

Kontinuierliche Nierenersatztherapie mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei
Schwerbrandverletzten

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Torsten Parentin
geboren am 31.10.1967 in Leipzig

angefertigt an der: Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie
Städtisches Klinikum St. Georg Leipzig
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig

Betreuer: Professor Dr. med. Armin Sablotzki, Leipzig
Mitbetreuer: Professor Dr. med. Udo X. Kaisers, Leipzig
Gutachter: Professor Dr. med. Manfred Infanger, Magdeburg
Professor Dr. med. Michael Bucher, Halle

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.04.2013

Bibliografische Beschreibung

Torsten Parentin

„Kontinuierliche Nierenersatztherapie mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei Schwerbrandverletzten“

Universität Leipzig, Dissertation

96 S., 110 Lit., 20 Abb., 28 Tab.

Das akute Nierenversagen ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei Schwerbrandverletzten und tritt meist im Rahmen eines Multiorgandysfunktionssyndroms auf. Bei Anwendung der RIFLE-Klassifikation erleidet ungefähr ein Viertel dieser Patienten ein akutes Nierenversagen. Im Vergleich zu Schwerverbrannten ohne akutes Nierenversagen ist die Sterblichkeit etwa 5-fach erhöht. Trotz moderner Intensivtherapie und flächendeckender Verfügbarkeit von Nierenersatzverfahren auf den Intensivstationen blieb die Letalität bisher unverändert hoch. Für die Effektivität kontinuierlicher Nierenersatzverfahren spielt die Antikoagulation im Extrakorporalkreislauf eine mitentscheidende Rolle. Weltweit gilt bislang die systemische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) als Standardtherapie. Hauptprobleme dieses Verfahrens sind ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko und die mögliche Induktion einer heparininduzierten Thrombozytopenie. In den letzten Jahren gewann die regionale Citrat-Antikoagulation als alternatives, auf die Extrakorporalzirkulation beschränktes Antikoagulationsverfahren zunehmend an Akzeptanz. Als relevante Komplikationen werden hier Elektrolytverschiebungen und Störungen des Säure-Basen-Haushaltes im Rahmen der Metabolisierung von Citrat angesehen. Der Einsatz der regionalen Citrat-Antikoagulation bei Brandverletzten ist bislang wenig untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität dieses Antikoagulationsverfahrens und dessen Sicherheit in Bezug auf Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Status und Gerinnung bei Schwerbrandverletzten zu prüfen. Es wurden retrospektiv Behandlungsdaten von 18 Schwerverbrannten mit akutem Nierenversagen ausgewertet, die in den Jahren 2004-2009 im Verbrennungszentrum des Klinikums St. Georg Leipzig mit einer CVVHDF unter regionaler Citrat-Antikoagulation behandelt wurden. Neben einer effektiven Elimination harnpflichtiger Substanzen konnten eine exzellente Stabilität von Elektrolyten und metabolischen Parametern sowie eine suffiziente Antikoagulation im Extrakorporalkreislauf mit niedrigem Blutungsrisiko und konstant langen Filterlaufzeiten nachgewiesen werden. Die Prävalenz des akuten Nierenversagens in dieser Patientengruppe lag bei 15,5%; die Letalität bei 11%.

Abkürzungsverzeichnis

ABSI	abbreviated burn severity index
ACT	activated clotting time
ADH	antidiuretisches Hormon
ADQI	acute dialysis quality initiative
AKI	acute kidney injury
AKIN	acute kidney injury network
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin III
BE	base excess
BVZ	Brandverletztzentrum
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CKD	chronic kidney disease
CRRT	continuous renal replacement therapy
CVVH	continuous veno-venous hemofiltration
CVVHD	continuous veno-venous hemodialysis
CVVHDF	continuous veno-venous hemodiafiltration
DIC	disseminated intravascular coagulation
DTI	direkte Thrombin-Inhibitoren
ECT	ecarin clotting time
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	glasgow coma scale
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCO ₃ ⁻	Bicarbonat-Ion
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
HMWK	high molecular weight kininogen
IHD	intermittent hemodialysis
IL6	Interleukin 6
IQR	interquartile range
K	Kallikrein
K ⁺	Kalium-Ion
kDa	Kilo-Dalton
KDIGO	kidney disease: improving global outcomes
LPS	Lipopolysaccharid

MDRD	modification of diet in renal disease
Mg ²⁺	Magnesium-Ion
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
Na ⁺	Natrium-Ion
NFK-KDOQI	national kidney foundation-kidney disease outcomes quality initiative
NMH	niedermolekulares Heparin
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PG	Prostaglandin
pH	pH-Wert
PK	Präkallikrein
PL	Phospholipide
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PO ₄ ³⁻	Phosphat-Ion
POCT	point-of-care-testing
Q _B	extrakorporaler Blutfluss
S-Crea	Serum-Creatininkonzentration
S-Hst	Serum-Harnstoffkonzentration
SCUF	slow continuous ultrafiltration
SIRS	systemic inflammatory response syndrom
SLEDD	slow extended daily dialysis
SOFA	sequential organ failure assessment score
TF	tissue factor
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TPZ	Thromboplastinzeit
TZ	Thrombinzeit
UFH	unfraktioniertes Heparin
VKOF	prozentualer Anteil der verbrannten Körperoberfläche

Inhalt

1. Einleitung.....	8
1.1. Einführung in das Thema.....	8
1.2. Definition und Klassifikation des akuten Nierenversagens	9
1.3. Pathophysiologie des akuten Nierenversagens.....	11
1.4. Das akute Nierenversagen bei Brandverletzten	13
1.4.1. Häufigkeit und klinische Relevanz	13
1.4.2. Ätiologie und Pathophysiologie.....	13
1.5. Nierenersatzverfahren	14
1.5.1. Technische Grundlagen.....	15
1.5.2. Kontinuierliche und diskontinuierliche Verfahren	16
1.5.3. Antikoagulation	17
1.5.3.1. Unfraktioniertes Heparin (UFH).....	19
1.5.3.2. Niedermolekulares Heparin (NMH)	20
1.5.3.3. Heparinoide (Danaparoid).....	21
1.5.3.4. Direkte Thrombin-Inhibitoren (DTI)	21
1.5.3.5. Prostaglandine	22
1.5.3.6. Heparin-Protamin-Antikoagulation	22
1.5.3.7. Regionale Citrat-Antikoagulation.....	23
1.6. Zielstellung	29
2. Material und Methoden.....	30
2.1. Allgemeine Datenerfassung.....	30
2.2. Spezielle Datenerfassung bei CRRT mit Citrat-Antikoagulation	31
2.2.1. Zeitpunkt, Ursachen und Klassifikation des akuten Nierenversagens	31
2.2.2 CRRT-Startkriterien	32
2.2.3. Begleitende Organversagen und SOFA-score	32
2.2.4. Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe	33
2.2.5. Parameter der Nierenersatztherapie.....	33
2.2.6. Laborparameter	34
2.2.7. Outcome-Parameter	34
2.3. Protokoll der Nierenersatztherapie	35
2.3.1. Aufbau und Grundeinstellungen	35
2.3.2. Dialysat- und Substitutatlösungen	36

2.3.3. Steuerung der regionalen Citrat-Antikoagulation	37
2.3.4. Substitutionsvorschriften für Ca^{2+} , Mg^{2+} , HCO_3^- und K^+	38
2.4. Statistische Methoden	39
3. Ergebnisse.....	40
3.1. Klassifikation aller Verbrennungspatienten.....	40
3.2. Vergleich der Schwerverbrannten mit und ohne Nierenversagen.....	41
3.3. Vergleich CRRT mit Heparin- und regionaler Citrat-Antikoagulation	43
3.4. Untersuchungen zur regionalen Citrat-Antikoagulation.....	43
3.4.1. Patientencharakteristik	43
3.4.2. Charakteristik des akuten Nierenversagens	44
3.4.3. Nierenersatzverfahren	47
3.4.3.1. CRRT-Verlauf	47
3.4.3.2. Verfahrenstechnische Stabilität.....	50
3.4.4. Verlauf paraklinischer Kontrollparameter unter Nierenersatztherapie.....	52
3.4.4.1. Elektrolyte	52
3.4.4.2. Säure-Basen-Haushalt.....	55
3.4.4.3. Gerinnung	57
3.4.4.4. Nierenretentionswerte und Osmolalität	59
3.4.4.5. SOFA-score und Oxygenierungsindex.....	61
3.4.4.6. Sonstige Parameter	61
3.4.5. Restitution der Nierenfunktion	63
4. Diskussion	64
4.1. Prävalenz und Prognose des akuten Nierenversagens bei Brandverletzten	64
4.2. Restitution der Nierenfunktion nach akutem Nierenversagen.....	66
4.3. Ursachen des akuten Nierenversagens und CRRT-Indikationen	67
4.4. Effektivität der regionalen Citrat-Antikoagulation	71
4.5. Vergleich zwischen Citrat- und Heparin-Antikoagulation	73
4.6. Stabilität von Elektrolyten und Säure-Basen-Haushalt	74
4.7. Technische Stabilität und Fehlerkorrekturen	77
4.8. Effektivität des Nierenersatzverfahrens	78
5. Zusammenfassung	82
6. Literatur	86
Abbildungsverzeichnis.....	92
Tabellenverzeichnis.....	93

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit..... 95

1. Einleitung

1.1. Einführung in das Thema

Das akute Nierenversagen ist eine häufige und gefürchtete Komplikation bei kritisch kranken Patienten und hat unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung einen erheblichen Einfluss auf Krankheitsverlauf, Gesamtprognose, Krankenhausverweildauer und Behandlungskosten. Die Letalität in dieser Patientengruppe zeigt sich ungeachtet verbesserter medizinischer und technischer Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten unverändert hoch (Ympa, Sakr et al. 2005).

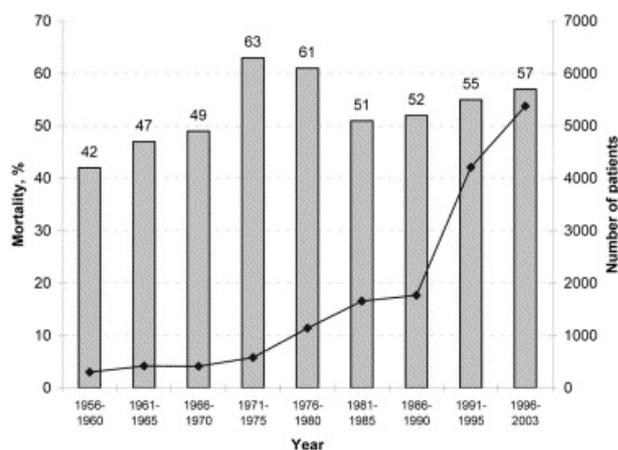


Abbildung 1: Letalität von Patienten mit akutem Nierenversagen in den Jahren von 1956 bis 2003 (Ympa, Sakr et al. 2005)

In einem aktuellen Literaturüberblick fanden sich vergleichbare Inzidenzen für das akute Nierenversagen, die schwere Sepsis und die akute Lungenschädigung (acute lung injury) (Hoste and Schurgers 2008). In einer groß angelegten retrospektiven Untersuchung an 323395 Intensivpatienten in den USA ergab sich unter Verwendung der AKIN-Kriterien eine Inzidenz von 22% für ein akutes Nierenversagen: 17,5% für das Stadium 1; 2,4% für das Stadium 2 und 2% für das Stadium 3 (Thakar, Christianson et al. 2009).

In einer weiteren Untersuchung zeigten Joannidis und Mitarbeiter bei der Analyse von mehr als 16000 Patienten auf 303 Intensivstationen, dass durchschnittlich 30% aller Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ein akutes Nierenversagen entwickelten. Während die Sterblichkeitsrate der Intensivpatienten ohne Nierenschädigung 12% betrug, erreichte sie bei Patienten mit

schwerer Einschränkung der Nierenfunktion über 40% (Joannidis, Metnitz et al. 2009).

Der Schweregrad der stattgehabten akuten Nierenschädigung gilt als Prädiktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz nach Entlassung aus der stationären Behandlung. Besonders bei Patienten mit schwerem akutem Nierenversagen und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ist das Risiko für eine höhergradige chronische Niereninsuffizienz im weiteren Verlauf deutlich gesteigert (Chawla, Amdur et al. 2011).

1.2. Definition und Klassifikation des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen ist gekennzeichnet durch eine rasch einsetzende, über Stunden bis Tage anhaltende, jedoch prinzipiell reversible Funktionseinschränkung der Niere. In der Folge kommt es zum Anstieg der Konzentration harnpflichtiger Substanzen, zu Störungen der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase sowie zu metabolischen Veränderungen.

Bei akuter Verschlechterung einer bereits vorbestehend chronisch eingeschränkten Nierenfunktion spricht man von einem akut-auf-chronischen Nierenversagen. Der Anteil des akut-auf-chronischen Nierenversagens wird bei kritisch Kranken mit bis zu 30% angegeben (Uchino, Kellum et al. 2005). Das Risiko, ein akutes Nierenversagen zu erleiden, steigt mit dem Schweregrad der vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz (Hsu, Ordonez et al. 2008).

Die Funktionseinschränkungen im Rahmen eines akuten Nierenversagens zeigen qualitativ und quantitativ eine große Variabilität. In der Vergangenheit wurde daher eine Vielzahl unterschiedlicher klinischer und paraklinischer Parameter zur Beschreibung des Organversagens herangezogen. Dazu zählten hauptsächlich die Diuresemenge, ein absoluter oder relativer Anstieg der Retentionsparameter Creatinin und Harnstoff im Serum sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Allerdings wurden diese Parameter teils isoliert, teils in Kombination, nach unterschiedlich festgelegten Grenzwerten und in variablen Beobachtungszeiträumen betrachtet, sodass es mehr als 30 verschiedene Definitionen für das akute Nierenversagen gab (Bellomo, Ronco et al. 2004). Eine Vergleichbarkeit von Aussagen zur Inzidenz und Letalität war somit kaum möglich.

Zur Vereinheitlichung der Definition des akuten Nierenversagens stellte die Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) im Jahre 2004 die RIFLE-Klassifikation vor

(Bellomo, Ronco et al. 2004). Diese Einteilung beruht im Wesentlichen auf dem Nachweis von Veränderungen des Serum-Creatinins oder der darüber berechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) und auf der Beurteilung der Diuresemenge. In Abhängigkeit von der Ausprägung der jeweiligen Veränderungen erfolgt die Einstufung in drei Schweregrade: „risk“, „injury“ und „failure“. Zwei weitere Klassen „loss“ und „end stage renal disease“ erfassen über die Dauer der Abhängigkeit von einem Nierenersatzverfahren das renale Outcome der Patienten (Tab.1). Das Stadium „risk“ ist ein sensitiver Marker zur Erfassung von geringgradigen Nierenfunktionseinschränkungen, während das Stadium „failure“ hoch spezifisch schwere Beeinträchtigungen beschreibt.

Tabelle 1: RIFLE-Klassifikation nach (Bellomo, Ronco et al. 2004)

RIFLE-KLASSIFIKATION			
		Creatinin-/GFR-Kriterium	Diurese-Kriterium
Risk	R	≥ 1,5-facher Anstieg S-Creatinin Abfall GFR >25%	< 0,5 ml/kg KG/h für 6h
Injury	I	≥ 2-facher Anstieg S-Creatinin Abfall GFR >50%	< 0,5 ml/kg KG/h für 12h
Failure	F	≥ 3-facher Anstieg S-Creatinin Abfall GFR >75% S-Creatinin >354µmol/l mit akutem Anstieg >44µmol/l	< 0,3 ml/kg KG/h für 24h Anurie für >12h
Loss	L	persistierendes AKI kompletter Nierenfunktionsverlust >4 Wochen	
ESRD	E	kompletter Nierenfunktionsverlust >3 Monate	

Das Akronym RIFLE steht für Risk (Risiko), Injury (Schädigung), Failure (Versagen), Loss (persistierende Schädigung), End Stage Renal Disease (ESRD-terminale Niereninsuffizienz); S-Creatinin = Serumcreatininkonzentration; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate.

Um die Sensitivität der RIFLE-Klassifikation zu erhöhen, wurde vom Acute Kidney Injury Network (AKIN) eine Modifikation der Kriterien vorgeschlagen (Mehta, Kellum et al. 2007). Ein wesentlicher Unterschied war die Einführung eines 48-Stunden-Zeitfensters für Veränderungen der Serumcreatininkonzentration. Hierbei sollte als Bezugspunkt der jeweils niedrigste Wert in einem 48-Stunden-Zeitraum herangezogen werden. In Abhängigkeit von der Höhe des S-Creatinin-Anstieges erfolgte dann die Einstufung in die Schweregrade 1 bis 3, in Analogie zu den Stadien „risk“, „injury“ und „failure“ der RIFLE-Klassifikation. Im Stadium 1 wurde ein Anstieg des S-Creatinins von >26,2 µmol/l als zusätzliches Kriterium eingeführt. Weiterhin wurde

festgelegt, dass die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens automatisch zur Einstufung in Stadium 3 führt. Die Diuresekriterien blieben unverändert, auf Outcomekriterien und die Beurteilung der GFR wurde gänzlich verzichtet (Tab.2).

Tabelle 2: AKIN-Klassifikation nach (Metha, Kellum et al. 2007)

AKIN-KLASSIFIKATION		
Stadium	Creatinin-Kriterium	Diurese-Kriterium
1	≥ 1,5-facher Anstieg S-Creatinin o. Anstieg >26,2 µmol/l	< 0,5 ml/kg KG/h für 6h
2	≥ 2-facher Anstieg S-Creatinin	< 0,5 ml/kg KG/h für 12h
3	≥ 3-facher Anstieg S-Creatinin S-Creatinin >354µmol/l mit akutem Anstieg >44µmol/l o. Nierenersatztherapie	< 0,3 ml/kg KG/h für 24h Anurie für >12h

S-Creatinin = Serumcreatinin-Konzentration

In den zwei größten Studien mit vergleichenden Analysen beider Klassifikationen unter Einschluss von 120123 Patienten in Australien und Neuseeland (Bagshaw, George et al. 2008) bzw. von 16784 Patienten in Europa (Joannidis, Metnitz et al. 2009) konnte die erwartete Sensitivitätssteigerung durch die AKIN-Kriterien nicht gezeigt werden. Eine Metaanalyse mit Auswertung der Daten von mehr als 71000 Patienten aus 24 Studien zwischen 2004-2007, welche die RIFLE-Kriterien zur Klassifikation des akuten Nierenversagens nutzten, zeigte trotz weiterhin bestehender Heterogenität der Daten eine übereinstimmend ansteigende Letalität mit zunehmendem RIFLE-Stadium (Ricci, Cruz et al. 2008). Gleiches konnte für die AKIN-Klassifikation nachgewiesen werden (Joannidis, Metnitz et al. 2009).

1.3. Pathophysiologie des akuten Nierenversagens

In Bezug auf ätiologische Faktoren wurde die akute Nierenschädigung traditionell in eine prärenale (40-60%), intrarenale (30-40%) und postrenale (<5%) Form eingeteilt (Lameire, Van Biesen et al. 2008). Die starre Gruppierung in dieses Schema fällt jedoch in der Regel schwer, da die Ursachen bei kritisch kranken Patienten meist multifaktoriell und die Übergänge fließend sind. Zudem tritt das akute Nierenversagen im klinischen Alltag selten als singuläres Organversagen in Erscheinung, sondern ist meist Teil eines Multiorganversagensyndroms (MODS). Die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation ist die Sepsis (Uchino,

Doig et al. 2004). Eine neuere Studie in Deutschland zeigte, dass mehr als 40 % der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ein akutes Nierenversagen erleiden (Oppert, Engel et al. 2008).

Die mit 75% in der Summe häufigsten ätiologischen Faktoren für das akute Nierenversagen sind die prärenale Perfusionsstörung und die akute ischämische Tubulusnekrose (Nash, Hafeez et al. 2002). Dabei ist die Schädigung durch eine prärenale Perfusionsstörung nicht klar von der intrarenalen Tubulusschädigung durch die nachfolgende Gewebshypoxie zu trennen und letztlich Ausdruck des gleichen Schädigungsmechanismus über die Zeit. Das Muster der Schädigung ist heterogen und wird einerseits von Intensität und Dauer der Akutreaktion, andererseits vom Grad der Vorschädigung der Niere beeinflusst (Lieberthal and Nigam 1998).

Der konkrete Mechanismus und die genaue Lokalisation der morphologischen Veränderungen sind noch immer nicht im Detail geklärt. Es herrscht aber grundlegende Einigkeit darüber, dass das medulläre Nephronsegment, in welchem bereits unter Normalbedingungen die Stoffwechselfvorgänge in einem nahezu hypoxischen Milieu ablaufen, besonders vulnerabel für eine Schädigung ist (Lameire, Van Biesen et al. 2005). Auf zellulärer Ebene spielen beispielsweise der Verlust der Zellpolarität oder -integrität mit Ablösung der Zellen von der Basalmembran und dem Verlust der Barrierefunktion eine entscheidende Rolle. Es kommt zum Übertritt von Filtrat aus dem Tubuluslumen in das Interstitium („Backleak-Phänomen“).

Außerdem werden aktuell Mechanismen diskutiert, die zum vermehrten programmierten Zelltod, der Apoptose, führen. Verschiedene Mediatoren, die im Rahmen einer Inflammation im Organismus freigesetzt werden, sind als Trigger der Apoptose bekannt (TNF alpha, LPS) (Papathanassoglou, Moynihan et al. 2000). Dabei scheint das wiederholte Aufeinanderfolgen von Ischämie und Reperfusion ein Stimulus für die Induktion der Apoptose zu sein (Jaschinski and Lichtwarck-Aschoff 2009). Durch welche zellulären Signalprozesse Apoptose und Nekrose tubulärer Zellen im Rahmen des akuten Nierenversagens letztlich gesteuert werden, ist Gegenstand der Forschung (Ueda and Shah 2000).

1.4. Das akute Nierenversagen bei Brandverletzten

1.4.1. Häufigkeit und klinische Relevanz

Das akute Nierenversagen nach schwerem Verbrennungstrauma ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation. Meist ist es mit weiteren Organversagen assoziiert und erhöht die Letalitätsrate maßgeblich. In einer sehr umfassenden Literaturrecherche der Jahre 1960-2009 mit Einschluss von insgesamt 34868 Patienten fand sich eine mediane Prävalenz von 14,5% mit einer assoziierten Sterblichkeitsrate von 77,3%. Bei Verwendung der RIFLE-Klassifikation entwickelten etwa 25% der Verbrennungspatienten ein akutes Nierenversagen (Brusselaers, Monstrey et al. 2010). Ähnliche Häufigkeiten fanden sich in zwei weiteren Untersuchungen (Coca, Bauling et al. 2007; Steinvall, Bak et al. 2008). Verglichen mit kritisch kranken Patienten interdisziplinärer Intensivstationen ist die Prävalenz bei Brandverletzten tendenziell geringer, die Letalität hingegen höher (Ostermann and Chang 2007; Bagshaw, George et al. 2008; Joannidis, Metnitz et al. 2009).

1.4.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens wird beim Schwerbrandverletzten durch eine Vielzahl von Faktoren begünstigt. Zu den wesentlichsten zählen die Hypoperfusion in der Initialphase der Verbrennung, die thermische Schädigung von Muskelgewebe mit konsekutiver Rhabdomyolyse, infektiöse Komplikationen sowie therapeutische Maßnahmen (Palma, Metnitz et al. 2011) .

Die Ursachen für eine Hypoperfusion bei Schwerbrandverletzten sind vielgestaltig. Das thermische Trauma führt zunächst zu einer lokalen Permeabilitätsstörung im Kapillarbett mit konsekutiver fokaler Ödembildung. Die Kapillarschädigung wird durch freigesetzte Mediatoren (Zytokine, Leukotriene, Histamin, Sauerstoffradikale und Prostaglandine) weiter verstärkt. Der dadurch verursachte Verlust von Plasma-proteinen und die systemische Wirkung der Mediatoren induzieren bei schweren Verbrennungen eine generalisierte Ödembildung. Das Intravasalvolumen wird durch Flüssigkeitsverluste über die Wundflächen zusätzlich vermindert. Diese Vorlast-senkung und eine zusätzliche, durch unspezifische Mediatoren getriggerte Myokard-depression führen unmittelbar nach dem Trauma zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens und nachfolgend, bei inadäquater Therapie, zu einer Abnahme des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Die kompensatorische

Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems hat über die Freisetzung von Aldosteron und Antidiuretischem Hormon (ADH) eine Wasser- und Natriumretention sowie den Verlust von Kalium, Calcium und Magnesium zur Folge (Gille 2011). Im weiteren Verlauf spielen Sepsis, DIC (disseminated intravascular coagulation) und abdominelles Kompartementsyndrom eine zunehmende Rolle.

Daneben wird im Rahmen des thermischen Gewebsunterganges und operativer Eingriffe eine Vielzahl von endogenen und exogenen Toxinen freigesetzt, die allein oder in Kombination eine Nierenschädigung triggern können.

Mariano und Mitarbeiter konnten in vitro nachweisen, dass Plasma von Verbrennungspatienten mit septischem Schock und akutem Nierenversagen proapoptotische Effekte und Funktionsänderungen bei glomerulären Podozyten und Tubuluszellen initialisieren kann. Diese führen zu einer gesteigerten Proteinurie und zur Verstärkung des renalen Funktionsverlustes (Mariano, Cantaluppi et al. 2008).

1.5. Nierenersatzverfahren

Zur Behandlung des akuten Nierenversagens kommen heute nahezu ausschließlich extrakorporale Nierenersatzverfahren zum Einsatz. Die Peritonealdialyse als Intra-korporalverfahren spielt lediglich in der Pädiatrie eine Rolle und kommt im Erwachsenenbereich nur in Ausnahmefällen zum Einsatz. Grundsätzlich stehen rein diffusive Verfahren (Hämodialyse), rein konvektive Verfahren (Hämofiltration) und gemischte Verfahren (Hämodiafiltration) zur Verfügung, die entweder intermittierend oder kontinuierlich durchgeführt werden können. Klinischer Standard sind pumpengestützte veno-venöse Verfahren. Sie ermöglichen einen konstanten und vom Blutdruck des Patienten unabhängigen Blutfluss als grundlegende Voraussetzung für eine kontinuierliche und effektive Blutreinigung. In den modernen Dialyse-Geräten werden Blut-, Dialysat- und Substitutfluss sowie Flüssigkeitsentzugsrate (Ultrafiltrationsrate) in der Regel durch separate Pumpen nach individuellen Vorgaben automatisch gesteuert. Eine menügesteuerte Bedienführung und die automatische Bilanzierung erlauben einen einfachen und sicheren Betrieb. Zu den heute am häufigsten genutzten extrakorporalen Verfahren bei der Behandlung des akuten Nierenversagens zählen:

- continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)
- continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD)
- continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF)

- intermittently hemodialysis (IHD)
- slow continuous ultrafiltration (SCUF)
- slow extended daily dialysis (SLEDD)

1.5.1. Technische Grundlagen

Das grundlegende Prinzip jedes extrakorporalen Blutreinigungsverfahrens ist die Leitung des Blutes durch einen Hämofilter, über den der Transport der zu eliminierenden Substanzen aus dem Blut stattfindet. Zwischen der Blutseite und der Wasserseite des Filters erfolgt dabei der eigentliche Stoffaustausch an einer semipermeablen Kapillarmembran. Diese besteht heute zumeist aus synthetischen Materialien mit hoher Biokompatibilität wie Polyamid, Polysulfon oder Polyacrylnitril. Moderne Hämofilter (High-Flux-Filter) haben große Poren und sind damit auch für Substanzen mittleren und höheren Molekulargewichtes passierbar. Die Durchlässigkeit einer Membran für eine spezifische Substanz wird durch den Siebkoeffizienten beschrieben. Der Siebkoeffizient ist definiert als das Verhältnis der Konzentration eines Stoffes im Ultrafiltrat zur Konzentration im Plasma. Als Trenngrenze einer Membran (cut-off) wird die Molekülgröße angegeben, bei der der Siebkoeffizient 0,05 beträgt. Bei High-Flux-Filtern liegt die Trenngrenze zwischen 20 und 40 kDa. Neben dem Molekulargewicht haben auch andere physikochemische Faktoren, wie die elektrische Ladung und die Lipophilie Einfluss auf die Membrangängigkeit. Allerdings kann sich die Durchlässigkeit des Filters durch Proteinbeschichtung und Verlegung der Poren durch Zelltrümmer, Blutkoagel oder Thrombozytenaggregate insbesondere für höhermolekulare Stoffe verringern, sodass der Siebkoeffizient für größere Moleküle zeitabhängig abnimmt. Die Veränderungen der Filterdurchlässigkeit sind im Detail noch unklar. Als Einflussfaktoren gelten die Proteinzusammensetzung des Plasmas, die rheologischen Eigenschaften des Blutes, der kapillare und transmembranöse Flüssigkeitsstrom und die Filtermembraneigenschaften (Unger, Haltern et al. 2006).

Beim Stofftransport durch die Filtermembran unterscheidet man zwei grundlegende Prinzipien. Die Konvektion beschreibt den Stofftransport an einer semipermeablen Membran entlang einer hydrostatischen Druckdifferenz. Dieser Vorgang entspricht im Prinzip der Bildung von Primärharn bei der glomerulären Filtration der Niere. Der notwendige Druckgradient, auch als Transmembrandruck bezeichnet, kann entweder durch einen Überdruck auf der Blutseite oder einen Unterdruck auf der Filtratseite

des Hämofilters generiert werden. Der dadurch erzeugte Flüssigkeitsstrom durch die Filtermembran (Ultrafiltration) reißt alle Moleküle bis zu einer bestimmten Größe gleichermaßen mit sich, wobei die Porengröße der Membran den wesentlichen beschränkenden Faktor für diesen Transportprozess darstellt. Von Ultrafiltration spricht man bei der Abtrennung von Partikeln mit einer Größe von 1-100 nm. Die Diffusion beschreibt den Stoffaustausch an einer semipermeablen Membran entlang eines Konzentrationsgefälles. An der Filtermembran wird auf der Dialysatseite kontinuierlich eine sterile Dialyselösung im Gegenstrom entlang der blutführenden Kapillaren vorbeigeleitet. Dadurch entsteht an der Filtermembran ein größtmöglicher Konzentrationsgradient. Bis zu dessen Ausgleich bewegen sich Moleküle passiv und unabhängig vom Lösungsmittel von der Flüssigkeit mit hoher Konzentration zur Flüssigkeit mit niedriger Konzentration. Der Stoffaustausch findet somit prinzipiell in beiden Richtungen statt, ist allerdings auch hier durch die Porengröße des Filters limitiert. Großmolekulare Substanzen diffundieren wesentlich schlechter, die Anwendung diffusiver Verfahren ist daher besonders zur Elimination kleinmolekularer Substanzen geeignet.

Bei den konvektiven Verfahren wird das abfiltrierte Plasmawasser durch eine balancierte Elektrolytlösung (Substitutat) entweder vor dem Filter, im Prädilutionsverfahren, oder nach dem Filter, im Postdilutionsverfahren, ersetzt. Bei der Prädilution verringert sich die Behandlungseffektivität durch die Verdünnung des durch den Filter geleiteten Blutvolumens. Der Nachteil des Postdilutionsverfahrens ist eine Hämokonzentration im Filter, die eine Filterthrombosierung (clotting) zur Folge haben kann. Zur Steigerung der Effektivität der Blutreinigung kann man konvektive und diffusive Verfahren in Form einer Hämodiafiltration kombinieren. Bei kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltrationsverfahren (CVVH) resultieren im Vergleich zu entsprechenden Hämodialyseverfahren kürzere Filterlaufzeiten. Dies wird mit signifikant höheren transmembranösen Druckgradienten unter Hämofiltration begründet (Ricci, Ronco et al. 2006).

1.5.2. Kontinuierliche und diskontinuierliche Verfahren

Die Frage, ob kontinuierliche oder intermittierende Therapieverfahren bei kritisch Kranken mit akutem Nierenversagen bevorzugt eingesetzt werden sollten, ist nicht abschließend geklärt. In einigen Untersuchungen gab es Hinweise auf eine möglicherweise bessere Kreislaufstabilität bei Anwendung kontinuierlicher Verfahren,

jedoch ohne signifikanten Einfluss auf Überlebensrate und Behandlungsdauer (Bell, Granath et al. 2007; Uchino, Bellomo et al. 2007). Die bislang größte multizentrische Studie randomisierte 360 Patienten und stellte eine Gruppe mit täglicher IHD einer Gruppe mit CVVHDF gegenüber. Es ergaben sich weder Unterschiede in der Überlebensrate, noch bei der Therapiedauer oder der Kreislaufstabilität gemessen an der Häufigkeit von Blutdruckabfällen (Vinsonneau, Camus et al. 2006). Für die Praxis wird daher ein individuelles Vorgehen mit Berücksichtigung der spezifischen klinischen Situation des Patienten und der organisatorisch-technischen Voraussetzungen empfohlen. Dabei können diskontinuierliche Verfahren für das isolierte akute Nierenversagen, die Notfalltherapie schwerer Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie für den wachen, mobilen Patienten bevorzugt empfohlen werden. Eine Präferenz für kontinuierliche Nierenersatzverfahren könnte sich bei ausgeprägter Kreislaufinstabilität, starker Überwässerung oder zur Vermeidung größerer Schwankungen der Plasmaosmolalität, z.B. beim Hirnödem, ergeben (Jörres 2010).

1.5.3. Antikoagulation

Eine grundlegende Voraussetzung für die effektive Durchführung einer Nierenersatztherapie ist die Hemmung der Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf zur Vermeidung der Filterthrombosierung. Die Antikoagulation soll idealerweise eine störungsfreie Behandlung ermöglichen, ohne jedoch das Risiko von Blutungskomplikationen zu erhöhen.

Die Interaktion von Blut mit der Fremdoberfläche des Extrakorporalkreislaufes, mechanische Scherkräfte, Turbulenzen oder Blut-Luft-Kontakt führen zur Aktivierung des Komplementsystems sowie der zellulären und plasmatischen Gerinnung (Amanzadeh and Reilly 2006). Es kommt zur Anlagerung von Plasmaproteinen an die Fremdoberfläche mit nachfolgender Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten. Das traditionelle Gerinnungsmodell unterscheidet eine zelluläre (primäre) und eine plasmatische (sekundäre) Gerinnung. Bisher war man der Auffassung, dass die plasmatische Gerinnung dabei durch das Kontaktsystem (intrinsisches Gerinnungssystem) aktiviert wird. Präkallikrein, Kininogen und der Faktor XII bilden einen Komplex an negativ geladenen Fremdoberflächen, welcher nach mehreren Zwischenschritten letztlich über die Aktivierung der Faktoren XI, IX und VIII den endogenen Tenasekomplex aktiviert. Dieser wiederum kann den

zentralen Faktor X aktivieren, welcher über die Bildung des Prothrombinasekomplexes in die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade mit Bildung von Thrombin und Fibrin mündet (Abb.2).

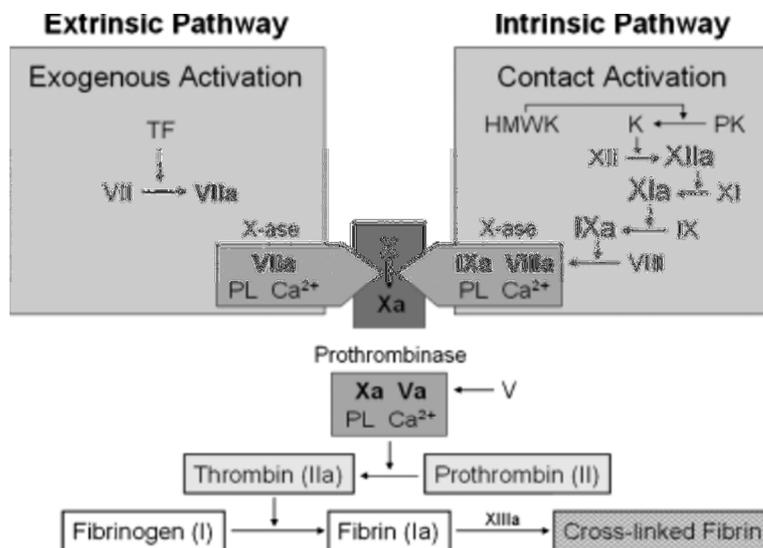


Abbildung 2: Extrinsischer und intrinsischer Weg der Gerinnungsaktivierung (Fischer 2007)

TF: tissue factor, PL: Phospholipide, HMWK: high molecular weight kininogen, PK: Präkallikrein, K: Kallikrein, Ca²⁺ : Calciumionen

Seit Ende der 90er Jahre wuchs die Erkenntnis, dass eine strikte Trennung zwischen zellulärer und plasmatischer Gerinnung ebenso wenig zutreffend ist, wie eine strenge Differenzierung zwischen extrinsischem und intrinsischem System. Zentrale Schlüsselreaktion des sogenannten zellbasierten Gerinnungsmodelles ist die Interaktion zwischen dem Komplex aus Faktor VIIa und Gewebsthromboplastin (TF, tissue factor) sowie der Zelloberfläche aktivierter Thrombozyten. Neben den Thrombozyten kommt auch Endothelzellen, Leukozyten und Fibroblasten eine große Bedeutung im Gerinnungsablauf zu. Es konnte gezeigt werden, dass diese Zellen unter bestimmten Bedingungen ebenfalls TF exprimieren. Nach Bildung eines VIIa-TF-Komplexes an ihrer Oberfläche, sind sie ihrerseits in der Lage, Faktor X und Thrombozyten zu aktivieren und die Thrombinbildung in Gang zu setzen. Man spricht von der sogenannten Initiation. In einer zweiten Phase können diese kleinen Mengen Thrombin die Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten verstärken. Auf der Thrombozytenoberfläche kommt es in dieser Amplifikationsphase zur Aktivierung der Faktoren V, VIII und XI. Damit sind die Voraussetzungen für die dritte Phase, die Propagation, geschaffen, in der im großen Ausmaß endogene Tenase und Pro-

thrombinase gebildet werden, die einen sogenannten Thrombin-Burst generieren (Frank, Weber et al. 2001). Diese Form der Aktivierung spielt insbesondere eine Rolle bei entzündlichen Prozessen mit exzessiver Zytokinfreisetzung wie zum Beispiel beim systemic inflammatory response syndrom (SIRS). Zusätzlich kann die extrakorporale Zirkulation selbst membranabhängig durch Koaggregation von Thrombozyten und Leukozyten das inflammatorische System aktivieren. Die Leukozyten setzen dann wie bereits weiter oben beschrieben TF frei und verstärken die Thrombinbildung weiter.

Prinzipiell stehen aktuell folgende Substanzen zur Hemmung der Blutgerinnung im Extrakorporalkreislauf zur Verfügung:

- Unfraktioniertes Heparin (UFH)
- Niedermolekulares Heparin (NMH)
- Heparinoide
- Direkte Thrombin-Inhibitoren (DTI)
- Prostaglandine (PG)
- Heparin-Protamin-Antikoagulation
- Regionale Citrat-Antikoagulation

1.5.3.1. Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Aufgrund der langjährigen Erfahrungen, einer kurzen Halbwertszeit und damit guten Steuerbarkeit, der Antagonisierbarkeit durch Protamin und der niedrigen Kosten ist unfraktioniertes Heparin derzeit noch das Standardmedikament zur Antikoagulation bei extrakorporalen Therapieverfahren. Strukturell besteht es aus einer Anzahl von Glycosaminoglykanen mit variablem Molekulargewicht von 5000-40000 kDa. Die Antikoagulationswirkung wird bei den verwendeten Dosierungen indirekt über die Bindung an Antithrombin (ATIII) erreicht, dessen Wirkung UFH um das 1000- bis 4000-fache verstärkt. Es hemmt hauptsächlich die Faktoren IIa und Xa, inaktiviert aber auch die Faktoren IXa, XIa und XIIa (Hetzl and Sucker 2005; Fischer 2007). Die Halbwertszeit liegt dosisabhängig zwischen 1,5 und 3 Stunden. UFH ist nicht dialysierbar.

Nachteilig ist die Abhängigkeit der Wirkungsintensität von einer Vielzahl von Einflussfaktoren, wie Antithrombinkonzentration, Aktivität von Akutphaseproteinen sowie Leber- und Nierenfunktion. Daneben wurde UFH selbst als pathogener Faktor

für den Thrombozytenverbrauch bei der Anwendung von Extrakorporalverfahren identifiziert.

Ein konsequentes Monitoring mittels der aPTT ist bei der engen therapeutischen Breite der Substanz zwingend erforderlich. Unerwünschte Nebenwirkungen sind ein erhöhtes Blutungsrisiko (Levine, Raskob et al. 2004; Crowther and Warkentin 2008), die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT Typ II), eine Heparinallergie, eine Aldosteronsuppression und eine Beeinträchtigung des Lipidstoffwechsels (Hirsh and Raschke 2004). Die HIT Typ II, die bei bis zu 1% der Intensivpatienten auftritt und mit einem hohen Risiko teils lebensbedrohlicher thromboembolischer Komplikationen einhergeht, ist eine absolute Kontraindikation für die Weiterführung der Therapie mit UFH (Verma, Levine et al. 2003).

1.5.3.2. Niedermolekulares Heparin (NMH)

Niedermolekulares Heparin scheint ein günstigeres Wirkprofil als UFH hinsichtlich der Thrombozytenaktivierung, der Auslösung einer HIT Typ II sowie der anti-koagulatorischen Potenz zu haben (de Pont, Oudemans-van Straaten et al. 2000). Es besteht ebenfalls aus Glycosaminoglykanen mit einem jedoch im Vergleich zu UFH geringeren Molekulargewicht zwischen 4000 und 8000 kDa. Die Wirkung beruht auf einer antithrombinabhängigen Hemmung von Faktor Xa und in geringerem Maße auch Faktor IIa. In Abhängigkeit vom verwendeten Wirkstoff liegt das Wirkungsverhältnis auf die Faktoren Xa und IIa zwischen 2,5:1 und 4:1. Auch die Wirkung von NMH ist abhängig von ATIII (Oudemans-van Straaten, Wester et al. 2006). Die für UFH bekannten Nebenwirkungen treten unter NMH deutlich seltener auf. Die Halbwertszeiten liegen zwischen drei und vier Stunden, sind aber wegen der renalen Elimination bei Nierenfunktionsstörungen deutlich verlängert mit entsprechend erhöhtem Blutungsrisiko in dieser Patientengruppe. Die Überwachung erfolgt über die Anti-Xa-Aktivität. Die Nachteile im Vergleich zu UFH liegen in den höheren Kosten, den längeren Halbwertszeiten und der damit schlechteren Steuerbarkeit insbesondere bei Niereninsuffizienz sowie der nur partiellen Antagonisierbarkeit. Auch NMH sind nicht dialysierbar und bei HIT Typ II kontraindiziert (Warkentin and Greinacher 2004).

1.5.3.3. Heparinoide (Danaparoid)

Danaparoid ist ein Gemisch aus Heparansulfat (84%), Dermatansulfat (12%) und Chondroitinsulfat (4%) mit einem Molekulargewicht von 5600-6400 kDa. Es bindet an AT III, ist ein sehr selektiver Inhibitor des Faktors Xa und hemmt zusätzlich die Aktivierung der Faktoren II und IX. Im Gegensatz zu UFH hat Danaparoid praktisch keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation. Die Überwachung erfolgt mittels Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität. Die Nebenwirkungen sind mit denen der anderen Heparine vergleichbar. Die Halbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden. Die Elimination erfolgt renal und ist bei Niereninsuffizienz analog zu den NMH deutlich verlängert. Danaparoid ist nicht dialysierbar. Der Wirkstoff zeigt nur eine sehr geringe Kreuzreaktivität mit HIT-Antikörpern und ist daher zur Behandlung von Patienten mit HIT Typ II zugelassen. Aufgrund der langen Halbwertszeit, dem fehlenden Antidot und der schwierigen Steuerbarkeit ist Danaparoid nicht als ideales Antikoagulum für die Nierenersatztherapie anzusehen (Tardy-Poncet, Tardy et al. 1999; Davenport 2007).

1.5.3.4. Direkte Thrombin-Inhibitoren (DTI)

Man unterscheidet monovalente und bivalente DTI. Die monovalenten Substanzen, dazu zählen Argatroban und Dabigatran, hemmen das katalytische Zentrum von Thrombin. Die bivalenten Wirkstoffe Lepirudin und Bivalirudin hemmen zusätzlich die Bindungsstelle für Fibrin. DTI benötigen für ihre antikoagulatorische Wirkung keine zusätzlichen Kofaktoren, können auch an Fibrin gebundenes Thrombin inaktivieren und hemmen die durch Thrombin induzierte Thrombozytenaggregation. Die Halbwertszeiten sind kurz, können jedoch wegen der in den meisten Fällen renalen Elimination bei Nierenfunktionsstörungen erheblich verlängert sein. Mit Argatroban steht alternativ ein Thrombin-Inhibitor mit hepatischem Eliminationsweg zur Verfügung. Die Wirkungskontrolle erfolgt über die ECT (ecarin clotting time) oder die ACT (activated clotting time). Antidote existieren nicht. Häufigste Nebenwirkung sind Blutungskomplikationen (Swan and Hursting 2000; Steinfeldt and Rolfes 2008; Schaden and Kozek-Langenecker 2010).

1.5.3.5. Prostaglandine

Die beiden derzeit gebräuchlichsten Thrombozytenaggregationshemmer, die für die Antikoagulation bei Nierenersatzverfahren eingesetzt werden, sind Prostaglandin I₂ (PGI₂, Prostacyclin) und Prostaglandin E₁ (PGE₁, Alprostadil). Beide Substanzen sind kurz wirksame Inhibitoren der Aktivierung, Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten, sowie der Expression gerinnungsaktiver Phospholipidoberflächen mit prokoagulatorischer Aktivität (Kerins, Murray et al. 1991). Die Applikation erfolgt direkt in den zuführenden Schenkel der extrakorporalen Zirkulation, was dort eine passagere Hemmung der Thrombozytenaktivität zur Folge hat. Die Elimination erfolgt renal und biliär. Prostaglandine können mit UFH oder NMH kombiniert werden, was bei vergleichbarer Wirkung durch Nutzung synergistischer Effekte eine Dosisreduktion beider Antikoagulanzen ermöglicht. Bei isolierter Antikoagulation mit Prostaglandinen in entsprechend höheren Dosierungen steigt das Blutungsrisiko. Prostaglandine sind zudem potente Vasodilatoren, was bei hoher Dosierung teils erhebliche Nebenwirkungen wie hämodynamische Instabilität, Flush, Schwindel sowie Kopf- und Bauchschmerzen zur Folge haben kann (Birnbauer, Spies et al. 2007; Fiaccadori, Maggiore et al. 2007). Prostaglandine werden im Ultrafiltrat ausgeschieden.

1.5.3.6. Heparin-Protamin-Antikoagulation

Eine Form der regionalen Antikoagulation ist die Gabe von UFH in den zuführenden Schenkel der extrakorporalen Zirkulation mit nachfolgender Antagonisierung durch Protamin im rückführenden Schenkel. Damit kann ein guter Antikoagulationseffekt extrakorporal bei reduziertem Blutungsrisiko erreicht werden (Morabito, Guzzo et al. 2003). Nachteilig sind die tendenziell höheren Heparindosierungen und mögliche Gerinnungsstörungen durch den zeitlich unterschiedlichen Abbau beider Substanzen im systemischen Kreislauf.

1.5.3.7. Regionale Citrat-Antikoagulation

Die Gerinnungshemmung durch Citrat wird seit Mitte des letzten Jahrhunderts für klinische Zwecke genutzt, beispielsweise in Stabilisatoren für Blutkonserven.

Bereits im Jahre 1943 beschrieb Loutit erstmals den ACD-Stabilisator, der in veränderter Form noch heute zur Konservierung von Blutprodukten, aber auch zur Herstellung von Lösungen für die Citrat-Antikoagulation, verwendet wird (Loutit, Mollison et al. 1943). Die Buchstaben ACD beschreiben dabei die drei Hauptbestandteile: Zitronensäure (acid), Natrium-Citrat (citrate) und D-Glucose (dextrose). Die regionale Citrat-Antikoagulation im Rahmen der Hämodialyse wurde bereits in den 60-er Jahren genutzt (Morita, Johnson et al. 1961). Mehta schließlich führte 1990 die regionale Citrat-Antikoagulation bei Patienten mit kontinuierlicher arteriovenöser Nierenersatztherapie ein (Mehta, McDonald et al. 1990). Seither hat dieses Antikoagulationsverfahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Eigenschaft von Citrat, mit zweifach positiv geladenen Metall-Ionen zyklische Komplexe, sogenannte Chelate, zu bilden. Die antikoagulatorische Wirkung wird durch Bindung von freien Calcium-Ionen erreicht, die als Co-Faktor für mehrere Teilschritte der plasmatischen Gerinnung benötigt werden. Citrat wirkt somit auf mehreren Ebenen der Gerinnungskaskade. Da sowohl zur Aktivierung der Faktoren VIII und IX als auch der Faktoren V und X ionisiertes Calcium essentiell notwendig ist, werden durch Citrat die beiden zentralen Aktivatoren der Gerinnung, der endogene Tenase-Komplex und der Prothrombinase-Komplex, blockiert. Auch die Umwandlung von Fibrinmonomeren zu Fibrin ist calciumabhängig (Calatzis, Toepfer et al. 2001). Calcium spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten. Unter Citrat-Antikoagulation ließ sich eine verringerte Aktivierung zeigen. Möglicherweise wirkt sich dieser Effekt positiv auf die Biokompatibilität von Extrakorporalverfahren aus (Gritters, Grooteman et al. 2006).

Hofbauer et al. konnten in einer vergleichenden elektronenmikroskopischen Untersuchung von Kapillaren einer Polysulfon-Membran nach 4-stündiger Dialyse unter wahlweiser Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin oder Natrium-Citrat eine deutlich geringere Gerinnungsaktivierung an der Innenfläche der Kapillare unter Citrat-Antikoagulation nachweisen (Hofbauer, Moser et al. 1999) (Abb.3).

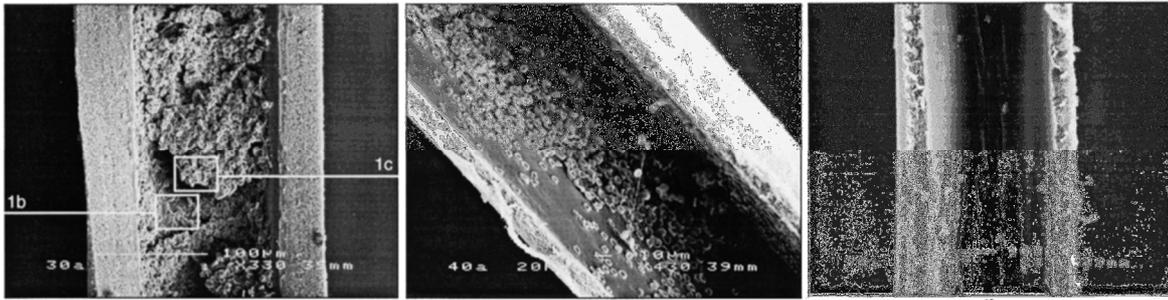


Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Bilder der inneren Kapillaroberfläche einer Polysulfon-Membran unter Antikoagulation mit UFH, NMH und Natrium-Citrat während einer Hämodialyse (Hofbauer, Moser et al. 1999)

In der Literatur finden sich aktuell mehr als 60 differente Empfehlungen für die Herstellung und Verwendung von citrathaltigen Lösungen im Rahmen verschiedener Nierenersatztherapieverfahren (Mariano, Bergamo et al. 2011). Inzwischen existieren sowohl mehrere industriell hergestellte und zertifizierte Citratlösungen, als auch die zugehörigen, in der Regel calciumfreien, Dialysat- und Substituatlösungen. Außerdem wurde in neuere Dialysegeräte die automatisierte Steuerung der Citrat-Antikoagulation implementiert.

Der prinzipielle schematische Aufbau einer regionalen Citrat-Antikoagulation im Rahmen einer CRRT ist in Abbildung 4 dargestellt.

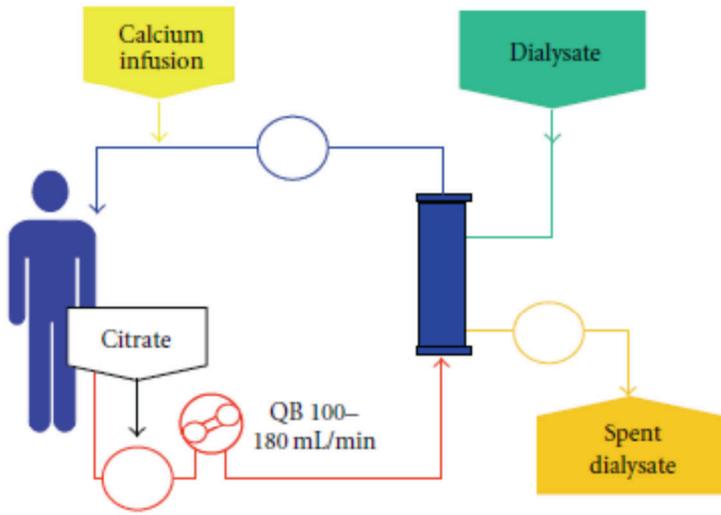


Abbildung 4: Schematischer Aufbau einer regionalen Citrat-Antikoagulation; QB: extrakorporaler Blutfluss (Mariano, Bergamo et al. 2011)

Über den zuführenden Schenkel der extrakorporalen Zirkulation, also vor dem Hämofilter, erfolgt die Infusion von Citrat, meist als Trinatriumcitrat. Durch Bildung

von Chelatkomplexen werden freie Calciumionen in großer Menge gebunden, was zum Absinken der Konzentration von ionisiertem Calcium im Extrakorporalkreislauf führt. Für eine effektive Antikoagulation sollte eine Konzentration $<0,4$ mmol/l angestrebt werden, was üblicherweise mit Citratkonzentrationen zwischen 3-5 mmol/l Blut erreicht werden kann. Der größere Teil der Calcium-Citrat-Komplexe wird über den Hämofilter durch Konvektion und Diffusion eliminiert. Ein kleinerer Teil der Chelatkomplexe wird in den Patientenkreislauf rückgeführt. Dort erfolgt die rasche Metabolisierung von Citrat über den Krebszyklus in Leber, Skelettmuskel und Niere unter Freisetzung von Bikarbonat und Calcium-Ionen. Der Calciumverlust durch im Hämofilter eliminierte Calcium-Citrat-Komplexe wird durch Infusion von Calcium in den rückführenden Schenkel der extrakorporalen Zirkulation oder direkt zentralvenös ausgeglichen. Die Dialysatlösungen, wie auch die Substituatlösungen, welche sowohl im Prädilutions- als auch im Postdilutionsverfahren eingesetzt werden können, sollten calciumfrei sein. Die Citrat-Konzentrationen der eingesetzten Lösungen variieren in der Literatur erheblich (zwischen 0,32% und 30%), wobei übereinstimmend eine geringere Konzentration zur Vermeidung metabolischer Komplikationen präferiert wird (Davenport and Tolwani 2009). Citrat kann separat oder als Zusatz zu einer im Prädilutionsverfahren eingesetzten Substituat-Lösung zugeführt werden. Nachteil der separaten Zufuhr ist ein komplexerer Aufbau der extrakorporalen Zirkulation mit einer weiteren Lösung und der zugehörigen zusätzlichen Pumpe. Der Vorteil dieser Variante liegt in einer getrennten und damit flexiblen Steuerbarkeit von Antikoagulation, Substituat- und Dialysatfluss. Nachteilig beim Zusatz von Citrat zur Substituat-Lösung ist die eingeschränkt variable Filtrationsrate durch Kopplung an das Antikoagulanz. Die Steuerung der Citratdosis, und damit der Effektivität der Antikoagulation, erfolgt in den meisten Protokollen adaptiert an den Blutfluss, beispielsweise über ein fixes Verhältnis von Blutflussrate und Infusionsrate der Citratlösung. Alternativ oder zusätzlich ist die Bestimmung der Konzentration von ionisiertem Calcium nach dem Hämofilter (Postfiltercalcium) möglich, die je nach Autor unter 0,3-0,4 mmol/l liegen sollte (Kutsogiannis, Mayers et al. 2000).

Wegen der verfahrensimmanenten Gefahr von Elektrolytimbalancen und metabolischen Entgleisungen werden engmaschige Laborkontrollen empfohlen. Mindestens viermal täglich sollten die Serum-Elektrolyte und ionisiertes Calcium sowie Blutgasanalysen bestimmt werden. Zusätzlich sollte einmal täglich die

Kontrolle der Magnesiumkonzentration und der Gesamt-Calciumkonzentration zur Ermittlung des Verhältnisses von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium im Serum (Calcium-Ratio) erfolgen (Tolwani, Prendergast et al. 2006). Die bislang am häufigsten verwendeten hochprozentigen Citratlösungen, ACD-A und 4%es Trinatriumcitrat, haben zusätzlich einen sehr hohen Natriumgehalt, der das Risiko von Hypernatriämien erhöht. Alternativ steht in Europa die Lösung Prismocitrate 10/2 der Firma Gambro mit einem physiologischen Natriumgehalt und reduzierter Citratkonzentration zur Verfügung. Um die Gefahr einer positiven Natriumbilanz zu vermindern, verwenden viele Zentren eine verdünnte 0,4% Trinatriumcitratlösung oder eine Kombination mit natriumreduzierten Dialysat- und Substitutatlösungen (Palsson and Niles 1999; Monchi, Berghmans et al. 2004). Allerdings wird die Natriumbilanz auch wesentlich vom Natriumgehalt der übrigen zugeführten Infusions- und Ernährungslösungen und den Verlusten über Sonden, Katheter und die Extrakorporalzirkulation bestimmt. Da Calcium der zentrale Angriffspunkt der regionalen Citrat-Antikoagulation ist, muss auf Veränderungen der Serumcalciumkonzentration besonders geachtet werden. Hypocalcämien mit zu niedrigen Konzentrationen von ionisiertem Calcium ($< 1,0$ mmol/l) können einerseits durch einen inadäquaten Ausgleich der Calciumverluste, die durch die Elimination von Calcium-Citrat-Komplexen über den Hämofilter generiert werden, andererseits durch Akkumulation von Citrat im systemischen Kreislauf, mit entsprechender Komplexierung der freien Calciumionen, entstehen. Ein Großteil der Anwender der regionalen Citrat-Antikoagulation würde die Herabsetzung der Grenzwerte für die Konzentration ionisierten Calciums auf $0,9$ mmol/l befürworten, zumal die meisten kritisch Kranken niedrige Serumcalciumkonzentrationen aufweisen und diese sogar als möglicherweise protektiv angesehen werden (Forsythe, Wessel et al. 2008). Weitere mögliche Ursachen für Hypokalcämien sind die schwere Pankreatitis und das Tumorlysesyndrom.

Durch die Bindung von Magnesiumionen an Citrat ist analog zum Calcium ebenfalls mit einem Verlust über den Hämofilter zu rechnen. Die Serumkonzentration sollte daher engmaschig kontrolliert werden und im Bedarfsfall eine Substitution erfolgen.

Die Akkumulation von Citrat kann auf eine reduzierte Metabolisierung durch Leberfunktionsstörungen bei akutem oder chronischem Leberversagen oder einer verminderten Leberperfusion zurückzuführen sein (Kramer, Bauer et al. 2003). Im Rahmen einer prolongierten Kreislaufinsuffizienz, etwa im kardiogenen oder

septischen Schock, kann zusätzlich die Aufnahme von Citrat in die abbauenden Organe (Leber, Muskulatur, Niere) beeinträchtigt sein. Auch ein erhöhtes Citratangebot im Rahmen von Massivtransfusionen wäre ursächlich möglich. Diagnostische Hinweise sind, neben der Entwicklung einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, eine reduzierte Konzentration von ionisiertem Calcium und insbesondere ein erhöhtes Verhältnis der Konzentrationen von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium (Calcium-Ratio). Für die Calcium-Ratio werden Werte von $>2,1$ (Bakker, Boerma et al. 2006) oder $>2,5$ (Meier-Kriesche, Gitomer et al. 2001) als Kriterien mit unterschiedlicher Sensitivität für die Detektion erhöhter Citratspiegel angesehen. Erhöhte Citratspiegel sind auch durch eine reduzierte Filterdurchlässigkeit für die Chelatkomplexe bei langen Filterlaufzeiten mit sinkendem Siebkoeffizienten möglich. Liegen Zeichen eines gestörten Citrat-metabolismus vor, sollte die Citratdosis gesenkt werden. Zur verstärkten Elimination von Citrat wäre auch eine Erhöhung der Dialysatrate möglich.

Die Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt sind durch die Pufferwirkung von Citrat und die Vielzahl der zugeführten Lösungen im Rahmen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie komplex. Metabolische Azidosen können Zeichen eines erhöhten Verlustes von Puffersubstanzen sein. Eine Korrektur ist mittels Steigerung der Laufraten bicarbonathaltiger Substitut- oder Dialysatlösungen bzw. Bicarbonatzusätzen zu diesen Lösungen, aber auch über die Erhöhung der Citratdosis möglich. Letztlich kann eine metabolische Azidose aber auch Folge einer insuffizienten Elimination saurer Stoffwechselprodukte bei zu geringer Dialyseeffektivität sein, was zu einer entsprechenden Steigerung der Dialyседosis führen sollte.

Ähnlich vielschichtig sind die Ursachen für metabolische Alkalosen. Ist das Angebot an Bicarbonat zu hoch, kann mit reduzierten Flussraten der entsprechenden Lösungen oder der Reduktion bzw. Vermeidung von Bicarbonatzusätzen, aber auch mit einer Reduktion der Citratdosis gegenreguliert werden (Cointault, Kamar et al. 2004). Bei normaler Leberfunktion können durch Überdosierungen bei der Citrat-Antikoagulation oder auch im Rahmen von Massivtransfusionen erhebliche Bicarbonatüberschüsse entstehen. In der Literatur wird das Auftreten einer metabolischen Alkalose mit einer Häufigkeit von bis zu 50 % angegeben (Morgera, Scholle et al. 2004).

Durch die Verwendung von Citratlösungen mit geringerer Konzentration, eine geringere Citratdosis von 3-4 mmol/l Blut und die Toleranz tendenziell etwas höherer

Konzentrationen des ionisierten Calciums in der Extrakorporalzirkulation (0,4 mmol/l statt 0,3 mmol/l) kann das Risiko für metabolische Alkalosen reduziert werden (Davenport and Tolwani 2009). Ist hingegen die Bicarbonatelimination vermindert, können die Erhöhung der Filtrationsrate oder ein Filterwechsel erwogen werden.

Die Verwendung in der Zusammensetzung sehr unterschiedlicher, teils noch durch klinikinterne Apotheken selbst hergestellter und nicht austauschbarer Citrat-, Substitut- und Dialysatlösungen erhöht die Gefahr technischer und iatrogenen Fehler. Auch Bedienfehler bei der Korrektur getrennt einstellbarer Laufraten, beim Wechsel von Lösungsbeuteln oder bei variablen Zusätzen sind beschrieben (Gibney, Cerda et al. 2008).

Insgesamt kann die regionale Citrat-Antikoagulation im Rahmen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie als effektives und sicheres Verfahren angesehen werden. In der größten, erst kürzlich veröffentlichten, randomisierten multizentrischen Studie mit Vergleich einer regionalen Citrat-Antikoagulation und einer systemischen Heparin-Antikoagulation (UFH) bei kritisch Kranken unter kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration konnten unter Citrat längere Filterlaufzeiten (37,5 vs. 26,1 Stunden) und eine geringere Blutungswahrscheinlichkeit (5,7 vs. 14,5%) nachgewiesen werden (Hetzl, Schmitz et al. 2011).

1.6. Zielstellung

Ziel der Arbeit war es, die Anwendung der regionalen Citrat-Antikoagulation bei Schwerverbrannten mit akutem Nierenversagen und kontinuierlicher Nierenersatztherapie im Hinblick auf die Praktikabilität, Effektivität und Komplikationshäufigkeit des Verfahrens sowie die Stabilität von Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Status und Gerinnung retrospektiv zu untersuchen. Daneben sollten Aussagen zur Prävalenz des akuten Nierenversagens in dieser speziellen Patientengruppe und zu dessen Einfluss auf die Prognose getroffen werden. Zudem wurden unterschiedliche Antikoagulationsverfahren bei Schwerverbrannten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben miteinander verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Allgemeine Datenerfassung

In die retrospektive Untersuchung wurden alle im Zeitraum zwischen 01.01.2004 und 31.12.2009 im Brandverletzententrum des Klinikums St. Georg Leipzig aufgenommenen Patienten eingeschlossen. Anhand der prospektiv geführten Stationsdatenbank wurden Alter und Geschlecht sowie die Verbrennungsschwere, das Auftreten eines akuten Nierenversagens, die Krankenhausverweildauer und die Letalität erfasst. Das Auftreten des akuten Nierenversagens wurde mit der Notwendigkeit zur Initiierung einer Nierenersatztherapie gleichgesetzt. Zur Beschreibung der Verbrennungsschwere wurde der Gesamtanteil der verbrannten Körperoberfläche (VKOF) mit zusätzlicher Gliederung in zweit- und drittgradig verbrannte Areale (VKOF II° und III°) sowie der abbreviated burn severity index (ABSI) und der Verbrennungsindex nach Baux aufgenommen. Der ABSI berücksichtigt neben dem Verbrennungsausmaß das Geschlecht, das Alter sowie das Inhalationstrauma (Tab.3). Von einem Inhalationstrauma wurde nur bei bronchoskopisch gesichertem Befund und dem Vorhandensein einer behandlungsbedürftigen Gasaustauschstörung ausgegangen. Der Baux-Index ergibt sich aus der Summe von verbrannter Körperoberfläche und Alter.

Tabelle 3: Abbreviated Burn Severity Index (Tobiasen, Hiebert et al. 1982)

Abbreviated Burn Severity Index			Punkte	
Geschlecht		männlich	0	
		weiblich	1	
Alter	Jahre	0-20	1	
		21-40	2	
		41-60	3	
		61-80	4	
		81-100	5	
Inhalationstrauma			1	
Drittgradige Verbrennung			1	
VKOF	%	1-10	1	
		11-20	2	
		21-30	3	
		31-40	4	
		41-50	5	
		51-60	6	
		61-70	7	
		71-80	8	
		81-90	9	
		91-100	10	
			Summe	Sterbewahrscheinlichkeit
			2-3	<1%
			4-5	1-2%
			6-7	10-20%
			8-9	30-50%
			10-11	60-80%

Zur weiteren Auswertung erfolgte die Unterteilung in Leicht- und Schwerverbrannte. Als Schwerverbrannte wurden Patienten mit einem Anteil der verbrannten Körperoberfläche $\geq 20\%$ oder einem Abbreviated Burn Severity Index ≥ 8 eingestuft. In der Gruppe der Schwerbrandverletzten wurden Patienten mit Nierenersatztherapie im Hinblick auf die erfolgte Antikoagulation in eine Citrat- und eine Heparin-Gruppe unterteilt.

2.2. Spezielle Datenerfassung bei CRRT mit Citrat-Antikoagulation

Für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie unter regionaler Citrat-Antikoagulation wurden ergänzend folgende Daten extrahiert:

- Verbrennungsursache
- Körpergröße und -gewicht
- Beatmungshäufigkeit
- Infusionsmenge in den ersten 24 Stunden nach Trauma
- Auftreten einer Pneumonie oder einer Sepsis im Krankheitsverlauf
- medikamentöse Thromboembolieprophylaxe

Daneben erfolgte für diese Patienten eine detaillierte Analyse des akuten Nierenversagens unter Einbeziehung des klinischen Verlaufes, der Laborparameter und des Behandlungsverlaufes der Nierenersatztherapie. Die Datenerfassung wurde retrospektiv unter Verwendung der Patientenakten und des Patientendatenmanagementsystems (PDMS) durchgeführt.

2.2.1. Zeitpunkt, Ursachen und Klassifikation des akuten Nierenversagens

Es wurde eruiert, an welchem Tag des stationären Aufenthaltes das akute Nierenversagen auftrat und welche Ursachen zugrunde lagen. Bezüglich der Ursachen wurden erfasst:

- Sepsis (definiert als dokumentierter Erregernachweis in mikrobiologischem Untersuchungsmaterial und Vorliegen eines SIRS)
- Schock oder Hypotonie (Notwendigkeit einer Vasopressortherapie > 1 Stunde)
- relevante Myoglobinämie (cut-off-Wert $> 3000 \mu\text{g/l}$)
- Applikation potentiell nephrotoxischer Substanzen (Vancomycin, Aminoglycoside, Amphotericin B)

Für eine Einstufung in die RIFLE- und AKIN-Klassifikation (Tab.1 und 2) wurden zusätzlich folgende Parameter im Zeitraum von der Aufnahme im Brandverletzenzentrum (BVZ) bis zum Start des Nierenersatzverfahrens ermittelt:

S-Kreatininwerte bei Aufnahme und Start des Nierenersatzverfahrens sowie die Minimal- und Maximalwerte, maximaler S-Kreatininanstieg in einem 48h-Zeitraum, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet nach der MDRD-Formel (extended version) (Levey, Bosch et al. 1999) bei Aufnahme und Start sowie deren Minimal- und Maximalwerte, Stundenurinmenge in einem 6-Stunden- und einem 12-Stunden-Zeitraum vor Start der Nierenersatztherapie. Zusätzlich wurden die Konzentration von S-Kreatinin und die GFR zum Entlassungszeitpunkt bestimmt.

2.2.2 CRRT-Startkriterien

Gemäß der ärztlichen Verlaufsdokumentation wurden retrospektiv folgende Kriterien zur Initiierung des Nierenersatzverfahrens identifiziert und erfasst:

- Oligurie (Diurese $\leq 0,5$ ml/kg/h im Zeitraum von 6 h vor dem Nierenersatzverfahren)
- Hyperkaliämie (Kalium > 6 mmol/l)
- Azotämie (S-Creatinin $> 200\%$ vom Ausgangswert und/oder Harnstoff > 25 mmol/l)
- Relevantes Lungenödem (Oxygenierungsindex $pO_2/FiO_2 < 200$ mmHg) bei fehlendem Stimulationserfolg der Diurese unter Diuretikatherapie
- MODS (ein MODS wurde definiert, wenn sich zum Zeitpunkt des Nierenversagens in mindestens 2 weiteren Organsystemen gemäß des SOFA-scores [siehe Tab.4] ein Punktwert > 2 ergab)

2.2.3. Begleitende Organversagen und SOFA-score

Im Zeitraum der Nierenersatztherapie wurde der SOFA-score (Tab.4) täglich berechnet (Vincent, Moreno et al. 1996). Bei Erreichen eines Wertes >2 für den jeweiligen organspezifischen SOFA-score wurde das Vorliegen eines schweren Organversagens konstatiert. Bei analgosedierten Patienten wurde eine GCS von 12 festgelegt.

Tabelle 4: SOFA-score, modifiziert nach (Vincent, Moreno et al. 1996)

Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-score)							
Organsystem	Größe	Einheit	0	1	2	3*	4*
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂	mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Gerinnung	Thrombozytenzahl	Gpt/l	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Leber	Bilirubin	μmol/l	<20,5	20,5-34,1	34,2-102,5	102,6-205,2	>205,2
Herz-Kreislauf	Hypotension, MAD	mmHg	>70	<70			
	Vasopressor	μg/kg/min			Dopamin ≤5 oder Dobutamin	Dopamin ≥5 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin ≥15 oder Noradrenalin ≥ 0,1
ZNS	GCS		15	13-14	10-12	6-9	<6
Niere	Serum-Creatinin	μmol/l	<106	106-176,7	176,8-309,3	309,4-530,4	>530,4
	Diurese	ml/d				<500	>200

MAD= arterieller Mitteldruck, PaO₂/FiO₂ = Oxygenierungsindex, GCS = Glasgow Coma Scale, ZNS = Zentralnervensystem, * mit Beatmung

2.2.4. Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe

Erhoben wurde, ob für die Thromboseprophylaxe unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin oder alternative Wirkstoffe in prophylaktischer oder therapeutischer Dosis verwendet wurden.

2.2.5. Parameter der Nierenersatztherapie

Im Interesse der Vergleichbarkeit der Patienten, wurde bei Auftreten mehrerer Episoden eines akuten Nierenversagens im Behandlungsverlauf nur der Zeitraum der ersten Nierenersatztherapie erfasst. Der Beobachtungszeitraum endete, wenn eine Unterbrechung des Verfahrens von mehr als 48 Stunden erfolgte.

Zur Beschreibung der Nierenersatztherapie wurden die Lokalisation des jeweiligen Dialysekatheters, die Gesamtdauer der Nierenersatztherapie, die Anzahl der Hämo-filter, die Filterlaufzeiten, die Anzahl und Ursachen der Filterwechsel sowie mögliche Komplikationen wie Blutung, Thrombose oder Verletzung des Dialysezugangsgefäßes erfasst. Außerdem wurden folgende Dialysedaten extrahiert:

- Blutflussrate
- Flussrate der Substituatlösung (Citrat-Lösung)
- Flussrate der Dialysatlösung
- Flüssigkeitsentzugsrate (Ultrafiltrationsrate)
- Laufraten für Calcium-, Magnesium- und Phosphatperfusoren
- Zusätze zur Dialysat- bzw. Substituatlösung

Zur Beurteilung der technischen Stabilität der Nierenersatztherapie wurde die Veränderungshäufigkeit der geräteseitigen Einstellparameter ermittelt.

2.2.6. Laborparameter

Parameter der patientennahen Labordiagnostik (POCT) wurden im Verlauf in der Regel vierstündlich, bei Bedarf auch häufiger bestimmt. Dazu zählen die Werte der Blutgasanalyse (pH, HCO_3^- , BE, pCO_2), Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ionisiert) und die Konzentration von ionisiertem Calcium im Extrakorporalkreislauf (Postfiltercalcium). Die Werte wurden in ihrer Gesamtheit erfasst sowie Medianwerte und Interquartilenabstände ermittelt. Zusätzlich wurden für diese Werte an den Tagen eins bis sechs nach Start des Nierenersatzverfahrens tagesbezogen Median, Interquartilenabstand und die Häufigkeit der Abweichungen von definierten Normwertkorridoren bestimmt. Für Werte, die im Zentrallabor des Klinikums bestimmt wurden, erfolgte die Erfassung des täglichen 7-Uhr-Wertes (S-Harnstoff und S-Creatinin, Gesamtbilirubin, Serumosmolalität, Myoglobin, Mg^{2+} , PO_4^{3-} , Albumin, Gesamtcalcium, Interleukin 6). Daneben wurden die jeweils schlechtesten Tageswerte für Lactat und Thrombozytenzahl sowie der Gerinnungsparameter TPZ, PTT, TZ, Fibrinogen und ATIII ermittelt. Auch für diese Laborwerte wurden in den ersten sechs Tagen der CRRT täglich Median und Interquartilenabstand bestimmt.

2.2.7. Outcome-Parameter

Neben der Krankenhausletalität und der Krankenhausverweildauer wurde bei Überlebenden die Nierenfunktion anhand der GFR zum Entlassungszeitpunkt gemäß der Klassifikation der National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) und der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) eingestuft (Levey, de Jong et al. 2011) (Tab.5).

Tabelle 5: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung anhand der GFR
(modifiziert nach Levey, de Jong et al. 2011)

Stadien der chronischen Nierenerkrankung		
Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73m ²)
1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR	≥90
2	Nierenschaden mit leicht verminderter GFR	60-89
3a	Nierenschaden mit leicht bis moderat verminderter GFR	45-59
3b	Nierenschaden mit moderat bis schwer verminderter GFR	30-44
4	Nierenschaden mit schwer verminderter GFR	15-29
5	Nierenversagen	<15

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

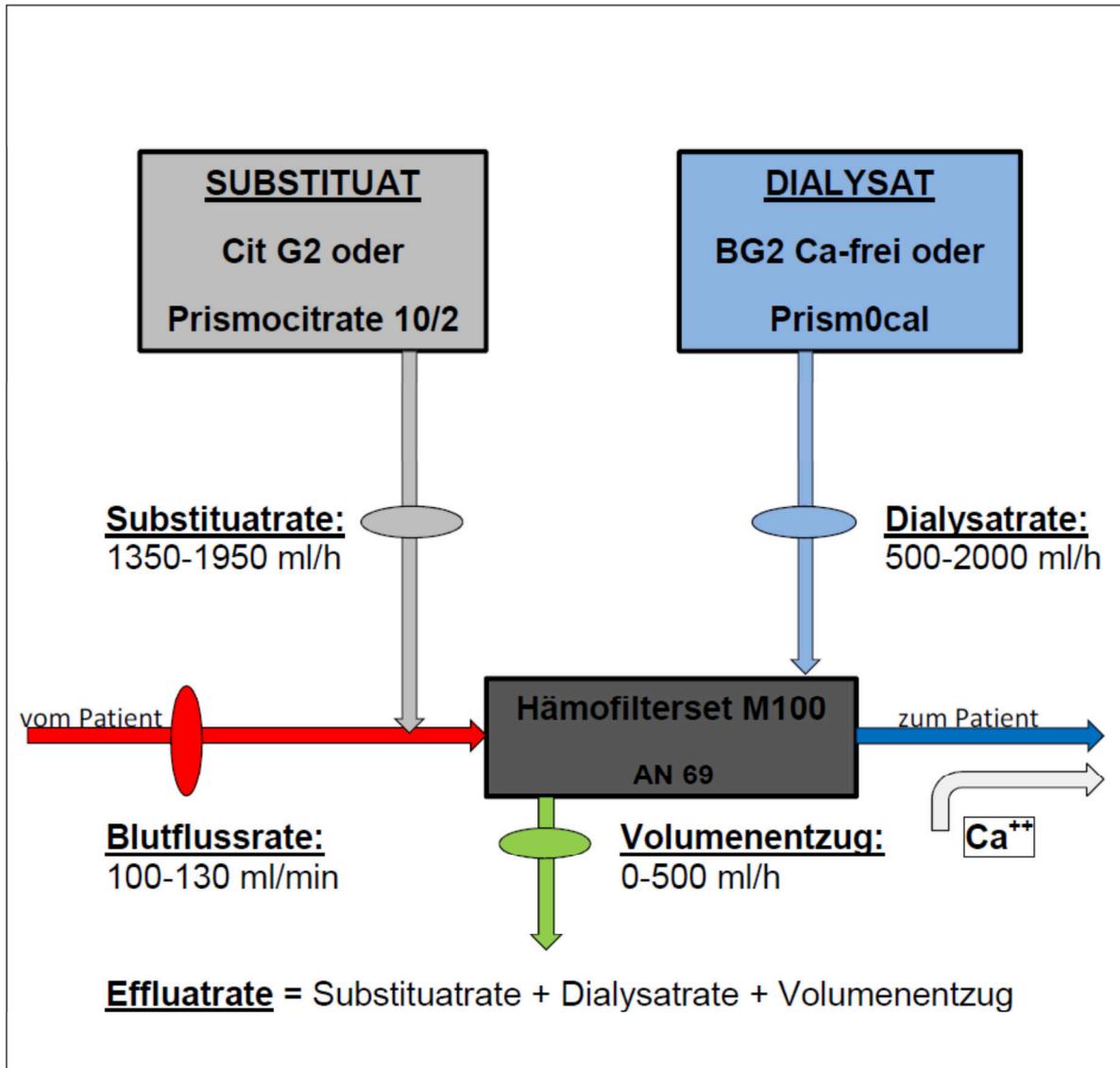


Abbildung 6: Schema der CVVHDF mit regionaler Citrat-Antikoagulation im Klinikum St.Georg Leipzig

2.3.2. Dialysat- und Substituatlösungen

Verwendet wurden kommerziell erhältliche Lösungen der Firma Gambro, Hechingen, Deutschland. Deren Zusammensetzung ist den Tabellen 6 und 7 zu entnehmen.

Tabelle 6: Dialysatlösungen

BG2 Ca-frei (bis Ende 2004)						
Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Glucose
140 mmol/l	2 mmol/l	0 mmol/l	0 mmol/l	107 mmol/l	35 mmol/l	1,1 g/l
Prism0cal (ab Anfang 2005)						
Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Lactat ⁻
140 mmol/l	0 mmol/l	0 mmol/l	0,5 mmol/l	106 mmol/l	32 mmol/l	3 mmol/l

Tabelle 7: Substituatlösungen

Cit G2 (bis Ende 2004)						
Citrat ³⁻	Citric acid	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Glucose
8 mmol/l	4 mmol/l	136 mmol/l	2 mmol/l	114 mmol/l	0 mmol/l	1,1 g/l
Prismocitrate 10/2 (ab Anfang 2005)						
Citrat ³⁻	Citric acid	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	
10 mmol/l	2 mmol/l	136 mmol/l	0 mmol/l	106 mmol/l	0 mmol/l	

2.3.3. Steuerung der regionalen Citrat-Antikoagulation

Vor dem Hämofilter (Prädilution) wurde pumpengesteuert citrathaltige Substitutionslösung (12 mmol/l Citrat) zugeführt. Aus der Ausgangseinstellung der Flussraten (siehe 2.3.1.) resultiert eine initiale Citratdosis im Extrakorporalkreislauf von 3,6 mmol/l Blut. Die Korrektur der Flussraten für die Citratlösung erfolgte zum einen in Abhängigkeit vom Blutfluss durch eine fixe Kopplung der Blutflussrate an eine zugehörige Substituatflussrate, zum anderen anhand der nach dem Hämofilter gemessenen Konzentration der Calcium-Ionen im extrakorporalen Kreislauf. Dazu wurde vierstündlich Blut aus dem entsprechenden Entnahmestutzen des Prisma-Filtersystems entnommen. Bei Überschreiten einer Konzentration von 0,4 mmol/l erfolgte gemäß Tabelle 8 eine Steigerung der Substituatflussrate ($Q_{\text{Substituat}}$ [ml/h]) bei konstantem Blutfluss ($Q_{\text{Blutpumpe}}$ [ml/min]) oder eine Reduktion des Blutflusses bei konstant gehaltener Substituatflussrate. Bei erneutem Erreichen der oben genannten Grenzwerte war eine weitere Erhöhung der Citratkonzentration nach dem gleichen Schema möglich. Damit erhöhte sich die Citratkonzentration im Patientenblut mit jedem Schritt um etwa 0,4 bis 0,5 mmol/l Blut. Eine Vorschrift zur Anpassung der Citratkonzentration bei extrakorporalen Calciumkonzentrationen $<0,2$ mmol/l war nicht vorgesehen.

Tabelle 8: Citratdosis und korrespondierende Einstellungen von Blutfluss und Substituatfluss

Dosis: 3,5 mmol Citrat/l Blut										
Q Blutpumpe	ml/min	100	110	120	130	140	150	160	170	180
Q Substituat	ml/h	1350	1500	1600	1800	1950	2032	2100	2300	2400
Dosis: 4,0 mmol Citrat/l Blut										
Q Blutpumpe	ml/min	100	110	120	130	140	150	160	170	180
Q Substituat	ml/h	1500	1650	1800	1950	2100	2250	2400	2550	2700

Q: Flussrate

2.3.4. Substitutionsvorschriften für Ca^{2+} , Mg^{2+} , HCO_3^- und K^+

Zur Antagonisierung des regionalen Antikoagulationseffektes und zum Ausgleich des Verlustes von komplexiertem Calcium über den Hämofilter erfolgte über einen separaten zentralvenösen Schenkel die perfusorgesteuerte Zufuhr von 10%iger (0,23 mmol/ml) Calciumgluconatlösung. Ziel war dabei die Erhaltung einer Serumkonzentration des ionisierten Calciums zwischen 1,0 und 1,2 mmol/l. Die Startdosis wurde mit 10 ml/h (2,3 mmol/h) festgelegt. Eine Korrektur der Flussrate erfolgte gemäß Tabelle 9.

Tabelle 9: Anpassung der Ca^{2+} -Reinfusionsrate

Ionisiertes Serumcalcium (Zielwert 1,0-1,2 mmol/l)						
Serum- Ca^{++}	mmol/l	< 0,80	0,80 - 0,99	1,00 - 1,20	1,21 - 1,33	>1,33
Änderung der Flussrate	ml/h	10	5	konstant	-5	-10

Zum Ausgleich der ebenfalls durch Komplexierung mit Citrat und nachfolgend über den Hämofilter eliminierten Magnesiumionen wurde über einen weiteren zentralvenösen Schenkel Magnesiumsulfat 50% (2mmol/l) zugeführt. Dabei wurden näherungsweise äquimolare Mengen von Magnesium und Calcium infundiert, was übertragen auf die Laufraten der Calciumgluconat- und Magnesiumsulfat-Lösung annähernd einer Zufuhr im Verhältnis 10:1 entspricht.

Zur Erhaltung einer Standardbicarbonatkonzentration zwischen 22 und 26 mmol/l erfolgte der Zusatz von Natriumhydrogencarbonat je 5l-Dialysatbeutel nach dem in Tabelle 10 aufgeführten Algorithmus. Änderungen der Dialysatflussrate erfolgten in Schritten von 250 ml/h.

Tabelle 10: Zusatz von Natriumbicarbonat zum Dialysat in Abhängigkeit vom Standardbicarbonat

Standardbicarbonat (Ziel 22-26 mmol/l)						
Standardbicarbonat	mmol/l	<20	20 - 21,9	22 - 26	26,1 - 30	>30
Erhöhung HCO_3^- -Zusatz	mmol/l	10	5	konstant	Dialysatfluss↓	Dialysatfluss↓

Zur Stabilisierung der Serumkaliumwerte wurde parallel zur perfusorgesteuerten zentralvenösen Applikation einer 7,45%igen (1mmol/ml) Kaliumchloridlösung laut internem Stationsstandard ein Zusatz derselben Lösung zur Dialysat- und Substituatlösung anhand des folgenden Schemas vorgenommen (Tab.11).

Tabelle 11: Zusatz von Kalium in Anhängigkeit von der Serumkalium-Konzentration

		Serumkalium				
Serumkalium	mmol/l	<4	4,0-4,4	4,5-5,0	5,1-5,5	>5,5
Zusatz von KCl 7,45%	mmol/l	4	3	2	1	0

2.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit einem unabhängigen Büro für Statistik durchgeführt (MoReData GmbH, Giessen).

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch mit der Dokumentation des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und eines Konfidenzintervalls für den Mittelwert. Als alternative Lage- und Streuungsmaße sind der Median (50%-Quartil) und der Interquartilbereich, d.h. das Intervall des 25%- und 75%-Quartils, angegeben.

Die Daten wurden mit Normal Q-Q Plots und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Die Überprüfung ergab in der Regel einen Widerspruch zur Hypothese der Normalverteilung.

Somit wurden die Vergleiche zwischen den jeweiligen Gruppen mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-U-Test durchgeführt. Vergleiche zwischen zwei Zeitpunkten wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test durchgeführt. Zusammenhänge zwischen Gruppenvariablen und kategorialen Parametern wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Die graphische Darstellung erfolgte durch Boxplots. Die Darstellung wurde in Abhängigkeit der Parameter ergänzt durch Einzeldaten (Abb.9, 10, 12 und 13) oder durch den Mittelwert mit Standardfehler (Abb.11, 14 bis 20).

Das Alpha-Niveau der Studie liegt bei $p=0.05$. Die Signifikanzniveaus wurden aufgrund von multiplen Vergleichen innerhalb des Verlaufs eines Parameters nach Holm korrigiert. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm R für Windows Version 2.80.

3. Ergebnisse

3.1. Klassifikation aller Verbrennungspatienten

Im Zeitraum zwischen 01.01.2004 und 31.12.2009 wurden im Brandverletzentzentrum des Klinikums St. Georg Leipzig 626 Patienten stationär behandelt. Die Verweildauer betrug im Median 13 Tage, die Krankenhausletalität lag bei 6,23%. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Patientencharakteristika aller Brandverletzten vom 01.01.2004 bis 31.12.2009

Verbrennungspatienten 2004-2009			
		MEDIAN	IQR
Variable		n=626	
Alter	Jahre	45	28,25 ; 58
VKOF	%	10	5 ; 21
VKOF II°	%	4	1 ; 8
VKOF III°	%	3	0 ; 11
Baux		58	40 ; 78
ABSI		5	4 ; 7
Krankenhausverweildauer	Tage	13	9 ; 27
		n	%
weiblich		165	26,4
männlich		461	73,6
Letalität		39	6,2

IQR: interquartile range, VKOF: Anteil der verbrannten Körperoberfläche, ABSI: abbreviated burn severity index

195 Patienten konnten der Gruppe der Schwerbrandverletzten mit einem Anteil der verbrannten Körperoberfläche $\geq 20\%$ oder einem ABSI ≥ 8 zugeordnet werden. Von diesen erlitten 27 Patienten ein akutes Nierenversagen mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (AKI/CRRT). In 18 Fällen erfolgte eine regionale Citrat-Antikoagulation und in 7 Fällen eine systemische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin. Zwei Patienten wurden im Behandlungsverlauf mit beiden Verfahren therapiert.

Insgesamt 21 Patienten mit primär palliativem Therapieansatz wurden einer separaten Gruppe zugeordnet und in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt (Abb.7).

Die Prävalenz für ein akutes Nierenversagen mit Nierenersatztherapie lag in der Gruppe der Schwerbrandverletzten mit kurativem Therapieansatz bei 15,5%.

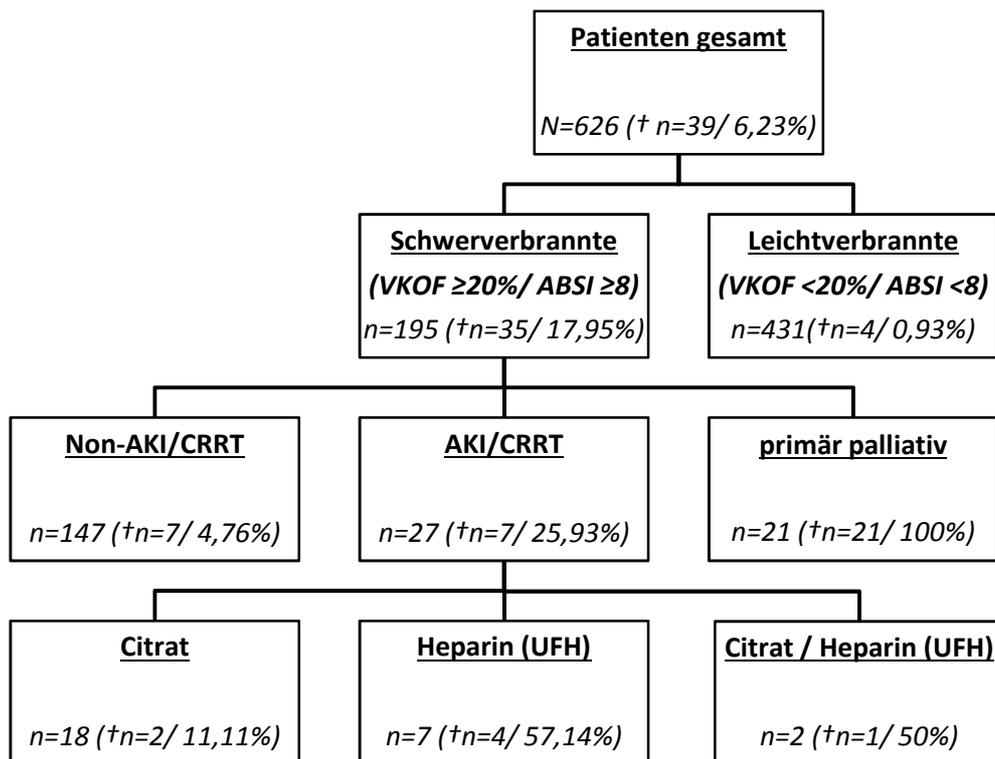


Abbildung 7: Flussdiagramm für die eingeschlossenen Patienten

3.2. Vergleich der Schwerverbrannten mit und ohne Nierenversagen

Vergleichend wurden zunächst die Patientengruppen mit (AKI/CRRT-Gruppe) und ohne AKI (non-AKI/CRRT-Gruppe) gegenübergestellt. Die Sterblichkeit unterschied sich in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$). Die Letalität in der AKI/CRRT-Gruppe betrug 25,9%, in der non-AKI/CRRT-Gruppe 4,8%. Allerdings fanden sich signifikante Unterschiede bei Alter, Verbrennungsschwere (VKOF, VKOF III°, ABSI, Baux) und Krankenhausverweildauer. Die Patienten der AKI/CRRT-Gruppe waren demnach im Median älter und schwerer verbrannt (Tab.13).

Tabelle 13: Vergleich der Schwerbrandverletzten mit (AKI/CRRT) und ohne AKI (non-AKI/CRRT)

CRRT vs. non-CRRT		AKI/CRRT		non-AKI/CRRT		p-Wert
		VKOF _≥ 20% oder ABSI _≥ 8		VKOF _≥ 20% oder ABSI _≥ 8		
		n=27		n=147		
kategoriale Parameter						
Variable		n	%	n	%	Chi-Quadrat-Test
Geschlecht	männlich	21	77,8 %	102	69,4 %	p = 0,379
	weiblich	6	22,2 %	45	30,6 %	
IHT		8	29,6 %	30	20,4 %	p = 0,286
Tod		7	25,9 %	7	4,8 %	p < 0,001
metrische Parameter						
		MEDIAN	IQR	MEDIAN	IQR	U-Test
Alter	Jahre	68	[49,5 ; 73]	48	[33 ; 65]	p = 0,007
VKOF	%	42	[29,5 ; 55]	27	[21 ; 35]	p = 0,001
VKOF II°	%	8,5	[5 ; 20,75]	8	[3 ; 19,5]	p = 0,476
VKOF III°	%	28	[20 ; 39]	16	[6 ; 25]	p < 0,001
ABSI		10	[8 ; 10,5]	8	[7 ; 9]	p < 0,001
Baux		103	[90 ; 115]	82	[64,5 ; 94,5]	p < 0,001
Krankenhausverweildauer	Tage	70	[48 ; 96]	31	[18,5 ; 49,5]	p < 0,001

VKOF: Anteil der verbrannten Körperoberfläche, IHT: Inhalationstrauma, ABSI: abbreviated burn severity index, AKI: acute kidney injury, CRRT: continuous renal replacement therapy, IQR: interquartile range

Um eine Aussage zum Einfluss des akuten Nierenversagens auf die Letalität bei vergleichbarem Alter und Verbrennungsausmaß treffen zu können, wurden aus der non-AKI/CRRT-Gruppe Patienten nach verschärften Kriterien für VKOF und ABSI ausgewählt (VKOF >20% und ABSI >8). Diese Patientengruppe (n= 45) zeigte eine gute Übereinstimmung kategorialer und metrischer Parameter mit der AKI/CRRT-Gruppe. Eine Vergleichbarkeit war somit gegeben (Tab.14). Signifikante Unterschiede gab es lediglich noch bei der medianen Krankenhausverweildauer (49 vs.70d; p=0,028).

Tabelle 14: Patienten mit und ohne AKI bei vergleichbarem Verbrennungsausmaß und Alter

CRRT vs. non-CRRT (Subgruppe)		AKI/CRRT		non-AKI/CRRT (Subgruppe)		p-Wert
		VKOF _≥ 20% oder ABSI _≥ 8		VKOF _{>} 20% und ABSI _{>} 8		
		n=27		n=45		
kategoriale Parameter						
Variable		n	%	n	%	Chi-Quadrat-Test
Geschlecht	männlich	21	77,8 %	27	60,0 %	p = 0,121
	weiblich	6	22,2 %	18	40,0 %	
IHT		8	29,6 %	17	37,8 %	p = 0,482
Tod		7	25,9 %	3	6,7 %	p = 0,022
metrische Parameter						
		MEDIAN	IQR	MEDIAN	IQR	U-Test
Alter	Jahre	68	[49,5 ; 73]	55	[45 ; 68]	p = 0,118
VKOF	%	42	[29,5 ; 55]	39	[31 ; 52]	p = 0,848
VKOF II°	%	8,5	[5 ; 20,75]	10	[4 ; 20]	p = 0,921
VKOF III°	%	28	[20 ; 39]	27	[20 ; 37]	p = 0,917
ABSI		10	[8 ; 10,5]	10	[9 ; 10]	p = 0,728
Baux		103	[90 ; 115]	98	[91 ; 104]	p = 0,113
Krankenhausverweildauer	Tage	70	[48 ; 96]	49	[30 ; 71]	p = 0,028

VKOF: Anteil der verbrannten Körperoberfläche, IHT: Inhalationstrauma, ABSI: abbreviated burn severity index, AKI: acute kidney injury, CRRT: continuous renal replacement therapy, IQR: interquartile range

Auch hier ließ sich eine 4-fach erhöhte Letalität in der AKI/CRRT-Gruppe nachweisen (25,9% vs. 6,7%; p=0,022).

3.3. Vergleich CRRT mit Heparin- und regionaler Citrat-Antikoagulation

Bei Gegenüberstellung der beiden Gruppen mit unterschiedlichem Antikoagulationsverfahren zeigte sich bei Vergleichbarkeit demographischer Daten und der Verbrennungsschwere eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate bei den Patienten mit Heparin-Antikoagulation (57,1% vs. 11,1%; p=0,016). Die Letalität lag etwa 5-fach höher als in der Gruppe mit Citrat-Antikoagulation (Tab.15).

Tabelle 15: Vergleich CRRT mit regionaler Citrat-Antikoagulation und Heparin-Antikoagulation

CRRT Citrat vs. CRRT Heparin		AKI/CRRT Citrat		AKI/CRRT Heparin		p-Wert
		VKOF _{≥20%} oder ABSI _{≥8}		VKOF _{≥20%} oder ABSI _{≥8}		
		n=18		n=7		
kategoriale Parameter						
Variable		n	%	n	%	Chi-Quadrat-Test
Geschlecht	männlich	14	77,8 %	5	71,4%	p = 0,739
	weiblich	4	22,2 %	2	28,6%	
IHT		6	33,3%	2	28,6%	p = 0,819
Tod		2	11,1%	4	57,1%	p = 0,016
metrische Parameter						
		MEDIAN	IQR	MEDIAN	IQR	U-Test
Alter	Jahre	64	[49,5 ; 71]	73	[54,5 ; 77]	p = 0,332
VKOF	%	42,5	[33,25 ; 52,5]	33,5	[26,5 ; 52,5]	p = 0,832
VKOF II°	%	8,25	[5 ; 19,12]	8	[4,25 ; 13,5]	p = 0,879
VKOF III°	%	30	[16 ; 39]	28	[22,5 ; 39]	p = 0,785
ABSI		10	[9 ; 10]	10	[9 ; 11]	p = 0,515
Baux		100,5	[89 ; 114,75]	106	[102,5 ; 115,5]	p = 0,380
Krankenhausverweildauer	Tage	72,5	[49,25 ; 96,5]	61	[47 ; 98]	p = 0,904

VKOF: Anteil der verbrannten Körperoberfläche, IHT: Inhalationstrauma, ABSI: abbreviated burn severity index, AKI: acute kidney injury, CRRT: continuous renal replacement therapy, IQR: interquartile range

3.4. Untersuchungen zur regionalen Citrat-Antikoagulation

3.4.1. Patientencharakteristik

Im Untersuchungszeitraum erhielten 18 Schwerverbrannte mit akutem Nierenversagen eine CVVHDF mit regionaler Citrat-Antikoagulation. Die klinischen Merkmale der Patienten sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Patientencharakteristika bei CRRT mit regionaler Citrat-Antikoagulation

Variable	MEDIAN	IQR
Alter (Jahre)	64	49,5 ; 71
Größe (cm)	175	170 ; 179,5
Gewicht (kg)	83,5	72,75 ; 98,75
VKOF (%)	42,5	33,3 ; 52,5
VKOF III° (%)	30	16 ; 39
VKOF II° (%)	8,25	5 ; 19,1
ABSI	10	9 ; 10
Baux	100,5	89 ; 114,75
Volumenzufuhr/24h nach Parkland (ml/kg/%VKOF)	4,6	3,72 ; 5,49
	n	%
männlich	14	77,80%
weiblich	4	22,30%
Inhalationstrauma	6	33,30%
Sepsis im Gesamtverlauf	17	94,40%
Beatmung	17	94,40%
Pneumonie	12	66,70%
Verbrennungsursache		
Verbrühung	2	11,10%
Flammen	15	83,30%
Explosion/Verpuffung	1	5,60%
low dose-Heparinisierung		
UFH	1	5,60%
NMH	17	94,40%

VKOF: Anteil der verbrannten Körperoberfläche, ABSI: abbreviated burn severity index, IQR: interquartile range, UFH: unfraktioniertes Heparin, NMH: niedermolekulares Heparin

3.4.2. Charakteristik des akuten Nierenversagens

Die möglichen Ursachen und klinisch relevante Parameter zur Beschreibung der Krankheitsschwere und der Nierenfunktion zum Startzeitpunkt der Nierenersatztherapie sind in Tabelle 17 aufgeführt. Als potentiell nephrotoxische Medikamente kamen bei einem Patienten Tobramycin (Aminoglycosid) und bei zwei weiteren Patienten Vancomycin (Glycopeptid) zum Einsatz.

Tabelle 17: Ursachen und Begleitumstände des akuten Nierenversagens

Ursachen	
Schock/Hypovolämie	17/18 (94,4%)
Sepsis	14/18 (77,8%)
Myoglobinämie	1/18 (5,6%)
nephrotoxische Medikamente	3/18 (16,7%)
klinische Parameter	MEDIAN / (IQR)
Latenz bis AKI (Tage)	6 (4 ; 8,75)
Vasopressordosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,21 (0,13 ; 0,27)
SOFA-score	14 (13 ; 14,75)
S-Creatinin bei Aufnahme ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	77 (71,5 ; 98)
S-Creatinin _{maximal} bis Start CRRT ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	144 (117 ; 195)
Furosemid-Dosis (mg/h)	3,5 (1,625 ; 5)
GFR _{minimal} ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)	32,8 (26,88 ; 49,22)
maximale GFR-Reduktion (%)	59,53 (42,06 ; 67,49)
Oxygenierungsindex (mmHg)	154 (140 ; 178)
Diurese 6h vor Start CRRT ($\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$)	1,11 (0,42 ; 1,56)

IQR: interquartile range, AKI: acute kidney injury, SOFA-score: sequential organ failure assessment score, CRRT: continuous renal replacement therapy, GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Als Indikation für die Nierenersatztherapie fand sich bei 7 Patienten (38,9%) eine Oligurie. Eine Hyperkaliämie $> 6 \text{ mmol/l}$ war bei lediglich 4 Patienten (22,2%), ein S-Harnstoff $>25 \text{ mmol/l}$ in 4 Fällen (22,2%) Kriterium zum Start der CVVHDF. Zeichen einer höhergradigen Nierenfunktionseinschränkung mit einem Anstieg des S-Creatinins auf über 200% des Ausgangswertes zeigten sich bei 8 Patienten (44,4%), eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50% bei 11 Patienten (61,1%). Beim weitaus größten Teil der Schwerverbrannten führte ein relevantes Lungenödem mit fehlender Stimulierbarkeit der Diurese durch Diuretikatherapie zur Initiierung des Nierenersatzverfahrens. Dabei war bei 15 Patienten (83,3%) ein Oxygenierungsindex $<200 \text{ mmHg}$ als Zeichen des pulmonalen Ödems nachweisbar. Daneben wurde bei einem Patienten (5,6%) eine Rhabdomyolyse als weitere Indikation definiert. Bei 14 Patienten (77,8%) lag eine Sepsis vor und bei 13 (72,2%) ein septischer Schock. In 13 Fällen gelang ein Erregernachweis im mikrobiologischen Untersuchungsmaterial, bei einem Patienten konnte bei fehlendem Erregernachweis endobronchial reichlich putrides Sekret evakuiert werden, was den Verdacht einer pulmonalen Infektion nahelegte. Bei 17 Patienten (94,4%) war zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes eine Vasopressortherapie mit einer medianen Dosis von $0,21 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($0,13; 0,23 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) erforderlich. Die Häufigkeitsverteilungen für die CRRT-Startkriterien und die Schweregradeinstufung innerhalb der AKIN- und RIFLE-Klassifikation zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Indikationen zur Einleitung einer CRRT und Schweregrade des Nierenversagens gemäß der AKIN- und RIFLE-Klassifikation

Indikationen für CRRT	
Oxygenierungsindex < 200mmHg	15/18 (83,3%)
Kalium > 6mmol/l	4/18 (22,2%)
S-Creatinin-Anstieg >200%	8/18 (44,4%)
GFR-Reduktion >50%	11/18 (61,1%)
Harnstoff >25mmol/l	4/18 (22,2%)
Diurese 6h vor CRRT \leq 0,5ml/kg/h	7/18 (38,9%)
Rhabdomyolyse	1/18 (5,6%)
\geq 2 zusätzliche schwere Organversagen (SOFA > 2 Pkt.)	15/18 (83,3%)
AKIN-Klassifikation	
kein akutes Nierenversagen	2/18 (11,1%)
AKIN 1	9/18 (50%)
AKIN 2	4/18 (22,2%)
AKIN 3	3/18 (16,7%)
RIFLE-Klassifikation	
kein akutes Nierenversagen	1/18 (5,6%)
risk	6/18 (33,3%)
injury	7/18 (38,9%)
failure	4/18 (22,2%)

SOFA: sequential organ failure assessment, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, CRRT: continuous renal replacement therapy

7 Patienten (38,9%) konnten retrospektiv den Stadien AKIN 2 und 3 zugeordnet werden. 11 Patienten (61,1%) wurden in die vergleichbaren Stadien „injury“ und „failure“ der RIFLE-Klassifikation eingruppiert.

Die SOFA-scores zu Beginn des Nierenersatzverfahrens lagen im Median bei 14 (13; 14,75). Bei 83,3% der Patienten (15/18) gab es zusätzlich zum Nierenversagen noch zwei oder mehr schwere Organversagen, die bei Berechnung des organ-spezifischen SOFA-scores mit mehr als zwei Punkten bewertet wurden. Bezogen auf die einzelnen Organsysteme zeigten sich schwere Organdysfunktionen für das respiratorische System in 83,3% (15/18), für das kardiovaskuläre System in 94,4% (17/18) und für das Gerinnungssystem in 5,6% (1/18) der Fälle.

3.4.3. Nierenersatzverfahren

3.4.3.1. CRRT-Verlauf

Die mediane Dauer der Nierenersatztherapie pro Patient betrug 7 Tage (5; 8 Tage). Es kamen insgesamt 58 Hämofilter mit einer Gesamtlaufzeit von 3790 Stunden zum Einsatz. Abzüglich der Unterbrechungszeiträume durch operative Eingriffe (n=74), Dialysezugangs- bzw. Hämofilterwechsel (Set-Wechsel), diagnostische Maßnahmen, Probleme in Bauchlage und sonstige Gründe wurden mediane effektive Filterlaufzeiten von 67 Stunden (46; 72) erreicht. Bei drei Patienten wurden zwischenzeitlich frustrane Nierenstartversuche von zweimal 46 Stunden und einmal 47 Stunden unternommen. Diese drei Zeiträume wurden nicht als Unterbrechungszeiträume gewertet, da hierbei kein Dialysegerät am Patienten installiert war.

In 69 % der Fälle (40/58) erfolgten planmäßige Wechsel des Hämofilters. In dieser Gruppe wurden 26 geplante Filterwechsel entsprechend dem firmenseitig vorgegebenen Wechselintervall von 72 Stunden (44,8%) und 14 geplante Therapiebeendigungen bei verbesserter Nierenfunktion (24,2%) subsummiert. Häufigster Grund für einen vorzeitigen Set-Wechsel war in 15,5% eine Erhöhung des Zugangsdruckes, welche meist lage- oder bewegungsbedingten Problemen am Dialysezugang zuzuordnen war. In 6,9% der Fälle (4/58) war ein clotting des Hämofilters ursächlich für einen ungeplanten Wechsel. Weitere 6,9% (4/58) entfielen auf andere Gründe, wobei in zwei Fällen ein Gerätetausch erfolgte, in einem Fall eine Schaumbildung im System zu verzeichnen war und in einem Fall der Verdacht auf eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit akuter Blutungsneigung zur Unterbrechung der Nierenersatztherapie zwang. Bei einem vorzeitigen Filterwechsel blieb die Ursache unklar (1,7%).

Der bevorzugte Dialysezugang war bei 65,6% der eingesetzten Filter (38/58) die Vena femoralis. Gleichverteilt mit jeweils 17,2% (10/58) waren die Zugänge über die Vena subclavia und die Vena jugularis interna.

Bis auf eine Blutungskomplikation nach einem ausgedehnten operativen Eingriff mit Verdacht auf eine DIC waren keine Komplikationen unter der Nierenersatztherapie zu verzeichnen (Tab.19).

Tabelle 19: Charakteristika des CRRT-Verlaufes

CRRT-Daten		
Anzahl der Hämofilter	58	
CRRT-Zeitraum _{gesamt} (h)	3790	
CRRT-Zeitraum _{effektiv} (h)	3432	
	MEDIAN	IQR
CRRT-Dauer/Patient (d)	7	5 ; 8
Filterlaufzeit (h)	70	54 ; 79
effektive Filterlaufzeit (h)	67	46 ; 72
Dialysezugang	n	%
Vena jugularis interna	10	17,2%
Vena subclavia	10	17,2%
Vena femoralis	38	65,6%
Ursachen für Wechsel des Hämofilters	n	%
geplanter Wechsel	40	69,0%
clotting	4	6,9%
Zugangsdruck	9	15,5%
andere Gründe	4	6,9%
unklar	1	1,7%
Komplikationen	n	%
Blutung	1	1,7%

IQR: interquartile range, CRRT: continuous renal replacement therapy

Die effektive mittlere Dialyседosis lag bei 35,1 ml/kg/h ($\pm 13,3$ ml/kg/h). Die mittlere zugeführte Citratmenge im Extrakorporalkreislauf lag mit 20,9 mmol/h ($\pm 1,56$ mmol/h) im unteren empfohlenen Dosisbereich. Dies ist gleichbedeutend mit einer mittleren Citratkonzentration von 3,6 mmol/l Blut ($\pm 0,18$ mmol/l Blut). Die Mittelwerte der Raten für Substitut-, Dialysat- und Blutfluss, Flüssigkeitsentzug und Elektrolyt-Perfusoren sowie die mittleren Kalium- und Bicarbonatzusätze zur Dialyselösung sind der Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: CRRT-Verlaufsparameter

CRRT-Verlaufsparameter		
	Mittelwert	Standardabweichung
CRRT-Parameter		
Blutfluss-Rate (ml/min)	126,6	±7,64
Substitufluss-Rate (ml/h) (Zitrat)	1745,2	±129,76
Dialysatfluss-Rate (ml/h)	993,3	±277,04
Ultrafiltrations-Rate (ml/h)	139,3	±96,69
effektive Dialysedosis (ml/kg/h)	35,1	±13,3
Citrat-Antikoagulation		
Citratdosis (mmol/h)	20,9	±1,56
Citratkonzentration extrakorporal (mmol/l Blut)	3,6	±0,18
Calciumgluconat (mmol/h)	2,9	±0,87
Magnesium 5-Sulfat (mmol/h)	1,8	±0,78
Natriumglycerophosphat (mmol/h)	0,6	±0,89
Zusätze		
Natriumhydrogencarbonat (mmol/l)	9,9	±6,66
Kaliumchlorid (mmol/l)	2,7	±1,06

Zur Gewährleistung einer effektiven Filterleistung und aus hygienischen Gründen wurde firmenseitig ein Wechselintervall von 72 Stunden für den Hämofilter vorgegeben. Die Filterüberlebensrate betrug für die 58 untersuchten Hämofilter nach 24 Stunden 87,9% und nach 48 Stunden 70,7% (Abb.8).

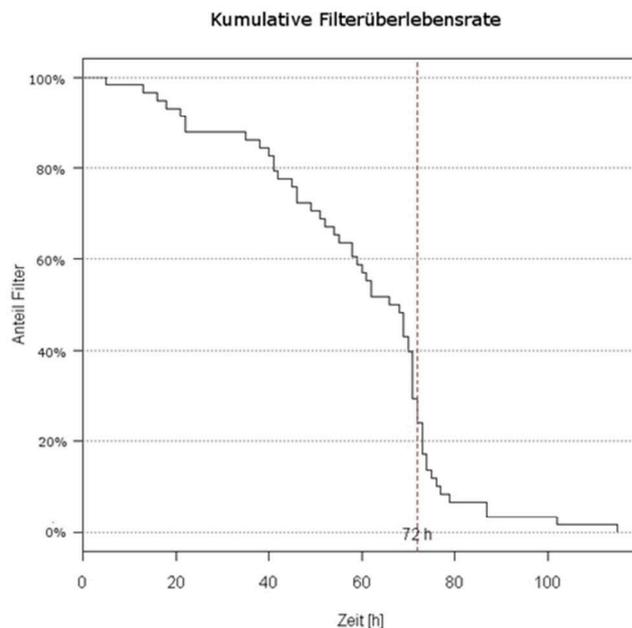


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Hämofilter (n=58) anhand der Laufzeit

3.4.3.2. Verfahrenstechnische Stabilität

Zur Beurteilung der technischen Stabilität der Nierenersatztherapie wurde die Veränderungshäufigkeit der geräteseitigen Einstellparameter untersucht. Dabei war im Gesamtzeitraum der Nierenersatztherapie von 3790 Stunden für Blutfluss, Dialysatfluss und Substitutfluss nur 66 Mal (im Durchschnitt alle 57 Stunden) eine Flussratenkorrektur erforderlich.

Im gesamten CRRT-Zeitraum wurden Korrekturen der Perfusorlaufzeiten in 97 Fällen für Calciumgluconat und in 69 Fällen für Magnesium-5-Sulfat vorgenommen. Veränderungen der Natriumhydrogencarbonatzusätze zum Dialysat waren 82-mal notwendig, während die Citratkonzentration lediglich in 32 Fällen angepasst werden musste (Tab.21).

Tabelle 21: Korrekturhäufigkeiten für relevante CRRT-Einstellgrößen

Korrekturhäufigkeiten im Gesamtzeitraum der CRRT									
Korrekturgröße	Korrekturen gesamt	mit Normwertverletzung				ohne Normwertverletzung			
		richtig		Fehler		Tendenzrichtig		unbegründet	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Calciumgluconat-Perfusor	97	44	45,3	0	0,0	25	25,8	28	28,9
HCO ₃ ⁻ - Zusatz zum Dialysat	82	41	50,0	5	6,1	13	15,8	23	28,1
Citrat-Dosis	32	10	31,3	0	0,0	9	28,1	13	40,6
Magnesium-5-Sulfat-Perfusor	69	43	62,3	3	4,4	7	10,1	16	23,2

CRRT: continuous renal replacement therapy

Für Citrat wurde in 31,3% eine korrekte Dosisanpassung bei Normwertverletzungen vorgenommen. In 68,7% erfolgten Laufzeitenkorrekturen ohne Normwertverletzung, wobei diese Korrekturen in 40,6% unbegründet, in 28,1% zumindest in der Tendenz nachvollziehbar waren. Bei der perfusorgesteuerten Calciumgluconatzufuhr fanden sich analog in 45,3% korrekte, in 28,9% unbegründete und in 25,8% tendenziell richtige Laufzeitenkorrekturen. Vorschriftsmäßige Korrekturen wurden für die Perfusorlaufzeiten von Magnesium-5-Sulfat in 62,3% vorgenommen, für den Zusatz von Bicarbonat zum Dialysat in 50%.

Betrachtet man die Normwertverletzungen der betreffenden Zielgrößen, wird andererseits deutlich, dass in ca. 80% der Fälle auf diese nicht reagiert wurde (Tab.22).

Tabelle 22: Häufigkeit von Normwertverletzungen für relevante Kontrollparameter der CRRT

Normwertverletzungen für CRRT-relevante Parameter													
Variable	Wertebereich	Einheit	n	Anzahl		Normbereichverletzung		Korrekturen					
					%		%	versäumt	%	richtig	%	Fehler	%
HCO ₃ ⁻	<20	mmol/l	910	70	7,7	318	34,9	272	85,5	41	12,9	5	1,6
	<22			286	31,4								
	>26			32	3,5								
	>28			3	0,3								
Ca ⁺⁺ systemisch	<0,90	mmol/l	910	10	1,1	196	21,5	152	77,6	44	22,4	0	0,0
	<1,00			65	7,1								
	>1,20			131	14,4								
	>1,30			16	1,8								
Ca ⁺⁺ extrakorporal	<0,20	mmol/l	724	54	7,5	61	8,5	51	83,6	10	16,4	0	0,0
	>0,40			7	1,0								
	>0,35			23	3,2								

CRRT: continuous renal replacement therapy

Für die Konzentration der Calcium-Ionen im Extrakorporalkreislauf gab es bei insgesamt 724 Blutproben 61 Normwertverletzungen (8,5%), wobei der Großteil (88,5%) auf eine zu niedrige Calciumkonzentration entfiel (< 0,2mmol/l). Bei 7 Proben wurden Werte > 0,4 mmol/l gemessen. In 4 dieser Fälle wurde die Citratdosis korrekt erhöht, in 3 Fällen wurde die erforderliche Korrektur versäumt. Eine Beeinträchtigung der CRRT war in keinem dieser Fälle im zugehörigen Zeitsegment dokumentiert. Für Konzentrationen ionisierten Calciums < 0,2 mmol/l in der extrakorporalen Zirkulation gab es keine Korrekturvorschrift. Daher wurde auf diese Werte nur in 11,1% der Fälle mit einer Reduktion der Citratdosis reagiert.

Die Serumkonzentrationen ionisierten Calciums im Patientenblut lagen im Median bei 1,12 mmol/l (1,06; 1,18 IQR). Durch einen eng festgelegten Normwertkorridor in der Handlungsanweisung (1,0-1,2 mmol/l) wurden bei 21,5% der 910 Blutproben Normwertverletzungen ermittelt. In drei Viertel dieser Fälle (77,6%) wurde die im Standard vorgeschriebene Korrektur versäumt. Betrachtet man einen Normwertkorridor zwischen 0,9 und 1,3 mmol/l, sind Normwertverletzungen nur noch in 2,9% der Fälle zu verzeichnen. Eine ganz ähnliche Konstellation zeigt sich bei der Betrachtung der Normwertverletzungen für Standardbicarbonat. Hier fanden sich bei dem festgelegten Normwertkorridor zwischen 22 und 26 mmol/l in 34,9% der Proben Grenzwertverletzungen, bei Verwendung eines klinisch tolerablen erweiterten Normbereiches von 20 bis 28 mmol/l jedoch nur in 8,0%.

Die unregelmäßig bestimmte Gesamtcalziumkonzentration im Patientenserum lag im Median bei 1,98 mmol/l (1,9; 2,15 IQR). Das parallel bestimmte Verhältnis von Gesamtcalzium zu ionisiertem Calcium im Patientenserum betrug im Median 1,75

(1,7; 1,84). Damit gab es im Beobachtungszeitraum keine Hinweise auf eine Citrat-Akkumulation (Tab.23).

Tabelle 23: Calcium-Monitoring

systemisches Calcium				
Variable		n	MEDIAN	IQR
Gesamt-Calcium	mmol/l	67	1,98	1,9 ; 2,15
Calcium ionisiert	mmol/l	910	1,12	1,06 ; 1,18
Calcium-Ratio		62	1,75	1,7 ; 1,84

IQR: interquartile range

Bei allen Patienten war die Substitution von Magnesium-5-Sulfat erforderlich. Die mittlere Substitutionsmenge lag bei 1,8 mmol/h ($\pm 0,78$ mmol/h). 88,9% der Patienten (16/18) erhielten Natriumglycerophosphat, im Mittel 0,6 mmol/h ($\pm 0,89$ mmol/h). Der mittlere Natriumhydrogencarbonatzusatz betrug 9,9 mmol/l Dialysat ($\pm 6,66$ mmol), der mittlere Kaliumzusatz 2,7 mmol/l Dialysat ($\pm 1,06$ mmol).

3.4.4. Verlauf paraklinischer Kontrollparameter unter Nierenersatztherapie

3.4.4.1. Elektrolyte

Unter den im Gesamtzeitraum der Nierenersatztherapie für alle untersuchten Patienten bestimmten systemischen Elektrolytkonzentrationen (n=910) fanden sich in 1,1% eine Hypocalcämie (< 0,9mmol/l), in 1,8% eine Hypercalcämie (> 1,3 mmol/l), in 0,4% eine Hyponatriämie (< 130 mmol/l), in 0,4% eine Hypernatriämie (> 150 mmol/l), in 0,7% eine Hypokaliämie (< 3,3mmol/l) und in 2,3% eine Hyperkaliämie (>5,3mmol/l). Bei der Bestimmung der Konzentrationen für ionisiertes Calcium im Extrakorporalkreislauf (n=724) wurde in 1% der Fälle der Wert von 0,4 mmol/l überschritten. In 7,5% der Fälle wurden Konzentrationen < 0,2 mmol/l gemessen (Tab.24).

Tabelle 24: Häufigkeit von Normwertverletzungen bei Elektrolytkontrollen

NORMWERTVERLETZUNGEN						
Variable	Wertebereich	Einheit	n	Anzahl	%	
Ca⁺⁺	<0,90	mmol/l	910	10	1,1	
	<1,00			65	7,1	
	>1,20			131	14,4	
	>1,30			16	1,8	
Na⁺	<130			4	0,4	
	<135			140	15,4	
	>145			22	2,4	
	>150			4	0,4	
K⁺	<3,30			6	0,7	
	<3,80			70	7,7	
	>4,80			120	13,2	
	>5,30			21	2,3	
Ca⁺⁺ extracorp.	<0,20			724	54	7,5
	>0,40				7	1,0
	>0,35				23	3,2

Die medianen Serum-Konzentrationen der Elektrolyte im Gesamtzeitraum der Nierenersatztherapie sind in der Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Mediane Elektrolyt-Konzentrationen

Elektrolyte				
Variable		n	MEDIAN	IQR
Natrium	mmol/l	910	137,1	135,6 ; 138,95
Kalium	mmol/l		4,37	4,09 ; 4,62
Calcium ionisiert	mmol/l		1,12	1,06 ; 1,18
Calcium extrakorporal	mmol/l	724	0,25	0,23 ; 0,28

IQR: interquartile range

Für die grafische Darstellung der Verläufe der Elektrolytkonzentrationen während der Nierenersatztherapie wurden zur Minimierung des statistischen Fehlers bei unterschiedlich langer CVVHDF-Dauer pro Patient nur die Tage eins bis sechs nach Start des Verfahrens betrachtet. In diesem Zeitraum wurden mehr als die Hälfte der Patienten mit der Nierenersatztherapie behandelt. Analog wurde mit den zeitgleich bestimmten Parametern der Blutgasanalysen verfahren (siehe Punkt 3.4.4.2.). In den Diagrammen wurden jeweils der physiologische Normbereich (rot) und ein klinisch tolerabler Normbereich (blau) markiert. In farblich gleicher Weise wurde der prozentuale Anteil aller Werte in dem jeweiligen Normwertkorridor angegeben.

Im untersuchten Zeitraum lagen die Konzentrationen von Natrium in über 94,2% und von Kalium in über 89,5% im festgelegten Normwertkorridor (Abb.9).

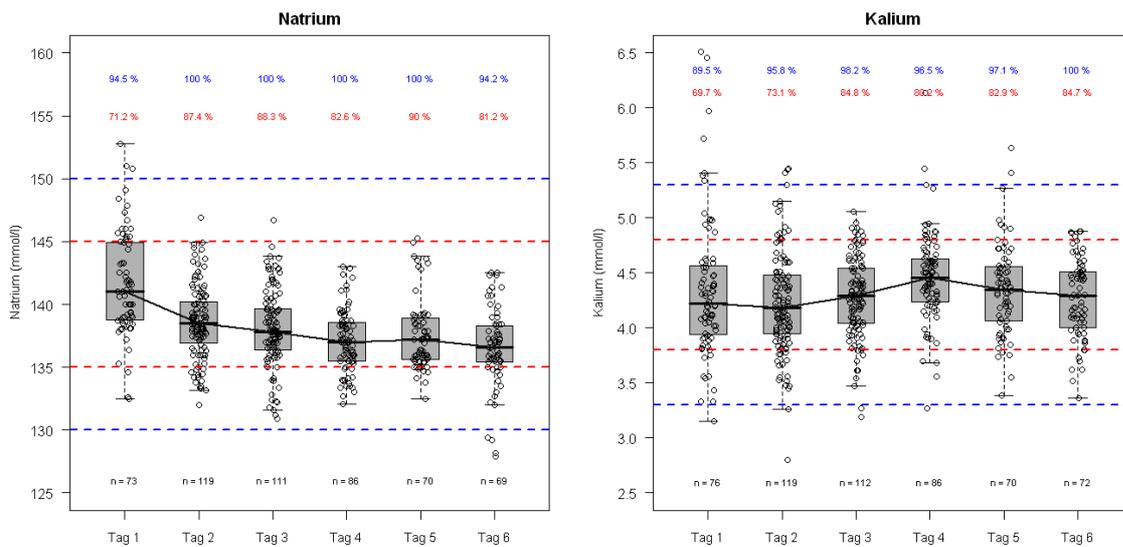


Abbildung 9: Normwertstabilität der Natrium- und Kalium-Konzentration

Die Konzentrationen von ionisiertem Calcium lagen in >91,9% im vorgeschriebenen Normbereich zwischen 0,9 und 1,3 mmol/l. Die im Extrakorporalkreislauf gemessenen Calciumkonzentrationen lagen in >89,5% über 0,2 und in 100% unter 0,4 mmol/l (Abb.10).

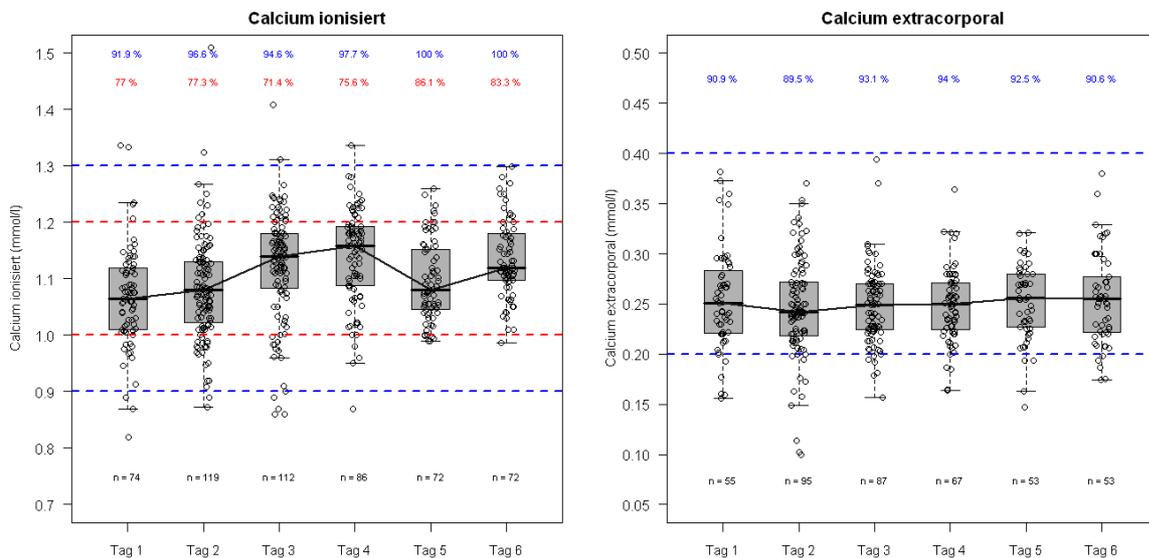
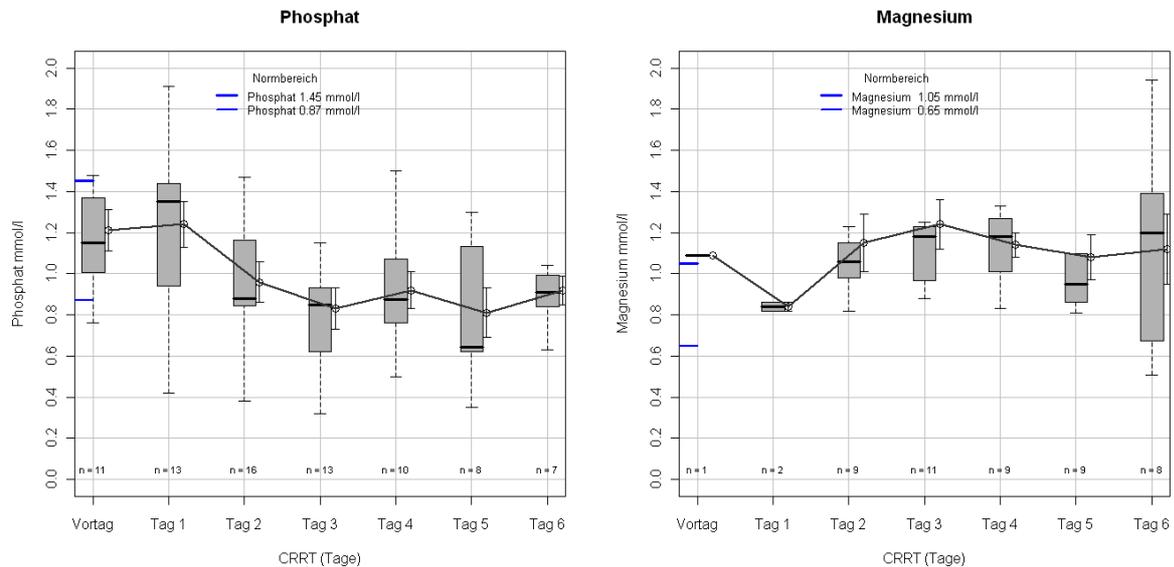


Abbildung 10: Normwertstabilität der Konzentrationen von ionisiertem und extrakorporalem Calcium

Die lediglich einmal täglich bestimmte Konzentration von Phosphat zeigte im Median einem Anstieg bis zum Start der Nierenersatztherapie, danach einen raschen Abfall mit Signifikanzniveau am zweiten Tag. Unter Substitution während der CVVHDF

lagen die medianen Konzentrationen näherungsweise im Bereich der unteren Normwertgrenze. Für Magnesium zeigte sich am Tag nach Start der CVVHDF ein kurzzeitiges Absinken der medianen Serumkonzentration. Danach lagen die Konzentrationen unter perfusorgesteuerter Substitution von Magnesium etwa im Bereich der oberen Normwertgrenze (Abb.11).



	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1		n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
Phosphat Vortag	11	1.15	[1 ; 1.37]		Magnesium Vortag	1	1.09	[1.09 ; 1.09]	
Phosphat Tag 1	13	1.35	[0.94 ; 1.44]		Magnesium Tag 1	2	0.84	[0.83 ; 0.85]	
Phosphat Tag 2	16	0.88	[0.85 ; 1.16]	p = 0.027	Magnesium Tag 2	9	1.06	[0.98 ; 1.15]	
Phosphat Tag 3	13	0.85	[0.62 ; 0.93]	p = 0.054	Magnesium Tag 3	11	1.18	[0.97 ; 1.23]	
Phosphat Tag 4	10	0.88	[0.77 ; 1.04]	p = 0.438	Magnesium Tag 4	9	1.18	[1.01 ; 1.27]	
Phosphat Tag 5	8	0.64	[0.62 ; 1.11]	p = 0.156	Magnesium Tag 5	9	0.95	[0.86 ; 1.1]	
Phosphat Tag 6	7	0.91	[0.84 ; 1]	p = 0.062	Magnesium Tag 6	8	1.2	[0.69 ; 1.38]	

IQR: interquartile range

Abbildung 11: Verlauf der Konzentrationen von Phosphat und Magnesium

3.4.4.2. Säure-Basen-Haushalt

Die medianen Werte für pH-Wert, CO₂-Partialdruck, Basenüberschuss und Standard-Bicarbonat aus sämtlichen im Gesamtzeitraum des Nierenersatzverfahrens bestimmten Blutgasanalysen sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Medianwerte metabolischer Parameter

Blutgasanalysen				
Variable		n	MEDIAN	IQR
pH		910	7,41	7,37 ; 7,45
pCO ₂	mmHg		36,3	33,3 ; 40,8
HCO ₃ ⁻	mmol/l		22,9	21,53 ; 24,20
BE			-1,3	-3 ; 0

IQR: interquartile range, pH: pH-Wert, pCO₂: CO₂-Partialdruck, HCO₃⁻: Bicarbonat-Konzentration, BE: base excess

Im Beobachtungszeitraum fanden sich in zwei Fällen (0,2%) eine metabolische Alkalose, in 43 Fällen (4,7%) eine metabolische Azidose, in 13 Fällen (1,4%) eine respiratorische Alkalose und in 14 Fällen (1,5%) eine respiratorische Azidose (Tab.27).

Tabelle 27: Metabolische und respiratorische Entgleisungen

Azidose / Alkalose						
	pH	BE	pCO ₂	Anzahl	%	n
			mmHg			
metabolische Alkalose	>7,50	>4		2	0,2	910
metabolische Azidose	<7,30	<-4		43	4,7	
respiratorische Alkalose	>7,50		<30	13	1,4	
respiratorische Azidose	<7,30		>50	14	1,5	

pH: pH-Wert, pCO₂: CO₂-Partialdruck, BE: base excess

Bezogen auf die Tage 1 bis 6 der Nierenersatztherapie zeigten sich die metabolischen Parameter sehr stabil. Die pH-Werte lagen zu $\geq 87,5\%$, die CO₂-Partialdrücke zu $\geq 86,8\%$ im Normbereich. Die Konzentrationen für Standard-Bicarbonat befanden sich zu $\geq 85,5\%$ im Normwertkorridor, während es beim Basenüberschuss besonders an den ersten beiden Tagen in bis zu 28% der Fälle Normwertabweichungen gab. Für alle vier Messgrößen nahm die Streubreite der Werte im Verlauf der folgenden Tage kontinuierlich ab (Abb.12 und 13).

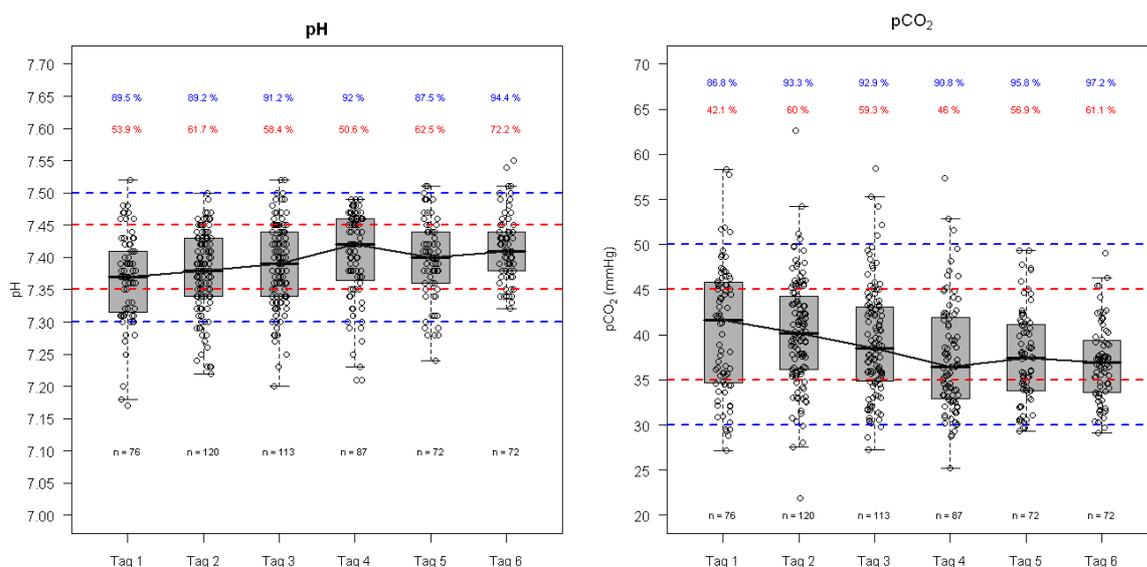


Abbildung 12: Normwertstabilität von pH-Wert und pCO₂

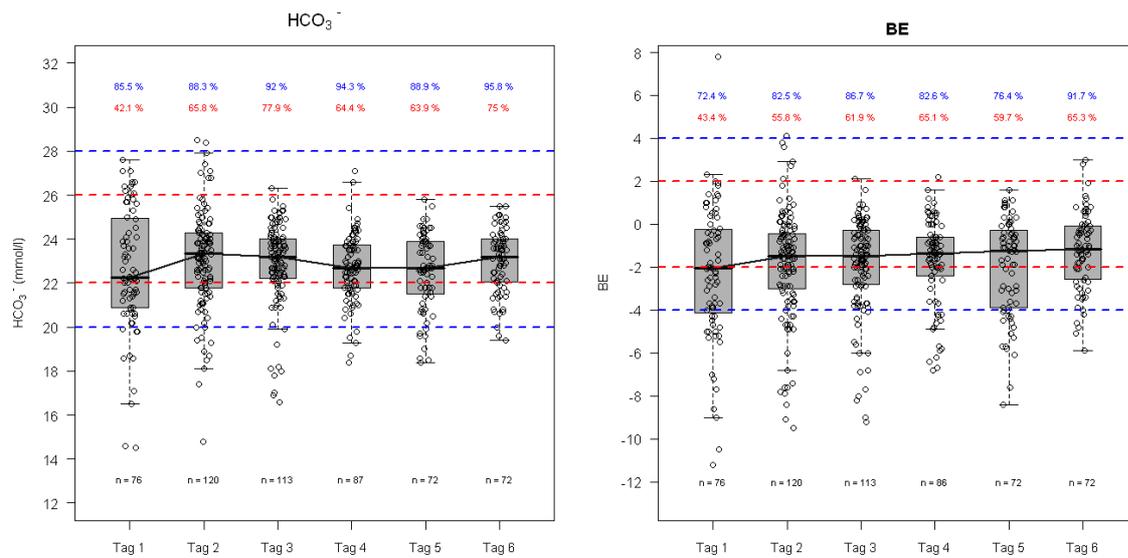
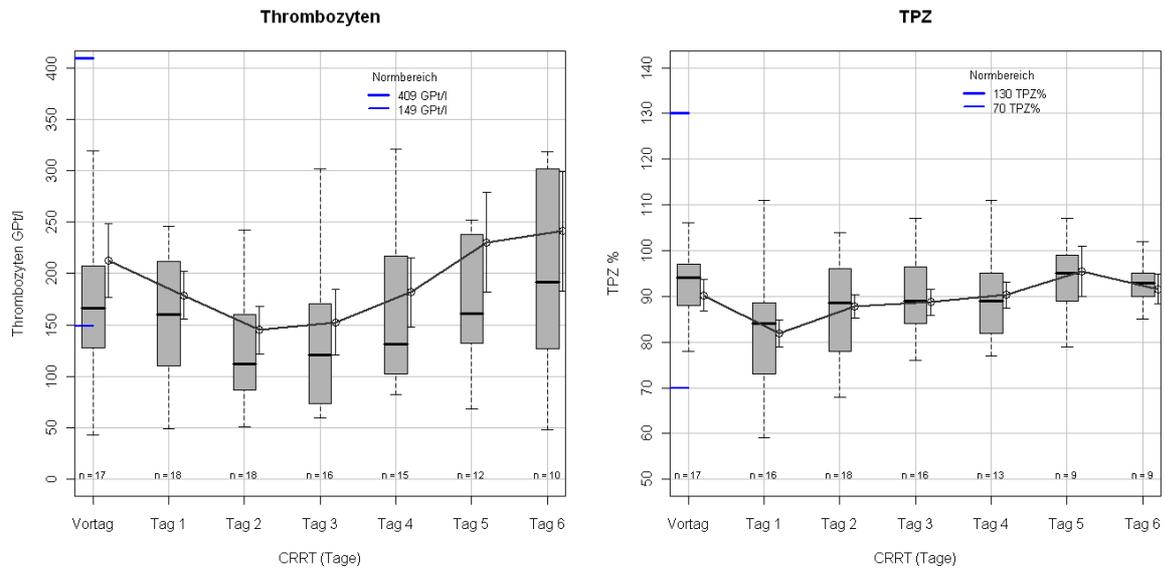


Abbildung 13: Normwertstabilität von HCO₃⁻ und BE

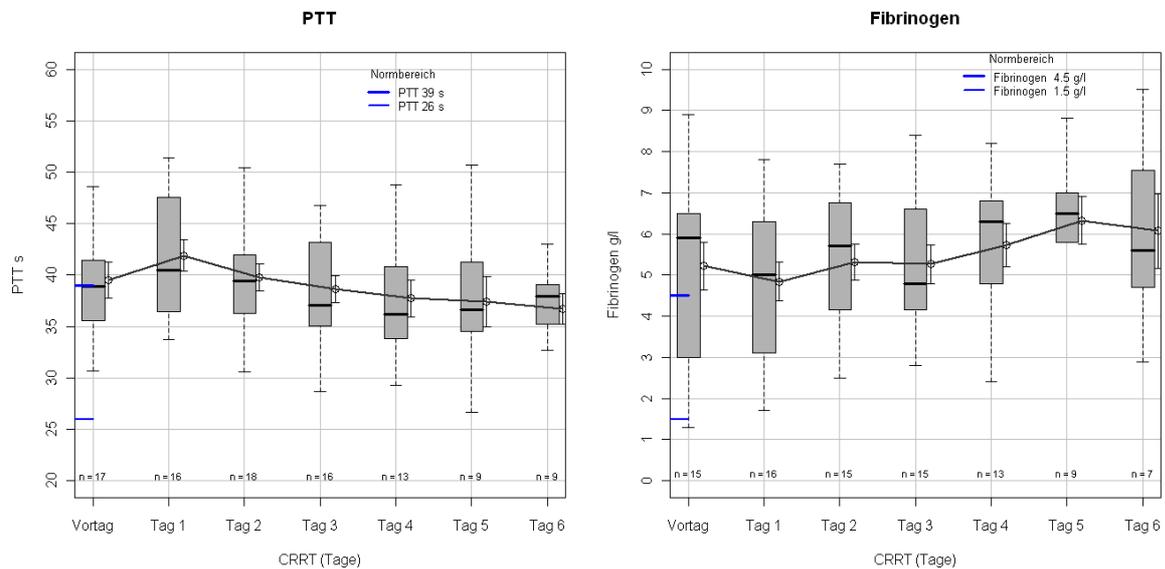
3.4.4.3. Gerinnung

TPZ und PTT lagen stabil im physiologischen Normbereich und zeigten unter der Nierenersatztherapie keine signifikanten Schwankungen. Lediglich die Thrombozytenzahl fiel am Tag 2 zwischenzeitlich signifikant ab, normalisierte sich aber in den Folgetagen unter der Nierenersatztherapie rasch. Die Fibrinogenkonzentration überstieg im Median ohne signifikante Schwankungen dauerhaft die obere Normgrenze. Die Konzentrationen von ATIII unterschritten regelhaft die untere Normgrenze, zeigten im Verlauf der CVVHDF jedoch einen tendenziellen Anstieg, der am Tag 4 Signifikanzniveau erreichte (Abb.14-16).



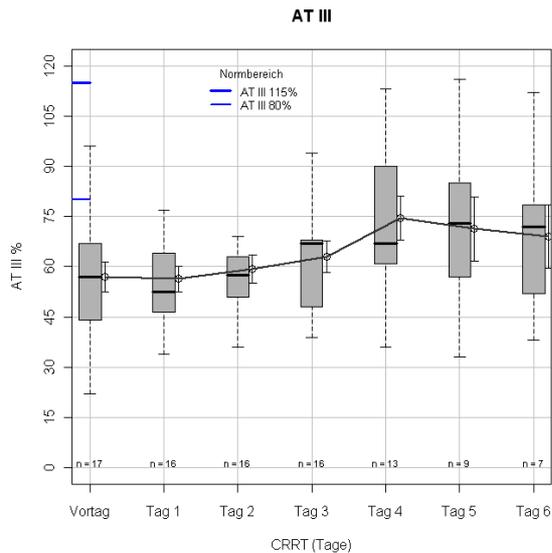
	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1		n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
Thrombozyten Vortag	17	166	[128 ; 207]		TPZ Vortag	17	94	[88 ; 97]	
Thrombozyten Tag 1	18	160	[113 ; 210.75]		TPZ Tag 1	16	84	[73 ; 87.75]	
Thrombozyten Tag 2	18	112.5	[87.5 ; 158.25]	p = 0.014	TPZ Tag 2	18	88.5	[78.5 ; 95.75]	p = 0.110
Thrombozyten Tag 3	16	121	[74.25 ; 157.5]	p = 0.144	TPZ Tag 3	16	89	[85 ; 96.25]	p = 0.313
Thrombozyten Tag 4	15	131	[102.5 ; 217]	p = 0.524	TPZ Tag 4	13	89	[82 ; 95]	p = 0.077
Thrombozyten Tag 5	12	161	[139.25 ; 230.25]	p = 0.733	TPZ Tag 5	9	95	[89 ; 99]	p = 0.117
Thrombozyten Tag 6	10	192	[135.75 ; 285.5]	p = 0.625	TPZ Tag 6	9	93	[90 ; 95]	p = 0.078

Abbildung 14: Verlauf von Thrombozytenzahl und TPZ



	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1		n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
PTT Vortag	17	38.9	[35.6 ; 41.4]		Fibrinogen Vortag	15	5.9	[3 ; 6.5]	
PTT Tag 1	16	40.45	[36.62 ; 46.77]		Fibrinogen Tag 1	16	5	[3.35 ; 6.05]	
PTT Tag 2	18	39.45	[36.35 ; 41.83]	p = 0.096	Fibrinogen Tag 2	15	5.7	[4.15 ; 6.75]	p = 0.141
PTT Tag 3	16	37.05	[35.22 ; 42.77]	p = 0.119	Fibrinogen Tag 3	15	4.8	[4.15 ; 6.6]	p = 0.685
PTT Tag 4	13	36.2	[33.8 ; 40.8]	p = 0.095	Fibrinogen Tag 4	13	6.3	[4.8 ; 6.8]	p = 0.685
PTT Tag 5	9	36.6	[34.5 ; 41.3]	p = 0.069	Fibrinogen Tag 5	9	6.5	[5.8 ; 7]	p = 0.312
PTT Tag 6	9	37.9	[35.2 ; 39.1]	p = 0.023	Fibrinogen Tag 6	7	5.6	[4.7 ; 7.55]	p = 0.031

Abbildung 15: Verlauf von PTT und Fibrinogen

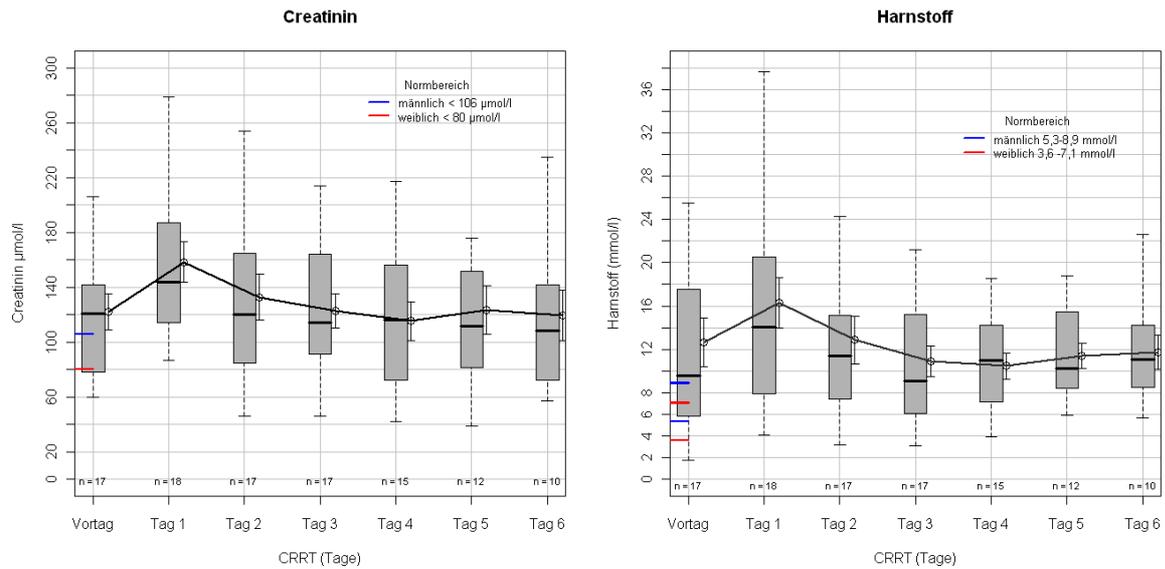


	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
AT III Vortag	17	57	[44 ; 67]	
AT III Tag 1	16	52.5	[47.25 ; 62.5]	
AT III Tag 2	16	57.5	[51 ; 61.5]	p = 0.233
AT III Tag 3	16	67	[48 ; 68]	p = 0.173
AT III Tag 4	13	67	[61 ; 90]	p = 0.005
AT III Tag 5	9	73	[57 ; 85]	p = 0.055
AT III Tag 6	7	72	[52 ; 78.5]	p = 0.219

Abbildung 16: Verlauf der Konzentration von AT III

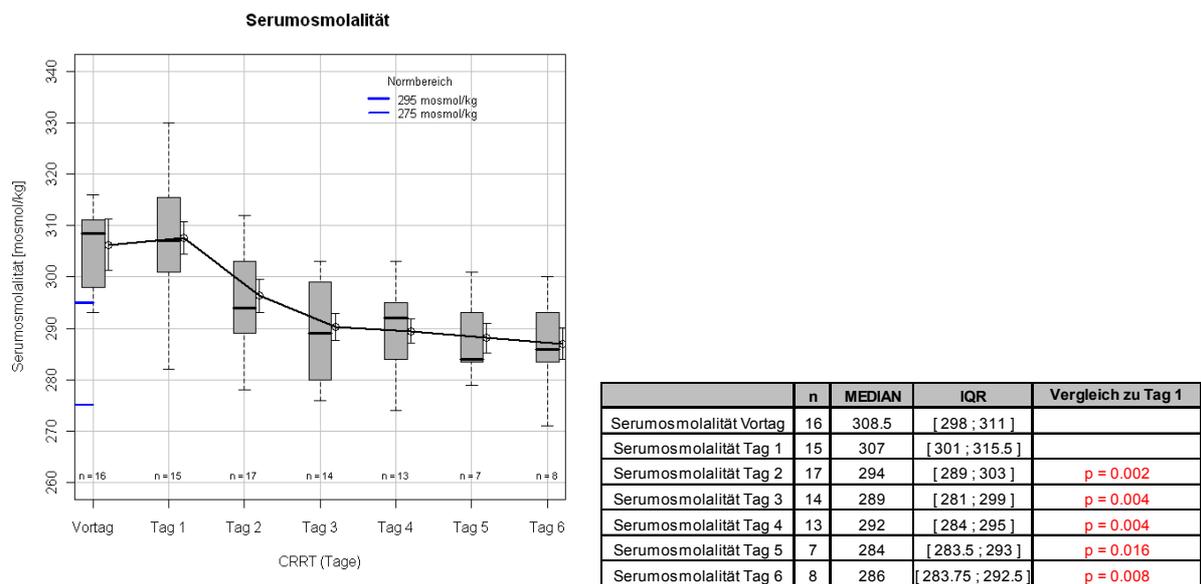
3.4.4.4. Nierenretentionswerte und Osmolalität

Nach Start des Nierenersatzverfahrens zeigten sich sinkende Serumkonzentrationen der Nierenretentionswerte Creatinin und Harnstoff. Die Konzentrationen beider Messgrößen näherten sich dabei der oberen Normgrenze. Der Abfall der Konzentrationen im Vergleich zum Tag 1 der Nierenersatztherapie erreichte für S-Creatinin im gesamten Beobachtungszeitraum Signifikanzniveau, für S-Harnstoff an den Tagen 2 bis 4 nach Initiierung des Verfahrens. Auch die Serumosmolalität fiel unter der CVVHD signifikant ab (Abb.17 und 18).



	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1		n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
S-Creatinin Vortag	17	121	[78 ; 142]		S-Harnstoff Vortag	17	9.6	[5.8 ; 17.5]	
S-Creatinin Tag 1	18	144	[116.5 ; 183.5]		S-Harnstoff Tag 1	18	14.05	[8.48 ; 20.38]	
S-Creatinin Tag 2	17	120	[85 ; 165]	p = 0.006	S-Harnstoff Tag 2	17	11.4	[7.4 ; 15.1]	p = 0.002
S-Creatinin Tag 3	17	114	[91 ; 164]	p = 0.004	S-Harnstoff Tag 3	17	9.1	[6.1 ; 15.2]	p < 0.001
S-Creatinin Tag 4	15	116	[72 ; 156]	p = 0.007	S-Harnstoff Tag 4	15	11	[7.2 ; 14.25]	p = 0.001
S-Creatinin Tag 5	12	111.5	[86.25 ; 150.75]	p = 0.012	S-Harnstoff Tag 5	12	10.2	[8.7 ; 15.13]	p = 0.016
S-Creatinin Tag 6	10	108	[76.5 ; 140.5]	p = 0.020	S-Harnstoff Tag 6	10	11.05	[8.53 ; 13.75]	p = 0.105

Abbildung 17: Verlauf der Konzentration von S-Creatinin und S-Harnstoff

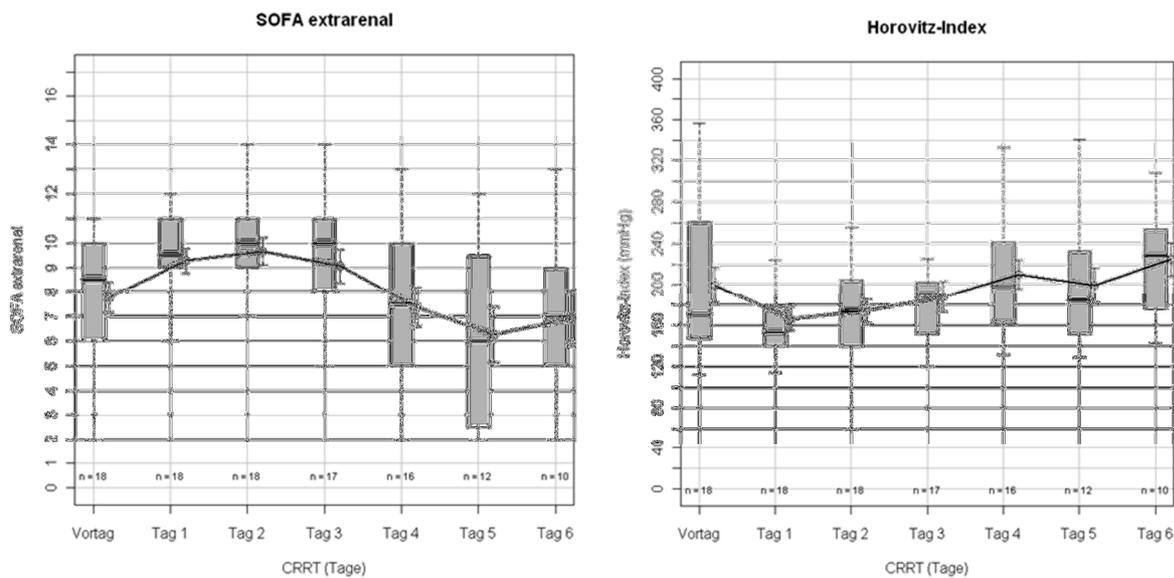


	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
Serumsmolalität Vortag	16	308.5	[298 ; 311]	
Serumsmolalität Tag 1	15	307	[301 ; 315.5]	
Serumsmolalität Tag 2	17	294	[289 ; 303]	p = 0.002
Serumsmolalität Tag 3	14	289	[281 ; 299]	p = 0.004
Serumsmolalität Tag 4	13	292	[284 ; 295]	p = 0.004
Serumsmolalität Tag 5	7	284	[283.5 ; 293]	p = 0.016
Serumsmolalität Tag 6	8	286	[283.75 ; 292.5]	p = 0.008

Abbildung 18: Verlauf der Serumsmolalität

3.4.4.5. SOFA-score und Oxygenierungsindex

Die extrarenalen SOFA-scores zeigten im Median an den Tagen 2 und 3 nach Start des Nierenersatzverfahrens ihre maximalen Werte, danach einen deutlichen Abfall, der an den Tagen 4 und 5 signifikant wurde. Für den Oxygenierungsindex (p_aO_2/F_iO_2 , Horowitz-Index) fand sich nach Beginn der CVVHDF, mit Ausnahme von Tag 5, im Median ein kontinuierlicher Anstieg, der am Tag 6 Signifikanzniveau erreichte (Abb.19).

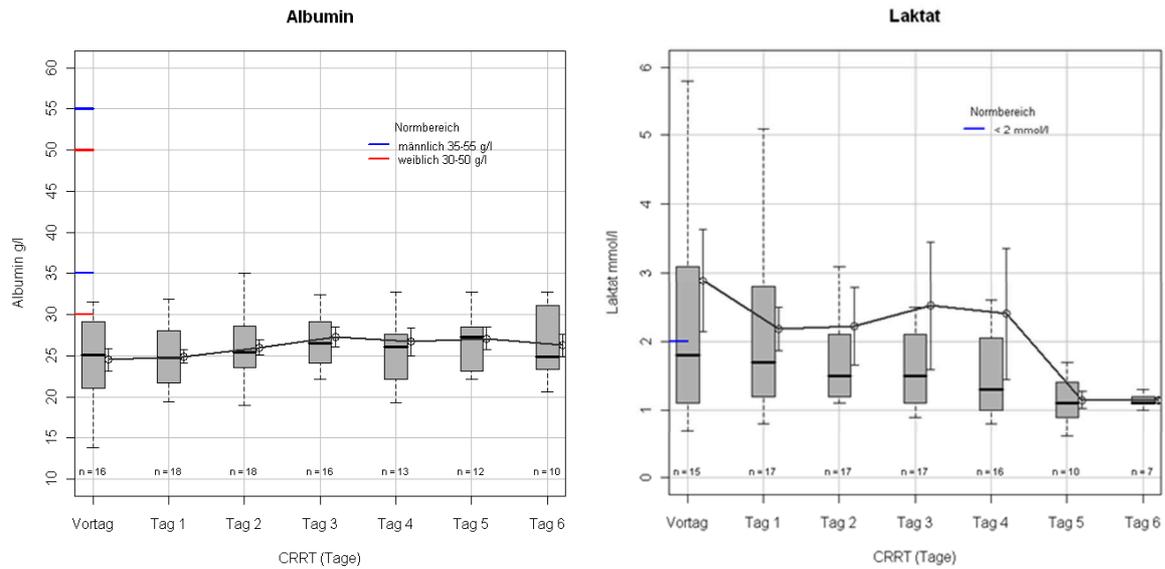


	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1		n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
SOFA _{extrarenal} Vortag	18	8.5	[6 ; 10]		p_aO_2/F_iO_2 Vortag	18	170.5	[147.75 ; 256]	
SOFA _{extrarenal} Tag 1	18	9.5	[9 ; 10.75]		p_aO_2/F_iO_2 Tag 1	18	153.5	[140.25 ; 178.25]	
SOFA _{extrarenal} Tag 2	18	10	[9 ; 11]	p = 0.331	p_aO_2/F_iO_2 Tag 2	18	174.5	[139.5 ; 204.75]	p = 0.424
SOFA _{extrarenal} Tag 3	17	10	[8 ; 11]	p = 0.756	p_aO_2/F_iO_2 Tag 3	17	191	[151 ; 202]	p = 0.170
SOFA _{extrarenal} Tag 4	16	7.5	[5.5 ; 10]	p = 0.019	p_aO_2/F_iO_2 Tag 4	16	198.5	[166.25 ; 240]	p = 0.066
SOFA _{extrarenal} Tag 5	12	6	[2.75 ; 9.25]	p = 0.018	p_aO_2/F_iO_2 Tag 5	12	184.5	[152.25 ; 230]	p = 0.087
SOFA _{extrarenal} Tag 6	10	7	[5.25 ; 8.75]	p = 0.113	p_aO_2/F_iO_2 Tag 6	10	228.5	[182.75 ; 252.25]	p = 0.006

Abbildung 19: Verlauf für extrarenalen SOFA-score und Oxygenierungsindex

3.4.4.6. Sonstige Parameter

Die Albuminkonzentration im Serum zeigte keine signifikanten Veränderungen im Beobachtungszeitraum. Für Lactat konnte ein kontinuierlicher Abfall der Konzentrationen unter der Nierenersatztherapie, an den Tagen 5 und 6 mit Signifikanzniveau, ermittelt werden (Abb.20).



	n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1		n	MEDIAN	IQR	Vergleich zu Tag 1
Albumin Vortag	16	25.1	[21.52 ; 28.8]		Lactat Vortag	15	1.8	[1.1 ; 3.1]	
Albumin Tag 1	18	24.75	[21.9 ; 27.98]		Lactat Tag 1	17	1.7	[1.2 ; 2.8]	
Albumin Tag 2	18	25.45	[23.65 ; 28.35]	p = 0.587	Lactat Tag 2	17	1.5	[1.2 ; 2.1]	p = 0.734
Albumin Tag 3	16	26.5	[24.17 ; 28.5]	p = 0.148	Lactat Tag 3	17	1.5	[1.1 ; 2.1]	p = 0.698
Albumin Tag 4	13	26.1	[22.2 ; 27.6]	p = 0.391	Lactat Tag 4	16	1.3	[1 ; 1.97]	p = 0.435
Albumin Tag 5	12	27.25	[23.3 ; 28.25]	p = 0.183	Lactat Tag 5	10	1.1	[0.92 ; 1.4]	p = 0.008
Albumin Tag 6	10	24.85	[23.62 ; 29.65]	p = 0.625	Lactat Tag 6	7	1.1	[1.1 ; 1.2]	p = 0.016

Abbildung 20: Verlauf der Konzentration von Albumin und Lactat

3.4.5. Restitution der Nierenfunktion

Keiner der 16 überlebenden Patienten benötigte zum Entlassungszeitpunkt ein Nierenersatzverfahren. 4 Patienten zeigten noch eine deutlich eingeschränkte GFR ($< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$), gleichzusetzen mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 3b nach der Klassifikation der KDOQI und der KDIGO. Bei einem dieser Patienten war eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz Stadium 4 bekannt. Zwei weitere Patienten wiesen eine noch leicht eingeschränkte GFR ($< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) auf, entsprechend Stadium 2 der oben genannten Klassifikation. Auch hier hatte bei einem Patienten anamnestisch bereits eine chronische Niereninsuffizienz vorbestanden. Damit ergab sich für 12 der 16 überlebenden Patienten (75%) eine vollständige Restitution der Nierenfunktion (Tab.28).

Tabelle 28: Nierenfunktion bei Krankenhausentlassung

Überlebende n=16			
Stadium	GFR		
	ml/kgKG/1,73m ²	n	%
1	≥ 90	10	62,5
2	< 90	2	12,5
3a	< 60	0	
3b	< 45	4	25
4	< 30	0	
5	< 15 oder Dialyse	0	

4. Diskussion

4.1. Prävalenz und Prognose des akuten Nierenversagens bei Brandverletzten

Das akute Nierenversagen bei Schwerbrandverletzten ist eine häufige Komplikation, die mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche der Jahre 1960 bis 2009 mit Auswertung von 57 relevanten Publikationen und Daten von fast 35000 Patienten konnten eine mediane Prävalenz von 14,5% (3,3-24,4%) und eine mediane Sterblichkeitsrate von 77,3% (48,9-88,0%) ermittelt werden (Brusselaers, Monstrey et al. 2010). Aufgrund der großen Heterogenität der Studienpopulation bei variablen Einschlusskriterien und langem Beobachtungszeitraum, nicht einheitlichen Kriterien für den Start eines Nierenersatzverfahrens und insbesondere unterschiedlichen Definitionen für das akute Nierenversagen ist die Aussagekraft dieser Daten jedoch eingeschränkt. So ergaben sich bei Anwendung der RIFLE-Klassifikation eine Prävalenz von 26,6% und eine Letalität von 34,9%. Wurden hingegen nur Patienten mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie berücksichtigt, zeigte sich mit 3,2% eine deutlich geringere Häufigkeit bei einer erheblich erhöhten Letalität von 80%. Im zeitlichen Verlauf war allerdings eine Reduktion der Sterblichkeitsrate über die letzten 40 Jahre erkennbar. In der Vergleichsgruppe ohne akutes Nierenversagen fand sich lediglich eine mediane Sterblichkeitsrate von 13,3%.

Eine globale Aussage zur Häufigkeit des akuten Nierenversagens bei Verbrennungen ist auch deshalb schwierig, weil eine Korrelation mit dem Verbrennungsausmaß besteht. Der Vergleich mit Literaturangaben ist daher nur für Subpopulationen unter Definition einer bestimmten Verbrennungsschwere möglich. In einer explorativen Kohortenstudie untersuchten Steinvall et al. 127 Patienten aus den Jahren 1997 bis 2005 mit einer verbrannten Körperoberfläche $\geq 20\%$. Die Prävalenz für das akute Nierenversagen lag bei 24,4%, die Gesamtletalität für diese Gruppe bei 35,5%, wobei sich mit steigendem Schweregrad innerhalb der RIFLE-Klassifikation eine zunehmende Sterblichkeitsrate zeigte (Steinvall, Bak et al. 2008). In zwei weiteren aktuellen Untersuchungen mit Patienten ähnlichen Verbrennungsausmaßes wurde ein akutes Nierenversagen in 39,1% bzw. 28% mit Letalitätsraten von 44,1% bzw. 35,5% beschrieben (Mustonen and Vuola 2008; Mosier, Pham et al. 2010). Während Mosier et al. die RIFLE-Klassifikation verwendeten, wurde in der Studie von Mustonen ein akutes Nierenversagen bei einem Serumcreatinin $>120 \mu\text{mol/l}$ definiert.

Betrachtet man lediglich die Patienten mit Nierenersatztherapie, ergaben sich Häufigkeiten von 13,4% bzw. 11,3% mit assoziierten Sterblichkeitsraten von 62,5% bzw. 64%. In einer weiteren rezenten Untersuchung an 70 Schwerbrandverletzten mit septischem Schock und Nierenersatztherapie - der Anteil der verbrannten Körperoberfläche lag im Median bei 40% - fanden Mariano und Mitarbeiter eine Letalität von 71,4%. Die Prävalenz des Organversagens lag bei 17,9% (Mariano, Tedeschi et al. 2010). Palma und Mitarbeiter fanden bei 260 untersuchten Patienten der Intensivstation für Brandverletzte der Universitätsklinik Wien in 4,2% ein akutes Nierenversagen mit Nierenersatztherapie. Die assoziierte Krankenhausletalitätsrate wurde mit 54,6% angegeben und war mehr als viermal höher als bei Patienten ohne Nierenversagen (Palma, Metnitz et al. 2011). In der eigenen Untersuchung lag bei einem Verbrennungsausmaß $\geq 20\%$ der Körperoberfläche oder einem ABSI ≥ 8 der Anteil von Patienten mit akutem Nierenversagen und Nierenersatztherapie bei 15,5% mit einer Krankenhausletalität von 25,9% (Abb.7) Im Vergleich zu den oben aufgeführten Studien war die Letalität bei ähnlichem Verbrennungsausmaß (mediane VKOF 42%) somit deutlich geringer. Analog zur Literatur ergab sich jedoch für Patienten mit akutem Nierenversagen ein fünffach höheres Sterblichkeitsrisiko gegenüber Patienten ohne Nierenversagen. Kritisch muss bewertet werden, dass die Definition des akuten Nierenversagens mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie gleichgesetzt wurde. Patienten, die nach den Kriterien der AKIN- oder RIFLE-Klassifikation ein akutes Nierenversagen bei jedoch fehlender Indikation zur Nierenersatztherapie aufwiesen, wurden damit nicht erfasst. Es ist anzunehmen, dass die Häufigkeit des akuten Nierenversagens somit deutlich unterschätzt wurde.

In den größten Untersuchungen zur Prävalenz des akuten Nierenversagen bei kritisch kranken Patienten interdisziplinärer Intensivstationen konnten unter Verwendung der RIFLE- bzw. AKIN-Klassifikation Häufigkeiten von 35,8% (Ostermann and Chang 2007), 36,1% (Bagshaw, George et al. 2008), 35,5% (Joannidis, Metnitz et al. 2009) und 22% (Thakar, Christianson et al. 2009) ermittelt werden. Auch bei diesen Patienten war eine erhöhte Letalität bei akutem Nierenversagen nachweisbar. Bagshaw et al. fanden bei Untersuchung von mehr als 120000 Patienten von 57 Intensivstationen eine Erhöhung der Krankenhausletalität mit zunehmendem Schweregrad des akuten Nierenversagens anhand der RIFLE-Klassifikation. Nach multivarianter Analyse ergaben sich für die Sterblichkeit in der RIFLE-Kategorie „risk“ eine odds ratio von 2,2; im Stadium „injury“ von 3,95 und im Stadium „failure“ von

5,13 (Bagshaw, George et al. 2008). Thakar und Mitarbeiter kamen bei Untersuchung von mehr als 320000 Intensivpatienten unter Verwendung der AKIN-Klassifikation zu ähnlichen Ergebnissen. Auch hier stieg die odds ratio für die Letalität mit zunehmendem Schweregrad des Nierenversagens an - Stadium 1: 2,2; Stadium 2: 6,1; Stadium 3: 8,6 (Thakar, Christianson et al. 2009).

Das akute Nierenversagen ist bei Schwerbrandverletzten eine häufige und gefürchtete Komplikation mit deutlicher Erhöhung der Letalität. Zudem ist ein zunehmender Schweregrad der Nierenfunktionsstörung mit einer steigenden Sterblichkeitsrate verbunden. Verglichen mit Patienten interdisziplinärer Intensivstationen ist die Prävalenz des akuten Nierenversagens bei Schwerverbrannten tendenziell geringer, die Letalität hingegen höher.

4.2. Restitution der Nierenfunktion nach akutem Nierenversagen

Ein weiterer wichtiger Outcome-Parameter ist die Restitution der Nierenfunktion nach akutem Nierenversagen, welche für die Lebensqualität der Patienten und die Gesamtprognose von entscheidender Bedeutung ist. Als Kriterium hierfür wurde bislang meist die Unabhängigkeit von einem Nierenersatzverfahren bei der Krankenhausentlassung angesehen. Der Anteil an chronisch dialysepflichtigen Patienten zu diesem Zeitpunkt variiert je nach Studie zwischen 1 und 20% (Bagshaw 2006). Chawla und Mitarbeiter konnten in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung jedoch zeigen, dass ein überlebtes akutes Nierenversagen unabhängig davon auch langfristig mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz einhergeht, besonders dann, wenn ein Nierenersatzverfahren notwendig war. Von 5351 Patienten mit akutem Nierenversagen unter Verwendung der RIFLE-Kriterien entwickelten 14% im Verlauf eine chronische Niereninsuffizienz Stadium 4 (Chawla, Amdur et al. 2011). Bell et al. konnten bei Untersuchung von mehr als 2200 Patienten mit akutem Nierenversagen auf 32 Intensivstationen nachweisen, dass auch die Art der Nierenersatztherapie einen Einfluss auf die Erholung der Nierenfunktion hat. Während nach kontinuierlichen Nierenersatzverfahren lediglich 8,3% der Patienten dauerhaft dialysepflichtig blieben, waren es nach intermittierender Hämodialyse 16,5% (Bell, Granath et al. 2007).

Für Schwerverbrannte existieren zur Frage der Nierenerholung nur wenige Daten. In der Untersuchung von Mustonen und Mitarbeitern war einer von 12 überlebenden Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung dialysepflichtig, bei Steinvall et al. waren es

zwei von 20 Patienten (Mustonen and Vuola 2008; Steinvall, Bak et al. 2008). Tremblay et al. konnten für alle Überlebenden nach CVVH eine normale Nierenfunktion bei Krankenhausentlassung nachweisen (Tremblay, Ethier et al. 2000). In der eigenen Arbeit gab es zum Entlassungszeitpunkt keinen dialysepflichtigen Patienten (Tab.28). Gemessen an der über die MDRD-Formel berechneten GFR erreichten 75% der Patienten bei Krankenhausentlassung eine im Vergleich zum Aufnahmetag vollständige Restitution der Nierenfunktion. Da die Proteinurie als weiteres Kriterium für die Einteilung nach der KDOQI/KDIGO-Klassifikation nicht untersucht wurde, konnte bei einer GFR $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ jeweils nur eine Eingruppierung in Stadium 1 erfolgen. Bei fehlender Proteinurie wären diese Patienten jedoch als nierengesund zu betrachten. Die Daten lassen vermuten, dass eine Restitution der Nierenfunktion nach akutem Nierenversagen im Rahmen eines Verbrennungstraumas tendenziell häufiger erreicht werden kann als bei kritisch Kranken interdisziplinärer Intensivstationen.

4.3. Ursachen des akuten Nierenversagens und CRRT-Indikationen

In der eigenen Untersuchung war die häufigste Indikation für die Nierenersatztherapie die fehlende Stimulierbarkeit der Diurese bei gleichzeitigem Vorliegen eines pulmonalen Ödems mit konsekutiver schwerer Oxygenierungsstörung (Oxygenierungsindex $< 200 \text{ mmHg}$; 83,3%). Weitere Indikationen waren eine Reduktion der GFR um mehr als 50%, ein Anstieg des S-Creatinins $> 200\%$, eine Oligurie, ein S-Harnstoff $> 25 \text{ mmol/l}$ oder eine Hyperkaliämie $> 6 \text{ mmol/l}$ (Tab.18). Der Anteil der Patienten mit Oligurie war demnach vergleichsweise gering, wobei das Diuresekriterium durch den häufigen Gebrauch von Diuretika in variabler Dosis grundsätzlich nur eingeschränkt verwertbar ist. Bei 50% der Patienten fanden sich zwei, bei 38,9% drei Kriterien zum Start der Nierenersatztherapie. Sieht man das Vorliegen eines Multiorgandysfunktionssyndroms mit akutem Nierenversagen und zwei oder mehr begleitenden schweren Organversagen ebenfalls als CRRT-Indikation an, kommt bei 83,3% ein weiterer Entscheidungsfaktor hinzu. Zudem zeigten drei Patienten erhöhte Serumkonzentrationen von Lactat ($>4 \text{ mmol/l}$). Der mediane SOFA-score zu Beginn der Nierenersatztherapie lag bei 14 und damit höher als in der Studie von Mariano und Mitarbeitern mit einem ähnlichen Patientenkollektiv (Mariano, Tedeschi et al. 2010). Von Steinvall et al. wurde der Start eines Nierenersatzverfahrens bei einem S-Creatinin $> 300 \text{ } \mu\text{mol/l}$ und gleichzeitig vorliegender Oligurie empfohlen. In dieser

bereits oben diskutierten Untersuchung wurden danach nur 3% der Patienten dialysiert (Steinvall, Bak et al. 2008). Mustonen und Mitarbeiter legten als Startkriterien ein S-Creatinin $>180\mu\text{mol}$, einen S-Harnstoff $> 30 \text{ mmol/l}$ oder ein diuretika-resistentes relevantes Organödem fest (Mustonen and Vuola 2008). In der Arbeit von Mariano et al. mit Untersuchung von Schwerbrandverletzten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und Nierenersatzverfahren lag das S-Creatinin zu Beginn der Nierenersatztherapie in der Gruppe mit Heparin-Antikoagulation bei $2,3 \text{ mg/dl}$ ($203 \mu\text{mol/l}$), in der Gruppe mit Citrat-Antikoagulation bei $2,4 \text{ mg/dl}$ ($212 \mu\text{mol/l}$).

Im Vergleich zu den genannten Studien erfolgte in der eigenen Untersuchung der Start des Nierenersatzverfahrens früher, im Median nach 6 Tagen, und bei einem deutlich geringeren S-Creatinin (Median $144 \mu\text{mol/l}$). Auch die Serumharnstoffwerte waren zu diesem Zeitpunkt niedriger (Median $14,1 \text{ mmol/l}$). Hingegen fanden sich regelhaft schwere Oxygenierungsstörungen (Median 154 mmHg) als Zeichen eines relevanten pulmonalen Ödems und bei einem Großteil der Patienten ein MODS mit drei oder mehr schweren Organversagen. Ob sich die im Literaturvergleich geringere Letalität aus der früheren Indikationsstellung ergibt oder in Zusammenhang mit einem geringeren Schweregrad der Nierenfunktionsstörung zu bringen ist, kann an dieser Stelle nicht definitiv beantwortet werden.

Für interdisziplinäre Intensivpatienten konnte in zwei retrospektiven Untersuchungen tendenziell ein Überlebensvorteil für einen frühen Beginn der Nierenersatztherapie gezeigt werden (Gettings, Reynolds et al. 1999; Liu, Himmelfarb et al. 2006). Bestätigt wurde dieser Vorteil in einer weiteren prospektiv randomisierten Studie, allerdings nur in Verbindung mit einer höheren Dialysedosis (Bouman, Oudemans-Van Straaten et al. 2002). Payen und Mitarbeiter konnten hingegen für eine frühe CVVH bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und MODS, allerdings unabhängig vom Vorliegen eines Nierenversagens, eine raschere Progression begleitender Organversagen (gemessen am SOFA-score) und einen deutlichen Trend zu einer höheren Letalität nachweisen (Payen, Mateo et al. 2009). In einer Metaanalyse wiesen Bagshaw und Mitarbeiter hingegen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei zeitlich verzögertem Beginn der Nierenersatztherapie nach (Bagshaw, Uchino et al. 2009).

Die Indikationsstellung für das Nierenersatzverfahren bei den eigenen Patienten deckt sich weitestgehend mit den Empfehlungen von Bagshaw et al. aus dem Jahr 2009. Die Autoren stellten einen Algorithmus zur Initiierung der Nierenersatztherapie

bei kritisch kranken Patienten vor, in dem bei gleichzeitigem Vorliegen der unteren RIFLE-Stadien „risk“ und „injury“ und zusätzlicher Risikofaktoren, wie beispielsweise einer schweren Sepsis, einer refraktären Flüssigkeitsüberladung oder einer rasch progredienten Krankheitsschwere, der Start eines Nierenersatzverfahrens empfohlen wurde (Bagshaw, Cruz et al. 2009). Auch die Anfang 2011 veröffentlichten aktualisierten Guidelines der Renal Association für das akute Nierenversagen verweisen auf die Notwendigkeit einer individuellen klinischen Entscheidung zur Initiierung der Nierenersatztherapie. Als relevante klinische Kriterien werden dabei eine Oligurie ($<0,3\text{l/kg/h}$ für 24h), eine refraktäre Volumenüberladung und das zeitgleiche Vorliegen eines Multiorgandysfunktionssyndroms mit dem akuten Nierenversagen angesehen. Eine Hyperkaliämie ($>6,5\text{ mmol/l}$), eine refraktäre metabolische Azidose ($\text{pH}<7,15$) und ein Serum-Harnstoff $>27\text{ mmol/l}$ werden als biochemische Marker für den Start eines Nierenersatzverfahrens empfohlen (Lewington 2011). Einschränkend ist anzumerken, dass die Verwendung von S-Creatinin und S-Harnstoff unter forcierter Volumetherapie mit Kristalloiden und entsprechender Expansion des Interstitiums möglicherweise problematisch ist. Harnstoff und Creatinin verteilen sich gleichmäßig im gesamten Extrazellulärraum, was unter diesen Bedingungen theoretisch zu einer Abnahme der Konzentrationen im Serum und damit zur Unterschätzung der Nierenfunktionsstörung führen könnte (Macedo, Bouchard et al. 2010). Diese Situation ist insbesondere in der Initialphase der Therapie einer schweren Brandverletzung, aber auch im Rahmen der Sepsistherapie gegeben. In einer tierexperimentellen Studie konnte diese Vermutung für den Vergleich von Kolloiden gegenüber balancierten Kristalloiden bestätigt werden (Ertmer, Kampmeier et al. 2011). Im eigenen Patientenkollektiv wurden bei Anwendung der AKIN-Klassifikation nur 16,7% dem Stadium 3, 22,2% dem Stadium 2 und 50% dem Stadium 1 zugeordnet. Bei zwei Patienten lag nach dieser Klassifikation kein akutes Nierenversagen vor. Allerdings würden über die Zusatzregel, dass bei Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens zwingend eine Einstufung in Stadium 3 zu erfolgen hat, letztlich alle Patienten korrekt erfasst. Unter diesem Blickwinkel kann vermutet werden, dass die AKIN-Kriterien sensitiver eine Nierenfunktionsstörung abbilden. Auch mittels der RIFLE-Klassifikation wird ein Patient mit Nierenversagen nicht detektiert. Trotz klarer Indikation zur Nierenersatztherapie lässt sich ebenfalls nur ein kleiner Teil der Patienten (22,2%) dem Stadium „failure“, gleichbedeutend mit einer schweren Nierenfunktionsstörung, zuordnen (Tab.18).

Möglicherweise sind unter den Bedingungen exzessiver Volumenumsätze, die bei Schwerbrandverletzten häufig vorkommen, eine inadäquat stimulierbare Diurese oder eine progrediente Oxygenierungsstörung im Vergleich zum S-Creatinin sensitivere Kriterien zur Einschätzung der Schwere der Nierenfunktionsstörung und insbesondere der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Die häufigsten Ursachen für das akute Nierenversagen in der eigenen Untersuchung waren Schock oder Hypotonie, Sepsis und nephrotoxische Medikamente (Tab.17). Für Verbrennungspatienten finden sich in der Literatur nur wenig vergleichbare Daten. Mustonen und Mitarbeiter konnten bei ihren Schwerbrandverletzten die Sepsis, nephrotoxische Medikamente und die Rhabdomyolyse als häufigste Ursachen ermitteln (Mustonen and Vuola 2008). Steinvall et al. gaben in ihrer prospektiven Untersuchung die Sepsis als Hauptursache des akuten Nierenversagens an (Steinvall, Bak et al. 2008).

Der Großteil der verfügbaren Daten zu den Ursachen des akuten Nierenversagens betrifft interdisziplinäre Intensivpatienten. In einer großen randomisierten Prävalenzstudie zum akuten Nierenversagen bei knapp 30000 kritisch kranken Patienten zeigte sich eine gehäufte Assoziation mit septischem Schock, großen operativen Eingriffen, kardiogenem Schock, Hypovolämie und nephrotoxischen Medikamenten (Uchino, Kellum et al. 2005). In einer weiteren aktuellen prospektiv randomisierten Studie waren die häufigsten Ursachen des akuten Nierenversagens bei 206 Intensivpatienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren Sepsis, Hypovolämie, kardiogener Schock und nephrotoxische Medikamente. Multifaktorielle Ursachen fanden sich bei 21,8% der Patienten (Saudan, Niederberger et al. 2006). Oppert und Mitarbeiter fanden bei 41,4% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ein akutes Nierenversagen, das als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität anzusehen war (Oppert, Engel et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nicht nur die Ursachen für ein Nierenversagen multifaktoriell sind. Auch die Entscheidung zur Einleitung eines Nierenersatzverfahrens ergibt sich nicht allein aus renalen Parametern, sondern muss zeitgleich auch die Schwere der Allgemeinerkrankung und das Ausmaß der Funktionseinschränkungen anderer Organsysteme berücksichtigen.

4.4. Effektivität der regionalen Citrat-Antikoagulation

Für eine effektive Gerinnungshemmung bei der Anwendung der regionalen Citrat-Antikoagulation wird von vielen Autoren eine Citratkonzentration von ca. 4 mmol/l Blut im Extrakorporalkreislauf empfohlen, was mit einem extrakorporalen ionisierten Calciumgehalt von ca. 0,25-0,35 mmol/l korreliert (Calatzis, Toepfer et al. 2001; Kutsogiannis, Gibney et al. 2005; Morgera, Schneider et al. 2009). In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 wird hingegen eine Zielkonzentration für Citrat von bis zu 5 mmol/l Blut angegeben (Mariano, Bergamo et al. 2011). Einer Citratkonzentration von 5 mmol/l Blut wird dabei eine erwartete Konzentration ionisierten Calciums unter 0,1 mmol/l im Extrakorporalkreislauf zugeordnet, die zu einer vollständigen Gerinnungshemmung führen würde. In einer Arbeit von Morgera und Mitarbeitern wurde unter einer mittleren extrakorporalen Citratkonzentration von 4,2 mmol/l Blut eine erhöhte Rate an metabolischen Alkalosen festgestellt (Morgera, Scholle et al. 2004). Eine Citratkonzentration von 5 mmol/l Blut erscheint unter diesem Blickwinkel daher möglicherweise zu hoch.

Bei einem Vergleich mehrerer CRRT-Behandlungsprotokolle mit regionaler Citrat-Antikoagulation im Zeitraum zwischen 1990 und 2005 variierten die zugeführten Citratmengen zwischen 17 und 30,8 mmol/h (Tolwani, Prendergast et al. 2006). Dabei ergab sich bei einer über den Blutfluss berechneten Citratkonzentration von <3 mmol/l Blut in der extrakorporalen Zirkulation eine sehr geringe Filterüberlebensrate von 15% nach 48 Stunden (Gabutti, Marone et al. 2002). In einer randomisierten monozentrischen Studie von Oudemans van Straaten et al. war die mediane Filterlaufzeit bei einer konstanten Citratkonzentration von 3 mmol/l Blut mit 27 Stunden ebenfalls sehr gering (Oudemans-van Straaten, Bosman et al. 2009).

Bei schwerverbrannten Patienten mit ähnlicher Verbrennungs- und Krankheitschwere wie in der eigenen Patientengruppe fanden sich in Studie von Mariano et al. unter Citrat-Antikoagulation mediane Filterstandzeiten von 28,5 Stunden (Mariano, Tedeschi et al. 2010). In der eigenen Untersuchung wurde eine mittlere Citratmenge von 20,9 mmol/h ermittelt, was einer Citratkonzentration im Extrakorporalkreislauf von 3,58 mmol/l Blut entsprach. Die Werte für ionisiertes Calcium in der extrakorporalen Zirkulation lagen innerhalb der ersten 6 Tage zu 100% unter 0,4 mmol/l. Auch im weiteren Behandlungsverlauf blieben Verletzungen der oberen Normwertgrenze eine Rarität (1%). Die Zielvorgabe für eine suffiziente extrakorporale Antikoagulation wurde demnach zuverlässig erfüllt. Die größere Anzahl von Verlet-

zungen der unteren Normgrenze (0,2 mmol/l) ist der Tatsache zu schulden, dass im Behandlungsprotokoll keine Verfahrensvorschrift für diese Konstellation vorgesehen war und in der Regel keine Korrektur erfolgte (Abb.10, Tab.24). Aus verfahrenstechnischer Sicht ist eine Korrektur der Citratdosis in diesen Fällen auch nicht notwendig. Die Filterüberlebensrate nach 24 Stunden betrug 87,9%, nach 48 Stunden 70,7%. Die mediane Filterlaufzeit lag bei 70 Stunden, die mediane effektive Laufzeit nach Abzug aller Pausenzeiten bei 67 Stunden (Tab.10, Abb.8). Die Filterlaufzeiten sind damit im Literaturvergleich als sehr gut zu bewerten (siehe Kapitel 4.5.). Die ermittelte Citratmenge ist hinsichtlich einer effektiven Antikoagulation als ausreichend anzusehen. In 69% der Fälle erfolgte ein geplanter Wechsel des Filtersystems. Aufgrund eines firmenseitig vorgeschriebenen Wechselintervalls von 72 Stunden wurden längere Laufzeiten, die verfahrenstechnisch durchaus möglich gewesen wären, nicht umgesetzt. Meist wurden in der Nähe dieses 72-Stunden-Intervalls liegende Pausenzeiten, die beispielsweise durch Operationen oder Verbandswechsel verursacht wurden, zum Routinewechsel des Filtersystems genutzt. Es ist anzunehmen, dass bei Vorgabe eines größeren Wechselintervalls auch längere Laufzeiten erreichbar gewesen wären.

In 6,9% war ein clotting Ursache für den Filterwechsel. Hierbei ist anzumerken, dass die Dokumentation des transmembranösen Druckes, als sicheres Kriterium für ein clotting des Hämofilters, nicht regelmäßig erfolgte. Auffällig war das gehäufte Auftreten erhöhter Zugangsdrücke, die Problemen mit dem Dialysekatheter zuzuordnen waren und in 16,9% zu einem möglicherweise nicht gerechtfertigten Wechsel des Filterkreislaufes führten. Bauchlagerung bei Lungenversagen, gehäufte Umlagerungen zu Operationen und Verbandswechseln, Lageveränderungen oder Abknicken des Dialysekatheters durch Mobilisation und Spontanmotorik der Patienten bei bevorzugtem Zugang über die Vena femoralis sind mögliche Gründe für dieses Phänomen. Mit 65,5% wurde der Zugang über die Vena femoralis als Standardzugang für den Dialysekatheter gewählt. Lediglich in einem Fall war eine katheterassoziierte Komplikation (Thrombose der Vena femoralis) zu verzeichnen.

Die regionale Citrat-Antikoagulation ist auch bei Schwerbrandverletzten als sehr effektives Antikoagulationsverfahren für die Extrakorporalzirkulation anzusehen. Es werden stabil lange Filterlaufzeiten bei geringer Komplikationsrate erreicht.

4.5. Vergleich zwischen Citrat- und Heparin-Antikoagulation

Der Vergleich von Citrat- und Heparin-Antikoagulation im Rahmen der Nierenersatztherapie bei kritisch Kranken war Gegenstand einiger randomisierter Studien. Insbesondere wurden Filterstandzeiten und mögliche Komplikationen, hierbei vordergründig Blutungsereignisse untersucht.

Monchi und Mitarbeiter konnten deutlich längere mediane Filterlaufzeiten unter Citrat-Antikoagulation nachweisen (70 Stunden vs. 40 Stunden) (Monchi, Berghmans et al. 2004). Bei Kutsogiannis et al. waren die Vorteile mit medianen Filterlaufzeiten von 124,5 Stunden für Citrat gegenüber 38,3 Stunden für Heparin noch deutlicher. Einschränkung ist zu erwähnen, dass in dieser Untersuchung die Filter beider Gruppen vor Start der Nierenersatztherapie mit Heparin gespült wurden (Kutsogiannis, Gibney et al. 2005). In einer größeren multizentrischen Studie konnten Hetzel und Mitarbeiter für Citrat eine mittlere Laufzeit von 37,5 Stunden im Gegensatz zu 26,1 Stunden in der HeparinGruppe ermitteln und fanden zudem eine niedrigere Rate an Blutungskomplikationen (5,7 vs. 14,5%) (Hetzel, Schmitz et al. 2011). Im Gegensatz dazu zeigten zwei weitere randomisierte Studien keine Unterschiede bezüglich der Filterüberlebensrate (Betjes, van Oosterom et al. 2007; Oudemans-van Straaten, Bosman et al. 2009). Mit Ausnahme der Arbeit von Monchi et al. ließ sich in den erwähnten Studien unter Citrat-Antikoagulation eine reduzierte Häufigkeit von Blutungsepisoden nachweisen.

Bei Schwerverbrannten fanden Mariano et al. in der Gruppe mit Citrat-Antikoagulation ebenfalls längere Filterlaufzeiten (Mariano, Tedeschi et al. 2010). In der eigenen Untersuchung wurden Filterstandzeiten und Blutungswahrscheinlichkeit unter Heparin-Antikoagulation nicht erfasst, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich war. In der Citratgruppe war lediglich ein Blutungsereignis dokumentiert, bei dem es sich zudem um eine Koagulopathie im Rahmen eines ausgedehnten operativen Eingriffes handelte. Die Thrombozyten zeigten unter der CVVHDF mit Citrat-Antikoagulation nach signifikantem Abfall am zweiten Tag nach Start des Verfahrens einen stetigen Anstieg. Da 77,8% der Patienten zu diesem Zeitpunkt eine Sepsis hatten, ist dieser Abfall möglicherweise multifaktoriell bedingt. Die Kontrollparameter der plasmatischen Gerinnung (TPZ, PTT, ATIII, Fibrinogen) zeigten im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Schwankungen. Die regionale Citrat-Antikoagulation ist unter dem Gesichtspunkt des Blutungsrisikos als sehr sicheres und der Heparin-Antikoagulation überlegenes Verfahren anzusehen.

Hinsichtlich der Letalität zeigten die meisten Studien, sämtlich an interdisziplinären Intensivpatienten, keinen Unterschied zwischen CRRT-Verfahren mit Heparin- oder regionaler Citrat-Antikoagulation (Monchi, Berghmans et al. 2004; Kutsogiannis, Gibney et al. 2005; Betjes, van Oosterom et al. 2007; Hetzel, Schmitz et al. 2011). Dennoch ergeben sich in der Literatur durchaus Hinweise, dass die Antikoagulation mit Citrat im Rahmen einer Nierenersatztherapie einen günstigen Einfluss auf Outcome-Parameter haben könnte. In einer 2009 von Oudemans van Straaten et al. publizierten Studie wurden die regionale Citrat-Antikoagulation und eine Antikoagulation mit dem niedermolekularen Heparin Nadroparin bei kritisch kranken Patienten miteinander verglichen. Es fanden sich zwar keine Unterschiede für die Filterlaufzeiten und das Blutungsrisiko, jedoch unerwartet ein Überlebensvorteil in der Citrat-Gruppe, sowohl bezüglich der Krankenhausletalität (42 vs. 57%) als auch der 3-Monats-Letalität (48 vs. 63%) (Oudemans-van Straaten, Bosman et al. 2009). Es wurde vermutet, dass antiinflammatorische Effekte des Citrats zur Verbesserung der Biokompatibilität führen könnten. Eine andere Untersuchung konnte zeigen, dass die durch die Extrakorporalzirkulation induzierte Degranulation polymorphkerniger Zellen und Thrombozyten calciumabhängig ist. Eine mögliche Reduktion dieses Prozesses durch eine Citrat-Antikoagulation wird diskutiert (Gritters, Grooteman et al. 2006). Die in der eigenen Untersuchung im Vergleich zu Heparin signifikant geringere Letalität in der Citratgruppe (57,1% vs. 11,1%) ist aufgrund der geringen Gruppengröße (Tab.15) und des Studiendesigns (retrospektiv, langer Untersuchungszeitraum) nur wenig aussagekräftig und daher sehr zurückhaltend zu bewerten.

4.6. Stabilität von Elektrolyten und Säure-Basen-Haushalt

Die schon seit den ersten Anwendungen der regionalen Citrat-Antikoagulation im Rahmen der Hämodialyse bekannten Hauptrisiken des Verfahrens sind die schwere Hypocalcämie, die Hypernatriämie und die metabolische Alkalose (Pinnick, Wiegmann et al. 1983). Das bessere Verständnis der metabolischen Wirkungen von Citrat und eine optimierte Gerätetechnik mit Entwicklung automatisierter Steuerungsprozesse und einer patientennahen Labordiagnostik (point-of-care-testing, POCT) haben zu einer Reduktion dieser Risiken geführt. Durch die Verwendung von Substitutionslösungen mit reduziertem Natrium- und Bicarbonat-Gehalt sowie von niedriger konzentrierten Citratlösungen konnte die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Alkalosen und Hypernatriämien gesenkt werden. Für ionisiertes Calcium

werden bei kritisch kranken Patienten Serumkonzentrationen zwischen 0,9 und 1,3 mmol/l als tolerabel angesehen (Forsythe, Wessel et al. 2008). In der eigenen Untersuchung fanden sich bei 910 Blutgasanalysen unter Nierenersatztherapie lediglich 10 Hypocalcämien (1,1%), vier Hypernatriämien (0,4%) und zwei metabolische Alkalosen (0,2%). Metabolische Azidosen traten in 43 Fällen (4,7%) auf. Als Ursachen sind zum einen renale Bicarbonatverluste im Rahmen des Nierenversagens zu diskutieren, zum anderen aber vor allem eine azidotische Stoffwechsellage auf der Basis von Mikrozirkulationsstörungen in der kritischen Krankheitsphase. Der erhöhte Bicarbonatbedarf wurde nicht immer konsequent mit der notwendigen Erhöhung der entsprechenden Zusätze beantwortet.

Zeichen einer Citrat-Akkumulation mit einer Erhöhung des Quotienten aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium im Patientenserum (Calcium-Ratio) ergaben sich nicht. Im Median lag die Calcium-Ratio bei 1,75 (1,7; 1,84). Die Calcium-Ratio kann mit guter Sensitivität und hoher Spezifität eine Citrat-Akkumulation detektieren (Bakker, Boerma et al. 2006).

Zur Veranschaulichung der Stabilität von Elektrolyten und Säure-Basen-Haushalt unter CVVHDF mit Citrat-Antikoagulation wurden die in den ersten 6 Tagen ermittelten Laborparameter als Wertewolken in einem klinisch tolerablen Normwertkorridor dargestellt (Abb. 9, 10, 12 und 13; blaue Markierung). Für Natrium, Kalium (ausgenommen Tag 1) und ionisiertes Calcium lagen die Werte in deutlich über 90% der Fälle im geforderten Normbereich. Die Streubreite der Werte nahm im Verlauf ab. Insgesamt zeigt sich eine ausgesprochene Stabilität unter laufender Nierenersatztherapie. Zur Vermeidung einer positiven Natriumbilanz präferieren die meisten Zentren bei Anwendung von Citratlösungen im Prädilutionsverfahren eine CVVHDF, die im Vergleich zur CVVH ein geringeres Risiko für eine Hypernatriämie aufweist (Tolwani, Campbell et al. 2001). Zudem werden höher konzentrierte Citratlösungen (z.B. 4%-iges Trinatriumcitrat) meist mit einer natriumreduzierten Dialysatlösung kombiniert (Kutsogiannis, Mayers et al. 2000). Bei Einsatz niedrig konzentrierter Citratlösungen werden, wie auch in der eigenen Untersuchung, in der Regel isonatriämische Dialysatlösungen eingesetzt (Tolwani, Prendergast et al. 2006). Wegen des bekannten Magnesiumverlustes über den Hämofilter durch Komplexbildung mit Citrat und einer zusätzlich Reduktion der Magnesiumkonzentration durch Prädilution enthalten die verwendeten Substitut- und Dialysatlösungen häufig Magnesiumzusätze (Davenport 2004). Hypophos-

phatämien unter Nierenersatztherapie sind häufig und werden für muskuläre Funktionsstörungen verantwortlich gemacht. Möglicherweise können sie eine Verlängerung der Beatmungsdauer, eine höhere Tracheotomie-Rate und eine längere Krankenhausverweildauer verursachen (Demirjian, Teo et al. 2011; Schiffel and Lang 2012). Unter Substitution lagen die Serumphosphatkonzentrationen bei den eigenen Patienten nach Start des Nierenersatzverfahrens annähernd im Bereich der unteren Normwertgrenze.

Betjes und Mitarbeiter fanden bei 21 Intensivpatienten unter CVVH mit Citrat-Antikoagulation lediglich zwei Fälle einer Hypocalcämie ($<0,8$ mmol/l). Metabolische Alkalosen ($\text{pH}>7,55$) waren ebenso wenig zu verzeichnen, wie relevante Hypernatriämien (>155 mmol/l). Die Normgrenzen wurden in dieser Studie jedoch vergleichsweise weit gesetzt (Betjes, van Oosterom et al. 2007). Beim Vergleich kritisch Kranker mit CVVH unter Citrat- und Heparin-Antikoagulation in einer randomisierten multizentrischen Studie wurden innerhalb der Citrat-Gruppe in 8% der Messungen eine Hypocalcämie ($<0,9$ mmol/l) und in 8% eine Hypercalcämie ($>1,35$ mmol/l) gefunden. Zudem war unter regionaler Citrat-Antikoagulation häufiger eine Bicarbonatsubstitution erforderlich (Hetzl, Schmitz et al. 2011). In einer weiteren retrospektiven Untersuchung entwickelten 2,8% der Patienten unter CVVHDF mit Citrat-Antikoagulation eine Hypocalcämie ($<0,9$ mmol/l), 3,5% eine metabolische Alkalose ($\text{pH}>7,50$) und 0,7% eine Hypernatriämie (>150 mmol/l) (Duraõ, Monte et al. 2008). In einer monozentrischen Studie zeigten hingegen über 50% der Patienten unter Citrat-Antikoagulation innerhalb von 72 Stunden eine metabolische Alkalose ($\text{pH}>7,50$), die jedoch in nahezu allen Fällen durch eine Steigerung des Dialysatflusses korrigiert werden konnte. Möglicherweise war die in dieser Untersuchung angewandte Citratdosis von 25,2 mmol/h (vs. 20,9 mmol/h in der eigenen Untersuchung) zu hoch (Morgera, Scholle et al. 2004).

Auch in der Untersuchung von Mariano et al. an Schwerverbrannten mit septischem Schock zeigten sich Elektrolyte und metabolische Parameter unter CVVHDF mit Citrat-Antikoagulation innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 10 Tagen sehr stabil. In diesem Zeitraum konnte für die Bicarbonat-Konzentration im Serum ein Anstieg mit Signifikanzniveau am Tag 8 nachgewiesen werden. Zudem gab es 8 Fälle einer Hypocalcämie ($<0,9$ mmol/l), die jedoch asymptomatisch waren.

In Übereinstimmung mit der Literatur für interdisziplinäre Intensivpatienten kann anhand der eigenen Ergebnisse die CVVHDF unter Citrat-Antikoagulation bezüglich

des Säure-Basen-Haushaltes und der Elektrolyte auch für Verbrennungspatienten als sehr stabiles Verfahren angesehen werden.

4.7. Technische Stabilität und Fehlerkorrekturen

Im betrachteten Gesamtzeitraum der Nierenersatztherapie von 3790 Stunden waren für die zentralen geräteseitigen Einstellparameter (Blutfluss-, Dialysat- und Substitutflussrate) nur sehr selten Veränderungen erforderlich, im Durchschnitt alle 57 Stunden. Allerdings wurden bei Normwertverletzungen der extrakorporalen Konzentration ionisierten Calciums (61 Fälle) in 83,6% die vorgeschriebenen Korrekturen von Blutfluss- oder Substitutflussrate versäumt. Verletzungen der für die Sicherung einer ausreichenden Antikoagulation entscheidenden oberen Normwertgrenze ($> 0,4$ mmol/l) waren jedoch eine Rarität ($n=7$). In 3 Fällen wurde die notwendige Erhöhung der Citratdosis nicht vorgenommen. Konsequenzen für die Nierenersatztherapie ergaben sich daraus nicht. Für Verletzungen der unteren Normwertgrenze ($< 0,2$ mmol/l) gab es keine Verfahrensvorschrift, da sie zur Beurteilung einer effektiven Antikoagulation nicht relevant sind. Allerdings bedeutet ein Absinken der extrakorporalen Calciumkonzentration unter $0,2$ mmol/l letztlich eine tendenziell zu hohe Citratdosis, die zu einer unnötig hohen Citratbelastung des Patienten führt. Daher sind perspektivisch auch Korrekturen zu niedriger extrakorporaler Calciumkonzentrationen sinnvoll. Auch die Laufratenkorrekturen für die Zufuhr von Calciumgluconat ($n=97$) und Magnesium-5-Sulfat ($n=69$) über Perfusor sowie des Natrium-Bicarbonat-Zusatzes zum Dialysat ($n=82$) waren selten, wobei ca. 25% der Korrekturen unbegründet vorgenommen wurden. Fehlerhafte Korrekturen bei Normwertverletzungen waren eine Rarität (siehe Tab.21). Allerdings wurden auf der anderen Seite in mehr als 75% die vorschriftsmäßigen Korrekturen bei Verletzungen der Normwertgrenzen versäumt. In vielen Fällen kam es im weiteren Verlauf jedoch entweder zu einem spontanen Wiedererreichen des Normbereiches oder die notwendigen Korrekturen wurden bei einer nachfolgenden Messung mit erneuter Normwertverletzung vorgenommen. Dies zeigt, dass es sich einerseits um ein langsam reagierendes und damit fehlerverzeihendes System handelt und andererseits die Korrekturgrenzen möglicherweise zu streng gesetzt wurden. Betrachtet man beispielsweise die Verfahrensvorschrift für die Serumkonzentration von ionisiertem Calcium mit einem Zielbereich von $1,0$ bis $1,2$ mmol/l, lagen bei 910 Blutproben 21,5% der Werte außerhalb des angestrebten Bereiches. Verwendet man jedoch nicht den physiologischen,

sondern einen klinisch tolerablen Zielbereich zwischen 0,9 und 1,3 mmol/l, finden sich nur noch 2,9% Normwertverletzungen. Analog ergaben sich bei Anwendung des physiologischen Normbereiches für Serum-Bicarbonat Normwertverletzungen bei 35% aller Proben, bei Nutzung eines klinisch tolerablen Normbereiches zwischen 20 und 28 mmol/l hingegen nur noch bei 8%. Allerdings müsste bei weniger strengen Kontrollbereichen eine strikere Einhaltung der Korrekturvorschriften gesichert werden. Die vierstündlichen Kontrollintervalle sind ausreichend, nach einer Stabilisierungsphase zu Beginn der Nierenersatztherapie erscheint bei stabilen Verhältnissen unter Umständen eine Verlängerung der Intervalle möglich.

Ein häufiges technisches Problem stellten in kurzen Abständen wiederkehrende Stopps der extrakorporalen Zirkulation wegen Verletzung der Druck-Grenzwertfenster infolge von Katheterproblemen dar. Geräteseitig wird bei einer Neujustierung der Druck-Grenzwertfenster ein drohendes Clotting möglicherweise nicht detektiert. Wiederholte Stopps im Rahmen von Katheterproblemen können zudem zu einer mangelnden Citratkonzentration in der extrakorporalen Zirkulation führen. Die Blutpumpe läuft in der Anlaufphase zunächst weiter, während die Substitutpumpe noch steht. Insofern ist die Zuführung des Citrats über die Substitutlösung mit gewissen Nachteilen behaftet.

4.8. Effektivität des Nierenersatzverfahrens

In den ersten 6 Tagen der Nierenersatztherapie konnte für die Nierenretentionswerte und die Osmolalität eine signifikante Reduktion im Vergleich zum Starttag nachgewiesen werden (Abb.17 und 18). Die Oxygenierungsindices stiegen als Zeichen eines rückläufigen pulmonalen Ödems im gleichen Zeitraum stetig an (Abb.19). Die vom 4. Tag an tendenziell regredienten extrarenalen SOFA-scores lassen einen positiven Einfluss des Nierenersatzverfahrens auf den Verlauf des Multiorgandysfunktionssyndroms vermuten (Abb.19).

Als weiteres Effektivitätskriterium wurde die verabreichte Dialyседosis anhand des Gesamfiltrationsvolumens ermittelt. Die Höhe der Dialyседosis bei kritisch Kranken ist trotz einer Vielzahl vorliegender aktueller Untersuchungen noch immer umstritten. In einer viel beachteten Studie konnten Ronco und Mitarbeiter einen Überlebensvorteil für Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen bei höherer CRRT-Dosis nachweisen. Verglichen wurden 3 Patientengruppen mit CVVH, die mit einem Filtrationsvolumen von 20, 35 oder 45 ml/kg/h behandelt wurden. In den beiden

Gruppen mit höherer Dialyседosis überlebten nach 15 Tagen signifikant mehr Patienten (Ronco, Bellomo et al. 2000). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere randomisierte Untersuchung, in welcher mehr als 200 Patienten entweder mit einer CVVH (1-2,5 l/h Substitutfluss) oder einer CVVHDF (1-2,5 l/h Substitutfluss und zusätzlich 1-1,5 l/h Dialysatfluss) behandelt wurden. Die Letalität in der Gruppe mit höherer Dosis war deutlich geringer (39 vs. 59%) (Saudan, Niederberger et al. 2006). Auch für die intermittierende Dialyse konnte ein dosisabhängiger Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Beim Vergleich von 2 Gruppen kritisch kranker Patienten, die entweder täglich oder zweitägig dialysiert wurden, zeigte sich eine signifikant geringere Letalität bei den häufiger dialysierten Patienten (28 vs. 46%) (Schiffl, Lang et al. 2002). Zwei weitere in der Folge durchgeführte Studien konnten den Überlebensvorteil bei höherer Dialyседosis nicht bestätigen (Palevsky, Zhang et al. 2008; Tolwani, Campbell et al. 2008). In einer neueren Arbeit mit systematischem Literaturüberblick bis 2009 und einer Metaanalyse von 12 randomisierten und kontrollierten Studien mit 3999 Patienten konnte ebenfalls kein Überlebensvorteil für eine höhere Dialyседosis nachgewiesen werden. Ein Einfluss auf den Anteil der Überlebenden mit Dialyseabhängigkeit ergab sich ebenfalls nicht (Van Wert, Friedrich et al. 2010). In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit zur Frage der optimalen Dosis für die kontinuierliche Nierenersatztherapie beim akuten Nierenversagen empfehlen Prowle und Mitarbeiter einen Filtrationsfluss (effluent flow rate) zwischen 20 und 25 ml/kg/h (Prowle, Schneider et al. 2011). In der eigenen Arbeit wurde die effektive Dialyседosis ebenfalls über den Gesamtfiltratfluss (effluent flow rate) errechnet und lag im Mittel bei 35,05 ml/kg/h.

Bekannt ist, dass die Berechnung der Dialyседosis über die Filtrationsrate nur ungenau mit der tatsächlichen Clearance übereinstimmt. Veränderungen der Filtereigenschaften über die Zeit oder auch die Wahl des Dialyseverfahrens beeinflussen die Clearance zum Teil erheblich. Granada und Mitarbeiter konnten für 52 kritisch Kranke unter CVVHDF mit Prädilution nachweisen, dass die über das Filtrationsvolumen (effluent volume) berechnete Clearance die tatsächliche Clearance um 23,8% überschätzt (Granado, Macedo et al. 2011). Es ist daher anzunehmen, dass die tatsächliche applizierte Dialyседosis auch in unserer Untersuchung mit CVVHDF im Prädilutionsverfahren niedriger liegt als berechnet.

Bei suffizienter Reduktion der Nierenretentionsparameter, kontinuierlicher Normalisierung der Serumsmolalität, zunehmender Verbesserung der Oxygenierungs-

indices und tendenziell sinkenden extrarenalen SOFA-scores unter der Nierenersatztherapie kann aus klinischer Sicht von einer ausreichend hohen Dialyседosis ausgegangen werden. Auch unter Berücksichtigung einer rechnerisch überschätzten Clearance aufgrund eines CVVHDF-Modus im Prädilutionsverfahren liegt die über das Filtrationsvolumen berechnete Dialyседosis regelhaft über 25 ml/kgKG/h und damit im aktuell empfohlenen Dosisbereich (Prowle, Schneider et al. 2011).

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ergeben sich nachstehende Schlussfolgerungen:

- Das akute Nierenversagen tritt bei Schwerbrandverletzten mit hoher Prävalenz auf und ist ein prognosebestimmender Faktor. Die Letalität ist bei Vorliegen des Organversagens vier- bis fünffach erhöht.
- Die Sterblichkeit in der Patientengruppe mit regionaler Citrat-Antikoagulation ist bei vergleichbarer Verbrennungsschwere und Patientencharakteristik signifikant niedriger als unter Heparin-Antikoagulation.
- Das Verfahren ist effektiv. Im Betrachtungszeitraum bis Tag 6 der Nierenersatztherapie kann für S-Creatinin, S-Harnstoff und Osmolalität eine signifikante Reduktion und für Oxygenierungsindex und SOFA-score zumindest eine Verbesserungstendenz im Vergleich zum Starttag gezeigt werden. Mit annähernd 35 ml/kg/h wurde eine ausreichend hohe Dialyседosis erreicht.
- Es werden gute kumulative Filterüberlebensraten erzielt (nach 24 Stunden 87,9% und nach 48 Stunden 70,7%). Die mediane effektive Filterlaufzeit ist mit 67 Stunden hoch. In fast 70% der Fälle erfolgten planmäßige Filterwechsel laut firmenseitig empfohlenem Wechselintervall von 72 Stunden. Nur in 4 Fällen (6,9%) kam es zum clotting des Hämofilters.
- Die CVVHDF mit Citrat-Antikoagulation ist bei Schwerbrandverletzten ein in Bezug auf die Stabilität von Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyten sicheres Verfahren. Trotz hoher Volumenumsätze, gehäufte operativer Eingriffe, prolongierter Schockphasen und hohem Anteil an Patienten mit Sepsis und MODS zeigten sich die Kontrollparameter äußerst stabil.
- Das verfahrensbedingte Blutungsrisiko ist gering. Relevante Veränderungen der Gerinnungsparameter waren nicht zu verzeichnen.
- Eine vollständige Restitution der Nierenfunktion konnte bei 75% der überlebenden Patienten erreicht werden, eine Dialysepflicht bestand zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bei keinem dieser Patienten.

5. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel: Kontinuierliche Nierenersatztherapie mit Citrat-Antikoagulation bei Schwerbrandverletzten

eingereicht von: Torsten Parentin

angefertigt am: Brandverletzententrum der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie am Klinikum St. Georg Leipzig, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig

betreut von: Professor Dr. med. Armin Sablotzki
Professor Dr. med. Udo X. Kaisers

September 2012

Das akute Nierenversagen bei Schwerbrandverletzten ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation mit erheblichem Einfluss auf Krankheitsverlauf, Krankenhausverweildauer und Gesamtprognose. Insbesondere bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sind die Letalitätsraten bei diesen Patienten ungeachtet verbesserter intensivtherapeutischer Möglichkeiten weiterhin hoch. Zur Gewährleistung einer stabilen und effektiven Funktion des Nierenersatzverfahrens ist eine Antikoagulation im Extrakorporalkreislauf erforderlich. Weltweit wird dafür bislang meist unfraktioniertes Heparin eingesetzt. Bei kritisch Kranken erlangte in den letzten Jahren die regionale Citrat-Antikoagulation zunehmend Verbreitung. Bei Schwerbrandverletzten ist dieses Antikoagulationsverfahren noch wenig untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei dieser spezifischen Patientengruppe Effektivität,

Praktikabilität und Komplikationshäufigkeit der regionalen Citrat-Antikoagulation sowie deren Einfluss auf Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt und Gerinnung zu analysieren. Außerdem sollten Aussagen über die Prävalenz des akuten Nierenversagens bei Schwerbrandverletzten und dessen Einfluss auf die Prognose getroffen werden. Zusätzlich wurden Citrat- und Heparin-Antikoagulation im Rahmen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bezüglich ihres Einflusses auf die Letalität miteinander verglichen.

Dazu wurden retrospektiv alle Patienten untersucht, die im Zeitraum zwischen 01.01.2004 und 31.12.2009 im Brandverletzententrum des Klinikums St. Georg Leipzig behandelt wurden, eine Anteil der verbrannten Körperoberfläche $\geq 20\%$ oder einen ABSI ≥ 8 aufwiesen und ein akutes Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie entwickelten.

Von 174 in diesem Zeitraum kurativ behandelten Schwerbrandverletzten erlitten 27 ein akutes Nierenversagen. Die Prävalenz lag damit bei 15,5%. Alle Patienten wurden mit einer CVVHDF im Prädilutionsverfahren behandelt. In 18 Fällen kam eine regionale Citrat-Antikoagulation, in 7 Fällen eine Heparin-Antikoagulation und in zwei Fällen eine Kombination beider Verfahren zum Einsatz. Die Sterblichkeitsraten lagen in der Gruppe der Schwerbrandverletzten ohne Nierenversagen bei 4,8% und mit Nierenversagen bei 25,9%. Allerdings waren die Patienten mit Nierenversagen im Median älter und schwerer verbrannt. Bei vergleichbarem Verbrennungsausmaß und Alter hatten Patienten mit akutem Nierenversagen ein etwa vierfach höheres Risiko zu versterben (25,9% vs. 6,7%). In der mit Heparin-Antikoagulation therapierten Gruppe war die Letalität fünfmal höher als in der Vergleichsgruppe unter regionaler Citrat-Antikoagulation (57,1% vs. 11,1%).

Die Hauptursachen für das akute Nierenversagen waren Schock und Hypovolämie (94,4%), Sepsis (77,8%) sowie der Einsatz nephrotoxischer Substanzen (16,7%). Die häufigsten Indikationen zur Initiierung der Nierenersatztherapie waren ein relevantes pulmonales Ödem bei fehlender Stimulierbarkeit der Diurese (83,3%), eine Reduktion der GFR von mehr als 50% (61,1%), ein Anstieg des S-Creatinins von mehr als 200% (44,4%) oder eine Oligurie (38,9%).

Die CVVHDF mit regionaler Citrat-Antikoagulation ist bei Schwerbrandverletzten ein in Bezug auf Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte und Gerinnung sicheres Verfahren. Trotz einer Vielzahl komplizierender Einflussfaktoren wie hoher Volumenumsätze, gehäufte operativer Eingriffe, prolongierter Schockphasen und hohem Anteil an

Patienten mit Sepsis und MODS zeigten sich die Kontrollparameter in diesen Teilbereichen sehr stabil. Hypokalzämien ($< 0,9$ mmol/l) fanden sich in nur 1,1%, Hyperkalzämien ($> 1,3$ mmol/l) in 1,8% aller im CRRT-Zeitraum entnommenen Laboranalysen. Metabolische Alkalosen ($\text{pH} > 7,50$ und $\text{BE} > +4$) waren mit 0,2% ebenso selten wie Hypernatriämien (> 150 mmol/l) mit 0,4%. Im gesamten Beobachtungszeitraum trat lediglich eine Blutungskomplikation auf.

Die Patienten wurden zwischen 3 und 44 Tage dialysiert. Im Median betrug die Dauer der Nierenersatztherapie 7 Tage und die Latenz bis zu deren Start 6 Tage. Mit dem Verfahren gelang eine effektive Elimination harnpflichtiger Substanzen. In den ersten sechs Tagen nach Initiierung der Nierenersatztherapie konnte für S-Creatinin und S-Harnstoff eine signifikante Reduktion bezogen auf den Starttag nachgewiesen werden. Auch für den Oxygenierungsindex fand sich im gleichen Zeitraum eine deutliche Verbesserungstendenz. Die über das Gesamfiltrationsvolumen kalkulierte und auf das Körpergewicht bezogene mittlere Dialysedosis betrug 35 ml/kg/h.

Die regionale Citrat-Antikoagulation ist ein sehr effektives Verfahren, welches eine zuverlässige Extrakorporalzirkulation gewährleisten kann. Bei einem Gesamtdialysezeitraum von 3790 Stunden und 58 eingesetzten Hämofiltern wurden gute effektive mediane Filterlaufzeiten von 67 Stunden erreicht. Die Filterüberlebensrate nach 24 Stunden lag bei 87,9% und nach 48 Stunden bei 70,7%. In annähernd 70% der Fälle fanden planmäßige Wechsel des Extrakorporalkreislaufes gemäß des firmenseitig empfohlenen 72-stündigen Wechselintervalles statt. Nur in 6,9% der Fälle war ein clotting des Dialysefilters ursächlich für dessen Wechsel. Die errechnete mittlere Citratkonzentration im Extrakorporalkreislauf lag bei 3,58 mmol/l Blut und damit im unteren empfohlenen Dosisbereich. Die für eine effektive Antikoagulation erforderliche Konzentration von ionisiertem Calcium unter 0,4 mmol/l in der extrakorporalen Zirkulation wurde im Beobachtungszeitraum (Tag 1 bis 6 der CVVHDF) ausnahmslos erreicht.

Das verwendete Dialysesystem (Prisma CFM, Firma Gambro Hospal GmbH, Deutschland) zeigte sich bedienerfreundlich und stabil. Veränderungen der geräte-seitigen Einstellgrößen waren nur in größeren Abständen erforderlich. Die zum Teil versäumten Korrekturen bei Normwertverletzungen der Kontrollparameter blieben ohne Folgen für die Stabilität von Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyten. Der Anteil von Patienten, die bei Start des Nierenersatzverfahrens neben dem akuten Nierenversagen zwei oder mehr weitere schwere Organversagen aufwiesen, die im organ-

spezifischen SOFA-score mit mehr als zwei Punkten bewertet wurden, betrug 83,3%. Zu diesem Zeitpunkt lag der mediane SOFA-score für die untersuchten Patienten bei 14. Schwere Organdysfunktionen fanden sich in 94,4% für das kardiovaskuläre System, in 83,3% für das respiratorische System und in 5,6% für das Gerinnungssystem. Die extrarenalen SOFA-scores zeigten unter der Nierenersatztherapie im Median vom vierten Tag an eine deutlich rückläufige Tendenz, die an den Tagen vier und fünf signifikant war.

Bei Krankenhausentlassung war keiner der Patienten dialysepflichtig. Bei 75% der überlebenden Patienten konnte eine vollständige Restitution der Nierenfunktion erreicht werden.

Die Prävalenz des akuten Nierenversagens nach schwerem Verbrennungstrauma ist hoch, die Letalität bei Vorliegen des Organversagens signifikant erhöht.

Die regionale Citrat-Antikoagulation kann bei Schwerbrandverletzten mit akutem Nierenversagen als effektives, in Bezug auf Blutungsrisiko sowie Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sicheres und bedienerfreundliches Verfahren angesehen werden. Möglicherweise ergibt sich durch die Anwendung dieses Antikoagulationsverfahrens im Vergleich zur systemischen Heparin-Antikoagulation ein Überlebensvorteil in dieser Patientengruppe.

6. Literatur

- Amanzadeh, J. and R. F. Reilly, Jr. (2006). "Anticoagulation and continuous renal replacement therapy." Semin Dial **19**(4): 311-316.
- Bagshaw, S. M. (2006). "Epidemiology of renal recovery after acute renal failure." Curr Opin Crit Care **12**(6): 544-550.
- Bagshaw, S. M., D. N. Cruz, et al. (2009). "A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients." Crit Care **13**(6): 317.
- Bagshaw, S. M., C. George, et al. (2008). "A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients." Nephrol Dial Transplant **23**(5): 1569-1574.
- Bagshaw, S. M., S. Uchino, et al. (2009). "Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury." J Crit Care **24**(1): 129-140.
- Bakker, A. J., E. C. Boerma, et al. (2006). "Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium." Clin Chem Lab Med **44**(8): 962-966.
- Bell, M., F. Granath, et al. (2007). "Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure." Intensive Care Med **33**(5): 773-780.
- Bellomo, R., C. Ronco, et al. (2004). "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group." Crit Care **8**(4): R204-212.
- Betjes, M. G., D. van Oosterom, et al. (2007). "Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding." J Nephrol **20**(5): 602-608.
- Birnbaum, J., C. D. Spies, et al. (2007). "Iloprost for additional anticoagulation in continuous renal replacement therapy--a pilot study." Ren Fail **29**(3): 271-277.
- Bouman, C. S., H. M. Oudemans-Van Straaten, et al. (2002). "Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial." Crit Care Med **30**(10): 2205-2211.
- Brusselaers, N., S. Monstrey, et al. (2010). "Outcome of acute kidney injury in severe burns: a systematic review and meta-analysis." Intensive Care Med **36**(6): 915-925.
- Calatzis, A., M. Toepfer, et al. (2001). "Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation." Nephron **89**(2): 233-236.
- Chawla, L. S., R. L. Amdur, et al. (2011). "The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease." Kidney Int **79**(12): 1361-1369.
- Coca, S. G., P. Bauling, et al. (2007). "Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis." Am J Kidney Dis **49**(4): 517-523.
- Cointault, O., N. Kamar, et al. (2004). "Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions." Nephrol Dial Transplant **19**(1): 171-178.

- Crowther, M. A. and T. E. Warkentin (2008). "Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents." Blood **111**(10): 4871-4879.
- Davenport, A. (2004). "Replacement and dialysate fluids for patients with acute renal failure treated by continuous veno-venous haemofiltration and/or haemodiafiltration." Contrib Nephrol **144**: 317-328.
- Davenport, A. (2007). "Anticoagulation options for patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal support in the intensive care unit." Contrib Nephrol **156**: 259-266.
- Davenport, A. and A. Tolwani (2009). "Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit." NDT Plus **2**(6): 439-447.
- de Pont, A. C., H. M. Oudemans-van Straaten, et al. (2000). "Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study." Crit Care Med **28**(2): 421-425.
- Demirjian, S., B. W. Teo, et al. (2011). "Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury." Nephrol Dial Transplant **26**(11): 3508-3514.
- Durao, M. S., J. C. Monte, et al. (2008). "The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury." Crit Care Med **36**(11): 3024-3029.
- Ertmer, C., T. G. Kampmeier, et al. (2011). "Effects of balanced crystalloid vs. 0.9% saline-based vs. balanced 6% tetrastarch infusion on renal function and tubular integrity in ovine endotoxemic shock." Crit Care Med **39**(4): 783-792.
- Fiaccadori, E., U. Maggiore, et al. (2007). "Sustained low-efficiency dialysis (SLED) with prostacyclin in critically ill patients with acute renal failure." Nephrol Dial Transplant **22**(2): 529-537.
- Fischer, K. G. (2007). "Essentials of anticoagulation in hemodialysis." Hemodial Int **11**(2): 178-189.
- Forsythe, R. M., C. B. Wessel, et al. (2008). "Parenteral calcium for intensive care unit patients." Cochrane Database Syst Rev(4): CD006163.
- Frank, R. D., J. Weber, et al. (2001). "Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity." Kidney Int **60**(5): 1972-1981.
- Gabutti, L., C. Marone, et al. (2002). "Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge." Intensive Care Med **28**(10): 1419-1425.
- Gettings, L. G., H. N. Reynolds, et al. (1999). "Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late." Intensive Care Med **25**(8): 805-813.
- Gibney, N., J. Cerda, et al. (2008). "Volume management by renal replacement therapy in acute kidney injury." Int J Artif Organs **31**(2): 145-155.
- Gille, J. (2011). "Aktuelle Konzepte bei Brandverletzungen." Trauma und Berufskrankheit **13**(0): 152-156.
- Granado, R. C., E. Macedo, et al. (2011). "Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis." Clin J Am Soc Nephrol **6**(3): 467-475.
- Gritters, M., M. P. Grooteman, et al. (2006). "Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis." Nephrol Dial Transplant **21**(1): 153-159.

- Hetzel, G. R., M. Schmitz, et al. (2011). "Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial." Nephrol Dial Transplant **26**(1): 232-239.
- Hetzel, G. R. and C. Sucker (2005). "The heparins: all a nephrologist should know." Nephrol Dial Transplant **20**(10): 2036-2042.
- Hirsh, J. and R. Raschke (2004). "Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." Chest **126**(3 Suppl): 188S-203S.
- Hofbauer, R., D. Moser, et al. (1999). "Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis." Kidney Int **56**(4): 1578-1583.
- Hoste, E. A. and M. Schurgers (2008). "Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem?" Crit Care Med **36**(4 Suppl): S146-151.
- Hsu, C. Y., J. D. Ordonez, et al. (2008). "The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease." Kidney Int **74**(1): 101-107.
- Jaschinski, U. and M. Lichtwarck-Aschoff (2009). "[Acute perioperative disturbances of renal function. Strategies for prevention and therapy]." Anaesthesist **58**(8): 829-847; quiz 848-829.
- Joannidis, M., B. Metnitz, et al. (2009). "Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database." Intensive Care Med **35**(10): 1692-1702.
- Jörres, A. (2010). "Nierenersatztherapie." (6): 422-428.
- Kerins, D. M., R. Murray, et al. (1991). "Prostacyclin and prostaglandin E1: molecular mechanisms and therapeutic utility." Prog Hemost Thromb **10**: 307-337.
- Kramer, L., E. Bauer, et al. (2003). "Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients." Crit Care Med **31**(10): 2450-2455.
- Kutsogiannis, D. J., R. T. Gibney, et al. (2005). "Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients." Kidney Int **67**(6): 2361-2367.
- Kutsogiannis, D. J., I. Mayers, et al. (2000). "Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration." Am J Kidney Dis **35**(5): 802-811.
- Lameire, N., W. Van Biesen, et al. (2005). "Acute renal failure." Lancet **365**(9457): 417-430.
- Lameire, N., W. Van Biesen, et al. (2008). "Acute kidney injury." Lancet **372**(9653): 1863-1865.
- Levey, A. S., J. P. Bosch, et al. (1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." Ann Intern Med **130**(6): 461-470.
- Levey, A. S., P. E. de Jong, et al. (2011). "The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report." Kidney Int **80**(1): 17-28.
- Levine, M. N., G. Raskob, et al. (2004). "Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." Chest **126**(3 Suppl): 287S-310S.
- Lewington, A. K., Suren (2011) "Acute Kidney Injury." 11. Acute Kidney Injury (AKI) (Guidelines AKI 11 .11 – 11.15)
<http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/AcuteKidneyInjury.aspx>.
- Lieberthal, W. and S. K. Nigam (1998). "Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury." Am J Physiol **275**(5 Pt 2): F623-631.

- Liu, K. D., J. Himmelfarb, et al. (2006). "Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury." Clin J Am Soc Nephrol **1**(5): 915-919.
- Loutit, J. F., P. L. Mollison, et al. (1943). "CITRIC ACID-SODIUM CITRATE-GLUCOSE MIXTURES FOR BLOOD STORAGE." Experimental Physiology **32**(3): 183-202.
- Macedo, E., J. Bouchard, et al. (2010). "Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients." Crit Care **14**(3): R82.
- Mariano, F., D. Bergamo, et al. (2011). "Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients: Success and Limits." International Journal of Nephrology **2011**.
- Mariano, F., V. Cantaluppi, et al. (2008). "Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients." Crit Care **12**(2): R42.
- Mariano, F., L. Tedeschi, et al. (2010). "Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients." Intensive Care Med **36**(10): 1735-1743.
- Mehta, R. L., J. A. Kellum, et al. (2007). "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury." Crit Care **11**(2): R31.
- Mehta, R. L., B. R. McDonald, et al. (1990). "Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients." Kidney Int **38**(5): 976-981.
- Meier-Kriesche, H. U., J. Gitomer, et al. (2001). "Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation." Crit Care Med **29**(4): 748-752.
- Monchi, M., D. Berghmans, et al. (2004). "Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study." Intensive Care Med **30**(2): 260-265.
- Morabito, S., I. Guzzo, et al. (2003). "Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding." J Nephrol **16**(4): 566-571.
- Morgera, S., M. Schneider, et al. (2009). "A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status." Crit Care Med **37**(6): 2018-2024.
- Morgera, S., C. Scholle, et al. (2004). "Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience." Nephron Clin Pract **97**(4): c131-136.
- Morita, Y., R. W. Johnson, et al. (1961). "Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate." Am J Med Sci **242**: 32-43.
- Mosier, M. J., T. N. Pham, et al. (2010). "Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults." J Burn Care Res **31**(1): 83-92.
- Mustonen, K. M. and J. Vuola (2008). "Acute renal failure in intensive care burn patients (ARF in burn patients)." J Burn Care Res **29**(1): 227-237.
- Nash, K., A. Hafeez, et al. (2002). "Hospital-acquired renal insufficiency." Am J Kidney Dis **39**(5): 930-936.
- Oppert, M., C. Engel, et al. (2008). "Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study." Nephrol Dial Transplant **23**(3): 904-909.
- Ostermann, M. and R. W. Chang (2007). "Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE." Crit Care Med **35**(8): 1837-1843; quiz 1852.
- Oudemans-van Straaten, H. M., R. J. Bosman, et al. (2009). "Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration." Crit Care Med **37**(2): 545-552.

- Oudemans-van Straaten, H. M., J. P. Wester, et al. (2006). "Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based?" Intensive Care Med **32**(2): 188-202.
- Palevsky, P. M., J. H. Zhang, et al. (2008). "Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury." N Engl J Med **359**(1): 7-20.
- Palma, S. A., P. G. Metnitz, et al. (2011). "[Acute renal failure in burns - causes, consequences and avoidance strategies]." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **46**(1): 12-19.
- Palsson, R. and J. L. Niles (1999). "Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding." Kidney Int **55**(5): 1991-1997.
- Papathanassoglou, E. D., J. A. Moynihan, et al. (2000). "Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? a review and a theoretical framework." Crit Care Med **28**(2): 537-549.
- Payen, D., J. Mateo, et al. (2009). "Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial." Crit Care Med **37**(3): 803-810.
- Pinnick, R. V., T. B. Wiegmann, et al. (1983). "Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding." N Engl J Med **308**(5): 258-261.
- Prowle, J. R., A. Schneider, et al. (2011). "Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury." Crit Care **15**(2): 207.
- Ricci, Z., D. Cruz, et al. (2008). "The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review." Kidney Int **73**(5): 538-546.
- Ricci, Z., C. Ronco, et al. (2006). "Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion." Crit Care **10**(2): R67.
- Ronco, C., R. Bellomo, et al. (2000). "Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial." Lancet **356**(9223): 26-30.
- Saudan, P., M. Niederberger, et al. (2006). "Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure." Kidney Int **70**(7): 1312-1317.
- Schaden, E. and S. A. Kozek-Langenecker (2010). "Direct thrombin inhibitors: pharmacology and application in intensive care medicine." Intensive Care Med **36**(7): 1127-1137.
- Schiff, H. and S. M. Lang (2012). "Severe acute hypophosphatemia during renal replacement therapy adversely affects outcome of critically ill patients with acute kidney injury." Int Urol Nephrol.
- Schiff, H., S. M. Lang, et al. (2002). "Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure." N Engl J Med **346**(5): 305-310.
- Steinfeldt, T. and C. Rolfes (2008). "[Heparin induced thrombocytopenia and anticoagulation in renal replacement therapy]." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **43**(4): 304-310; quiz 312.
- Steinval, I., Z. Bak, et al. (2008). "Acute kidney injury is common, parallels organ dysfunction or failure, and carries appreciable mortality in patients with major burns: a prospective exploratory cohort study." Crit Care **12**(5): R124.

- Swan, S. K. and M. J. Hursting (2000). "The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction." Pharmacotherapy **20**(3): 318-329.
- Tardy-Poncet, B., B. Tardy, et al. (1999). "Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia." Chest **115**(6): 1616-1620.
- Thakar, C. V., A. Christianson, et al. (2009). "Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study." Crit Care Med **37**(9): 2552-2558.
- Tobiasen, J., J. M. Hiebert, et al. (1982). "The abbreviated burn severity index." Ann Emerg Med **11**(5): 260-262.
- Tolwani, A. J., R. C. Campbell, et al. (2001). "Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy." Kidney Int **60**(1): 370-374.
- Tolwani, A. J., R. C. Campbell, et al. (2008). "Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure." J Am Soc Nephrol **19**(6): 1233-1238.
- Tolwani, A. J., M. B. Prendergast, et al. (2006). "A Practical Citrate Anticoagulation Continuous Venovenous Hemodiafiltration Protocol for Metabolic Control and High Solute Clearance." Clinical Journal of the American Society of Nephrology **1**(1): 79-87.
- Tremblay, R., J. Ethier, et al. (2000). "Veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with acute renal failure." Burns **26**(7): 638-643.
- Uchino, S., R. Bellomo, et al. (2007). "Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury." Int J Artif Organs **30**(4): 281-292.
- Uchino, S., G. S. Doig, et al. (2004). "Diuretics and mortality in acute renal failure." Crit Care Med **32**(8): 1669-1677.
- Uchino, S., J. A. Kellum, et al. (2005). "Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study." JAMA **294**(7): 813-818.
- Ueda, N. and S. V. Shah (2000). "Tubular cell damage in acute renal failure--apoptosis, necrosis, or both." Nephrol Dial Transplant **15**(3): 318-323.
- Unger, J. K., C. Haltern, et al. (2006). "Relation of haemofilter type to venous catheter resistance is crucial for filtration performance and haemocompatibility in CVVH--an in vitro study." Nephrol Dial Transplant **21**(8): 2191-2201.
- Van Wert, R., J. O. Friedrich, et al. (2010). "High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis." Crit Care Med **38**(5): 1360-1369.
- Verma, A. K., M. Levine, et al. (2003). "Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients." Pharmacotherapy **23**(6): 745-753.
- Vincent, J. L., R. Moreno, et al. (1996). "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **22**(7): 707-710.
- Vinsonneau, C., C. Camus, et al. (2006). "Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial." Lancet **368**(9533): 379-385.
- Warkentin, T. E. and A. Greinacher (2004). "Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." Chest **126**(3 Suppl): 311S-337S.
- Ympa, Y. P., Y. Sakr, et al. (2005). "Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature." Am J Med **118**(8): 827-832.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mortalität von Patienten mit akutem Nierenversagen	8
Abbildung 2: Extrinsischer und intrinsischer Weg der Gerinnungsaktivierung	18
Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Bilder einer Polysulfon-Membran	24
Abbildung 4: Schematischer Aufbau einer regionalen Citrat-Antikoagulation	24
Abbildung 5: Dialysegerät Prisma CFM	35
Abbildung 6: Schema der CVVHDF mit regionaler Citrat-Antikoagulation	36
Abbildung 7: Flussdiagramm für die eingeschlossenen Patienten	41
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Hämofilter	49
Abbildung 9: Normwertstabilität der Konzentrationen von Natrium und Kalium	54
Abbildung 10: Normwertstabilität der Konzentrationen von Calcium	54
Abbildung 11: Verlauf der Konzentrationen von Phosphat und Magnesium	55
Abbildung 12: Normwertstabilität von pH-Wert und pCO ₂	56
Abbildung 13: Normwertstabilität von HCO ₃ ⁻ und BE	57
Abbildung 14: Verlauf von Thrombozytenzahl und TPZ	58
Abbildung 15: Verlauf von PTT und Fibrinogen	58
Abbildung 16: Verlauf der Konzentration von AT III	59
Abbildung 17: Verlauf der Konzentrationen von S-Creatinin und S-Harnstoff	60
Abbildung 18: Verlauf der Serumosmolalität	60
Abbildung 19: Verlauf für extrarenalen SOFA- score und Oxygenierungsindex	61
Abbildung 20: Verlauf der Konzentrationen von Albumin und Lactat	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: RIFLE-Klassifikation.....	10
Tabelle 2: AKIN-Klassifikation	11
Tabelle 3: Abbreviated Burn Severity Index.....	30
Tabelle 4: SOFA-score	33
Tabelle 5: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung.....	34
Tabelle 6: Dialysatlösungen.....	36
Tabelle 7: Substitutatlösungen	37
Tabelle 8: Citratdosis und Einstellungen von Blut- und Substitutfluss	37
Tabelle 9: Anpassung der Calcium-Reinfusionsrate.....	38
Tabelle 10: Zusatz von Natriumbicarbonat	38
Tabelle 11: Zusatz von Kalium	39
Tabelle 12: Patientencharakteristika (Gesamtkollektiv der Brandverletzten).....	40
Tabelle 13: Gruppenvergleich Patienten mit und ohne AKI	42
Tabelle 14: Gruppenvergleich Patienten mit und ohne AKI (angepasst)	42
Tabelle 15: Gruppenvergleich CRRT mit Heparin- und Citrat-Antikoagulation	43
Tabelle 16: Patientencharakteristika (CRRT mit regionaler Citrat-Antikoagulation)..	44
Tabelle 17: Ursachen und Begleitumstände des akuten Nierenversagens	45
Tabelle 18: Indikationen zur Initiierung der CRRT, AKIN- und RIFLE-Klassifikation	46
Tabelle 19: Charakteristika des CRRT-Verlaufes	48
Tabelle 20: CRRT-Verlaufparameter	49
Tabelle 21: Korrekturhäufigkeiten für relevante CRRT-Einstellgrößen	50
Tabelle 22: Häufigkeiten von Normwertverletzungen CRRT-relevanter Parameter..	51
Tabelle 23: Calcium-Monitoring	52
Tabelle 24: Häufigkeiten von Elektrolyt-Normwertverletzungen	53
Tabelle 25: Medianwerte der Elektrolyt-Konzentrationen	53
Tabelle 26: Medianwerte metabolischer Parameter (Blutgasanalysen).....	55
Tabelle 27: Metabolische und respiratorische Entgleisungen.....	56
Tabelle 28: Nierenfunktion bei Krankenhaus-Entlassung	63

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Armin Sablotzki danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Jochen Gille für die methodische Anleitung, die zahlreichen wertvollen Hinweise und motivierenden Anregungen sowie die stets konstruktive Kritik in jeder Phase dieser Arbeit.

Herrn Mogk danke ich für die statistische Aufarbeitung des Datenmaterials.

Außerdem danke ich Angelika, Luisa und Jacob für die Geduld und ihren schier endlosen Optimismus, mit dem jeglicher Zweifel besiegt wurde.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Torsten Parentin

Chemnitz, am 21.09.2012