [131]	11,2 [17]	2,0 [3]	0,0 [0]	0,7 [1]
Kardiovaskuläres System	7,9 [12]	26,3 [40]	0,0 [0]	31,6 [48]	34,2 [52]
Leber	71,7 [109]	13,2 [20]	13,8 [21]	0,7 [1]	0,7 [1]
Gerinnung	71,1 [108]	20,4 [31]	4,6 [7]	1,3 [2]	2,6 [4]
Niere	80,9 [123]	17,1 [26]	2,0 [3]	0,0 [0]	0,0 [0]

(%: Auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score mit Grad der Organdysfunktion 0-4)

4.1.2 Daten der ersten sieben postoperativen Tage des Gesamtkollektives

Betrachtet man die ersten sieben Tage nach der Operation, so waren Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes <65 mmHg schon bei 74,2 % (n= 112) der Patienten innerhalb des ersten Tages messbar. Noch niedrigere Werte von <50 mmHg wurden am häufigsten am dritten postoperativen Tag bei 23,5 % (n= 16) der Patienten dokumentiert.
Bei 8,5 % (n= 13) der Untersuchten bestand am ersten Tag postoperativ die Indikation zur mechanischen Ventilation bei einem durchschnittlichen Horovitz Index von 210 mmHg (SD 73 mmHg). Daraus resultierte eine mittlere Beatmungsdauer von 15,3 Stunden (SD 8,9 h) bezogen auf den ersten Tag des Intensivaufenthaltes. Patienten mit einer Verweildauer von mindestens 7 Tagen auf der Intensivstation waren zu 15,8 % (n= 3) am 7. Tag beatmungspflichtig bei einem mittleren Horovitz Index von 351 mmHg (SD 71 mmHg).

Die Applikation von Blutprodukten war in 11,8 % (n= 18) der Fälle innerhalb des ersten Tages postoperativ notwendig. Die höchste Rate der Anwendung von Diuretika (Furosemid) war bei 65,4 % (n= 100) der Patienten mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 45,5 mg/24h (SD 77,6 mg/24h) am ersten postoperativen Tag zu verzeichnen und sank nur geringfügig, jedoch nie unter 48 % der Patienten ab. Mit durchschnittlich 73,0 mg/24h (SD 78,2 mg/24h) war am 6. Tag die Gesamtdosis maximal. Ebenfalls wurde eine nephrotoxisch bewertete Medikation bei mindestens einem Viertel aller Patienten innerhalb von sieben Tagen postoperativ festgestellt. Die Anwendung von vasokonstriktiv wirksamen Arzneimitteln war bei 47,7 % (n= 73) am ersten Tag mit einer durchschnittlichen Maximaldosis von 0,50 mg/h (SD 0,59 mg/h) am häufigsten und mit sinkender Tendenz am fünften postoperativen Tag bei nur noch 22,2 % (n= 8) der Patienten am seltensten indiziert.

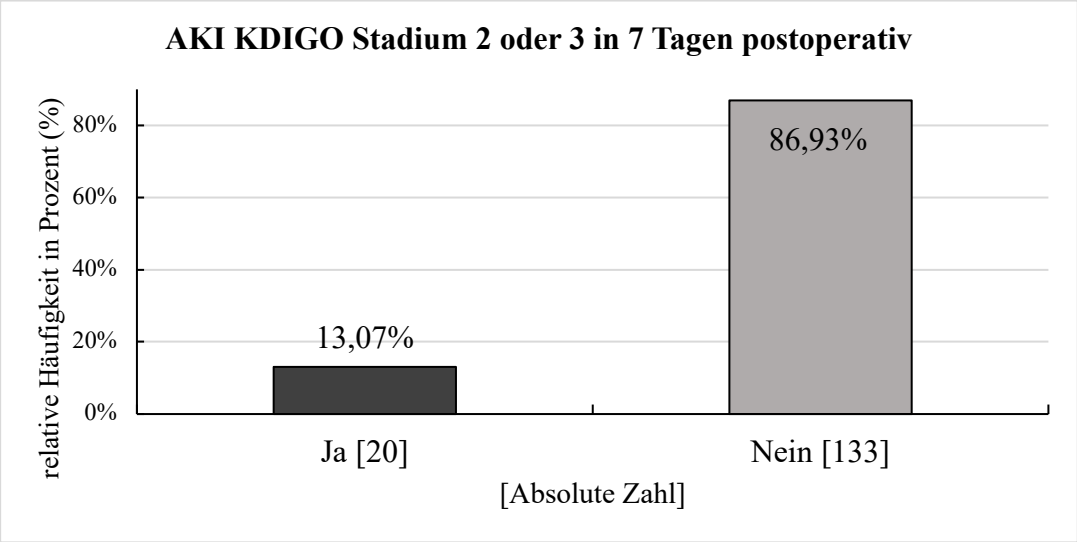
Die niedrigste durchschnittliche Hämoglobinkonzentration wurde mit 8,96 g/dl (SD 1,24 g/dl) am vierten Tag gemessen, wobei eine Nachblutung innerhalb von sieben Tagen nur bei 2,6 % (n= 4) der Patienten auftrat. Die maximale Kreatininkonzentration war mit durchschnittlich 1,10 mg/dl (SD 0,65 mg/dl) am zweiten postoperativen Tag feststellbar.
Im Mittel wurde den Patienten am ersten postoperativen Tag innerhalb von 24 Stunden 4127 ml (SD 1100 ml) Flüssigkeit appliziert, bei einer durchschnittlichen Urinausscheidung von 2725 ml/24 h (SD 1243 ml) ergab sich mit +619 ml (SD 1365 ml) eine positive Bilanz im Flüssigkeitshaushalt. In den darauffolgenden Tagen konnten negative Bilanzen mit bis zu -777 ml/24 h (SD 1171 ml) registriert werden. Am siebten postoperativen Tag war eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz mit +52 ml/24 h (SD 1977 ml) feststellbar. Die Berechnung des SAPS II Scores als prognostisches Scoringsystem ergab im Durchschnitt 28,40 Punkte (SD 9,92) für den ersten Tag und als Maximum 32,61 Punkte (SD 14,93) am fünften Tag nach der Operation. Weitere Details der deskriptiven Statistik ist den Tabellen sowie Abbildungen im Anhang zu entnehmen.

4.1.3 Zielparameter

4.1.3.1 Primärer Endpunkt

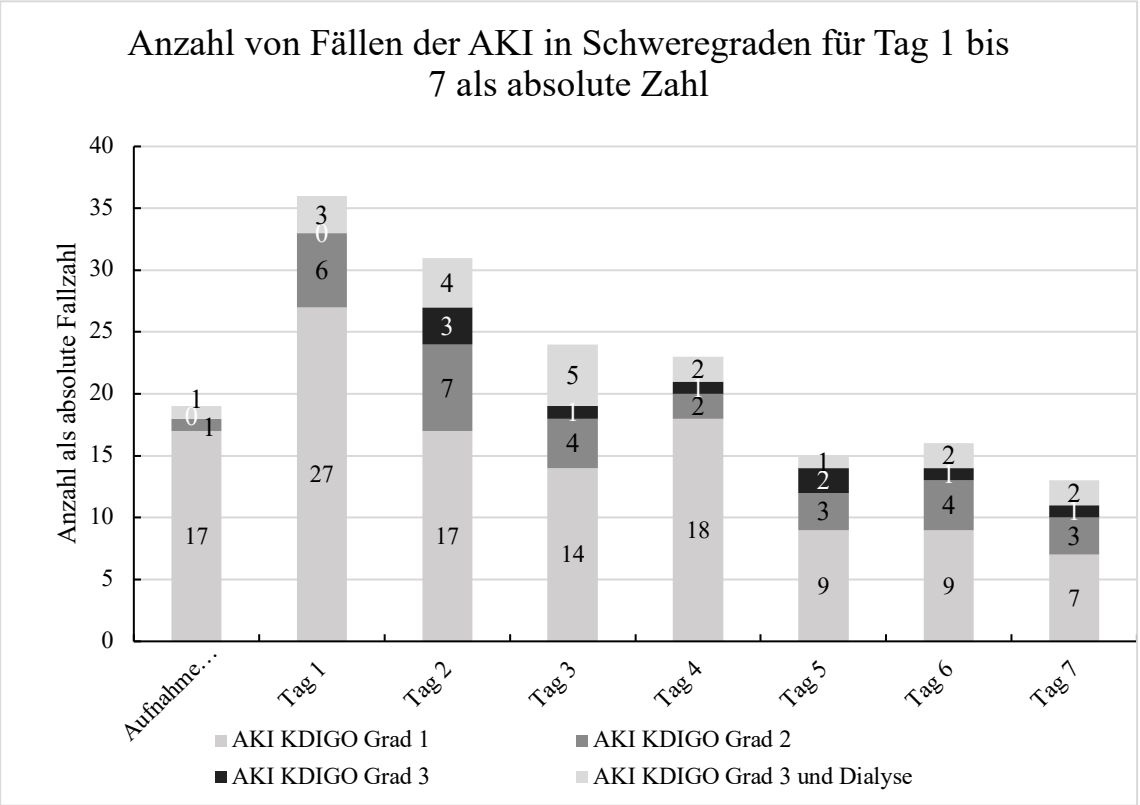
Das Auftreten einer „Acute Kidney Injury (AKI)“ im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach einem chirurgischen Eingriff stellt den primären Endpunkt der Studie dar. Diesen erreichten 13,1 % (n= 20) der Patienten.

Abbildung 4 - Primärer Endpunkt: AKI KDIGO Stadium 2 oder 3 innerhalb von 7 Tagen postoperativ



9 Patienten (5,9%) erreichten am ersten Tag nach der Operation den primären Endpunkt. Am zweiten Tag nach der Operation erreichten mit 14 Fällen (9,2%) die meisten Patienten den primären Endpunkt, wobei sich darunter 6 Patienten befanden, die den primären Endpunkt erstmalig erreichten und 8 Patienten befanden, die den primären Endpunkt auch schon einen Tag vorher erreicht hatten. Eine AKI im Stadium 2 oder 3 trat postoperativ nach durchschnittlich nach 2,35 Tagen (SD 2,06 Tage) auf. 6,5 % (n= 10) der Untersuchten erreichten das AKI Stadium 3 und weitere 6,5 % (n= 10) erreichten höchstens das AKI Stadium 2 innerhalb von sieben Tagen, wobei immer das höchste jemals erreichte Stadium berücksichtigt wurde. Insgesamt war bei 40% (n= 8) der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, die Etablierung einer Nierenersatztherapie während der ersten sieben Tage des intensivstationären Aufenthaltes notwendig. Von den 20 Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, verstarben 35,0% (n= 7).

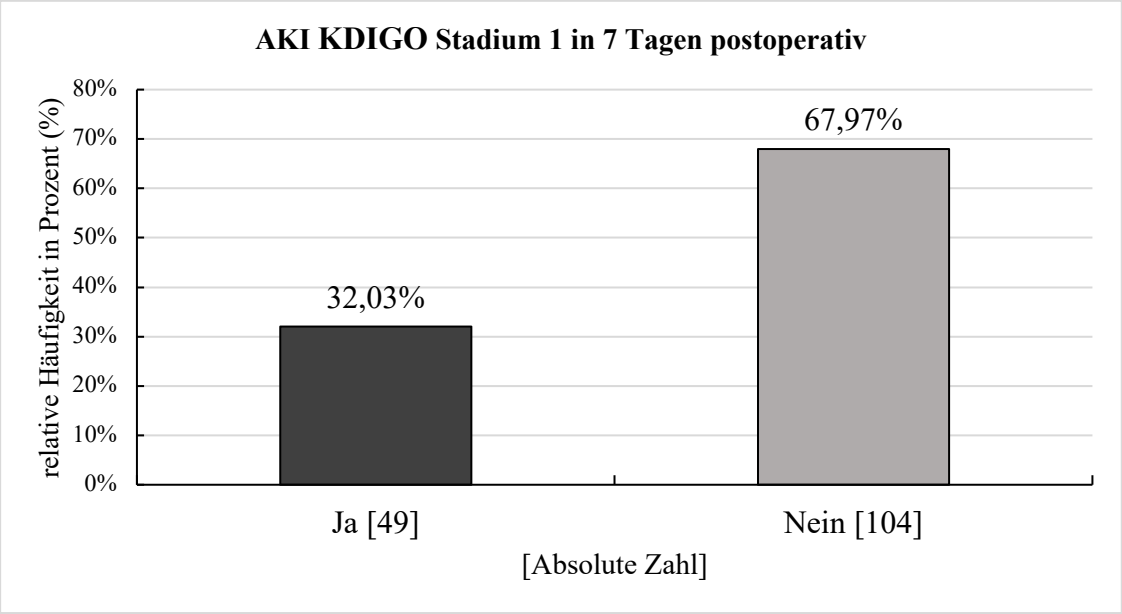
Abbildung 5 - Gestapeltes Balkendiagramm: Stadien der AKI in den ersten 7 Tagen postoperativ



4.1.3.2 Sekundäre Endpunkte

Eine AKI im Stadium 1 trat innerhalb von sieben Tagen nach dem Eingriff bei 32,0 % (n= 49) der Untersuchten auf. Von den 49 Patienten im Stadium 1 ließen 17 Patienten eine Progression der AKI in ein höheres Stadium verzeichnen. Eine AKI im Stadium 1 trat nach durchschnittlich 1,43 Tagen (SD 1,73 Tage) auf. Die häufigsten Fälle wurden mit 27 Patienten an Tag 1 nach der Operation beobachtet.

Abbildung 6 - Häufigkeit der AKI KDIGO Stadium 1 innerhalb von 7 Tagen



Die Indikation zu Durchführung einer Nierenersatztherapie stellte sich am ersten postoperativen Tag schon bei 2 % (n= 3) und am zweiten Tag bei 2,6 % (n=4) aller Patienten. Am häufigsten war jedoch am dritten postoperativen Tag bei 3,3 % (n= 5) ein Nierenersatzverfahren notwendig, wobei sich hierunter nur ein neuer Fall und 4 Patienten, die schon am Tag zuvor ein Nierenersatzverfahren erhielten, befanden.

Insgesamt war ein Nierenersatzverfahren bei 8 verschiedenen Patienten (5,2%) in den ersten sieben Tagen nach der Operation notwendig, von denen 87,5% (n= 7) verstarben.

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich jeweils auf die ersten sieben Tage nach der Operation.

Bei 13,1 % der Intensivpatienten (n= 20) trat während der ersten 7 Tage postoperativ eine respiratorische Dysfunktion, gekennzeichnet durch die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung über mehr als 24 Stunden und einem Horovitz Index < 200 mmHg in mindestens zwei Blutgasanalysen oder die Durchführung einer nicht-invasiven Ventilation (NIV) auf.

Kardiovaskuläre Dysfunktionen, definiert als kardiale Arrhythmien, Applikation von inotrop wirksamen Arzneimitteln oder das Auftreten eines Myokardinfarktes waren in 23,5 % (n=36) der Fälle zu ermitteln. Wobei 33 Patienten (21,6%) Arrhythmien aufwiesen und 1 Patient einen Myokardinfarkt erlitt. Im Patientenkollektiv, das sich keinem hepatischen oder biliären Eingriff unterzog, traten in 27,3% (n=27) der Fälle hepatische Dysfunktionen im Sinne eines dreifachen Anstiegs der Bilirubinkonzentration oder der Konzentrationen von Aspartat-Aminotransferasen (GOT) oder Alanin-Aminotransferasen (GPT) auf. Der sekundäre Endpunkt Sepsis wurde von 14 Intensivpatienten (9,2%) erreicht. Infektionen im Operationsgebiet traten in 3,3 % (n= 5) der Fälle auf. Wohingegen bei mehr als einem von 10 Patienten (11,8%, n= 18) eine neurologische Dysfunktion, definiert als Reduktion der Glasgow Coma Scale (GCS) <14 Punkte oder dem Auftreten einer zerebralen Ischämie oder eines Delirs, zu ermitteln war. Ausgenommen waren medikamentös sedierte Patienten. Ein neurologisches Delir war bei 7,8% (n= 12) der Untersuchten in den ersten sieben postoperativen Tagen zu beobachten.

4.1.3.3 Sekundäre Endpunkte bei Entlassung

Die Verweildauer der Patienten auf der operativen Intensivstation betrug im Median 3 Tage und innerhalb der Universitätsklinik 13 Tage (Mittelwerte: Intensivstation: 5 Tage (SD: 5 Tage), Klinik: 17 Tage (SD: 13 Tage)). In 25 Fällen wurden Patienten erneut auf eine Intensivstation der Klinik aufgenommen. Falls Patienten während der Behandlung beatmungspflichtig waren, wurden sie über durchschnittlich 3,08 Tage (SD 4,89 Tage) beatmet. Insgesamt war die Anwendung von vasokonstriktiv wirksamen Arzneimitteln für durchschnittlich 2,20 Tage (SD 3,37 Tage) notwendig. Während des Krankenhausaufenthaltes verstarben 11 Patienten und ließ damit eine Krankenhausmortalität von 7,2 % beziffern. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum, definiert als vom Tag der Krankenhausentlassung bis zum Studieneinschluss verfügbaren Patientendaten, konnten weitere 2 Todesfälle und damit eine Gesamtmortalität von 8,5% festgestellt werden. Der Zeitraum bis zum Eintreten des Todes lag bei durchschnittlich 15,92 Tagen (SD 13,44 Tage) nach der Operation. Weitere Details der deskriptiven Statistik sind für die Zielparameter des Gesamtkollektivs den Tabellen 22-25 im Anhang zu entnehmen.

4.2 Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Für die weitere Auswertung wurden die beiden Gruppen „Patient erreicht den primären Endpunkt“ und „Patient erreicht den primären Endpunkt nicht“ gebildet, um die weiteren Fragestellungen dieser Arbeit beantworten zu können.

4.2.1 Demographische Daten

Der Altersdurchschnitt für Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, lag bei 70,8 Jahren (SD 10,7 Jahre). Die ihn nicht erreichten waren im Mittel 62,53 Jahre (SD 12,78 Jahre) alt. Damit waren Intensivpatienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 signifikant älter als die Patienten ohne AKI im Stadium 2 oder 3 (p=0,007). Zwischen den Geschlechtern konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich eines erhöhten Risikos für die Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation gezeigt werden (p= 0,606). Ebenfalls ließ sich kein signifikant erhöhter BMI in der Gruppe, die den primären Endpunkt erreichten, feststellen (p= 0,088). Für das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Alter (p=0,594), Geschlecht (p=0,813) oder BMI (p=0,448) gezeigt werden. Jedoch erreichten Frauen nach 1,29 Tagen (SD 0,76 Tage) signifikant (p= 0,034) früher den primären Endpunkt als Männer mit 2,92 Tagen (SD 2,33 Tage). Ebenso erreichten ältere Patienten den primären Endpunkt signifikant (p=0,037) früher als jüngere.

4.2.2 Komorbiditäten

Keine der untersuchten Vorerkrankungen war signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation.
Im Falle einer vorbestehenden Herzinsuffizienz erreichten 23,5% (n=4) der Patienten, ohne Herzinsuffizienz jedoch nur 11,8% der Patienten den primären Endpunkt. Hier lässt sich zwar eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied (p= 0,175) des Risikos für das Erreichen des primären Endpunktes erkennen. Unter den Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer GFR < 60 ml/min litten, konnte bei 26,3% eine AKI im Stadium 2 oder 3 festgestellt werden. Dies unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (p= 0,067), aber

mit deutlicher Tendenz von den Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz, unter denen nur 11,2% den primären Endpunkt erreichten. Es lag bei allen Patienten mit AKI im Stadium 2 oder 3 mindestens eine Komorbidität vor, hingegen konnte bei den Untersuchten ohne Vorerkrankung nie eine AKI in diesen Stadien beobachtet werden.
Mit steigender Anzahl an Erkrankungen stieg weder das Risiko für das Erreichen des primären (OR: 1,08; p= 0,633), noch eines sekundären Endpunktes (OR: 0,936; p=0,586) signifikant an.

4.2.3 Risikobewertung

4.2.3.1 ASA Physical Status Classification System

Unter den Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, wurde präoperativ bei 85 % (n= 17) ein ASA-Score von mindestens 3 oder höher vergeben. Es ist ein signifikanter Zusammenhang (p=0.025) zwischen der Höhe des präoperativ vergebenen ASA-Scores und der Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation festzustellen.

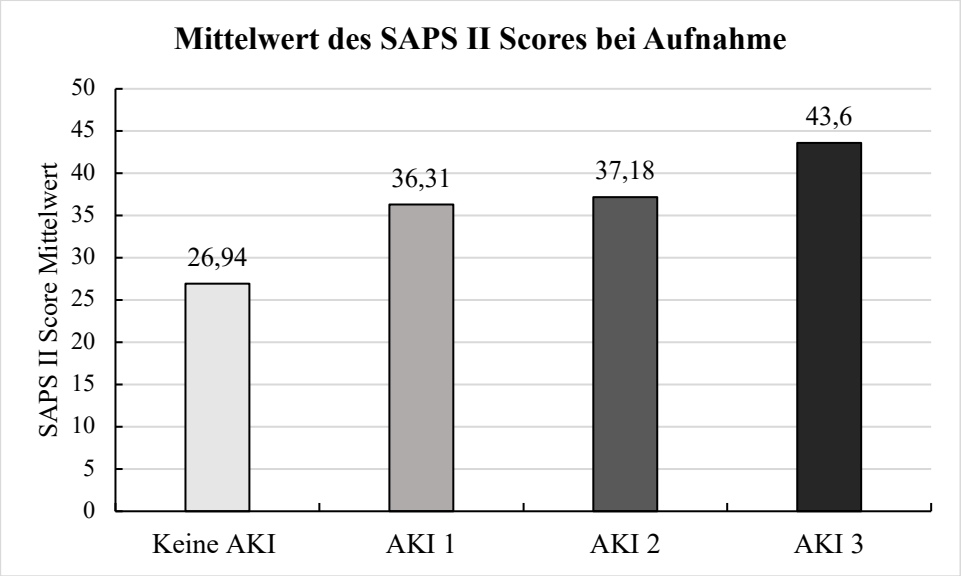
4.2.3.2 SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II)

Der nach Gall et al. berechnete SAPS II Score ergab bei Patienten, die keine AKI entwickelten, durchschnittlich 26,94 Punkte (SD 9,04 Pkt.) bei Aufnahme auf die Intensivstation.
Für die Intensivpatienten, welche eine AKI im Stadium 2 erlitten, ergaben sich im Mittel 37,18 Punkte (SD 8,27 Pkt.). Falls das Stadium 3 erreicht wurde, erhöhte sich die Punktzahl auf durchschnittlich 43,6 (SD 13,76).
Die Höhe, des erstmals 24 Stunden nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation berechneten SAPS II Wertes, zeigt eine hoch signifikante Assoziation (p<0,001) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation (OR: 1,10; 95%-CI: 1,05 – 1,16). Ebenfalls zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko (p=0.003) für das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes bei höheren SAPS II Werten (OR: 1,06; 95%-CI: 1,02 – 1,10).

Eine ANOVA Analyse ergab für höhere Werte des SAPS II Scores bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation signifikant höhere Schweregrade der entwickelten AKI (p<0,001). Der

post-hoc Test demonstriert eine mittlere Differenz der SAPS II Werte von Patienten ohne einer AKI und Patienten, die nachfolgend eine AKI im Stadium 3 bei Dialysepflichtigkeit entwickelten, von 16,67 Punkten (95%-CI: 9,52- 23,82; p<0,001) und von Patienten im Stadium 3 ohne Dialysepflichtigkeit von 10,17 Punkten (95%-CI: 2,89 – 23,23; p=0,126). Intensivpatienten mit Stadium 2 der AKI wiesen im Mittel 10,37 Punkte (95%-CI: 4,30 – 10,44; p=0,001) und Patienten im Stadium 1 der AKI 9,83 Punkte (95%-CI: 6,11 – 13,54; p<0,001) mehr auf als die Kontrollgruppe ohne AKI. Der Vergleich der einzelnen Stadien der AKI untereinander ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Abbildung 7 - Mittelwerte des SAPS II-Scores bei Aufnahme auf die Intensivstation



4.2.3.3 SOFA

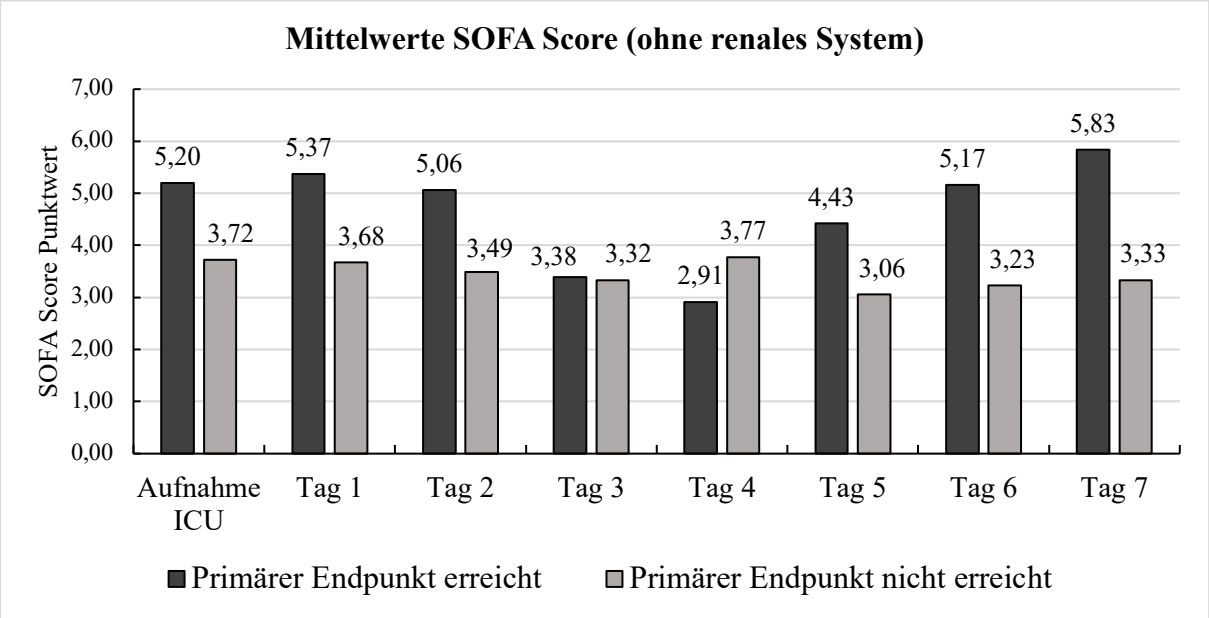
Der SOFA Score wurde für die folgenden Analysen ohne die Punkte des renalen Systems bewertet. In der primären Endpunktgruppe war ein durchschnittlicher SOFA Wert von 5,2 Punkten (SD 2,12) bei Aufnahme des Patienten zu ermitteln. In der Kontrollgruppe ohne AKI im Stadium 2 oder 3 lag dieser bei 3,72 Punkten (SD 2,11).

Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, zeigten bei einer mittleren Differenz von 1,48 Punkten (95%-CI: 0,48 – 2,48) signifikant höhere SOFA Werte bei Aufnahme als Patienten, die ihn nicht erreichten (p=0,004).

Eine ANOVA Analyse ergab, dass Patienten in verschiedenen Stadien der AKI signifikant unterschiedliche SOFA Werte aufweisen (p=0,021). Es ist eine Korrelation der Höhe des SOFA

Scores bei Aufnahme mit höheren Schweregraden der entwickelten AKI anzunehmen. Der berechnete post-hoc Test zeigt den signifikanten Unterschied zwischen Stadium 3 bei notwendiger RRT und der Kontrollgruppe ohne einer AKI (2,44; 95%-CI: 0,91- 3,96; p=0,002) sowie ebenfalls gegenüber der Patientengruppe mit AKI im Stadium 1 (2,31; 95%-CI: 0,67 – 3,96, p= 0,006).

Abbildung 8 - Gruppenvergleich: Mittelwerte des SOFA Score (ohne renales System)



In einer Subgruppenanalyse wurden die bereits beschriebenen Kategorien des SOFA Scores bei Aufnahme des Patienten näher betrachtet. Weder in der Kategorie „SOFA-zentrales Nervensystem“ (p= 0,878), „SOFA-Gerinnung“ (p=0,487) noch in der Kategorie „SOFA-Leber“ (p= 0,489) konnten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadien der AKI und der erreichten Punktzahl der entsprechenden Kategorie festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu korrelierte jedoch eine höhere Punktzahl in der Kategorie „SOFA-respriatorisches System“ und damit einhergehend die schwerwiegendere Oxygenierungsstörung, signifikant mit höheren Stadien der entwickelten AKI (p=0,002). Ebenso kann für die Punkte der Kategorie „SOFA-kardiovaskuläres System“ und die damit verbundene Dekompensation dieses Systems eine signifikante Korrelation zwischen erreichten Punkten und höheren AKI Stadien bestätigt werden (p=0,003).

Insgesamt betrachtet, unter Einbezug der Punkte in der Kategorie des „SOFA-renalen Systems“, ergab sich bei im Krankenhaus verstorbenen Patienten schon während der Aufnahme auf die Intensivstation ein um die mittlere Differenz von 2,41 Punkten (95%-CI: 1,01-3,81)

signifikant erhöhter SOFA Score gegenüber den Patienten, die nicht verstarben (p=0,001) und zeigt eine starke Assoziation zwischen der Höhe des SOFA-Scores und der Krankenhausmortalität.

4.2.4 Operative Daten

Die durchschnittliche Dauer des operativen Eingriffs (Beginn der Anästhesie – Naht) war mit 397,2 Minuten in der Gruppe, die keine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten gegenüber 398,4 Minuten in der primären Endpunktgruppe nahezu identisch. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,966). In gleicher Weise ergab sich dies für einen Gruppenvergleich mit oder ohne Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes (p=0,645). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der Schwere einer entwickelten AKI im nachfolgenden Zeitraum kann nicht gezeigt werden (p= 0,438).
Nach einer Notfalloperation entwickelten innerhalb von sieben Tagen 28,6% (n=4) der Patienten eine AKI im Stadium 2 oder 3, nach einem elektiven Eingriff hingegen nur 11,5% (n=16). Es besteht jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dringlichkeit des Eingriffs und dem Erreichen des primären Endpunktes (p=0,071).

Zur weiteren Analyse wurden, aufgrund geringer Gruppengröße, die beiden Kategorien „Viszeralchirurgie“ und „Gefäßchirurgie“ gebildet und die verschiedenen Eingriffe gemäß 3.4.2 zugeordnet. Nach einem viszeralchirurgischen Eingriff trat die AKI im Stadium 2 oder 3 bei 13,5 % (n=17) und nach einem gefäßchirurgischen Eingriff bei 11,1% (n=3) der Intensivpatienten auf. Es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Häufigkeit des Eintretens der AKI im Stadium 2 oder 3 ableiten (p=0,739). Im Gegensatz dazu erreichten Patienten nach einem viszeralchirurgischen Eingriff mit 69,8% (n=88) signifikant häufiger mindestens einen sekundären Endpunkt als Patienten nach einem gefäßchirurgischen Eingriff (48,1%, n=13) (p= 0,031).
Eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min) beeinflusste lediglich in der Gruppe der Viszeralchirurgie das Erreichen des primären Endpunktes. Es erreichten signifikant häufiger Patienten mit dieser Vorerkrankung den primären Endpunkt (57,1%; n= 4) als Patienten ohne (10,9%; n=13) (p<0,001). In der Gruppe der Gefäßchirurgie zeigte sich dies allerdings nicht (p= 0,681). Für alle anderen erfassten Komorbiditäten konnte weder in der

viszeralchirurgischen noch in der gefäßchirurgischen Gruppe ein statistischer Einfluss auf das Erreichen des primären Endpunktes abgeleitet werden.

4.2.5 Laborparameter

4.2.5.1 Laborparameter und Blutgasanalyse

In beiden Gruppen wiesen mindestens die Hälfte der Patienten präoperativ pathologische Albuminkonzentrationen im Serum auf (<3,5 oder >5,5 g/dl). Eine pathologische präoperative Konzentration des Serumalbumins war somit kein signifikanter Risikofaktor (p=0,761) für das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach dem Eingriff. Präoperativ bestimmte Hämoglobinkonzentrationen waren in der Gruppe, die den primären Endpunkt erreichte, bei 45 % der Patienten (n=9) pathologisch (<12 oder >18 g/dl). In der Vergleichsgruppe ohne AKI waren nur 31,6% der Patienten betroffen. Dennoch kann eine pathologische Hämoglobinkonzentration vor der Operation nicht als signifikanter Risikofaktor bestätigt werden (p=0,235).

Die Kreatininkonzentration und die geschätzte GFR waren präoperativ deutlich seltener im pathologischen Bereich bei Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (Kreatinin patholog.: 9,1%, n= 12) bzw. (GFR patholog.: 46,2%, n= 61), als bei Patienten innerhalb der Endpunktgruppe (Kreatinin patholog.: 30%, n= 6) bzw. (GFR patholog.: 75%, n=15). (Kreatinin <0,5 oder >1,3 mg/dl, GFR < 90 oder > 140 ml/min/1,73 m2).
Sowohl die Kreatininkonzentration als auch die geschätzte GFR sind bei einer pathologischen Veränderung vor dem Eingriff signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen (p= 0,007; bzw. p= 0,016). Dies gilt im Falle der Kreatininkonzentration ebenfalls für das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes (p= 0,028).
Die Differenz von präoperativen und postoperativen Laborparametern wurde anhand von logistischen Regressionsmodellen an der Kreatininkonzentration und der GFR untersucht.
Ein Anstieg der Kreatininkonzentration nach dem Eingriff um 0,1 mg/dl erhöht signifikant das Risiko für das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb der nächsten sieben Tage um 1,04 (OR: 1,04; 95%-CI: 1,01- 1,06; p= <0,001). Hingegen reduziert sich das Risiko signifikant

um 0,95 bei einem Anstieg der GFR nach der Operation um 1 ml/min/1,73 m2 (OR: 95%-CI: 0,92-0,98; p=0,005).

Abbildung 9 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der Kreatininkonzentration im Serum

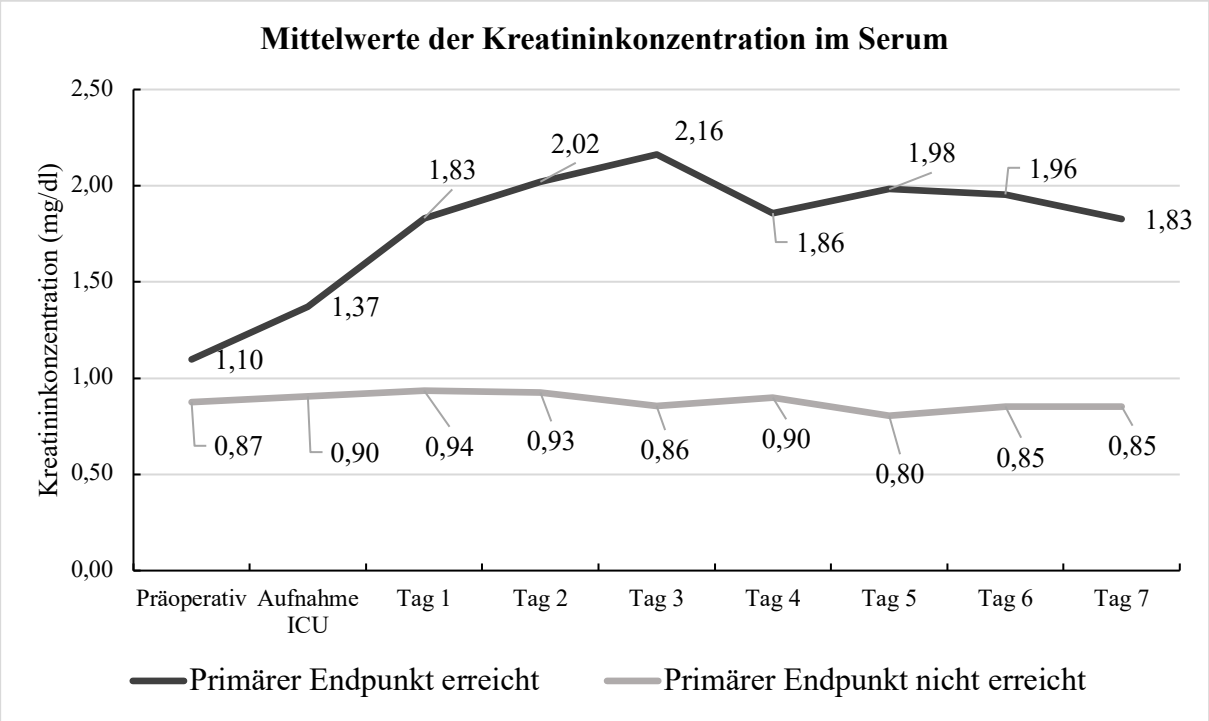
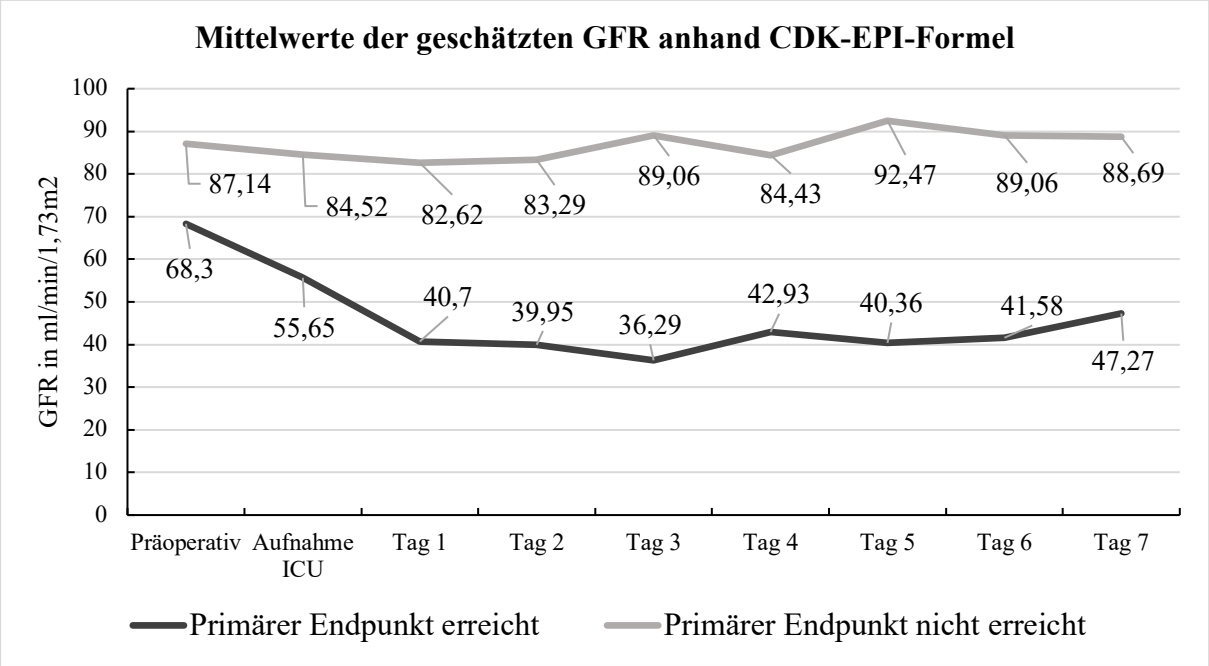


Abbildung 10 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate



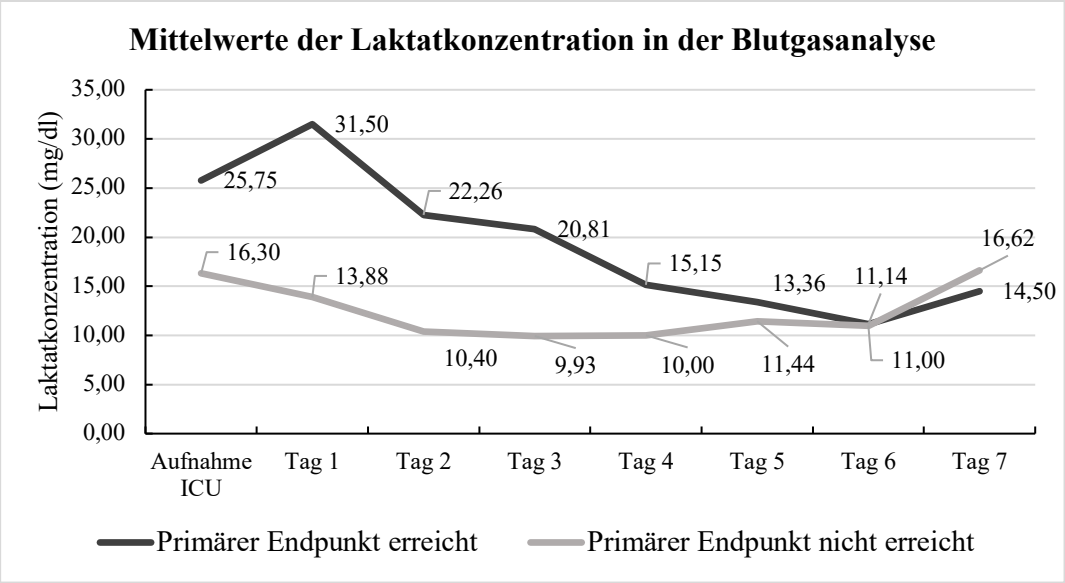
Die bei Aufnahme der Patienten in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich bestimmten Laborparameter ergaben in der Gruppe, die den primären Endpunkt nicht erreichten, eine durchschnittliche Laktatkonzentration von 16,3 mg/dl (SD 13,06 mg/dl) bei einem mittleren pH-Wert von 7,35 (SD 0,06). Die Gruppe, die den primären Endpunkt erreichte, zeigte demgegenüber eine erhöhte mittlere Laktatkonzentration von 25,75 mg/dl (SD 16,24 mg/dl) bei einem durchschnittlichen pH-Wert von 7,31 (SD 0,07).

Erhöhte Laktatkonzentration > 18 mg/dl bei Aufnahme des Patienten ist hoch signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Eintreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen postoperativ (p= 0.005). Dies gilt ebenfalls für das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes im selben Zeitraum (p=0.029).

Je schwerer die Laktaterhöhung bei Aufnahme war, desto signifikant (p=0.024) höher waren die entsprechenden Schweregrade einer entwickelten AKI innerhalb von sieben Tagen nach dem Eingriff.

Falls innerhalb der ersten sieben Tage nach Aufnahme des Patienten mindestens eine pathologische Konzentration > 18 mg/dl des Laktates festgestellt wurde, trat eine AKI im Stadium 2 oder 3 signifikant häufiger auf (p<0,001). Ebenso wurde signifikant häufiger mindestens ein sekundärer Endpunkt erreicht (p=0,027).

Abbildung 11 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der Laktatkonzentrationen in der BGA



Der intermittierend überwachte pH-Wert im Verlauf von sieben Tagen nach der Operation korrelierte in einer ANOVA Analyse bei niedrigeren pH-Werten signifikant mit höheren

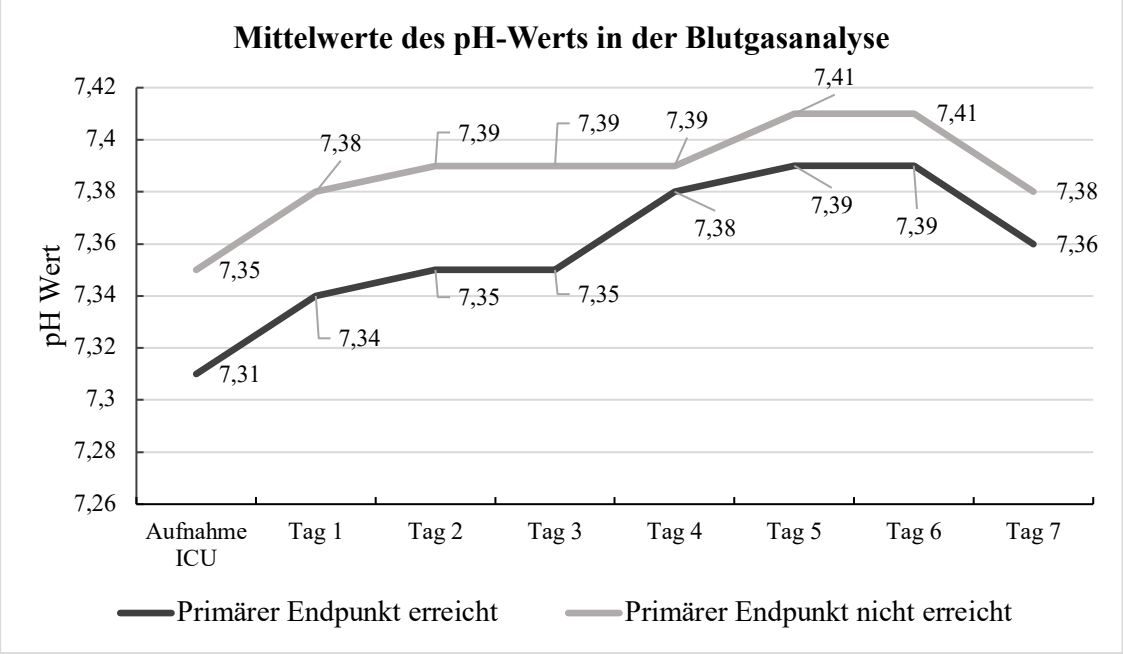
Stadien der AKI (p<0,001). Dabei ergab der post-hoc Test signifikante Unterschiede zwischen Patienten ohne einer AKI und Patienten mit einer AKI im Stadium 1, wobei diese einen um durchschnittlich 0,02 (95%-CI: 0,004-0,03) niedrigeren pH-Wert aufwiesen als die die Patienten der Kontrollgruppe (p= 0,012),

Das Stadium 2 unterschied sich hinsichtlich des pH-Wertes durchschnittlich um 0,03 (95%-CI: 0,01-0,06; p= 0,005) und das Stadium 3 bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie um 0,10 (95%-CI: 0,08-0,13; p<0,001) von den Patienten ohne einer AKI. Der Vergleich innerhalb der Stadien einer AKI zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied des Stadiums 3 bei Nierenersatztherapie und jedem anderen AKI Stadium der AKI (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 - Durchschnittliche pH-Werte im Paarvergleich

		Mittlere Diff.	Signifikanz	95%-CI
AKI 3 & RRT	Keine AKI	0,10	<0,001	0,08 – 0,13
	AKI 1	0,09	<0,001	0,06 – 0,11
	AKI 2	0,07	<0,001	0,04 – 0,10
	AKI 3	0,08	0,007	0,02 – 0,13

Abbildung 12 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der pH-Werte in der BGA



4.2.6 Vitalparameter

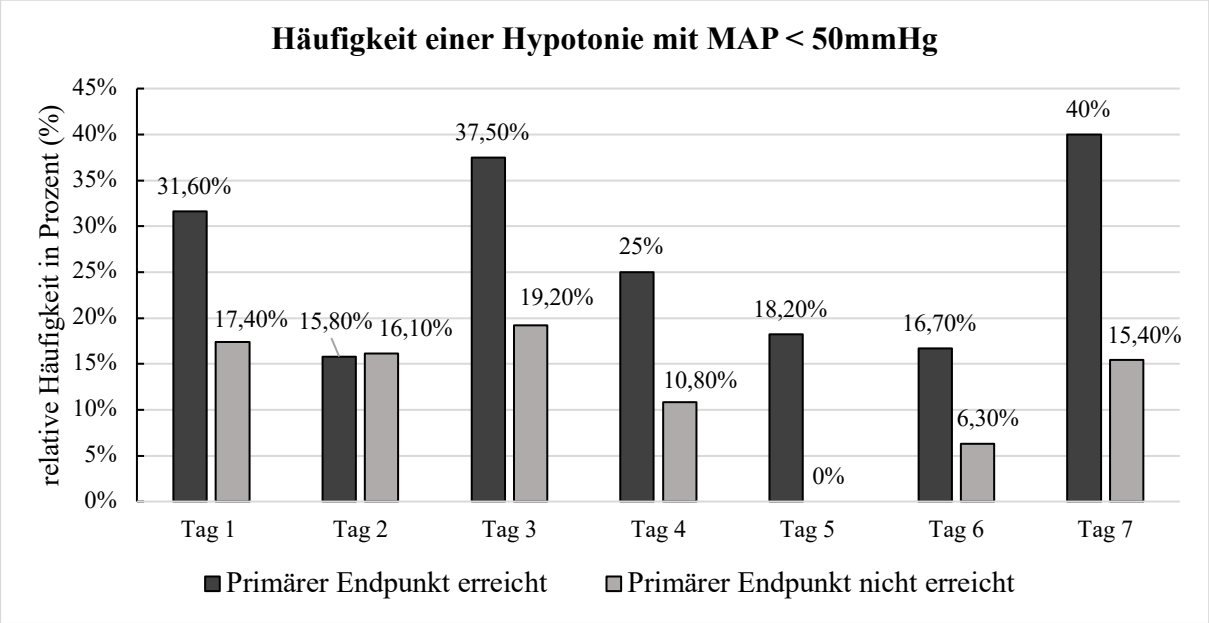
4.2.6.1 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Am ersten Tag nach der Operation lag der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), gemessen über 24 Stunden zwar durchschnittlich bei 80,2 mmHg (SD 11,52 mmHg), jedoch traten bei 31,6% der Patienten, die im Verlauf den primären Endpunkt erreichten, mittlere arterielle Blutdruckwerte <50 mmHg auf. In der Gruppe der Patienten, die den primären Endpunkt nie erreichten, kamen Werte unter <50 mmHg am ersten Tag nach der Operation bei nur 17,4% vor (p= 0,208; φ= 0,12). Für Werte <65 mmHg kann mit 94,7% gegenüber 71,2% der Patienten eine signifikante Häufung von niedrigen Blutdruckwerten in der Endpunktpunktgruppe erkannt werden (p= 0,027; φ= 0,18).

Über den Zeitraum von sieben Tagen nach der Operation hinweg ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des mittleren arteriellen Blutdruckes (p=0,569). So lag dieser in der Endpunktgruppe bei durchschnittlich 82,2 mmHg (SD 12,08 mmHg) und in der Gegengruppe bei 80,7 mmHg (SD 9,95 mmHg).

Allerding kann für das einmalige Auftreten einer Hypotonie mit Werten des MAP <50 mmHg innerhalb des Zeitraumes von sieben Tagen nach der Operation ein hoch signifikanter Zusammenhang (p<0,001) mit der häufigeren Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 gezeigt werden. Dabei waren in der Endpunktgruppe 65% aller Patienten und in der Gegengruppe lediglich 25,56% der Intensivpatienten von derartigen Hypotonien betroffen.

Abbildung 13 - Gruppenvergleich: Häufigkeiten der Hypotonien mit MAP-Werten < 50 mmHg



4.2.6.2 Flüssigkeitshaushalt

Das verabreichte Flüssigkeitsvolumen pro Tag über eine Woche hinweg unterschied sich nicht signifikant zwischen der primären Endpunktgruppe und den Patienten ohne einer AKI im Stadium 2 oder 3 (p= 0,173). Ebenso ergab sich kein Zusammenhang hinsichtlich des Erreichens eines sekundären Endpunktes (p=0,189). Aufgrund des zu geringen Zusammenhanges kann kein Grenzwert für ein täglich zu verabreichendes Flüssigkeitsvolumen, das protektiv gegenüber dem Erreichen des primären Endpunktes wäre, angegeben werden.
Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten, die keine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten, eine signifikant höhere Flüssigkeitsausscheidung pro Tag erfasst. Das ausgeschiedene Flüssigkeitsvolumen war mit einer mittleren Differenz von 1107 ml pro Tag im Durchschnitt über sieben Tage signifikant höher, als bei Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (95%-CI: 542 – 1672; p<0,001). Ein Einfluss der Flüssigkeitsausscheidung auf das Erreichen eines sekundären Endpunktes war nicht zu ermitteln (p= 0,552).

In Zusammenschau der Ein- und Ausfuhrvolumina der gesamten Woche wurde eine kumulative Bilanz bis zum Erreichen des primären Endpunktes gebildet. Unter den Patienten, bei denen eine kumulative negative Bilanz festgestellt wurde, erreichten lediglich 2,2% (n=1) den primären Endpunkt. Dies war signifikant seltener, als unter den Patienten mit einer positiven kumulativen Bilanz, von denen 26,7% (n=16) eine AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation entwickelten (p=0,001). Dies entspricht 80% aller Patienten, die den primären Endpunkt erreichten. Ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Bilanz und dem Erreichen eines sekundären Endpunktes (p=0,075), sowie eine Auswirkung der Bilanz auf die Mortalitätsrate (p=0,117) kann nicht bestätigt werden.

4.2.6.3 Beatmung

Bei Übernahme aus dem Operationssaal waren 30 % (n=6) der Intensivpatienten, die nachfolgend eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten beatmungspflichtig. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation bei Aufnahme zur Gegengruppe festgestellt werden (p=0,152). Hier waren 16,7% (n=22) der Untersuchten beatmet.

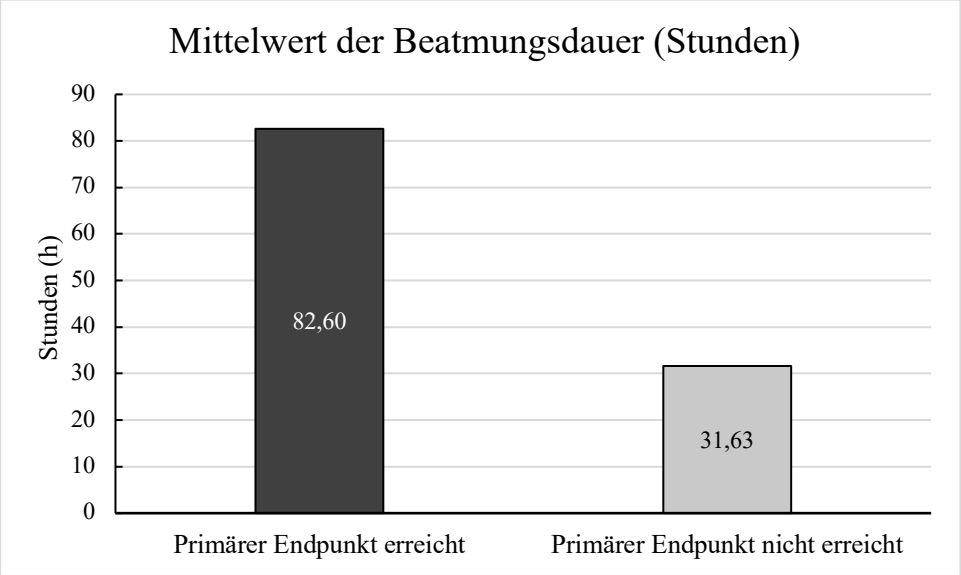
Die Indikation zur mechanischen Ventilation innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Eingriff wurde bei 45,0 % (n=9) der Patienten, die eine AKI 2 oder 3 in diesem Zeitraum entwickelten, gestellt. In der anderen Gruppe war eine Beatmung bei nur 18,0 % (n= 24) und damit deutlich seltener erforderlich (p= 0,016; φ= 0,221). 4 Patienten, darunter ein Patient, der den primären Endpunkt erreichte, waren erstmals nach 7 Tagen beatmungspflichtig.

Es wurde ein Exakter Test nach Fisher (eine erwartete Zellhäufigkeit war kleiner als 5) zwischen Patientengruppe (erreichter und nicht erreichter primärer Endpunkt) und der Indikation zur Beatmung innerhalb der ersten sieben Tage nach der Operation berechnet.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer Beatmung innerhalb der ersten 7 Tage und dem Erreichen des primären Endpunktes festgestellt werden (p = 0,016; φ = 0,221). Es ist zu erwähnen, dass aufgrund der geringen Stichprobengröße in diesem Fall die Aussagekraft der Analyse geschwächt wird.

Die Beatmungsdauer betrug durchschnittlich 82,60 Stunden (SD 145,93 h) für die Intensivpatienten, die den primären Endpunkt erreichten und im Mittel 31,63 Stunden (SD 86,79 h) für alle Untersuchten, die nie eine AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb dieses Zeitraumes entwickelten. Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Beatmungsdauer in den beiden Gruppen unterschied. Es kann ein signifikanter Unterschied der Beatmungsdauer zwischen Patienten, die eine AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation erlitten und denjenigen ohne eine AKI in diesen Stadien, festgestellt werden (U= 61,500; Z= -2,515; p=0,011).

Abbildung 14 - Gruppenvergleich: Mittelwert der Beatmungsdauer in Stunden

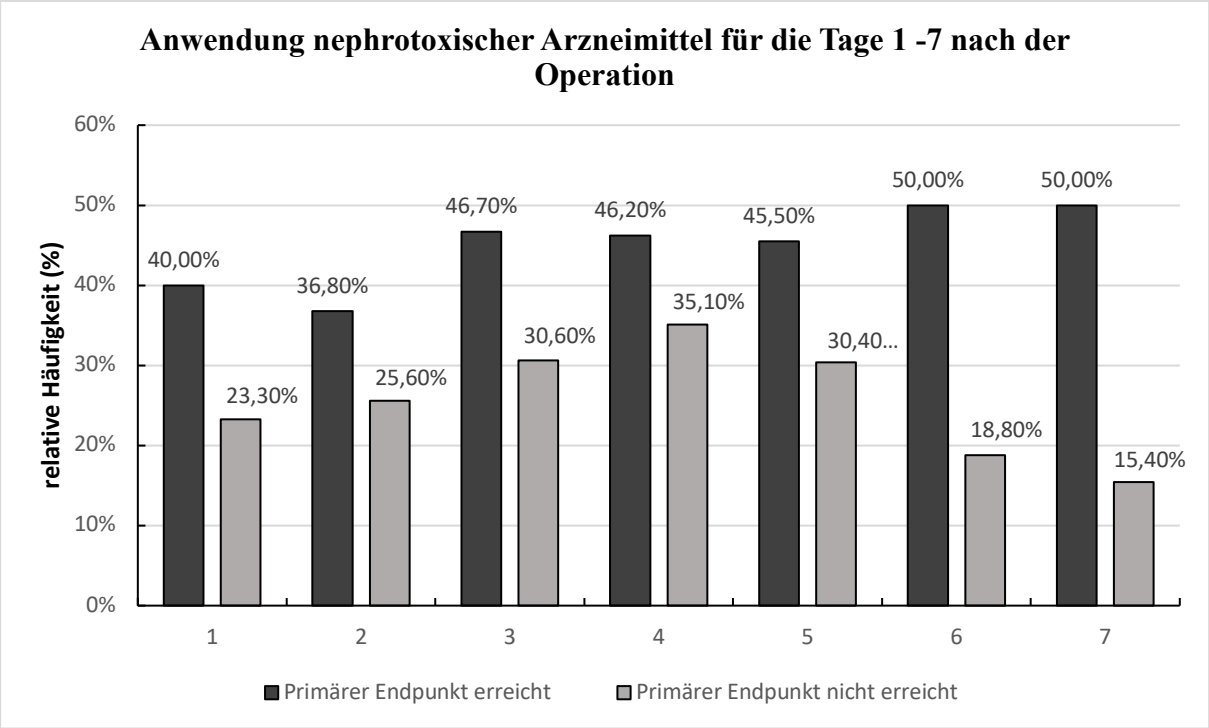


4.2.6.4 Arzneimittel

a.) Nierenschädliche Arzneimittel

Während am ersten Tag nach dem Eingriff bei 40% (n=8) der Patienten, die in den nachfolgenden Tagen eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten, eine Anwendung von nierenschädlichen Medikamenten beobachtet wurde, so waren es in der Gruppe der Patienten ohne eine AKI 2 oder 3 nur 23,3% (n=31). Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Patientengruppe (erreichter und nicht erreichter primärer Endpunkt) und der Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln durchgeführt. Keine erwarteten Zellhäufigkeiten waren kleiner als 5. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln am ersten Tag nach der Operation und dem Erreichen des primären Endpunktes festgestellt werden $\chi^2(1) = 2{,}55$; $p = 0{,}11$; $\varphi = 0{,}12$.

Abbildung 15 - Gruppenvergleich: Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel an Tagen 1-7



Die mindestens einmalige oder auch mehrmalige Anwendung solcher Arzneimittel innerhalb der ersten sieben Tage zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten der AKI im Stadium 2 oder 3 (p=0,085).

b.) Diuretisch wirksame Arzneimittel

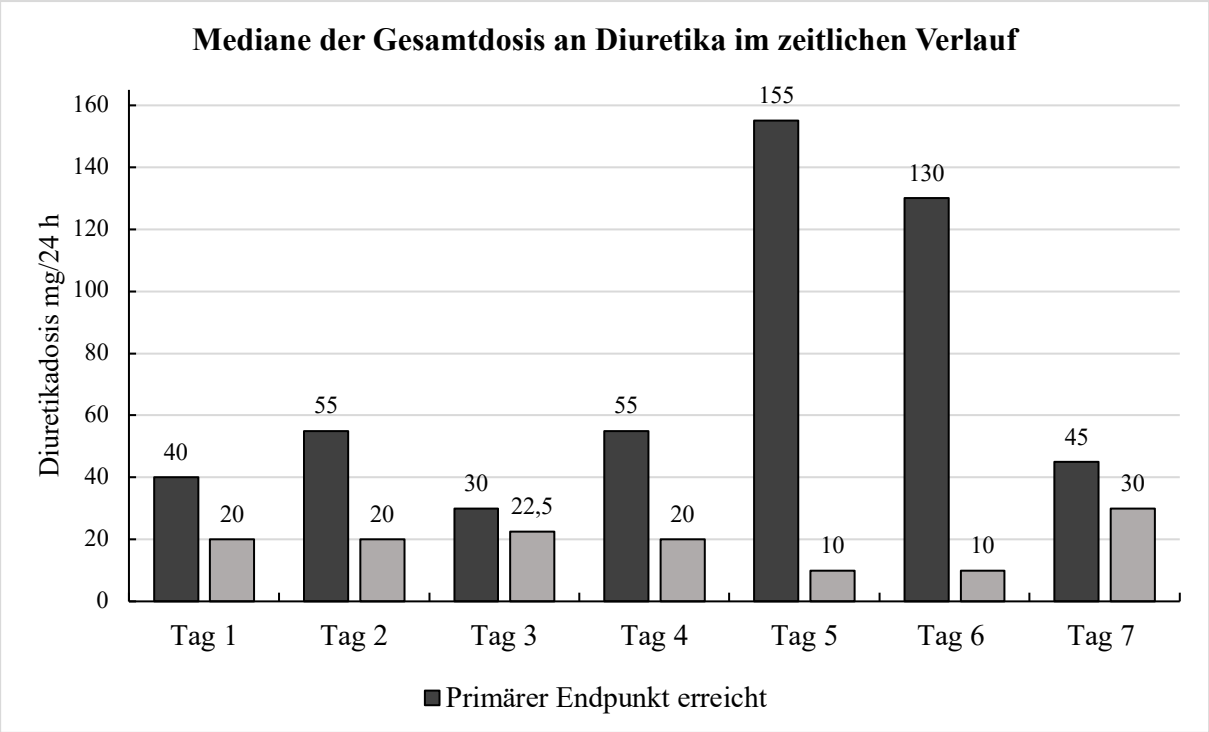
Eine Anwendung diuretischer Arzneimittel war bei 95 % (n=19) der Untersuchten, die den primären Endpunkt erreichten, schon innerhalb des ersten Tages nach der Operation notwendig. In der Gruppe, ohne dem Auftreten einer AKI 2 oder 3, war dies bei nur 60,9 % (n=81) erforderlich. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendung der Diuretika und dem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach dem Eingriff ($\chi^2(1) = 8{,}93$; $p = 0{,}003$; $\varphi = 0{,}242$). Keine erwarteten Zellhäufigkeiten waren kleiner als 5.

Die einmalige oder auch mehrmalige Anwendung von Diuretika in den folgenden sieben Tagen ergab ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit dem Erreichen des primären Endpunkts (p=0,009). Ein weiterer signifikanter Zusammenhang konnte für das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes gezeigt werden (p<0,001).

Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Tagesdosis an Diuretika am ersten Tag nach der Operation in den beiden Gruppen unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich voneinander, Kolmogorov-Smirnov (p< 0,05). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen der Diuretikadosis in mg/24h zwischen Patienten, die innerhalb von sieben Tagen eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten und Patienten ohne AKI in diesen Stadien (U = 499,500; Z = -2,449; p= 0,014).

Die mediane Gesamtdosis, die über 7 Tage hinweg appliziert wurde, betrug in der Gruppe der AKI-Patienten 59,1 mg/24 h, gegenüber 12,7 mg/24 h in der Gruppe ohne AKI. Es kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der medianen Dosishöhe/24h in den ersten 7 postoperativen Tagen und dem Erreichen des primären Endpunktes festgestellt werden (p<0,001). Für das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes kann dies allerdings nicht gezeigt werden (p= 0,571).

Abbildung 16 - Gruppenvergleich: Mediane der Gesamtdosis an Diuretika im Zeitverlauf



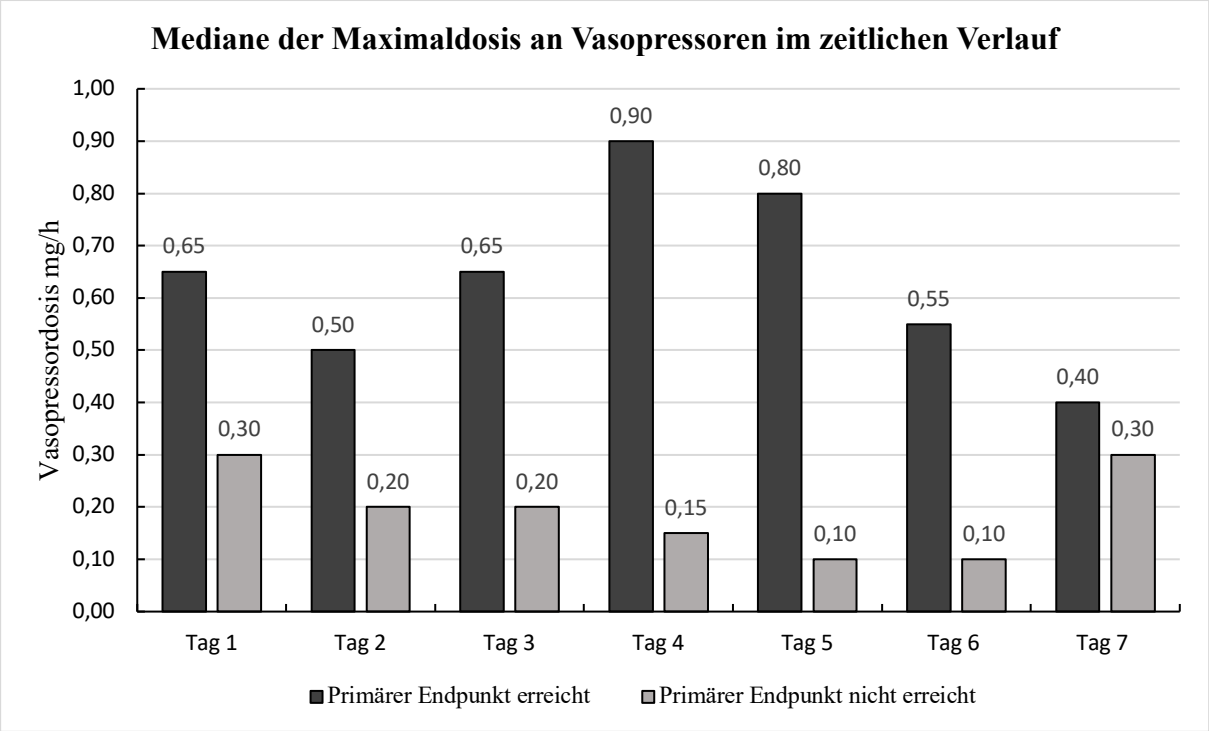
c.) Vasokonstriktiv wirksame Arzneimittel

Bei Aufnahme auf die Intensivstation konnte unter den Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, eine Anwendung von Vasopressoren in 95 % (n=19) der Fälle festgestellt werden. Ein berechneter Chi-Quadrat Test zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Patientengruppe und der Notwendigkeit einer Anwendung von Vasopressoren ($\chi^2(1) = 9{,}90$; p= 0,002; $\varphi = 0{,}254$). Keine erwarteten Zellenhäufigkeiten waren kleiner als 5. Bei den Patienten, die keine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten, war eine Anwendung von diesen Pharmaka bei 58,6% (n=78) und damit signifikant seltener notwendig.
Der Einsatz von Vasopressoren bereits bei Aufnahme der Patienten, war signifikant assoziiert mit einer erhöhten Mortalität (p=0,009).

Die verabreichte Maximaldosis am ersten postoperativen Tag unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (U=204,00; Z=-2,96 p=0,002), unter Ausschluss der Patienten, die keine vasoaktiven Arzneimittel erhielten. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov ($p< 0{,}05$).
Unter Berücksichtigung der Anwendung von Vasopressoren und der täglichen Maximaldosis zeigt ein logistisches Regressionsmodell für alle Patienten, dass eine Dosissteigerung um 0,1

mg/h das Risiko eine AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen postoperativ zu entwickeln um 1,52 erhöht (OR: 1,52; 95%-CI: 1,13 - 2,04; p= 0,006). Wobei die alleinige Anwendung von Vasopressoren keine signifikante Rolle spielt (OR: 0,63; 95%-CI: 0,15 – 2,62; p= 0,528) sondern erst durch Ermittlung der angewandten Dosen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 gezeigt werden kann.
Das logistische Regressionsmodell konnte keinen statistisch signifikanten Einfluss der Dosis oder der Anwendung auf das Erreichen eines sekundären Endpunktes zeigten (OR: 1,18; 95%-CI: 0,9-1,54; p= 0,221) bzw. (OR: 1,24; 95%-CI:0,54-2,84; p= 0,615).

Abbildung 17 - Gruppenvergleich: Mediane der Maximaldosis an Vasopressoren



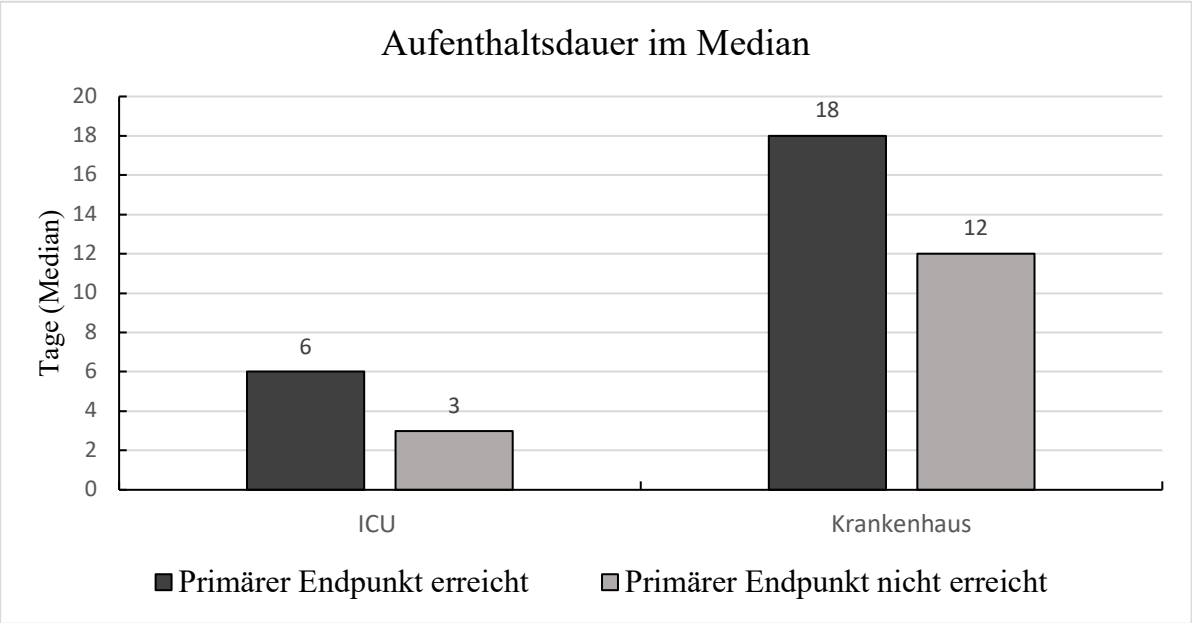
d.) Transfusion von Blutprodukten

Die Transfusion von Blutprodukten war innerhalb von sieben Tagen nach der Operation bei 45 % (n=9) der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, notwendig. In der anderen Gruppe war dies deutlich seltener bei nur 19,5% (n=26) indiziert. Es kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit mindestens einer Transfusion innerhalb von sieben Tagen und dem Eintreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 in diesem Zeitraum gezeigt werden (p= 0,012). Auch das häufigere Erreichen mindestens eines

sekundären Endpunktes war signifikant assoziiert bei einem Transfusionsbedarf innerhalb von sieben Tagen postoperativ (p= 0,047).

4.2.7 Aufenthaltsdauer

Intensivpatienten, die eine AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb der ersten sieben Tage nach der Operation entwickelten, wurden im Median 18 Tage (Mittelwert: 21,65 Tage; SD 17,10) im Krankenhaus behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer im Bereich der Intensivstation betrug dabei 6 Tage (Mittelwert: 9,80 Tage; SD 8,72). Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten, wurden im Median 3 Tage (Mittelwert: 4,32 Tage; SD: 3,43) auf der Intensivstation und 12 Tage (Mittelwert: 16,28 Tage; SD: 12,07) im Krankenhaus behandelt.
Die Krankenhausaufenthaltsdauer unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (p=0,082).
Das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen postoperativ ist jedoch signifikant assoziiert mit einer erhöhten Behandlungsdauer auf der Intensivstation (p=0,012). Ebenfalls konnte gezeigte werden, dass das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes innerhalb von sieben Tagen postoperativ, statistisch signifikant assoziiert war mit einer längeren Aufenthaltsdauer sowohl im Krankenhaus (p= 0,034) als auch auf der Intensivstation (p<0,001).
Abbildung 18 - Gruppenvergleich: Aufenthaltsdauer im Median (ohne Ausschluss von Patienten)



Es ist zu erwähnen, dass von 20 Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, 4 Patienten schon innerhalb von 5 Tagen nach der Operation verstarben. Insgesamt verstarben sieben Patienten aus dieser Gruppe. Es ist eine Verkürzung der Aufenthaltsdauer durch ein frühzeitiges Versterben und damit eine Beeinflussung der statistischen Auswertung in diesem Fall anzunehmen. Deshalb müssen die folgenden Analysen getrennt ausgewertet werden.

a.) Patienten verstorben im Krankenhaus

Falls Patienten innerhalb der Klinik verstarben, wurden sie bei Erreichen des primären Endpunktes durchschnittlich 12,71 Tage (SD 13,85) im Krankenhaus und 10,29 Tage (SD 10,24) auf der Intensivstation behandelt. Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer zeigt der ungepaarte t-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen der primären Endpunktgruppe und Patienten ohne AKI, $t(9{,}00)= 0{,}13$; $p=0{,}899$. Ebenfalls war kein signifikanter Unterschied für die Behandlungsdauer auf der Intensivstation zwischen den Gruppen nachweisbar, $t(9{,}00)= 0{,}22$; $p= 0{,}828$.

b.) Patienten am Leben im Krankenhaus

Nach Ausschluss der versterbenden Patienten ergibt sich eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 26,46 Tagen (SD 17,19 Tage, Median: 21) im Krankenhaus und 9,54 Tagen (SD 8,22 Tage, Median: 6) auf der Intensivstation für Patienten, die den primären Endpunkt erreichten.

Der Welch-Test zeigt eine deutliche Differenz der durchschnittlichen Behandlungsdauer im Krankenhaus zwischen der primären Endpunktgruppe und den Patienten ohne einer AKI, die jedoch knapp unter statistischer Signifikanz blieb. Wobei Patienten mit AKI 2 oder 3 durchschnittlich 10,1 Tage (95%-CI: 0,43 – 20,6) länger in der Klinik behandelt wurden als Patienten ohne AKI, ($t(13{,}24)= -2{,}07$; $p= 0{,}059$).

Für die Behandlungsdauer auf der Intensivstation ergibt der Welch-Test einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit AKI im Stadium 2 oder 3 und Patienten ohne AKI, wobei die Patienten der primären Endpunktgruppe durchschnittlich 5,45 Tage (95%-CI: 0,47 – 10,44) länger auf der Intensivstation waren, als die Patienten ohne AKI, ($t(12{,}27)= -2{,}38$; $p=0{,}034$).

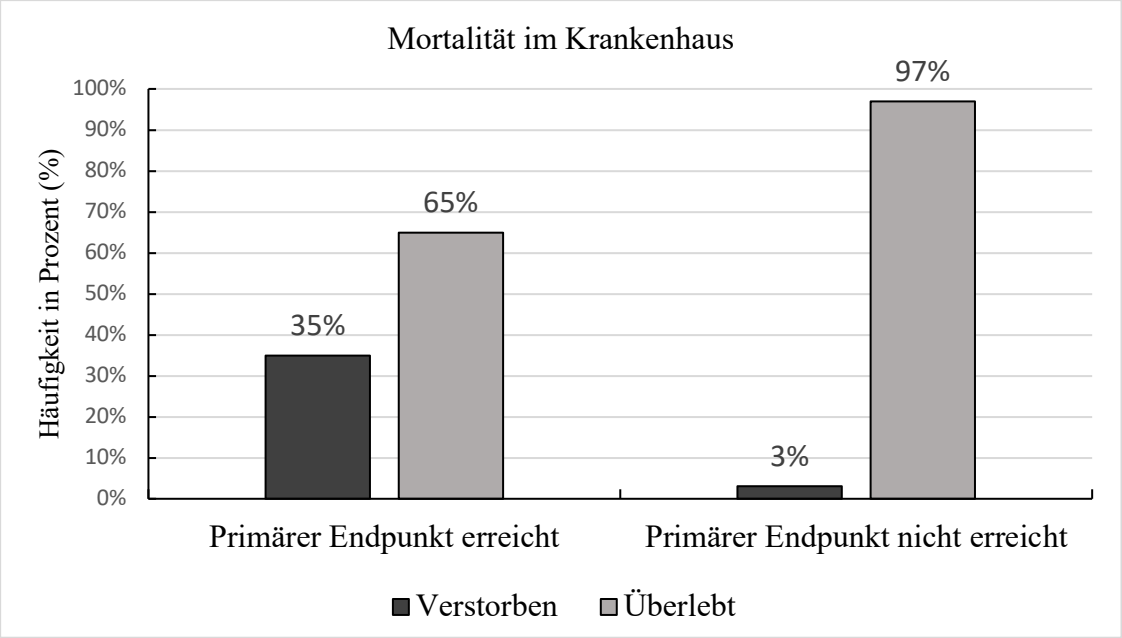
4.2.8 Outcome

4.2.8.1 Mortalität

Die Mortalitätsrate im Krankenhaus betrug 7,2% innerhalb des Gesamtkollektives. Von 11 verstorbenen Patienten erreichten 7 den primären Endpunkt. Daraus ergibt sich in der Klinik eine Sterberate von 35 % innerhalb der Endpunktgruppe und 3,0 % (n= 4) innerhalb der Gruppe, die den primären Endpunkt nicht erreichte. Genauer betrachtet verstarben unter Patienten ohne einer AKI (innerhalb von sieben Tagen postoperativ) 1,98% (n=2 von 101), 6,25% der Patienten mit AKI im Stadium 1 (n=2 von 32) und 17,31% der Patienten über alle AKI-Stadien (1,2 u.3) hinweg betrachtet (n=9 von 52) während des Klinikaufenthaltes. Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg wurden 13 Todesfälle registriert (8,5% aller Patienten), darunter waren 6 Patienten ohne eine AKI 2 oder 3.

Das postoperative Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen ist statistisch signifikant assoziiert mit einer erhöhten Mortalität sowohl im Krankenhaus (p<0,001), als auch darüber hinaus betrachtet (p<0,001).

Abbildung 19 - Gruppenvergleich: Krankenhausmortalität

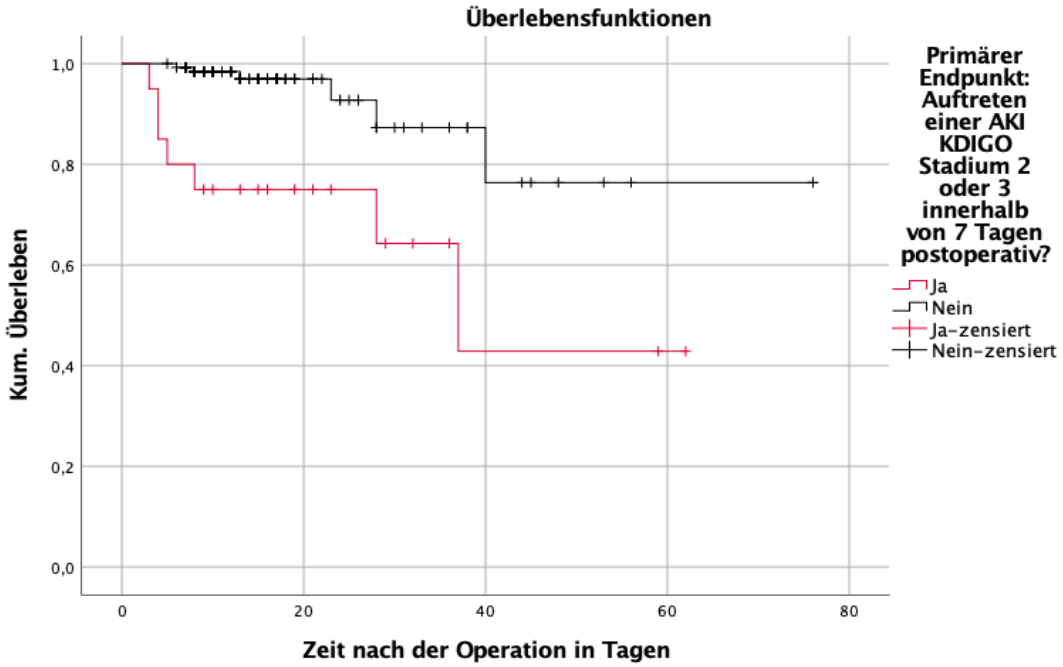


Wohingegen anhand des exakten Testes nach Fisher für das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes postoperativ im Zeitraum von sieben Tagen kein statistisch signifikanter Zusammenhang für eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden kann (p=0,099;

φ =0,146) (eine erwartete Zellenhäufigkeit war kleiner als 5). Alle Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3, die innerhalb von sieben Tagen postoperativ auftrat, erreichten auch mindestens einen oder mehrere sekundäre Endpunkte. Deshalb wurden für die Prüfung des möglichen Zusammenhanges einer erhöhten Mortalität bei Erreichen von sekundären Endpunkten, unabhängig einer AKI im Stadium 2 oder 3, diese 20 Patienten aus der nächsten Analyse ausgeschlossen. Der berechnete exakte Test nach Fisher konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Mortalität und Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes nachweisen (p= 1,00; φ = 0,051), wenn nur Patienten ohne eine AKI 2 oder 3 betrachtet wurden. Demnach ist davon auszugehen, dass sowohl alleine die AKI im Stadium 2 oder 3, als auch eine Kombination mit den simultan erreichten sekundären Endpunkten, verantwortlich sein kann für eine erhöhte Sterblichkeitsrate.

Ein Log Rank Test wurde durchgeführt, um Unterschiede in den Überlebensverteilungen für Patienten mit und ohne AKI im Stadium 2 oder 3 zu identifizieren. Die Überlebensverteilungen für beide Gruppen waren signifikant unterschiedlich (χ^2 = 12,494; p < 0,001).
Die mediane Überlebenszeit, nach der vorangegangenen Operation, bei Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von 7 Tagen betrug 37 Tage (95%-CI: 20,9-53,1). Die mediane Überlebenszeit ohne Erkrankung konnte aufgrund der zu geringen Anzahl an Todesfällen in dieser Gruppe nicht bestimmt werden, jedoch betrug der kumulierte Anteil der Überlebenden am 28. Tag nach der Operation geschätzt noch 87,3% *(SEM 6,8%).*

Abbildung 20 - Überlebensanalyse nach Kaplan Meier



4.2.8.2 Sekundäre Endpunkte

Das bereits erwähnte simultane Erreichen von sekundären Endpunkten und dem Auftreten einer AKI 2 oder 3 zeigt sich in den folgenden Analysen eindrücklich. Falls bei Aufnahme bereits eine AKI im Stadium 1 bestand, und somit ein sekundärer Endpunkt erreicht wurde, entwickelten 41,2% (n=7) dieser Patienten eine AKI im Stadium 2 oder 3 in den nachfolgenden sieben Tagen. Dies war signifikant häufiger als unter den Patienten, die von keiner AKI bei Aufnahme betroffen waren ($p<0,001$). Damit ergibt sich bei Bestehen einer AKI im Stadium 1 zum Zeitpunkt der Aufnahme eine OR von 7,83 im weiteren Verlauf eine AKI im Stadium 2 oder 3 zu entwickeln.

Eine kardiale Dysfunktion trat bei 70% (n=14) aller Patienten mit AKI Stadium 2 oder 3 auf und war damit der am häufigsten erreichte sekundäre Endpunkt. In der Vergleichsgruppe waren es lediglich 16,5% (n=22) der Patienten. Der berechnete exakte Test nach Fisher (eine erwartete Zellenhäufigkeit war kleiner als 5) legte einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen dar ($p<0,001$; $\varphi = 0,425$).

Während in der primären Endpunktgruppe 35% (n=7) der Patienten eine respiratorische Dysfunktion innerhalb von sieben Tagen erlitten, waren es in der Gruppe ohne AKI 2/3 nur 9,8% (n=13) und damit ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar (exakter Test nach Fisher; $p= 0,006$; $\varphi = 0,252$).

Eine Sepsis trat in der Vergleichsgruppe nur in 3% (n=4) der Fälle auf. In der primären Endpunktgruppe dagegen erlitten die Hälfte aller Patienten (n=10) eine Sepsis ($p<0,001$; $\varphi = 0,549$).

Nach dem Ausschluss von Patienten, die sich einem hepatischen Eingriff unterzogen, konnten bei ebenfalls 50% eine Dysfunktion der Leber in der AKI Gruppe festgestellt werden. In der Vergleichsgruppe waren nur 9,1% der Intensivpatienten betroffen ($p= 0,004$; $\varphi = 0,393$).

Für das Erleiden einer neurologischen Dysfunktion zeigte Fishers exakter Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p= 0,016$; $\varphi =0,219$) bei einer Häufigkeit von 30% (n=6) unter den AKI-Patienten gegenüber 9% (n=12) unter denen ohne eine AKI in diesen Stadien.

Sowohl für eine postoperative Nachblutung ($p=0,083$; $\varphi = 0,179$), als auch für eine Infektion im Operationsgebiet konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p=0,509$; $\varphi =0,038$).

Eine höhere Anzahl an erreichten sekundären Endpunkten (31 verschiedenen sekundäre Endpunkte berücksichtigt) korreliert laut ANOVA Analyse signifikant mit einem höheren

Stadium der entwickelten AKI (p<0,001). Der post-hoc Test zeigt bei Patienten mit AKI im Stadium 2 durchschnittlich 3,4 erreichte sekundäre Endpunkte und damit eine signifikant höhere Anzahl gegenüber Patienten ohne einer AKI mit durchschnittlich 1,3 erreichten sekundären Endpunkten (2,09; 95%-CI: 0,48 – 3,71; p= 0,012). Ebenfalls war bei erreichtem AKI Stadium 3 und notwendiger RRT gegenüber allen anderen Stadien der AKI und gegenüber Patienten ohne AKI eine signifikant höhere Anzahl an erreichten sekundären Endpunkten feststellbar (siehe Tabelle 5). Durchschnittlich lagen bei diesem Stadium 12,25 erreichte sekundäre Endpunkte vor. Für die Analysen wurden 31 sekundäre Endpunkte in die Berechnungen einbezogen.

Tabelle 6 - Anzahl der erreichten sekundären Endpunkte im Paarvergleich

		Mittlere Diff.	Signifikanz	95%-CI
AKI 3 & RRT	Keine AKI	10,94	<0,001	9,15 - 12,74
	AKI 1	10,06	<0,001	8,13 - 11,99
	AKI 2	8,85	<0,001	6,54 - 11,16
	AKI 3	11,25	<0,001	7,39 - 15,11

4.2.8.3 Dialyse

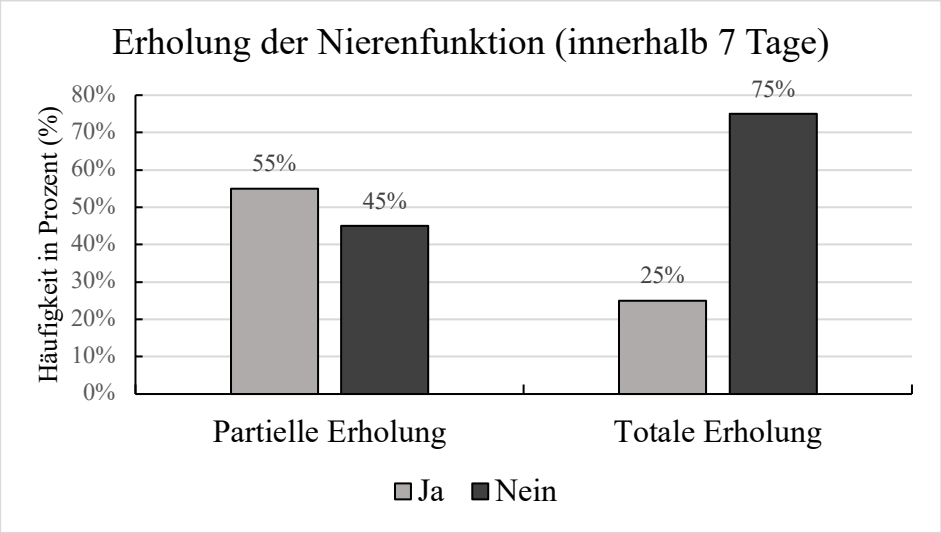
Die Notwendigkeit zur Durchführung einer Nierenersatztherapie ergab sich bei 40% (n= 8) aller Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, innerhalb von sieben Tagen nach der Operation. Die Mortalität bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb der ersten Woche lag unter den Patienten mit AKI Stadium 2 oder 3 bei 75% (n=6). Damit zeigt sich bei Initiation einer Dialyse eine signifikant erhöhte Mortalität (p<0,001).

4.2.9 Erholung der Nierenfunktion

Um die Erholung der Nierenfunktion analysieren zu können, wurde die Unterscheidung in eine partielle Erholung und eine totale Erholung festgelegt. Es werden nur Patienten berücksichtigt, die eine Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne einer AKI im Stadium 2 oder 3 erlitten haben. Die partielle Erholung beschreibt dabei eine Verbesserung der Nierenfunktion nach vorangegangener Einschränkung und das Erreichen eines geringeren, also niedrigeren Stadiums der Acute Kidney Injury als zuvor. Dazu zählen wie folgt eine Verbesserung ausgehend vom Stadium 3 zu den Stadien 2 oder 1 sowie die Verbesserung ausgehend vom Stadium 2 zum

Stadium 1. Ebenso gilt, bei vorangegangener Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, die Verbesserung hin zu jedem AKI Stadium ohne Nierenersatztherapie als partielle Erholung.
Von einer totalen Erholung wird ausgegangen, sobald keine AKI mehr feststellbar ist und zuvor das Ausgangsstadium AKI 3 oder 2 bestanden hatte.

Eine partielle Erholung konnte bei 11 Patienten (55%) innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage festgestellt werden. Darunter befanden sich 6 Patienten ausschließlich mit einer partiellen Erholung und 5 Patienten mit einer totalen Erholung.
Eine totale Erholung war demnach innerhalb von sieben Tagen postoperativ lediglich in 25% der Fälle nachweisbar (n=5). Insgesamt konnte bei 45% der Patienten (n=9) keinerlei Erholung der Nierenfunktion während der ersten sieben postoperativen Tage festgestellt werden.
Abbildung 21 - Erholung der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen postoperativ



Am 3. und 4. postoperativen Tag erholte sich die Nierenfunktion bei 6 von 11 Patienten partiell und damit an diesen Tagen am häufigsten. Die totale Erholung ließ sich am häufigsten am siebten postoperativen Tag feststellen.

Unter Betrachtung des gesamten Patientenkollektives wiesen die Intensivpatienten mit AKI im Stadium 2 oder 3, deren Nierenfunktion sich nicht erholte, eine statistisch signifikant längere Verweildauer im Krankenhaus auf als Patienten ohne einer AKI im Stadium 2 oder 3 ($p<0{,}001$; 95%-CI: 6,67 – 12,47). Die Aufenthaltsdauer im intensivstationären Bereich unterschied sich allerdings nicht signifikant ($p=0{,}113$). Jedoch kann dies möglicherweise auf die unter 4.2.7 geschilderte Verzerrung der Analyse durch versterbende Patienten zurückgeführt werden.
Dies macht auch hier eine getrennte Auswertung erforderlich.

a.) Patienten verstorben im Krankenhaus

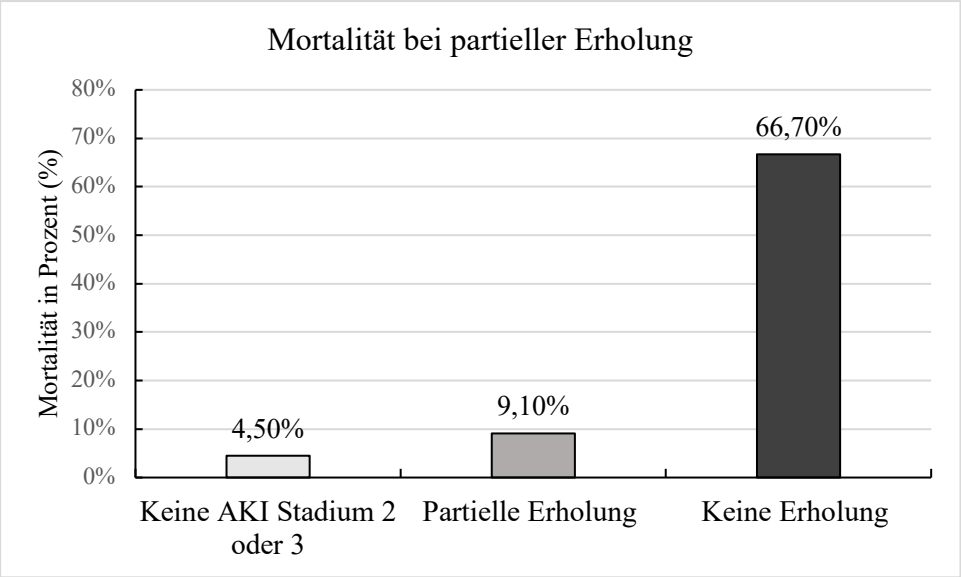
Unter den Patienten, die innerhalb des Krankenhauses verstarben, befand sich kein Patient, dessen Nierenfunktion sich total erholt hatte. Es war hinsichtlich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne einer AKI und Patienten deren Nierenfunktion sich nur partiell oder überhaupt nicht erholt hatte, festzustellen (p= 0,899). Ebenfalls war für die Behandlungsdauer auf der Intensivstation kein signifikanter Unterschied belegbar (p=0,828).

b.) Patienten am Leben im Krankenhaus

Eine ANOVA Analyse ergab signifikante Unterschiede der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zwischen den Patienten (p=0,009). Der nachfolgende post-hoc Test ergab, dass Patienten deren Nierenfunktion sich nur partiell oder überhaupt nicht erholte, durchschnittlich 14,27 Tage länger im Krankenhaus behandelt wurden, als Patienten ohne AKI (14,27; 95%-CI: 5,19 – 23,35; p= 0,002). Im Gegensatz dazu unterschied sich die Aufenthaltsdauer der Patienten, mit einer totalen Erholung der Nierenfunktion nicht signifikant um nur 3,44 Tage von den Patienten ohne AKI (3,44; 95%-CI: -7,92 – 14,81; p= 0,550).
Für die Behandlungsdauer der Patienten auf der Intensivstation konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang anhand einer ANOVA Analyse gezeigt werden (p<0,001). Der post-hoc Test ergab eine um 8,42 Tage längere Behandlungsdauer der Patienten, deren Nierenfunktion sich nur partiell oder überhaupt nicht erholte, gegenüber den Patienten ohne einer AKI (8,42; 95%-CI: 5,97 – 10,86; p<0,001). Ebenfalls wurden diese Patienten um durchschnittlich 7,7 Tage länger behandelt, als Intensivpatienten mit totaler Erholung der Nierenfunktion (7,7; 95%-CI: 3,78 – 11,53; p<0,001). Analog zur Krankenhausaufenthaltsdauer war kein signifikanter Unterschied der Behandlungsdauer auf der Intensivstation zwischen Patienten ohne einer AKI und Patienten mit totaler Erholung der Nierenfunktion zu finden (0,72; 95%-CI: -2,34 – 3,77; p= 0,645).

Die Erholung der Nierenfunktion zeigt eine statistisch signifikante Auswirkung (p<0,001) auf die Mortalität. Eine partielle Erholung der Nierenfunktion reduziert die Sterblichkeitsrate auf 9,1%. Verglichen mit Patienten ohne einer AKI im Stadium 2 oder 3, mit einer Rate von 4,5% ist dies zwar noch doppelt so hoch, jedoch signifikant niedriger als die Mortalität von 66,7% unter den Patienten ohne Erholung der Nierenfunktion.

Abbildung 22 - Gesamtmortalität bei partieller Erholung der Nierenfunktion im Vergleich



5 Diskussion

5.1 Das Auftreten und die Epidemiologie der AKI

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten nach viszeral- oder gefäßchirurgischen Eingriffen mit einer Operationsdauer von mehr als 4 Stunden und einer postoperativen Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich eingeschlossen. Es wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten 324 Patienten untersucht und schließlich 153 Intensivpatienten in die Studie inkludiert. Somit handelt es sich um eine repräsentative selektive Patientenpopulation an derer sehr differenziert eine Evaluation von Risikofaktoren und postoperativen Verlaufsparametern erarbeitet wurde. Als wesentliches Ziel liefert diese Arbeit einen detaillierten Bericht des Status quo der postoperativen AKI wie bisher noch nie berichtet und zeigt geeignete zukünftige Ansatzpunkte für Interventionen und weiteres Monitoring auf. So wird im Weiteren insbesondere auf modifizierbare Faktoren, welche im klinischen Alltag und damit in der Praxis relevant sind, ein besonderes Augenmerk gelegt.

Die Inzidenz der Acute Kidney Injury des Stadiums 2 oder 3 lag bei 13,1% und betraf damit konkret mehr als jeden zehnten Patienten. Vergleicht man diese Inzidenz mit den Ergebnissen des systematischen Reviews von O´Conner et al., welche 2016 anhand von 19 Studien eine gepoolte Inzidenz der postoperativen AKI in diesen Stadien bei 82.514 Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen von 3,8 % berichteten, so liegen unsere Ergebnisse deutlich

darüber (87). Zu beachten gilt es, dass unsere Studie im Gegensatz zu diesem Review nur Intensivpatienten betrachtet und deshalb eine höhere Inzidenz zu erwarten ist. Große epidemiologische Studien, wie die multinationale „AKI-EPI Studie“, welche 1.802 internistische und chirurgische Intensivpatienten einschloss, berichtet eine Inzidenz der AKI im Stadium 2 oder 3 von 38,9 % und damit deutlich höhere Werte. Jedoch wurden in dieser Studie alle Patienten, die die Intensivstation innerhalb von 24 Stunden verließen, ausgeschlossen (2) und somit ein Patientenkollektiv betrachtet, in dem schwerwiegendere Verläufe gehäuft vorkommen und so die Inzidenz höher erscheint, als bei Betrachtung aller Intensivpatienten inklusive derer mit kurzem Aufenthalt. Libo´rio et al. berichten in einer retrospektiven Studie mit mehr als 18.000 Intensivpatienten unter Anwendung der KDIGO Klassifikation für ein gemischtes Kollektiv aus internistischen und chirurgischen Patienten eine nahezu äquivalente Inzidenz von 14% für eine AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen (27). Im ebenfalls gemischten Kollektiv der „FINNAKI Studie“ von Nisula et al. mit 2.901 Intensivpatienten, in der retrospektiv die KDIGO Klassifikationskriterien angewandt wurden, trat eine AKI im Stadium 2 oder 3 in 22,1 % der Fälle innerhalb der ersten fünf Tage nach der Aufnahme auf. Die AKI trat bei der Mehrheit dieser Patienten innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage auf (11). Diese von Nisula et al. beschriebene Häufung ist ebenfalls in der vorliegenden Untersuchung deutlich geworden. Es bestätigt sich das Auftreten der AKI im Stadium 2 oder 3 nach durchschnittlich 2,35 Tagen mit einer klaren Häufung am zweiten postoperativen Tag. Letztlich bedeutet dies konkret, dass die AKI erstens häufig ist, zweitens in bestimmten Kollektiven noch deutlich häufiger auftritt und drittens frühzeitig zu erwarten ist und deshalb diesen gefährdeten Patienten eine besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden sollte. Nun gilt es zu klären, ob AKI-Patienten im Stadium 2 oder 3 auch früher erkannt werden können. Betrachtet man nämlich die Progression einer AKI hin zu einem höheren Stadium so stellt dies keinesfalls eine Ausnahme dar. In der vorliegenden Arbeit war bei 35% (17/49) aller Patienten mit AKI im Stadium 1 innerhalb der ersten Woche ein Progress in ein höheres Stadium feststellbar. Falls bereits bei Aufnahme eine AKI im Stadium 1 bestand (17 Fälle), entwickelten sogar 41,2% dieser Patienten (7 Fälle) in der nachfolgenden Woche eine AKI in den Stadien 2 oder 3 und damit signifikant häufiger als Patienten, die nicht von einer AKI bei Aufnahme betroffen waren. Dies ist mit den Ergebnissen von Nisula et al. vergleichbar, der ebenfalls eine Progression des Stadium 1 zu höheren Stadien in 35% der Fälle berichtet (11). Zeitlich betrachtet trat die AKI im Stadium 1 in unserer Studie schon nach durchschnittlich 1,43 Tagen auf und es lässt sich damit schlussfolgern, dass eine hohe Anzahl an Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 zuerst das Stadium 1 erreichten, bevor eine Progression stattfand.

Diese Patienten müssen sicher und schnell erkannt werden, um eine Progression zu vermeiden und die Erholung der Nierenfunktion zu forcieren, denn letztlich ist das Vorliegen einer AKI im Stadium 1 bei Aufnahme des Patienten ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb der darauffolgenden Woche. Die automatische Früherkennung sowie die entsprechende Markierung und Warnung in einer elektronischen Patientenakte wird in Zukunft eine wichtige Rolle einnehmen und bietet einen innovativen Ansatzpunkt für geplante Interventionen. So kann anhand der Zunahme der Kreatininkonzentration im Serum und Abnahme der Diurese eine EDV-gestützte Alarmierung erfolgen und zusätzlich eine konkrete Handlungsempfehlung aufgezeigt werden. Der Prozess einer solchen Implementierung und die Feststellung der Effizienz dieser Systeme sind mögliche zukünftige Aufgaben (88,89).

5.2 Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI

5.2.1 Präoperative Risikofaktoren

Intensivpatienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 waren in der vorliegenden Studie signifikant älter und erreichten den primären Endpunkt zeitlich betrachtet signifikant früher nach der Operation als jüngere Patienten. Vielfach untersucht stellen neben dem Alter der Patienten präoperativ bestehende Erkrankungen einen bekannten Risikofaktor dar. Hierbei handelt es sich insbesondere um Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), periphere arterielle Verschlusskrankheit, Leberzirrhose und eine chronische Niereninsuffizienz (2,11,69,90–93). Näher betrachtet bestätigen nicht alle Studien dieselben Risikofaktoren. Im Hinblick auf den Einfluss des Geschlechtes und den Vorerkrankungen COPD sowie arterielle Hypertonie gehen die Ergebnisse der Studien auseinander. So bestätigen Kheterpal et al. in einer Studie mit mehr als 79.000 Patienten einen signifikanten Einfluss des Geschlechtes (69), ebenso wie Nisula et al. in der erwähnten „FINNAKI Studie“(11). Wobei in beiden Studien das männliche Geschlecht als Risikofaktor benannt wird. Andere Studien hingegen belegen keinen statistischen Zusammenhang (2,90,92). In der vorliegenden Untersuchung kann ebenfalls kein Einfluss gezeigt werden. Die KDIGO-Empfehlung 2012 hingegen beschreiben für das weibliche Geschlecht eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten einer AKI (1), jedoch bleibt die Ursache

der Differenzen zwischen den Geschlechtern weiter unklar. Im Falle einer AKI trat diese in unserer Studie bei Frauen schon nach 1,29 Tagen und bei Männern hingegen erst nach 2,92 Tagen nach der Operation und damit beim weiblichen Geschlecht signifikant früher auf. Studien, wie die von Nisula et al., beschreiben zwar den Einfluss des Geschlechtes auf die Entwicklung einer AKI generell, jedoch wird bei den Analysen bezüglich dem Zeitpunkt des Auftretens der AKI häufig keine Unterscheidung hinsichtlich des Geschlechtes durchgeführt (11). Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zunächst schwer einzuordnen und der Grund für das frühere Auftreten bei Frauen sollte durch weitere Analysen konkretisiert werden. Bezüglich weiterer Vorerkrankungen als Risikofaktoren für eine AKI kann bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein doppelt so häufiges Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 evaluiert und damit ein klarer Trend festgestellt werden. Andere Komorbiditäten sind aufgrund kleiner Kohorten nicht sicher auswertbar, jedoch gelten die oben genannten Vorerkrankungen in der Literatur bereits als etablierte Risikofaktoren (2,11,26,69,90–93).

Die Abschätzung des Risikos für Patienten eine AKI im Stadium 2 oder 3 zu entwickeln sollte anhand etablierter Scoringsysteme, die Morbidität, Mortalität und Outcome stratifizieren, möglich gemacht werden. Um die präoperative Morbidität und den damit Verbundenen Gesundheitszustand der Patienten abschätzen zu können wurde die „ASA-Klassifikation“ herangezogen (70,94,95). 85% der Untersuchten mit AKI im Stadium 2 oder 3 wurden präoperativ in die Kategorie 3 oder höher eingestuft. Es kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des vergebenen „ASA Scores“ und der Entwicklung einer AKI innerhalb von sieben Tagen nach der Operation angegeben werden. Zwar belegt die Studie damit keinen neuen Sachverhalt, da schon Abelha et al. die ASA Kategorien 3 und 4 bei 22% der AKI Patienten (90) und Biteker et al. (96) bei mehr als 54% der Patienten demonstrierten und so als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten einer AKI postulierten, doch fand in keiner dieser Studien die gegenwärtig empfohlene und am häufigsten zitierte KDIGO Klassifikation der AKI Anwendung.

Ob die präoperativ gemessene Kreatininkonzentration im Serum der Patienten und die geschätzte GFR Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI abbilden, wird in der Literatur divers berichtet. So konnten mehrere Studien die präoperativ pathologische Kreatininkonzentration als signifikanten Risikofaktor nachweisen (11,69,97), wobei aktuellere Studien dem widersprachen (26,98–100). Diese Abweichungen lassen sich auch durch die Tatsache erklären, dass die Kreatininkonzentration kein perfekter Parameter zur Darstellung

der tatsächlichen Nierenfunktion ist und verschiedenen Einflussfaktoren unterliegt. Diese umfassen die Abhängigkeit von der bestehenden Muskelmasse und dem Volumenstatus des Flüssigkeitshaushaltes. Außerdem besteht die bekannte Problematik des „blinden“ Bereiches in dem mehr als die Hälfte der Nephrone bereits geschädigt sein müssen, bis pathologische Kreatininkonzentrationen resultieren (101–105).

In unserer Studie kann jedoch ein klarer Zusammenhang gezeigt werden und eine pathologisch veränderte Kreatininkonzentration vor der Operation (Kreatinin <0,5 oder >1,3 mg/dl) ist ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach dem Eingriff. Auch die präoperativ geschätzte GFR ist bei pathologischer Abweichung (< 90 oder > 140 ml/min/1,73 m2) ebenfalls ein signifikanter Risikofaktor. Diese Untersuchung steht im Einklang mit den Ergebnissen der „AKI-EPI Studie“, die mehr als 1800 Patienten unter Berücksichtigung der KDIGO Klassifikation untersuchte (2), auch wenn in anderen Studien dieser Zusammenhang ggf. nicht gezeigt werden konnte (99,106). Letztlich existieren bereits andere interessante Möglichkeiten die Nierenfunktion abzuschätzen, wie bspw. die Bestimmung der sog. „Renalen Funktionalen Reserve“ welche bisher jedoch nur in prospektiven Studien und nicht in der Routineversorgung möglich ist (107,108). Die Bestimmung von Cystatin C könnte ebenfalls ein interessanter Ansatz in weiteren Untersuchungen sein, jedoch gilt es die Überlegenheit gegenüber der Kreatininbestimmung zu erheben (109).

Die Niere gilt als ein Organ mit geringer Reserve bei Hypoxämie und gleichzeitig besteht eine hohe Abhängigkeit des Sauerstoffangebotes vom renalen Blutfluss (110,111). Die Hämoglobinkonzentration wiederum ist neben dem Herzminutenvolumen eine der Determinanten eines ausreichenden Sauerstoffangebots für die Organe und damit auch für die Niere (36). Große Studien konnten bereits eine präoperativ pathologische Hämoglobinkonzentration als einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten einer AKI belegen (36,99,106,112). Dieser Zusammenhang kann in unserer Arbeit nicht sicher gezeigt werden, jedoch liegt der als pathologisch angenommene Bereich von <12 g/dl im oberen Grenzbereich und es wären weitere Analysen mit Hämoglobinwerten <10 g/dl gegenüber <8 g/dl anzustreben.

Auf den Punkt gebracht ist es relevant die wichtigsten präoperativen Risikofaktoren, die einerseits bestimmte Vorerkrankungen, andererseits pathologische Abweichungen der Kreatinin- und Hämoglobinkonzentration sowie der GFR umfassen, zu kennen, um einer erhöhten Anfälligkeit der Niere für eine AKI mit frühzeitigen protektiven Maßnahmen zu begegnen, denn all diese Faktoren sind schließlich nur in geringem Maße modifizierbar.

5.2.2 Postoperative Risikofaktoren

Der vielfach untersuchte SAPS II Score, der sehr genaue Ergebnisse in Bezug auf die erwartete Mortalität eines breiten Patientenspektrums der Intensivmedizin liefert (72) und darüber hinaus zur Abschätzung der Erkrankungsschwere von chirurgischen Intensivpatienten geeignet ist (113), zeigt in unserer Studie eine hoch signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3. Konkret steigt nicht nur das Risiko für die Entwicklung einer AKI innerhalb von sieben Tagen postoperativ mit der Höhe des berechneten Punktwertes bei der postoperativen Aufnahme des Patienten signifikant an, sondern auch der entwickelte Schweregrad der AKI und damit das Stadium der Nierenschädigung. Dies prädestiniert den Score sowohl als Risikofaktor für eine AKI, aber auch darüber hinaus bei vermuteter AKI als ein mögliches prognostisches Instrument für die Abschätzung der zu erwartenden Ausprägung. Diese interessante Ergebnis ist von hoher Relevanz, denn es berichten zwar große Studien mit hoher Patientenzahl von diesem Zusammenhang, jedoch belegt die vorliegende Arbeit diese hochsignifikante Assoziation für ein Patientenkollektiv nach großen abdominal- und gefäßchirurgischen Eingriffen erstmalig (11,27,90). Die klinische Bedeutung ist ebenfalls hervorzuheben, denn die Berechnung des SAPS II Scores erfolgt EDV-gestützt und kann mit geringem Zeitaufwand in die Patientenversorgung integriert werden und wertvolle Hinweise liefern.

Die Erhebung des SOFA Scores ist ein geeignetes System zur Identifikation und Einschätzung von Organdysfunktionen und zur Risikostratifizierung von Intensivpatienten hinsichtlich des Ausmaßes einer Organschädigung und der Prädiktion der Mortalität (73,114). Zunehmend wird empfohlen sowohl bei Aufnahme des Patienten, als auch im weiteren Verlauf tägliche Erhebungen vorzunehmen, da bereits der Anstieg um einen Punkt im Score das Risiko den Intensivaufenthalt nicht zu überleben mit einer Odds von 1,361 signifikant erhöht (115). Signifikant erhöhte SOFA Werte zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme sind für Patienten, die nachfolgend eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten gegenüber Patienten ohne einer AKI bereits in Studien beschrieben (11,26,27,116) und können in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Jedoch kann in unserer Studie erstmalig eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Punktwertes im SOFA Score zum Zeitpunkt der Aufnahme und des entwickelten Schweregrades einer AKI im Verlauf von sieben Tagen bewiesen werden. Dies erfolgt unabhängig von der Höhe des renalen Scores, der zur Berechnung ausgeschlossen wurde. Dieses Ergebnis ist hervorzuheben, denn der SOFA Score ist damit nicht nur zur

Einschätzung von Organdysfunktionen geeignet, sondern auch zur Risikostratifizierung für das Auftreten und den Schweregrad einer AKI bei Intensivpatienten. Dieser innovative Ansatz kann im klinischen Alltag einerseits durch bereits etablierte Erhebungssysteme ohne großen Aufwand genutzt werden und andererseits bietet er neues Potential, die Wechselwirkungen und das Zusammenspiel zwischen renalem, kardiovaskulärem und respiratorischem System weiter in den Fokus zu rücken. Genauer betrachtet äußert sich diese Wechselwirkung durch signifikant erhöhte Punktwerte des „SOFA-kardiovaskulären Systems“ in Korrelation zu höheren AKI Stadien und lässt sich durch die pathophysiologische Erklärung des kardiorenalen Syndroms (117) und der damit verbundenen Schädigung der Niere durch eine im weiteren Sinne kardiale Dekompensation als „Organ Crosstalk“ beschreiben. Die respiratorische Dysfunktion gilt neben der kardiovaskuläre Dysfunktion als individueller Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI (4,116) und spiegelt sich in der vorliegenden Arbeit als signifikant erhöhte Punktzahl des „SOFA-respiratorischen Systems“ bei AKI-Patienten wieder. Einerseits ist das Auftreten einer Oxygenierungsstörung als Folge eine AKI erklärbar (118), andererseits kann diese Störung auch eine mögliche Ursache für die Entwicklung einer AKI sein (119) und hebt damit erneut die Bedeutung des sog. „Organ Crosstalk“ hervor, welcher in Abschnitt 5.5 detailliert betrachtet wird.

Eine Minderversorgung von Gewebe mit Sauerstoff erzwingt einen Wechsel des aeroben hin zum anaeroben Stoffwechsel. Laktat gilt als Marker eines anaeroben Zellmetabolismus (117–120) und die Erhöhung der Konzentration im Serum bei Patienten auf der Intensivstation ist mit erhöhter Mortalität verbunden (121). Die Folge einer Akkumulation von Laktat ist die Azidose (122). Die Zusammenhänge sind bis jetzt nur für herzchirurgische Patientenkollektive beschrieben, welche die Erhöhung des Serumlaktatspiegels als Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI zeigten (112,123). Ob Laktat und eine Azidose für die direkte Schädigung der Niere verantwortlich sind oder ob jene ein indirekter Hinweis auf einen zurückliegenden anaeroben Zustand der Niere mit ungenügender Sauerstoffversorgung bei eingeschränkter Mikro-/Makrozirkulation darstellen ist nicht eindeutig belegt. Intraoperative Schwankungen der Gewebeperfusion, Auswirkungen der induzierten Hypothermie und des kardiopulmonalen Bypassverfahrens auf den Organismus im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen lassen letzteres plausibel erscheinen. In der vorliegenden Arbeit wurde nun erstmals an einem viszeral- und gefäßchirurgischen Kollektiv bewiesen, dass im Falle einer bei Aufnahme vorliegenden Laktatkonzentration > 18 mg/dl ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb der nächsten sieben Tage besteht. Je

schwerer dabei die Laktaterhöhung schon bei Aufnahme war, desto höhere AKI-Stadien wurden in der nachfolgenden Woche erreicht. Dieses Ergebnis ist von zentraler Bedeutung, denn es demonstriert die wichtige Rolle der Makro- und Mikrozirkulation sowie die des Sauerstoffangebotes im Rahmen der Entwicklung einer AKI. Außerdem identifiziert dieses wichtige Ergebnis einen modifizierbaren Parameter und damit einen innovativen Ansatz zur Reduktion der postoperativen AKI. Denn durch eine Vermeidung der renalen Minderperfusion (123) und der intraoperativen Entstehung und Akkumulation von Laktat lässt sich das AKI Risiko dezimieren.

5.3 Chirurgische Eingriffe und das Risiko einer postoperativen AKI

Die durchschnittliche Dauer der operativen Eingriffe betrug bei Patienten, die in den nachfolgenden sieben Tagen eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten, 397 Minuten (Beginn der Anästhesie – Naht). Die Vergleichsgruppe wies mit 398 Minuten nahezu identische Werte und somit keinen signifikanten Unterschied auf. Dieses Ergebnis ist einerseits überraschend, da sich kein Unterschied der Operationsdauer zwischen den beiden Gruppen feststellen ließ, obwohl in der Literatur regelmäßig Assoziationen zwischen Operationsdauer und erhöhtem AKI-Risiko beschrieben werden. Allerdings existieren diese Daten hauptsächlich für ein kardiochirurgisches Kollektiv und nur spärlich zu nicht-herzchirurgischen Patienten. Diese Studien, welche die Auswirkung der Operationsdauer nach herzchirurgischen Eingriffen auf die Entwicklung einer AKI untersuchten, zeigen eine Häufung von AKI-Fällen und ein erhöhtes Risiko bei längerer Operationsdauer. Insbesondere spielt die Anwendung von kardiopulmonalen Bypassverfahren und deren Dauer eine wichtige Rolle (112,124,125). Für ein nicht-herzchirurgisches Kollektiv konnte in einer aktuellen Studie von Grass et al., welche mehr als 4000 Patienten nach kolorektalen Eingriffen einschloss, ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI nach einer Operationsdauer von mehr als 180 Minuten nachgewiesen werden (98). Dennoch fehlen bisher prospektive Studien, die einen Einfluss der Operationsdauer auf die Entwicklung einer AKI in einem gemischten chirurgischen Kollektiv untersuchen, um klare Aussagen zu ermöglichen.

Andererseits zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass in einem viszeral- und gefäßchirurgischen Kollektiv die Dauer der Operation auf das Risiko der Entwicklung einer AKI keinen großen Einfluss nimmt, falls diese mehr als 4 Stunden umfasst. Für den klinischen Alltag bedeutet unser Ergebnis konkret, dass Patienten welche länger als 4 Stunden operiert

werden zwar ein erhöhtes Risiko tragen eine postoperative AKI zu erleiden, sich dieses „Grundrisiko“ aber mit einer längeren Operationsdauer über 4 Stunden hinaus nicht mehr erhöht.

Betrachtet man nun die Dringlichkeit der Eingriffe, so konnte nach Notfalleingriffen bei 28,6% der Patienten innerhalb der nächsten sieben Tage eine AKI im Stadium 2 oder 3 festgestellt werden. Nach Elektiveingriffen hingegen waren nur 11,5% der Intensivpatienten betroffen. Auch wenn ein statistisch signifikanter Zusammenhang nicht sicher nachgewiesen werden konnte, so steht unser Ergebnis dennoch im Einklang mit aktuellen Studien, welche signifikante Assoziationen zwischen Notfalleingriffen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer postoperativen AKI zeigten (11,69,90,92).

Zur genaueren Analyse wurden die verschiedenen Arten der Eingriffe in viszeral und gefäßchirurgische Operationen unterschieden. Eine weitere Subgruppenanalyse der einzelnen Eingriffsarten erschien bei dann zu geringer Fallzahl nicht sinnvoll, sodass eine Aufteilung in die beiden oben genannten Gruppen erfolgte. Es konnte kein signifikanter Unterschied für die Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach viszeral- oder gefäßchirurgischen Eingriffen gezeigt werden. Dieses Ergebnis bedeutet konkret, dass sich das Risiko für die Entwicklung einer AKI nach viszeral- oder gefäßchirurgischen Eingriffen nicht unterscheidet. Auch waren keine signifikanten Unterschiede der Morbidität, ausgedrückt durch das Bestehen von präoperativen Komorbiditäten welche als etablierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI gelten (2,11,26,69,90–93), zwischen den Gruppen feststellbar. Lediglich das Erreichen mindestens eines sekundären Endpunktes war signifikant häufiger nach viszeralchirurgischen Eingriffen als bei Patienten der Gefäßchirurgie eruierbar. Studien, welche postoperativ aufgetretene, nicht die Niere betreffende Folgen (in der vorliegenden Arbeit „sekundäre Endpunkte“) ermittelten, betrachten entweder viszeralchirurgische oder gefäßchirurgische Kollektive getrennt voneinander und nehmen keine Vergleiche vor, sodass die Einordnung unserer Ergebnisse hier schwerfällt (87,126). Die Ursache für die Differenzen bezüglich des Erreichens von sekundären Endpunkten kann nicht sicher geklärt werden und es sollten weitere Untersuchungen angeschlossen werden, die sowohl intra- als auch postoperative Faktoren zwischen viszeral- und gefäßchirurgischen Patienten genauer vergleichen.

5.4 Die Entwicklung einer AKI: Prä- und postoperative Parameter im Vergleich

5.4.1 Präoperative Parameter

Ergänzend zu den unter 5.2.1 beschriebenen präoperativen Risikofaktoren wurden in dieser Studie weitere Parameter ermittelt, die eine detailliertere Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs ermöglichen. Eine präoperativ als pathologisch eingeschätzte Serumalbuminkonzentration war bei mehr als der Hälfte aller Patienten in beiden Gruppen nachweisbar und stellt somit keinen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation dar. Allerdings sollte beachtet werden, dass nur bei 35 % der Patienten überhaupt eine präoperative Albuminkonzentration erhoben werden konnte. Eine Metaanalyse, welche die Auswirkungen einer Hypoalbuminämie auf die Inzidenz der AKI bei über 3000 Patienten untersuchte, steht zu diesem Ergebnis im Widerspruch. Eine Hypoalbuminämie ist laut dieser Metaanalyse ein unabhängiger Prädiktor sowohl der AKI, als auch einer erhöhten Mortalität bei Vorliegen einer AKI(93) und fordert die Durchführung kontrollierter klinischer Studien, welche die Auswirkungen einer korrigierten Hypoalbuminämie auf die AKI näher untersuchen. Dieser Forderung sollte sich angeschlossen werden, da immerhin bei 56% der AKI Patienten in der vorliegenden Arbeit eine pathologische Albuminkonzentration vor der Operation festgestellt wurde.

5.4.2 Postoperativen Parameter

Um Veränderungen und damit die Auswirkung der Operation auf die erhobenen Parameter zu identifizieren wurden diese prä- und postoperativ verglichen. Im Falle einer präoperativ erhöhten Kreatininkonzentration im Serum konnte unsere Studie, wie unter 5.2.2 bereits diskutiert, ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 nachweisen. Betrachtet man nun die postoperative Kreatininkonzentration, so konnte bei einem Anstieg um lediglich 0,1 mg/dl ebenfalls ein erhöhtes Risiko festgestellt werden (OR 1,04). Dieses Ergebnis bedeutet konkret, dass auch Patienten ohne präoperativ pathologische Kreatininwerte bei einem geringen Anstieg der Konzentration diesem erhöhten Risiko unterliegen. Eine signifikante Risikoreduktion war ab einem Anstieg der postoperativen GFR um 1 ml/min/1,73 m2 (OR 0,95) feststellbar. Sicherlich müssen die bereits genannten Faktoren,

welche die Kreatininkonzentration beeinflussen, berücksichtigt werden (101–105). Aber alleine die Tatsache, dass ein intraoperativer Anstieg der Kreatininkonzentration und dessen Ursache ein erhöhtes Risiko der AKI zur Folge hat, bietet die Möglichkeit präventive Maßnahmen zu ergreifen und diesen Anstieg zu vermeiden. Die Datenlage zur Ermittlung entsprechender Ursachen ist ebenso wie ein prä- und postoperativer Vergleich spärlich und unterstreicht die Relevanz unserer Ergebnisse. Die postoperativ erhöhte Konzentration gilt in der Literatur als relevanter Risikofaktor (2) und kann nun durch unsere Studie um einen dynamischen Aspekt ergänzt werden.

Die bereits unter 5.2.2 beschriebenen Auswirkungen einer erhöhten Laktatkonzentration bei Aufnahme des Patienten können nun erstmalig erweitert betrachtet werden, indem tägliche Erhebungen der Laktatkonzentration über 7 Tage hinweg erfolgten. Die intermittierende Bestimmung der Konzentration ist ein ausreichend belegtes Mittel zur Überwachung kritisch kranker Patienten, wie Bakker et al. in ihrem Review schließen (127). Aktuelle Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Laktatkonzentration und dem Auftreten einer AKI (112) und empfehlen die Anwendung eines prognostischen Modells zur Vorhersage der AKI (123). Zhang et al. konnten in ihrer Studie, welche 117 Patienten nach herzchirurgischen Operationen untersuchten, für mehrere Messungen anhand einer fraktionierten Polynomregression zum einen die Erhöhung des Laktatspiegels als unabhängigen Risikofaktor, zum anderen die initiale Laktaterhöhung als mögliches prognostisches Modell zur Vorhersage des Auftretens einer AKI beweisen. Das Modell zeigte bei guter Diskrimination mit einer area under ROC von 0,84 einen geeigneten „Cutoff"-Wert von 4,4 mmol/l (39,64 mg/dl) (Sens.: 41,2%; Spez.: 87%)(123). Jedoch wurde dieser Wert nie klinisch etabliert und aktuelle „Cutoff"-Werte liegen bei 2 mmol/l (18 mg/dl). Keine dieser Studien erhob Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen wie in der vorliegenden Arbeit. Unsere Ergebnisse zeigen erstmalig eine signifikante Assoziation zwischen dem einmaligen Auftreten einer Laktatkonzentration >18 mg/dl (2 mmol/l) innerhalb von sieben Tagen nach der Operation und einem erhöhten Vorkommen der AKI im Stadium 2 oder 3. Außerdem war ein signifikant häufigeres Erreichen von mindestens einem sekundären Endpunkt dieser Studie bei einmaligen Laktatkonzentrationen >18 mg/dl (2 mmol/l) feststellbar. Für den Kliniker bedeutet dieses zentrale Ergebnis unserer Studie, dass einerseits die Laktatkonzentration bereits bei Aufnahme des Patienten ein wichtiger prognostischer Marker hinsichtlich der Entwicklung und der zu erwartenden Schwere einer AKI ist und andererseits auch der sieben-tägige postoperative Verlauf für das Risiko einer AKI von hoher Relevanz ist und sowohl die intraoperative als auch die postoperative Entwicklung einer erhöhten Laktatkonzentration vermieden werden muss.

Die Niere ist wesentlich beteiligt an der Aufrechterhaltung der Homöostase des Säure-Basen-Haushalts (128). Der Entwicklung einer Azidose können sowohl metabolische als auch respiratorische Ursachen zugeordnet werden und sie gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI (129). Die metabolische Azidose ist assoziiert mit erhöhter Mortalität und einer Verlängerung der Behandlungsdauer von Intensivpatienten und kann den renalen Blutfluss reduzieren (129–132). Allerdings existieren kaum Untersuchungen, welche das Auftreten einer AKI und den postoperativen Verlauf des pH-Wertes genauer untersuchen. Unsere Studie liefert an über den Zeitraum von 7 Tagen hinweg ermittelten pH-Werten signifikante Ergebnisse. So konnte eine hohe Korrelation von niedrigeren pH-Werten und höheren Stadien einer aufgetretenen AKI gezeigt werden. Der pH-Wert von Patienten ohne AKI unterschied sich von denen mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 um bis zu 0,1. Die durchgeführten Analysen ergaben signifikante Unterschiede der ermittelten pH-Werte auch zwischen den verschiedenen Schweregraden der AKI. Diese Ergebnisse sind von hoher Bedeutung, da wir zeigen können, dass eine Azidose nicht nur wie bisher etabliert eine Folge der AKI und der Reduktion der Nierenfunktion ist, sondern die Abweichung des pH-Wertes vor dem Auftreten einer AKI besteht und die Höhe der Abweichung Rückschlüsse auf den zu erwartenden Schweregrad zulässt. Außerdem gehört die klinische Erfassung des pH-Wertes von Intensivpatienten im Rahmen der Blutgasanalyse zu den Standardmethoden der Überwachung und ist somit ein leicht verfügbarer Parameter.

Die Versorgung der Niere mit Sauerstoff ist neben einer ausreichenden Perfusion abhängig von der Verfügbarkeit von Hämoglobin (36). Eine präoperative Anämie ist wie unter 5.2.1 gezeigt ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI. Postoperativ ist eine Anämie unter anderem im Rahmen einer relevanten Nachblutung zu erwarten. Eine Blutung war allerdings in unserer Studie nicht signifikant häufiger mit dem Auftreten einer AKI assoziiert. Es konnte aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit von mindestens einer Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats und dem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen postoperativ gezeigt werden. Nach herzchirurgischen Eingriffen ist dieser Zusammenhang gut untersucht (133,134) und so zeigt eine aktuelle Studie aus Dänemark, welche 1.960 Patienten nach herzchirurgischen Operationen einschloss eine klare Assoziation zwischen der Transfusion und dem Auftreten einer AKI (135). Unsere Ergebnisse können dies nun auch für ein viszeral- und gefäßchirurgisches Kollektiv beweisen. Die Frage auf welche Weise Erythrozytenkonzentrate die Niere schädigen ist nicht vollständig

verstanden. Nach der Transfusion können aber Mediatoren, welche unter anderem durch die Lagerung der Blutprodukte entstehen, einen pro-inflammatorischen Status auslösen, die Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinflussen und oxidativen Stress verstärken und so zur Entstehung einer AKI beitragen (134).

Die Perfusion der Niere wiederum ist entscheidend abhängig von einem ausreichenden Perfusionsdruck und das Auftreten einer intraoperativen Hypotonie gilt als wichtiger Risikofaktor für eine postoperative AKI (36,106). Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind auch mit einer Hypotonie eines kritisch kranken Patienten im Zeitraum nach der Operation vergleichbar. Jedoch eignet sich der Mittelwert des MAP über 24 Stunden hinweg kaum zur Darstellung labiler oder wechselhafter Kreislaufverhältnisse bzw. zur Annahme einer stabilen Organperfusion, sodass insbesondere auf das Unterschreiten von Grenzwerten, wie in der vorliegenden Arbeit bei 50 mmHg angenommen, eingegangen werden sollte. In unserer Studie wurde der mittlere arterielle Druck (MAP) falls möglich invasiv und kontinuierlich oder nicht-invasiv in kurzen Abständen erhoben und das Unterschreiten der Grenzwerte ab 1 Minute Dauer (nach Ausschluss von Artefakten) registriert. Es liegen Arbeiten vor, welche die Auswirkungen einer Hypotonie auf das Risiko des Auftretens einer AKI untersuchten und so zeigten Lehmann et al. in ihrer Studie mit über 25.000 Intensivpatienten, dass jede weitere Stunde mit Blutdruckwerten des MAP <50 mmHg das Risiko für die Entwicklung einer AKI um 22% erhöht (136). Es liegen Untersuchungen zu kurzen intraoperativen hypotonen Ereignissen und der Entwicklung einer postoperativen AKI vor, jedoch hat bis jetzt keine Studie die Auswirkungen von kurzen hypotonen Episoden in der frühen postoperativen Phase näher untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen schon für den ersten postoperativen Tag, dass Werte < 50 mmHg bei 31,6% und Werte < 65 mmHg bei 94,7% der Patienten auftraten, die im Verlauf eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten. In der Gegengruppe war dies nur bei 17,4% bzw. 71,2% der Fall. Betrachtet man nun den gesamten postoperativen Zeitraum von sieben Tagen, so konnte für das einmalige Auftreten einer Hypotonie mit Werten <50 mmHg ein hoch signifikanter Zusammenhang mit der häufigeren Entwicklung einer AKI im Stadium 2 oder 3 gezeigt werden. Dabei waren in der Endpunktgruppe 65% aller Patienten und in der Gegengruppe lediglich 25,56% der Intensivpatienten von derartigen Hypotonien betroffen. Zusammengefasst liefert unsere Arbeit Hinweise dafür, dass bereits sehr kurze Episoden einer Hypoperfusion der Nieren mit Werten des MAP <50 mmHg im frühen postoperativen Verlauf mit moderater und schwerer AKI assoziiert sind. Für die Praxis bedeutet es nun zukünftige

elektronische Systeme zu etablieren, die solche Blutdruckabfälle vorhersagen und damit vermeiden können.

Durch Anwendung von bestimmten Pharmaka, wie bspw. Sedativa, im Rahmen einer Sepsis oder durch eine systemische Inflammationsreaktion nach großen Operationen besteht eine hyperdynamische Zirkulation bei erhöhtem kardialen Auswurf und eine Dilatation der großen Gefäße, welche zu intra- bzw. postoperativen arteriellen Hypotonien führt (137) und bereits nach kurzer Zeit zur Entwicklung einer AKI beiträgt (36,136). Die Applikation von vasoaktiven Substanzen wie bspw. Noradrenalin wirkt diesem Effekt durch Vasokonstriktion wirkungsvoll entgegen und stellt eine geeignete Maßnahme dar, die Makrozirkulation und damit einen ausreichenden mittleren arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten und die Perfusion der Organe zu sichern (138–140). Allerdings führt die Vasokonstriktion in bestimmten Organen wie Niere oder Herz insbesondere bei höheren Dosen oder bei Hypovolämie zu einer kritischen Reduktion der Mikrozirkulation (141–143) und damit zu einer anaeroben Situation und Parenchymschädigung. Lankadeva et al. zeigten in ihrer experimentellen Studie, dass es bei hyperdynamischer Sepsis und AKI trotz eines insgesamt erhöhten renalen Blutflusses zu einer schnellen und selektiven Reduktion der medullären Gewebeperfusion der Niere und zur Hypoxie des Gewebes kommt. Die Wiederherstellung eines ausreichenden mittleren arteriellen Blutdrucks durch Applikation von Noradrenalin verschlimmerte die medulläre Hypoperfusion und Hypoxie signifikant (144). In unserer Studie war bei 95% aller Patienten, die in der folgenden Woche eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten, bereits bei Aufnahme eine Applikation von vasoaktiven Substanzen notwendig. In der Gruppe ohne AKI im Stadium 2 oder 3 waren nur 58,6 % betroffen. Es kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung von Vasopressoren bei Aufnahme der Patienten und dem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 gezeigt werden und bestätigt damit die Ergebnisse bisheriger Arbeiten (11,91). Allerdings geht unsere Arbeit darüber hinaus und wir ermittelten erstmals über einen Zeitraum von 7 Tagen hinweg die notwendige Dosis Noradrenalin pro Stunde bis zum Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3. Anhand eines logistischen Regressionsmodells kann gezeigt werden, dass eine Dosissteigerung innerhalb von sieben postoperativen Tagen um 0,1 mg/h das Risiko eine AKI im Stadium 2 oder 3 zu entwickeln um 52% signifikant erhöhte. Zusammengefasst bedeuten unsere Ergebnisse, dass die Applikation von Katecholaminen insbesondere in höheren Dosen und bei längerer Dauer der Anwendung zur AKI führen können und andererseits die Schwere der AKI und damit das Ausmaß des Funktionsausfalls erhöhen können. Davon abgesehen ist die Anwendung von Katecholaminen in der Praxis bei kritisch

kranken Patienten häufig unvermeidbar und die KDIGO-Leitlinie empfiehlt im Falle eines Schockes mit Vasomotorenkollaps die therapeutische Anwendung von Vasopressoren in Kombination mit einer Flüssigkeitsgabe bei AKI (1), allerdings sollten die oben genannten Folgen nicht unbeachtet bleiben.

Das verabreichte Flüssigkeitsvolumen pro Tag unterschied sich über eine Woche hinweg nicht signifikant zwischen Patienten mit einer AKI im Stadium 2 bzw. 3 und den Patienten ohne einer AKI in diesen Stadien. Betrachtet man die Flüssigkeitsausfuhr, so war bei Patienten, die keine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten, eine signifikant höhere Ausscheidung pro Tag zu erfassen als bei Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3. Das ausgeschiedene Flüssigkeitsvolumen war mit einer mittleren Differenz von 1107 ml pro Tag im Durchschnitt über sieben Tage signifikant höher als bei Patienten, die den primären Endpunkt erreichten. Dies sollte im Kontext der Definition einer AKI betrachtet werden. Dass jene Patientengruppe alleine per definitionem eine höhere Flüssigkeitsausscheidung aufweist und somit nicht in die Endpunktgruppe eingeht, erscheint logisch. Nichtsdestotrotz wird in einigen Studien die AKI alleine über die Veränderung der Kreatininkonzentration erhoben, da eine kontinuierliche Überwachung der Flüssigkeitsbilanz häufig nur im intensivstationären Versorgungsbereich unter erhöhtem Aufwand möglich ist.
In Zusammenschau der Ein- und Ausfuhrvolumina der gesamten Woche wurde eine kumulative Bilanz bis zum Erreichen des primären Endpunktes gebildet. Unter den Patienten, bei denen eine negative Bilanz festgestellt wurde, erreichten lediglich 2,2% (n=1) den primären Endpunkt. Dies war signifikant seltener als unter den Patienten mit einer positiven kumulativen Bilanz, von denen 26,7% (n=16) eine AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach der Operation entwickelten. Somit wiesen über eine Woche betrachtet 80% aller Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 eine positive Flüssigkeitsbilanz auf. Flüssigkeitsüberladung kann durch übermäßige Flüssigkeitsgabe bedingt sein, durch Oligurie verursacht werden oder aus der Kombination aus beidem entstehen. Die Differenzierung ist wichtig, da eine Flüssigkeitsüberladung verursacht durch übermäßige Flüssigkeitsgabe beeinflussbar ist und die Oligurie ohne Durchführung eines Nierenersatzverfahrens eher schwierig zu beeinflussen bleibt (145). Mit der Frage, ob die AKI eine Folge oder den Grund für eine Volumenüberladung darstellt beschäftigten sich Ostermann und Kollegen und unterstrichen, dass Flüssigkeitsüberladung und AKI klar mit einem reduzierten Outcome assoziiert sind, jedoch diese Frage schwierig zu beantworten bleibt, da bessere diagnostische Möglichkeiten notwendig sind, den intravasalen Volumenstatus zu bestimmen. Sie fordern bis zur deren

Verfügbarkeit eine personalisierte Flüssigkeitstherapie, die durch dynamische Tests (z.B.:“Passiver Leg Raising-Test“) geführt und durch die kumulative Flüssigkeitsbilanz kombiniert mit täglichem Wiegen überprüft werden sollte (146). Ein Review von Labib et al., die verschiedene Studien zum Thema Volumenmanagement des kritisch kranken Patienten mit AKI heranzogen, zeigt klar die zentrale Rolle der Volumenüberladung als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer AKI aber auch als eine Konsequenz der AKI. So hatte ein Überangebot an Flüssigkeitsvolumen sowohl negative Auswirkungen auf multiple Organsysteme als auch eine erhöhte Mortalität zur Folge. Die Autoren empfehlen die Gewährleistung eines ausreichenden intravasalen Volumens bei Vermeidung einer Volumenüberladung (147).

Für die Anwendung von Diuretika bei AKI existieren zahlreiche Mythen, denen jedoch häufig keine evidenzbasierte Medizin zugrunde liegt (148). In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung von Diuretika und dem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach dem Eingriff gezeigt werden. Die einmalige oder auch die mehrmalige Anwendung von Diuretika in den folgenden sieben Tagen nach der Operation ergab einen signifikanten Zusammenhang mit dem Erreichen des primären Endpunktes, also dem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3. Dies gilt zusätzlich für die angewandte Dosishöhe innerhalb von 24 Stunden. So wurde bei Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 eine signifikant höhere Dosis an Diuretika pro 24 Stunden über 7 Tage postoperativ hinweg festgestellt, als bei Patienten ohne AKI. Die Anwendung von Diuretika im Rahmen einer AKI ist nach wie vor Gegenstand aktueller Diskussionen und bestehende Studien zeigen oft kontroverse Ergebnisse. Nisula et al. stellten fest, dass bei Intensivpatienten mit AKI präoperativ signifikant häufiger Diuretika eingesetzt wurden als bei Patienten ohne AKI. Im postoperativen Verlauf benötigten die AKI-Patienten jedoch seltener Diuretika als Patienten ohne AKI. Dies steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen und lässt verschiedene Fragen laut werden. Dass präoperativ angewandte Diuretika ein Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. eine erhöhte Vulnerabilität der Niere darstellen und damit sicherlich Teil der Pathogenese einer AKI sind erscheint logisch. Levi und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die Auswirkungen von Furosemid auf die Entwicklung einer AKI an 132 Intensivpatienten. Als Risikofaktor konnten sie die Anwendung von Diuretika nur bei Patienten im septischen Schock eindeutig belegen (149). Ob von der Applikation im Verlauf der AKI ein Nutzen ausgeht untersuchten Patschan et al. in einem aktuellen Review. Es konnte kein Vorteil einer Gabe von Schleifendiuretika in der Therapie der AKI gezeigt werden. In

bestimmten Situationen allerdings kann, solange die Euvolämie des Patienten aufrechterhalten wurde, mit einem positiven Effekt bezüglich der Prävention einer AKI gerechnet werden (150). In einer Metaanalyse, die 62 Studien einschloss, konnten Bagshaw et al. weder eine Reduktion der Mortalität noch eine verbesserte Erholung der Nierenfunktion durch die Anwendung von Diuretika feststellen. Jedoch schlossen nur zwei Studien dieser Metaanalyse kritisch kranke Patienten ein (151). Ausschließlich kritisch kranke Patienten schlossen Zhao und seine Kollegen in ihre Studie ein und untersuchten die Wirkung von Furosemid auf das Outcome der Patienten mit AKI in der MIMIC III-Datenbank. Sie fanden heraus, dass die Verabreichung von Furosemid mit einem besseren Kurzzeitüberleben verbunden war, insbesondere bei einer AKI in den Stadien 2-3 (152). Wobei Gao et al. die Analysen von Zhao et al. mithilfe einer deutlich größeren und multizentrisch erhobenen Datenbank reproduzierten, jedoch keine generelle Reduktion der Mortalität von AKI-Patienten nachweisen konnten (153). Es sollte beachtet werden, dass eine vermeintliche Schutzwirkung von Diuretika durch die Reduktion von Elektrolytabnormalitäten bedingt sein kann (153). Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Empfehlungen der KDIGO-Leitlinie 2012, welche den Verzicht auf eine Anwendung von Diuretika zur Prävention und zur Therapie der AKI empfiehlt, falls sie nicht zur Behandlung einer Überwässerung notwendig sind (1).

Abgesehen von Diuretika untersuchte die vorliegende Studie auch die Auswirkungen von nephrotoxischen Arzneimitteln auf die Entwicklung einer AKI. Diese Medikamente gelten als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer AKI (74,154,155). Es konnte zwar in unserer Studie knapp kein signifikanter Zusammenhang, jedoch eine deutliche Tendenz mit häufigerem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 nach einmaliger oder auch mehrmaliger Applikation solcher Medikamente gezeigt werden. So wurden nephrotoxische Arzneimittel in der Endpunktgruppe häufiger verabreicht und es konnte bei 40 % der Patienten am ersten postoperativen Tag und bei 50% am siebten Tag eine Applikation von nephrotoxischen Arzneimitteln evaluiert werden. In der Gegengruppe waren lediglich 23,3% am ersten bzw. 15,4% am siebten postoperativen Tag betroffen. Die Angaben zur Anzahl der Fälle einer durch nephrotoxische Arzneimittel bedingter AKI schwanken in der Literatur stark. Insbesondere abhängig davon, ob einzelne Arzneimittel betrachtet werden oder eine Gruppe von als nephrotoxisch geltenden Medikamenten. 1983 beschrieben Hou et al. in ihrer Studie mit mehr als 2000 Patienten rund 7% der Fälle bedingt durch Aminoglykoside (156). Eine aktuelle multizentrische Studie von 2020, die mehr als 280.000 Patienten einschloss, stellte unter Berücksichtigung der gültigen KDIGO Klassifikation rund 1.960 Fälle einer AKI fest. Davon

waren 735 (37,5 %) bedingt durch Medikamente (157). Diese hohe Zahl betont erneut die Bedeutung der nephrotoxischen Arzneimittel in der Genese der AKI.

Die gegenseitige Beeinflussung der Niere und der Lunge gilt als anerkannte Determinante in der Entwicklung einer AKI (119). Van den Akker et al. geben in ihrer Metaanalyse eine Odds Ratio (OR) von 3,16 (95% CI 2.32 - 4.28, p <0,05) für das Risiko der Entwicklung einer AKI bei mechanischer Ventilation an. Außerdem waren keine Unterschiede bezüglich verschiedener Tidalvolumina und PEEP-Werte feststellbar. Die Autoren bestätigen die mechanische Ventilation als einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer AKI (68). In der vorliegenden Studie wurde die Indikation zur mechanischen Ventilation innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Eingriff bei 45,0 % (n=9; von 20) der Patienten, die eine AKI 2 oder 3 in diesem Zeitraum entwickelten, gestellt. In der Gruppe ohne einer AKI in diesen Stadien war eine Beatmung bei nur 18,0 % (n= 24; von 133) und damit deutlich seltener erforderlich. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der mechanischen Beatmung und dem Erreichen des primären Endpunktes festgestellt werden. Die Daten der „FINNAKI Studie“ ergaben bei rund 75% der AKI-Patienten die Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation und im Vergleich zu Patienten ohne AKI bei rund 66% (11) und damit weit höhere Zahlen als in der vorliegenden Arbeit. Die „AKI-EPI Studie“ zeigte hier mit 33% der AKI-Patienten die beatmungspflichtig waren besser vergleichbare Werte (2). Hinsichtlich der Beatmungsdauer kann die vorliegende Untersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen feststellen. AKI-Patienten wurden mit durchschnittlich 82,6 Stunden deutlich länger beatmet als diejenigen ohne einer AKI im Stadium 2 oder 3 mit durchschnittlich 31,6 Stunden. Auf das wesentliche reduziert bedeuten die Ergebnisse unserer Studie, dass die AKI im Stadium 2 oder 3 mit häufigerer Notwendigkeit und längerer Dauer der mechanischen Beatmung assoziiert war. Es lässt sich spekulieren, dass die AKI einen negativen Effekt auf die Entwöhnung von der Beatmung bewirkt. Eine erhöhte positive Flüssigkeitsbilanz und ein dadurch reduzierter Gasaustausch könnten, wie bereits früher diskutiert, eine mögliche Erklärung darstellen. Mit dieser Frage beschäftigten sich auch Vieira et al. welche die Entwöhnung von der mechanischen Ventilation näher betrachteten. Die Ergebnisse waren für AKI-Patienten bei einer Beatmungsdauer von im Median 10 Tagen gegenüber 7 Tagen bei Patienten ohne AKI waren ebenfalls deutlich länger (158).

5.5 Outcome und sekundäre Endpunkte

Um das Outcome der Patienten nach einer AKI im Stadium 2 oder 3 zu evaluieren, werden im folgenden klassische Parameter, aber auch wichtige sekundäre Endpunkte, die den Gesundheitszustand der Intensivpatienten beschreiben, näher betrachtet. Nach Ausschluss der versterbenden Patienten ergibt die vorliegende Studie eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 26,5 Tagen im Krankenhaus und 9,5 Tagen auf der Intensivstation für Patienten, die eine AKI im Stadium 2 oder 3 erlitten. Damit wurden sie durchschnittlich 10,1 Tage länger in der Klinik und 5,5 Tage länger auf der Intensivstation behandelt als Patienten ohne einer AKI in diesem Stadium. Allerdings kann ein signifikanter Unterschied der Behandlungsdauer nur für den intensivstationären Aufenthalt sicher belegt werden. Obwohl ausreichend untersucht, ist dieser Zusammenhang dennoch wichtig. Göcze et al. stellten in ihrer Studie an der Universitätsklinik Regensburg eine Krankenhausaufenthaltsdauer der AKI Patienten von 23,8 Tagen und damit 13,4 Tage länger als bei Patienten ohne AKI fest (25). Diese Daten stimmen gut mit unseren Ergebnissen von 26,5 Tagen Aufenthalt und 10,1 Tagen längerer Behandlung überein. Die von Göcze et al. ermittelten Mehrkosten pro Patient mit einer AKI in Zusammenhang mit einer längeren Aufenthaltsdauer beliefen sich auf bis zu 29.500 € und stellen hiermit die enorme sozioökonomische Problematik der AKI in der Vordergrund (25).
Betrachtet man nun die Sterberate der Patienten mit einer AKI wird die klinische Relevanz dieser Erkrankung erneut klar. Während der Behandlung in der Klink belief sich die Sterberate innerhalb der Studienpopulation für Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 auf 35%. Hingegen war sie für Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten mit 3% deutlich niedriger. Dieser enorme Unterschied zwischen den Gruppen muss im Kontext betrachtet werden, da die Endpunktgruppe ausschließlich Patienten mit AKI im Stadium 2 oder 3 einschloss und sich in der Gegengruppe auch Patienten mit AKI im Stadium 1 fanden. Betrachtet man ausschließlich Patienten mit einer AKI im Stadium 1, so lag deren Sterblichkeit im Krankenhaus bei 6,25%. Unter den AKI-Patienten aller Stadien war hingegen eine Sterblichkeit von 17,31% zu beziffern. Falls keine AKI auftrat belief sich die Sterblichkeit im Krankenhaus auf lediglich 1,98 %. In der vorliegenden Studie ist das postoperative Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen statistisch signifikant assoziiert mit einer erhöhten Mortalität sowohl im Krankenhaus als auch darüber hinaus betrachtet. Dies sind sicher keine neuen Erkenntnisse, denn ausreichend beschrieben ist diese erhöhte Sterblichkeit in zahlreichen Arbeiten. Susantitaphong et al. gehen in ihrer bereits erwähnten Metaanalyse

von einer gebündelten Mortalität bei Erwachsenen mit AKI von 23,0% und Zunahme der Mortalität bei höheren Schweregraden aus (6). Auch Zeng et al. konnten in ihrer Studie eine erhöhte Gesamtmortalität im Krankenhaus je nach Schweregrad der AKI von 13,4% im AKI-Stadium 2 und 35,4% im AKI-Stadium 3 finden (8). In Studien, die nur Intensivpatienten einschlossen, lag die AKI-Gesamtmortalität im Krankenhaus bei 25,6% laut der „FINNAKI Studie“ (11) und nach Piccinni et al. bei 28,8% für Patienten mit einer AKI (26). Ohne einer AKI hingegen lag die Gesamtmortalität in diesen Studien zwischen 10,2% (11) und 8,1% (26). Diese Ergebnisse decken sich gut mit denen der vorliegenden Arbeit, welche wie bereits erwähnt eine Mortalität aller AKI-Patienten (inkl. Stadium 1,2 u. 3) von 17,31% zeigte, auch wenn die Sterblichkeitsrate der Patienten ohne einer AKI in unserer Studie mit nur 1,98% deutlich geringer war. Die vorliegende Arbeit konnte darüber hinaus darlegen, dass Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 eine mediane Überlebenszeit von nur 37 Tagen nach der Operation aufwiesen und in der Gruppe der Patienten ohne einer solchen AKI diese aufgrund der zu geringen Sterbefälle nicht einmal bestimmt werden konnte. Der kumulierte Anteil an Überlebenden am 28. Tag nach dem Eingriff betrug hier geschätzt mehr als 87%. Die Ergebnisse unserer Studie machen deutlich, dass AKI-Patienten nicht nur häufiger, sondern signifikant früher versterben als Patienten ohne einer AKI in den Stadien 2 oder 3.

Betrachtet man nun die ermittelten sekundären Endpunkte dieser Studie, können einerseits Ursachen der erhöhten Sterblichkeitsrate vermutet andererseits die drastischen Folgen der AKI betont werden. Der am häufigsten erreichte sekundäre Endpunkt war bei Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 eine kardiale Dysfunktion, definiert nach den o.g. Kriterien. 70% der Patienten waren davon betroffen und damit signifikant häufiger als Patienten der Vergleichsgruppe, von denen lediglich 16,5 % eine solche kardiale Dysfunktion erlitten. Die Zusammenhänge zwischen einer renalen und kardialen Dysfunktion sind in dieser Arbeit bereits erläutert, die Folgen durch die Betrachtung des mittleren arteriellen Druckes und des Bedarfs an Vasopressoren sowie Inotropika belegt, jedoch lohnt sich der Vergleich mit bisherigen Arbeiten. Das Auftreten des akuten reno-kardialen Syndroms (Typ 3), als Auswirkungen einer AKI auf die kardiale Funktion und die Entwicklung einer sekundären Dysfunktion des Herzens sind bisher in Studien wenig untersucht. Vorrausetzung ist die klinische Entwicklung einer AKI als primäres Ereignis im zeitlichen Sinne, gefolgt von einer kardialen Dysfunktion (z.B.: hyperkaliämische Arrhythmien, Flüssigkeitsüberladung bedingt durch Anurie oder die Reduktion der myokardialen Kontraktilität durch unbehandelte Urämie) (77,117). Allerdings fällt der direkte Vergleich mit der Literatur schwer, da insbesondere die

Aufklärung der zeitlichen Abfolge von der Entwicklung einer AKI und dem kardialen Event häufig unzureichend erscheint (159). Anhand der erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit könnte in weiteren Analysen diese zeitliche Diskrimination exakt wiedergegeben werden.
Für das Auftreten einer AKI im zeitlichen Verlauf nach einer kardialen Dysfunktion (Bspw. nach myokardialem Infarkt oder akuter Herzinsuffizienz) liegen hingegen ausreichend Daten vor und beschreiben die Reduktion der Nierenfunktion in Folge dessen bei 27% (Anstieg Serumkreatinin >0,3 mg/dl) bis zu 40% (Anstieg Serumkreatinin >1 mg/dl) der Patienten (160,161).

Die Wechselwirkungen zwischen Lunge und Niere sind ein weiterer wichtiger Baustein im Verständnis des Syndroms der AKI. Die Folgen einer AKI auf das respiratorische System sind anhand der Erhebung verschiedener Beatmungsparameter dieser Studie bereits beschrieben. Eine respiratorische Dysfunktion, definiert als Notwendigkeit einer nichtinvasiven oder invasiven mechanischen Ventilation bei eingeschränktem Oxygenierungsindex (siehe 3.5) war bei 35% der AKI-Patienten im Stadium 2 oder 3 zu ermitteln. In der Gruppe ohne einer AKI in diesen Stadien trat eine respiratorische Dysfunktion bei nur 9,8 % und damit signifikant seltener auf. Bei kritisch kranken Patienten sind die Schädigung und Dysfunktion der Lunge und Niere häufig und signifikant assoziiert mit erhöhter Morbidität und Mortalität (162). Insbesondere das Verständnis und die Berücksichtigung der Interaktionen zwischen Niere und Lunge erscheinen im Rahmen einer Therapie zur Reduktion der erhöhten Mortalität von AKI-Patienten enorm wichtig (163). Joannidis et al. stellten 2018 im Rahmen der 21. Consensus Konferenz der ADQI (Acute Disease Quality Initiative) klar, dass weitere Untersuchungen dieser Interaktionen zwischen Lunge und Niere unbedingt notwendig sind. Einerseits weisen Patienten mit einer AKI eine erhöhte Empfindlichkeit für das Auftreten von pulmonalen Komplikationen und einer respiratorischen Dysfunktion auf, andererseits sind Patienten mit ARDS stark gefährdet eine AKI zu entwickeln und dies sogar noch früher, wenn sie mechanisch beatmet werden. Die pathophysiologischen Mechanismen der respiratorischen Dysfunktion folgend auf eine AKI umfassen einerseits „inflammatorische Komponenten“ wie erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Mediatoren, andererseits „nicht-inflammatorische Komponenten“ wie bspw. Flüssigkeitsüberladung (164). Konkret handelt es sich dabei um eine durch reduzierte Clearance und erhöhte Produktion gesteigerte Spiegel von Zytokinen (TNF, IL-6 und IL-8) (118) und möglicherweise um reduzierte Expression von pulmonalen Wasserkanälen (Aquaporin 5) und dessen Beitrag zur Lungenschädigung (165). Patienten mit reduzierter kardialer Funktion können zudem ein pulmonales Ödem entwickeln welches durch ein

kapilläres Leck in Verbindung mit der systemischen Inflammation bei AKI bedingt ist und durch Flüssigkeitsüberladung verschlimmert wird (166). Im Falle eines ARDS tragen entzündliche und immunvermittelte Effekte als auch die Auswirkungen eines beeinträchtigten Gasaustausches und hämodynamische Störungen zum Risiko einer AKI bei. Dabei handelt es sich um hämodynamische Effekte, wie einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck bei konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz und venöser Stauung (167), Störungen des Säure-Basen-Haushalts, wie dem erhöhten Sauerstoffbedarf des proximalen Tubulussystems bei respiratorischer Azidose (168) und Störungen des Gasaustausches mit konsekutiver Reduktion des renalen Blutflusses und der Diurese (169). All diese Effekte einer akuten pulmonalen Erkrankung in Kombination mit den Folgen einer Überdruckbeatmung auf die Nierenfunktion sind die wichtigsten Komponenten dieser Organinteraktion (164) und heben die Relevanz erneut hervor, zeigten jedoch auch innovative Ansatzpunkte für zukünftige Interventionen und Studien auf.

Neben den bereits diskutieren Auswirkungen der renalen Funktion auf das kardiale und respiratorische System wurde in der vorliegenden Studie auch die hepatische Funktion näher betrachtet. 50% aller Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 erlitten eine Dysfunktion der Leber. Dies war signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe, in der nur 9,1% der Intensivpatienten betroffen waren. Eine aktuelle Arbeit, die unter Anwendung der KDIGO Kriterien 57 Patienten untersuchte, welche ein akutes Leberversagen entwickelten, stellt bei 66,7% der Patienten eine AKI fest (170). Tujios und Kollegen erhoben sogar bei 70% aller Patienten mit akutem Leberversagen eine AKI. Allerding unter Anwendung abweichender Diagnosekriterien einer AKI nach AKIN (80). Diese Studien betrachten allerdings Patienten mit einem akutem Leberversagen und evaluieren das Auftreten einer AKI und sind somit nicht zwangsläufig direkt vergleichbar. Dass auch das Auftreten einer AKI und die daraus resultierenden metabolischen Folgen die Funktion der Leber beeinträchtigen kann wurde durch zahlreiche experimentelle Studien nahegelegt, jedoch fehlen bisher Arbeiten, die die klinischen Auswirkungen eines möglichen „renohepatischen – crosstalk“ näher betrachten (171).

Die Sepsis, als einer der bedeutendsten Risikofaktoren einer AKI (33), trat in der vorliegenden Studie bei 50% aller Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 auf. Signifikant seltener war dies mit nur 3% der Fälle in der Vergleichsgruppe der Fall. Bagshaw et al. untersuchten an 1700 AKI-Patienten den Einfluss einer Sepsis und erhoben nahezu identische Werte. Es konnte bei rund 47,5% der Patienten eine Sepsis als Ursache der AKI festgestellt werden (172). Die

„FINNAKI-Studie“ ermittelte die schwere Sepsis bei 35% aller Intensivpatienten innerhalb von 5 Tagen nach der Aufnahme. Diese Daten bestätigen unsere Ergebnisse und heben die Relevanz der Sepsis in der Ursachenfindung einer AKI hervor. Die AKI ist aber ebenso ein wichtiger Prädiktor der Mortalität bei chirurgischer Sepsis. So kam White et al. zu dem Schluss, dass wiederum konkordant zu unseren Ergebnissen bei 59% der Patienten mit Sepsis im Verlauf eine AKI festzustellen war, außerdem die Mortalität der Sepsis-Patienten mit der Schwere der AKI anstieg und die AKI unabhängig ihres Schweregrades mit einer Odds Ratio von 10,59 ein starker Prädiktor der Krankenhausmortalität darstellt (79). Die AKI ist eine schwere Komplikation im Rahmen einer Sepsis und ihre Kombination verantwortlich für die hohe Sterblichkeitsrate von AKI- und Sepsis-Patienten.

Die Auswirkungen der eingeschränkten Nierenfunktion bei AKI auf die neurologische Funktion sind vielfältig, aber häufig noch nicht vollständig geklärt. Die Symptome sind variabel und reichen von Störungen der Aufmerksamkeit und erhöhter Irritabilität bis hin zu Krampfanfällen oder reduziertem mentalem Status (173). Inwieweit die Reduktion der Nierenfunktion bei noch wenig verstandenen pathophysiologischen Vorgängen verantwortlich ist für die Einschränkung des neurologischen Status ist wenig untersucht. Zwar existieren Studien, welche die Auswirkungen einer AKI auf das neurologische Outcome bei Patienten nach einem Herzstillstand untersuchen und deutlich zeigen, dass die AKI ein wichtiger Risikofaktor des reduzierten neurologischen Outcomes ist (174), jedoch fehlen bisher Untersuchungen an einem viszeral- und gefäßchirurgischen Kollektiv. In unserer Studie war bei 30% aller Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 eine neurologische Dysfunktion eruierbar. Definiert als eine Reduktion des GCS < 14 Punkten oder das Auftreten eines Delirs oder zerebrovaskulären Insults war eine neurologische Dysfunktion damit signifikant häufiger unter den AKI-Patienten feststellbar, als in der Vergleichsgruppe, in der lediglich 9% der Patienten betroffen waren. Eine Einschränkung der neurologischen Funktion trägt damit auch zur Verschlechterung des Outcomes von AKI-Patienten bei und sollte hinsichtlich der Rehabilitation im Behandlungskonzept berücksichtigt werden.

Die Einschränkung der Nierenfunktion, sowohl akut als auch chronisch, ist ein bekannter Faktor, der die Wundheilung über verschiedene Mechanismen negativ beeinflussen kann. Damit steigt auch das Infektionsrisiko für postoperative Wunden an (175,176). Eine Infektion im Operationsgebiet war jedoch in keiner der beiden Gruppen häufiger eruierbar und mit

lediglich 5 Fällen insgesamt selten. Auch bezüglich einer postoperativen Nachblutung konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

Bereits vielfach untersucht und diskutiert ist die Initiation und die Auswirkung der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie auf das Outcome des Patienten mit AKI (59–63). Hoste et al. ermittelten in der „AKI-EPI Studie“ für den Studienzeitraum von einer Woche bei 23,5% der AKI-Patienten die Notwendigkeit einer RRT (2), wobei die Gesamtzahl der AKI Patienten auch das Stadium 1 einschloss und damit die Zahl niedriger erscheint, als bei ausschließlicher Betrachtung der Stadien 2 und 3. Nisula et al. fanden in der „FINNAKI Studie“ bei 46,1% der Patienten mit AKI im Stadium 2 oder 3 die Notwendigkeit einer RRT. Diese Daten sind mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Es ist bei 40% aller Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3 die Notwendigkeit zur Durchführung einer Nierenersatztherapie zu berichten. Sicherlich übereinstimmend mit aktuellen Studienergebnissen kann von einer erhöhten Mortalität im Falle der Notwendigkeit einer RRT ausgegangen werden. Hoste et al. beschreiben einen Anteil der Patienten, die eine RRT benötigten von 39,2% an allen verstorbenen Patienten (2). Liborio et al. berichten mit 32% der RRT-Patienten gegenüber 10,4% der Patienten ohne RRT von einer deutlich erhöhten Krankenhausmortalität (27). Unserer Ergebnisse gehen über diese Daten hinaus und zeigen eine signifikant erhöhte Mortalität von 75% bei Initiation einer RRT (6 von 8 Patienten mit RRT verstarben) und damit einen Anteil an den in der Klink verstorbenen Patienten von 54,5% (6 Patienten mit RRT verstarben, insgesamt 11 Todesfälle in der Klinik). Diese hohe Anzahl an versterbenden Patienten trägt damit entscheidend zur hohen Mortalität der AKI bei.

Zusammenfassend kann bei Betrachtung von 31 verschiedenen sekundären Endpunkten eine signifikante Korrelation zwischen einer höheren Anzahl an erreichten sekundären Endpunkten und einem höheren Stadium der entwickelten AKI berichtet werden. Eine Erhebung von sekundären Endpunkten in diesem Umfang und Zeitraum und damit die genauere Evaluation des Outcomes bei Intensivpatienten mit AKI im Stadium 2 oder 3 ist bisher in Deutschland nicht in dieser Weise beschrieben und stellt eine wichtige Neuerung dieser Studie dar.

5.6 Erholung der Nierenfunktion

Die Erholung der Nierenfunktion nach einer AKI und die daraus resultierenden klinischen Auswirkungen stehen inzwischen immer häufiger im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Fokus. Die verfügbare Literatur umfasst einerseits die Fragestellung einer Erholung im Kontext

eines Nierenersatzverfahrens und dessen Konsequenzen (177) sowie die Entwicklung einer „Chronic Kidney Disease“ (CKD) oder einer „End-Stage Kidney Disease“ (ESKD) und die mögliche Abhängigkeit von Nierenersatzverfahren (28–30). Aufgrund der bisher limitierten präventiven Maßnahmen und dem Fehlen von spezifischen therapeutischen Verfahren zur Behandlung einer AKI stellt insbesondere die vollständige Erholung der Nierenfunktion nach einer AKI in Zukunft ein wichtiges Ziel dar (102). Leider fehlt bisher eine einheitliche Definition der Erholung der Nierenfunktion nach AKI (103). Dementsprechend existieren verschiedene Möglichkeiten die Erholung zu evaluieren. Häufig wird dies anhand der Variation der Serumkreatininkonzentration und ihrer Rückkehr zur Ausgangskonzentration erhoben. Zu beachten gilt es aber, dass ein Bezug auf die Kreatininkonzentration gewisse Risiken birgt. Einerseits wird möglicherweise das Ausmaß der Erholung bei Patienten überschätzt, deren Kreatininkonzentration vor Erkrankung unbekannt war (178), andererseits ist das Ausmaß wiederum entscheidend abhängig von der Definition und der Stringenz der angewandten Kriterien bzw. Serumkreatinin-Grenzwerte, wie Schetz et al. in ihrem Review schließen (179). So ist die Kreatininkonzentration zunächst ein funktioneller Marker der Nierenfunktion und lässt nicht automatisch auf das Ausmaß des zellulären Schadens der Niere schließen (102). Erst wenn mehr als 50% der Nephrone geschädigt sind, steigt die Konzentration merklich an (101). Zusätzlich beeinflusst die Reduktion der Kreatininproduktion bei Intensivpatienten eine auf diesen Werten beruhende Definition der Erholung (180,181). So sinkt insbesondere mit der Länge des Krankenhausaufenthaltes die Muskelmasse der Patienten (103) wodurch die Rate an Erholungen überschätzt wird (181). Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, sodass die Erholungsrate der Nierenfunktion, definiert basierend auf der Kreatininkonzentration, fehlerbehaftet sein kann (104).

Der “Consensus Report” der “Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup” definierte 2017 einen Rahmen für die Erholung der Nierenfunktion nach AKI mit einer zeitlichen Komponente. So wurde als „Acute Kidney Disease (AKD)“ analog zu den Definitionskriterien der AKI ein zeitlicher Aspekt von mehr als 7 Tagen nach dem schädigenden Event und als CKD die gültige Definition nach mehr als 90 Tagen angenommen. Als eine Erholung wurde ebenfalls die Einstellung und Freiheit von einer RRT über mehr als 14 Tage vorgeschlagen (182). Zunehmend wird so die Erholung der Nierenfunktion nach AKI als reine Abwesenheit der AKI-definierenden KDIGO Kriterien 2012 evaluiert (183). In der vorliegenden Studie wurde dies einerseits anhand der Serumkreatininveränderung, andererseits auch anhand der stündlichen Urinportionen im Verlauf erhoben. Definiert wurde die „komplette Erholung“ nach AKI im Stadium 2 oder 3 als vollständiges Fehlen der KDIGO Kriterien, die

„partielle Erholung“ als Reduktion des Stadiums in ein niedrigeres Stadium oder die erfolgreiche Entwöhnung von einer RRT ohne deren erneute Notwendigkeit (Details siehe 4.2.9) innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage.
Kellum et al. untersuchten in ihrer Studie mit mehr als 45.000 kritisch kranken Patienten, von denen 16.968 eine AKI im Stadium 2 oder 3 entwickelten, dass eine komplette Erholung bei 58,8% der Patienten feststellbar war. Jedoch erholten sich 26,5% der Patienten nie nachhaltig von einer AKI. Die Auswirkungen auf die Mortalität sind in der Studie von Kellum et al. besonders hervorzuheben. So waren nach einem Jahr mehr als 60% der Patienten ohne Erholung der Nierenfunktion verstorben und damit doppelt so viele Patienten wie unter denen mit einer Erholung. Außerdem war eine frühe Erholung, d.h. innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der AKI, assoziiert mit der kürzesten ICU – und Krankenhausverweildauer und mit der besten Prognose (1-Jahresüberleben: 90,2%) (184). Betrachtet man die ersten sieben Tage in der Studie von Kellum et al. so war die nachhaltige Erholung bei 26,6 % nachweisbar und zeigt damit interessanter Weise nahezu identische Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit (184). Eine totale Erholung war innerhalb von sieben Tagen postoperativ in der vorliegenden Studie bei 25% der Fälle einer AKI im Stadium 2 oder 3 nachweisbar. Eine partielle Erholung hingegen konnte bei 55% der AKI-Patienten festgestellt werden. Darunter befanden sich 6 Patienten ausschließlich mit einer partiellen Erholung und 5 Patienten, die nach partieller auch eine totale Erholung aufwiesen.

Nun stellt sich die Frage, wie sich die Erholung der Nierenfunktion auf das Outcome der Intensivpatienten auswirkt. Betrachtet man nur Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebten, so konnte eine um 14,27 Tage signifikant längere Behandlungsdauer im Krankenhaus bei den Patienten festgestellt werden, die nach einer AKI nur eine partielle oder überhaupt keine Erholung aufwiesen, im Vergleich zu den Patienten ohne einer AKI in diesen Stadien. Hieraus lässt sich schließen, dass sowohl das Auftreten einer AKI für sich betrachtet wie unter 5.5 bereits diskutiert, die Aufenthaltsdauer signifikant um 10,1 Tage verlängert und zusätzlich bei fehlender oder nur partieller Erholung eine Verlängerung um mehr als 14 Tage Behandlungsdauer festzustellen ist. Im Gegensatz dazu unterschied sich die Aufenthaltsdauer der Patienten mit einer totalen Erholung der Nierenfunktion nicht signifikant um nur 3,44 Tage von den Patienten ohne einer AKI. Dieses wichtige Ergebnis bedeutet konkret, dass Patienten mit einer AKI im Stadium 2 oder 3, die sich innerhalb von sieben Tagen postoperativ vollständig von der AKI erholten, nicht länger im Krankenhaus behandelt wurden, als wenn nie eine AKI im Stadium 2 oder 3 aufgetreten wäre.

Dieses Ergebnis stellt einen der zentralen Punkte dieser Studie dar und ist klinisch von hoher Relevanz. Eine Suche in der verfügbaren Literatur lässt bisher ein erhebliches Defizit hinsichtlich vergleichbarer Daten erkennen. Lediglich die bereits erwähnte Studie von Kellum et al. kann einen Vergleich zulassen. Die Kollegen beschreiben eine Krankenhausverweildauer von 12 Tagen im Median bei Patienten mit früher Erholung der Nierenfunktion, 17 Tagen bei Patienten mit später nachhaltiger Erholung und 23 Tagen bei Patienten ohne Erholung der Nierenfunktion (184). Das bedeutet, in der Studie der Kollegen profitieren die Patienten mit Erholung der Nierenfunktion durch eine kürzere Behandlungsdauer. Die Ergebnisse unserer Studie hingegen gehen darüber hinaus und zeigen, dass nach vollständiger Erholung der Nierenfunktion überhaupt kein Unterschied der Behandlungsdauer zu Patienten ohne einer AKI mehr feststellbar ist.

Betrachtet man die Behandlungsdauer auf der Intensivstation, so lassen sich auch hier beträchtliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion feststellen. Die Analyse ergab eine um 8,42 Tage signifikant längere Behandlungsdauer der Patienten, deren Nierenfunktion sich nur partiell oder überhaupt nicht erholte, gegenüber den Patienten ohne einer AKI in diesen Stadien. Vergleicht man nun die Patienten mit nur partieller oder ohne Erholung mit den AKI-Patienten, die eine vollständige Erholung zeigten, so wurden erstere um 7,7 Tage länger auf der Intensivstation behandelt als jene mit vollständiger Erholung. Analog zur Krankenhausaufenthaltsdauer war kein signifikanter Unterschied der Behandlungsdauer auf der Intensivstation zwischen Patienten, ohne einer AKI und Patienten mit totaler Erholung der Nierenfunktion festzustellen.
Daraus lässt sich konkret ableiten, dass Patienten ohne oder mit nur partieller Erholung der Nierenfunktion signifikant länger behandelt werden als Patienten ohne einer AKI. Wenn aber eine vollständige Erholung der Nierenfunktion auftritt, auch wenn ein hohes Stadium der AKI vorgelegen hatte, so kann eine signifikant längere intensivstationäre und eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer vermieden werden und kein Unterschied zu Patienten ohne einer AKI mehr festgestellt werden. Dies ist auch im Hinblick auf den Kostenaspekt der Behandlung zu betrachten. Bisher liegen keine vergleichbaren Daten bei chirurgischen Patienten zu den genannten Ergebnissen vor und es kann noch keine Einordnung erfolgen. Jedoch ist definitiv klar, dass alleine die Tatsache einer vergleichbaren Behandlungsdauer, trotz eines schweren initialen Ereignisses einer AKI und der folgenden vollständigen Erholung, Aufschluss geben sollte, dass neben der Prävention der AKI die Erholung und alle Maßnahmen zu deren Unterstützung essentiell wichtig sind. Diese Maßnahmen sollten erstens schon die

frühe Detektion einer erhöhten Anfälligkeit der Niere für eine AKI bzw. AKD anhand einer Erfassung der renalen funktionellen Reserve (beispielsweise durch verschiedene Stresstests), die aktuell hautsächlich in der Forschung eingesetzt werden, umfassen und die Möglichkeit bieten die Niere durch eine Anpassung von renal ausgeschiedenen Medikamenten und Wiederherstellung der Homöostase durch entsprechendes Flüssigkeitsmanagement vor einer weiteren Schädigung zu bewahren (102). Zweitens sollte eine AKI möglichst früh erkannt und sofern möglich kausal behandelt werden und drittens sollte eine weitere Reduktion der Nierenfunktion verhindert und die Erholung unterstützt werden (1,102,182). Die Unterstützung bezieht sowohl die Vermeidung von arterieller Hypotension und potenziell nephrotoxischer Arzneimittel und die Reduktion von Komplikationen im Rahmen der angewandten Techniken bzw. Maßnahmen ein (177,185), als auch die mögliche Anwendung einer RRT (186).

Das Auftreten einer AKI ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Die verfügbaren Daten zeigen Mortalitätsraten von 13% bis hin zu 35% im Vergleich zu 2,2% bis 10,2% ohne AKI (6,8,11,26). Die vorliegende Arbeit ergab eine Sterblichkeit der Patienten im Krankenhaus von 17,31% über alle AKI Stadien hinweg und von 35% bei Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3.

Die Erholung der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen postoperativ nimmt einen statistisch signifikanten Einfluss auf die erhöhte Mortalität dieser Patienten. So konnte bei einer partiellen Erholung eine Sterblichkeitsrate von 9,1% festgestellt werden. Vergleicht man dies mit den Patienten, bei denen keine AKI im Stadium 2 oder 3 mehr bestand oder nie aufgetreten war, welche eine Sterblichkeitsrate von 4,5% aufwiesen, ist die Sterblichkeit zwar noch doppelt so hoch, jedoch signifikant niedriger, als bei den Patienten ohne Erholung der Nierenfunktion, deren Sterblichkeitsrate auf 66,7% zu beziffern war. Es lässt sich folgern, dass bei totaler Erholung der Nierenfunktion eine signifikant niedrigere Sterblichkeitsrate zu erwarten ist und zudem die partielle Erholung einen erheblichen Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne einer Erholung der Nierenfunktion bietet. Die bereits erwähnte Arbeit von Kellum et al. erhob für Patienten mit Erholung der Nierenfunktion die beste Prognose mit einem 1-Jahresüberleben von 90,2% und für diejenigen ohne Erholung die geringste Rate von 40% (184). Eine Studie aus North Carolina zeigte bereits 2010, dass eine frühe Erholung der Nierenfunktion nach einer postoperativen AKI die Mortalität signifikant reduziert. Wobei hier die Erholung anhand der Veränderung der Serumkreatininwerte erhoben wurde und je 10% Veränderung einer negative Assoziation zur Langzeitmortalität mit einer Hazard Ratio von 0,82 eruiert wurde (187). Im Rahmen einer Sepsis, die bei 239 Patienten einer prospektiven Observationsstudie auftrat, war

eine AKI in 62% der Fälle feststellbar. Eine frühe Erholung innerhalb von 48 Stunden war bei einem Drittel der AKI-Patienten zu erheben, wobei 57% der Patienten keine Erholung der Nierenfunktion bei Entlassung zeigten. Die 30-Tage-Mortalität lag mit 24% für Patienten mit persistierender AKI signifikant höher als für Patienten mit früher Erholung der Nierenfunktion von 5% und solchen ohne AKI von 1%. Unter Patienten, deren Nierenfunktion bis zum Zeitpunkt der Entlassung keine Erholung aufwies war die höchste 30-Tage-Mortalität von 40% festzustellen (188). Zusammenfassend erscheint klar, dass die frühe Erholung der Nierenfunktion in Zusammenhang mit der hohen Mortalität der postoperativen AKI und deren Reduktion einen wichtigen Vorteil für diese Patienten bietet und sowohl den klinischen Fokus als auch das therapeutische Vorgehen dahingehend verändern sollte, die Erholung der Nierenfunktion nach einer AKI in den Mittelpunkt zu stellen.

5.7 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive Erhebung von Patientendaten in einem monozentrischen Ansatz eines Kollektives von Intensivpatienten. Somit ist eine Generalisierbarkeit und Übertragung der Ergebnisse auf andere Patienten nicht sicher möglich. Allerding gehen wir davon aus, dass es sich aufgrund der Einschlusskriterien um eine repräsentative Kohorte von Patienten nach großen viszeral- und gefäßchirurgischen Eingriffen handelt und ein breites Spektrum an operativen Eingriffen abgebildet wird, sodass wiederum die Vergleichbarkeit im Rahmen der operativen Intensivmedizin gesteigert wird. Die Erfassung von Risikofaktoren und prä- sowie postoperativen Parametern zur Evaluation der Umstände einer AKI zeigt klare statistisch signifikante Zusammenhänge, belegt aber nicht die Kausalität. Richtigerweise kann aber durch die umfassende Erhebung zahlreicher Einzelfaktoren und deren temporäre Entwicklung ein Hinweis auf die zugrundeliegende Kausalität ermöglicht werden.
Eine weitere Limitation dieser Studie ist die Reduktion der verfügbaren Daten für Patienten, welche vor Ablauf der sieben postoperativen Tage aus der Klinik entlassen wurden. Zudem ist der Anteil an Patienten mit langem intensivstationärem Aufenthalt geringer als an Patienten, die nach wenigen Tagen verlegt wurden. Letztlich priorisierte unsere Studie die Abbildung der ersten sieben postoperativen Tage, da einerseits die Definition der AKI diesen Zeitraum umfasst, andererseits aktuelle Studien nahelegen, dass nach mehr als sieben Tagen die Vorerkrankungen und Patientencharakteristiken das Outcome und die Komplikationen stärker beeinflussen, als die Erkrankung oder Operation selbst (189). So konnte durch Ermittlung aller

verfügbaren Daten, auch nach Verlegung aus dem intensivstationären Versorgungsbereich, dieser Zeitraum detailliert abgebildet werden.
Ein weiterer limitierender Punkt ist die Darstellung der zeitlichen Komponente und deren Zusammenhänge. Es wurden für jeden einzelnen Tag die entsprechenden Parameter separat erhoben, welche dem Ergebnisteil zu entnehmen sind. Jedoch war für die weiterführenden Analysen in manchen Fällen eine Zusammenfassung der Parameter und Endpunkte über den Zeitraum der ersten sieben Tage hinweg bis zum Erreichen des primären Endpunktes notwendig. Folglich ist die genaue zeitliche Diskriminierung vor dem Erreichen des primären Endpunktes nur bei explizierter Fragestellung hinsichtlich einer Anzahl von Tagen vor oder nach gesuchtem Ereignis möglich und die Datenmenge reduziert sich durch die gesonderte Betrachtung vor bzw. nach Erreichen des primären Endpunktes. Letztlich könnte durch weitere Analysen der vorliegenden Daten, welche die zeitliche Komponente besser abbilden, diese Diskrimination verbessert werden. Der Umgang mit Daten von Patienten, die während des Aufenthaltes verstarben, spielt ebenfalls als möglicher Störfaktor der zeitlichen Aspekte der Fragestellung eine wichtige Rolle. So wurden bestimmte Analysen, wie bspw. die Frage nach Auswirkung der renalen Erholung auf die Aufenthaltsdauer zusätzlich unter Ausschluss dieser Patienten betrachtet, um eine Verzerrung zu vermeiden.

5.8 Ausblick - Klinische und wissenschaftliche Konsequenzen

Die Ergebnisse unserer Studie sind gut mit anderen Arbeiten vergleichbar und liefern in vielen Bereichen neue Erkenntnisse, welche mögliche Stellschrauben der postoperativen AKI aufzeigen, modifizierbare Parameter detailliert betrachten und innovative Ansätze für zukünftige Interventionen bieten. Die AKI im Stadium 2 oder 3 ist häufig und sie ist mit erhöhter Mortalität assoziiert und stellt damit einen zentralen klinischen Aspekt in der Versorgung von kritisch kranken Patienten dar. Schon am zweiten postoperativen Tag ist mit dem Auftreten der AKI im Stadium 2 oder 3 zu rechnen. Auch das Stadium 1 einer AKI, welches bei 35% der Patienten einen Progress hin zu höheren Stadien zeigte, ist mit negativen Konsequenzen assoziiert, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß als bei höheren Stadien. Zudem tritt die AKI im Stadium 1 im postoperativen Verlauf schon früh auf, sodass eine Prävention schwierig ist und diese schon prä- und intraoperativ erfolgen müsste, weshalb der Fokus unserer Arbeit den höheren Stadien galt. Allerdings sollte das Stadium 1 früh erkannt werden um einen weiteren Progress durch die bereits erwähnten Maßnahmen (102) zu

vermeiden. Um frühzeitig das Risiko einer AKI abschätzen zu können eignen sich im klinischen Alltag auch Parameter, die in der Behandlung der Patienten bereits etabliert sind. So konnte unsere Arbeit erstmals eine hochsignifikante Assoziation für ein Patientenkollektiv nach großen abdominal- und gefäßchirurgischen Eingriffen zwischen der Höhe des postoperativen SAPS II Scores und dem erreichten Schweregrad der AKI zeigen. Auch der SOFA Score eignet sich nicht nur zur Einschätzung von Organdysfunktionen, sondern auch zur Risikostratifizierung und bietet neues Potential die Wechselwirkungen und das Zusammenspiel zwischen Niere, Lunge und Herz-Kreislauf-System weiter in den Fokus zu rücken. Eine automatische Früherkennung der AKI sowie die entsprechende Warnung in einer elektronischen Patientenakte abhängig von der Zunahme der Kreatininkonzentration im Serum und der Abnahme der Diurese wird in Zukunft eine wichtige Rolle einnehmen und bietet einen innovativen Ansatzpunkt für geplante Interventionen. Der Prozess einer solchen Implementierung und die Feststellung der Effizienz dieser Systeme sind mögliche zukünftige Aufgaben (88,89).

Unsere Arbeit liefert Hinweise dafür, dass bereits sehr kurze Episoden einer Hypotonie mit Werten des MAP <50 mmHg im frühen postoperativen Verlauf mit moderater und schwerer AKI assoziiert sind. Für intraoperative Hypotonien untersuchte eine aktuelle Studie aus den Niederlanden den Effekt der Anwendung eines elektronischen Frühwarnsystems in Kombination mit künstlicher Intelligenz bzw. maschinellem Lernen einer Software und einem diagnostischen sowie therapeutischen Leitfaden gegenüber der bisherigen Standardversorgung und konnte signifikante Vorteile eines solchen Systems hinsichtlich der Reduktion von Schwere und Dauer intraoperativer hypotoner Phasen zeigen (190). Eine Übertragung auf die postoperative intensivmedizinische Versorgung ist künftig vorstellbar und kann einen Wechsel in der Gestaltung des Monitorings zu kontinuierlichen Verfahren mit Vorhersage kritischer Ereignisse vor deren Auftreten möglich machen.

Die Laktatkonzentration ist durch Blutgasanalysen, welche eine Standarddiagnostik im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung darstellt, ein schnell und leicht verfügbarer Parameter für welchen unsere Studie erstmals die Zusammenhänge zwischen den postoperativen Spiegeln im Serum und dem Auftreten einer AKI beweisen konnte und dem Kliniker ein Instrument zur Abschätzung des Risikos einer postoperativen AKI an die Hand gibt. Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen pH-Wert und AKI existieren kaum und umso bedeutender sind deshalb die Erkenntnisse unserer Arbeit. Die signifikante Korrelation zwischen niedrigeren pH-Werten und nachfolgend höheren Stadien der AKI bietet in der Praxis die Möglichkeit sowohl metabolische als auch respiratorische Komponenten in die

Risikoerfassung der AKI miteinzubeziehen. Eine frühzeitige Gabe von Bikarbonat in niedriger Dosierung wäre bei diesen Patienten eine denkbare Interventionsmöglichkeit für zukünftige Studien. Auch hier ist künftig eine Veränderung des Monitorings hin zu kontinuierlicher in-situ „Echtzeit-Überwachung“ von Parametern wie pH-Wert oder Laktatkonzentration und die Kombination mit einer elektronischen Erkennungs- und Warnsoftware denkbar, denn vergleicht man die Fortschritte bezüglich des „kontinuierlichen Gewebsglukose Monitorings“ durch spezielle Sensoren in der Haut so sind technische Hürden bereits überwunden und es scheinen die Vorteile dieser Systeme deutlich zu überwiegen (191).

In Zukunft werden, nach vielversprechenden Ergebnissen, Biomarker zur Abschätzung des Risikos und zur Früherkennung einer AKI eine wichtige Rolle einnehmen. Kashani et al. evaluierten die Biomarker „Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7)” und „Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2)“ in einer multizentrischen Studie im Urin der Patienten und konnten anhand von Sensitivitätsanalysen die Überlegenheit zu bisherigen Biomarkern zum prädiktiven Einsatz bei AKI darlegen (192). Ein Kombinierter Einsatz von Biomarken mit sogenannten „AKI-Care Bundles“ und die Etablierung einer organisierten Nachbetreuung von Betroffenen könnte in Zukunft eine wichtige Komponente in der Versorgung darstellen. Das Konzept von sog. „AKI-Care Bundles“ umfasst die Bestimmung von wenigen, evidenzbasierten Handlungsempfehlungen die relativ unabhängig voneinander einsetzbar sind, multi-disziplinär erarbeitet werden und individuell auf die Lokalisation und das Patientengut angepasst sind (193). Die Interdisziplinarität wäre bspw. durch frühen Einbezug eines Facharztes für Nephrologie in die Behandlung der postoperativen AKI zu realisieren. Kolhe et al. veröffentlichten Daten, nach welchen die Anwendung von „AKI-Care Bundles“, die unter anderem eine Liste an diagnostischer Hilfestellung und konkreten Handlungsanweisungen enthielten, zu einer Reduktion der Krankenhausmortalität und einer Minderung des Progresses hin zu höheren AKI Stadien führten (194). Meersch et al. konnten in ihrer multizentrischen „PrevAKI“ Studie, welche die Anwendung des „KDIGO Bundles“ in Kombination mit einer Evaluation von Hochrisikopatienten durch die Messung der bereits erwähnten Biomarker „IGFBP-7“ und „TIMP-2“ einbezog, eine signifikante Reduktion der AKI Grad 2 und 3 nachweisen (195,196).

Die vorliegende Arbeit dient auch als Grundlage für eine Qualitätsinitiative am Universitätsklinikum Regensburg, welche den Einsatz von elektronischen Warnhinweisen, Biomarkern und „AKI-Care Bundles“ im Patientenkollektiv derselben Intensivstation unter Einbezug der gleichen Ein- und Ausschlusskriterien im nahtlosen Anschluss an die Datenerhebung dieser Arbeit weiter untersuchen wird.

Eine Erholung der Nierenfunktion nach AKI im Stadium 2 oder 3 ist in unserer Studie in 25% der Fälle nachweisbar und bedingt eine vergleichbare Behandlungsdauer der Patienten im Krankenhaus und auf der Intensivstation, wie bei Intensivpatienten ohne einer AKI. Außerdem kann nach Erholung der Nierenfunktion von einer vergleichbaren Krankenhaussterblichkeit beider Patientengruppen ausgegangen werden und zeigt damit einen erheblichen Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne Erholung der Nierenfunktion. Letztlich zeigt unsere Studie, dass eine Erholung nach AKI möglich ist und enorme Vorteile für die Betroffenen bietet.

Hinsichtlich der hohen Mortalität der Patienten bei Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren ist die Standardisierung der Durchführung einer RRT bei AKI essenziell. Xiao et al. verglichen bei über 2000 Patienten die Relevanz einer früheren gegenüber einer späteren Anwendung einer RRT bezüglich des Outcomes und Erholung der Nierenfunktion. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede für das Kurz- oder Langzeitüberleben, Abhängigkeit von Nierenersatzverfahren, renaler Erholung und Krankenhaus- sowie ICU-Aufenthaltsdauer festgestellt werden (186). Auch der optimale Grad der Intensität einer RRT, sowie der geeignetste Zeitpunkt zum Start des Verfahrens ist nicht sicher bekannt (197,198). Klinisch ist dies jedoch wichtig, um in Zukunft Entscheidungen für oder gegen eine solche Therapie sicherer und interdisziplinär stellen zu können und lässt Raum für weitere Untersuchungen offen.

6 Zusammenfassung

Das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (Acute Kidney Injury) nach operativen Eingriffen stellt mit einer Inzidenz von rund 40% einen häufigen und bei einer Mortalität von bis zu 50% auch kritischen Aspekt in der Versorgung von Intensivpatienten dar. Die KDIGO Klassifikation definiert die AKI als plötzliche Reduktion der Nierenfunktion und teilt diese in drei Schweregrade ein. In der vorliegenden Studie „The **D**evelopment of **A**cute **K**ideny **I**njury after **Ma**jor **S**urgical Procedures: DAKIMAS“ wurden Risikofaktoren, prä- und postoperative Parameter im Verlauf der Erkrankung, sowie die Erholung der Nierenfunktion nach einer AKI näher untersucht. Dafür wurden aus 324 Patienten der Intensivstation 90 über den Behandlungszeitraum vom 01.10.2018 bis 31.03.2019 am Universitätsklinikum Regensburg 153 Patienten in die Studie eingeschlossen und retrospektiv deren Aufenthalt evaluiert. Den primären Endpunkt der Arbeit stellt das Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 innerhalb von sieben Tagen nach einem operativen Eingriff dar und war bei 13,1% der Patienten festzustellen und zudem verbunden mit signifikant erhöhter Mortalität. So verstarben 35% dieser Patienten im Krankenhaus verglichen mit nur 3% in der Kontrollgruppe. Bei 40% der Patienten mit AKI im Stadium 2 oder 3 war im Verlauf die Initiation eines Nierenersatzverfahrens notwendig. Ein Progress des Stadium 1 zu höheren Stadien war bei 35% der als Stadium 1 klassifizierten Patienten zu beziffern.

Präoperativ erhöhten eine pathologische Kreatininkonzentration und GFR-Reduktion das Risiko für eine AKI signifikant. Postoperativ und über den Zeitraum von sieben Tagen hinweg, war bei einer Laktatkonzentration über 18mg/dl (äquivalent zu 2 mmol/l) und einem um 0,1 reduzierten pH-Wert sowohl ein erhöhtes Risiko für eine AKI zu eruieren, als auch mit der Schwere der Laktaterhöhung ein höheres Stadium der AKI korreliert. Das postoperative Auftreten von hämodynamischer Instabilität, gekennzeichnet durch den Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes unter 50 mmHg oder der Notwendigkeit von vasopressiver Medikation, zeigte eine signifikante Assoziation zur AKI in den Stadien 2 oder 3. Jede Dosissteigerung der Vasopressoren pro 0,1 mg/h erhöhte das Risiko einer AKI um 52%.

Die Kontrolle des Flüssigkeitshaushalts und das damit verbundene Volumenmanagement sind zentrale Punkte in der Versorgung von Intensivpatienten. Die Gewährleistung eines ausreichenden intravasalen Volumens bei Vermeidung einer Volumenüberladung ist ein wichtiges Ziel im Management der AKI. Die verabreichten Flüssigkeitsvolumina waren in beiden Gruppen vergleichbar, allerdings zeigten AKI-Patienten signifikant häufiger eine positive kumulative Bilanz, welche durch eine signifikant geringere Flüssigkeitsausscheidung

erklärbar war und zudem einen möglichen Grund für den im Vergleich signifikant höheren Diuretikabedarf liefert. Die Applikation von Diuretika wird jedoch nur zur Behandlung einer Überwässerung und nicht zur Prävention oder Therapie einer AKI empfohlen. Eine Steigerung der Diurese bei AKI-Patienten kann und sollte nicht durch Applikation von Diuretika erreicht werden.

Das Outcome der Intensivpatienten wird durch eine AKI wesentlich beeinflusst und wurde durch die Erhebung von sekundären Endpunkten untersucht. Der am häufigsten erreichte Endpunkt war die kardiovaskuläre Dysfunktion bei 70% aller AKI-Patienten und damit deutlich häufiger als in der Vergleichsgruppe mit lediglich 16,5%. Sowohl eine Dysfunktion der Leber als auch eine Sepsis traten bei der Hälfte aller AKI-Patienten auf und waren damit ebenfalls häufiger als in der Vergleichsgruppe mit 9,1% bzw. 3% festzustellen. Auch die respiratorische und neurologische Dysfunktion war signifikant mit dem Auftreten einer AKI assoziiert. Die Beatmungsdauer lag bei AKI-Patienten mit durchschnittlich 82,6 Stunden deutlich über der Vergleichsgruppe. Die Behandlungsdauer auf der Intensivstation war mit dem Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 signifikant verlängert gegenüber Patienten ohne einer AKI in diesen Stadien.

Die Mortalität der AKI-Patienten stieg auf bis zu 75% bei Notwendigkeit der Initiation eines Nierenersatzverfahrens in unserer Studie. Umso wichtiger sind die Auswirkungen einer Erholung der Nierenfunktion auf das Outcome der Intensivpatienten, welche bisher in deutlich geringerem Umfang untersucht sind. Eine totale Erholung der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen postoperativ war in 25% der Fälle nachweisbar. Eine partielle Erholung, definiert als Reduktion des Schweregrades oder als zunächst erfolgreiche Entwöhnung von Nierenersatzverfahren, war bei 55% der Patienten, die den primären Endpunkt erreicht hatten, feststellbar. Die Auswirkungen einer frühen Erholung der Nierenfunktion beeinflussten insbesondere die Aufenthaltsdauer und Mortalität dieser Patienten. Auch bei initial hohem Stadium einer AKI war im Falle einer totalen Erholung der Nierenfunktion weder eine signifikant längere intensivstationäre Behandlung noch eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zu Patienten, welche keine AKI erlitten hatten, nachweisbar. Die hohe Mortalität von 35% reduzierte sich bei nur partieller Erholung der Nierenfunktion auf 9,1% und bei totaler Erholung auf 4,5% und war damit deutlich niedriger als unter ausbleibender Verbesserung der Nierenfunktion mit einer Mortalität von 66,7%. Diese Reduktion bietet einen wichtigen Vorteil und sollte den klinischen Fokus und das therapeutische Vorgehen dahingehend verändern, die Erholung der Nierenfunktion nach einer AKI mehr in den Vordergrund zu stellen.

7 Anhang Tabellen

7.1 Basisparameter des Gesamtkollektives

Tabelle 7 - Statistische Kennwerte kategorialer patientenspezifischer Parameter des Gesamtkollektives (n= 153)

Variable	n	Häufigkeit (%)
Geschlecht		
weiblich	46	30,1
männlich	107	69,9
ASA-Klassifikation		
1	6	4,0
2	46	30,5
3	88	58,3
4	11	7,3
5	0	0
Komorbidität		
Maligne Erkrankung	108	70,6
Arterielle Hypertonie	76	49,7
Nierenschädliche Vormedikation	30	19,6
Koronare Herzkrankheit	27	17,6
Periphere Gefäßerkrankung	25	16,3
Nikotinabusus	24	15,7
Diabetes Mellitus	21	13,7
Chronische Niereninsuffizienz/ GFR < 60 ml/min	19	12,4
Herzinsuffizienz	17	11,1
Aortenaneurysma	16	10,5
Leberinsuffizienz	8	5,2
COPD	7	4,6
Alkoholabusus	5	3,3

(ASA: American Society of Anesthesiologists, ASA Physical Status Classification System, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, %: Auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl)

Tabelle 8 - Statistische Kennwerte metrischer patientenspezifischer Parameter des Gesamtkollektives (n= 153)

Variable	Mittelwert	Min;Max	Standardabweichung
Alter (Jahre)	63,61	25;92	-
Präoperative Laborparameter			
Albumin (g/dl)	34,38	21,3;47,3	5,67
Hämoglobin (g/dl)	12,77	6,9;17,3	2,07
Kreatinin (mg/dl)	0,90	0,44;2,25	0,31
GFR (ml/min)	84,66	26;132	21,45

(Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, NT-proBNP: Fragment des Prohormons Brain Natriuretic Peptide)

Tabelle 9 - Statistische Kennwerte metrischer patientenspezifischer Parameter des weiblichen Gesamtkollektives (n=46 bzw. n=44)

Variable	Mittelwert	Min;Max	Standardabweichung
Gewicht (Kg)	68,42	40,00;96,00	14,42
BMI (Kg/m^2)	25,48	17;36	4,70

(Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert, Kg: Kilogramm, m: Meter, BMI: Body-Mass-Index)

Tabelle 10 - Statistische Kennwerte metrischer patientenspezifischer Parameter des männlichen Gesamtkollektives (n= 107 bzw. n=104)

Variable	Mittelwert	Min;Max	Standardabweichung
Gewicht (Kg)	86,17	48,00;226,00	20,58
BMI (Kg/m^2)	27,15	17;63	5,72

(Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert, Kg: Kilogramm, m: Meter, BMI: Body-Mass-Index)

Tabelle 11 - Statistische Kennwerte metrischer operationsspezifischer Parameter des Gesamtkollektives

Variable	Mittelwert	Min;Max	Standardabweichung
Operationsdauer 1			
Anästhesie Beginn - Naht (Minuten)	397,31	240;746	116,25
Operationsdauer 2			
Schnitt – Naht (Minuten)	312,07	131;662	112,03

(Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert)

Tabelle 12 - Statistische Kennwerte metrischer operationsspezifischer Parameter des Gesamtkollektives getrennt nach Elektiveingriff (n= 139) und Notfalleingriff (n=14)

Variable	Mittelwert	Min;Max	Standardabweichung
Elektiveingriff			
Anästhesie Beginn - Naht (Minuten)	317,79	245;556	86,59
Schnitt – Naht (Minuten)	237,29	131;386	72,13
Notfalleingriff			
Anästhesie Beginn - Naht (Minuten)	405,32	240;746	116,07
Schnitt – Naht (Minuten)	319,60	149;662	112,74

(Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert)

Abbildung 23 zu Tabelle 12 siehe 8.1

Tabelle 13 - Statistische Kennwerte kategorialer operationsspezifischer Parameter des Gesamtkollektives (n= 153)

Variable	n	Häufigkeit (%)
Dinglichkeit des Eingriffs		
Elektiveingriff	139	90,8
Notfalleingriff	14	9,2
Eingriffsart		
Leber/Gallenblase	54	35,3
Colorektal	26	17,0
Pankreas	22	14,4
Aorta	16	10,5
Andere Gefäße	11	7,2
Multiviszerale Resektion ohne HIPEC	8	5,2
Oberer GI-Trakt	6	3,9
Multiviszerale Resektion mit HIPEC	5	3,3
Transplantation	4	2,6
Dünndarm	1	0,7

(%: Auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, HIPEC: Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie)

Abbildung 24 zu Tabelle 13 siehe 8.2

Tabelle 14 - Statistische Kennwerte kategorialer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich (n= 152 bzw. n= 153)

Variable	n	Häufigkeit (%)
Mechanische Ventilation nötig	28	18,4
Anwendung von Vasopressoren	97	63,4

Tabelle 15 - SOFA Score bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich

Aufnahme	Häufigkeit (%), [n]				
SOFA-Score	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	84,2 [128]	4,6 [7]	10,5 [16]	0,7 [1]	0,0 [0]
Nervensystem	86,2 [131]	11,2 [17]	2,0 [3]	0,0 [0]	0,7 [1]
Kardiovaskuläres System	7,9 [12]	26,3 [40]	0,0 [0]	31,6 [48]	34,2 [52]
Leber	71,7 [109]	13,2 [20]	13,8 [21]	0,7 [1]	0,7 [1]
Gerinnung	71,1 [108]	20,4 [31]	4,6 [7]	1,3 [2]	2,6 [4]
Niere	80,9 [123]	17,1 [26]	2,0 [3]	0,0 [0]	0,0 [0]

(%: Auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score mit Grad der Organdysfunktion 0-4)

Tabelle 16 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich

Variable	Mittelwert	Min;Max	Standardabweichung
Blutgasanalyse			
pH-Wert	7,34	7,06;7,46	0,06
Laktat (mg/dl)	17,54	5;95	13,83
Glukose (mg/dl)	140,34	72;474	44,09
Horovitz-Index (mmHg)	304	182;474	91
SAPS II	31,01	4;65	10,58
Postoperative Laborparameter			
Albumin (g/dl)	23,964	12,7;39,8	5,58
Hämoglobin (g/dl)	11,157	7,0;16,7	1,85
Kreatinin (mg/dl)	0,9673	0,50;3,08	0,37
GFR (ml/min)	80,64	22;130	22,38
SOFA-Score	4,13	0;12	2,34

(Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate)

Abbildungen zu der Tabelle 16 siehe 8.3 (Abbildungen 25-33)

Tabelle 17 - Statistische Kennwerte kategorialer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 1 bis 4 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich

Variable	n^1	$\%^1$	n^2	$\%^2$	n^3	$\%^3$	n^4	$\%^4$
Mittlerer arterieller Blutdruck								
< 50 mmHg	29	19,2	17	16,0	16	23,5	7	14,3
<65 mmHg	112	74,2	67	63,2	40	58,8	26	53,1
65-80 mmHg	144	95,4	98	93,3	59	89,4	41	87,2
<80 mmHg	79	97,5	62	95,4	44	97,8	36	100,0
Mechanische Ventilation	13	8,5	9	8,5	4	5,9	4	8,0
Periduralkatheter	84	54,9	55	51,9	32	47,1	23	46,0
Anwendung von Vasopressoren	73	47,7	39	37,1	25	36,8	14	28,0
Transfusion Blutprodukte	18	11,8	15	14,3	9	13,2	4	8,0
Anwendung Diuretica	100	65,4	67	63,2	33	49,3	24	48,0
Nephrotoxische Medikation	39	25,5	28	27,7	22	34,4	19	38,0

Tabelle 18 - Statistische Kennwerte kategorialer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 5 bis 7 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich

Variable	n^5	$\%^5$	n^6	$\%^6$	n^7	$\%^7$
Mittlerer arterieller Blutdruck						
< 50 mmHg	2	5,6	2	9,1	4	22,2
<65 mmHg	20	55,6	13	59,1	11	61,1
65-80 mmHg	31	88,6	21	95,5	15	83,3
<80 mmHg	27	100,0	15	100,0	13	92,9
Mechanische Ventilation	2	5,6	1	4,3	3	15,8
Periduralkatheter	14	38,9	8	34,8	6	31,6
Anwendung von Vasopressoren	8	22,2	9	39,1	9	47,4
Transfusion Blutprodukte	1	2,8	2	8,7	2	10,5
Anwendung Diuretica	18	50,0	12	52,2	11	57,9
Nephrotoxische Medikation	12	35,3	6	27,3	5	26,3

(%: Häufigkeit, auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, 1-7: Tag 1 –7 postoperativ)

Tabelle 19 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 1 und 2 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score

Variable	$Mittelwert^1$	$Min; Max^1$	SD^1	$Mittelwert^2$	$Min; Max^2$	SD^2
Mittlerer art. Blutdruck (mmHg)	78,26	50,60;114,85	9,96	81,59	56,50;112,90	11,51
Blutgasanalyse						
pH-Wert	7,38	7,15;7,53	0,05	7,38	7,19;7,53	0,05
Laktat (mg/dl)	16,18	4;172	17,32	12,53	4;110	11,55
Glukose (mg/dl)	141,77	70;29	33,82	135,69	67;27	36,48
Horovitz-Index (mmHg)	210	62;332	73	220	62;361	107
Dauer mechanischer Ventilation (h)	15,3	2,5;24,0	8,9	14,92	1,0;24,0	9,35
SAPS II	28,40	8;55	9,92	26,94	2;52	9,99
Postoperative Laborparameter						
Albumin (g/dl)	23,94	13,3;35,2	4,14	22,86	14,5;29,4	3,23
Hämoglobin (g/dl)	10,20	6,4;14,9	1,66	9,23	6,6;16,3	1,51
Kreatinin (mg/dl)	1,05	0,52;3,44	0,49	1,10	0,42;5,35	0,65
GFR (ml/min)	77,14	18;143	25,92	76,30	10;133	28,61
SOFA-Score	4,35	0;17	2,86	4,63	0;173	0,42
Flüssigkeitshaushalt						
Einfuhr (ml/24h)	4127	990; 7441	1100	3692,3	1515;6308	963,2
Ausfuhr (ml/24h)	3504	600;7960	1322	3908	0;7100	1383
Urinausscheidung (ml/24h)	2725	80;7550	1243	2980	0;5585	1289
Bilanz (ml/24h)	619	-2606;5242	1365	-215	-3290;2617	1278
Applikationen (nur Betroffene)						
Transfusionsmenge (ml/24h)	696	330;3590	792	476	330;1060	269
Maximaldosis Vasopressoren (mg/h)	0,50	0,05;3,20	0,59	0,45	0,05;3,90	0,70
Gesamtdosis Diuretica (mg/24h)	45,5	10,0;455,0	77,6	58,0	10,0;480,0	90,5

Häufigkeit (%), [n]

SOFA-Score Tag 1	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	83,0 [88]	4,7 [5]	11,3 [12]	0,9 [1]	0 [0]
Kardiovaskuläres System	4,7 [5]	32,1 [34]	0,9 [1]	34,0 [36]	28,3 [30]
Nervensystem	95,3 [101]	3,8 [4]	0 [0]	0,9 [1]	0 [0]
Leber	60,4 [64]	17,0 [18]	19,8 [21]	2,8 [3]	0 [0]
Gerinnung	64,2 [68]	25,5 [27]	5,7 [6]	3,8 [4]	0,9 [1]
Niere	72,6 [77]	21,7 [23]	3,8 [4]	0 [0]	1,9 [2]

SOFA-Score Tag 2	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	80,6 [54]	3,0 [2]	11,9 [8]	3,0 [2]	1,5 [1]
Kardiovaskuläres System	11,9 [8]	34,3 [23]	0 [0]	32,8 [22]	20,9 [14]
Nervensystem	92,5 [62]	3,0 [2]	4,5 [3]	0 [0]	0 [0]
Leber	71,6 [48]	13,4 [9]	14,9 [10]	0 [0]	0 [0]
Gerinnung	50,7 [34]	32,8 [22]	11,9 [8]	4,5 [3]	0 [0]
Niere	59,7 [40]	19,4 [13]	13,4 [9]	0 [0]	7,5 [5]

Abbildungen zu Tabelle 18 siehe 8.3. (Abbildungen 25-33)

Tabelle 20 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 3 und 4 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score

Variable	$Mittelwert^3$	$Min; Max^3$	SD^3	$Mittelwert^4$	$Min; Max^4$	SD^4
Mittlerer art. Blutdruck (mmHg)	84,18	60,60;120,10	12,57	85,64	64,80;111,20	11,11
Blutgasanalyse						
pH-Wert	7,38	7,16;7,54	0,06	7,39	7,27;7,56	0,05
Laktat (mg/dl)	12,49	4;87	11,39	11,34	5;24	4,99
Glukose (mg/dl)	140,74	56;29	43,40	150,82	77;33	51,36
Horovitz-Index (mmHg)	185	77;280	101	227	106;331	100
Dauer mechanischer Ventilation (h)	20,94	17,50;24,0.	3,55	18,63	10,0;24,0	6,75
SAPS II	28,36	14;62	10,47	28,81	12;64	10,58
Postoperative Laborparameter						
Albumin (g/dl)	23,03	18,2;35,1	3,40	21,836	18,0;27,6	2,51
Hämoglobin (g/dl)	9,040	7,0;12,1	1,30	8,96	6,8;12,2	1,24
Kreatinin (mg/dl)	1,04	0,38;5,99	0,72	1,06	0,32;4,98	0,66
GFR (ml/min)	81,64	9;149	30,67	77,28	11;133	28,84
SOFA-Score	4,12	1;13	2,75	4,16	0;13	2,78
Flüssigkeitshaushalt						
Einfuhr (ml/24h)	3613	620;6991	1125	3514	1524;5610	944
Ausfuhr (ml/24h)	4137	460;7870	1497	4138	1360;8020	1480
Urinausscheidung (ml/24h)	2905	0;6100	1348	3043	565;5480	1314
Bilanz (ml/24h)	-524	-3556;2038	1219	-501	-2979;2277	1130
Applikationen (nur Betroffene)						
Transfusionsmenge (ml/24h)	301	200;330	57	413	330;660	165
Maximaldosis Vasopressoren (mg/h)	0,70	0,05;5,00	1,20	0,49	0,10;3,00	0,79
Gesamtdosis Diuretica (mg/24h)	68,2	10,0;400,0	100,8	56,4	5,0;305,0	82,8

Häufigkeit (%), [n]

SOFA-Score Tag 3	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	84,0 [42]	2,0 [1]	12,0 [6]	2,0 [1]	0 [0]
Kardiovaskuläres System	22,0 [11	34,0 [17]	0 [0]	32,0 [16]	12,0 [6]
Nervensystem	88,0 [44]	12,0 [6]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Leber	78,0 [39]	8,0 [4]	14,0 [7]	0 [0]	0 [0]
Gerinnung	46,0 [23]	32,0 [16]	22,0 [11]	0 [0]	0 [0]
Niere	58,0 [29]	22,0 [11]	12,0 [6]	0 [0]	8,0 [4]

SOFA-Score Tag 4	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	78,4 [29]	8,1 [3]	13,5 [5]	0 [0]	0 [0]
Kardiovaskuläres System	16,2 [6]	48,6 [18]	0 [0]	27,0 [10]	8,1 [3]
Nervensystem	89,2 [33]	8,1 [3]	0 [0]	2,7 [1]	0 [0]
Leber	75,7 [28]	2,7 [1]	21,6 [8]	0 [0]	0 [0]
Gerinnung	43,2 [16]	27,0 [10]	27,0 [10]	0 [0]	2,7 [1]
Niere	64,9 [24]	18,9 [7]	8,1 [3]	2,7 [1]	5,4 [2]

Abbildungen zu Tabelle 19 siehe 8.3. (Abbildungen 25-33)

Tabelle 21 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 5 und 6 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score

Variable	$Mittelwert^5$	$Min; Max^5$	SD^5	$Mittelwert^6$	$Min; Max^6$	SD^6
Mittlerer art. Blutdruck (mmHg)	86,64	68,10;112,89	11,99	85,61	68,20;107,55	10,99
Blutgasanalyse						
pH-Wert	7,40	7,33;7,54	0,04	7,40	7,31;7,50	0,05
Laktat (mg/dl)	12,03	4;28	5,19	11,04	5;22	3,94
Glukose (mg/dl)	135,39	67;228	34,71	137,43	82;230	36,79
Horovitz-Index (mmHg)	255	191;318	90	288	288;288	-
Dauer mechanischer Ventilation (h)	16,0	7,0;24,0	12	24	24,0;24,0	-
SAPS II	32,61	15;75	14,93	31,63	16;73	14,11
Postoperative Laborparameter						
Albumin (g/dl)	22,18	17,7;24,6	1,92	21,76	18,0;25,3	2,60
Hämoglobin (g/dl)	9,056	7,2;11,8	1,16	11,3	7,3;8,8	1,1
Kreatinin (mg/dl)	0,99	0,32;4,03	0,66	1,03	0,43;3,46	0,63
GFR (ml/min)	83,99	14;133	30,32	81,47	12;132	30,66
SOFA-Score	4,04	0;13	2,84	4,63	0;16	3,80
Flüssigkeitshaushalt						
Einfuhr (ml/24h)	3364	1731;7217	1248	3529	1884; 6195	1206
Ausfuhr (ml/24h)	4067	2040;7750	1437	4306	2010;7790	1681
Urinausscheidung (ml/24h)	2856	245;4630	1141	2913	200;7050	1648
Bilanz (ml/24h)	-581	-2774;1401	939	-777	-2675;1299	1171
Applikationen (nur Betroffene)						
Transfusionsmenge (ml/24h)	200	200;200	-	330	330;330	0
Maximaldosis Vasopressoren (mg/h)	0,56	0,05;2,00	0,69	0,41	0,05;1,70	0,55
Gesamtdosis Diuretica (mg/24h)	62,9	5,0;345,0	93,4	73,0	10,0;257,5	78,2

Häufigkeit (%), [n]

SOFA-Score Tag 5	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	73,9 [17]	8,7 [2]	17,4 [4]	0 [0]	0 [0]
Kardiovaskuläres System	13,0 [3]	47,8 [11]	0 [0]	26,1 [6]	13,0 [3]
Nervensystem	82,6 [19]	13,0 [3]	4,3 [1]	0 [0]	0 [0]
Leber	78,3 [18]	4,3 [1]	17,4 [4]	0 [0]	0 [0]
Gerinnung	47,8 [11]	39,1 [9]	13,0 [3]	0 [0]	0 [0]
Niere	69,6 [16]	13,0 [3]	13,0 [3]	0 [0]	4,3 [1]

SOFA-Score Tag 6	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	78,9 [15]	5,3 [1]	15,8 [3]	0 [0]	0 [0]
Kardiovaskuläres System	10,5 [2]	42,1 [8]	0 [0]	21,1 [4]	26,3 [5]
Nervensystem	84,2 [16]	10,5 [2]	0 [0]	5,3 [1]	0 [0]
Leber	68,4 [13]	10,5 [2]	21,1 [4]	0 [0]	0 [0]
Gerinnung	57,9 [11]	26,3 [5]	15,8 [3]	0 [0]	0 [0]
Niere	52,6 [10]	26,3 [5]	15,8 [3]	0 [0]	5,3 [1]

Abbildungen zu Tabelle 21 siehe 8.3. (Abbildungen 25-33)

Tabelle 22 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an Tag 7 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score

Variable	$Mittelwert^7$	$Min; Max^7$	SD^7
Mittlerer art. Blutdruck (mmHg)	81,96	53,60;103,40	11,47
Blutgasanalyse			
pH-Wert	7,38	7,25;7,54	0,06
Laktat (mg/dl)	15,95	7;57	11,39
Glukose (mg/dl)	149,68	69;254	44,67
Horovitz-Index (mmHg)	351	300;401	71
Dauer mechanischer Ventilation (h)	10,25	3,25;24,0	11,91
SAPS II	32,56	0;73	18,33
Postoperative Laborparameter			
Albumin (g/dl)	21,82	12,3;28,5	4,59
Hämoglobin (g/dl)	8,52	3,8;11,4	1,75
Kreatinin (mg/dl)	0,99	0,45;3,94	0,62
GFR (ml/min)	82,61	12;123	27,71
SOFA-Score	5,11	0;18	4,31
Flüssigkeitshaushalt			
Einfuhr (ml/24h)	3772	2071;7886	1598
Ausfuhr (ml/24h)	3720	880;7695	1648
Urinausscheidung (ml/24h)	2419	95;5070	1448
Bilanz (ml/24h)	52	-2528;7006	1977
Applikationen (nur Betroffene)			
Transfusionsmenge (ml/24h)	2510	660;4360	2616
Maximaldosis Vasopressoren (mg/h)	0,78	0,10;4,00	1,25
Gesamtdosis Diuretica (mg/24h)	53,0	10,0;166,3	50,4

	Häufigkeit (%), [n]				
SOFA-Score Tag 7	0	1	2	3	4
Respiratorisches System	66,7 [12]	16,7 [3]	16,7 [3]	0 [0]	0 [0]
Kardiovaskuläres System	22,2 [4]	27,8 [5]	0 [0]	33,3 [6]	16,7 [3]
Nervensystem	72,2 [13]	11,1 [2]	5,6 [1]	5,6 [1]	5,6 [1]
Leber	61,1 [11]	27,8 [5]	11,1 [2]	0 [0]	0 [0]
Gerinnung	61,1 [11]	22,2 [4]	5,6 [1]	5,6 [1]	5,6 [1]
Niere	50,0 [9]	27,8 [5]	11,1 [2]	0 [0]	11,1 [2]

Abbildungen zu Tabelle 22 siehe 8.3 (Abbildungen 25-33)

Für die Tabellen 18 – 21 gelten folgende Abkürzunge: (Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, SOFA-Score: Sequential Organ Failure Score Assessment Score, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, ml: Milliliter, mg: Milligramm, h: Stunden, %: relative Häufigkeit, auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, **Hoch 1-7**: Tag 1 –7 postoperativ)

7.2 Zielparameter des Gesamtkollektives

Tabelle 23 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter des Gesamtkollektives in 7 Tagen postoperativ

Variable	n^1	$\%^1$	n^2	$\%^2$	n^3	$\%^3$	n^4	$\%^4$
AKI Stadium								
1	27	17,6	17	11,1	14	9,2	18	11,8
2	6	3,9	7	4,6	4	2,6	2	1,3
3	0	0	3	2,0	1	0,7	1	0,7
3 und Dialyse	3	2,0	4	2,6	5	3,3	2	1,3

Variable	n^5	$\%^5$	n^6	$\%^6$	n^7	$\%^7$
AKI Stadium						
1	9	5,9	9	5,9	7	4,6
2	3	2,0	4	2,6	3	2,0
3	2	1,3	1	0,7	1	0,7
3 und Dialyse	1	0,7	2	1,3	2	1,3

(%: relative Häufigkeit, auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, **Hoch 1-7**: Tag 1 – 7 postoperativ)

Tabelle 24 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter des Gesamtkollektives (n= 153) innerhalb von 7 Tagen postoperativ

Variable	Anzahl [n]	Häufigkeit (%)
Primärer Endpunkt		
AKI Stadium 2 oder 3	20	13,1
Sekundäre Endpunkte		
AKI Stadium 1	49	32,0
Nierenersatzverfahren	8	5,2
Respiratorische Dysfunktion	20	13,1
Kardiovaskuläre Dysfunktion	36	23,5
Hepatische Dysfunktion	27	27,3
Sepsis	14	9,2
Neurologische Dysfunktion	18	11,8
Infektion im Operationsgebiet	5	3,3
Postoperative Nachblutung	4	2,6

(%: Häufigkeit, auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, 1-7: Tag 1 –7 postoperativ, Exit: Tag der Entlassung)

Tabelle 25 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter des Gesamtkollektives

Variable	n	Häufigkeit (%)
Tod im Krankenhaus	11	7,2
Gesamtmortalität	13	8,5
Tod und Dialyse	7	4,6
Wiederaufnahme Intensivstation (nur UKR)	25	16,3
Schwerstes Stadium der AKI in 7 Tagen postoperativ		
Keine AKI	101	66,0
AKI 1	32	20,9
AKI 2	10	6,5
AKI 3	2	1,3
AKI 3 und Dialyse	8	5,2

(%: Auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl)

Abbildung zu Tabelle 25 siehe 8.4 (Abbildung 34)

Tabelle 26 - Statistische Kennwerte metrischer Zielparameter des Gesamtkollektives

Variable	$Mittelwert^{Gesamt}$	$Min; Max^{Gesamt}$	SD^{Gesamt}
Zeitraum bis			
Eintritt des Todes (Tage)	15,92	3;40	13,44
Eintritt einer AKI 2 oder 3 (<7 Tage)	2,35	0;7	2,06
Eintritt einer AKI 1 (<7 Tage)	1,43	0;7	1,73
Gesamtdauer			
Mechanische Ventilation (h) (bei Anw.)	45,40	1,50;489,00	106,26
Mechanische Ventilation (Tage) (bei Anw.)	3,08	1;25	4,89
Einsatz von Vasopressoren (Tage)	2,20	0;28	3,37
Tage ohne			
Vasopressoren	14,48	0;75	12,49
Mechanische Ventilation	4,28	0;33	3,61
	$Median^{Gesamt}$	$Min; Max^{Gesamt}$	SD^{Gesamt}
Verweildauer (Tage)			
Intensivstation	3	1;33	-
Krankenhaus	13	3;76	-

(Min: Minimum, Max: Maximum, Mittelwert: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung, Gesamt: Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg, Anw.: Anwendung)

Abbildung zu Tabelle 26 siehe 8.5 (Abbildungen 35 und 36)

7.3 Basisparameter im Gruppenvergleich

Tabelle 27 - Statistische Kennwerte kategorialer Parameter der Gruppen „Erreichter primärer Endpunkt“ und „nicht erreichter primärer Endpunkt“

	Primärer Endpunkt erreicht		**Primärer Endpunkt nicht erreicht**	
Variable	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Nephrotoxische Med.				
Tag 1	8	40,0	31	23,3
Tag 2	7	36,8	21	25,6
Tag 3	7	46,7	15	30,6
Tag 4	6	46,2	13	35,1
Tag 5	5	45,5	7	30,4
Tag 6	3	50,0	3	18,8
Tag 7	3	50,0	2	15,4
Diuretikaanwendung				
Tag 1	19	95,0	81	60,9
Tag 2	16	84,2	51	58,6
Tag 3	11	68,8	22	43,1
Tag 4	8	61,5	16	43,2
Tag 5	5	45,5	13	52,0
Tag 6	5	71,4	7	43,8
Tag 7	4	66,7	7	53,8

Tabelle 28 - Statistische Kennwerte metrischer Parameter der Gruppen „Erreichter primärer Endpunkt“ und „nicht erreichter primärer Endpunkt“

	Primärer Endpunkt erreicht		**Primärer Endpunkt nicht erreicht**	
Variable	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Blutgasanalyse				
pH-Wert				
Aufnahme	7,31	0,07	7,35	0,06
Tag 1	7,34	0,07	7,38	0,04
Tag 2	7,35	0,07	7,39	0,05
Tag 3	7,35	0,08	7,39	0,05
Tag 4	7,38	0,05	7,39	0,06
Tag 5	7,39	0,05	7,41	0,04
Tag 6	7,39	0,05	7,41	0,05
Tag 7	7,36	0,06	7,38	0,07
Laktatkonz.(mg/dl)				
Aufnahme	25,75	16,24	16,30	13,06
Tag 1	31,50	38,97	13,88	9,28
Tag 2	22,26	23,48	10,40	4,69
Tag 3	20,81	20,00	9,93	4,93
Tag 4	15,15	5,52	10,00	4,09
Tag 5	13,36	5,33	11,44	5,12
Tag 6	11,14	4,10	11,00	4,00
Tag 7	14,50	5,99	16,62	13,34

Variable	Primärer Endpunkt erreicht		Primärer Endpunkt nicht erreicht	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Laborparameter				
Hämoglobin (g/dl)				
Präoperativ	12,43	2,34	12,82	2,03
Aufnahme	10,53	1,91	11,25	1,83
Tag 1	9,37	1,54	10,32	1,65
Tag 2	9,47	1,46	9,18	1,53
Tag 3	9,57	1,23	8,88	1,29
Tag 4	9,33	1,55	8,83	1,11
Tag 5	9,09	1,18	9,04	1,17
Tag 6	8,30	0,74	13,64	18,0
Tag 7	8,15	0,86	8,69	2,05
Albumin (g/dl)				
Präoperativ	32,28	5,88	34,81	5,60
Aufnahme	21,26	5,35	24,57	5,48
Tag 1	24,27	5,37	23,90	3,95
Tag 2	25,03	2,94	22,35	3,10
Tag 3	24,89	4,27	22,43	2,89
Tag 4	22,28	1,43	21,71	2,74
Tag 5	22,61	1,11	21,90	2,30
Tag 6	21,40	2,23	22,01	2,98
Tag 7	20,50	6,62	22,30	3,93
Kreatinin (mg/dl)				
Präoperativ	1,10	0,47	0,87	0,27
Aufnahme	1,37	0,62	0,90	0,28
Tag 1	1,83	0,73	0,94	0,30
Tag 2	2,02	1,02	0,93	0,35
Tag 3	2,16	1,24	0,86	0,34
Tag 4	1,86	1,04	0,90	0,38
Tag 5	1,98	0,96	0,80	0,51
Tag 6	1,96	0,97	0,85	0,33
Tag 7	1,83	1,10	0,85	0,33
GFR (ml/min)				
Präoperativ	68,30	25,76	87,14	19,68
Aufnahme	55,65	24,43	84,52	19,44
Tag 1	40,70	23,97	82,62	21,44
Tag 2	39,95	27,93	83,29	22,97
Tag 3	36,29	23,54	89,06	24,80
Tag 4	42,93	24,85	84,43	24,18
Tag 5	40,36	22,45	92,47	23,67
Tag 6	41,58	27,41	89,06	24,94
Tag 7	47,27	24,54	88,69	23,47
MAP (mmHg) in 24h				
Tag 1	80,19	11,52	77,98	9,74
Tag 2	83,18	14,08	81,26	10,97
Tag 3	82,90	10,36	84,55	13,20
Tag 4	85,28	12,42	85,76	10,83
Tag 5	85,37	11,81	87,14	12,27
Tag 6	80,41	11,35	87,56	10,55
Tag 7	79,18	4,40	83,03	13,25
Dauer mechan. Ventilation (h)	82,60	145,93	31,63	86,79
Dauer mechan. Ventilation (d)	5,00	7,149	2,37	3,68

Variable	Primärer Endpunkt erreicht		Primärer Endpunkt nicht erreicht	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Flüssigkeitshaushalt				
Einfuhr (ml/24h)				
Tag 1	4431	1274	4061	1055
Tag 2	3432	1067	3779	921
Tag 3	3171	1160	3797	1073
Tag 4	3114	907	3684	924
Tag 5	3109	992	3475	1359
Tag 6	3406	997	3590	1336
Tag 7	3362	1221	3977	1769
Urinausscheidung				
Tag 1	1574	979	2974	1154
Tag 2	2171	1372	3250	1152
Tag 3	2347	1807	3138	1049
Tag 4	2302	1411	3357	1160
Tag 5	2520	1487	3003	975
Tag 6	3070	2438	2834	1214
Tag 7	2179	1547	2540	1451
Bilanz (ml/24h)				
Tag 1	1840	1610	355	1157
Tag 2	-59	1399	-267	1245
Tag 3	-961	1644	-342	962
Tag 4	-337	855	-570	1237
Tag 5	142	1063	-897	700
Tag 6	-1181	1256	-575	1126
Tag 7	-230	857	193	2375
	Median	**Min;Max**	**Median**	**Min;Max**
Verweildauer Klinik	18	3;62	12	5;76
Verweildauer ICU	6	2;33	3	1;28

(MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck als Mittelwert über 24 Stunden, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, mechan.: mechanisch, Med: Medikation, Laktatkonz.: Laktatkonzentration)

Abbildungen zu Tabelle 28 siehe 8.6 (Abbildungen 37 – 42)

7.4 Zielparameter im Gruppenvergleich

Tabelle 29 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter mit und ohne Erreichen des primären Zielpunktes in 7 Tagen postoperativ

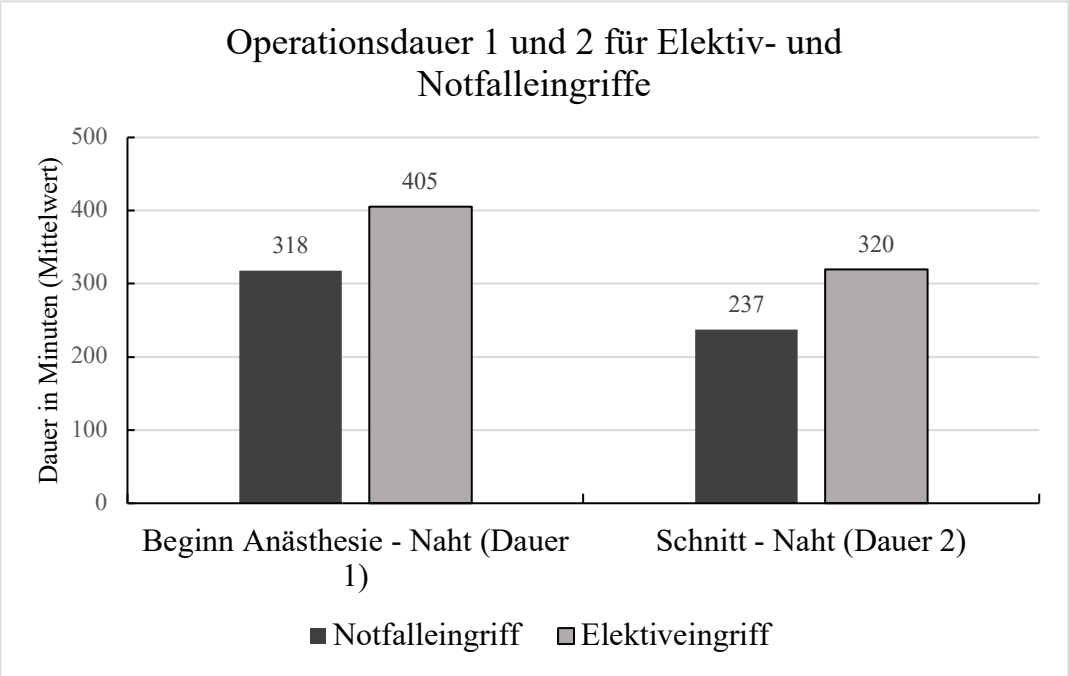
	Primärer Endpunkt erreicht		**Primärer Endpunkt nicht erreicht**	
Variable	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Sekundäre Endpunkte				
AKI Stadium 1	17	85,0	32	24,1
Nierenersatzverfahren	8	40,0	-	-
Respiratorische Dysfkt.	7	35,0	13	9,8
Kardiovaskuläre Dysfkt.	14	70,0	22	16,5
Hepatische Dysfunktion	14	70,0	58	43,6
Sepsis	10	50,0	4	3,0
Neurologische Dysfkt.	6	30,0	12	9,0
Infektion im OP-Gebiet	1	5,0	4	3,0
Postop. Nachblutung	2	10,0	2	1,5
Mortalität				
Gesamt	7	35,0	6	4,51
Krankenhaus	7	35,0	4	3,0

(%: Häufigkeit, auf erste Nachkommastelle gerundet, bei "5" aufgerundet, n: Absolute Häufigkeit/Anzahl, 1-7: Tag 1 –7 postoperativ)

8 Anhang Abbildungen

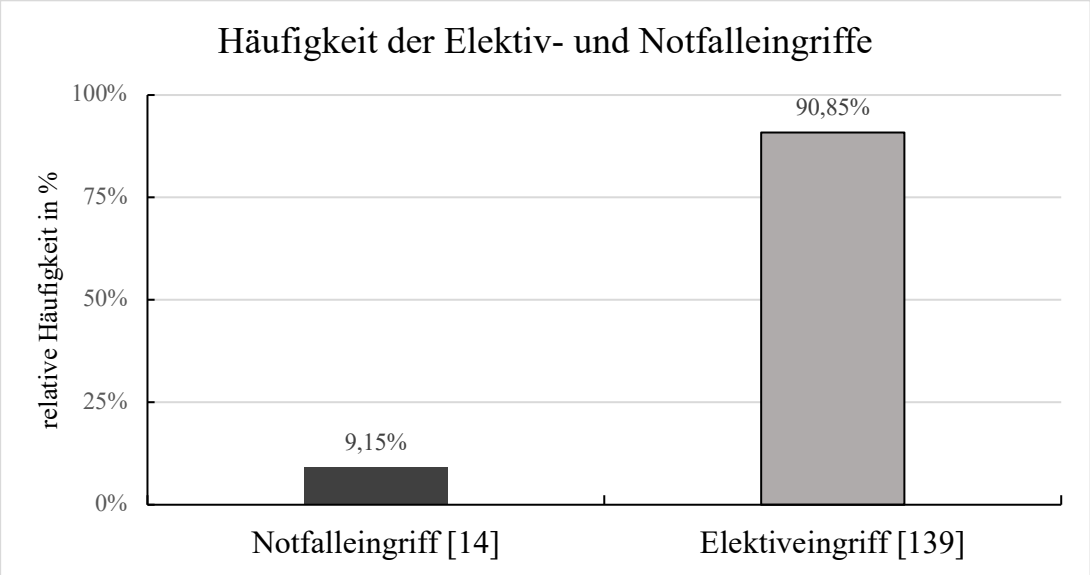
8.1 Zu Tabelle 12

Abbildung 23 - Operationsdauer für Elektiv- und Notfalleingriffe



8.2 Zu Tabelle 13

Abbildung 24 - Häufigkeit von Elektiv- und Notfalleingriffen (Dringlichkeit)



8.3 Gesamtkollektiv: Zu den Tabellen 16 und 19 - 22

Abbildung 25 - Ergebnis der Blutgasanalyse: Zeitlicher Verlauf des pH-Werts

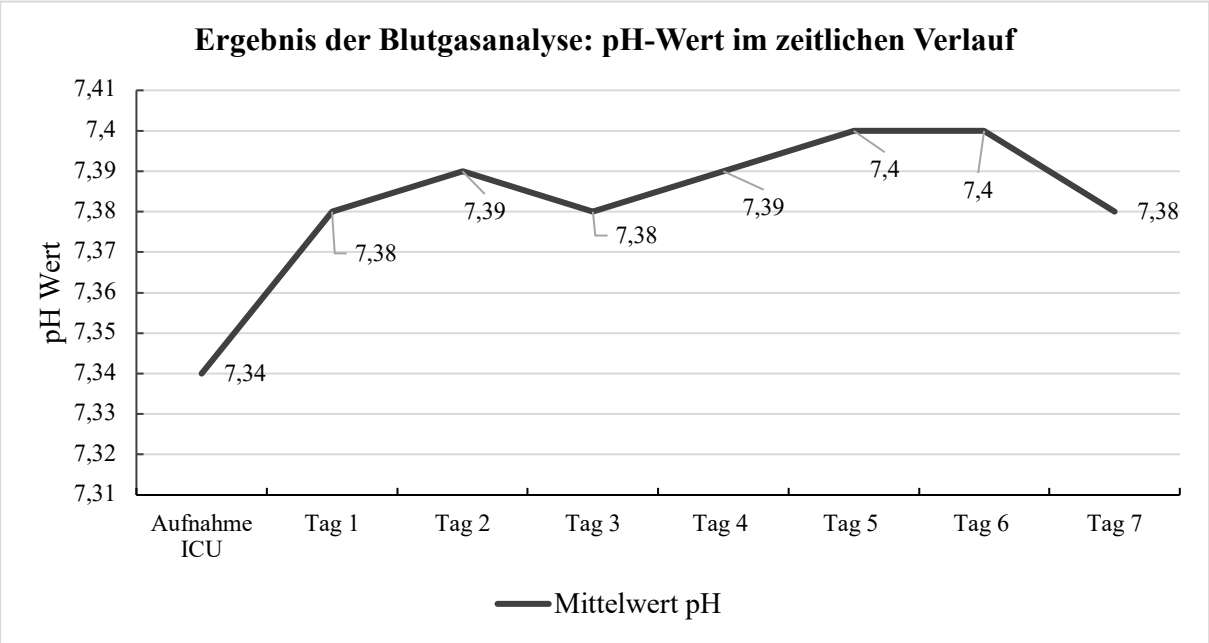


Abbildung 26 - Ergebnis der Blutgasanalyse: Zeitlicher Verlauf der Laktatkonzentration

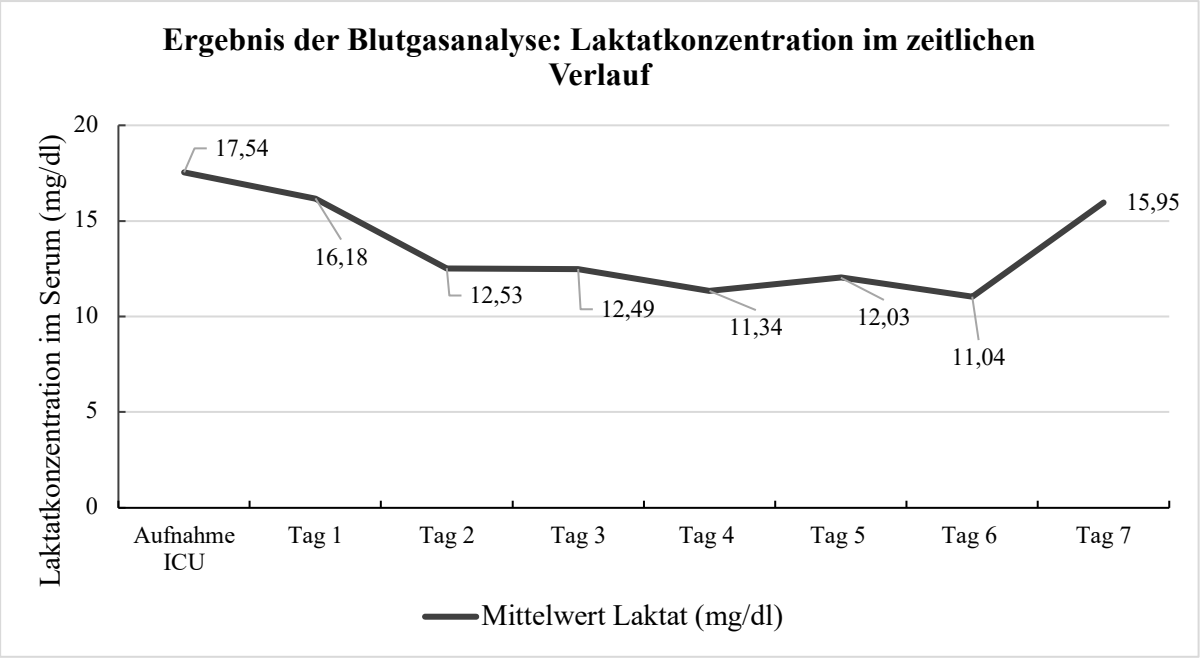


Abbildung 27 - Ergebnis der Blutgasanalyse: Zeitlicher Verlauf der Glucosekonzentration

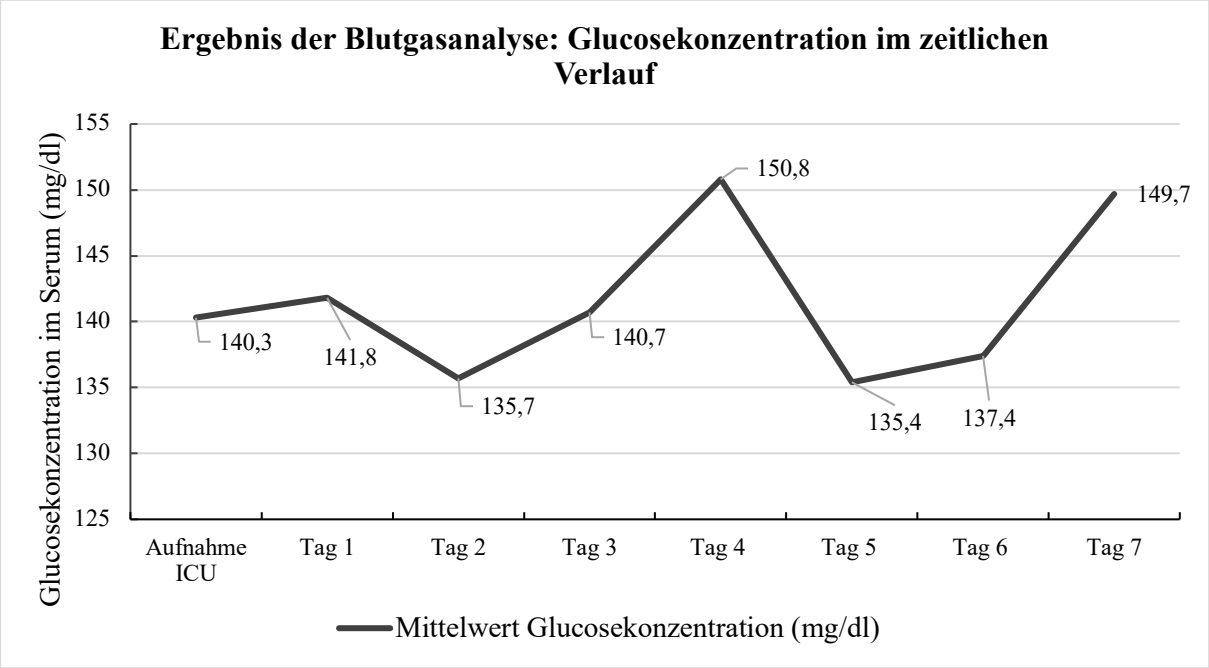


Abbildung 28 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der Albuminkonzentration

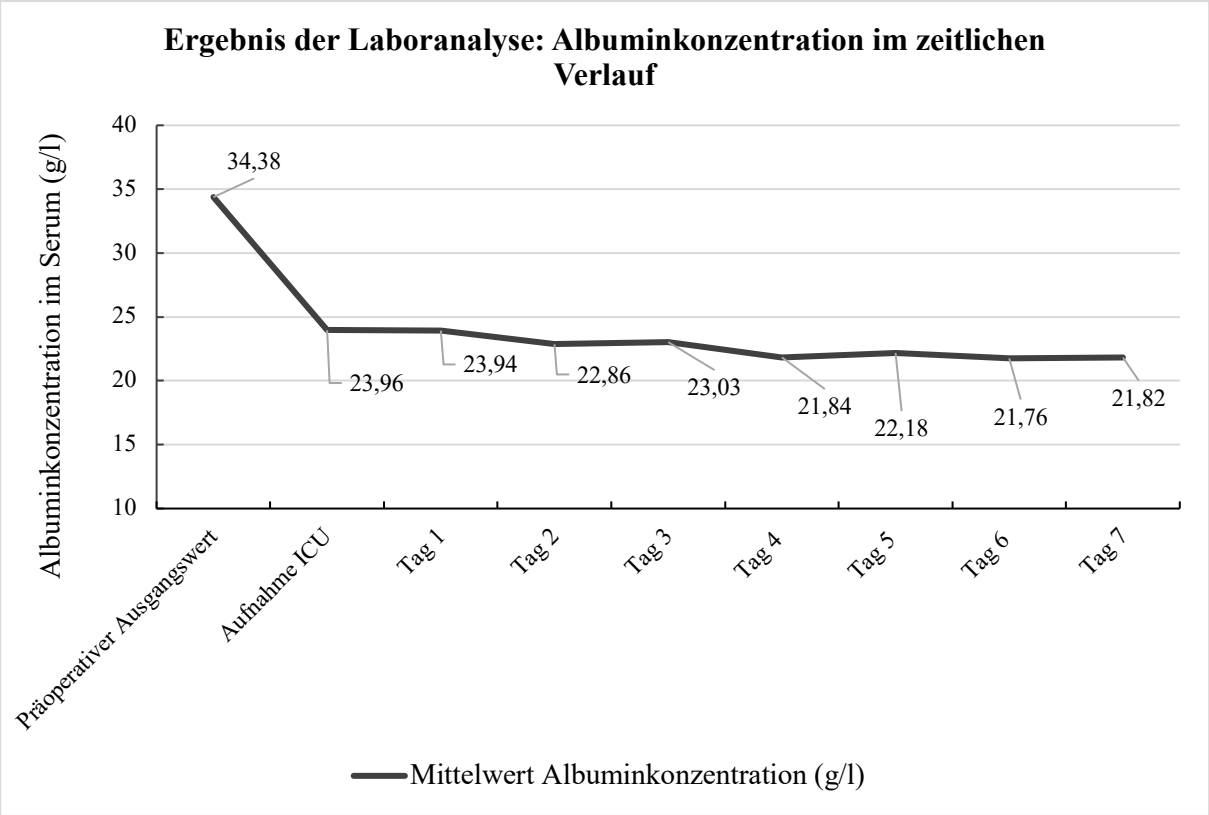


Abbildung 29 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der Hämoglobinkonzentration

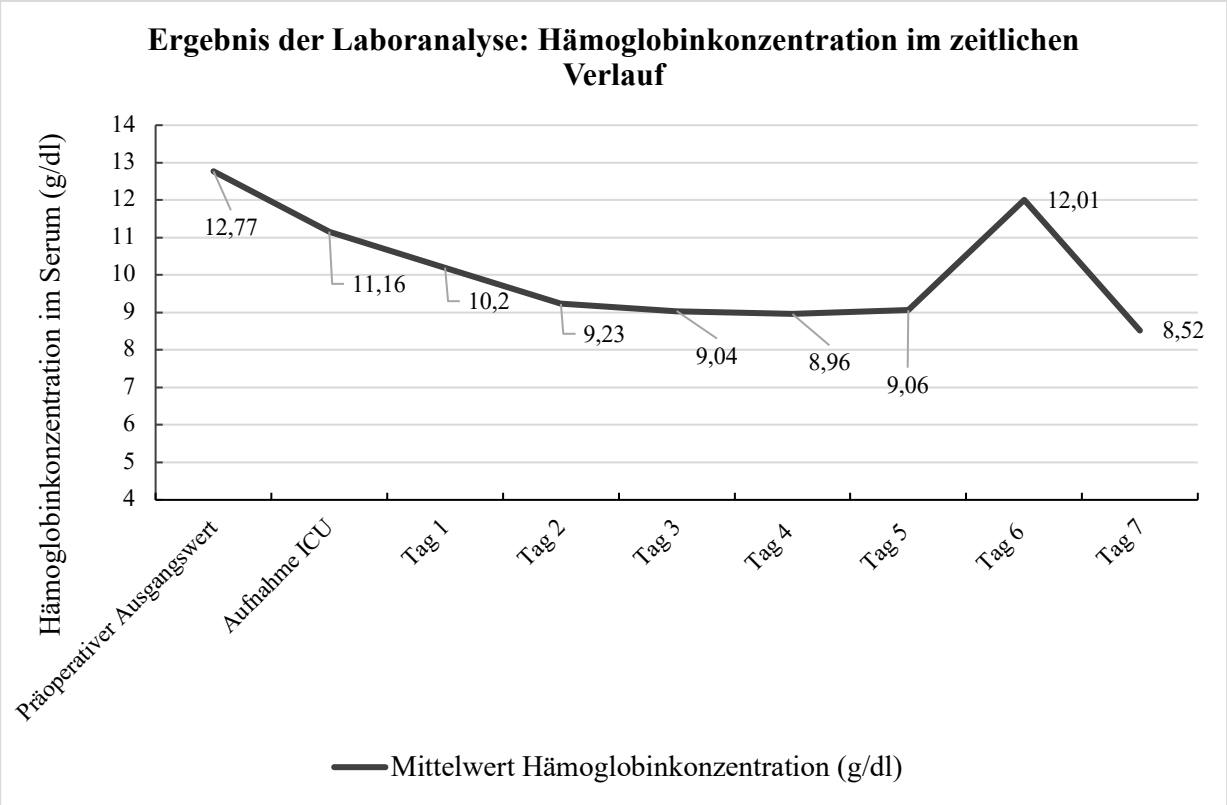


Abbildung 30 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der Kreatininkonzentration

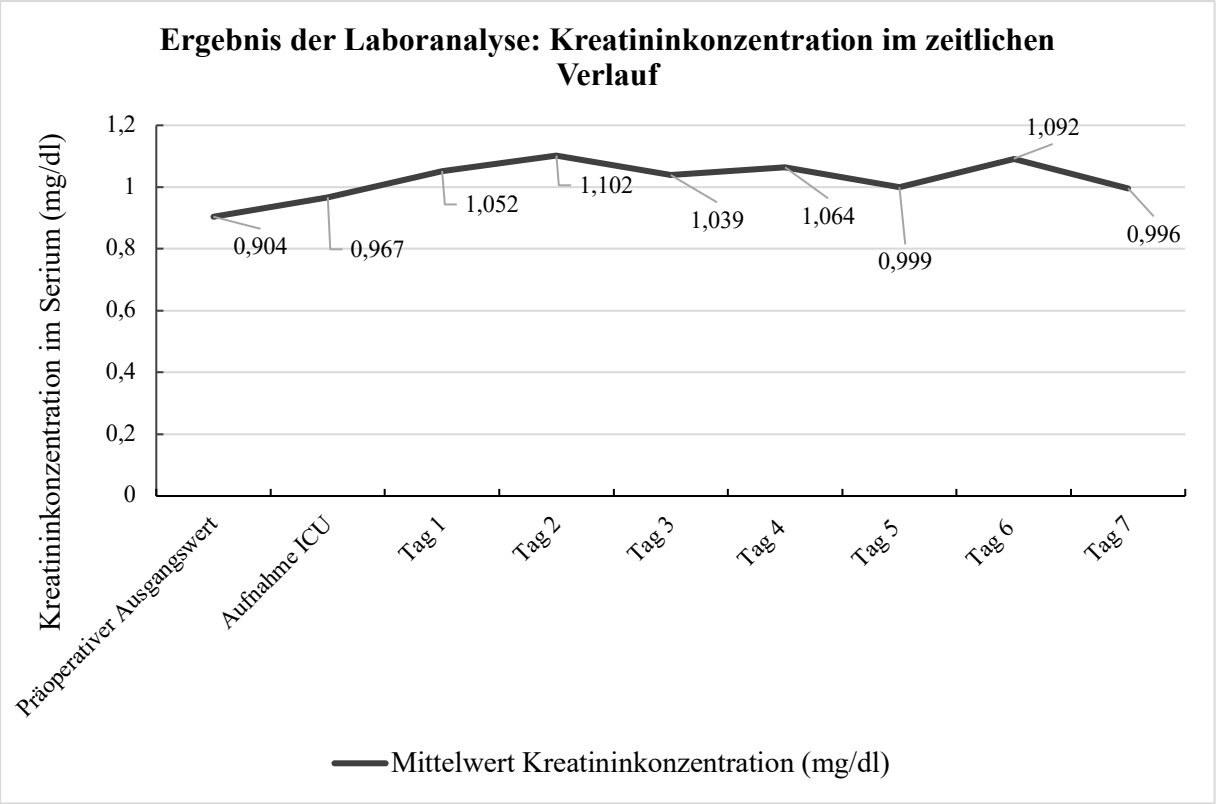


Abbildung 31 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR)

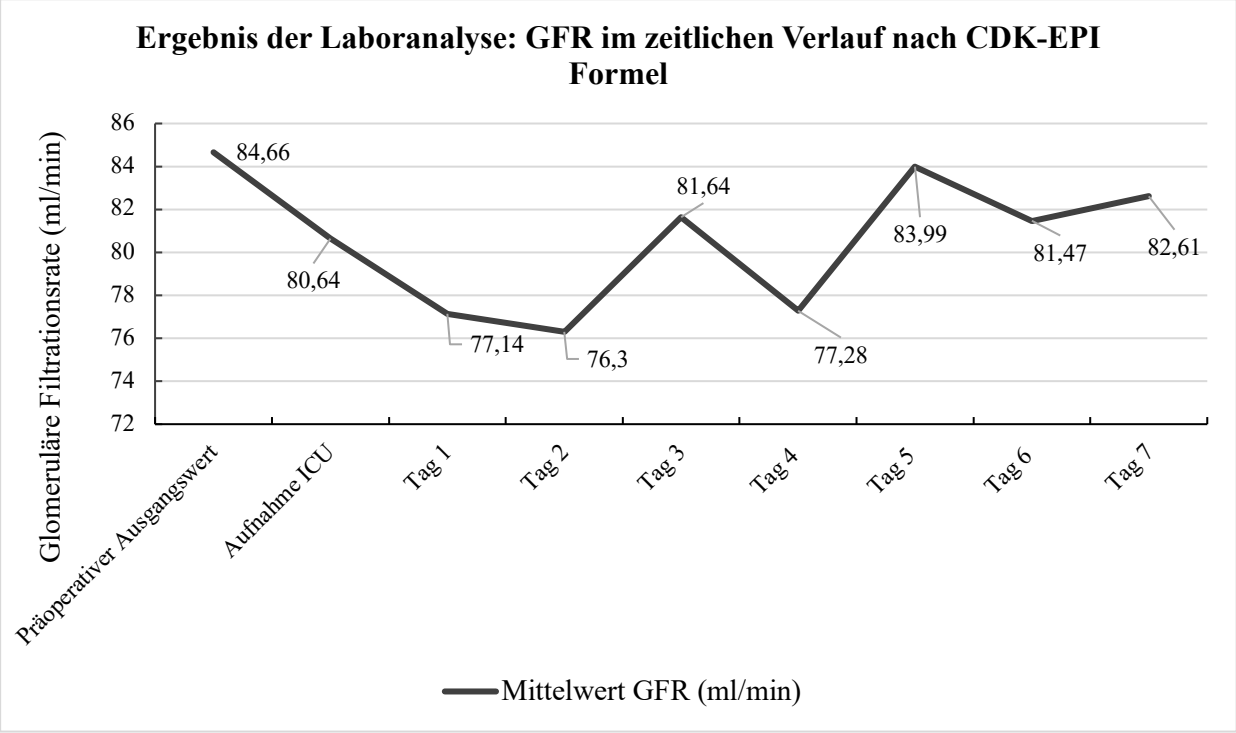


Abbildung 32 - Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Einfuhrvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte

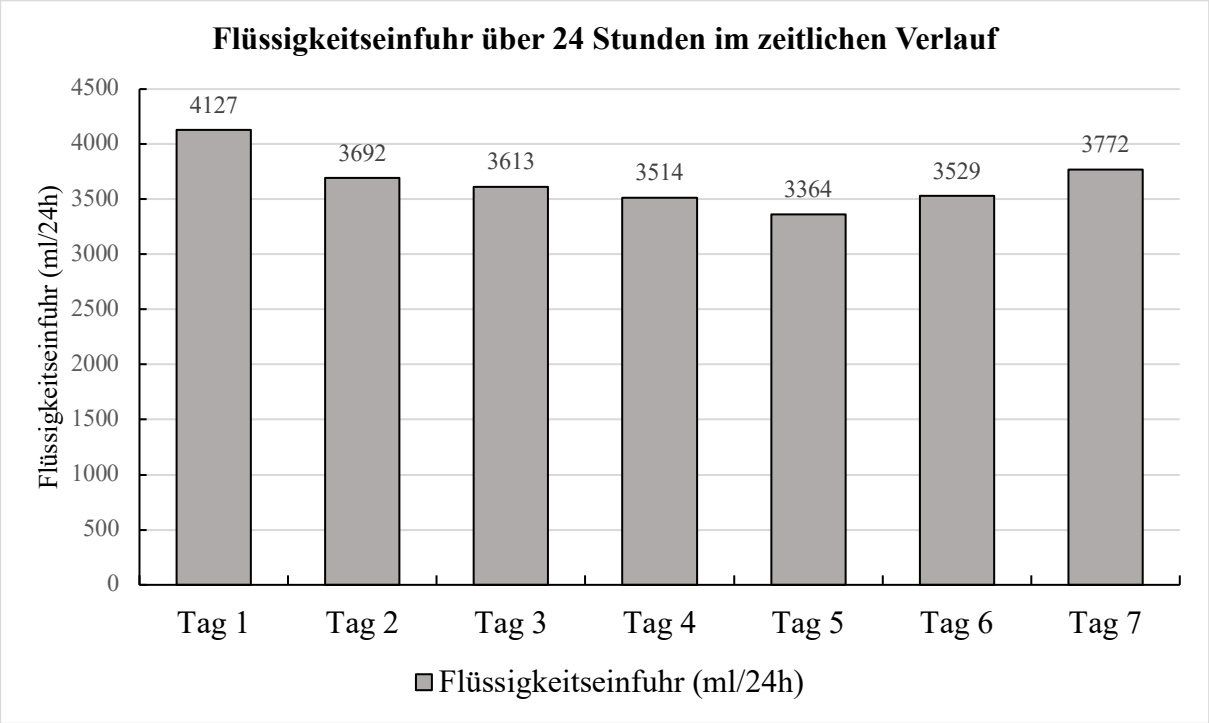
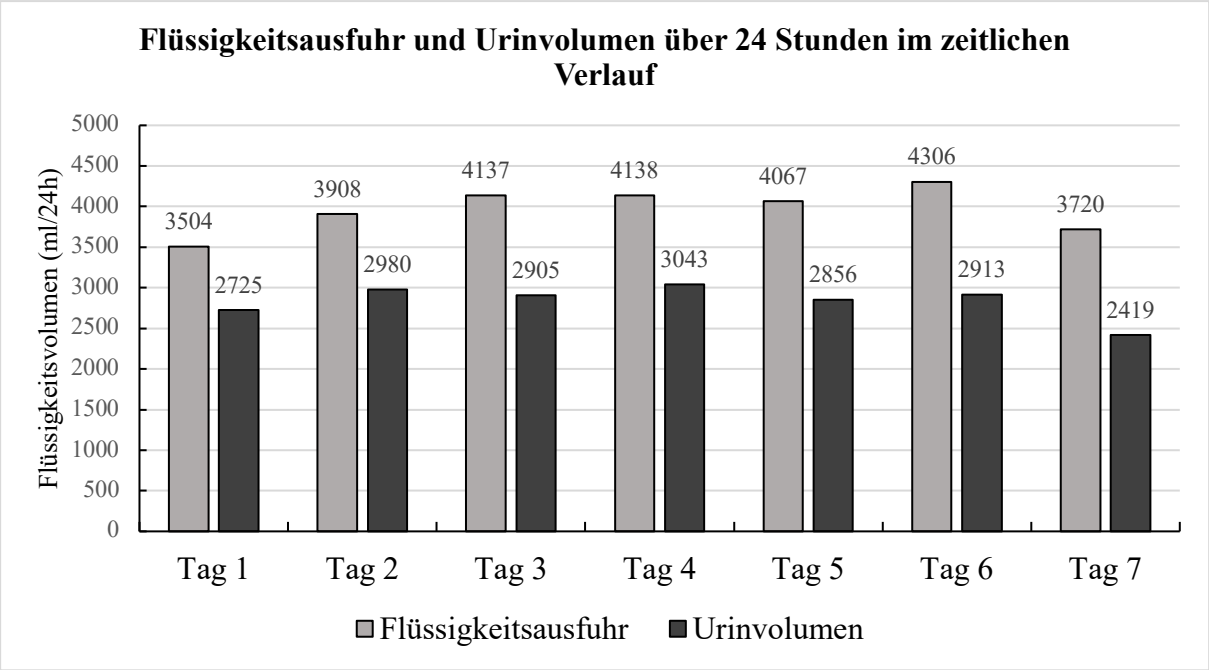
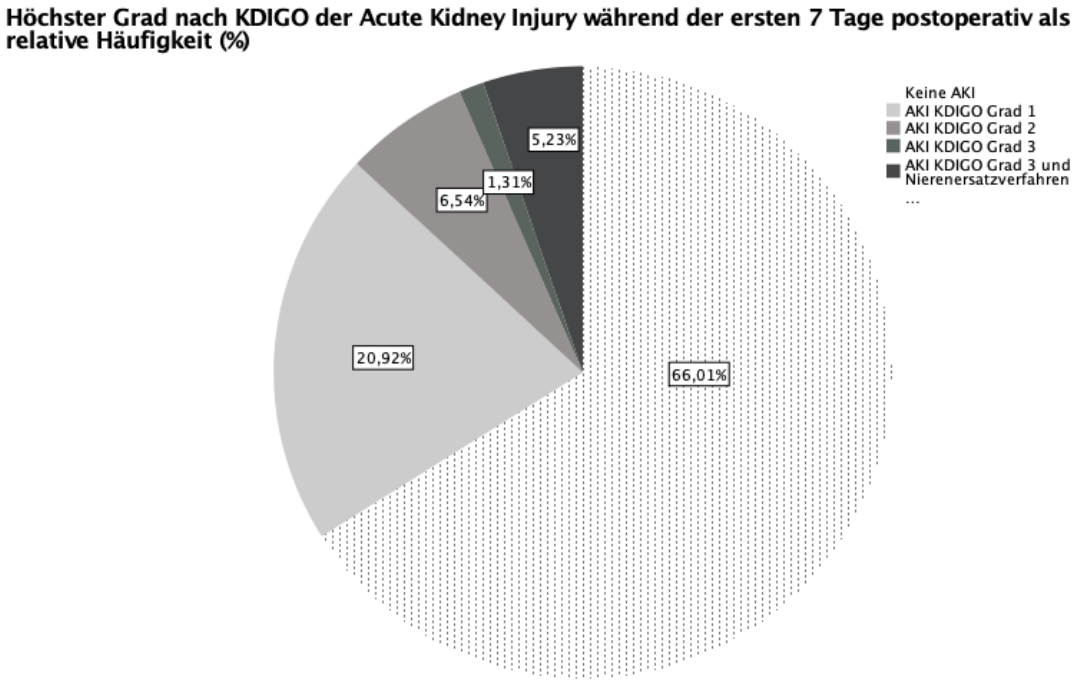


Abbildung 33 - Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Ausfuhrvolumen und Urinvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte



8.4 Zu Tabelle 25

Abbildung 34 – Höchstes Stadium der AKI innerhalb von sieben Tagen postoperativ als relative Häufigkeit



8.5 Zu Tabelle 26

Abbildung 35 - Einfacher Boxplot: Anzahl der Tage bis zum ersten Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 (<7 Tage)

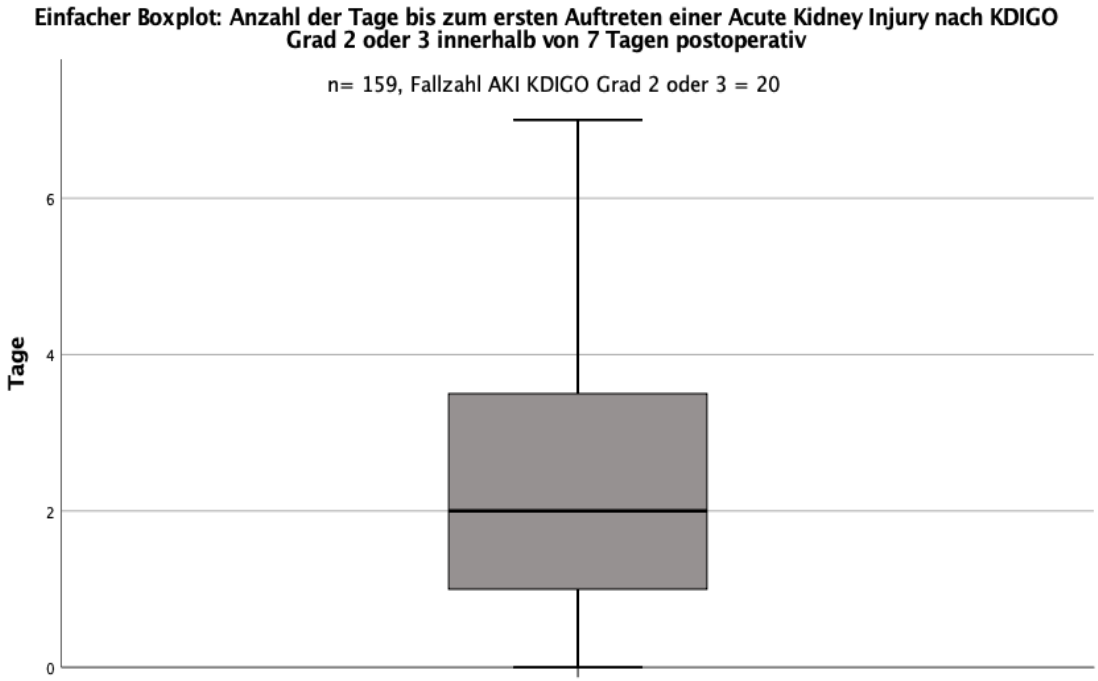
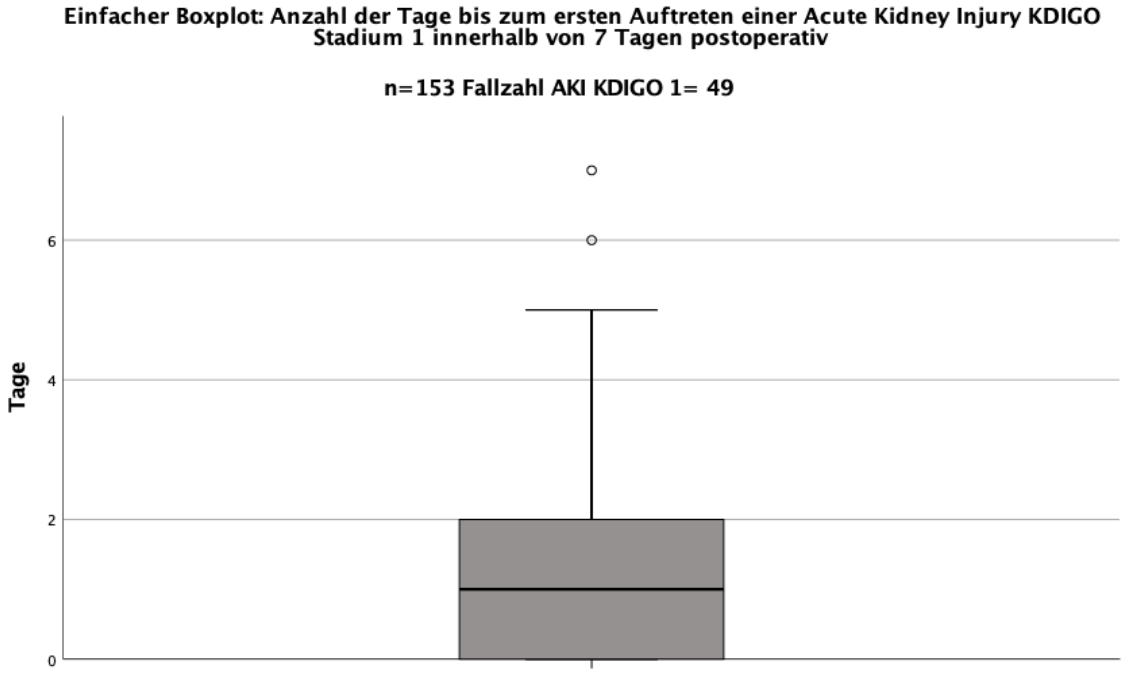


Abbildung 36 - Einfacher Boxplot: Anzahl der Tage bis zum ersten Auftreten einer AKI im Stadium 1



8.6 Gruppenvergleiche zur Tabelle 28

Abbildung 37 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Laboranalyse: Hämoglobinkonzentration im zeitlichen Verlauf

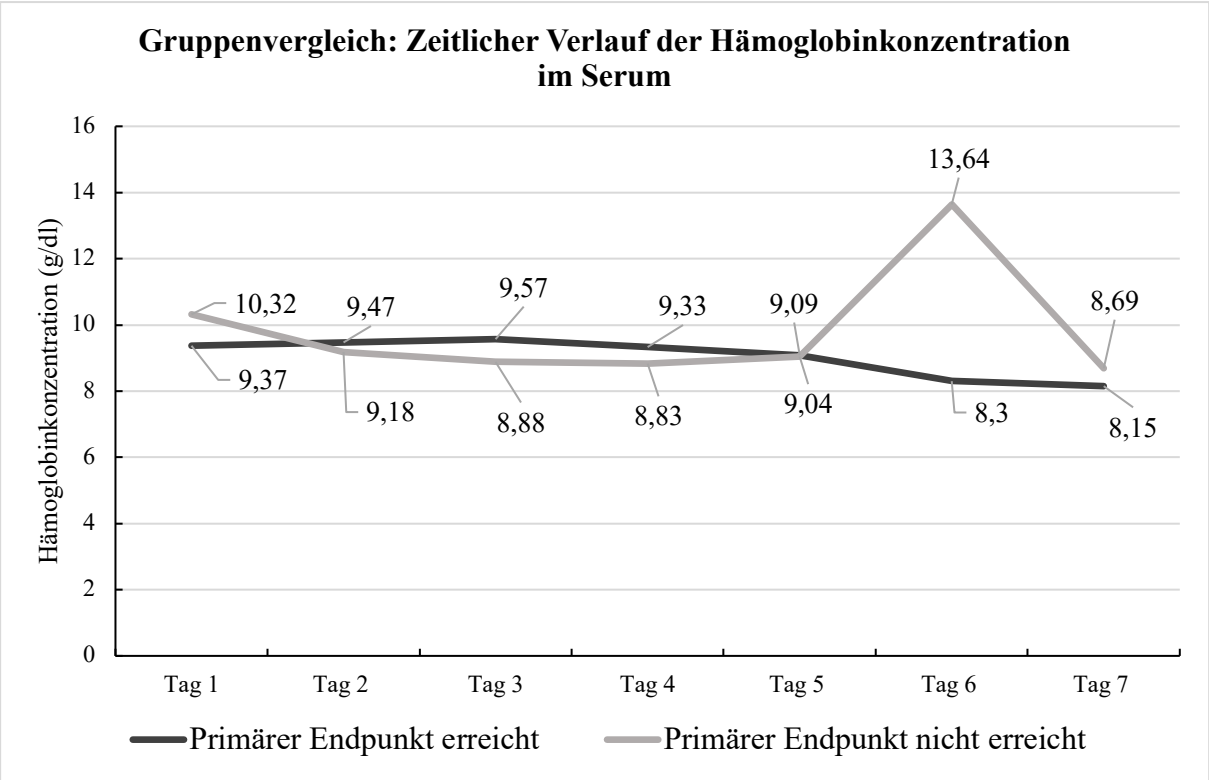


Abbildung 38 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Laboranalyse: Albuminkonzentration im zeitlichen Verlauf

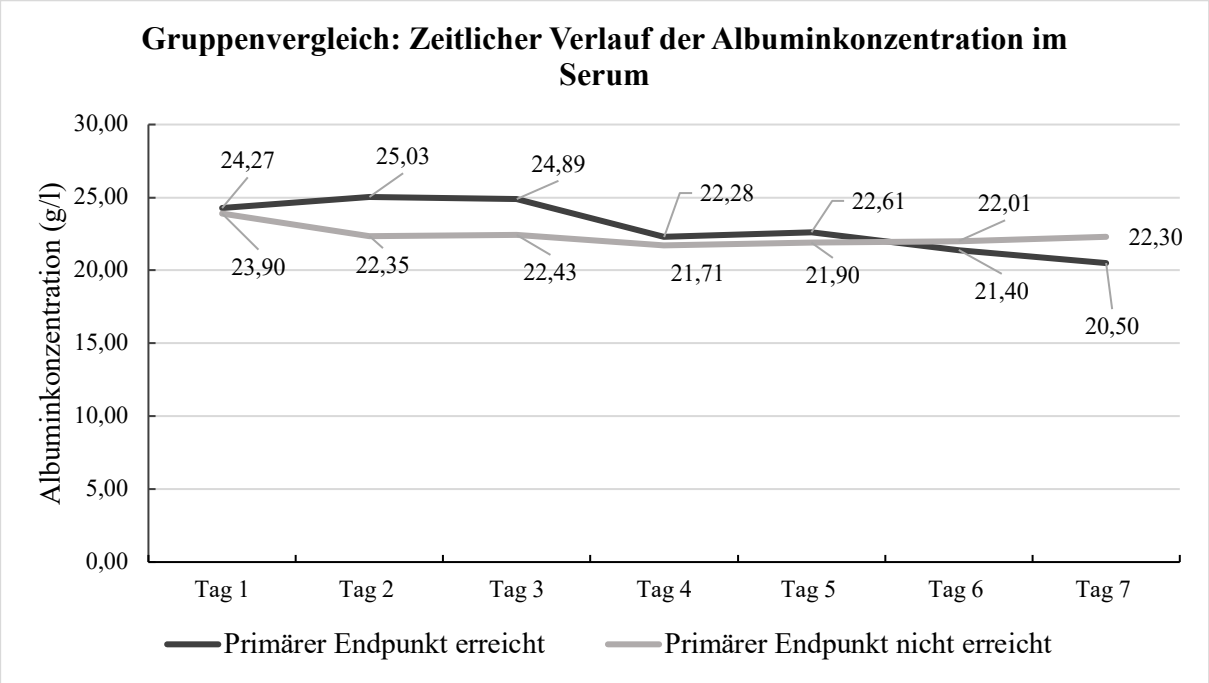


Abbildung 39 - Gruppenvergleich: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) über 24 Stunden im zeitlichen Verlauf

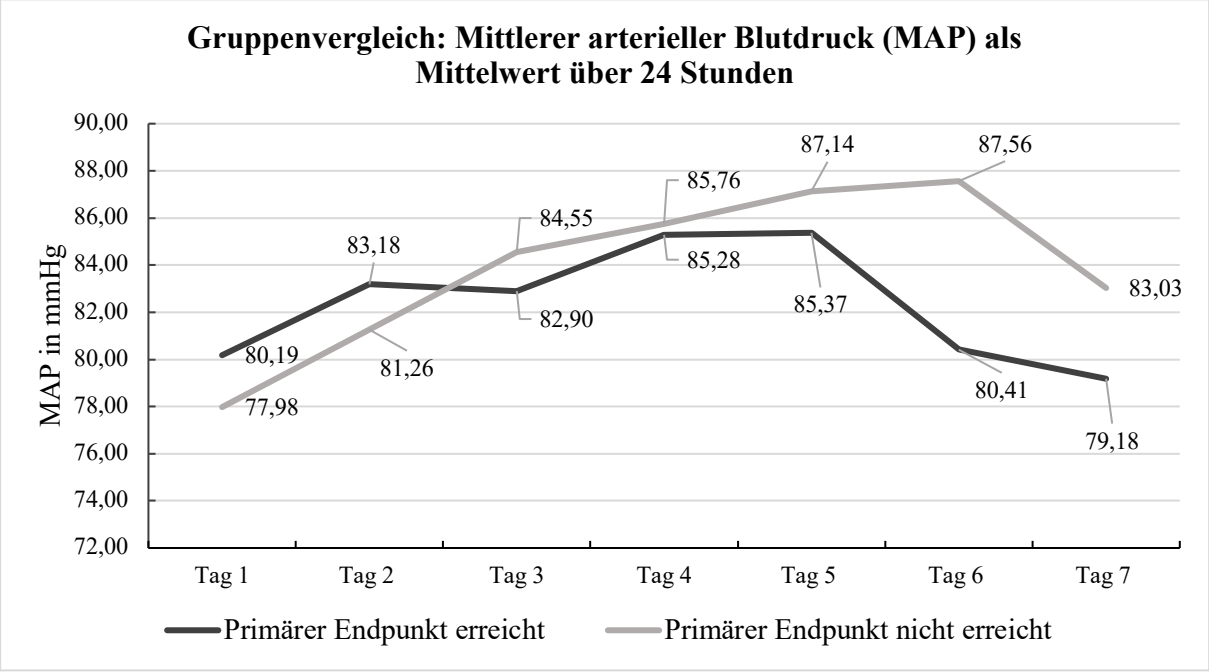


Abbildung 40 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Einfuhrvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte

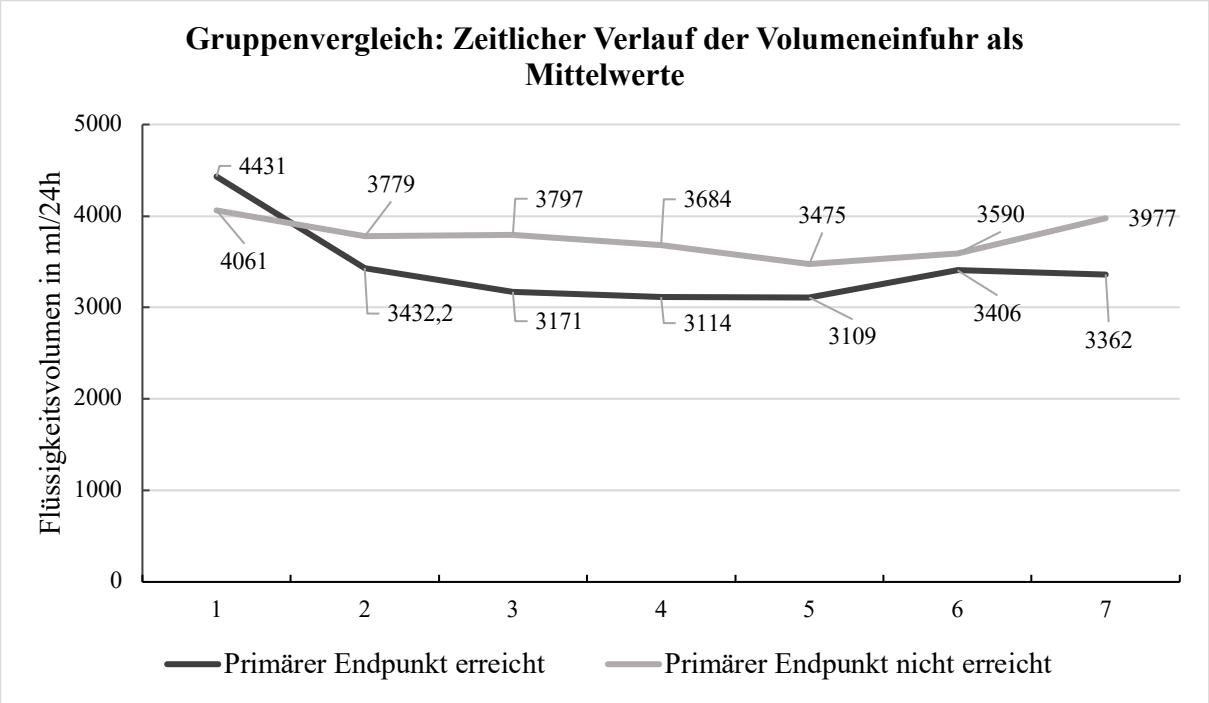


Abbildung 41 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Urinvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte

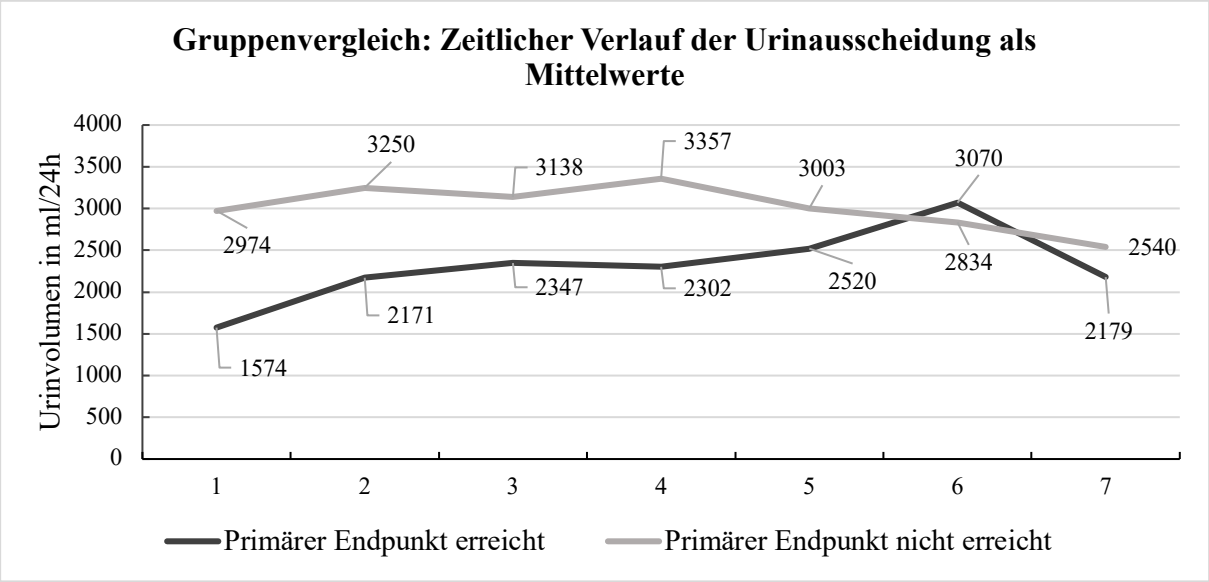
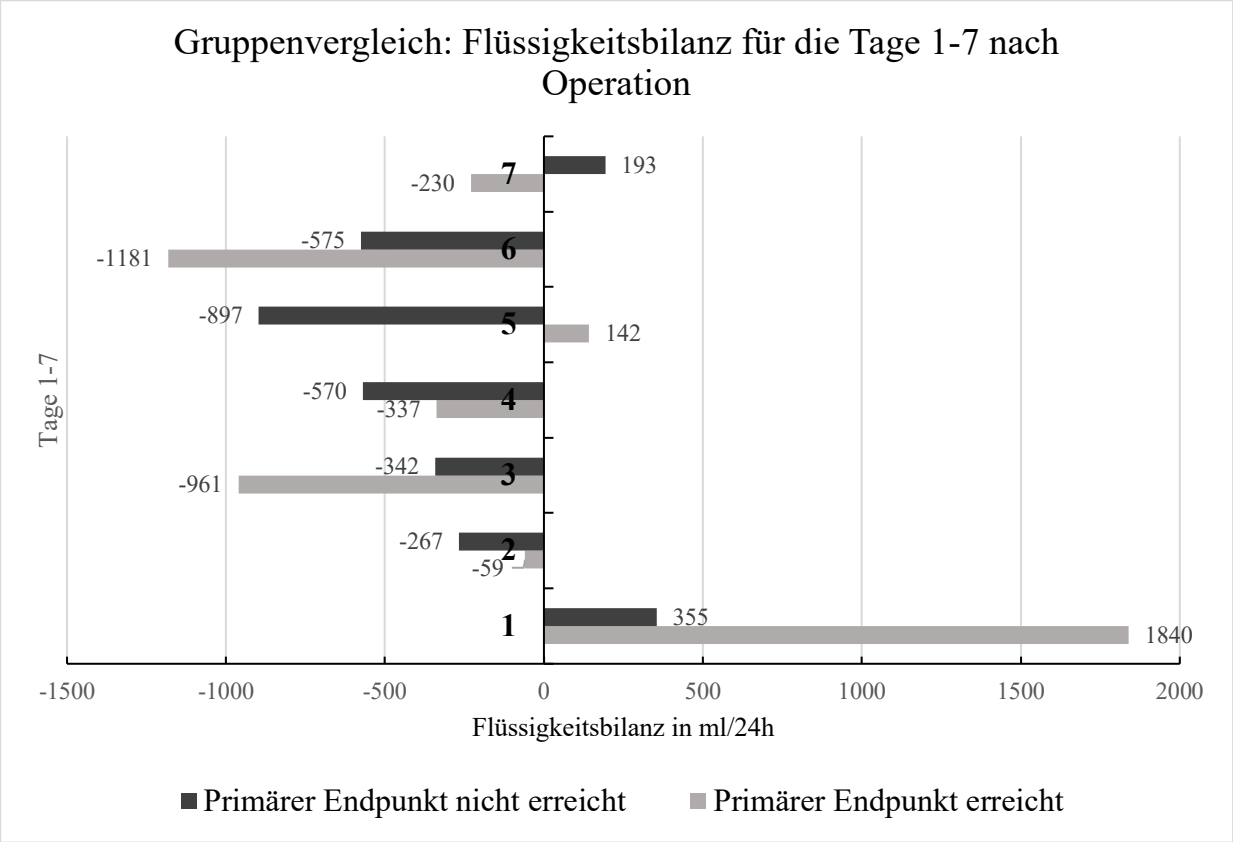


Abbildung 42 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte



9 Literaturverzeichnis

1. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, u. a. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 1. Januar 2012;2(1):1–138.
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, u. a. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 1. August 2015;41(8):1411–23.
3. Kellum JA. Why are patients still getting and dying from acute kidney injury? Curr Opin Crit Care. Dezember 2016;22(6):513.
4. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. Am J Kidney Dis. Dezember 2018;72(6):846–56.
5. Hsu C, McCulloch C, Fan D, Ordoñez J, Chertow G, Go A. Community-based incidence of acute renal failure. Kidney Int. Juli 2007;72(2):208–12.
6. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, u. a. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 6. September 2013;8(9):1482–93.
7. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, u. a. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. Oktober 2018;14(10):607–25.
8. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 7. Januar 2014;9(1):12–20.
9. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, u. a. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. The Lancet. 14. Mai 2016;387(10032):2017–25.
10. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? Kidney Int. Januar 2015;87(1):46–61.
11. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, u. a. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. Intensive Care Med. 1. März 2013;39(3):420–8.
12. Kashani K, Shao M, Li G, Williams AW, Rule AD, Kremers WK, u. a. No increase in the incidence of acute kidney injury in a population-based annual temporal trends epidemiology study. Kidney Int. September 2017;92(3):721–8.
13. Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. Adv Chronic Kidney Dis. 1. Juli 2017;24(4):194–204.
14. Selby NM, Crowley L, Fluck RJ, McIntyre CW, Monaghan J, Lawson N, u. a. Use of Electronic Results Reporting to Diagnose and Monitor AKI in Hospitalized Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 1. April 2012;7(4):533–40.
15. Vaara ST, Pettilä V, Reinikainen M, Kaukonen K-M, the Finnish Intensive Care

Consortium. Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy: a nationwide retrospective cohort study in finnish intensive care units. Crit Care. 20. Januar 2012;16(1):R13.
16. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu C. Temporal Changes in Incidence of Dialysis-Requiring AKI. J Am Soc Nephrol. 1. Januar 2013;24(1):37–42.
17. Vandijck DM, Oeyen S, Decruyenaere JM, Annemans L, Hoste EA. ACUTE KIDNEY INJURY, LENGTH OF STAY, AND COSTS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT. Acta Clin Belg. Januar 2007;62(sup2):341–5.
18. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, u. a. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care. 12. Mai 2006;10(3):R73.
19. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. Clin J Am Soc Nephrol. 1. Januar 2006;1(1):43–51.
20. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. J Am Soc Nephrol. 1. November 2005;16(11):3365–70.
21. Silver SA, Long J, Zheng Y, Chertow GM. Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. J Hosp Med. Februar 2017;12(2):70–6.
22. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D. The economic impact of acute kidney injury in England. Nephrol Dial Transplant. 1. Juli 2014;29(7):1362–8.
23. Silver SA, Long J, Zheng Y, Chertow GM. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients. J Hosp Med. 1. Februar 2017;12(2):70–6.
24. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, u. a. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients*. Crit Care Med. September 2002;30(9):2051.
25. Göcze I, Bergler T, Bossauer E, Zeman F, Thelen K, Graf BM, u. a. Die Herausforderung akute Nierenschädigung. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin. 1. September 2016;111(6):501–7.
26. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Santo MD, Aneloni G, u. a. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). MINERVA Anestesiol. 2011;77(11):13.
27. Libório AB, Leite TT, Neves FM de O, Teles F, Bezerra CT de M. AKI Complications in Critically Ill Patients: Association with Mortality Rates and RRT. Clin J Am Soc Nephrol. 7. Januar 2015;10(1):21–8.
28. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 1. März 2012;81(5):442–8.
29. Hsu C. Yes, AKI Truly Leads to CKD. J Am Soc Nephrol. 1. Juni 2012;23(6):967–9.
30. Delannoy B, Floccard B, Thiolliere F, Kaaki M, Badet M, Rosselli S, u. a. Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU: a multicentre prospective study. Intensive Care Med. 20. August 2009;35(11):1907.
31. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer H-H. Long-term outcomes in

acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. Am J Kidney Dis. August 2002;40(2):275–9.
32. Meersch M, Volmering S, Zarbock A. Prevention of acute kidney injury. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 1. September 2017;31(3):361–70.
33. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, u. a. Acute kidney injury in sepsis. Intensive Care Med. 1. Juni 2017;43(6):816–28.
34. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. April 2011;7(4):189–200.
35. Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 1. September 2017;31(3):305–14.
36. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, u. a. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac SurgeryToward an Empirical Definition of Hypotension. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 1. September 2013;119(3):507–15.
37. Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? Curr Opin Crit Care. Dezember 2012;18(6):585–92.
38. Ergin B, Kapucu A, Demirci-Tansel C, Ince C. The renal microcirculation in sepsis. Nephrol Dial Transplant. 1. Februar 2015;30(2):169–77.
39. Matejovic M, Ince C, Chawla LS, Blantz R, Molitoris BA, Rosner MH, u. a. Renal Hemodynamics in AKI: In Search of New Treatment Targets. J Am Soc Nephrol. 1. Januar 2016;27(1):49–58.
40. Zafrani L, Payen D, Azoulay E, Ince C. The Microcirculation of the Septic Kidney. Semin Nephrol. Januar 2015;35(1):75–84.
41. Michel CC, Curry FE. Microvascular Permeability. Physiol Rev. 1. Juli 1999;79(3):703–61.
42. Verma SK, Molitoris BA. Renal Endothelial Injury and Microvascular Dysfunction in Acute Kidney Injury. Semin Nephrol. Januar 2015;35(1):96–107.
43. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. Curr Opin Crit Care. Dezember 2014;20(6):588–95.
44. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, u. a. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. J Am Soc Nephrol. 1. Februar 2016;27(2):371–9.
45. Kinsey GR, Okusa MD. Role of leukocytes in the pathogenesis of acute kidney injury. Crit Care. 20. März 2012;16(2):214.
46. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, u. a. Elevated Plasma Concentrations of IL-6 and Elevated APACHE II Score Predict Acute Kidney Injury in Patients with Severe Sepsis. Clin J Am Soc Nephrol. 1. Januar 2007;2(1):22–30.
47. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Ware LB, Wheeler A, u. a. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. Crit Care Med. Dezember 2007;35(12):2755–61.
48. Linkermann A, Chen G, Dong G, Kunzendorf U, Krautwald S, Dong Z. Regulated Cell Death in AKI. J Am Soc Nephrol. 1. Dezember 2014;25(12):2689–701.

49. Agarwal A, Dong Z, Harris R, Murray P, Parikh SM, Rosner MH, u. a. Cellular and Molecular Mechanisms of AKI. J Am Soc Nephrol. 1. Mai 2016;27(5):1288–99.
50. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, u. a. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. Intensive Care Med. 1. September 2017;43(9):1198–209.
51. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, u. a. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. Kidney Int. 1. März 2014;85(3):513–21.
52. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, u. a. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. Intensive Care Med. 1. Juli 2009;35(7):1225–33.
53. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettilä V, u. a. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. Intensive Care Med. 1. November 2016;42(11):1695–705.
54. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, u. a. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). Ann Intensive Care. 27. Mai 2016;6(1):48.
55. Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung. Nephrol. Mai 2013;8(3):247–51.
56. Bouchard J, Mehta RL. Fluid Balance Issues in the Critically Ill Patient. In: Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, Maisel AS, Herausgeber. Contributions to Nephrology
57. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, u. a. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. N Engl J Med. 4. März 2010;362(9):779–89.
58. Selby NM, Kolhe NV. Care Bundles for Acute Kidney Injury: Do They Work? Nephron. 2016;134(3):195–9.
59. Shiao C-C, Wu V-C, Li W-Y, Lin Y-F, Hu F-C, Young G-H, u. a. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. Crit Care. 30. Oktober 2009;13(5):R171.
60. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, u. a. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. N Engl J Med. 14. Juli 2016;375(2):122–33.
61. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Aken HV, Wempe C, Pavenstädt H, u. a. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 24. Mai 2016;315(20):2190–9.
62. Fayad AII, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. Cochrane Kidney and Transplant Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 18. Dezember 2018 [zitiert 21. Juli 2019]; Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010612.pub2
63. Küllmar M, Zarbock A. Nierenersatzverfahren bei akuter Nierenschädigung: Von der Indikation bis zur Beendigung. Anaesthesist [Internet]. 12. April 2019 [zitiert 26.

April 2019]; Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/s00101-019-0587-x
64. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 24. Mai 2004;8(4):R204.
65. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, u. a. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 1. März 2007;11(2):R31.
66. Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution. Nephron. 2015;131(2):118–22.
67. Varrier M, Ostermann M. Novel risk factors for acute kidney injury: Curr Opin Nephrol Hypertens. November 2014;23(6):560–9.
68. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AJ. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 27. Mai 2013;17(3):R98.
69. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, u. a. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General SurgeryResults from a National Data Set. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 1. März 2009;110(3):505–15.
70. Cullen DJ, Apolone G, Greenfield S, Guadagnoli E, Cleary P. ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures. Ann Surg. Juli 1994;220(1):3–9.
71. Vacanti CJ, VanHOUTEN RJ, Hill RC. A Statistical Analysis of the Relationship of Physical Status to Postoperative Mortality in 68,388 Cases: Anesth Analg. Juli 1970;49(4):564-566.
72. Gall J-RL, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA. 22. Dezember 1993;270(24):2957–63.
73. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, u. a. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1. Juli 1996;22(7):707–10.
74. Czock D, Häußler U, Aymanns C, Keller F. Nephrotoxische Arzneimittel. DMW - Dtsch Med Wochenschr. November 2005;130(45):2579–84.
75. van den Akker JP, Egal M, Groeneveld JA. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2013;17(3):R98.
76. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Nephrol. Oktober 2016;12(10):610–23.
77. House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz D, Bobek I, Anker SD, u. a. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. Nephrol Dial Transplant. 1. Mai 2010;25(5):1416–20.
78. Payen D, Lukaszewicz A-C, Legrand M, Gayat E, Faivre V, Megarbane B, u. a. A Multicentre Study of Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock:

Association with Inflammatory Phenotype and HLA Genotype. PLoS ONE [Internet]. 6. Juni 2012 [zitiert 2. September 2019];7(6). Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368929/

79. White LE, Hassoun HT, Bihorac A, Moore LJ, Sailors M, McKinley BA, u. a. Acute Kidney Injury (AKI) is Surprisingly Common and a Powerful Predictor of Mortality in Surgical Sepsis. J Trauma Acute Care Surg [Internet]. September 2013 [zitiert 2. September 2019];75(3). Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823059/
80. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, u. a. Risk Factors and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients With Acute Liver Failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 1. Februar 2015;13(2):352–9.
81. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. The Lancet. 13. Juli 1974;304(7872):81–4.
82. Hoffmann W, Latza U, Terschüren C. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) - überarbeitete Fassung nach Evaluation. Gesundheitswesen. März 2005;67(3):217–25.
83. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Akhoundi A, Ahmed AH, Kashani KB. Actual versus ideal body weight for acute kidney injury diagnosis and classification in critically Ill patients. BMC Nephrol. 15. November 2014;15(1):176.
84. Ruxton GD. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. Behav Ecol. 1. Juli 2006;17(4):688–90.
85. Rasch D, Kubinger KD, Moder K. The two-sample t test: pre-testing its assumptions does not pay off. Stat Pap. 1. Februar 2011;52(1):219–31.
86. Mehta CR, Patel NR. A Network Algorithm for Performing Fisher's Exact Test in r × c Contingency Tables. J Am Stat Assoc. 1983;78(382):427–34.
87. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. Intensive Care Med. 1. April 2016;42(4):521–30.
88. Hoste EAJ, Kashani K, Gibney N, Wilson FP, Ronco C, Goldstein SL, u. a. Impact of electronic-alerting of acute kidney injury: workgroup statements from the 15th ADQI Consensus Conference. Can J Kidney Health Dis [Internet]. 26. Februar 2016 [zitiert 1. März 2021];3. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768416/
89. Flynn N, Dawnay A. A simple electronic alert for acute kidney injury. Ann Clin Biochem. 1. März 2015;52(2):206–12.
90. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. Crit Care Lond Engl. 2009;13(3):R79.
91. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. Juni 2015;65(6):860–9.
92. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, u. a. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. Anesthesiology. Dezember 2007;107(6):892–902.

93. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. Intensive Care Med. 1. Oktober 2010;36(10):1657–65.
94. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. Indian J Anaesth. 2011;55(2):111–5.
95. American Society of Anesthesiologists (ASA). New classification of physical status. Anesthesiology; 1963; 24: 111–114.
96. Biteker M, Dayan A, Tekkeşin Aİ, Can MM, Taycı İ, İlhan E, u. a. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. Am J Surg. 1. Januar 2014;207(1):53–9.
97. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients*. Crit Care Med. Juli 2006;34(7):1913.
98. Grass F, Lovely JK, Crippa J, Mathis KL, Hübner M, Larson DW. Early Acute Kidney Injury Within an Established Enhanced Recovery Pathway: Uncommon and Transitory. World J Surg. 1. Mai 2019;43(5):1207–15.
99. Kee YK, Kim H, Jhee JH, Han SH, Yoo T-H, Kang S-W, u. a. Incidence of and risk factors for delayed acute kidney injury in patients undergoing colorectal surgery. Am J Surg [Internet]. 8. April 2019 [zitiert 29. April 2019]; Verfügbar unter: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961018314144
100. Küpeli İ, Ünver S. The Correlation between Preoperative and Postoperative Hypoalbuminaemia and the Development of Acute Kidney Injury with Respect to the KDIGO Criteria in the Hip Fracture Surgery in Elderly Patients. Turk J Anaesthesiol Reanim. Februar 2020;48(1):38–43.
101. Ronco C. Acute kidney injury: from clinical to molecular diagnosis. Crit Care. 7. Juli 2016;20(1):201.
102. Göcze I, Wiesner C, Schlitt HJ, Bergler T. Renal recovery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. September 2017;31(3):403–14.
103. Schortgen F. Defining renal recovery: pitfalls to be avoided. Intensive Care Med. 1. November 2015;41(11):1993–5.
104. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR. Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 1. August 2008;52(2):262–71.
105. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. Clin Chem. 1. Oktober 1992;38(10):1933–53.
106. Tang Y, Zhu C, Liu J, Wang A, Duan K, Li B, u. a. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery in Patients Younger than 60 Years Old. Kidney Blood Press Res. 29. März 2019;1–11.
107. Ronco C, Chawla LS. Glomerular and Tubular Kidney Stress Test: New Tools for a Deeper Evaluation of Kidney Function. Nephron. 2016;134(3):191–4.
108. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. Intensive Care Med. 1. Juni 2017;43(6):917–20.
109. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. Curr Opin Crit Care. Dezember 2010;16(6):533–9.

110. Deng A, Miracle CM, Lortie M, Satriano J, Gabbai FB, Munger KA, u. a. Kidney oxygen consumption, carbonic anhydrase, and proton secretion. Am J Physiol-Ren Physiol. 1. Mai 2006;290(5):F1009–15.
111. Bullen A, Liu ZZ, Hepokoski M, Li Y, Singh P. Renal Oxygenation and Hemodynamics in Kidney Injury. Nephron. 2017;137(4):260–3.
112. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Torrado H, Rodríguez-Castro D, Carrio ML, Farrero E, u. a. Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. Crit Care. 2013;17(6):R293.
113. Agha A, Bein T, Fröhlich D, Höfler S, Krenz D, Jauch K-W. "Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei chirurgischen Intensivpatienten. Chir. Mai 2002;73(5):439–42.
114. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. Crit Care. 17. Dezember 2008;12(6):R161.
115. Moreno R, Vincent J-L, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, u. a. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Intensive Care Med. 1. Juli 1999;25(7):686–96.
116. de Mendonça A, Vincent J-L, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, u. a. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med. 1. Juli 2000;26(7):915–21.
117. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. J Am Coll Cardiol. 4. November 2008;52(19):1527–39.
118. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. Januar 2016;12(1):48–60.
119. Basu RK, Wheeler DS. Kidney–lung cross-talk and acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 1. Dezember 2013;28(12):2239–48.
120. Ranucci M. Perioperative Renal Failure: Hypoperfusion During Cardiopulmonary Bypass? Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 1. Dezember 2007;11(4):265–8.
121. Juneja D, Singh O, Dang R. Admission hyperlactatemia: causes, incidence, and impact on outcome of patients admitted in a general medical intensive care unit. J Crit Care. Juni 2011;26(3):316–20.
122. Kreisberg RA. Lactate Homeostasis and Lactic Acidosis. Ann Intern Med. 1. Februar 1980;92(2_Part_1):227–37.
123. Zhang Z, Ni H. Normalized Lactate Load Is Associated with Development of Acute Kidney Injury in Patients Who Underwent Cardiopulmonary Bypass Surgery. PLoS ONE [Internet]. 30. März 2015 [zitiert 16. April 2020];10(3). Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378943/
124. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, u. a. Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. Mai 1999;14(5):1158–62.
125. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, u. a. Risk Factors for Perioperative Acute Kidney Injury After Adult Cardiac Surgery: Role of Perioperative Management. Ann Thorac Surg. 1. Februar 2012;93(2):584–91.
126. Hobson C, Lysak N, Huber M, Scali S, Bihorac A. Epidemiology, outcomes, and

management of acute kidney injury in the vascular surgery patient. J Vasc Surg. September 2018;68(3):916–28.
127. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. Ann Intensive Care. 10. Mai 2013;3:12.
128. Pitts RF. Acid-base regulation by the kidneys. Am J Med. 1. September 1950;9(3):356–72.
129. Toyonaga Y, Kikura M. Hyperchloremic acidosis is associated with acute kidney injury after abdominal surgery. Nephrology. 2017;22(9):720–7.
130. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit Care Lond Engl. Februar 2006;10(1):R22.
131. Silva Júnior GB da, Daher EDF, Mota RMS, Menezes FA. Risk factors for death among critically ill patients with acute renal failure. Sao Paulo Med J Rev Paul Med. 7. September 2006;124(5):257–63.
132. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. Ann Surg. Juli 2012;256(1):18–24.
133. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Gillaspie EA, Greason KL, Kashani KB. Association of blood transfusion with acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. World J Nephrol. 6. September 2016;5(5):482–8.
134. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. BJA Br J Anaesth. 1. Dezember 2012;109(suppl_1):i29–38.
135. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen RV, Jakobsen PC, Ranucci M, Ravn HB. Association between transfusion of blood products and acute kidney injury following cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1. Juli 2020;
136. Lehman L, Saeed M, Moody G, Mark R. Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients. Comput Cardiol. 2010;37:1095–8.
137. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, u. a. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. Juni 1992;101(6):1644–55.
138. Kellum JA, Pinsky MR. Use of vasopressor agents in critically ill patients. Curr Opin Crit Care. Juni 2002;8(3):236–41.
139. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze M-D. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. Crit Care Med. Februar 1987;15(2):134–7.
140. Busse LW, Ostermann M. Vasopressor Therapy and Blood Pressure Management in the Setting of Acute Kidney Injury. Semin Nephrol. 1. September 2019;39(5):462–72.
141. Dilken O, Ergin B, Ince C. Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate. Ann Transl Med. Juni 2020;8(12):793–793.
142. Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. Intensive Care Med. Dezember 2010;36(12):2004–18.
143. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of

norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock*: Crit Care Med. Juni 2009;37(6):1961–6.
144. Lankadeva YR, Kosaka J, Evans RG, Bailey SR, Bellomo R, May CN. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury. Kidney Int. 1. Juli 2016;90(1):100–8.
145. Rosner MH, Ostermann M, Murugan R, Prowle JR, Ronco C, Kellum JA, u. a. Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness. Br J Anaesth. November 2014;113(5):764–71.
146. Ostermann M, Straaten HMO, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? Crit Care [Internet]. 2015 [zitiert 7. März 2021];19. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699346/
147. Labib M, Khalid R, Khan A, Khan S. Volume Management in the Critically Ill Patient with Acute Kidney Injury. Crit Care Res Pract [Internet]. 2013 [zitiert 7. November 2020];2013. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580895/
148. Joannidis M, Klein SJ, Ostermann M. 10 myths about frusemide. Intensive Care Med. 1. April 2019;45(4):545–8.
149. Levi TM, Rocha MS, Almeida DN, Martins RTC, Silva MGC, Santana NCP, u. a. Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients. Braz J Med Biol Res. 1. Juni 2012;45(9):827–33.
150. Patschan D, Patschan S, Buschmann I, Ritter O. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. Kidney Blood Press Res. 2019;44(4):457–64.
151. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med. März 2007;9(1):60–8.
152. Zhao G, Xu C, Ying J, Lü W, Hong G, Li M, u. a. Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. Crit Care. 4. März 2020;24(1):75.
153. Gao S, Yang L, Wang Z. Do critically ill patients with AKI benefit from furosemide? Further real-word evidence from a large multi-center database. Crit Care [Internet]. 25. Mai 2020 [zitiert 29. November 2020];24. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249379/
154. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med. April 2008;36(4 Suppl):S216-223.
155. Perazella MA, Luciano RL. Review of select causes of drug-induced AKI. Expert Rev Clin Pharmacol. 4. Juli 2015;8(4):367–71.
156. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. Am J Med. 1. Februar 1983;74(2):243–8.
157. Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, u. a. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. Kidney Dis. 30. September 2020;1–13.
158. Vieira JMJ, Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore LJ, u. a. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill

patients*. Crit Care Med. Januar 2007;35(1):184–91.
159. Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, Briguori C, Kellum JA, McCullough PA, u. a. Cardiorenal Syndrome Type 3: Pathophysiologic and Epidemiologic Considerations. ADQI Consens AKI Biomark Cardiorenal Syndr. 2013;182:137–57.
160. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, u. a. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. J Am Coll Cardiol. 7. Januar 2004;43(1):61–7.
161. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, u. a. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. J Card Fail. 1. Juni 2002;8(3):136–41.
162. Ostermann M, Chang RWS. Impact of different types of organ failure on outcome in intensive care unit patients with acute kidney injury. J Crit Care. Dezember 2011;26(6):635.e1-635.e10.
163. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: kidney–lung crosstalk. Clin Exp Nephrol. 1. August 2011;15(4):464–70.
164. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, u. a. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. Intensive Care Med. 2020;46(4):654–72.
165. Yabuuchi N, Sagata M, Saigo C, Yoneda G, Yamamoto Y, Nomura Y, u. a. Indoxyl Sulfate as a Mediator Involved in Dysregulation of Pulmonary Aquaporin-5 in Acute Lung Injury Caused by Acute Kidney Injury. Int J Mol Sci [Internet]. 23. Dezember 2016 [zitiert 13. März 2021];18(1). Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297646/
166. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. Kidney Int. Juli 2017;92(1):37–46.
167. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk H-W, Renker M, Brocca A, Seeger W, u. a. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. J Am Coll Cardiol. 9. Juni 2015;65(22):2433–48.
168. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining Permissive Hypercapnia in ARDS: A Narrative Review. Chest. Juli 2018;154(1):185–95.
169. Ra S, Em M, Ia K, Sj O. Renal functional reserve in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1. Mai 1997;52(5):411–5.
170. Coelho S, Fonseca JN, Gameiro J, Jorge S, Velosa J, Lopes JA. Transient and persistent acute kidney injury in acute liver failure. J Nephrol. 1. April 2019;32(2):289–96.
171. Lane K, Dixon JJ, MacPhee IAM, Philips BJ. Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? Nephrol Dial Transplant. 1. Juli 2013;28(7):1634–47.
172. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, u. a. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 1. Mai 2007;2(3):431–9.
173. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. Kidney Int. 2. Mai 2012;81(10):942–8.
174. Storm C, Krannich A, Schachtner T, Engels M, Schindler R, Kahl A, u. a. Impact of

acute kidney injury on neurological outcome and long-term survival after cardiac arrest – A 10 year observational follow up. J Crit Care. 1. Oktober 2018;47:254–9.
175. Broughton GI, Janis JE, Attinger CE. Wound Healing: An Overview. Plast Reconstr Surg. Juni 2006;117(7S):1e.
176. Maroz N, Simman R. Wound Healing in Patients With Impaired Kidney Function. J Am Coll Clin Wound Spec. 1. April 2013;5(1):2–7.
177. Cerdá J, Liu KD, Cruz DN, Jaber BL, Koyner JL, Heung M, u. a. Promoting Kidney Function Recovery in Patients with AKI Requiring RRT. Clin J Am Soc Nephrol. 7. Oktober 2015;10(10):1859–67.
178. Bernardi MH, Schmidlin D, Ristl R, Heitzinger C, Schiferer A, Neugebauer T, u. a. Serum Creatinine Back-Estimation in Cardiac Surgery Patients: Misclassification of AKI Using Existing Formulae and a Data-Driven Model. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 7. März 2016;11(3):395–404.
179. Schetz M, Gunst J, De Vlieger G, Van den Berghe G. Recovery from AKI in the critically ill: potential confounders in the evaluation. Intensive Care Med. 1. September 2015;41(9):1648–57.
180. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care. 2013;17(1):204.
181. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 6. Juni 2014;9(6):1015–23.
182. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, u. a. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol. 1. April 2017;13(4):241–57.
183. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, u. a. Renal recovery after acute kidney injury. Intensive Care Med. 2017;43(6):855–66.
184. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after Acute Kidney Injury. Am J Respir Crit Care Med. 16. September 2016;195(6):784–91.
185. Palevsky PM, Baldwin I, Davenport A, Goldstein S, Paganini E. Renal replacement therapy and the kidney: minimizing the impact of renal replacement therapy on recovery of acute renal failure. Curr Opin Crit Care. Dezember 2005;11(6):548–54.
186. Xiao L, Jia L, Li R, Zhang Y, Ji H, Faramand A. Early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 24. Oktober 2019;14(10):e0223493.
187. Swaminathan M, Hudson CCC, Phillips-Bute BG, Patel UD, Mathew JP, Newman MF, u. a. Impact of Early Renal Recovery on Survival After Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. Ann Thorac Surg. 1. April 2010;89(4):1098–104.
188. Ozrazgat-Baslanti T, Loftus TJ, Mohandas R, Wu Q, Brakenridge S, Brumback B, u. a. Clinical Trajectories of Acute Kidney Injury in Surgical Sepsis: A Prospective Observational Study. Ann Surg. 13. November 2020;
189. Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, Bailey M, van Lint A, Chavan S, u. a. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. Lancet Respir Med. Juli

2016;4(7):566–73.
190. Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, Lemmers N, Mulder MP, Berge P, u. a. Effect of a Machine Learning–Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery. JAMA. 17. März 2020;323(11):1052–60.
191. Funtanilla VD, Candidate P, Caliendo T, Hilas O. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Available Systems. Pharm Ther. September 2019;44(9):550–3.
192. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, u. a. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Crit Care. 6. Februar 2013;17(1):R25.
193. Bagshaw SM. Acute Kidney Injury Care Bundles. Nephron. 2015;131(4):247–51.
194. Kolhe NV, Reilly T, Leung J, Fluck RJ, Swinscoe KE, Selby NM, u. a. A simple care bundle for use in acute kidney injury: a propensity score-matched cohort study. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. November 2016;31(11):1846–54.
195. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, u. a. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2017;43(11):1551–61.
196. Zarbock A, Küllmar M, Ostermann M, Lucchese G, Baig K, Cennamo A, u. a. Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury by Implementing the KDIGO Guidelines in High-Risk Patients Identified by Biomarkers: The PrevAKI-Multicenter Randomized Controlled Trial. Anesth Analg. 8. März 2021;
197. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, u. a. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 22. Oktober 2009;361(17):1627–38.
198. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, u. a. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. The Lancet. 9. Mai 2020;395(10235):1506–15.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- Stadien der AKI 19
Tabelle 2 - Arten der operativen Eingriffe 21
Tabelle 3 - Nephrotoxische Arzneimittel 22
Tabelle 4 - SOFA Score bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich 31
Tabelle 5 - Durchschnittliche pH-Werte im Paarvergleich 44
Tabelle 6 - Anzahl der erreichten sekundären Endpunkte im Paarvergleich 57
Tabelle 7 - Statistische Kennwerte kategorialer patientenspezifischer Parameter des Gesamtkollektives (n= 153) 95
Tabelle 8 - Statistische Kennwerte metrischer patientenspezifischer Parameter des Gesamtkollektives (n= 153) 95
Tabelle 9 - Statistische Kennwerte metrischer patientenspezifischer Parameter des weiblichen Gesamtkollektives (n=46 bzw. n=44) 96
Tabelle 10 - Statistische Kennwerte metrischer patientenspezifischer Parameter des männlichen Gesamtkollektives (n= 107 bzw. n=104) 96
Tabelle 11 - Statistische Kennwerte metrischer operationsspezifischer Parameter des Gesamtkollektives 96
Tabelle 12 - Statistische Kennwerte metrischer operationsspezifischer Parameter des Gesamtkollektives getrennt nach Elektiveingriff (n= 139) und Notfalleingriff (n=14) 96
Tabelle 13 - Statistische Kennwerte kategorialer operationsspezifischer Parameter des Gesamtkollektives (n= 153) 97
Tabelle 14 - Statistische Kennwerte kategorialer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich (n= 152 bzw. n= 153) 97
Tabelle 15 - SOFA Score bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich 97
Tabelle 16 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives bei Aufnahme in den intensivmedizinischen Versorgungsbereich 98
Tabelle 17 - Statistische Kennwerte kategorialer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 1 bis 4 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich 98
Tabelle 18 - Statistische Kennwerte kategorialer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 5 bis 7 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich 99
Tabelle 19 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 1 und 2 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score 100
Tabelle 20 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 3 und 4 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score 101
Tabelle 21 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an den Tagen 5 und 6 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score 102
Tabelle 22 - Statistische Kennwerte metrischer postoperativer Parameter des Gesamtkollektives an Tag 7 im intensivmedizinischen Versorgungsbereich und SOFA-Score 103
Tabelle 23 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter des Gesamtkollektives in 7 Tagen postoperativ 104
Tabelle 24 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter des Gesamtkollektives (n= 153) innerhalb von 7 Tagen postoperativ 104
Tabelle 25 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter des Gesamtkollektives 105
Tabelle 26 - Statistische Kennwerte metrischer Zielparameter des Gesamtkollektives 105
Tabelle 27 - Statistische Kennwerte kategorialer Parameter der Gruppen „Erreichter primärer Endpunkt“ und „nicht erreichter primärer Endpunkt“ 106
Tabelle 28 - Statistische Kennwerte metrischer Parameter der Gruppen „Erreichter primärer Endpunkt“ und „nicht erreichter primärer Endpunkt“ 106
Tabelle 29 - Statistische Kennwerte kategorialer Zielparameter mit und ohne Erreichen des primären Zielpunktes in 7 Tagen postoperativ 109

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Komorbiditäten des Patientenkollektivs 28
Abbildung 2 - Relative Häufigkeit des ASA-Scores bei Prämedikationsuntersuchung 29
Abbildung 3 - Verteilung der operativen Eingriffe 29
Abbildung 4 - Primärer Endpunkt: AKI KDIGO Stadium 2 oder 3 innerhalb von 7 Tagen postoperativ 32
Abbildung 5 - Gestapeltes Balkendiagramm: Stadien der AKI in den ersten 7 Tagen postoperativ 33
Abbildung 6 - Häufigkeit der AKI KDIGO Stadium 1 innerhalb von 7 Tagen 34
Abbildung 7 - Mittelwerte des SAPS II-Scores bei Aufnahme auf die Intensivstation 38
Abbildung 8 - Gruppenvergleich: Mittelwerte des SOFA Score (ohne renales System) 39
Abbildung 9 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der Kreatininkonzentration im Serum 42
Abbildung 10 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate 42
Abbildung 11 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der Laktatkonzentrationen in der BGA 43
Abbildung 12 - Gruppenvergleich: Mittelwerte der pH-Werte in der BGA 44
Abbildung 13 - Gruppenvergleich: Häufigkeiten der Hypotonien mit MAP-Werten < 50 mmHg 45
Abbildung 14 - Gruppenvergleich: Mittelwert der Beatmungsdauer in Stunden 47
Abbildung 15 - Gruppenvergleich: Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel an Tagen 1-7 48
Abbildung 16 - Gruppenvergleich: Mediane der Gesamtdosis an Diuretika im Zeitverlauf 50
Abbildung 17 - Gruppenvergleich: Mediane der Maximaldosis an Vasopressoren 51
Abbildung 18 - Gruppenvergleich: Aufenthaltsdauer im Median (ohne Ausschluss von Patienten) 52
Abbildung 19 - Gruppenvergleich: Krankenhausmortalität 54
Abbildung 20 - Überlebensanalyse nach Kaplan Meier 55
Abbildung 21 - Erholung der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen postoperativ 58
Abbildung 22 - Gesamtmortalität bei partieller Erholung der Nierenfunktion im Vergleich 60
Abbildung 23 - Operationsdauer für Elektiv- und Notfalleingriffe 109
Abbildung 24 - Häufigkeit von Elektiv- und Notfalleingriffen (Dringlichkeit) 110
Abbildung 25 - Ergebnis der Blutgasanalyse: Zeitlicher Verlauf des pH-Werts 110
Abbildung 26 - Ergebnis der Blutgasanalyse: Zeitlicher Verlauf der Laktatkonzentration 111
Abbildung 27 - Ergebnis der Blutgasanalyse: Zeitlicher Verlauf der Glucosekonzentration 111
Abbildung 28 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der Albuminkonzentration 112
Abbildung 29 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der Hämoglobinkonzentration 112
Abbildung 30 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der Kreatininkonzentration 113
Abbildung 31 - Ergebnis der Laboranalyse: Zeitlicher Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) 113
Abbildung 32 - Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Einfuhrvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte 114
Abbildung 33 - Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Ausfuhrvolumen und Urinvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte 114
Abbildung 34 – Höchstes Stadium der AKI innerhalb von sieben Tagen postoperativ als relative Häufigkeit 115
Abbildung 35 - Einfacher Boxplot: Anzahl der Tage bis zum ersten Auftreten einer AKI im Stadium 2 oder 3 (<7 Tage) 115
Abbildung 36 - Einfacher Boxplot: Anzahl der Tage bis zum ersten Auftreten einer AKI im Stadium 1 116
Abbildung 37 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Laboranalyse: Hämoglobinkonzentration im zeitlichen Verlauf 116
Abbildung 38 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Laboranalyse: Albuminkonzentration im zeitlichen Verlauf 117
Abbildung 39 - Gruppenvergleich: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) über 24 Stunden im zeitlichen Verlauf 117

Abbildung 40 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Einfuhrvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte 118
Abbildung 41 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz: Urinvolumen im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte 118
Abbildung 42 - Gruppenvergleich: Ergebnis der Flüssigkeitsbilanz im zeitlichen Verlauf als Mittelwerte 119

12 Abkürzungsverzeichnis

A

A. ..... Arterie
ADQI ..... Acute Disease Quality Initiative
AKD ..... Acute Kidney Disease
AKI ..... Acute Kidney Injury
AKIN ..... Acute Kidney Injury Network
ANOVA ..... Analysis of Variance
ANP ..... Atriales natriuretisches Peptid
ARDS ..... Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA ..... American Society of Anesthesiologists Physical Status Score
ATP ..... Adenosintriphosphat

B

BMI ..... Body Mass Index
Bspw. ..... Beispielsweise

C

CDK-EPI-Formel ..... Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CI ..... Konfidenzintervall
CKD ..... Chronic Kidney Disease
COPD ..... Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
CRRT ..... Continuous Renal Replacement Therapy
CVVHD ..... Continuous Veno-Venous Hemodialysis (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse)

D

DAKIMAS ..... The Development of Acute Kideny Injury after Major Surgical Procedures

E

EDV ..... elektonische Datenverarbeitung
eGFR ..... geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
eNOS ..... endotheliale NO-Synthase
ESKD ..... End-Stage Kidney Disease
ESRD ..... End Stage Renal Disease

G

G1 ..... Gap-1 Phase des Zellzyklus
GCS ..... Glasgow Coma Scale
GFR ..... Glomeruläre Filtrationsrate
GOT ..... Aspartat-Aminotransferasen
GPT ..... Alanin-Aminotransferasen

H

HIPEC ..... Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie

I

ICD-Codierung .....
Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - Codierung
ICU. ..... Intensive Care Unit (Intensivstation)
IGF ..... Insulin ähnlicher Wachstumsfaktor
IGFBP7 ..... Insulin-like growth factor-binding protein 7
IL ..... Interleukin

K

KDIGO ..... Kidney Disease Improving Global Outcomes
KG ..... Körpergewicht
Kt/V .....
Harnstoff-Clearance (K) pro Behandlungszeit (t) bezogen auf das Harnstoffverteilungsvolumen (V) im Körper

M

MAP ..... Mittlerer Arterieller Blutdruck
Max. ..... Maximum
MIMIC ..... Medical Information Mart for Intensive Care
Min. ..... Minimum

N

n= ..... Anzahl/absolute Häufigkeit
NIV ..... Nicht-invasive Ventilation
NK ..... Natürliche Killerzellen
NO ..... Stickstoffmonooxid
NT-proBNP ..... Fragment des Prohormons Brain Natriuretic Peptide

O

o.g. ..... oben genannt
OR ..... Odds Ratio

P

patholog. ..... pathologisch
PEEP ..... Positive End-Expiratory Pressure
p-Wertes ..... Probabilitas-Wert

R

rh ..... rekombinantes humanes
RIFLE ..... “Risk“, „Injury“, „Failure“, „Loss“, „End stage renal disease"
ROC ..... Receiver-Operating-Characteristics
ROS ..... Reaktive Sauerstoffspezies
RRT ..... Renal Replacement Therapy (Nierenersatzverfahren)

S

SAPS II ..... Simplified Acute Physiology Score II

SD ..... Standardabweichung
SEM ..... Standardfehler
s.o. ..... siehe oben
s.u. ..... siehe unten
SOFA ..... Sequential Organ Failure Assessment Scores

T

TIMP-2 ..... Tissue inhibitor of metalloproteinases-2
TNF ..... Tumor Nekrose Faktor

V

V. ..... Vena

Z

z.B. ..... zum Beispiel

13 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt für seine Unterstützung dieser Studie, die wissenschaftliche Beratung und die konstruktive Kritik. Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Ivan Göcze für seine Ideen, die unermüdliche Unterstützung, Förderung und andauernde Erreichbarkeit. Ohne sein Engagement und seine Begeisterung für das Thema wäre diese Arbeit nie zustande gekommen. Ich danke ihm für sein mir entgegengebrachtes Vertrauen und die wundervolle Zusammenarbeit und Betreuung. Außerdem möchte ich Herrn Florian Zeman für die Unterstützung der statistischen Auswertung der Ergebnisse und für die ausführliche Beantwortung wissenschaftlicher Fragen herzlich danken.

14 Lebenslauf

Joshua Riedel - Brahmsstraße 44, 93053 Regensburg – joshua.riedel@t-online.de - Tel.:01711975248

Persönliche Daten

Geburtsdatum:	19.10.1994
Geburtsort:	Weißenburg i. Bay.
Eltern:	Birgit Kattinger-Riedel, Gesundheits-und Krankenpflegerin Oliver Riedel, Pflegedirektor Klinikum Fürth
Geschwister:	Alina Riedel, Studentin Johanna Riedel, Schülerin

Schulbildung

09/2001 bis 07/2005 Grundschule, Weißenburg

Schulische Schwerpunkte

09/2005 bis 06/2013 Werner-von-Siemens Gymnasium, Weißenburg
Naturwissenschaftliches, Sprachliches und Wirtschaftswissenschaftliches Gymnasium

- 2011/2012 Seminararbeit Fach Mathematik „Extremwertaufgaben aus der analytischen Geometrie“
- 2011/2012 Gründungsmitglied Schulsanitätsdienst
- 2013 Abiturfächer: Deutsch, Englisch, Mathematik, Physik, Geografie
- 2013 Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

Fremdsprachen

- 2006-2011 Latinum
- 2005-2013 Englisch B2+/C1

Praktika/Ausbildungen

- 2012 Praktikum Abteilung für Anästhesiologie Klinikum Altmühlfranken
- 2012 Abschlussprüfung Rettungssanitäter
- 2013/2014 Pflegepraktikum im Klinikum Altmühlfranken
- 2014/2015 Fachlehrgang Rettungsassistent
- 2015 Offizierseignung und Studieneignung Humanmedizin Bundeswehr
- 2015 Allgemeine Grundausbildung Bundeswehr Fürstenfeldbruck
- 2016 Offizierslehrgang Sanitätsakademie der Bundeswehr
- 2018 Truppenpraktikum Kommando Schnelle Einsatzkräfte Sanitätsdienst, Leer

- 2018 Truppenpraktikum 4./Sanitätslehrregiment Feldkirchen

Universitäre Ausbildung

ab 10/2015 Universität Regensburg**:** Studiengang Humanmedizin

- 09/2017 1. Staatsexamen Humanmedizin
- 09/2017 Vorgeschlagen für die Studienstiftung des deutschen Volkes
- 04/2018 Famulatur, Orthopädie und Unfallchirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
- 09/2018 Famulatur, operative Intensivstation, Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz
- 03/2019 Famulatur, Zentrale Notaufnahme, Klinikum Fürth
- 06/2019 Famulatur, Sanitätsversorgungszentrum Roth, Otto-Lilienthal Kaserne
- 09/2019 Famulatur, Anästhesie und operative Intensivstation Bundeswehrkrankenhaus Ulm
- 02/2020 Famulatur, Praxis Dr. Klotz, Allgemeinmedizin
- 10/2020 2. Staatsexamen Humanmedizin
- 10/2020 1.PJ-Tertial: Innere Intensivstation 92 Uniklinik Regensburg
- 03/2021 2.PJ-Tertial: Klinik für Anästhesiologie Caritaskrankenhaus St. Josef Regensburg
- 07/2021 3.PJ-Tertial: Klinik für Chirurgie Caritaskrankenhaus St. Josef

Arbeitsverhältnisse

- 2013/2014 Pflegehelfer, St. Elisabeth Altenheim, Ellingen
- 2014/2015 Bayerisches Rotes Kreuz, Notfallrettung, Weißenburg
- 2015 Soldat auf Zeit (17) Sanitätsoffiziersanwärter

Freiwilliges Engagement

- Seit 2005 Mitglied BRK Bereitschaft Weißenburg
- Seit 2011 Mitglied der Schnelleinsatzgruppe Weißenburg
- Seit 2011 Ehrenamtlicher Dienst im Rettungsdienst des BRK