

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. A.E. Goetz

## **Einfluss von Hydroxyethylstärke 130/0,4 auf die Nierenfunktion im Rahmen der retropubischen radikalen Prostatektomie**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Victoria Weißmann  
aus Halle/Saale

Hamburg 2020

**Angenommen von der 20.12.2022  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Christoph Fraune**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Zöllner**

<b>1.1. Problemstellung</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Aktuelle Anwendung von HES</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Prostatakarzinom</b>	<b>10</b>
1.3.1 Anatomie	10
1.3.2. Epidemiologie	12
1.3.3. Risikofaktoren	12
1.3.4. Symptomatik und natürlicher Krankheitsverlauf	13
1.3.5. Diagnostik	14
1.3.6. Therapie	15
1.3.7. Prognose	17
<b>1.4. Radikale Prostatektomie</b>	<b>17</b>
1.4.1. Radikale Retropubische Prostatektomie	17
1.4.2. DaVinci Prostatektomie	19
<b>1.5. Anästhesieverfahren</b>	<b>19</b>
1.5.1. Allgemeinanästhesie	20
<b>1.6. Niere und Nierenfunktion</b>	<b>21</b>
1.6.1. Anatomie	21
1.6.2. Physiologische Grundlagen	22
1.6.3. Nierenparameter	25
1.6.4. Pathophysiologie	29
<b>1.7. Volumen- und Flüssigkeitstherapie</b>	<b>32</b>
1.7.1. Kristalloide Lösungen	34
1.7.2. Kolloidale Lösungen	35
<b>1.8. Glykokalix</b>	<b>45</b>
<b>1.9. Ziele und Fragestellung</b>	<b>46</b>
<b>1.10. Hypothesen</b>	<b>46</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>47</b>
<b>2.1. Forschungsdesign</b>	<b>47</b>
<b>2.2. Patientenkollektiv</b>	<b>47</b>
2.2.1. Soziodemographische Daten und Charakteristika der Patienten	47
2.2.2. Nierenparameter	47
2.2.3. Volumentherapie und Flüssigkeitstherapie	48
2.2.4. Ein- und Ausschlusskriterien	49
2.2.5. Nierenerkrankungen	49
2.2.6. Nierentransplantation und Nephrektomie	49
<b>2.3. Datenerhebung</b>	<b>50</b>
<b>2.4. Statistische Auswertung und Analyseverfahren</b>	<b>50</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>52</b>
<b>3.1. Patientenkollektiv</b>	<b>52</b>
3.1.1. Ein- und Ausschluss von Patienten	52
3.1.2. Soziodemographische Daten und Charakteristika der Patienten	53

<b>3.2. Perioperative Daten</b>	<b>57</b>
<b>3.3. Volumensubstitution</b>	<b>60</b>
<b>3.4. Diurese</b>	<b>65</b>
<b>3.5. Klinische Chemie</b>	<b>65</b>
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>70</b>
<b>4.1. Diskussion der Methodik und des Studien-Designs</b>	<b>70</b>
<b>4.2. Diskussion des Patientenkollektivs</b>	<b>70</b>
<b>4.3. Erhebung der zu untersuchenden Parameter</b>	<b>72</b>
<b>4.4. Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>72</b>
<b>4.5. Schlussfolgerung</b>	<b>78</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>80</b>
<b>6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>82</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>85</b>
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>91</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>93</b>
<b>10. DANKSAGUNG</b>	<b>94</b>
<b>11. CURRICULUM VITAE</b>	<b>95</b>
<b>12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>96</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Problemstellung

Die Volumentherapie ist eine häufige medizinisch-therapeutische Maßnahme während einer OP und perioperativ, wie auch in der Intensivmedizin zum Beispiel zur Stabilisierung von Patienten bei Hypovolämie oder auch im Rahmen einer Hypotonie (Raghunathan et al. 2014). Jedoch stellt die Applikation einer Volumentherapie natürlich auch die Verabreichung einer Medikation dar (Raghunathan et al. 2019). Dies wird meist außer Acht gelassen, stellt aber das Thema einer weltweiten, anhaltenden Debatte dar. Bereits seit längerer Zeit wird die Wahl der Volumenersatztherapie mittels kristalloiden und kolloiden Lösungen massiv diskutiert, obwohl zwischen diesen beiden Gruppen wie auch innerhalb dieser beiden Gruppen eine enorme Heterogenität herrscht (Raghunathan et al. 2014). Dementsprechend sind diese teils schwierig zu vergleichen. Jedoch ist die Wahl der jeweiligen Volumentherapie auch maßgeblich für mögliche Folgen der Therapie bzw. kann diese unter Umständen beeinflussen. In Studien (zum Beispiel in der VISEP-Studie, CHEST oder auch 6S Studie) wurde häufiger empfohlen HES (Hydroxyethylstärke) von der Volumenersatztherapie bei gesunden und vor allem schwerkranken Patienten aufgrund eines möglichen Auftretens eines akuten Nierenversagens und höherer Mortalität unter HES auszuschließen (Martin 2013).

Die im Moment überhaupt noch verwendeten HES-Lösungen mit einem geringeren mittleren Molekulargewicht von 130.000 pro 1000 ml Lösung zeigen unter Umständen eine sichere Anwendung aber es existieren nur wenige Literaturangaben dazu, um dies zu bestätigen (Martin 2013). Vor allem der Vergleich von septischen Patienten, bei denen die Gabe von HES eher kontraindiziert ist und Patienten mit einem Volumenmangel, bei denen die Gabe eine absolute Indikation darstellt, wird in der Literatur weitgehend vernachlässigt. In vielen Studien wurde zudem nicht angegeben, um welche HES-Lösung es sich genau handelt. Somit ist es schwierig aus den verschiedenen Veröffentlichungen Schlüsse zu ziehen bzw. eine genaue Aussage zu treffen. Kolloide sind zum Beispiel auch deutlich teurer als Kristalloide (Raghunathan et al. 2014). Kristalloide werden zudem auch in Reviews eher empfohlen als Kolloide (Raghunathan et al. 2014). Im Gegensatz dazu werden jedoch Kolloide vor allem HES (im Gegensatz zu beispielsweise Albumin) zur intravasculären Volumen Optimierung im Sinne einer ziel-gerichteten Therapie genutzt (Raghunathan et al. 2014). Unter bestimmten Umständen wird die Applikation von HES sogar befürwortet (Van der

Linden, James 2013 und James et al. 2011) und auf der anderen Seite wird die Verwendung von HES wiederum strikt in allen Bereichen abgelehnt (Reinhart et al. 2012).

Dementsprechend besteht eine große Ungewissheit in der Nutzung und Sicherheit von HES und es folgte eine deutliche Beschränkung in der Anwendung. Trotz der 2013 eingeführten Beschränkungen wiesen die Ergebnisse zweier Arzneimittelanwendungsstudien zu HES-haltigen Infusionslösungen darauf hin, dass die empfohlenen Beschränkungen zur Anwendung von HES nicht vollständig eingehalten wurden (BfAM 2019). Mehrere Studien der letzten Jahre suggerieren das HES weiterhin viel in Europa genutzt wurde und auch noch wird, jedoch deutlich weniger in den Vereinigten Staaten von Amerika (Raghunathan et al. 2014, Finfer et al. 2010 und Cannesson et al., 2011). Zudem entstand eine große Kontroverse und es wurden mehrere Studien zurückgezogen, nachdem diese überprüft wurden und man von einem wissenschaftlichen Betrug ausgehen musste (Shafer, 2011).

Diese Ergebnisse ließen Zweifel an der sicheren Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen aufkommen. Daher wurde im Juli 2018 mit Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission die Einführung zusätzlicher Risikominimierungsmaßnahmen festgelegt, um das Risiko zu verringern, dass HES-haltige Infusionslösungen außerhalb der zugelassenen europäischen Produktinformation und bei Gegenanzeigen angewendet werden (BfAM 2019).

Dies alles basiert auf mehreren Reviews und Studien. Diese haben eine erhöhte akute Nierenschädigung und eine beeinträchtigte Koagulation unter der Applikation von HES Lösungen mit einer höheren molekularen Substitution (Hexastarch und Pentastarch), vor allem in septischen Patienten beobachtet (Myburgh et al 2012, Wilkes et al. 2001, Shortgen et al, 2001, Dart et al. 2010 und Brunkhorst et al. 2008). Jedoch wurden die verschiedenen HES Generationen und deren unterschiedlichen chemischen und molekularen Eigenschaften nur teilweise beachtet oder miteinander verglichen (Martin 2013). Im Besonderen der Unterschied zwischen HES 130/0,4 welches aus Mais hergestellt wird, wie es in dieser Studie untersucht wurde und HES 130/0,42 aus Kartoffelstärke, wie zum Beispiel in der Studie von Perner et al., sollten genauer betrachtet werden. Entsprechend zeigt dies erneut die Bedeutung der Unterschiede zwischen den neuen und alten HES Generationen. Dies wurde auch in anderen Studien deutlich hervorgehoben (Kozek-Langenecker 2005, Kozek-Langenecker et al. 2008 und Raghunathan et al. 2014). Außerdem ist es wichtig, auf die

Zusammensetzung des Patientenkollektives Bezug zu nehmen, besonders in Anbetracht der chirurgischen Eingriffe, Vorliegen einer Sepsis oder bei der kontrollierten Applikation bei vermutlich gesunden Patienten im elektiven, perioperativen Setting. In unserer retrospektiven Studie haben wir Patienten im elektiven Setting untersucht um einen möglichen Einfluss von HES 130/0,4 auf die Nierenfunktion im Rahmen einer retropubischen radikalen Prostatektomie darzustellen.

## 1.2. Aktuelle Anwendung von HES

Die grundsätzliche Diskussion um die Verwendung von HES basiert auf großen randomisierten klinischen Studien. Diese identifizierten ein erhöhtes Risiko von Nierenfunktionsstörungen und tödlichen Verläufen bei Patienten mit Sepsis oder kritisch-kranken Patienten, die HES-haltige Arzneimittel zur Infusion erhielten. Es wurde zum einen eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Sepsis beobachtet (Brunkhorst et al. 2008 und Perner, Haase et al. 2012). Zum anderen wurde eine mögliche Nierenschädigung bei kritisch kranken Patienten, bis hin zu einer Dialyse-Indikation beobachtet (Brunkhorst et al. 2008, Perner, Haase et al. 2012 und Myburgh, Finfer et al. 2012). Auch die amerikanische Food and Drug Administration veröffentlichten im Juni 2013 eine Sicherheits-Warnung und Empfehlung bezüglich der Nutzung von HES bzgl. einer erhöhten Mortalität und des Risikos einer möglichen Nierenschädigung vor allem bei septischen Patienten (Raghunathan et al. 2014).

Daraufhin wurde 2013 im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Bewertung von HES-haltigen Infusionslösungen, Beschränkungen der Indikation und der Dosierung eingeführt sowie neue Kontraindikationen und Warnhinweise implementiert (BfAM 2019).

2017 wurden Ergebnisse aus zwei Anwendungsstudien verfügbar, die die 2013 eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung hinsichtlich der Beschränkung der Anwendungsgebiete, Dosierung, Behandlungsdauer und Gegenanzeigen bewerten sollten (BfAM 2019). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Nichteinhaltung der zugelassenen Produktinformation zwischen 67% und 77% lag, einschließlich 20% bis 34% Nichteinhaltung der Gegenanzeigen, im speziellen:

- 9% der behandelten Patienten waren kritisch krank
- 5-8% der behandelten Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion und
- 3-4% der behandelten Patienten hatten eine Sepsis (BfAM 2019).

Aufgrund der Ergebnisse wurde eine erneute Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von HES-haltigen Infusionslösungen initiiert. Es sollten zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, um die Einhaltung der Produktinformationen in der klinischen Praxis zu verbessern und das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren, implementiert werden (BfAM 2019).

Als Ergebnis der Nutzen-Risiko-Bewertung 2017 wurden folgende Beschlüsse festgesetzt:

- Neuer Hinweis in der Produktinformation, auf dem Behältnis (Etikett) und auf der äußeren Verpackung: „Nicht bei Sepsis, Nierenfunktionsstörungen oder bei kritisch kranken Patienten anwenden.“
- Implementierung eines Programms für den kontrollierten Zugang
- Erneute Studie zur Arzneimittelanwendung zur Überprüfung der Wirksamkeit der neuen Maßnahmen (BfAM 2019).

Im August 2018 wurde eine Rote Hand Brief veröffentlicht um die neuen Beschlüsse zu postulieren.

Aktuell weisen die Zulassungsinhaber von HES-haltigen Arzneimitteln zur Infusion darauf hin, dass diese weiterhin nicht bei Patienten mit Kontraindikationen angewendet werden dürfen, insbesondere nicht bei Patienten mit Sepsis, Nierenfunktionsstörung oder kritisch kranken Patienten (BfAM 2019). Eine solche kontraindizierte Anwendung ist mit einem Risiko für schwerwiegende Gesundheitsschäden einschließlich erhöhter Mortalität verbunden (BfAM 2019). Ein neues Programm für den kontrollierten Zugang zu HES-haltigen Arzneimitteln zur Infusion wurde eingeführt (BfAM 2019).

Dies trat am 17. April 2019 in Kraft. Ab diesem Tag erfolgt die Belieferung mit HES-haltigen Infusionslösungen ausschließlich an akkreditierte Krankenhäuser, Einrichtungen und Rettungsdienste (BfAM 2019). Die Akkreditierung setzt voraus, dass alle Angehörigen der Heilberufe, die HES-haltige Infusionslösungen verordnen

oder anwenden werden, eine verpflichtende Schulung zur Anwendung von HES gemäß der zugelassenen europäischen Produktinformationen erfolgreich absolviert haben (BfAM 2019).

Diese Pflicht-Schulung für den kontrollierten Zugang wurde eingeführt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Nierenschädigungen und erhöhte Mortalität) zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erhöhen (BfAM 2019). Der Fokus der Pflicht-Schulung liegt auf dem Hintergrund und die Ergebnisse der Sicherheitsüberprüfung 2013 wie auch auf dem Hintergrund und die Ergebnisse aus 2 HES-Anwendungsstudien bezüglich der Einhaltung der neuen Beschränkungen in der klinischen Praxis (BfAM 2019). Zudem auf zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen als Ergebnis der zweiten Sicherheitsbewertung 2017/2018 und auf die Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen gemäß den zugelassenen Produktinformationen (BfAM 2019).

Folgenden Inhalte werden in der Pflicht-Schulung vermittelt:

- Indikation: HES-haltige Infusionslösungen sind zugelassen zur Behandlung einer Hypovolämie bei akutem Blutverlust, wenn Kristalloide alleine als nicht ausreichend erachtet werden (BfAM 2019, Gelbe Liste 2018 und Raghunathan et al. 2014).
- Dosis und Dauer der Anwendung: Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Die erlaubte Höchstmenge darf nicht überschritten werden. Die Anwendung sollte auf die initiale Phase der hämodynamischen Stabilisierung und auf maximal 24 h begrenzt werden. Die Behandlung sollte sich an den Ergebnissen kontinuierlicher hämodynamischer Überwachung orientieren, sodass die Infusion beendet werden kann, sobald die hämodynamischen Ziele erreicht sind (BfAM 2019, Gelbe Liste 2018 und Raghunathan et al. 2014).
- Kontraindikation: HES darf nicht bei Patienten mit Sepsis, Nierenfunktionsstörung oder Nierenersatztherapie oder bei kritisch kranken Patienten angewendet werden. (CAVE: erhöhtes Risiko für Nierenschäden und Mortalität) Bei ersten Anzeichen einer Nierenschädigung sollte der Einsatz von

HES beendet werden (BfAM 2019, Gelbe Liste 2018 und Raghunathan et al. 2014).

- Warnhinweise: Eine Volumenüberladung durch Überdosierung oder zu schnelle Infusion muss in jedem Fall vermieden werden. Ein erhöhter Bedarf einer Nierenersatztherapie wurde bis zu 90 Tage nach Anwendung von HES-Lösungen berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird für mindestens 90 Tage empfohlen (BfAM 2019, Gelbe Liste 2018 und Raghunathan et al. 2014). Die Dosierung muss sorgfältig eingestellt werden, insbesondere bei Patienten mit Lungen- und Herz-Kreislauf-Problemen bzw. -Erkrankungen. Serumelektrolyte, Flüssigkeitshaushalt und Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden (Gelbe Liste 2018).

Dies entspricht der aktuellen Empfehlung zur Verwendung von HES. Das bedeutet, das HES 130/0,4 bzw. zum Beispiel die Anwendung von Volulyte 6% einer zusätzlichen Überwachung unterliegt (Gelbe Liste 2018). Dementsprechend sind Angehörige von Gesundheitsberufen aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden (Gelbe Liste 2018). Dies ermöglicht letztlich eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung (Gelbe Liste 2018).

### 1.3. Prostatakarzinom

Alle Patienten dieser Studie erhielten aufgrund eines bei ihnen diagnostizierten Prostatakarzinoms eine radikale Prostatektomie. Diese wurde entweder offen retropubisch oder robotergestützt laparoskopisch durchgeführt. Hier sollen grundlegende theoretische Aspekte der Erkrankung und der jeweiligen Eingriffe beschrieben und erklärt werden.

#### 1.3.1 Anatomie

Die Prostata, auch als Vorsteherdrüse bekannt, ist circa 3 cm lang, 4 cm breit und 2 cm dick. Vergleichend kann man sagen, dass die gesunde Prostata so groß ist wie eine Kastanie (Schünke 2005 und Drenckhahn 2008). Physiologisch wiegt die Prostata circa 20-25 g. Im Alter kann das Gewicht der Prostata ansteigen und bei einer gutartigen Hyperplasie bis zu 300 g erlangen (Lippert 2011). Apikal befindet sich die

Basis der Prostata. Sie ist mit dem Boden der Harnblase verwachsen, und sitzt am Blasenausgang. Der Apex der Prostata sitzt der Facies inferolateralis, und somit dem Beckenboden auf. Dorsal grenzt die Prostata direkt an die Vorderwand der Ampulla recti und ist nur durch die Fascia rectoprostatica (Denonvillier-Faszie) von dieser getrennt (Drenckhahn 2008). Diese anatomische Lage erklärt auch die damit mögliche Untersuchungstechnik der Prostata von rektal, dabei ist die Prostata 4 bis 6 cm vom After entfernt tastbar. Die gesunde Vorsteherdrüse fühlt sich dabei prall-elastisch an (Lippert 2011). Anatomisch unterteilt man die Prostata in Hinter-, Vorder-, Unter- und Seitenlappen, jedoch ist eine Gliederung in Lobus dexter und sinister aus diagnostischer Sicht sinnvoller. Eine derbe bindegewebige Kapsel, die Capsula prostatica, umgibt das Organ (Lippert 2011). Das Gewebe der Prostata besteht aus circa 30-50 tubuloalveoläre Drüsen, die mit 15 bis 30 Öffnungen in die Harnröhre einmünden. Die Zonengliederung der Prostata ist klinisch sehr wichtig. Der schmale Anteil der die Harnröhre umgibt und über dem Colliculus seminalis liegt, wird periurethrale Zone (die kleinste Zone) genannt. Der Bereich vor der Harnröhre wird als fibromuskuläre anteriore Zone ohne jegliche Drüsen bezeichnet. Die Innenzone umfasst die trichterförmigen von kranial bis zum Colliculus seminalis reichende Zone (25% der Prostatamasse) die die Ductus ejaculatorii umschließt und die Außenzone bestehend aus dem Großteil der Prostata (70 %) (Schünke 2005 und Drenckhahn 2008). Klinisch bedeutend daran ist, dass das gutartige Prostata-Adenom in der Innenzone und im Gegensatz dazu das Prostata-Karzinom vor allem in der Außenzone entsteht. Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein im Sekret der Prostata enthaltenes Protein, das im Falle eines Prostata-Karzinoms im Blut stark ansteigt und somit als wichtiger Parameter in der Diagnostik verwendet wird (Schünke 2005). Arteriell wird die Prostata durch die Rami prostatici der Arterie vesicalis inferior, Arteria rectalis media, und Arteria pudenda interna versorgt. Die Rami prostatici zweigen sich außerhalb der Organkapsel in viele sehr zahlreiche kleine Äste auf (Schünke 2005). Das venöse Blut der Vorsteherdrüse wird durch den Plexus venosus vesicalis und prostaticus über die Venae vesicales in die Vena iliaca interna drainiert. Da eine anastomotische Verbindung zwischen dem Plexus venosus prostaticus und dem Plexus venosus vertebralis besteht, können im Falle eines Prostatakarzinoms Tumorzellen in die Wirbelsäule gelangen und dort Metastasen bilden. Diese können dann als Rückenschmerzen symptomatisch werden (Schünke 2005). Die Lymphe fließt entlang der venösen und arteriellen Gefäße der Blase über die viszerale

Beckenlymphknoten, welche auch die „erste Station der lymphogenen Streuung“ (Hautmann 2010) darstellen in der Fossa obturatoria in die Nodi lymphatici iliaci interni und des Weiteren über die Nodi lymphatici iliaci externi und Nodi lymphatici sacrales ab. Vegetativ wird die Prostata vornehmlich mit sympathischen Fasern aus L1 bis L2 aus dem Plexus hypogastricus superior und Plexus hypogastrici inferiores, die den Plexus prostaticus bilden, versorgt (Schünke 2005, Lippert 2011 und Drenckhahn 2008).

### 1.3.2. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom entsteht vor allem in der Außenzone der Prostata (90 Prozent der Fälle) und wächst subkapsulär. Dabei entstehen 98 Prozent aus dem Drüsenepithel (Hautmann 2010). Es stellt den häufigsten urologischen Tumor des Mannes dar und wird vornehmlich über dem 50. Lebensjahr diagnostiziert (Hautmann 2010). Bezogen auf die Gesamtrechnung aller Krebstodesfälle nimmt das Prostatakarzinom hinter Lungen-, Dickdarm- und Magenkrebs in Deutschland den vierten Platz ein (Lippert 2011). Durch die einfache rektale Zugänglichkeit lässt sich ein pathologischer Befund digital teilweise gut tasten. In Deutschland sterben pro Jahr circa 10.000-12.000 Männer am Prostatakarzinom wobei zwei Drittel davon über 75 Jahre alt sind. Das Wachstum des Prostatakarzinoms ist in den frühen Formen relativ langsam (vermutete Tumorverdopplungszeit 2-4 Jahre) (Schünke 2005, Lippert 2011 und Drenckhahn 2008).

Die Inzidenz pro 100.000 Einwohner liegt zwischen 1,3 Aufkommen in China und 95 bei Afroamerikanern. In Deutschland werden circa 50.000 Fälle pro Jahr neu entdeckt. „8 % aller Männer haben das Risiko jemals in ihrem Leben ein klinisch manifestes Prostatakarzinom diagnostiziert zu bekommen“ (Hautmann 2010). Die Prävalenz liegt weit darüber, da es eine hohe Dunkelziffer gibt (Hautmann 2010).

### 1.3.3. Risikofaktoren

#### *Genetische Faktoren*

10-15 % aller Prostatakarzinome sind genetisch bedingt. „Hat ein Verwandter ersten Grades (Bruder, Vater) oder zweiten Grades (Onkel, Großvater) ein klinisch manifestes Prostatakarzinom, so hat der Verwandte ein zwei- bis dreimal erhöhtes

Risiko auch ein Prostatakarzinom, und zwar wahrscheinlich 10 bis 20 Jahre früher, zu entwickeln“ (Hautmann 2010). Dabei sind auf dem ersten Chromosom wie auch auf dem X-Chromosom chromosomale Veränderungen zu finden (Hautmann 2010).

#### *Hormonelle Faktoren*

Das Wachstum des Prostatakarzinoms wird durch Androgene verstärkt. Daher kann eine Gabe von Androgenen oder Östrogenen dieses noch weiter steigern. Es bedarf weiterer Untersuchungen, ob Androgene auch der Auslöser des Prostatakarzinoms sind (Hautmann 2010).

#### *Umweltfaktoren*

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Inzidenz bei in den USA eingewanderten Japanern steigt. Dementsprechend kann man davon ausgehen, dass verschiedene Umweltfaktoren und Lebensumstände einen Einfluss auf das Prostatakarzinom haben. Dazu gehören Abgase, Luftverschmutzung, Essgewohnheiten (tierische Eiweiße und Fette). Dabei ist von einem kumulativen Risiko auszugehen (Hautmann 2010).

#### 1.3.4. Symptomatik und natürlicher Krankheitsverlauf

Das Prostatakarzinom breitet sich überwiegend hämatogen in das Skelettsystem aus. Osteoblastische Metastasen werden bei 85 % der Patienten gefunden, die an einem Prostatakarzinom verstorben sind (Hautmann 2010). Folglich sind Rücken- und Knochenschmerzen typische Symptome, die jedoch oft als „degenerativ“ fehlgedeutet (Hautmann 2010) werden. Am häufigsten sind Lendenwirbelkörper, Femur, Rippen, Sternum, Schädel und Humerus betroffen (Hautmann 2010). Selten ist der Befall von viszeralen Organen wie Lunge, Leber und Nebenniere. Aufgrund des Wachstums besonders in der Außenzone der Prostata führt es, im Gegensatz zum gutartigen Prostata-Adenom, zunächst nicht zu Harnabflussstörungen (Schünke 2005). Sobald das Karzinom allerdings eine bestimmte Größe einnimmt, werden die Patienten beispielsweise durch eine Blasenentleerungsstörung symptomatisch.

Das Wachstum des Prostatakarzinoms korreliert mit der Aggressivität des Tumors (Hautmann 2010). Dementsprechend haben kleinere Tumore mit einem Volumen von 0,1 bis 0,2 cm<sup>3</sup> keine Metastasierungsfähigkeit und unter 0,5 cm<sup>3</sup> treten diese meist auch klinisch nicht in Erscheinung und bedürfen aufgrund ihres langsamen

Wachstums meist auch keiner Therapie (Hautmann 2010). Im Gegensatz dazu liegen bei Tumoren mit einem Volumen über 4 cm<sup>3</sup> eine Kapselpenetration, Samenblaseninfiltration und befallene Lymphknoten vor. Bei Volumina von über 12 cm<sup>3</sup> findet man dementsprechend fast immer eine Metastasierung (Hautmann 2010).

### 1.3.5. Diagnostik

Aufgrund der anatomischen Lage wird die Prostata initial digital rektal untersucht. Dabei palpiert man einen Sulcus in der Mitte und links und rechts davon jeweils die beiden Lappen. Die physiologische Konsistenz entspricht der Handinnenfläche. Wenn sich dabei eine Seite anders anfühlt als die andere oder man wie im Falle eines Karzinoms teilweise einen derben Knoten oder Veränderungen tastet, folgt daraufhin eine Biopsie zur Abklärung. Die rektale Untersuchung wird als Vorsorgeuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr angeboten, bzw. bei Risikopatienten ist auch schon eine frühere Diagnostik empfohlen (Hautmann 2010). Als Verbesserung der Diagnostik steht heute auch die transrektale Sonographie zur Verfügung, die auch während einer Biopsie genutzt wird. Dadurch konnte man die Erkennungsrate von 0,8-1,7 % bei alleiniger rektalen Untersuchung auf 2,5 % steigern (Hautmann 2010).

Des Weiteren dient das prostataspezifische Antigen (PSA), das ausschließlich in der Prostata gebildet wird, als diagnostischer wie auch als therapeutischer Marker. PSA ist ein Glykoprotein und dient der Verflüssigung des Samens (Hautmann 2010). Beim PSA werden altersspezifische Norm- bzw. Grenzwerte definiert: „bis zum 50. Lebensjahr 2,5 ng/ml, bis zum 60. Lebensjahr 3,5 ng/ml, bis zum 70. Lebensjahr 4,5 ng/ml und bis zum 80. Lebensjahr 6,5 ng/ml“ (Hautmann 2010). Es ist beim Prostatakarzinom wie auch bei der benignen Prostatahyperplasie erhöht und kann mit dem Radio- und Enzymimmunoassay nachgewiesen werden (Hautmann 2010), wobei ein Karzinom den PSA-Wert „um den Faktor 10 mehr erhöht“ (Hautmann 2010) als eine benigne Prostatahyperplasie. „Allerdings haben 8 % der Männer über 50 eine leichte PSA-Erhöhung mit Werten zwischen 4 und 10 ng/ml, von denen jeder 4. ein behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom hat“ (Hautmann 2010). Grundsätzlich kann man aber sagen, dass die Kombination der rektalen Untersuchung mit dem PSA-Wert als diagnostischer Marker unerlässlich ist. Jedoch weisen 20 % aller entdeckten Prostatakarzinome einen normalen PSA-Wert auf (Hautmann 2010).

Für die weitere Diagnostik, bezogen auf den Befall von Lymphknoten oder Metastasen in anderen Organen, werden die Kernspintomographie wie auch die

Knochenszintigraphie eingesetzt. Außerdem ist eine Sonographie der beiden Nieren und ein intravenöses Urogramm unerlässlich, um eine mögliche Obstruktion der Ureter zu detektieren (Hautmann 2010). Letztlich wird zudem vor allem für das weitere therapeutische Prozedere eine lokale Lymphadenektomie vorgenommen um eine mögliche Streuung der Tumorzellen zu erkennen (Hautmann 2010).

### 1.3.6. Therapie

Abhängig von dem jeweiligen Stadium wird das Prostatakarzinom unterschiedlich therapiert. Hierzu folgt die grundsätzliche TNM-Klassifikation:

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Hinweis auf einen Primärtumor
- T1 Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor
  - T1a Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes
  - T1b Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes
  - T1c Tumornachweis durch Nadelbiopsie
- T2 Tastbarer Tumor, Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel
  - T2a Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens
  - T2b Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens
  - T2c Tumor befällt beide Seiten
- T3 Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus
  - T3a Tumorausbreitung über Kapsel hinaus, ohne Samenblasenbefall
  - T3b Tumorausbreitung über Kapsel hinaus & Befall der Samenblase
- T4 Tumor hat Nachbarstrukturen infiltriert oder ist unverschieblich
- Nx Keine Aussagen zu regionären Lymphknotenmetastasen möglich
- N0 Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
- N1 Metastasen in den regionären Lymphknoten
- M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar
- M1 Fernmetastasen vorhanden
  - M1a Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionär)
  - M1b Metastasen in den Knochen
  - M1c Metastasen in anderen Organen &/od. Strukturen.

Im Stadium T1a ist meist keine weitere Therapie notwendig. Aufgrund der langsamen Progredienz kann man nach 10 Jahren mit einem Wachstum von 15-20 % rechnen, daher empfiehlt man bei jüngeren Patienten (unter 60 Jahren) gelegentlich eine radikale retropubische Prostatektomie (Hautmann 2010). In diesem Stadium ist unabhängig von der angewandten Therapie die sorgfältige weiterführende Beobachtung unerlässlich. Dementsprechend sollte jährlich der PSA-Wert bestimmt werden, der bei unter 2 ng/ml liegen sollte (Hautmann 2010).

Beim lokalisierten Prostatakarzinom (Stadium T1b, T2, T3, N0, M0) ist die Therapie der Wahl die radikale Prostatektomie. Allerdings wägt man den Eingriff auch in Bezug des Alters des Patienten ab, da wie schon oben beschrieben das Prostatakarzinom ein sehr langsames Wachstum hat und Patienten im hohen Alter (> 70 Jahre) mit einer hohen Wahrscheinlichkeit an einer anderen Ursache versterben. Eine Therapiealternative in diesem Tumorstadium stellt die Strahlentherapie dar, „die entweder in Form der Hochvolt-Radiotherapie oder der Brachytherapie und Afterloading-Behandlung durchgeführt werden kann“ (Hautmann 2010).

Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom (Stadium T3, T4, N1 bis N4, M1) ist operativ keine Heilung mehr zu erlangen. Daher ist die antiandrogene Therapie hier indiziert. Da über 80 % der Tumorzellen positiv auf Hormone ansprechen, also hormonsensitiv sind, ist die Erfolgsaussicht einer Hormontherapie entsprechend groß mit einer Remission über 2-4 Jahre und circa 10 % der Patienten überleben bis zu 10 Jahren (Hautmann 2010). Es gibt verschiedene Formen der antiandrogenen Therapie. Zum einen kann man eine bilaterale subkapsuläre oder radikale Orchiektomie durchführen. Zum anderen erhalten Patienten LH-RH-Agonisten (Gn-RH) oder –Antagonisten. Eine weitere andere Möglichkeit stellt die Gabe von steroidal und nichtsteroidal Antiandrogenen, wie Cyproteronacetat und Flutamid dar (Hautmann 2010).

Zusätzliche Möglichkeiten der Therapie sind zum Beispiel eine zytostatische Chemotherapie in Kombination mit einer palliativen Schmerztherapie und Bestrahlung. Jedoch werden diese in dieser Arbeit nicht weiter erläutert, sondern sollen nur erwähnt werden.

### 1.3.7. Prognose

Durch die radikale Prostatektomie werden 90 % der pT2-Tumor Fälle geheilt (Hautmann 2010). Des Weiteren hat die radikale Prostatektomie die wenigsten nichtchirurgischen Nebenwirkungen. Zum Beispiel führen alle Formen der antiandrogenen Therapie zu Hitzewallungen und unter einer Therapie mit Flutamid wird zwar die Potenz erhalten allerdings treten teilweise Diarrhoen auf (Hautmann 2010). Außerdem sind Gynäkomastie und Brustschmerzen unter der antiandrogenen Therapie zu beobachten (Hautmann 2010).

## 1.4. Radikale Prostatektomie

Bei der radikalen Prostatektomie werden die Prostata und die Samenblasen entfernt. Man unterscheidet 3 technisch unterschiedliche Verfahren: offen, laparoskopisch und laparoskopisch-robotergestützt (da Vinci) (Hakenberg 2010).

### 1.4.1. Radikale Retropubische Prostatektomie

Die radikale retropubische Prostatektomie ist weltweit das Standardverfahren zur Resektion des Prostatakarzinoms (Hakenberg 2010).

„Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata mit den Samenblasen und der darüber liegenden Denonvillierschen Faszie entfernt. Alternativ zum retropubischen Zugangsweg kann auch perineal sowie konventionell laparoskopisch operiert werden“ (Hautmann 2010).

#### *Verfahren*

Während der radikalen retropubischen Prostatektomie wird der Patient in der Steinschnittlagerung mit gespreizten Beinen auf dem Rücken gelagert. Gleichzeitig ist eine pelvine Lymphadenektomie möglich (Hakenberg 2010).

#### *Präoperativ*

Präoperativ erfolgt in erster Linie ein Staging und somit die Einschätzung des Grades der Erkrankung, anhand möglicher Metastasierung, etc. Des Weiteren wird eine Bildgebung angestrebt meist anhand eines CTs oder MRTs. Vorab erfolgt natürlich die körperliche Untersuchung wie auch die Anamnese, Laboruntersuchungen, zum Beispiel der Gerinnungswerte, des Hb-Wertes, oder auch der Tumormarker.

### *Risiken und Komplikationen der Operation aus urologischer Perspektive*

Die Hauptkomplikation bzw. das Hauptrisiko stellen die erektile Dysfunktion, die Harninkontinenz und eine Strikturen der Urethra dar. Grundsätzlich ist ein nervenerhaltender Eingriff möglich, jedoch ist dies von der Lage des Karzinoms abhängig. „Eine mögliche Harninkontinenz kann durch den Erhalt des Sphincters externus vermieden werden“ (Hautmann 2010). Es kommt nur in 5 % der Fälle zur Inkontinenz. Eine Urethrastrikturen liegt in 5 % der Fälle vor (Hautmann 2010).

### *Nachsorge*

Bei der Nachsorge ist vor allem der PSA-Wert ein unabdingbarer Verlaufsmarker. Als sicherer und spezifischer Tumormarker kann er nach der radikalen Prostatektomie durch Residualtumoren oder durch eine Metastasierung bedingt sein (Hautmann 2010). „Ist der PSA-Wert nach 5 Jahren noch unterhalb der Nachweisgrenze ( $<0,1$  mg/ml) ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Heilung auszugehen“ (Hautmann 2010). Aufgrund der Halbwertszeit des PSA ist allerdings erst nach 2 Monaten eine erneute PSA-Bestimmung sinnvoll.

Für die Patienten, ist nach dem Eingriff ein frühes Kontinenztraining bzw. Beckenbodentraining mittels Physiotherapie wichtig. Nach einer nervenerhaltenden retropubischen radikalen Prostatektomie ist eine frühe sexuelle Rehabilitation mit einer medikamentösen Therapie mit zum Beispiel PDE-5-Hemmer (Phosphodiesterase-V-Hemmer) indiziert, vor allem bei jungen noch sexuell aktiven Patienten (Hakenberg 2010). In diesem Falle ist es sinnvoll, den Patienten die Medikation als Dauertherapie wie auch als Bedarfsmedikation zu verschreiben (Hakenberg 2010). PDE-5-Hemmer verhindern den Abbau von Guanosinmonophosphat durch die Phosphodiesterase V, wodurch eine Vasodilatation z.B. in den Gefäßen der Schwellkörper des Penis herbeigeführt und somit eine Erektion erleichtert wird. Außerdem ist eine Bestimmung des Harnflusses und von Restharn empfohlen, um eine mögliche Strikturen der Urethra zu erkennen (Hakenberg 2010). Gegebenenfalls zieht man bei einer überaktiven Blase eine medikamentöse Therapie für den Patienten in Betracht (Hakenberg 2010).

## 1.4.2. DaVinci Prostatektomie

### *Verfahren*

Dies stellt ein laparoskopisches Verfahren dar, das mit robotergestützten Instrumentenarmen durchgeführt wird. Dabei arbeitet der Operateur extern an einer Computerkonsole und steuert die robotergeführten intrakorporalen Instrumente (Hakenberg 2010).

Dieses Verfahren ermöglicht anhand einer Vergrößerung über den Bildschirm eine bessere Sicht auf das Operationsfeld. Außerdem ist die Beweglichkeit der Instrumente höher und die Instrumentenführung präziser und feiner als bei einer normalen laparoskopischen Prostatektomie. Dadurch versucht man einen geringeren intraoperativen Blutverlust zu erlangen, was auch in dieser Arbeit bewiesen werden konnte. Im Gegensatz dazu stehen allerdings die enormen Kosten der Anschaffung (1,5 Millionen Euro) und Erhaltung der Geräte (circa 150.000 Euro pro Jahr) (Hakenberg 2010).

### *Risiken und Komplikationen*

Die Komplikationsraten unterscheiden sich im da Vinci Verfahren nicht wesentlich zur offenen radikalen und laparoskopischen Prostatektomie (Hakenberg 2010). Die robotergestützte Operation sollte jedoch in einem Zentrum erfolgen.

### *Nachsorge*

Die Nachsorge unterscheidet sich nicht zu der des offenen und konventionellen laparoskopischen Verfahrens.

## 1.5. Anästhesieverfahren

In dem Patientenkollektiv wurden zwei verschiedene Anästhesieverfahren verwendet. Die Patienten, die eine offene retropubische radikale Prostatektomie erhalten haben, bekamen eine total intravenöse Anästhesie in Kombination mit einer Spinalanästhesie. Aus dieser Patientengruppe haben vereinzelte Patienten zum Beispiel aufgrund von Vorerkrankungen der Wirbelsäule auch nur die total intravenöse Anästhesie erhalten. Die Patienten, die anhand des robotergestützten Da-Vinci-Verfahrens operiert worden, erhielten eine balancierte Anästhesie. Zum besseren Verständnis sollen die verschiedenen Anästhesieverfahren hier kurz erläutert werden.

### 1.5.1. Allgemeinanästhesie

#### *Total intravenöse Anästhesie*

Die Total intravenöse Anästhesie (TIVA) ist ein Anästhesieverfahren anhand dessen gänzlich auf inhalative Anästhetika verzichtet wird. Alle Medikamente werden intravenös verabreicht und der Patient erhält ein Luft-/Sauerstoffgemisch über den Tubus, um die Beatmung aufrecht zu halten. Man fängt mit der Gabe eines Bolus des jeweiligen Medikaments an und lässt diese Medikamente dann per infusionem weiterlaufen, bis ein konstanter Plasmaspiegel erreicht ist und aufrechterhalten bleibt. Dabei richtet man sich meist nach bestimmten Dosierungsregimen (Schulte am Esch 2011). Außerdem ermöglicht dies die Gabe von weiteren Einzeldosierungen, falls dies notwendig sein sollte, und dies lässt es auch zu, dass man die Narkosetiefe beliebig variieren und gegebenenfalls anpassen kann (Schulte am Esch 2011). Dementsprechend nutzt man Medikamente, die eine relativ kurze Halbwertszeit haben. Eine TIVA empfiehlt sich für Eingriffe mit relativ konstanter „chirurgischer Stimulation“ (Schulte am Esch 2011). Ein besonderer Vorteil ist das schnelle Erwachen des Patienten, sobald der jeweilige Eingriff beendet ist (Schulte am Esch 2011).

#### *Balancierte Anästhesie*

„Unter der balancierten Anästhesie wird die Kombination von Einzelsubstanzen verstanden, die die Kriterien Amnesie/Hypnose, Analgesie, Blockade autonomer Reflexe und Muskelrelaxation erfüllen“ (Schulte am Esch 2011). Dabei erfolgt die Narkoseeinleitung mit einem kurz wirksamen intravenösen Hypnotikum kombiniert mit einem Opioid und einem Muskelrelaxans (Schulte am Esch 2011). Danach erfolgt die sofortige Intubation. Um die Narkose aufrecht zu erhalten, wird dem Patienten fortwährend ein inhalatives Anästhetikum mit einem Luft-/Sauerstoffgemisch verabreicht und intermittierend erhält der Patient Opiode (Schulte am Esch 2011). Des Weiteren wird die Muskelrelaxation durch, falls notwendig, Bolusgaben aufrechterhalten. „Die balancierte Anästhesie gestattet einen gegenüber Mononarkosen differenzierten Einsatz von Einzelsubstanzen, um die gewünschten Effekte einer Narkose dem intraoperativen Verlauf anzupassen“ (Schulte am Esch 2011). Außerdem verringert der gezielte Einsatz der Medikamente unerwünschte

Nebenwirkungen wie zum Beispiel „Herz-Kreislauf-Depression, zentrale Atemdepression oder Relaxanzienüberhang“ (Schulte am Esch 2011).

### *Spinalanästhesie*

Die Spinalanästhesie ist eine Form der Regionalanästhesie und gehört zu den zentralen Leitungsanästhesien, wie auch die Periduralanästhesie. Dabei wird ein Lokalanästhetikum in den Subarachnoidalraum eingebracht und bewirkt so eine Anästhesie der unteren Körperhälfte. Sie wird zum Beispiel bei Operationen in der Leistengegend, im Bereich des Perineums, des Unterbauches oder auch bei Patienten mit respiratorischen Vorerkrankungen angewendet (Schulte am Esch 2011). „Durch die Spinalnadel kann alternativ zum einmaligen Einbringen des Lokalanästhetikums auch ein Kunststoffkatheter in den Subarachnoidalraum eingeführt werden, über den bei längeren Eingriffen repetitive Gaben von Lokalanästhetika erfolgen können“ (Schulte am Esch 2011).

Bei allen drei beschriebenen Formen der Anästhesie müssen die Patienten kontinuierlich anhand eines ausgedehnten Monitorings überwacht werden. Dazu zählen die Überwachung des Kreislaufes (EKG, Sauerstoffsättigung und Blutdruck), des Bewusstseins und der Atmung.

## 1.6. Niere und Nierenfunktion

Das Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, dass die Nierenfunktion unter der Gabe von Hydroxyethylstärke 130/0,4 nicht eingeschränkt ist oder wird. Um ein besseres Verständnis zu erhalten, wird hier die Niere (griechisch: Ren oder Nephros) und deren Physiologie wie auch Pathophysiologie näher beschrieben.

### 1.6.1. Anatomie

Die Nieren sind paarig angelegte Organe, liegen im retroperitonealen Bauchraum dicht unter dem Diaphragma und sind von einer Kapsel (Capsula fibrosa) überzogen. Die Niere eines Erwachsenen hat ein Gewicht von circa 120-300 g und ist circa 10-12 cm lang, 5-6 cm breit und 4 cm dick (Drenckhahn 2008). Zusammen mit den Nebennieren, die oben medial der Niere anliegen, liegen die Nieren in einem Fettgewebslager (Capsula adiposa). Über dieses Fettgewebslager spannt sich die Gerota-Faszie

(Fascia renalis) über Nieren und Nebennieren. Die Niere ist bohnenförmig und kann in einen oberen und unteren Pol, wie auch in eine Vorder- und Rückseite eingeteilt werden. Medial ziehen die Gefäße und der Harnleiter zur Niere hin bzw. von der Niere weg. Diesen Bereich nennt man Hilum renale (Drenckhahn 2008). Die Niere setzt sich aus Nierenrinde (Cortex renalis) und Nierenmark (Medulla renalis) zusammen und wird in 12-14 Lobi renales aufgeteilt. Jeder Lobus setzt sich dann wiederum aus einem Markabschnitt, Pyramide (Pyramis renalis) und um diesen herum einen Rindenabschnitt (Columna renalis) zusammen. Die Pyramiden verlaufen dann zur Nierenpapille (Papilla renalis), die sich mit circa 8 weiteren Papillen zusammenlagern und in das Nierenbecken hineinragen (Drenckhahn 2008). Die kleinste Einheit der Niere ist das Nephron. Dieses besteht aus dem den Primärharn bildenden Nierenkörperchen (Corpusculum renis) mit dem Glomerulus, einer vielfach gewundenen Gefäßschlinge mit Gefäß- und Harnpol (Schünke 2005) und der Bowman- Kapsel, und dem Nierentubulus, der sich in einen proximalen, intermediären und distalen Abschnitt gliedert. Der am Nierenkörperchen sitzende Gefäßpol, mit spezialisierten Zellen zur Regulation des Blutdruckes (Schünke 2005) wird vom Vas afferens, Arteriola glomerularis afferens erreicht und hier fließt das Blut in den Glomerulus hinein, fließt durch die kapillären Schlingen und verlässt es dann wieder über das Vas efferens, Arteriola glomerularis efferens (Schünke 2005). Von circa 11 Nephronen vereinigen sich die Tubuli zu den Sammelrohren, die dann an den Papillen in das Nierenbecken münden (Drenckhahn 2008). Die Nieren werden arteriell von der A. renalis dextra und sinistra und venös von den Venae renales versorgt, die sich jeweils aus kleineren Gefäßen bilden bzw. sich weiter in kleinere Gefäße aufteilen. Die lymphatischen Abflusswege werden von den Nodi lymphoidei lumbales, Nodi lymphoidei aortici laterales (links) und Nodi lymphoidei postcavales (rechts) gebildet. Die Innervation erfolgt ausschließlich sympathisch durch postganglionäre Fasern aus dem Ganglion aortorenale, die den Plexus renalis bilden (Drenckhahn 2008).

### 1.6.2. Physiologische Grundlagen

Die Niere hat verschiedene komplexe Funktionen, von denen hier einige genauer beschrieben werden, die für diese Studie wichtig sind und andere, die wiederum nur benannt werden sollen. Grundlegend ist die Niere für die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten (Harnstoff, Kalium, etc.) und von körperfremden Stoffen verantwortlich. Die Niere ermöglicht ein Konstant-Halten (Homöostase) der

Körperflüssigkeiten in Bezug auf das Volumen, der Osmolarität, den pH-Wert und die Ionenkonzentrationen. Sie besitzt außerdem eine endokrine Funktion in Bezug auf das Renin-Angiotensin-System, Vitamin D<sub>3</sub> und Erythropoetin.

Zum Verständnis der vorliegenden Arbeit ist zu erläutern, dass im Glomerulus das Blutplasma gefiltert und im Nierentubulus und Sammelrohr der Großteil des Filtrats selektiv rückresorbiert wird bzw. ausscheidungspflichtige Substanzen hier hinzugefügt werden.

Die Glomeruli sind die funktionellen Verbindungssysteme zwischen dem Blutgefäß- und dem Harnkanalsystem und bestehen aus circa 30 miteinander anastomosierenden Kapillarschlingen. Der Glomerulus enthält drei Zelltypen:

- (a) Gefensterte Endothelzellen, die die Kapillaren innenseitig auskleiden und den Durchtritt von Erythrozyten verhindern.
- (b) Podozyten mit langen Fortsätzen, die außen auf den Kapillaren als Deckzellen aufsitzen.
- (c) Die als mechanische Stütze dienenden Mesangiumzellen, im Inneren des Glomerulus (Behrends 2009).

Durch einen dreilagigen Filter, bestehend aus Endothelzellen, Basalmembran und Podozyten, wird in den Glomeruli aus dem Blutplasma der Primärharn abgefiltert und über die Bowman-Kapsel in das Tubulussystem weitergeleitet. Der Radius der Poren des Filters beträgt circa 1,5-4,5 nm. Dementsprechend können Moleküle (zum Beispiel Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Wasser, Zucker, Aminosäuren, Peptide und Elektrolyte mit einer Masse bis zu 5 kD problemlos filtriert werden (Behrends 2009).

Neben dieser mechanischen Barriere existiert noch eine Beschränkung bezogen auf die Nettoladung der Moleküle, da die Podozyten mit einer negativ geladenen Glykokalix überzogen sind, die die Moleküldurchlässigkeit durch die Filtrationslücken abhängig von der Ladung der Stoffe beeinflusst (Behrends 2009). Das heißt negativ geladene Moleküle, zum Beispiel Plasmaproteine, gelangen schwerer durch den Filter bzw. durch die Podozytenfortsätze als positiv geladene. Physiologisch werden beim Erwachsenen pro Minute 125 ml Plasma-Ultrafiltrat als Primärharn erzeugt. Dies ist gleichzeitig die sogenannte glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Sie ergibt sich aus dem Produkt aus dem Filtrationskoeffizienten (KF) der Nieren und dem effektiven Filtrationsdruck ( $p_{\text{eff}}$ ).

Der effektive Filtrationsdruck ergibt sich dabei aus der Differenz der onkotischen Drücke zwischen dem Kapillarrinneren und der Bowman-Kapsel und beträgt im Normalfall 5 mmHg. Der onkotische Druck des Plasmas wird im Wesentlichen von Albumin bestimmt und ist relativ konstant. In den Kapillaren ist der hydrostatische Druck aufgrund des Blutdruckes variabler (Behrends 2009). Darüber hinaus wird die GFR auch von der Anzahl der funktionierenden Glomeruli beeinflusst. Somit ist eine reduzierte GFR auch ein Hinweis auf eine mögliche Verminderung der funktionierenden Glomeruli (Behrends 2009). Da der Serumkreatininspiegel mit der GFR korreliert, nutzt man im klinischen Alltag die Bestimmung der Serumkreatinin-Konzentration. Allerdings steigt diese erst an, wenn die GFR > 50 % reduziert ist (Behrends 2009). „Trotzdem ist das Serumkreatinin der empfindlichste Routineparameter für eine eingeschränkte glomeruläre Filtration“ (Dörner 2006). Um die GFR konstant zu halten, gibt es verschiedene Mechanismen. Dazu gehören die myogene Autoregulation, das tubuloglomeruläre Feedback und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Nachdem der Primärharn von den Glomeruli gebildet wurde, gelangt dieser in das Tubulussystem, indem für den Körper wichtige Stoffe (Kalium, Chlorid, etc.) rückresorbiert und harnpflichtige Stoffe dem Harn zugegeben werden. Täglich werden dabei circa 180 l glomerulär filtriert aber nur 1,5 l (absolute Harnausscheidung) werden letztlich auch ausgeschieden (Behrends 2009). Das Tubulussystem besteht aus dem proximalen Tubulus mit dem gewundenen (Pars Convoluta) und dem geraden Teil (Pars recta), der Tubulusschleife (Henle-Schleife), der distale Tubulus und der Verbindungstubulus als Endstück des Nephrons und Verbindung zum Sammelrohrsystem (Behrends 2009). „Dieses Harnkanalsystem durchzieht je zweimal die Nierenrinde und das Nierenmark. Die Anordnung der Henle-Schleife im Nierenmark und der Verlauf der Vasa recta ermöglichen den Harn- bzw. Blutfluss nach dem sogenannten Gegenstromprinzip. Dabei können die auszutauschenden Substanzen (Wasserstoff, Kalium, Natrium, etc.) vom absteigenden zum aufsteigenden Schenkel transportiert werden. Und somit herrscht über die gesamte Länge ein Diffusionsgradient“ (Behrends 2009). Im proximalen Tubulus werden Elektrolyte, Wasser, Zucker, Aminosäuren und Oligopeptide, Harnstoff und Urat resorbiert. Protonen, Ammoniak und Harnsäure werden sezerniert. Außerdem findet hier Glukoneogenese statt. Im dünnen absteigenden Teil der Henle-Schleife wird Wasser und im aufsteigenden Teil Natrium und Chlorid resorbiert. Im dicken

aufsteigenden Teil der Henle-Schleife erfolgt die Resorption von Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Chlorid. Natrium, Calcium, Magnesium, Chlorid und Wasser werden dann auch im distalen Tubulus rückresorbiert. Und im Verbindungstubulus und im Sammelrohr erfolgt die Resorption von Natrium, Chlorid, Wasser und Harnstoff. Hier werden ebenfalls Protonen und Bicarbonat sezerniert und resorbiert. Dies dient auch dem Säure-Basen-Haushalt. Zusätzlich wird Kalium sezerniert (Behrends 2009). Im proximalen Tubulus werden organische und anorganische Anionen resorbiert und organische Anionen sezerniert. Für das Verständnis der Eliminierung von Medikamenten ist es wichtig zu wissen, dass im proximalen Tubulus Kationen, biogene Amine und Medikamente sezerniert werden, was, wenn ein Transportmaximum der Transportsysteme erreicht ist, zur Behinderung der Ausscheidung körpereigener harnpflichtiger Substanzen oder auch von Medikamenten führen kann (Behrends 2009).

Wie bereits erwähnt, besitzt die Niere auch eine endokrine Funktion. Dabei wird von den Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates Renin sezerniert, welches im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System als Protease wirkt und Angiotensinogen in Angiotensin I umwandelt (Behrends 2009). Von speziellen Fibroblasten der Niere, die zwischen den proximalen Tubuli in der Nierenrinde liegen, wird das Hormon Erythropoetin (EPO) gebildet (Behrends 2009). EPO spielt bei der Erythropoese eine wichtige Rolle und wird beim Erwachsenen in der Leber, im Gehirn und zu 90 % in der Niere gebildet (Behrends 2009). Bezogen auf den Kalziumstoffwechsel verfügt die Niere über eine wichtige Funktion, da im proximalen Tubulus die inaktive Vorstufe des 25-OH-Cholecalciferol mittels der 1 $\alpha$ -Hydroxylase zum aktiven 1,25-Dihydrocholecalciferol hydroxyliert wird. Außerdem besitzt die Niere die Fähigkeit, aus Arachidonsäure Prostaglandine zu bilden (Behrends 2009).

### 1.6.3. Nierenparameter

Um die Funktion der Niere bestimmen zu können, kann man entweder die im Anschluss aufgeführten Parameter im Plasma, im Serum oder deren Konzentration im Sammelurin über 24 Stunden bestimmen. Die Methode über 24 h ist weitaus aussagekräftiger, da die Konzentration verschiedener Parameter aufgrund von Nahrungsaufnahme, Tageszeit oder Medikamentenaufnahme über den Tag hinweg schwankt. Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist der Urinstatus. Dafür wird meist der Spontanurin und Mittelstrahlurin am Morgen verwendet und dieser wird anhand

von Teststreifen, makroskopisch wie auch zusätzlich mikroskopisch untersucht (Dörner 2006). Um genaue Aussagen über die Nierenfunktion treffen zu können, ist es nötig, die Clearance zu bestimmen. Die einzelnen Parameter sollen hier näher beschrieben werden.

### *Kreatinin*

Kreatinin wird im Suchtest zur Überprüfung der Nierenfunktion, als Verlaufsmarker bei Nierenerkrankungen und als Kontrollparameter der Nierenfunktion bei der Gabe nephrotoxischer Medikamente bestimmt (Dörner 2006). Die Referenzwerte für Kreatinin liegen für einen erwachsenen Mann im Serum bei 74-110 Mikromol/l bzw. bei 0,84-1,25 mg/dl und im Urin zwischen 77-217 Mikromol/kg KG x Tag (bzw. 8,7-24,6 mg/kg KG x Tag) (Dörner 2006). Da Kreatinin ein Endprodukt des Stoffwechsels ist, wird es ständig ins Blut abgegeben. Im Glomerulus wird es frei filtriert und passiert das Tubulussystem im Wesentlichen unverändert (Behrends 2009). Dementsprechend ist Kreatinin anhand der Bestimmung der Kreatinin-Clearance auch ein Parameter, um die GFR zu beurteilen. Wenn man von einer konstanten Kreatininfreisetzung ausgeht, würde eine reduzierte renale Clearance wiederum eine erhöhte Plasmakreatininkonzentration als Folge mit sich bringen. Demzufolge ist eine erhöhte Plasmakreatininkonzentration ein mögliches Anzeichen für eine Reduktion der GFR (Behrends 2009). Jedoch führt auch körperliche Betätigung und damit ein gesteigerter Energieverbrauch in der Muskulatur zu einem kurzzeitigen Anstieg im Plasma und kann die Werte damit beeinflussen (Behrends 2009). Einen Anstieg von Kreatinin kann man dementsprechend beim akuten Nierenversagen, bei der chronischen Niereninsuffizienz, bei prärenal Niereninsuffizienz und bei postrenalen Harnwegsobstruktionen beobachten (Dörner 2006). Ein erniedrigter Kreatininspiegel ist bezogen auf die Nierenfunktion unerheblich.

### *Harnstoff*

Auch Harnstoff wird im Wesentlichen zur Diagnostik und zur Verlaufskontrolle einer Niereninsuffizienz und beim akuten Nierenversagen zur Kontrolle der Proteinzufuhr bestimmt (Dörner 2006). Die Normwerte des Harnstoffes liegen beim Erwachsenen zwischen 12 und 48 mg/dl bzw. zwischen 2,0 und 8,0 mmol/l (Dörner 2006). Harnstoff wird glomerulär frei filtriert und zu 50 % im proximalen Tubulus durch Diffusion wieder reabsorbiert. Je weniger Wasser ausgeschieden wird, desto höher ist die

Harnstoffkonzentration im Tubulus und somit auch die passive Rückdiffusion. Der Harnstofftransport erfolgt auch über spezifische Transportsysteme in den Membranen der Zellen des papillären Sammelrohrs, und somit gelangt Harnstoff aus dem Sammelrohr in das Interstitium der Papille (Behrends 2009).

Im Falle eines akuten Nierenversagens steigt Harnstoff schneller an als Kreatinin (Dörner 2006). Allerdings ist Kreatinin ein besserer Marker der Nierenfunktion, da die Harnstoffkonzentration nicht nur von der GFR, sondern auch von der Proteinzufuhr und vom Proteinstoffwechsel abhängig ist (Dörner 2006).

### *Kalium*

Physiologisch liegt der Kaliumwert im Serum beim Erwachsenen bei 3,5-5,1 mmol/l, im Plasma bei 3,4-4,5 mmol/l und im Urin bei 25-124 mmol/Tag, was allerdings auch von der Nahrung abhängt (Dörner 2006). Kalium ist ein wichtiger Marker für die akute und chronische Niereninsuffizienz. Während der polyurischen Phase des akuten Nierenversagens besteht meist eine Hypokaliämie und bei chronischer Niereninsuffizienz eher eine Hyperkaliämie (Dörner 2006). Aber auch im Falle eines Schocks, bei Herz-Kreislauf-Insuffizienz, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und bei der Nebennieren-Insuffizienz ist die Bestimmung von Kalium indiziert (Dörner 2006). Normalerweise werden circa 10 % des filtrierte Kaliums am Ende mit dem Urin ausgeschieden (Behrends 2009). Die Niere eliminiert 90 % des Kaliumüberschusses aus dem Körper und kann die renale Ausscheidung von im Mittel 65 mmol/Tag auf 500 mmol/Tag steigern (Behrends 2009). Aufgrund dessen kann eine Niereninsuffizienz auch zu einer Hyperkaliämie führen.

### *Natrium*

„Natrium ist das quantitativ wichtigste (osmotisch wirksame) Kation des Extrazellulärraumes“ (Behrends 2009). Es bestimmt somit die Osmolarität des Extrazellulärraumes und reguliert dementsprechend den Wasseranteil zwischen dem intra- und extrazellulären Kompartiment (Dörner 2006). Das glomerulär filtrierte Natrium wird zu über 99 % wieder aktiv und passiv rückresorbiert. Die Bestimmung des Natriums ist bei Störungen des Wasserhaushaltes, bei Herz- und Niereninsuffizienz, bei zentralen oder renalen Diabetes insipidus und bei renalen Natriumverlusten und Natriumretention indiziert. Der Normwert bei Erwachsenen liegt

zwischen 135 mmol/l und 145 mmol/l im Plasma bzw. im Serum und zwischen 40 mmol/Tag und 220 mmol/Tag im Urin. Im Urin ist der Natriumgehalt allerdings sehr von der Nahrung abhängig (Dörner 2006). Im Verlauf einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz kann es zu einer Hyponatriämie kommen. Allerdings ist auch eine Hypernatriämie bei chronischen Nierenerkrankungen zu beobachten (Dörner 2006).

### *Kalzium*

Der Kalzium-Stoffwechsel wird hauptsächlich durch drei Stoffe beeinflusst: Parathormon, 1,25-Dihydroxycholecalciferol und Calcitonin (Dörner 2006). Beim Erwachsenen liegen die Normwerte im Serum zwischen 2,2 und 2,6 mmol/l (Gesamtcalcium) und im Urin zwischen 2,5 und 7,5 mmol/Tag bei einer mittleren Kalziumzufuhr von 20 mmol/Tag (Dörner 2006). Normalerweise werden letztlich weniger als 5 % des filtrierten Kalziums mit dem Urin ausgeschieden (Behrends 2009). Da der Großteil der Patienten in der Studie während der Prostatektomie oder später im Aufwachraum ein Schleifendiuretikum, zum Beispiel Furosemid erhalten haben, ist es wichtig zu erläutern, dass dieses den Natrium-Kalium-2-Chlorid-Carrier in der Henle-Schleife hemmt. Dies führt dann zu einem Anstieg der fraktionellen Kalziumausscheidung (Behrends 2009). Im Falle einer chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer renal bedingten Hypocalciämie. Wiederum kommt es nach einer Niereninsuffizienz oft zum sekundären Hyperparathyreoidismus und somit zu einer Hypercalciämie (Dörner 2006).

### *Chlorid*

Chlorid wird zu über 99 % aktiv und passiv rückresorbiert und steht in engem Zusammenhang mit der Natrium-Resorption (Behrends 2009).

Chlorid wird vor allem im Falle von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes bestimmt. Die Referenzwerte des Chlorids liegen beim Erwachsenen im Plasma bzw. im Serum bei 97-108 mmol/l und im Urin zwischen 110 und 250 mmol/Tag. Auch beim Chlorid hängt der Normwert im Urin von der Nahrung ab (Dörner 2006). Chlorid ist häufig unter Gabe von Chlorid-selektiven Diuretika (z.B. Furosemid) erniedrigt.

#### 1.6.4. Pathophysiologie

Um diese Studie besser zu verstehen, sollen hier das akute Nierenversagen wie auch das chronische Nierenversagen kurz erklärt werden. Wiederum werden nur die Ursachen und die Symptomatik beschrieben. Die Erklärung von Therapieform, Prognose oder mögliche Komplikationen würden den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

##### *Akutes Nierenversagen*

Das akute Nierenversagen setzt, wie der Name schon sagt, akut ein und bringt eine rasche Abnahme der Nierenfunktion mit sich, die mehrere Tage bestehen und reversibel sein kann (Herold 2011). Als Symptome kann man das Versiegen der Harnsekretion mit Oligo- ( $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ ) bzw. Anurie ( $< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ ) und einen Anstieg des Serumkreatinins über 50 % des Ausgangswertes beobachten (Herold 2011).

30 % des akuten Nierenversagens erscheinen nur mit einem Anstieg des Serumkreatinins. Das akute Nierenversagen wird ätiologisch in prärenal (60 %), intrarenal (35 %) und postrenal (5 %) unterteilt. Beim prärenalen akuten Nierenversagen, bedingt eine verminderte Perfusion den Funktionsverlust, aufgrund von zunehmenden Blutverlust, Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Mitteldrucks, Kreislaufstillstand, systemische Vasodilatation z.B. durch eine Sepsis, Zytokin-vermittelte renale Vasokonstriktion oder renale Vasokonstriktion beim hepatorenalen Syndrom (Herold 2011). Im Gegensatz dazu findet beim intrarenalen akuten Nierenversagen die Schädigung aufgrund einer Vasokonstriktion statt, die durch die Niere selbst per Autoregulation hervorgerufen wird. Dies geschieht beispielsweise durch eine verminderte Natriumrückresorption verursacht durch eine Obstruktion der Tubuli durch sich ablösende Epithelien der Basalmembran aufgrund von Tubulusnekrosen (Herold 2011). Diese Tubulusnekrosen können ischämisch, toxisch, septisch oder durch das hepatorenale Syndrom herbeigeführt worden sein. Andere Ursachen sind z.B. makrovaskuläre Erkrankungen wie Vaskulitis, Atheroembolien und Thrombembolien, mikrovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. HUS oder IgA-Nephritis oder akute interstitielle Nephritis (Herold 2011). Wiederum kann das intrarenale akute Nierenversagen auch durch Medikamente und Toxine verursacht werden. Beim postrenalen akuten Nierenversagen handelt es sich ursächlich im Wesentlichen um angeborene Missbildungen im Bereich der Nieren und harnableitenden Strukturen, Neoplasien, gynäkologische Erkrankungen, etc.

Man kann das akute Nierenversagen in folgende Schweregrade einteilen:

Rifle Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h für 6 h
Injury	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h für 12 h
Failure	> 3-facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin > 4mg/dl mit einem akuten Anstieg ≥ 0,5 mg/dl	<0,3 ml/kg/h für 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für 12 h

*Tabelle 1: Einteilung der RIFLE Stadien anhand der Werte für Serum-Kreatinin und anhand der Urin-Ausscheidung.*

Man kann dabei 3 Phasen beschreiben. Die Initialphase ist asymptomatisch oder durch das eigentliche Grundleiden geprägt. Danach folgt die Phase des manifesten Nierenversagens, die durch eine progrediente Minderung der GFR charakteristisch ist. Letztlich schließt sich die diuretische oder polyurische Phase an. Diagnostisch werden beim Verdacht auf ein akutes Nierenversagen oder auch zur weiterführenden Kontrolle unter Anderem Urinstatus und Urinsediment erhoben und es erfolgt die Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium und Kalzium wie auch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance (Herold 2011). Der wichtigste Pathomechanismus eines akuten Nierenversagens stellt die ischämische Nierenschädigung dar. Dementsprechend ist es also wichtig, eine Hypoperfusion der Niere zum Beispiel durch intravasale Volumenreduktion zu verhindern (Azevedo et al. 2013 und Dart et al. 2010). Auch ein erhöhter onkotischer Druck kann zum akuten Nierenversagen führen. Daher könnten also alle hyperonkotischen Kolloide nierenschädigend sein (Strunden, Heckel, et al. 2011). Allerdings scheint dies bei isoonkotischen 6 % HES 130/0,4 nicht vorzuliegen (Strunden, Heckel, et al. 2011), worauf in der Diskussion (Kapitel 4) näher eingegangen wird.

Ein akutes Nierenversagen ist eine häufige und schwere Komplikation bei schwer erkrankten Patienten, und manche Studien zeigen eine Mortalitätsrate bis zu 50 % (Dart et al. 2010). Das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach operativen

Eingriffen führt grundsätzlich zu längeren Krankenhausaufenthalten und damit auch zu mehr Kosten und sollte demzufolge vermieden werden (Azevedo et al. 2013).

### *Chronische Niereninsuffizienz*

„Die chronische Niereninsuffizienz ist die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren (...) und führt über Jahre hinweg progredient zur terminalen Niereninsuffizienz“ (Herold 2011). Als Ursachen können die diabetische Nephropathie, primäre und sekundäre Glomerulonephritiden, chronische tubulo-interstitielle Erkrankungen, vaskuläre Nephropathien und polyzystische Nierenerkrankungen benannt werden. Im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zum Versagen der exkretorischen Nierenfunktion, zu Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, zur verminderten endokrinen Funktion und zu toxischen Organschäden durch die retinierten harnpflichtigen Substanzen (Herold 2011). Klinisch kann man verschiedene Symptome beobachten. Im frühen Stadium leiden die Patienten unter einer vermehrten Ausscheidung von hellem Urin, erhöhtem Blutdruck, Ödemen in den unteren Extremitäten und Schmerzen im Nierenlager. Im weiteren Verlauf kommen Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Appetitverlust, Hautjucken und Muskelzuckungen dazu. Und im Endstadium führt die chronische Niereninsuffizienz zu Erbrechen, Luftnot, Rückgang der Urinmenge, urämischen Enzephalopathie und zu vermehrter Blutungsneigung. Beim Patienten kann man zudem Blässe der Haut, Café-au-lait-Kolorit der Haut, urämischen Fötter, Parästhesien, Lungenstauung und renale Osteopathie beobachten (Herold 2011). Außerdem steigen die Retentionswerte an, die Kreatinin-Clearance sinkt, es kommt zur renalen Anämie, zur Hyperkaliämie, zur metabolischen Azidose, etc. (Herold 2011)

Auch hier kann man verschiedene Stadien einteilen:

Stadium	GFR	Nierenerkrankung	Maßnahmen
1	≥ 90	mit normaler GFR	Diagnosesicherung, Progressionshemmung
2	89-60	mit milder Funktionseinschränkung	Progressionshemmung
3	59-30	mit mittelgradiger Insuffizienz	Diagnosesicherung, Behandlung sekundärer Komplikationen
4	29-15	mit hochgradiger Insuffizienz	Vorbereitung zur Nierenersatztherapie
5	< 15	terminales Nierenversagen	Aufnahme einer Nierenersatztherapie

*Tabelle 2: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (Am J Kidney Dis, 2002); GFR in (ml x min<sup>-1</sup> x [1,73 m<sup>2</sup>]<sup>-1</sup>).*

## 1.7. Volumen- und Flüssigkeitstherapie

Intraoperativ muss man den Flüssigkeitsbedarf des Patienten substituieren. Dabei setzt sich der Flüssigkeitsbedarf aus folgenden Komponenten zusammen: Basisbedarf, Defizit ausgleich bezogen auf die perioperative Karenzzeit und Ausgleich operativ bedingter Flüssigkeitsverluste (Schulte am Esch 2011). Der Basisbedarf entspricht beim Erwachsenen 20-30 ml/kg KG pro Tag (Schulte am Esch 2011). Bezogen auf den durch die Operation bedingten Flüssigkeitsverlust muss der Ausgleich auf das jeweilige Defizit individuell angepasst werden. Man kann jedoch sagen, dass der Bedarf bei kleinen Eingriffen 2 ml/kg KG/ h, bei mittleren Eingriffen 4 ml/kg KG/h und bei größeren Eingriffen ab 6 ml/kg KG/ h beträgt (Schulte am Esch 2011). Wichtig ist, dabei auch zu wissen, dass sich ein intraoperativ entstehendes Flüssigkeitsdefizit bis zu 72 h postoperativ auswirken kann (Strunden, Heckel, et al. 2011). Die Basistherapie erfolgt bei normalen Flüssigkeitsdefiziten meist mit Vollelektrolytlösungen.

Jedoch würde eine Vollelektrolytlösung im Falle von Blutungen wie zum Beispiel während einer Operation alleine nicht ausreichen. Ein gesunder Erwachsener kann einen Verlust von 10-15 % des Blutvolumens tolerieren. Aber auch dann würde es schon zu einer Kompensation des Verlustes durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit einer daraufhin folgenden Vasokonstriktion und einen Anstieg der Herzfrequenz und infolge zu einem sinkenden Kapillardruck kommen, was dann einen

Abstrom von Flüssigkeit aus dem Interstitium in den Intravasalraum bedingt (Adams 2007). Außerdem würde das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mit einer Retention von Natrium und Wasser wie auch die Erythropoese auf den Verlust reagieren (Schulte am Esch 2011). Allerdings kann der Körper nur bis zu einem bestimmten Volumen eine mögliche Kompensation aufrechterhalten. Im Falle eines bestehenden Blutverlustes kommt es irgendwann zur Hypovoliämie und demzufolge zur Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und eine weiterführende Kompensation ist nicht mehr möglich. Dieser Blutverlust muss demzufolge ersetzt werden. Wie schon oben beschrieben kann ein geringer Volumenverlust entweder toleriert werden, oder es reicht auch schon eine Gabe von kristalloiden Lösungen, also einer Vollelektrolytlösung, um den Verlust des interstitiellen Raumes auszugleichen. Bei größeren Volumenverlusten (zwischen 15 und 30 % des Volumens) muss allerdings schon der Verlust im intravasalen Raum ausgeglichen werden (Schulte am Esch 2011). Wenn man in solch einer Situation nur kristalloide Lösungen als Volumenersatz verabreichen würde, wären mehr als das Vierfache der Menge des Verlustes nötig, weil die kristalloiden Lösungen relativ schnell in den interstitiellen Raum übertreten und nicht im intravasalen Raum bleiben. Kristalline Lösungen verhalten sich also bezogen auf den intravasalen und interstitiellen Raum wie ein Verhältnis 1:4 (Karow 2012). Aufgrund dessen ist hier die Kombination mit einer kolloidalen Lösung notwendig (Schulte am Esch 2011), da diese große Moleküle enthalten, die die Gefäßmembran nicht oder nur verzögert passieren und der dadurch entstandene kolloidosmotische Druck das Wasser im intravasalen Raum belässt (Karow 2012). Wiederum sind ab einem Verlust von 40 % Erythrozytenkonzentrate notwendig und ab über 70 % muss man aufgrund von Gerinnungsstörungen mit der Substitution von Gerinnungsfaktoren beginnen.

Bezogen auf einen Erwachsenen geht man dabei von einem intravasalen Blutvolumen von 70 ml/kg KG (7,5 % des Körpergewichts) aus. Das intravasale Volumen wird durch den onkotischen bzw. kolloidosmotischen Druck der Plasmaproteine (vor allem Albumin) in den Gefäßen gehalten (Schulte am Esch 2011). „Die Druckdifferenz zwischen Intravasalraum (25 mmHg) und Interstitium (5 mmHg) verhindert bei normaler Kapillarpermeabilität und Zellmembranfunktion einen weitgehenden Abstrom intravasaler Flüssigkeit in den interstitiellen Raum“ (Schulte am Esch 2011). Sobald sich jedoch die Gefäßwände verändern, und zum Beispiel wie in einem Fall der Sepsis

eine höhere Permeabilität zeigen, kann auch bei einem normalen kolloidosmotischen Druck Flüssigkeit in das Interstitium übertreten.

Grundsätzlich muss aber in jedem Fall der Flüssigkeits- und Volumentherapie eine Hyper- und Hypovolämie vermieden werden, da dies letztlich zu einer verringerten Perfusion des Gewebes und möglicherweise zu einem Organversagen führen kann (Strunden, Heckel, et al. 2011). Zum Beispiel können zu hohe Gaben von Flüssigkeiten oder auch eine Hypoproteinämie zu einer Schädigung der Glykokalix führen, was dann zu einer transendothelialen Permeabilität und einer Bildung von Ödemen im umliegenden Gewebe führt, sobald das lymphatische System den Überfluss an Flüssigkeit nicht mehr abtransportieren kann (Strunden, Heckel, et al. 2011). Der Grundansatz der Volumentherapie sollte also eine Sicherung der Normovolämie im Sinne der kontrollierten Hämodilution durch rasche Zufuhr von Volumenersatzmitteln sein, um eine Steigerung vom Herzzeitvolumen und der Gewebepfusion und eine ausreichende Oxygenierung der Gewebe zu ermöglichen (Adams 2007). Um die verschiedenen Möglichkeiten der Substitution besser zu verstehen, werden diese hier genauer beschrieben.

### 1.7.1. Kristalloide Lösungen

Kristalline Lösungen sind Elektrolytlösungen bzw. sogenannte Salzlösungen, das heißt, sie enthalten gelöste Elektrolyte, also beispielsweise Natriumchlorid oder auch Glukose. Man kann die verschiedenen Lösungen nach ihrer Osmolarität in isoton, hyperton und hypoton bzw. nach ihrem Elektrolytgehalt in Voll-, Zweidrittel-, Halb- und Ein Drittel-Elektrolytlösung einteilen (Schulte am Esch 2011). Man setzt sie peri-, intra- und postoperativ ein und wie oben beschrieben, gleichen sie den Verlust des interstitiellen Raumes aus, da sie aufgrund von fehlenden Makromolekülen, schnell vom intravasalen Raum dorthin abwandern. Bei großen Mengen würde „der kolloidosmotische Druck im intravasalen Raum schnell sinken, was dementsprechend eine Verschiebung der Flüssigkeit vom intravasalen in den interstitiellen Raum“ (Schulte am Esch 2011) herbeiführen würde. Bei zu hohen Gaben von kristallinen Lösungen kann als Nebenwirkung eine metabolische Azidose auftreten. Aufgrund dessen sollte die Zusammensetzung der genutzten Infusionen ähnlich zu den physiologischen Bedingungen in den Gefäßen sein (Strunden, Heckel, et al. 2011). Um dies zu vermeiden, verwendet man zum Beispiel balancierte kristalloide Lösungen. Jedoch wird dies nur bei hohen Mengen kristalloider Lösungen nötig (Strunden,

Heckel, et al. 2011). Im Falle einer akuten Hypovolämie sollten keine Kristalloide angewendet werden. Zu möglichen Komplikationen nach einer Verabreichung von kristallinen Lösungen zählen, ARDS, die Bildung eines Hirnödems oder die Bildung eines abdominellen Kompartmentsyndroms bei Trauma-Patienten (Strunden, Heckel, et al. 2011).

### *Isotone Lösungen*

Zu den isotonen Elektrolytlösungen gehören auch die Voll-, Zweidrittel-, Halb-, Drittel- und kaliumfreie Elektrolytlösungen. Die Vollelektrolytlösung, zum Beispiel die Ringer-Lösung ähnelt in ihrer Zusammensetzung dem Plasma und enthält Natrium, Calcium, Kalium, teils Magnesium und einen hohen Anteil an Chlorid (Karow 2012). Daher muss man bei der Gabe von großen Volumina auf eine mögliche Hyperchlorämie und Azidose achten (Karow 2012).

### *Hypotone Lösungen*

0,45 %ige Kochsalzlösungen oder 5%ige Glukoselösungen sind hypotone Lösungen. Sie werden zum Beispiel zur Therapie von der hypertonen Dehydratation genutzt. Hypotone Lösungen verlagern sich sehr schnell in den intrazellulären und interstitiellen Raum und haben somit keinen intravasalen Effekt. Daher besteht hier auch die Gefahr eines Zellödems und bei 5%-iger Glukose besteht die Gefahr eines Hirn-Ödems, da die Glukose schnell verstoffwechselt wird (Karow 2012).

### *Hypertone Lösungen*

Hypertone Kochsalzlösungen kommen bei Hyponatriämien zum Einsatz. In Kombination mit hyperonkotischen Lösungen werden diese auch als Volumenersatz genutzt. Und hypertone Glukoselösungen werden zur parenteralen Ernährung oder auch im Fall einer Hypoglykämie verabreicht (Karow 2012).

## 1.7.2. Kolloidale Lösungen

Kolloidale Lösungen sind onkotisch aktiv, das bedeutet, dass sie die onkotische Druckdifferenz zwischen dem intrazellulären und extrazellulären Raum aufrechterhalten können (Schulte am Esch 2011). Daher ermöglichen sie einen

Volumenersatz des intravasalen Raumes (Schulte am Esch 2011). Liegt der onkotische Druck wiederum über dem des Plasmas, würde freie Flüssigkeit aus dem extravasalen Raum in den intravasalen fließen, was man sich bei Plasmaexpandern zu Nutze macht (Karow 2012). Man unterscheidet bei den kolloidalen Lösungen zwischen natürlichen bzw. körpereigenen Kolloiden und künstlichen Kolloiden. Allerdings geht auch ein Teil der kolloidalen Lösungen verloren. Rehm et al. zeigte, dass wenn man Kolloide als Bolus verabreicht, 2/3 sofort aus dem intravasalen Raum fließen (Strunden, Heckel, et al. 2011). Eine Therapie mit kolloidalen Lösungen ist kostenintensiver als die Therapie allein mit Kristalloiden (Perel, Roberts, 2012).

#### *Natürliche bzw. körpereigene Kolloide*

Hier ist in erster Linie Humanalbumin zu nennen. Humanalbumin findet seine Anwendung vor allem bei Verbrennungspatienten oder Patienten mit großen sezernierenden Wundflächen, die zu einem hohen Albuminverlust führen. Allerdings wird es, obwohl es gut verträglich ist und selten zu allergischen Reaktionen führt, erst eingesetzt, wenn die mögliche Dosis der künstlichen Kolloide erreicht ist (Schulte am Esch 2011). Auch gefrorenes Frischplasma zählt zu den natürlichen Kolloiden und wird bei Gerinnungsstörungen eingesetzt.

#### *Künstliche Kolloide*

Zu den künstlichen Kolloiden zählen Präparate aus Stärke (Hydroxyethylstärke), Gelatine und Dextran. Künstliche Kolloide werden oft fälschlich als „Blutersatz“ oder „Plasmaersatz“ bezeichnet, obwohl sie weder Sauerstoff transportieren können noch Gerinnungsfaktoren enthalten. Ein positives Charakteristikum ist, dass eine Übertragung von Infektionskrankheiten praktisch ausgeschlossen ist (Adams 2007). Zudem sind Kolloide in modernen Krankenhäusern schnell verfügbar, relativ billig und sehr gut lagerungsfähig (Adams 2007).

Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf Hydroxyethylstärke liegt, werden die anderen Beiden nur kurz beschrieben.

Die wichtigsten Eigenschaften der künstlichen Kolloide ist deren „Wasserbindungsvermögen, abhängig von Molekülmasse und Kolloidkonzentration, eine geringe transkapilläre Permeabilität, damit die Schranken der Kapillaren und Glomerulimembranen nicht frei passiert werden können und eine ausreichende Verweildauer im Plasma“ (Schulte am Esch 2011). Auch letztere ist abhängig von der

Molekülmasse und ermöglicht eine Stabilisierung des Kreislaufes. Da die Gabe von künstlichen Kolloiden letztlich zu einer Verdünnung des Blutes (Hämodilution) führt, muss man auf Störungen der Gerinnung achten. Außerdem können die Blutzellen von einem dünnen Film des Kolloids überzogen sein (Coating), was auch dazu führen kann, dass die Gerinnung herabgesetzt wird (Karow 2012).

### *Hydroxyethylstärke (HES)*

HES wird aus Waschmais- oder Kartoffelstärke hergestellt und besteht aus Amylopektin, einem Makromolekül aus Glucose Einheiten, das dem menschlichen Glykogen ähnelt. Im Detail besteht es aus hydroxyethylierten und alpha-1,4-glykosidisch verbundenen Glukosemolekülen. Durch die Hydroxyethylierung am C2- oder C6-Atom der Glucosemoleküle wird eine schnelle Spaltung durch die im Blut enthaltene Amylase verhindert und dementsprechend auch eine zu schnelle renale Elimination (Schulte am Esch 2011 und Karow 2012). Wobei die Substituenten am C2-Atom langsamer abgespalten werden als die vom C6-Atom (je höher das C2/C6-Verhältnis, desto länger die HWZ) (Karow 2012). Die Hydroxyethylgruppen erhöhen zudem auch die Wasserbindungskapazität. Wie bereits erwähnt, erfolgt der Abbau von HES durch Amylase, wobei sich der Serumamylasespiegel auf das 2- bis 3-fache als Reaktion auf den HES-Abbau erhöhen kann (Schulte am Esch 2011).

Es gibt verschiedene Generationen von HES, die sich in ihrer Molekülmasse (MW) und den Hydroxyethylierungsgrad (Substitutionsgrad, DS) unterscheiden, wobei auch die molekulare Einbaustelle der Substitution und die Verteilung des Molekulargewichts beachtet werden muss (Van der Linden, James 2013). Die verschiedenen Generationen haben sich im Laufe der Zeit entwickelt und wurden zunehmend verbessert und wurden an die klinischen Ansprüche angepasst. Aufgrund der unterschiedlichen Generationen finden sich vermutlich auch die unterschiedlichen Beschreibungen in der Literatur zu HES in Anbetracht der unterschiedlichen Effektivität und Sicherheit in der Anwendung (Van der Linden, James 2013). Zum Beispiel hat die 6%ige Lösung einen kolloidosmotischen Druck von 30 mmHg, wobei die Volumenexpansion 5 % der von Albumin entspricht (Schulte am Esch 2011).

Die Infusion von 500 ml eines ähnlichen Produkts, das HES 130/0,4 (6%) in 0,9% Natriumchloridlösung enthält, über 30 Minuten bewirkt bei Probanden einen plateauartigen nichtexpansiven Volumenanstieg von ca. 100% des infundierten Volumens, der für ungefähr 4 bis 6 Stunden anhält (Gelbe Liste 2018). Bei

isovolämischem Austausch von Blut mit HES 130/0,4 in isotonischer Natriumchloridlösung wird das Blutvolumen zumindest für 6 Stunden aufrechterhalten (Gelbe Liste 2018).

HES wird teils längerfristig im retikuloendothelialen System innerer Organe gespeichert und ist auch nach Jahren noch nachweisbar (Adams 2007).

Als Nebenwirkung tritt gelegentlich ein schwerer Juckreiz auf, der resistent zu Glukokortikoiden, Antihistaminika, Acteaminophen und neuroleptischen Medikamenten ist (Westphal 2009). Vor allem längerfristige hochdosierte Gaben von HES soll Pruritus verursachen. Der Juckreiz kann unter Umständen erst Wochen nach der letzten Infusion auftreten und über Monate anhalten (Gelbe Liste 2018 und Westphal 2009).

Es kann dabei in verschiedenen Geweben gefunden werden: Leber, Haut und kutane Nerven, vor allem bei Gaben über 300g innerhalb weniger Tage (Westphal 2009). Jedoch zeigten Studien, dass niedermolekulares HES weitaus weniger akkumuliert (Strunden, Heckel, et al. 2011). Zu diesen neuen Tetrastarch Lösungen gehören HES 130/0,4 aus Maisstärke und HES 130/0,42 aus Kartoffelstärke. Beide haben eine ähnliche molekulare Substitution, sind aber nicht bioäquivalent (Westphal 2009). HES 130/0,4 besteht aus stark verzweigten Amylopektin und HES 130/0,42 aus einem heterogenen Gemisch aus 75 % Amylopektin und 25 % linearen Amylose Ketten (Westphal 2009). Der Grad der Verzweigung ist daher viel geringer in HES 130/0,42 (Westphal 2009). Das C2/C6-Verhältnis liegt in HES 130/0,4 bei 9:1 und bei HES 130/0,42 bei 6:1 (Westphal 2009). HES 130/0,42 hat daher eine höhere intrinsische Viskosität (Westphal 2009). Auch Westphal et al. hat einen signifikanten Unterschied zwischen beiden bezogen auf die Clearance gefunden mit einer höheren Area „under the Curve“ der Plasmakonzentration für HES 130/0,4 (Westphal 2009).

Wie oben schon beschrieben, kann es unter der Therapie mit HES außerdem zum Abfall der Gerinnungsfaktoren VIII und von Willebrand kommen. Dies wird auch schon bei der Verabreichung von HES unter der maximalen Dosis beobachtet (Westphal 2009). Jedoch haben die neueren Generationen nur noch einen minimalen Effekt auf die Gerinnung (Westphal 2009). Es wird jedoch empfohlen HES sofort abzusetzen, sobald Anzeichen einer möglichen Koagulopathie auftreten (Raghunathan et al. 2014). Selten kommt es zu allergischen Reaktionen (Schulte am Esch 2011). Unter HES, vor allem bei schwer abbaubaren HES-Lösungen (HES 450/0,7 und HES 200/0,62), wird

eine potentielle Nephrotoxizität diskutiert, vermutlich aufgrund erhöhter Urinviskosität. Daher stellen Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen Kontraindikationen dar (Karow 2012, Gelbe Liste 2018 und BfAM 2019). Die erhöhte Urin-Hyperviskosität soll dabei durch die Infusion von hyperonkotischen Lösungen in Patienten mit Flüssigkeitsdefizit (zum Beispiel durch Dehydrierung oder intraoperativ) entstehen. Die glomeruläre Filtration von diesen hyperonkotischen Molekülen führt dementsprechend dann zu hyperviskösen Urin und resultiert in einer Stase bzw. in einer Stauung oder Obstruktion des tubulären Flusses, was dann zu einer Schädigung der Zellen durch Ischämie führt (Strunden, Heckel, et al. 2011 und Dart et al. 2010). Eine weitere Hypothese dazu ist, dass bei einem hyperonkotischen Nierenversagen die GFR sekundär durch eine Reduktion der Filtrationsrate reduziert wird (Dart et al. 2010).

Nach intravenöser Verabreichung werden kleinere Moleküle unterhalb der Nierenschwelle von 60.000-70.000 Dalton unmittelbar über den Urin ausgeschieden, während größere Moleküle durch alpha-Amylase im Plasma gespalten werden, bevor die Abbauprodukte über die Nieren ausgeschieden werden (Gelbe Liste 2018). Das mittlere Molekulargewicht von HES liegt zwischen 70.000 und 450.000 Dalton und je höher das Molekulargewicht desto höher die HWZ und das Risiko der Blutungsneigung und so geringer die rasche Ausscheidung (Karow 2012). Auch der Substitutionsgrad beeinflusst die HWZ. Dieser beträgt 0,4, 0,5 oder 0,7, das heißt pro 10 Moleküle Glucose sind 4, 5 oder 7 Moleküle durch Hydroxyethylgruppen substituiert und je mehr, desto länger die HWZ (Karow 2012). Das mittlere in vivo Molekulargewicht von zum Beispiel HES 130/0,4 im Plasma beträgt kurz nach der Infusion 70.000 – 80.000 Dalton und verbleibt während der gesamten Wirkdauer oberhalb der Nierenschwelle (Gelbe Liste 2018).

Der Volumeneffekt von HES hängt von der Konzentration ab. 6%ige HES Lösung hat einen kolloidosmotischen Druck von 30 mmHg, 10%ige Lösung 50-70 mmHg (Karow 2012). Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5,9 l. 30 Minuten nach Infusionsende liegen die Plasmaspiegel von HES 130/0,4 (6%) noch bei 75% der Maximalkonzentration (Gelbe Liste 2018). Dieser fällt nach 6 Stunden auf 14% der Maximalkonzentration ab (Gelbe Liste 2018). Nach einer Einmaldosis von 500 ml HES ist im Plasma nach 24 Stunden annähernd der Ausgangswert erreicht (Gelbe Liste 2018). Auch nach einer 10tägigen Verabreichung von 500 ml/Tag einer 10%igen Lösung, die HES 130/0,4 enthält, an gesunden Probanden trat keine signifikante Plasmaakkumulation auf (Gelbe Liste 2018).

Nach wiederholter Verabreichung von 0,7 g/kg KG/Tag von HES 130/0,4 über 18 Tage wurden im Tierversuch an Ratten 52 Tage nach der letzten Gabe eine Gewebespeicherung von 0,6% der insgesamt verabreichten Substanzmenge beobachtet (Gelbe Liste 2018). Es wurde zudem aufgeführt, dass in einer weiteren Studie acht stabilen dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Einzeldosis von 250 ml (15 g) HES 130/0,4 (6%) verabreicht wurde (Gelbe Liste 2018). 3,6 g (24%) der HES-Dosis wurden innerhalb einer 2stündigen Dialysebehandlung (bei 500 ml Dialysatfluss pro Minute und HD Highflux FX 50, Fresenius Medical Care Deutschland als Dialysator) eliminiert (Gelbe Liste 2018). Nach 24 Stunden betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration von HES 0,7 mg/ml (Gelbe Liste 2018). Nach 96 Stunden betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration von HES 0,25 ml/ml (Gelbe Liste 2018). Die Anwendung von HES 130/0,4 (6%) ist bei dialysepflichtigen Patienten wie bereits erwähnt jedoch kontraindiziert.

Die Dosisbegrenzung liegt zwischen 1,2 und 3,0 g/kg/d (Karow 2012). Zum Beispiel wird im Falle von Volulyte 6% die maximale Tagesdosis mit 30 ml/kg KG angegeben (Gelbe Liste 2018). Die niedrigste toxische Dosis der in Volulyte 6% enthaltenen HES liegt über 9 g/kg KG/Tag und liegt somit mindestens um den Faktor 5 über der maximalen therapeutischen Dosis (Gelbe Liste 2018). Ein Erwachsener (80kg) kann circa 4000 ml Volumen (HES 130/0,4) pro Tag erhalten (Strunden, Bornscheuer 2012). Bei der intravenösen Infusion von 9 g der in Volulyte 6% enthaltenen HES/kg KG/Tag bei Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 3 Monaten zeigten sich keine Anzeichen einer Toxizität, die über die toxischen Effekte aufgrund der unphysiologischen Belastung der Niere und Leber, der Aufnahme und des Metabolismus von HES im retikuloendothelialen System, Leberparenchym und anderen Geweben, während der Behandlungsperiode hinausgehen (Gelbe Liste 2018).

Tagesdosis und Infusionsgeschwindigkeit richten sich nach dem Blutverlust des Patienten der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung einer ausreichenden Hämodynamik sowie nach dem Grad der Hämodilution (Verdünnungseffekt) (Gelbe Liste 2018). Bei der initialen Verabreichung sollten die ersten 10 - 20 ml langsam und unter sorgfältiger Überwachung des Patienten infundiert werden, damit eine mögliche anaphylaktische Reaktion so früh wie möglich erkannt werden kann (Gelbe Liste 2018).

Unter HES kommt es selten zu anaphylaktischen Reaktionen (0,06%) (Karow 2012). Und unter HES 130/0,4-0,42 kommt es kaum zu Blutungskomplikationen (Karow 2012). Die Infusion von Tetrastarch kann dazu beitragen, dass sich die Perfusionsparameter im Fall einer systemischen Entzündung verbessern bzw. normalisieren und im Gegensatz zu Pentastarch und Salzlösungen erhält es den pulmonalen Gasaustausch besser (Heckel, Winkelmann et al. 2012). Der positive Einfluss auf den Gasaustausch wird von Heckel et al. dadurch erklärt, dass die Anwendung von Tetrastarch bei gleichem Hämatokrit zu weniger Blutviskosität führt und demzufolge der Erythrozytenfluss durch die Kapillaren besser funktioniert und eine Aggregation (Brückenbildung) der Erythrozyten verhindert wird (Heckel, Winkelmann et al. 2012). Außerdem findet man auch einen positiven Einfluss auf die Mikrozirkulation vor allem im Vergleich zur Anwendung von Pentastarch und Salzlösungen (Heckel, Winkelmann et al. 2012). Ähnliche positive Ergebnisse konnten auch in der Studie von Strunden et al. gefunden werden (Strunden, Bornscheuer 2012). Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die geringere Brückenbildung der Erythrozyten von Tetrastarch ist, dass Tetrastarch eine zu kleine molekulare Größe besitzt und außerdem die physiologische Brückenbildung von anderen Molekülen wie zum Beispiel Fibrinogen oder Globulinen behindert (Heckel, Winkelmann et al. 2012 und Strunden, Bornscheuer 2012).

Bezogen auf die Immunologie hat HES außerdem auch einen weiteren positiven Einfluss. Zum Beispiel kann Tetrastarch die Ausschüttung von Neutrophilen hemmen, was wiederum auch zu einer reduzierten Verstopfung der Kapillaren durch Leukozyten führt und somit zusätzlich deren Perfusion verbessert (Heckel, Winkelmann et al. 2012) und synthetische Kolloide hemmen die Infiltration von Neutrophilen in der Lunge (Strunden, Bornscheuer 2012). Zudem zeigten Strunden et al., dass die Anwendung von HES in septischen Ratten die Entzündungsantwort milderte und die Ausschüttung von TNF-alpha, Interleukinen wie auch den oxidativen Stress reduzierte (Strunden, Heckel, et al. 2011).

In balancierten Lösungen erhöht HES die Expression von aktivierten Plättchen GP IIb/IIIa, was zu einer verbesserten Hämostase führt (Strunden, Heckel, et al. 2011). Der Volumeneffekt und die Verweildauer von HES werden nur von Albumin oder einigen Dextran-Produkten übertroffen (Dart et al. 2010).

Neben dem Volumeneffekt verbessert HES zudem die Fließeigenschaften des Blutes sowie auch die Mikrozirkulation und erhöht damit die Sauerstoffversorgung im Gewebe (Adams 2007).

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung einer handelsüblichen HES 130/0,4 Lösung. Als Beispiel wurde hier Volulyte 6% Infusionslösung von Fresenius Kabi verwendet (Gelbe Liste 2018).

1000 ml Infusionslösung enthalten:

HES 130/0,4 60,00 g (hergestellt aus Wachsmaisstärke)

- Molekulare Substitution: 0,38 – 0,45
- Mittleres Molekulargewicht: 130.000 Dalton
- Natriumacetat-Trihydrat 4,63 g
- Natriumchlorid 6,02 g
- Kaliumchlorid 0,30 g
- Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0,30 g

Elektrolyte:

Na<sup>+</sup> 137,0 mmol/l

K<sup>+</sup> 4,0 mmol/l

Mg<sup>2+</sup> 1,5 mmol/l

Cl<sup>-</sup> 110,0 mmol/l

CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> 34,0 mmol/l

Theoretische Osmolarität 286,5 mosm/l

Titrationssacidität < 2,5 mmol NaOH/l

pH-Wert 5,7 - 6,5.

Aktuell werden folgende Kontraindikationen bzgl. der HES Anwendung angegeben (Gelbe Liste 2018 und BfAM 2019):

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe bzw. Bestandteile
- Sepsis
- Verbrennungen
- Nierenfunktionsstörungen oder Nierenersatztherapie
- Intrakranielle oder zerebrale Blutung
- Kritisch kranke Patienten
- Hyperhydratation
- Lungenödem
- Dehydratation
- Schwere Elektrolytentgleisungen
- Schwere Hyperkaliämie (bei kaliumhaltiger HES Lösung)
- Schwere Hybernatriämie oder schwere Hyperchlorämie
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Schwere Gerinnungsstörungen
- Organtransplantierte Patienten

### *Gelatine*

Gelatine wird aus bovinem Kollagenmaterial hergestellt und ist das älteste künstliche Kolloid (Schulte am Esch 2011). Es wird nicht wie HES in Organen gespeichert und wird durch eine gesteigerte Diurese schnell renal ausgeschieden. Der Nachteil von Gelatinepräparaten besteht in der kurzen intravasalen Verweildauer von circa 1-2 Stunden aufgrund der geringen Molekülmasse von 30-35 kD und der geringen Konzentration (3-5,5 %) (Schulte am Esch 2011 und Strunden, Heckel, et al. 2011). Außerdem treten relativ häufig allergische Reaktionen durch Histaminfreisetzung auf. Unter Gelatinelösungen sind keine Effekte auf die Gerinnung und auch keine Nephrotoxizität bekannt, es weist aber nur einen begrenzten Volumeneffekt auf (Karow 2012). Allerdings zeigten Mahmood et al. eine höhere Harnstoffserumkonzentration und Kreatininkonzentration als möglichen Hinweis auf einen höheren tubulären

Schaden bei Patienten, die 4% Gelatine erhalten haben im Vergleich zu Patienten, denen HES verabreicht wurde (Strunden, Heckel, et al. 2011). Gelatine kann primär zur Therapie des moderaten Volumenmangels und sekundär bei schwerem Volumenmangel angewendet werden, wenn die Dosislimitierung von HES erreicht ist (Adams 2007). Gelatine-Lösungen führen außerdem zu einer Steigerung der Diurese (Adams 2007). Bei extremer Hämodilution ist Gelatine dem Dextran und HES in Bezug auf das Transportvermögen von Kohlenstoffdioxid und damit den Einfluss auf eine mögliche Azidose und die Reduzierung des peripheren Widerstandes überlegen (Adams 2007).

### *Dextran*

Dextranpräparate bestehen aus wasserlöslichen, hochmolekularen Polysacchariden. Durch hydrophile Spaltung entstehen Spaltprodukte mit unterschiedlichen Kettenlängen. Dextrane haben einen Einfluss auf die Blutgerinnung und führen zu einer geminderten Aktivität der Faktoren II, V und VIII. Auch die Dextranlösungen werden renal ausgeschieden, was allerdings bei eingeschränkter Diurese durch einen Viskositätsanstieg im Urin und verminderten glomerulären Filtration durch kleinere Dextranmoleküle zur Anurie führen kann. 1 % der Patienten die Dextranlösungen erhalten haben, erlitten eine anaphylaktische Reaktion. Da Dextranlösungen gegenüber HES- und Gelatinelösungen, keine nennenswerten Vorteile haben, werden sie kaum noch angewendet (Schulte am Esch 2011).

### *Erythrozytenkonzentrate (EK)*

EKs enthalten Erythrozyten mit einem Hämatokrit von circa 70 %. Leukozyten, Thrombozyten und Plasma sind weitgehend entfernt. Im Durchschnitt enthält ein EK 200-300 ml (Schulte am Esch 2011). Die Gabe von EKs ist nie bei einem Hb über 10 g/dl, aber fast immer bei einem Hb unter 6 g/dl indiziert (Karow 2012). In dieser Studie haben wir ein Volumen von 280 ml pro EK festgelegt.

### *Gefrorenes Frischplasma (GFP oder Fresh-frozen-Plasma/FFP)*

FFPs enthalten alle Plasmakomponenten, also Plasmaproteine, Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsinhibitoren in physiologischer Konzentration. Dementsprechend müsste man, um eine verstärkte Gerinnung zu erhalten, größere Volumina transfundieren. Die Gabe von FFPs ist, im Falle von Blutungsneigungen und akuten Blutungen bei Gerinnungsstörungen, bei Verlust- oder Verdünnungskoagulopathien und Faktorenmangel indiziert (Schulte am Esch 2011). In dieser Arbeit haben wir ein Volumen von 250 ml pro FFP festgelegt.

### 1.8. Glykokalix

Die bereits oben erwähnte Glykokalix ist ein weiterer Punkt, der für das Verständnis dieser Arbeit unabdingbar ist. Man findet die Glykokalix nicht nur in der Niere, sondern grundsätzlich in allen Gefäßen. Sie besteht aus löslichen Glykosaminoglykanen, Sydecanen (Syndecan-1), Glypicanen mit verzweigten Heparinsulfat-Seitenketten und Hyaluronen und gebundenen Plasmaproteinen, welche die Glykokalix an die endotheliale Oberfläche bindet und zusammen mit der Glykokalix die endotheliale Oberflächenschicht bildet (Strunden, Heckel, et al. 2011 und Strunden, Bornscheuer 2012). Physiologisch unterliegt die Glykokalix einem periodischen Auf- und Abbau, wobei der Abbau zum Beispiel durch Ischämie, Reperfusionsschäden, TNF-alpha, Cytokine, Proteasen, Heparanase von aktivierten Mastzellen, oder auch durch eine gesteigerte Freisetzung von ANP durch Hypervolämie initiiert wird (Strunden, Heckel, et al. 2011). In der Arbeit von Strunden et al. wird aufgrund der Glykokalix die Erklärung von Frank Starling zur Barrierefunktion von Gefäßen sogar zum „Doppel-Barrier-Konzept“ erweitert und es wird beschrieben, dass die Gefäßbarriere nicht nur aus Endothelzellen, sondern auch aus der Oberflächenschicht des Endothels, inklusive der Glykokalix besteht (Strunden, Heckel, et al. 2011). Durch den Abbau der Glykokalix kommt es zu einer Reduzierung der Oberflächendicke der endothelialen Oberflächenschicht, was zu einer Adhäsion von Leukozyten und zu einer erhöhten transendothelialen Permeabilität führt (Strunden, Heckel, et al. 2011). Bei Patienten mit globaler oder regionaler Ischämie konnte man erhöhte Syndecan-1 und Heparinsulfat Plasmalevel finden (Strunden, Heckel, et al. 2011).

Die Aufgaben der Glykokalix bzw. der endothelialen Oberflächenschicht sind offensichtlich zum einen die Barrierefunktion der Gefäße und zum anderen die endotheliale Mechanotransduktion, da die Glykokalix einen wichtigen Sensor für

Scheerkräfte des Blutflusses darstellt (Strunden, Bornscheuer 2012). Durch die Glykokalix wird der onkotische Druck innerhalb der endothelialen Oberflächenschicht durch eine Retention von Proteinen erhöht (Strunden, Bornscheuer 2012). Dies limitiert den Flüssigkeitsverlust aufgrund eines Ausstromes aus den Gefäßen, was zu einer Erhöhung des Hämatokrits in den Kapillaren und dementsprechend auch zu einer Erhöhung der Blutviskosität führen würde (Strunden, Bornscheuer 2012). Die Glykokalix spielt zudem eine wichtige Rolle in verschiedenen Krankheitsbildern, wie zum Beispiel Diabetes Mellitus, Arteriosklerose, Metastasen, Ischämie, Reperfusionsschäden und Entzündungsprozessen (Strunden, Bornscheuer 2012).

### 1.9. Ziele und Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit stellt die Untersuchung von 1700 Patienten dar, die in Hinblick auf ihre Nierenfunktion und der Verabreichung von HES 130/0,4 beobachtet wurden. Dabei werden vor allem deren Ausscheidung wie auch deren klinische Chemie ausgewertet und interpretiert. Dementsprechend richtet sich auch die Fragestellung nach diesen Parametern und einer möglichen Folge bezüglich der Nierenfunktion und einem möglichen akuten Nierenversagen der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes.

### 1.10. Hypothesen

Anhand dieser Doktorarbeit soll die Hypothese belegt werden, dass Patienten nach der Gabe von Hydroxyethylstärke 130/0,4 während einer Prostatektomie keine Einschränkung der Nierenfunktion bekamen. Demzufolge soll gezeigt werden, dass Hydroxyethylstärke 130/0,4 zweifelsfrei bei nierengesunden Patienten, die weder unter einer Sepsis noch unter Verbrennungen leiden, angewendet werden kann, ohne dass mit renalen Folgeschäden gerechnet werden muss.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Forschungsdesign

Diese Arbeit ist eine retrospektive Studie und hat 1700 Patienten untersucht. Die Patienten bekamen entweder eine radikale retropubische Prostatektomie oder wurden robotergestützt anhand des DaVinci Verfahrens in der Martiniklinik am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf operiert. Die Patienten wurden in dem Zeitraum von 01.01.2012 bis 31.08.2012 operiert. Um die Daten der Patienten zu sammeln wurden die Anästhesieprotokolle wie auch die elektronischen Patientenakten via SOARIAN ausgewertet.

### 2.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 1700 Patienten, von denen alle männlich sind. Die Prostatektomie war grundsätzlich ein elektiver, also geplanter Eingriff und keine Notfalloperation.

#### 2.2.1. Soziodemographische Daten und Charakteristika der Patienten

Das Durchschnittsalter liegt bei 64,32 Jahren und im Median bei 65. Die Altersspanne reichte von 51 bis 74. Die Patienten wurden auf ihre Vorerkrankungen untersucht wie auch auf bestehende Dauermedikation die womöglich die Nierenfunktion beeinflussen. Außerdem wurde der BMI der Patienten, anhand des Körpergewichts zum Zeitpunkt der Operation und der Körpergröße berechnet. Im Durchschnitt lag der BMI bei 26 und im Median bei 26,3 und die Spanne lag zwischen 22,2 und 38,2.

#### 2.2.2. Nierenparameter

Zum einen wurden die Ausscheidungsdaten als Parameter der Nierenfunktion anhand der Anästhesieprotokolle wie auch anhand der elektronischen Patientenakte via SOARIAN ausgewertet. Die Patienten erhielten durch die Anästhesiepflege einen Dauerkatheter in der Zeit der Anästhesieeinleitung über den das Volumen der Urinausscheidung bestimmt werden konnte. Außerdem wurden Labordaten über die Patientenakte in SOARIAN genutzt um die Ausgangswerte und den Verlauf von folgenden Parametern zu untersuchen:

- Kreatinin
- Harnstoff
- Natrium
- Kalium
- Calcium
- Chlorid
- CRP
- Volumen des gesammelten Urins im Dauerkatheter bevor die Patienten diesen selbst entleerten.

Um die Nierenfunktion besser bestimmen zu können, wurde anhand der MDRD-Formel (Modification of Diet Renal Disease) die glomeruläre Filtrationsrate (GRF) bestimmt.

$$GFR = \frac{V_{glom, Filtrat}}{t} = \frac{C_{kreo, Harn} \cdot V_{Harn}}{t \cdot V_{Krea, Plasma}}$$

*Abbildung 1: MDRD-Formel zur Berechnung der GFR.*

### 2.2.3. Volumentherapie und Flüssigkeitstherapie

Die Patienten haben während der Anästhesieeinleitung wie auch während der Operation und im Aufwachraum verschiedene Formen der Volumen- und Flüssigkeitstherapie erhalten. Die Patienten bekamen kristalline Lösungen (Sterofundin), kolloide Lösungen (Voluven) wie auch falls nötig Erythrozytenkonzentrate oder Fresh Frozen Plasma (FFP). Die Daten dazu wurden aus den Anästhesieprotokollen entnommen und in eine selbsterstellte Excel-Tabelle eingetragen. Eine Sterofundinlösung bzw. eine Voluvenlösung enthält jeweils 500 ml. Da die Volumina der Erythrozytenkonzentrate wie auch von FFP stark variieren und um auch diese Volumina der Erythrozytenkonzentrate und der FFP-Konzentrate mit als verabreichtes Volumen in die Auswertung mit einbeziehen zu können haben wir in dieser Studie ein Volumen von 280 ml pro EK und ein Volumen von 250 ml pro FFP definiert.

#### 2.2.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten die sich einer Prostatatektomie im Zeitraum der Untersuchung unterzogen haben und nicht unter eines der Ausschlusskriterien gefallen sind wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen.

Zu den Ausschlusskriterien gehören zum einen eine schon bestehende RRT (Renal Replacement Therapy), zum Beispiel eine bestehende Dialysetherapie, oder auch eine bestehende chronische Niereninsuffizienz. Außerdem wurden Patienten ebenfalls ausgeschlossen, falls sie in ihren Leben eine Nierentransplantation erhalten hatten oder eine Nephrektomie bekommen haben. Die Ausschlusskriterien wurden gewählt, damit man ein Patientenkollektiv mit einer intakten endovaskulären Funktion und intakten Glykokalix erhält.

#### 2.2.5. Nierenerkrankungen

Falls die Patienten einer Nierenerkrankung hatten, die eine Ersatztherapie wie zum Beispiel die Hämodialyse erhalten haben, konnten diese nicht miteingeschlossen werden, da bei diesen Patienten zum einen die Untersuchungswerte verfälscht wären und auf der anderen Seite die Anwendung von HES kontraindiziert gewesen wäre. Auch eine bestehende chronische Niereninsuffizienz wäre eine Kontraindikation für HES und fällt somit auch unter die Ausschlusskriterien.

#### 2.2.6. Nierentransplantation und Nephrektomie

Falls die Patienten eine Nierentransplantation erhalten haben oder ihnen auch eine Niere entnommen wurde, zum Beispiel aufgrund eines Nierenzellkarzinoms wurden diese Patienten ebenfalls ausgeschlossen. In diesem Fall besteht natürlich auch eine Einschränkung der Nierenfunktion wie auch eine Kontraindikation für die Verabreichung von HES.

### 2.3. Datenerhebung

Die Daten aus den Anästhesieprotokollen wie auch aus den elektronischen Patientenakten aus SOARIAN wurden in eine selbsterstellte Excel-Tabelle übertragen.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Fail_Nr	Geb_Datum	OP_Datum	OP_Art	Bal_2 TIVA_1	SPA	Alter	Größe	Gewicht	ASA_Klas	Vorerkr_ ja/nein	art_Hyper
2809	527323496	17.12.53	23.04.12	DaVinci			58	183	116	2		
2810	527323348	31.07.60	23.04.12	DaVinci			52	178	72			
2811	527324809	07.11.40	23.04.12	RRP	1	1	72	178	80	2		
2812	527323363	02.05.39	23.04.12	RRP	1	1	73	178	74			
2813	523910635	24.04.43	23.04.12	RRP	1	0	69	178	85	2		1
2814	527323355	11.07.48	23.04.12	RRP	1	1	64	174	65		1	
2815	527323942	29.03.44	24.04.12	DaVinci			68	181	92			
2816	523698057	31.05.45	24.04.12	RRP	1	0	67	185	93	2		1
2817	527323991	11.08.48	24.04.12	RRP	1	0	64	183	100	2		1
2818	527322811	05.07.45	24.04.12	RRP	2	0	67	178	85	2		1
2819	527319072	06.06.41	24.04.12	RRP	1	1	71	181	80	2		
2820	527324007	06.06.52	24.04.12	RRP	1	1	60	188	75			
2821	527324015	21.02.49	24.04.12	RRP	1	0	63	180	85	2		1
2822	527323967	03.03.42	24.04.12	RRP			70	178	86			
2823	523551520	25.08.38	24.04.12	RRP	1	1	74	171	71			
2824	527324080	26.11.48	25.04.12	DaVinci			63	179	102			
2825	523940467	12.10.40	25.04.12	DaVinci			72	181	113		2	
2826	527324031	23.05.39	25.04.12	RRP	1	1	73	181	73			
2827	527324049	18.04.51	25.04.12	RRP	1	1	61	185	85			
2828	527324056	07.07.46	25.04.12	RRP	1	1	66	180	79			
2829	527324064	20.06.61	25.04.12	RRP	1	0	51	180	85	1		1
2830	527324072	08.11.43	25.04.12	RRP	1	1	69	175	88			
2831	527324544	28.02.53	25.04.12	RRP	1	1	59	185	64			
2832	523775590	16.01.49	25.04.12	RRP	1	1	63	172	95			
2833	527319619	30.03.40	25.04.12	RRP	1	1	72	171	88			
2834	527324098	14.01.48	26.04.12	DaVinci			64	180	93	2		
2835	527324114	25.08.60	26.04.12	DaVinci			52	181	75			
2836	527324106	23.03.45	26.04.12	RRP	2	1	67	178	104			
2837	527324148	01.09.44	26.04.12	RRP	1	0	68	168	70	2		1
2838	524110524	25.12.37	26.04.12	RRP			74	172	74	2		
2839	527324122	02.08.45	26.04.12	RRP	1	1	67	173	79			
2840	523552742	29.09.49	26.04.12	RRP	2	0	63	183	75	2		1
2841	523541422	06.06.44	26.04.12	RRP			68	178	81	2		
2842	523648789	12.12.40	26.04.12	RRP	1	1	71	169	88	2		
2843	523534138	02.09.55	26.04.12	RRP	1	1	57	174	65			

Abbildung 2: Ausschnitt der Excel-Tabelle zur Datenerhebung.

### 2.4. Statistische Auswertung und Analyseverfahren

Die Daten aus der Excel-Tabelle wurden in das Programm SPSS übertragen und dann statistisch ausgewertet.

Eine deskriptive Analyse der Daten und Variablen wurde unternommen. Für die jeweiligen Parameter wurde der Median und die jeweiligen Konfidenzintervalle bestimmt. Zudem wurden auch Odds Ratio Berechnungen unternommen, um zum Beispiel perioperative Determinanten als mögliche Risiken darzustellen. Stetige Variablen wurden anhand des Mann-Whitney-U Rank Sum Test verglichen. Außerdem wurde der Chi-Quadrat Test ( $p < 0,05$ ) benutzt, um Zusammenhänge bzw. mögliche Risiken zweier Größen darzustellen. Da die Studie retrospektiv ist, konnte keine Fall- bzw. Kontrollgruppen Analyse und dementsprechend keine T-Test zur statistischen Auswertung verwendet werden. Nur 38 Patienten erhielten kein HES 130/0,4. Um diese Patienten zu vergleichen, wurde anhand einer statistisch erstellten Subgruppenanalyse eine Auswertung unternommen.

Zum einen Patienten deren renale Ausgangswerte außerhalb der Norm lagen, Patienten die besonders gefährdet waren, zum Beispiel aufgrund des Alters oder ihrer körperlichen Verfassung und Patienten die gar kein HES bekommen haben.

Leider war die Anzahl der Patienten die gar kein HES erhalten haben im Vergleich zu der restlichen Patientengruppe so gering, dass ein realer Vergleich beider Gruppen nicht möglich war.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

##### 3.1.1. Ein- und Ausschluss von Patienten

Von den 1700 Patienten mussten 31 Patienten aufgrund von renalen Vorerkrankungen ausgeschlossen werden. Dabei handelte es sich um eine vorher bestehende chronische Niereninsuffizienz, Zustand nach Nephrektomie bei zum Beispiel Nierenzellkarzinom, Zustand nach Nierentransplantation oder Zustand nach Nierenteilresektion. Außerdem mussten 53 Patienten ausgeschlossen werden, da die erhobenen Daten entweder in den Anästhesieprotokollen oder auch in den elektronischen Patientenakten nicht vorhanden oder lückenhaft waren und demzufolge nicht ausgewertet werden konnten. Letztlich konnten die Daten von 1616 konsekutiven Patienten zur Auswertung herangezogen werden wie die folgende Graphik zeigt:

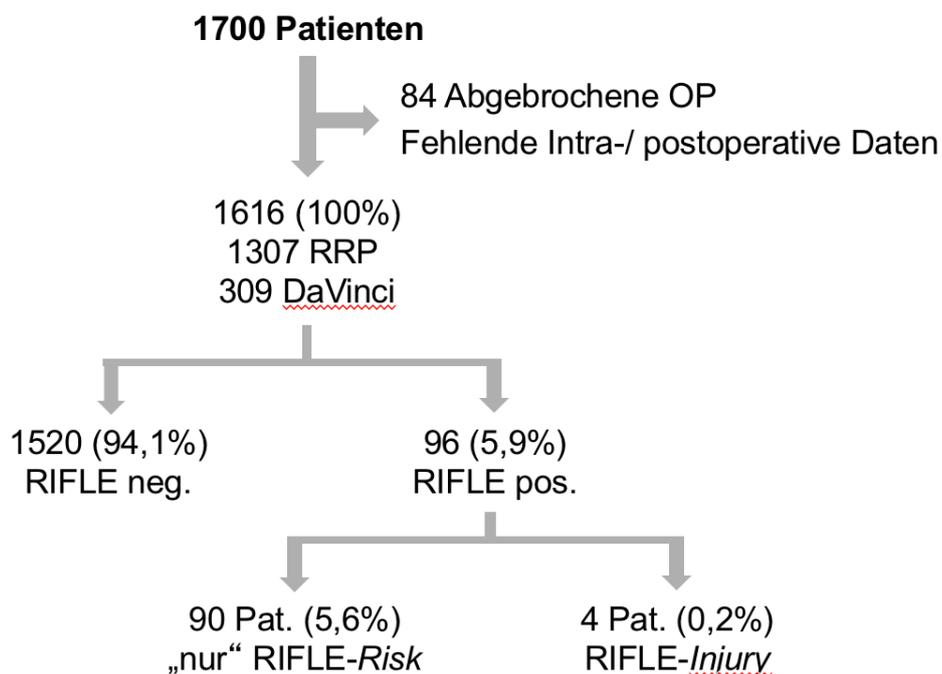


Abbildung 3: Übersicht des Patientenkollektivs.

### 3.1.2. Soziodemographische Daten und Charakteristika der Patienten

Das Alter der Patienten lag im Median bei 65 Jahren wobei das Konfidenzintervall (5. bzw. 95. Perzentile) zwischen 51 und 74 Jahren lag, 65 (51-74) Jahre. Die Altersspanne reichte von einem Minimum von 41 bis zu einem Maximum von 80 Jahren. Die folgende Graphik zeigt die Altersverteilung der Patienten. Zudem zeigt die Graphik welcher der Patienten anhand der untersuchten Werte negativ bzw. positiv für die RIFLE-Kriterien eingeteilt werden konnten. Dies wurde mittels dem Mann-Whitney Rank Sum Test berechnet. Insgesamt zeigten sich 96 Patienten positiv anhand der RIFLE-Kriterien. 1520 Patienten konnten nicht positiv eingestuft werden.

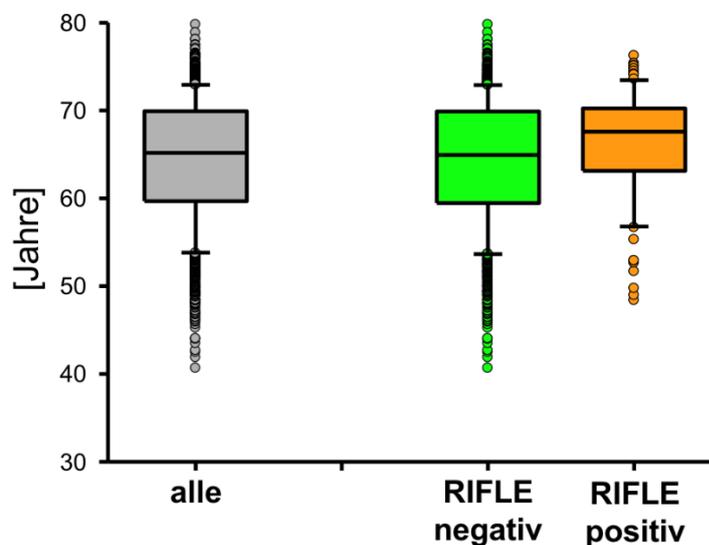


Abbildung 4: Übersicht der Altersverteilung des Patientenkollektivs in Jahren.

Die Patienten wurden auf ihre Vorerkrankungen untersucht wie auch auf bestehende Dauermedikation, die womöglich die Nierenfunktion beeinflussen.

Außerdem wurde der Body Mass Index (BMI) der Patienten anhand des Körpergewichts zum Zeitpunkt der Operation und der Körpergröße berechnet. Der BMI lag bei 26,3 (22,2-32,8). Die folgenden Graphiken zeigen die Größen- und BMI-Verteilungen der Patienten. Auch hier findet sich wieder die Zuordnung zu den positiven bzw. negativen RIFLE-Kriterien.

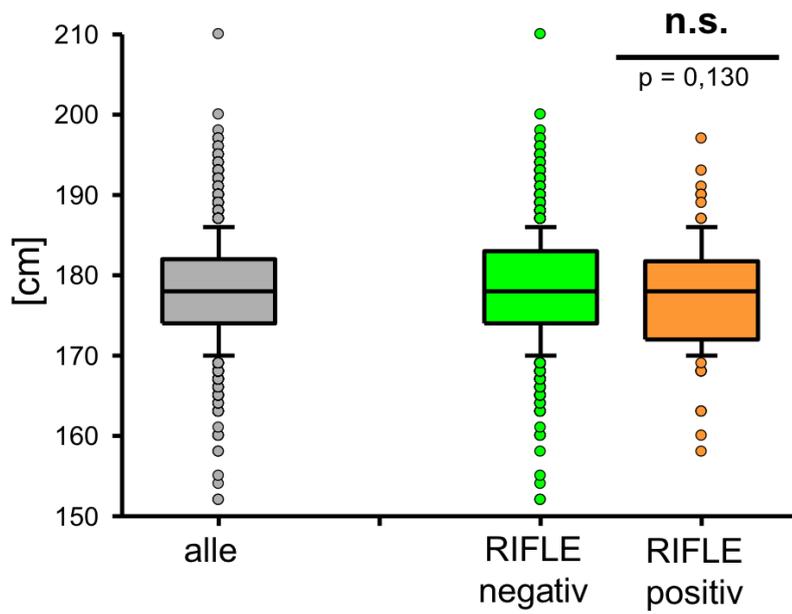


Abbildung 5: Größenverteilung der Patienten in cm.

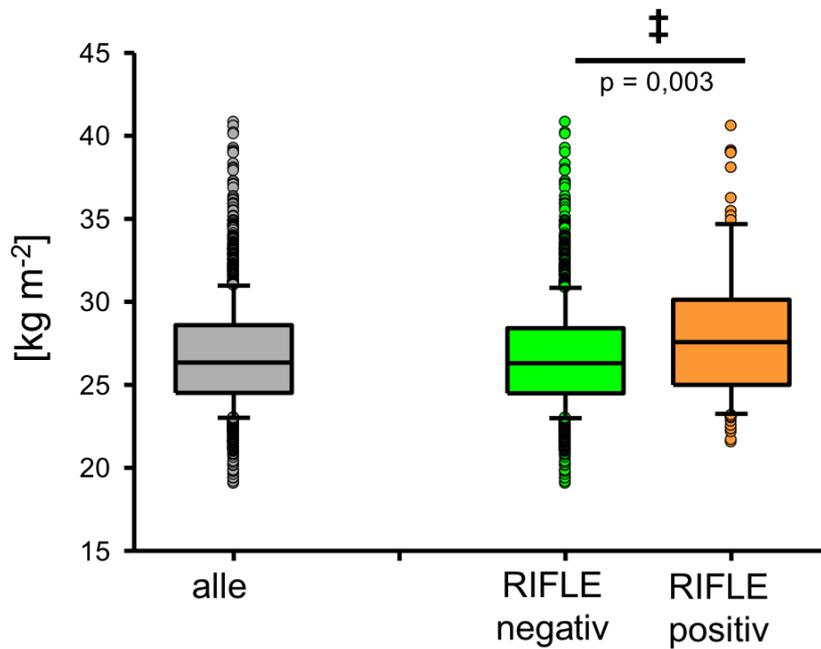


Abbildung 6: BMI Verteilung der Patienten in [kg m<sup>-2</sup>].

Zudem wurden die Patienten mit Hilfe der Anästhesieprotokolle auf ihren körperlichen Ausgangszustand anhand der ASA-Klassifikation eingeteilt. Dabei ergab sich eine prozentuale Verteilung von 7,98% für ASA-1, 69,71% ASA-2, 21,86% ASA-3 und 0,44% ASA-4-Patienten. Im Median lag die ASA-Klasse 2 vor, mit einem Konfidenzintervall von ASA-Klasse 1 und 3. Die folgende graphische Übersicht zeigt die Verteilung der Patienten in die ASA-Klassifikationen:

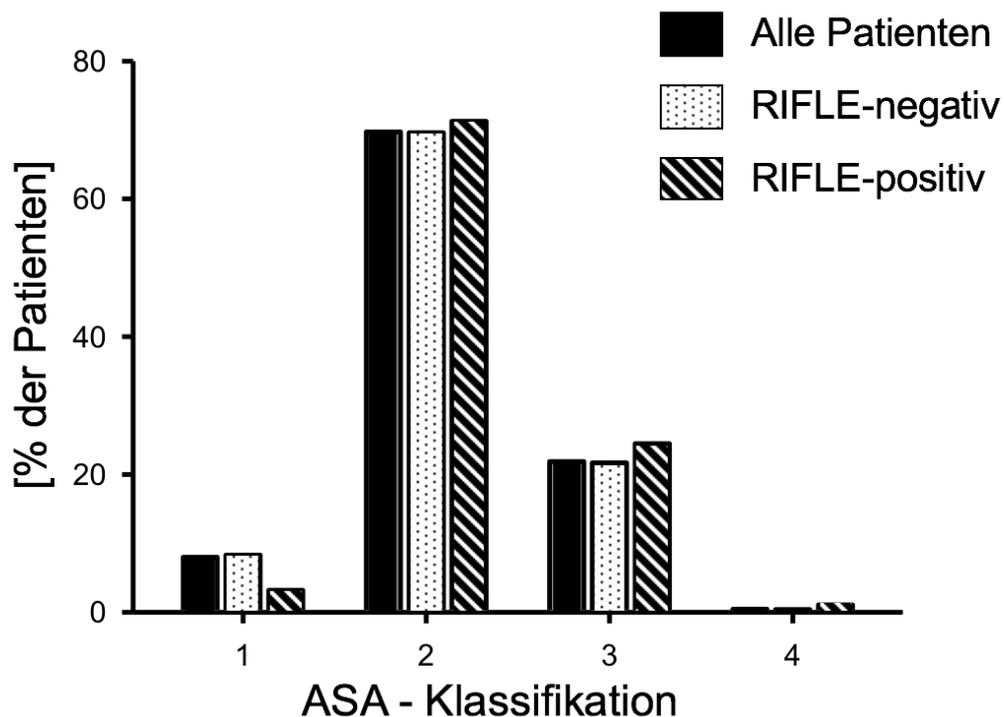


Abbildung 7: Einteilung der Patienten in die ASA-Klassifikation.

Als dokumentierte Vorerkrankungen bestanden bei 977 (60,46%) Patienten der Patienten eine Vorerkrankung wobei bei 778 (48,14%) eine vorbeschriebene Arterielle Hypertonie, bei 286 (17,70%) eine kardiologische Vorerkrankung, bei 115 Patienten (7,12%) ein therapiepflichtiger Diabetes mellitus und bei 30 (1,86%) Patienten eine Nierenerkrankung außerhalb der Ausschlusskriterien bestand. Die folgende Graphik gibt einen Überblick über die Verteilung des Patientenkollektives bzgl. der Vorerkrankungen wie auch deren Einteilung in RIFLE positiv bzw. negativ:

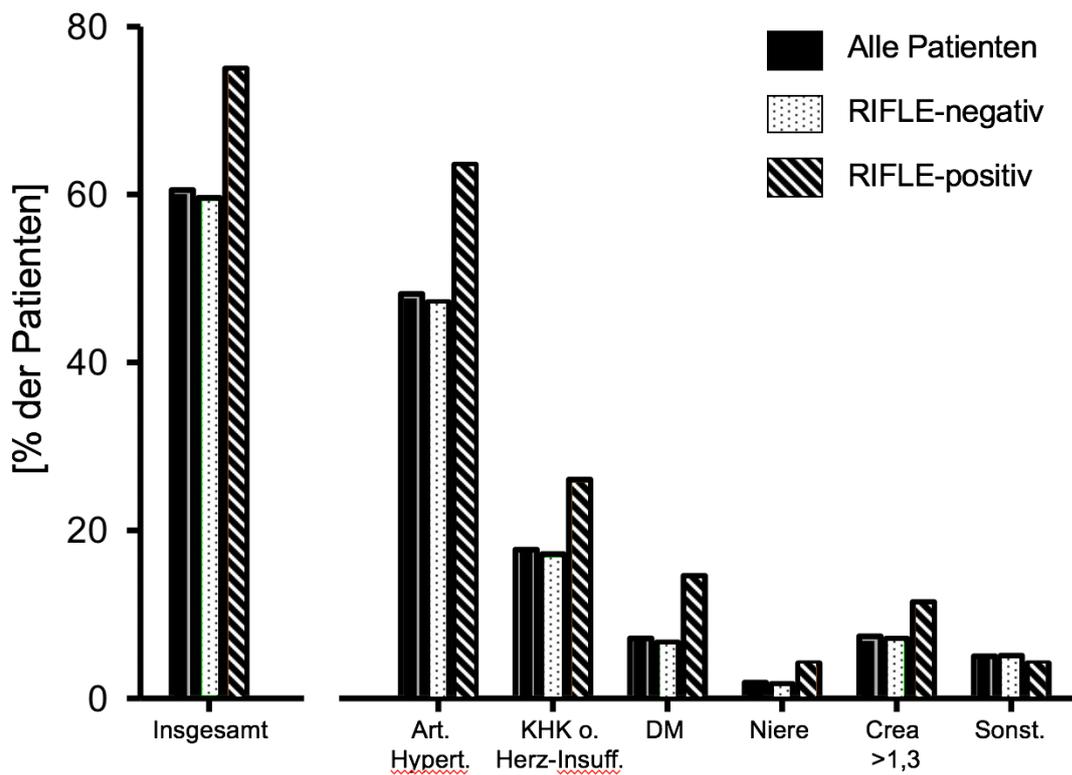


Abbildung 8: Verteilung der dokumentierten Vorerkrankungen der untersuchten Patienten.

Bei 999 (61,82 Prozent) Patienten bestand eine Dauermedikation. Diese bestand bei 397 (24,58%) Patienten aus einem Beta-Blocker, 305 (18,91%) Patienten aus einem ACE-Hemmer, 273 (16,89%) aus einem AT1-Antagonisten, 272 (16,83%) aus ASS, bei 135 (9,16%) aus einem Calcium-Antagonisten, bei 114 (7,05%) aus einem Diuretikum und bei 33 (2,04%) aus anderen Antihypertensiva. Des Weiteren bestand noch bei 439 (27,17%) Patienten eine sonstige Medikation, wie zum Beispiel Thyroxin, Budesonid, Tilidin, Jod, Lipidsenker, etc. Auch hier folgt eine Graphik zur Veranschaulichung der Verteilung der jeweiligen Vormedikation des Patientenkollektives:

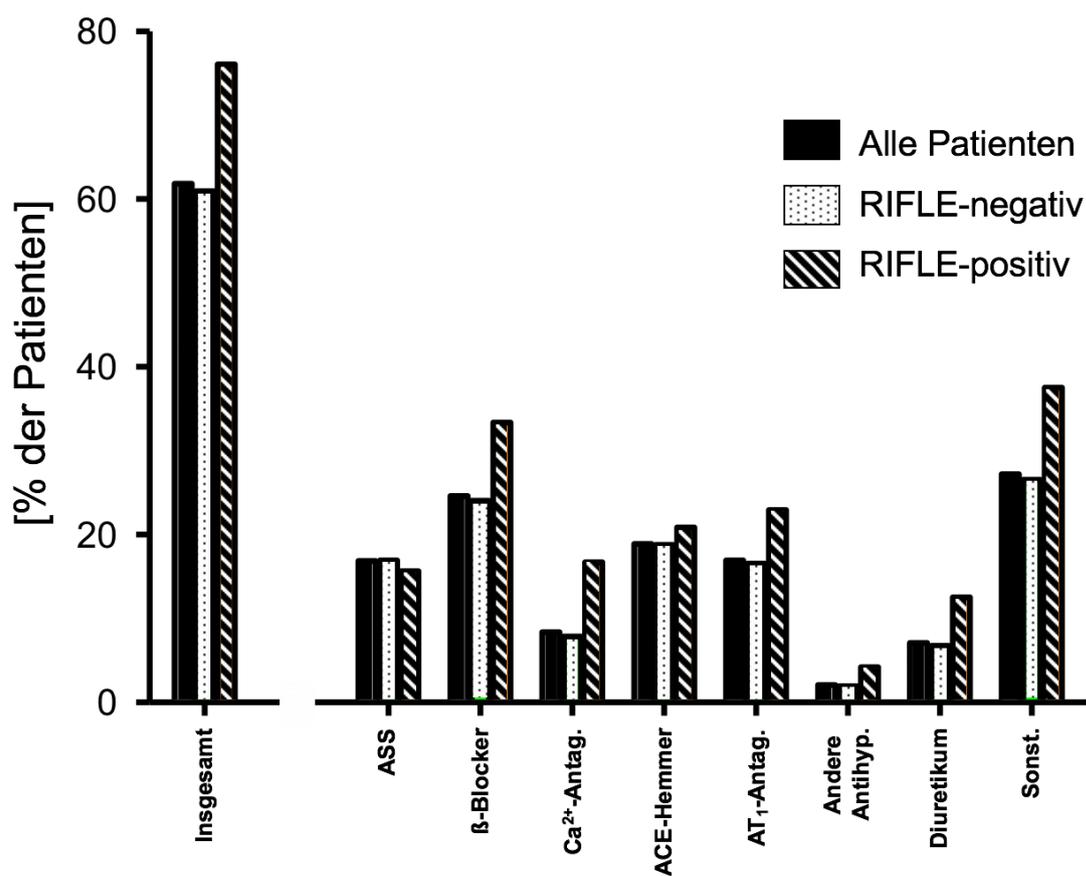


Abbildung 9: Verteilung der Vormedikation der Patienten.

### 3.2. Perioperative Daten

1307 (80,88%) Patienten erhielten eine offene radikale retropubische Prostatektomie und 309 (19,12 %) Patienten eine robotergestützte DaVinci Prostatektomie. Im Median betrug die OP-Dauer 190 (140-300) min. Der dokumentierte intraoperative Blutverlust lag bei 820 (250-2200) ml. Die Angaben über einen Blutverlust wurden anhand den Aufzeichnungen im Anästhesieprotokoll entnommen. Die Zeit im Aufwachraum lag bei 145 (85-240) min. 79 Patienten wurden postoperativ kurzzeitig auf der Intermediate Care Unit behandelt. Allerdings lagen dazu keine weiteren Informationen und Daten vor. Die folgenden Übersichten sollen die OP-Dauer wie auch den dokumentierten Blutverlust, die Zeit im Aufwachraum und die Zeit auf der Intermediate Care Unit nochmals graphisch veranschaulichen:

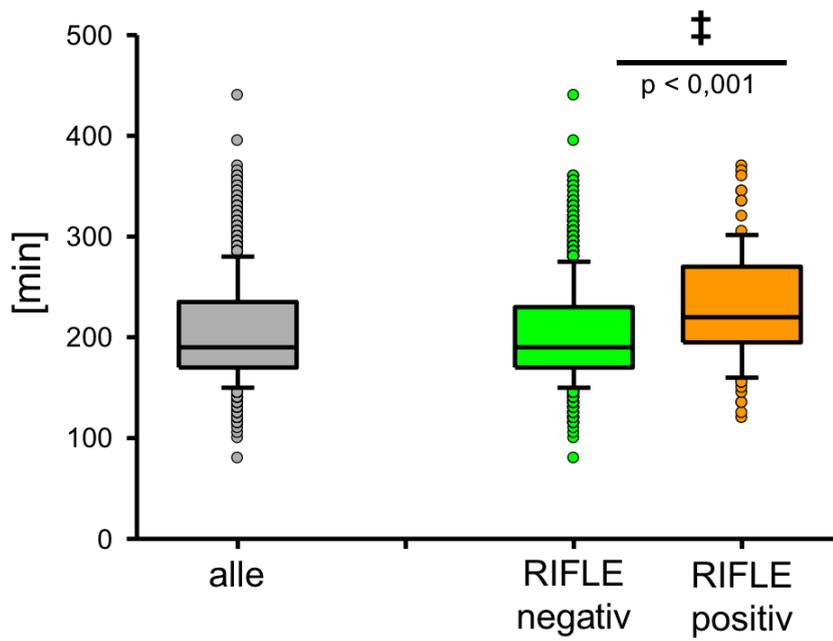


Abbildung 10: OP Dauer in min.

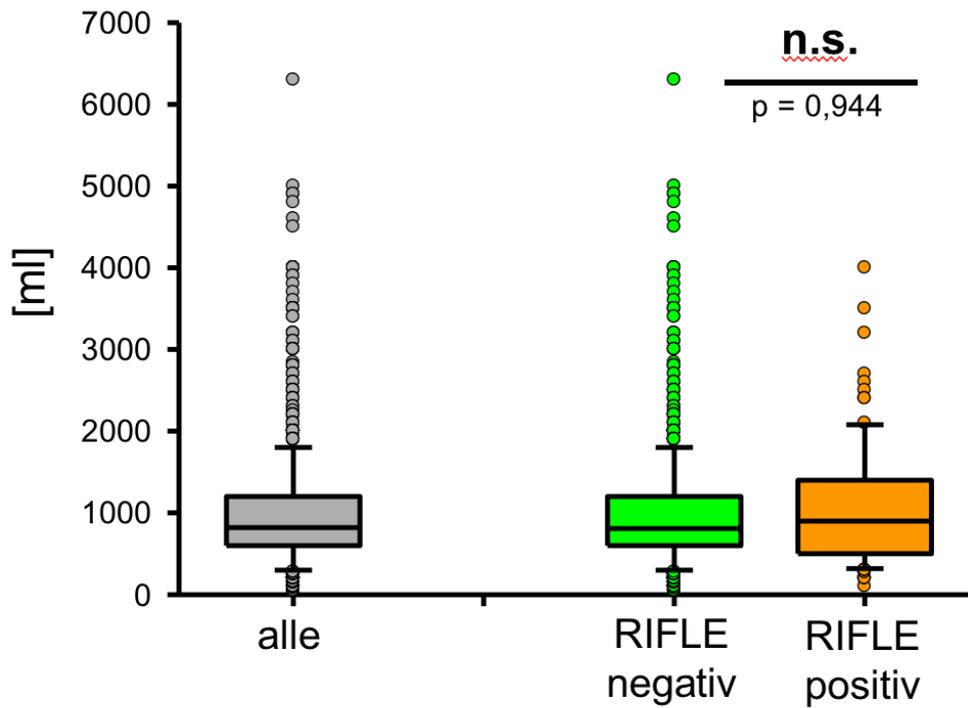


Abbildung 11: Blutverlust in ml.

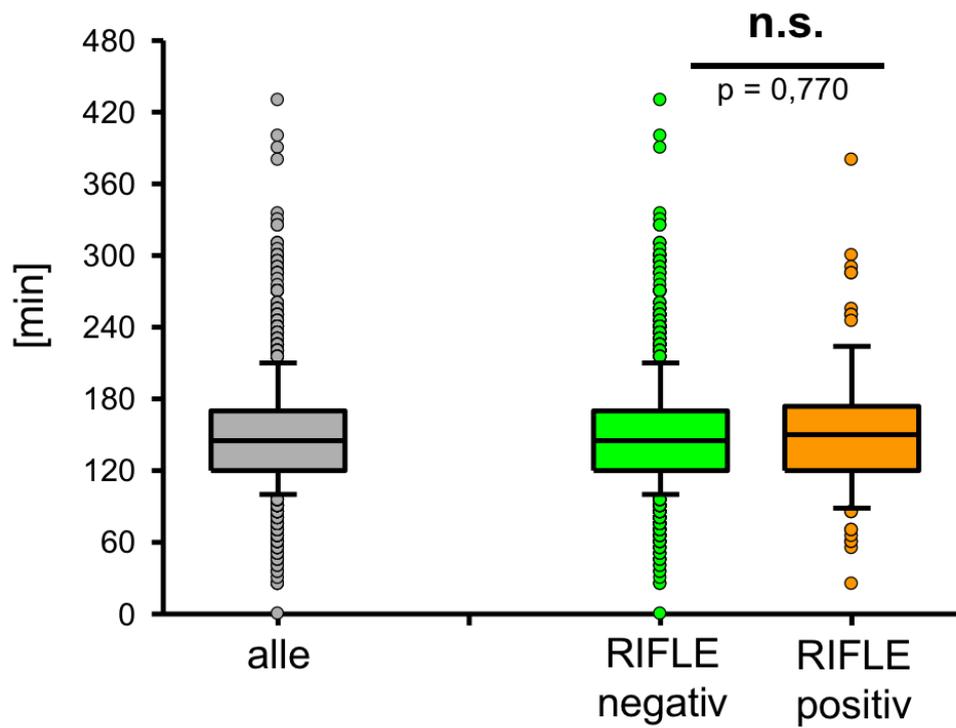


Abbildung 12: Verweildauer der Patienten im Aufwachraum in min.

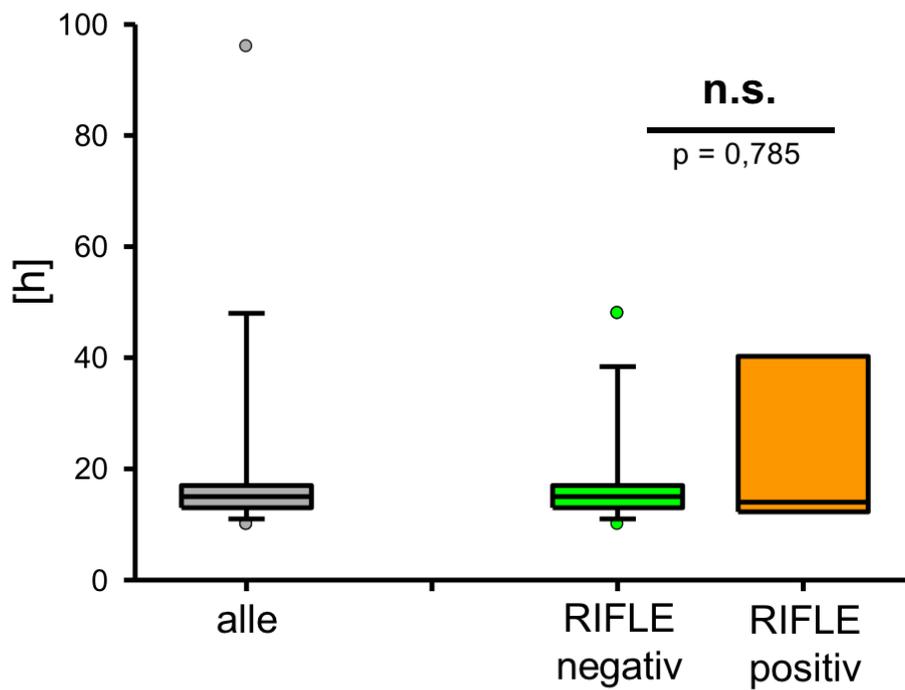


Abbildung 13: Verweildauer der Patienten auf der IMC in h.

### 3.3. Volumensubstitution

Die Patienten erhielten perioperativ eine Volumensubstitution. Das heißt es wurde während der Anästhesieeinleitung, intraoperativ wie auch postoperativ im Aufwachraum Volumen verabreicht. 1577 (97,59%) der 1616 Patienten haben intraoperativ HES 130/0,4 (Voluven) erhalten. Das Volumen des verabreichten intraoperativen HES lag bei 1000 (500-2000) ml. Zusätzlich erhielten dann 110 (6,83%) Patienten HES 130/0,4 postoperativ im Aufwachraum, mit einem Volumen von 500 ml bis maximal 1500 ml. Die folgenden Graphiken veranschaulichen dies:

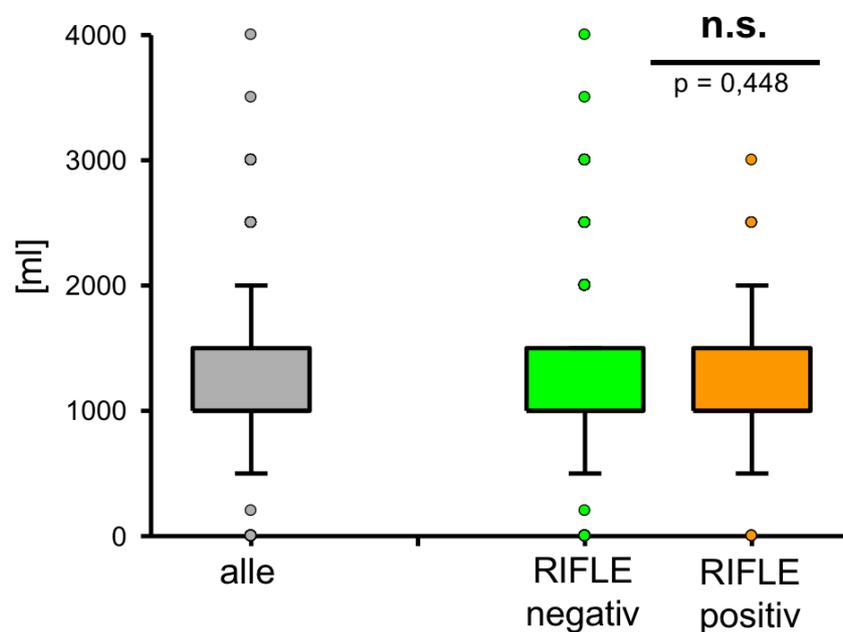


Abbildung 14: Applizierte Menge HES in ml.

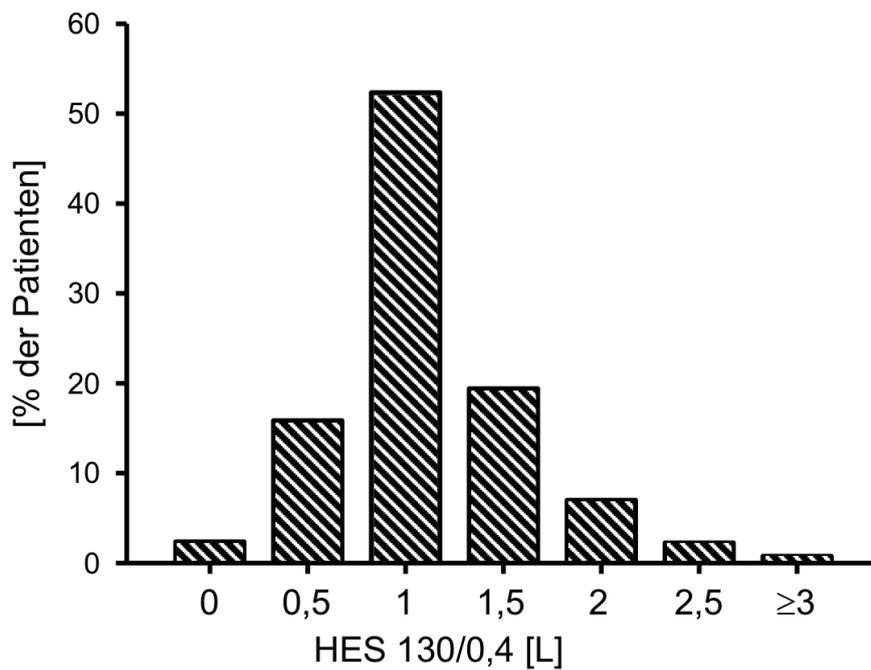


Abbildung 15: Applizierte Menge HES pro Patienten.

Alle der 1616 eingeschlossenen Patienten bekamen prä- und intraoperativ kristalloide Lösungen (Sterofundin). Im Median haben die Patienten prä- und intraoperativ 1500 (1000-2500) ml kristalloide Lösungen erhalten. 1610 Patienten erhielten dann zusätzlich postoperativ im Aufwachraum kristalloide Lösungen im Median von 1500 (500-2500) ml. Auch hier veranschaulicht eine Graphik die Werte:

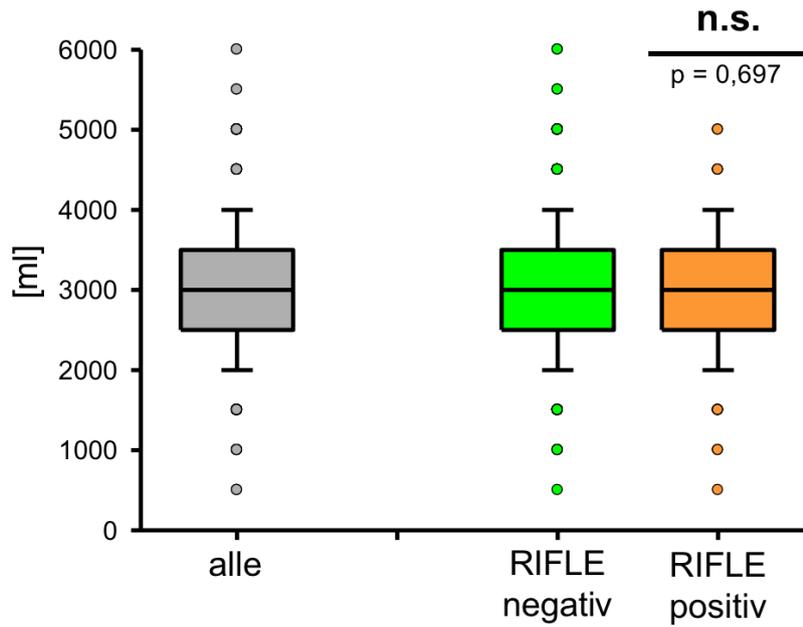


Abbildung 16: Applizierte Menge an Kristalloiden in ml.

79 Patienten erhielten intra- oder postoperativ Transfusionen, wobei das maximal verabreichte Volumen an Erythrozytenkonzentraten bei 1680 ml und das maximal verabreichte Volumen an Fresh Frozen Plasma bei 1250 ml lag.

Bezogen auf das gesamt verabreichte Volumen haben die Patienten im Median 4000 (3000-6000) ml an Flüssigkeitssubstitution erhalten, wie die folgende Graphik zeigt:

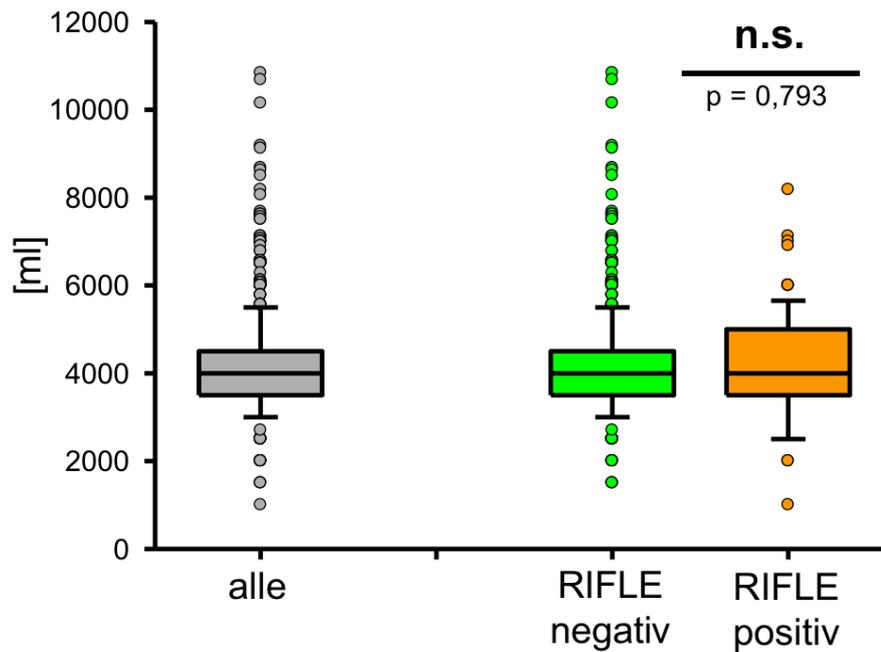


Abbildung 17: Gesamtes perioperatives Infusionsvolumen in ml.

Das gesamt verabreichte Volumen an HES 130/0,4, also prä-, intra- und postoperativ lag im Median bei 1000 (500-2000) ml. In Hinsicht auf die verabreichte Dosis HES 130/0,4 in ml/kg Körpergewicht (KG) wurde den Patienten im Median 12,3 (5,2-24,5) ml/kg KG verabreicht. Der Ausgleich pro ml Blutverlust durch ml HES 130/0,4 lag somit im Median bei 1,3 (0,6-3,3).

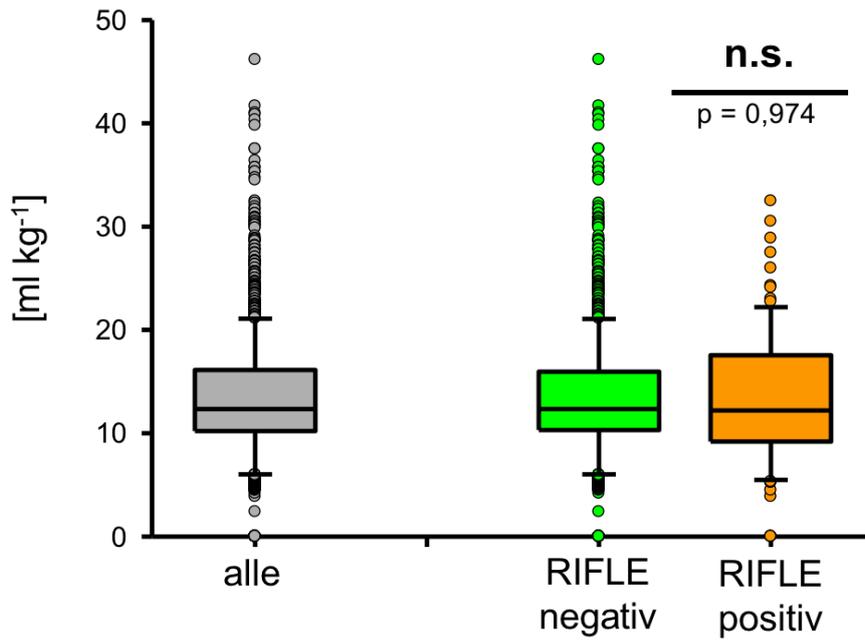


Abbildung 18: Applizierte Menge HES pro kg KG.

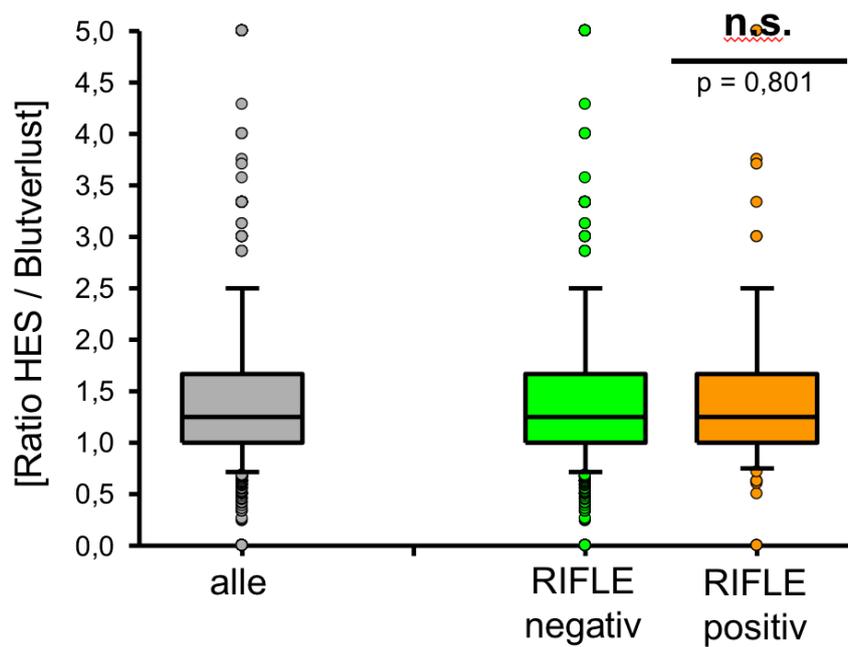


Abbildung 19: Applizierte Menge HES in ml pro ml Blutverlust.

### 3.4. Diurese

Um die Nierenfunktion der Patienten besser einschätzen zu können, wurde zudem auch die Diurese der Patienten untersucht. Zum einen wurden die Angaben aus den Anästhesieprotokollen wie auch die Angaben in den elektronischen Patientenakten analysiert. Die Patienten erhielten präoperativ einen Blasenkatheter der meist spätestens am 2. postoperativen Tag stationär entfernt wurde bzw. der von den Patienten selbst entleert wurde. Dementsprechend konnten nur Daten der Diurese ermittelt werden, solange der Blasenkatheter noch vorhanden war bzw. solange das abgeleitete Volumen durch die stationären Pflegekräfte noch dokumentiert wurde. Am OP-Tag selbst lag die Diurese bei 1000 (300-2400) ml. Am ersten postoperativen Tag lag die Diurese bei 1600 (750-3200) ml. Und am zweiten postoperativen Tag lag die Diurese bei 600 (300-1400) ml. Zu den Werten ist allerdings zu anzuvermerken, dass 646 Patienten Furosemid erhalten haben und bei den Patienten der Blasenkatheter unterschiedlich lange einlag. D.h. der Zeitraum der beobachteten Diurese war bei den Patienten sehr unterschiedlich.

### 3.5. Klinische Chemie

Es wurden Kreatinin, Kalium, Natrium, Calcium, Chlorid und CRP prä- und bis zu sechs Tage postoperativ untersucht. Falls die Patienten erneut im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf ab dem 90. postoperativen Tag vorstellig waren, wurden diese Werte weiter untersucht und in dieser Arbeit mit einbezogen. Hierzu zählen alle Daten bis zum gewählten Endzeitpunkt (01.01.2014) dieser Arbeit.

Die einzelnen Laborwerte wurden anhand der elektronischen Patientenakte via SOARIAN entnommen. Während der Datensammlung zeigte sich jedoch eine lückenhafte Dokumentation, da bei den Patienten zum Teil nicht jeden Tag postoperativ ein Laborbefund erhoben wurde bzw. die Patienten schon vor dem sechsten postoperativen Tag entlassen wurden. Die präoperative Kreatinin-Konzentration im Serum lag im Gesamtkollektiv 1,0 (0,8-1,3) mg/dl. Bei 115 Patienten (7,11%) war die präoperative Kreatinin-Konzentration  $\geq 1,3$  mg/dl und lag im Median bei 1,4 (1,3-1,6) mg/dl. Die Kreatinin-Konzentration am ersten postoperativen Tag war im Gesamtkollektiv im Vergleich zum präoperativen Wert niedriger 1,0 (0,7-1,4) mg/dl. Am 2., 3. und 4. postoperativen Tag lag die Kreatinin-Konzentration auch bei 1,0 (0,7-1,5) mg/dl, allerdings lagen hier nur noch die Werte von 235 am zweiten postoperativen bzw. 237 am dritten postoperativen Tag und 163 am vierten

postoperativen Tag der 1616 Patienten vor. Am fünften postoperativen Tag lag der Wert bei 1,0 (0,8-1,4) md/dl bei nur noch einer Anzahl von 140 Patienten und am sechsten postoperativen Tag bei 1,0 (0,8-1,7) mg/dl.

Die folgenden Graphiken zeigen zur Verdeutlichung die Kreatininwerte und deren Verlauf in Verbindung mit der applizierten Menge an HES. Zudem zeigt hier auch eine Graphik die Abnahme der dokumentierten Laborwerte bzw. der dokumentierten Blutabnahmen:

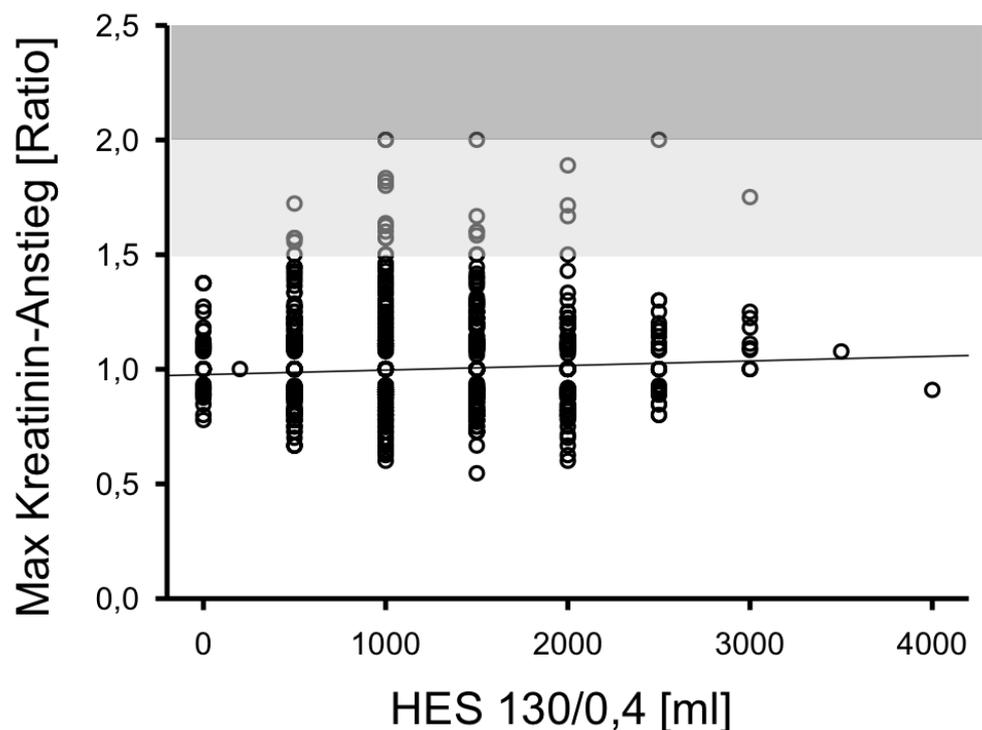


Abbildung 20: Kreatinin-Anstieg in Verbindung mit der applizierten Menge HES.

In Abbildung 20 kann eine mögliche Zunahme des Kreatinins verfolgt werden. Hier zeigten sich dann die positiven RIFLE-Kriterien.

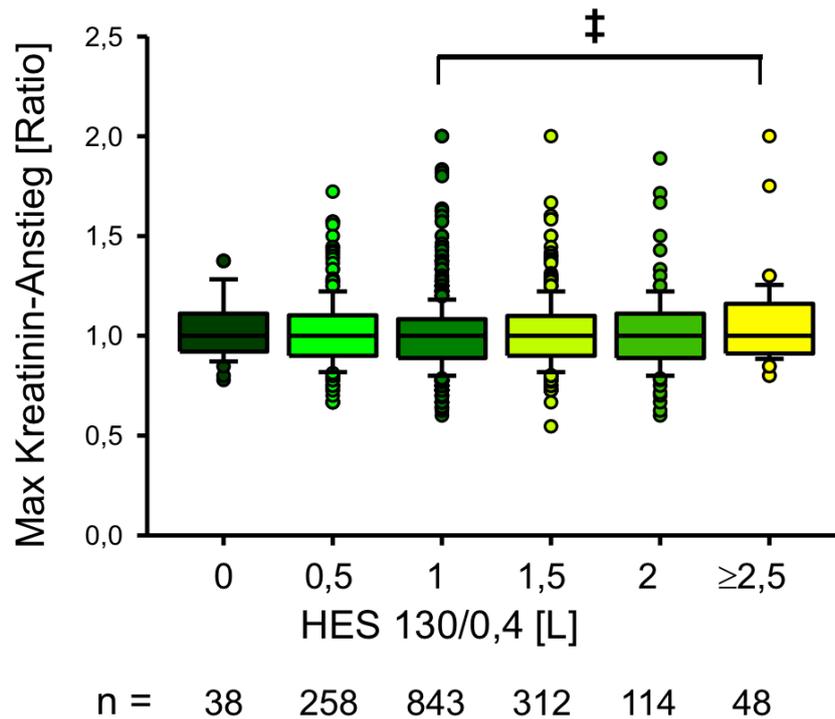


Abbildung 21: Kreatinin-Anstieg in der Verbindung mit der applizierten Menge HES. Abnahme der Anzahl der Patienten im Verlauf der ersten sechs postoperativen Tage.

Die Laborwerte von Kalium, Natrium, Calcium und Chlorid waren präoperativ wie auch im Verlauf im Normbereich und unauffällig und werden daher hier nicht weiter aufgeführt. Die Laborbefunde des C-reaktiven Proteins (CRP) verhielten sich wie erwartet. Präoperativ zeigten sich CRP Werte beim Gesamtkollektiv von 5,4 (0,0-9,0) mg/l. Im Verlauf ergaben sich folgende CRP Werte: erster postoperativen Tag 45,0 (17,0-90,0) mg/l, zweiter postoperativer Tag 79,0 (29,4-158,6) mg/l, dritter postoperativer Tag 76,0 (29,5-144,3) mg/l, vierter postoperativer Tag 57,0 (18,0-126,3) mg/l, fünfter postoperativer Tag 39,0 (13,0-131,5) mg/l und sechster postoperativer Tag 32,5 (11,0-165,7) mg/l. Auch bei den CRP Werten konnten über die Beobachtungszeit nicht das gesamte Patientenkollektiv von 1616 Patienten evaluiert werden.

Um die Nierenfunktion, wie bereits im Methodenteil erwähnt, besser bestimmen zu können, wurde anhand der MDRD-Formel (Modification of Diet Renal Disease) die glomeruläre Filtrationsrate (GRF) bestimmt.

Präoperativ zeigte sich beim Gesamtkollektiv eine GFR von 80 (58-108) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Am ersten postoperativen Tag betrug die GFR 85 (57-122) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, am zweiten 81 (50-121) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, am dritten 81 (49-124) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, am vierten 79 (49-121) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, am fünften 82 (54-109) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und am sechsten postoperativen Tag 78 (43-110) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Auch hier nahm natürlich die Zahl der untersuchten Patienten ab und betrug am ersten postoperativen Tag 1603 und am sechsten postoperativen Tag nur noch 51.

Von 42 Patienten lagen mindestens neunzig Tage postoperativ weitere Laborwerte vor. Die Patienten waren vor allem aufgrund anderer Erkrankungen (zum Beispiel Psoriasis-Behandlung, Wechsel einer Doppel-J-Schiene, Erysipel, KHK, etc.) abermals im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf vorstellig. Nur ein Patient kam aufgrund eines Verdachts auf ein Nierenzellkarzinom und damit aufgrund einer möglichen renalen Erkrankung. Keiner der 42 Patienten suchte aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion oder aufgrund eines akuten Nierenversagens die Klinik auf.

Bezogen auf die RIFLE-Kriterien konnten 96 (5,9 %) Patienten positiv eingestuft werden. Davon konnten 90 (5,6%) Patienten zu dem Kriterium RIFLE-R und 4 (0,2 %) Patienten zu dem Kriterium RIFLE-I zugeteilt werden. Keiner der Patienten erfüllte die Kriterien für RIFLE-F. Am ersten postoperativen Tag wurden 83 Patienten, am zweiten postoperativen Tag 20 Patienten, am dritten postoperativen Tag 18 Patienten, am vierten postoperativen Tag 11 Patienten, am fünften und sechsten postoperativen Tag je 6 Patienten RIFLE-positiv klassifiziert.

Anhand der elektronischen Patientenakte wurde ein Aufkommen an möglichen Risikofaktoren oder auch eine Verlegung auf die Intensivstation wie auch mögliche Nierenersatzverfahren erfasst. Es zeigte sich, dass bei keinem der Patienten ein Nierenersatzverfahren notwendig war und dass keiner der Patienten ein akutes Nierenversagen entwickelte. Soweit ersichtlich wurden die meisten Patienten innerhalb der ersten sechs postoperativen Tage aus dem Klinikum entlassen und

erhielten, sobald die Laborparameter ohne pathologischen Befund waren, auch keine weiteren Laboruntersuchungen.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Methodik und des Studien-Designs

Die Studie ist eine retrospektive Studie und entspricht demnach natürlich nicht dem Goldstandard einer Fall-Kontroll-Studie. Allerdings haben wir uns gezielt für eine retrospektive Studie entschieden, da es zum Zeitpunkt des untersuchten Zeitraumes noch keine Empfehlung gab HES 130/0,4 nicht zu verwenden und somit war eine freie Applikation von HES 130/0,4 noch möglich. Die Patienten in dieser Studie wurden im Durchschnitt einen Tag vor bzw. maximal sechs Tage nach dem Eingriff untersucht. Daher beziehen sich unsere Ergebnisse nur auf diesen Zeitraum. Hier könnte man ein Bias vermuten, da in anderen Studien mögliche Events aufgrund einer HES-Applikation erst später aufgetreten sind (Perner, Haase et al. 2012 und Van der Linden, James 2013). Zum Beispiel beobachteten Perner et al. die Patienten über 90 Tage nach Einschluss und die Unterschiede der Überlebensraten in dieser Studie traten erst 60 Tage nach der Randomisierung auf (Perner, Haase et al. 2012 und Van der Linden, James 2013).

Auch im Review von Van der Linden wurde eine kurze Follow-Up Zeit kritisiert (Van der Linden, James 2013). Dies entstand in vielen Studien sicherlich daraus, dass man ursprünglich keine Langzeitfolgen vermutet hatte (Van der Linden, James 2013). Daher kann man auch in dieser Studie die Follow-Up Zeitspanne kritisieren. Um den Fehler einzugrenzen, wurden in dieser Studie weitere Aufenthalte der Patienten im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf untersucht, obwohl natürlich mögliche weitere Krankenhausaufenthalte der Patienten in anderen Kliniken nicht untersucht werden konnten und dementsprechend nicht ausgeschlossen sind. Außerdem konnten nur bei 42 der 1616 eingeschlossenen Patienten ein weiterer Klinikaufenthalt nach 90 postoperativen Tagen festgestellt werden.

### 4.2. Diskussion des Patientenkollektivs

Miteingeschlossen wurden in dieser Studie nur Patienten mit normaler Nierenfunktion. Wiederum wurden Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz wie auch Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation, Nephrektomie oder Nierenteilresektion von dieser Studie ausgeschlossen. Untersucht wurde eine mögliche Änderung der Nierenfunktion nach der Verabreichung von HES 130/0,4. Die eingeschlossenen Patienten zeigten keine Anzeichen einer Sepsis oder von akuten

Verbrennungen. Man könnte also daher davon ausgehen, dass die Patienten eine intakte Glykokalix und demzufolge auch eine gute Nierenfunktion hatten. Hier haben wir uns auch auf die Ergebnisse einer Studie von Dehne et al. bezogen. Darin wurde beschrieben, dass HES ohne Risiko bezogen auf die Nierenfunktion bei Patienten ohne vorher bestehenden renalen Funktionseinschränkungen angewendet werden kann (Dehne, Mühling et al. 2001).

In dieser Arbeit lag die applizierte Dosis an HES 130/0,4 nur bei einen der 1616 Patienten über der empfohlenen maximalen Dosis. Im Vergleich ist allerdings hervorzuheben, dass bei Perner et al. (6S Studie) die Patienten hohe Dosen von HES bekamen. Die hohen Dosierungen bestanden auch über einen langen Zeitraum und nicht nur während eines Eingriffes (Perner, Haase et al. 2012). Außerdem bestand das Patientenkollektiv in der Studie von Perner et al. auch aus Patienten mit bestehendem akuten Nierenversagen wie auch aus Patienten im Schockzustand. Bei Perner et al. waren nur 45 der 798 Patienten nicht im septischen Schock zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (Van der Linden, James 2013). Daraus könnte man auf die unterschiedlichen Resultate und Ergebnisse schließen (Perner, Haase et al. 2012 und Van der Linden, James 2013).

Außerdem könnte man bei Perner et al. darauf schließen, dass aufgrund der schlechten Ausgangssituation der eingeschlossenen Patienten schon eine Vorschädigung der Glykokalix und eine erhöhte Permeabilität bestand und dementsprechend auch eine größere Notwendigkeit für eine gesteigerte Flüssigkeitstherapie. Daraus wäre dann eine abnormal hohe extrazelluläre HES-Konzentration entstanden. Dies könnte alles zu dem Ergebnis der erhöhten Mortalität in der Studie von Perner et al. beigetragen haben (Perner, Haase et al. 2012 und Van der Linden, James 2013). Auch in der Studie von Raghunathan et al. wurde erwähnt, dass das Risiko einer Therapie mit HES 130/0,4 bei Patienten mit einer intakten Glykokalix zur Volumen Optimierung anders einzuschätzen ist, als bei Patienten mit einer schweren Sepsis und mit einer vermutlich stark beeinträchtigten Glykokalix (Raghunathan et al. 2014).

Die Studie von Bayer et al. hat auch nur Sepsis-Patienten mit einbezogen und hatte auch eine geringe Zahl an Patienten und daher nur eine begrenzte Aussagekraft (Bayer, Reinhardt et al. 2011).

### 4.3. Erhebung der zu untersuchenden Parameter

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten wir nur mit den vorhandenen Daten aus den Anästhesieprotokollen wie auch aus den elektronischen Patientenakten arbeiten. Die Anästhesieprotokolle waren alle handschriftlich ausgefüllt und zum einen war die Handschrift teilweise nicht lesbar und zum anderen waren zum Teil auch Parameter nicht ausgefüllt oder nur unzureichend vermerkt. Zum Beispiel wurde der Blutverlust nicht in allen Protokollen vermerkt oder es war nicht feststellbar, ob der Blutverlust allein anhand des realen Blutverlustes gemessen wurde oder ob möglicherweise ein operatives Spülvolumen mit dazu zählte. Außerdem wurde die intraoperative Diurese zum Teil lückenhaft notiert. Auch die Gabe der Volumensubstitution war nicht immer vollkommen nachvollziehbar. Die Daten in den elektronischen Patientenakten waren leider auch nicht vollkommen fehlerfrei. Es konnte zum Beispiel nicht genau nachvollzogen werden, wann genau der Blasenkatheter entfernt wurde. Daher sind die Angaben der Diurese nicht immer vollständig. Dies liegt auch daran, dass die Angaben der Diurese stationär relativ unregelmäßig und offensichtlich fehlerhaft erfolgten. Es kam vor, dass bei Patienten anhand der dokumentierten Diurese-Werte eine Oligurie oder Anurie vorlag, trotzdem normale Retentionsparameter vorwiesen und zügig entlassen wurden. Dementsprechend könnte man davon ausgehen, dass die Diurese bei den Patienten eigentlich nicht pathologisch war, sondern lediglich fehlerhaft dokumentiert wurde. Anhand der Dokumentation wie auch anhand von Erfahrungswerten zeigt sich, dass Patienten den Urin zum Teil auch selbst abgelassen haben und keine weiteren Werte vermerkt wurden.

Am besten wäre natürlich in dem Fall eine 24 h Urinsammlung zur besseren Bestimmung der Nierenfunktion über einen längeren Zeitraum.

### 4.4. Diskussion der Ergebnisse

Effekte auf die Niere unter einer limitierter intraoperativer applizierter Menge HES bleibt bisher zum Teil unklar (Raghunathan et al. 2014). Perioperative Studien im Gegensatz zu den intensivmedizinischen Studien haben jedoch meist nur eine sehr eingeschränkte und begrenzte Follow-up Zeit, die meist deutlich unter 90 Tage liegt (Van der Linden 2013). Zudem waren diese Studien meistens nicht repräsentativ bzw. hatten nicht genügend eingeschlossene Patienten um wirklich aussagekräftig zu sein (Van der Linden 2013).

Im Review von Van der Linden et al. konnten keine Hinweise darauf gefunden werden, dass die Anwendung von Tetrastarch während Operationen und auch in der postoperativen Anwendung ungünstige Effekte auf die Nieren aufzeigt. Dabei bezogen sich die Autoren auf Veränderungen bzw. auf die absoluten Konzentrationen des Serumkreatinins oder auf die Notwendigkeit von RRT und untersuchten unter anderem auch High-Risk Patienten (Van der Linden, James 2013).

In der CRYTMAS-Studie gelang man auch zu dem Ergebnis, dass weniger Volumen von 6% Tetrastarch verwendet werden musste als von einer Natriumchlorid-Lösung, um eine hämodynamische Stabilität zu erreichen ohne dass sich in den Ergebnissen bezogen auf RRT oder Mortalität etwas geändert hat (Van der Linden, James 2013). Demnach könnten die Risiken einer Therapie mit HES auch als nicht maßgeblich erscheinen, wenn eine alternative Therapie ein deutlich höheres Risiko aufzeigen, zum Beispiel die Applikation großer Mengen Kochsalzlösungen (Yunos et al. 2012 und McCluskey et al. 2013). In der Arbeit von Maitland et al. wurde sogar beschrieben, dass sich das Risiko eines Schadens erhöht, wenn Albumin oder Kochsalzlösungen appliziert werden (Maitland et al. 2011).

Wiederum ist es auch wichtig zu beachten, dass die Effektivität und Sicherheit von HES Unterschiede in den verschiedenen Patientenkollektiven zeigt. In Kollektiven mit gesunden Patienten erzielt man natürlich bessere Ergebnisse als in Kollektiven mit zum Beispiel Sepsis-Patienten, da deren Gefäße bereits vorgeschädigt sein könnten (Van der Linden, James 2013). Die CHEST und 6S Studie mit ca. 7000 und 800 Patienten wurden vor allem aus Sicherheitsgründen bei kritisch kranken Patienten vorangetrieben und stellen eine der Grundlagen für die weiterhin bestehende Debatte der HES Nutzung in der intensivmedizinischen Therapie dar (Raghunathan et al. 2014). In der 6S Studie zeigte sich jedoch eine deutlich höhere Mortalität innerhalb 90 Tage als in der CHEST Studie. Dies spricht zum Beispiel dafür, dass kränkere Patienten mit einem höheren Ausgangs-Mortalitäts-Risiko ein höheres Risiko haben unter höheren Applikationen von HES zu sterben, als Patienten mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko (18 % in CHEST vs. 45 % in 6S) (Raghunathan, Shaw 2013 und Raghunathan 2014). In der 6S Studie und CHEST Studie bestanden viele Gemeinsamkeiten, jedoch auch deutliche Unterschiede. Die 6S Studie hat nur Patienten rekrutiert, die eine schwere Sepsis zeigten. Im Vergleich dazu verglich die CHEST Studie ein deutlich heterogenes Patientenkollektiv aus Intensivpflichtigen Patienten. Daher spricht dies auch für die Möglichkeit, dass die gesteigerte Mortalität

durch HES nur bei Patienten mit einer schweren Sepsis auftritt (Raghunathan et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Anwendung von HES 130/0,4 untersucht, daher kann man die Ergebnisse nur auf diese HES Lösung übertragen.

In der Studie von Perner et al. wiederum wurde im Gegensatz dazu HES 130/0,42 angewendet, was die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studie auch erklären könnte (Perner, Haase et al. 2012).

Grundsätzlich sollte die Flüssigkeitstherapie sehr genau auf den bestehenden Volumenverlust des Patienten angepasst werden, um mögliche Proteinverschiebungen zu vermeiden und als Ziel den Erhalt der Gewebepfusion und die Deckung des Sauerstoffbedarfs haben (Strunden, Heckel, et al. 2011). Eine Graphik bezüglich der applizierten Menge HES 130/0,4 pro im Vergleich zum Blutverlust, wurde bereits in den Ergebnissen gezeigt.

In der Studie von Strunden et al. wurde schon erwähnt, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass die Inzidenz eines akuten Nierenversagens durch ein großzügiges intraoperatives Infusionsregime reduziert wird oder das prophylaktische Kristalloidinfusionen das Auftreten von Hypotension durch Gefäßdilatation reduzieren (Strunden, Heckel, et al. 2011).

Auch in einer anderen Studie von Strunden et al. zeigte sich ein positiver Einfluss von HES auf die Organdurchblutung und die Studie zeigte, dass HES dazu beiträgt die Glykokalix und somit die Barrierefunktion der Gefäße zu erhalten (Strunden, Bornscheuer 2012).

Auch Martin et al. konnten keine Hinweise auf Schädigung der Nierenfunktion finden (Martin 2013). In dieser Studie wurden ebenfalls Serumkreatinin und die Inzidenz von RRT und eines akuten Nierenversagens untersucht. Auch diese Studie enthielt nichtseptische, chirurgische Patienten (Martin 2013).

In der Studie von Azevedo et al. berichteten die Autoren von negativen Ergebnissen. Allerdings wurde in der Studie nicht beschrieben, welche Generation von HES genutzt wurde (Azevedo et al. 2013). Auch hier wurden nichtseptische Zustände untersucht (Azevedo et al. 2013).

In der Studie von Bayer et al. bestand die Hypothese bei den Autoren darin, Kristalloide als alleinige Volumen- und Flüssigkeitstherapie anzuwenden und die Inzidenz eines akuten Nierenversagens zu reduzieren (Bayer, Reinhardt et al. 2011). Der Einsatz

einer RRT blieb jedoch in allen Untersuchungsgruppen gleich, obwohl die HES Gruppe mit einer gesteigerten Mortalität einherging (Bayer, Reinhardt et al. 2011). Allerdings bekamen die Patienten in der HES-Gruppe mehr Antimykotika, die selbst auch einen möglichen Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen darstellen (Bayer, Reinhardt et al. 2011).

Im Review von Bunn et al. konnte nicht nachgewiesen werden, dass eine bestimmte kolloidale Lösung effektiver oder sicherer in ihrer Anwendung ist als andere (Bunn, Trivedi 2012).

In der CRISTAL Studie wurden kristalloide Lösungen mit kolloiden Lösungen während der Reanimation verglichen. Hier zeigte sich ein positiver Nutzen von Kolloiden bei einer akuten Hypovolämie. Jedoch war die Auswahl der Volumentherapie nicht verblindet und in der jeweiligen Gruppe auch nicht spezifiziert (Annane et al. 2013).

Im Review von Perel konnte zudem nicht bewiesen werden, dass die Therapie mit Kolloiden das Mortalitätsrisiko im Gegensatz zu kristalloiden Lösungen bei Trauma-Patienten, Verbrennungsoptionen oder nach Operationen senkt (Perel, Roberts, 2012).

Die unerwünschten Nebenwirkungen von HES können möglicherweise auch durch die Lösungen hervorgerufen worden sein, in denen die HES-Produkte gelöst sind (normale Salzlösungen oder gepufferte Elektrolytlösungen) (Dart et al. 2010 und Mizzi et al. 2011).

In der Studie von Van der Linden wird erwähnt, dass nach der intra- wie auch postoperativen Applikation von HES 130/0,4 im Gegensatz zu den Intensivmedizinischen Patienten in anderen Studien, keinerlei Schäden beobachtet werden konnten (Van der Linden, James 2013).

Mögliche andere Risikofaktoren für das Auftreten einer Nierenschädigung bzw. eines -versagens perioperativ sollten grundsätzlich nicht außer Acht gelassen werden. Dies können zum Beispiel eine bereits bestehende Dehydratation, präexistente Nierenerkrankungen oder auch ein fortgeschrittenes Lebensalter mit einer oft einhergehenden Multimorbidität und reduzierten Leistung und Kompensationsvermögen sein.

Daher wurde auch versucht, anhand dieser Studie mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines möglichen Nierenschadens hervorzuheben. Es zeigte sich, dass die Applikation von HES 130/0,4 nicht dazu gehörte. Wir haben uns dabei auf mögliche Zusammenhänge in Bezug auf die Erfüllung der RIFLE-Kriterien gestützt.

Als Risikofaktoren für die Erfüllung von RIFLE-Kriterien konnten ein Alter  $\geq 67,5$  Jahre [OR: 1,57 (1,04-2,38),  $p=0,040$ ], ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> [OR: 2,02 (1,25-3,25),  $p=0,005$ ], eine bekannte kardiologische Vorerkrankung [OR: 1,70 (1,06-2,73),  $p=0,038$ ], ein Diabetes mellitus [OR: 2,4 (1,31-4,38),  $p=0,006$ ], die Da Vinci unterstützte Operationstechnik [OR: 3,32 (2,17-5,09),  $p<0,001$ ], eine OP-Dauer  $\geq 210$  min [OR: 2,23 (1,47-3,38),  $p<0,001$ ] und ein Blutverlust  $\geq 1000$  ml [OR: 2,31 (1,30-4,08),  $p=0,005$ ] identifiziert werden. In den folgenden Abbildungen werden die jeweiligen erhöhten Risikofaktoren graphisch verdeutlicht:

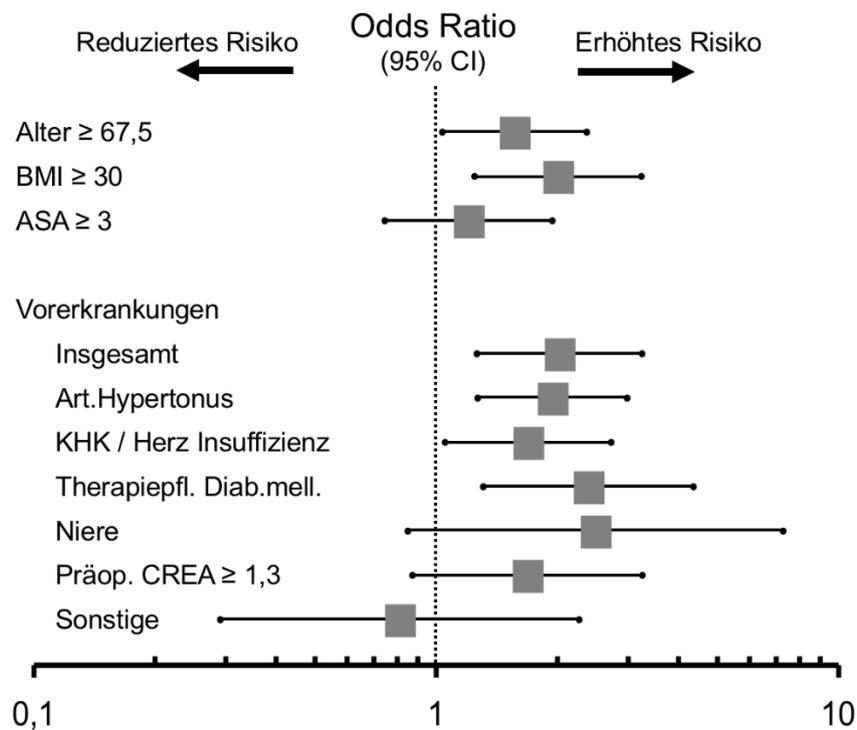


Abbildung 22: Darstellung der spezifischen Patienten Risiken für die Entwicklung eines möglichen Nierenschadens (Odds Ratio): Alter, BMI, ASA und Vorerkrankungen.

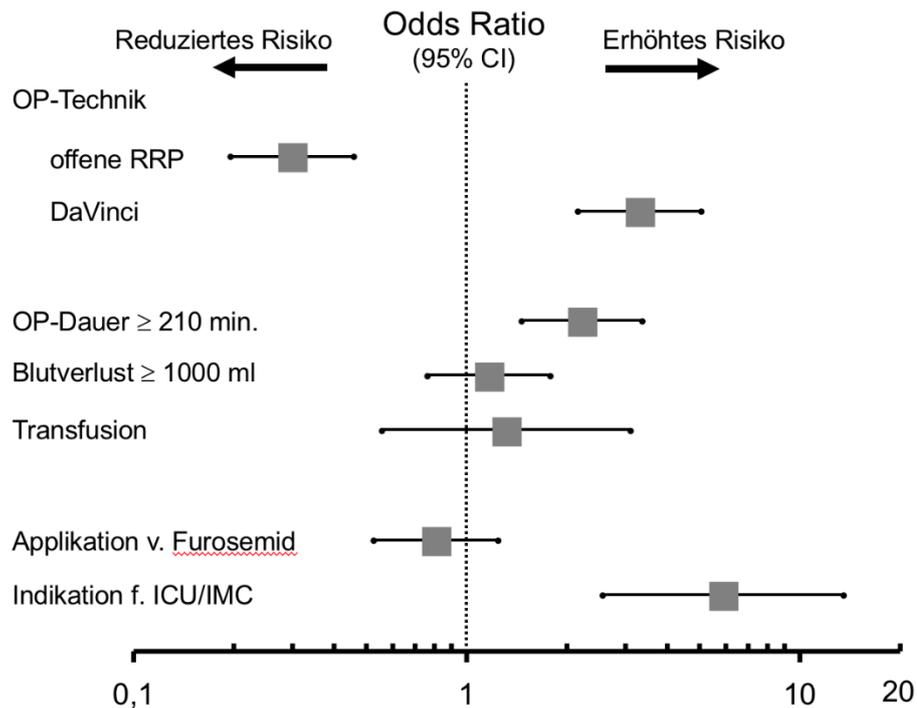


Abbildung 13: Darstellung der spezifischen Patienten Risiken bzw. der perioperativen Risiken für die Entwicklung eines möglichen Nierenschadens (Odds Ratio): OP-Technik, OP-Dauer, Blutverlust, Transfusionen, Aufenthalt auf einer IMC.

Im Gegensatz dazu waren eine ASA-Klassifikation  $\geq 3$  [OR: 1,21 (0,75-1,95),  $p=0,518$ ], die Prävalenz vorbeschriebener Nierenerkrankungen [OR: 2,50 (0,85-7,31),  $p=0,180$ ] und eine präoperative Kreatinin-Konzentration  $\geq 1,3$  mg/dl [OR: 1,69 (0,88-3,27),  $p=0,167$ ] keine signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenschadens. Auch in anderen Studien wurden ähnliche Risikofaktoren wie zum Beispiel Alter, KHK und Hochrisiko-OPs für die Entwicklung einer akuten Schädigung der Niere gezeigt (Abelha et al. 2009 und Teixeira, Rosa et al. 2014). Eine Subgruppenanalyse der Patienten, denen kein 6% HES 130/0,4 appliziert wurde, mit einer hinsichtlich OP-Verfahren, Alter, BMI, ASA-Status, OP-Dauer und Blutverlust vergleichbaren Gruppe ergab, dass die Applikation von 8,5 (4,8-18,5) ml/kg KG HES nicht mit der Entwicklung einer postoperativen AKI assoziiert war [OR: 0,9 (0,29-2,76),  $p=0,911$ ]. Das zeigt also, dass vor allem patientenspezifische Merkmale wie hohes Alter, bestehende Vorerkrankungen aber auch OP-spezifische Charakteristika wie eine längere OP-Dauer oder auch bestimmte Operationsverfahren das Auftreten eines akuten Nierenversagens oder eine akute Nierenfunktionsschädigung mit beeinflussen.

#### 4.5. Schlussfolgerung

Als Risikofaktoren für eine transiente postoperative Nierenfunktionsstörung im Rahmen der retropubischen radikalen Prostatektomie konnten vorbestehende patientenspezifische und operationsassoziierte Risiken identifiziert werden. Die perioperative Applikation von HES 130/0,4 führte bei 1616 Patienten nicht zur Entwicklung eines Nierenversagens oder zum Einsatz von Nierenersatzverfahren und erhöhte in einer Subgruppenanalyse nicht die Inzidenz einer akuten Nierenschädigung.

Um einen echten Zusammenhang zwischen der Applikation von HES 130/0,4 und der Entwicklung eines akuten Nierenschadens oder auch eines akuten Nierenversagens herstellen zu können sollte zukünftig eine weitere Studie mit einer Fall-Kontroll-Gruppe in Betracht gezogen werden. Demzufolge könnten die oben beschriebenen Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Nierenschadens bzw. eines akuten Nierenversagens besser untersucht und analysiert werden.

Für Patienten, bei denen eine große Menge an Volumen vermieden werden sollte, stellt HES möglicherweise eine alternative Therapie ohne merklichen Schaden dar (Raghunathan et al. 2014). Bisher gibt es jedoch keine Studie einer zielgerichteten Therapie mit HES mit einem ausreichend großen Patientenkollektiv oder mit einer ausreichend langen Follow-up Zeit um eine definitive Schlussfolgerung zu ziehen, was die intraoperative Therapie mit HES angeht (Raghunathan et al. 2014).

Es ist auch wichtig darauf zu achten, ob die Patienten überhaupt auf das applizierte Volumen reagieren. Zum Beispiel kann es sein, dass bei niedrigen Blutdruck eher eine Therapie mittels Vasopressoren oder Diuretika (zum Beispiel beim kardiogenen Schock) indiziert ist als eine Volumentherapie (Raghunathan et al. 2014). Auch dies wäre ein möglicher Ansatzpunkt einer zukünftigen Studie.

Bereits in mehreren Studien wurde beschrieben, dass es wichtig ist, zu differenzieren. Auch in der Studie von Raghunathan et al. wurde erneut hervorgehoben, dass Zusammenhänge wichtig sind, zum Beispiel das Patientenkollektiv, Interventionen die miteinander verglichen werden wie auch die Ergebnisse (Raghunathan et al. 2014). Dies sollte genau betrachtet werden um Risiken und Nutzen abzuwägen.

Zum Beispiel kann eine zielgerichtete Therapie mit HES durchaus sinnvoll sein ohne ein größeres Risiko einzugehen. Bei dieser Form der Anwendung ist die Applikation von HES limitiert, sobald eine Volumenoptimierung eintritt (Raghunathan et al. 2014).

Hinzu kommt Timing bzw. der Einsatz einer Volumentherapie, der Volumenstatus des Patienten, die eingesetzte Volumentherapie bzw. das applizierte Medikament, Komorbiditäten der Patienten, Mortalitätsrisiko, Art der Operation oder mögliche Effekte auf die Glykokalix. All das sind relevante Aspekte möglicher zukünftiger Studien (Raghunathan et al. 2014).

Dabei sollte auch hinterfragt werden, warum genau eine Volumentherapie eingesetzt werden sollte? Das Ansprechen auf Volumen bedeutet nicht gleichzeitig ein Volumenmangel. Man sollte bei einem Verdacht auf ein Volumenmangel testen ob der Patient auf eine Volumengabe reagiert und dies nicht nur anhand eines niedrigen Blutdrucks oder verringerter Urinausscheidung festmachen (Raghunathan et al. 2014). Letztlich ist außerdem nicht außer Acht zu lassen, dass vor allem die gesamte Menge an applizierten Volumen ausschlaggebend ist, als möglicherweise die Art des Volumens allein (Brandstrup et al. 2012).

Diese retrospektive Studie stellt somit eine Grundlage und einen hypothesengenerierenden Ansatz für weitere prospektive Studien dar.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser retrospektiven Studie konnte nachgewiesen werden, dass die intravenöse Gabe von HES 130/0,4 bei keinem der eingeschlossenen Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion assoziiert war. Diese Studie zeigte aber vor allem auch, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion wie auch das Auftreten eines Akuten Nierenversagens in Zusammenhang mit spezifischen Risiken steht, wie zum Beispiel das Alter, verschiedene Vorerkrankungen, die OP-Dauer, Blutverlust, etc. Dementsprechend sollten Patienten präoperativ dahingehend evaluiert werden und ein bestimmtes Risikoprofil erstellt werden. Somit könnte man das Auftreten eines akuten Nierenversagens oder einer Nierenfunktionseinschränkung möglicherweise früher erkennen oder diese Patienten gezielt evaluieren und frühzeitig spezifisch therapieren. Dies wäre die Grundlage für eine prospektive Studie ebenso wie eine prospektive Untersuchung zur Applikation von HES 130/0,4. Diesbezüglich wäre ein längerer Beobachtungszeitraum von besonderer Relevanz. Auch die Sammlung relevanter Daten wäre prospektiv besser zu organisieren und zu strukturieren. In Anbetracht dessen, dass HES 130/0,4 als Arzneimittel aktuell in der Diskussion steht, wären weitere Studie sicherlich wünschenswert. Als Volumenersatzmittel bei nicht-septischen Patienten bei denen keine Nierenfunktionseinschränkung besteht, kann nach derzeitigen Kenntnisstand HES 130/0,4 zweifelsfrei in einer normalen Dosierung verabreicht werden. Abhängig von der weiteren Diskussion und dem weiteren Verlauf wird sich zeigen ob eine prospektive Studie zu HES 130/0,4 noch durchgeführt werden kann.

## Summary

In this retrospective study we were able to show that the intravenous application of HES 130/0,4 did not lead or was associated to limitations of the renal function within the included patients. Particularly the study showed that impairment of the renal function as well as acute renal failure are associated with specific risks, for example the age of the patients, several pre-existing conditions, duration of surgery, blood loss, etc. Accordingly, patients should be evaluated before surgery in regard of these aspects and a certain risk profile should be established. Thus, the development of a kidney failure or an impairment could be identified and managed early. This could also be the foundation of a prospective study and investigation of the application of HES 130/0,4. Referring to this a longer time of investigation would be of special importance. Furthermore, the collection of relevant data would be easier to collect in a prospective study. Considering that HES 130/0,4 is the topic in a widespread discussion, further studies would be desirable. As volume replacement within non-septic patients with no known impairment of the renal function, HES 130/0,4 can be administered within the normal application rates. In regard to the upcoming discussions we will see if a prospective study will be possible in the future.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
Crea	Kreatinin
CT	Computertomographie
dm	Dezimeter
dl	Deziliter
DS	Substitutionsgrad
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Echokardiographie
EPO	Erythropoetin
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GP	Glykoprotein
h	Stunden

Hb	Hämoglobin
HES	Hydroxyethylstärke
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HWZ	Halbwertszeit
ICU	Intensive Care Unit
Ig	Immunglobulin
IMC	Intermediate Care Unit
kD	Kilo Dalton
KF	Filtrationskoeffizienten
KG	Körpergewicht
kG	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MDRD	Modification of diet renal disease
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Torr
mol	Mol
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Molekülmasse
PDE	Phosphodiesterase
PSA	prostataspezifisches Antigen
RRP	Radikale Retropubische Prostatektomie
RRT	Renal Replacement Therapy
TIVA	total intravenöse Anästhesie

TNF            Tumornekrosefaktor

z.B.            zum Beispiel

## 7. Literaturverzeichnis

**Abelha, FJ, Botelho, M, Fernandes, V, Barros, H.** (2009) Determinants of postoperative acute kidney injury. *Critical Care*. 13: R79.

**Adams, HA** (2007) Volumen- und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästh Intensivmed* 48: 448-460, 518-540.

**Annane, D, et al.** (2013) CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs. crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 310:1809-17.

**Azevedo, VL, Santos, PS, Oliveira GS, et al.** (2013) The effect of 6% Hydroxyethyl starch vs. Ringer's lactate in acute kidney injury after renal ischemia in rats. *Acta Cir Bras*. 28 (1): 5-9.

**Bayer, O, Reinhardt, K, et al.** (2012) Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis. *Crit Care Med*. 40(9): 2543-2551.

**Bayer, O, Reinhardt, K, et al.** (2011) Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med*. 39(6): 1335-1342.

**Behrends, Jan C.** (2009) *Duale Reihe: Physiologie*. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart.

**Bellomo, R.** (2006) The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care*. 12: 557-560.

**Brandstrup, B et al.** (2012) Which goal for fluid therapy during colorectal surgery if followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth*. 109:191-9.

**Brunkhorst, FM, et al.** (2008) (VISEP) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 358:125-39.

**Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte** (2019) Hydroxyethylstärke (HES)-haltige Infusionslösungen: Einführung eines kontrollierten Zugangssystems zur Verstärkung der bestehenden Beschränkungen. Bonn (Online im Internet.) URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/g-l/hes-neu2017.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes-neu2017.html) [ Stand 09.03.2020, 18:44].

**Bunn, F, Trivedi, D.** (2012) Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 6: CD001319.

**Cannesson, M, Pestel, G, et al.** (2011) Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care.* 15: R197

**Dart, AB, Mutter, TC, Ruth, CA, Taback, SP** (2010) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 1: CD007594.

**Dehne, MG, Mühling, J, et al.** (2001) Hydroxyethyl Starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *Journal of Clinical Anesthesia.* 13: 103-111.

**Drenckhahn, Detlev** (2008) Anatomie: Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem. 17. Auflage, Elsevier, Urban & Fischer, München.

**Dörner, Klaus** (2006) Klinische Chemie und Hämatologie. 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

**Finfer, S et al.** (2010) SAFE TRIPS Investigators. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care.* 14:R185.

**Gan, TJ, et al.** (1999) Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesth Analg.* 88:992-8.

**Godet, G, Lehot, JJ, et al.** (2008) Safety of HES 130/0.4 (Voluven) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. *European Journal of Anaesthesiology.* 25: 986-994.

**Hakenberg, Oliver W.** (2010) Prostatakarzinom, in *Facharztwissen Urologie.* 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

**Hautmann, Richard** (2010) *Urologie.* 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

**Heckel, K, Winkelmann, B, et al.** (2012) Tetrastarch sustains pulmonary microvascular perfusion and gas exchange during systemic inflammation. *Crit Care Med* 40 (2): 518-531.

**Herold, Gerd** (2011) *Innere Medizin.* Herold, Köln.

**James, MF, et al.** (2011) Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anesth.* 107:693-702.

**Karow, Thomas** (2012) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis.* 20. Auflage, Thomas Karow, Pulheim.

**Kozek-Langenecker, SA** (2005) Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology.* 103:654-60.

**Kozek-Langenecker, SA, et al.** (2008) The effects of hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* 107:382-90.

**Lewis, SR** (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 8. Art. No.: CD000567

**Lippert, Herbert** (2011) Lehrbuch Anatomie. 8. Auflage, Elsevier, München.

**Maitland, K, et al.** (2011) FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med. 364:2483-95.

**Martin, C, Jacob, M, Vicaut, E, Guidet, B, Van Aken, H, Kurz, A** (2013) Effect of Waxy Maize-derived Hydroxyethyl Starch 130/0,4 on Renal Function in Surgical Patients. Anesthesiology. 118(2): 387-394.

**McCluskey, SA et al.** (2013) Hypochloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. Anesth Analg. 117:412-21.

**Medizinische Medien Informations GmbH/Gelbe Liste** (2018) Gelbe Liste. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Fresenius Kabi Volulyte 6% Infusionslösung.

**Mizzi, A, et al.** (2011) Voluven, a new colloid solution. Anesthesiol Clin. 29: 547-55.

**Myburgh, JA, Finfer, S, et al.** (2012) CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. N Engl J Med. 367(20): 1901-1911.

**National Kidney Foundation** (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 39: 1-286.

**Perel, P, Roberts, I.** (2012) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 6: CD000567.

**Perner, A, Haase, N, et al.** (2012) 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trial Group. Hydroxyethyl starch 130/0,42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Eng J Med.* 367(2): 124-134.

**Raghunathan, K et al.** (2014) Intravenous Starches: Is Suspension the best solution? *Anesthesia & Analgesia.* 119 (3): 731-736.

**Raghunathan, K Shaw AD, et al.** (2013) Fluids are drugs: type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care.* 19: 290-8.

**Raghunathan, K, Shaw, A** (2013) A Hydroxyethyl starch or saline in intensive care. *N Engl J Med.* 368:774-5.

**Reinhardt, K, Perner, A, et al.** (2012) European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 38:368-83.

**Schabinski, F, Oishi, J, et al.** (2009) Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-bases and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med.* 35:1539-1547.

**Schortgen, F, et al.** (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicenter randomized study. *Lancet.* 357:911-6.

**Schulte am Esch, Jochen** (2011) *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.* 7. Auflage, Thieme, Stuttgart.

**Schünke, Michael** (2005) *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Innere Organe;* 118 Tabellen. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart.

**Shafer, SL** (2011) Shadow of doubt. *Anesth Analg.* 112:498-500.

**Shigehiko, U, Kellum, J, et al.** (2005) Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. *JAMA.* 294(7): 813-818.

**Strunden, M, Bornscheuer, A** (2012) Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung:

hydroxyethyl starch 130/0.4 pretreatment attenuates this response. *Shock*. 38(5): 559-566.

**Strunden, MS, Heckel, K, et al.** (2011) Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care*. 1 (1): 2.

**Teixeira, C, Rosa, R, et al.** (2014) Acute Kidney Injury after Major Abdominal Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Critical Care Research and Practice*. Article ID 132175.

**Van der Linden, P, James, M** (2013) Safety of Modern Starches Used During Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 116(1): 35-48.

**Westphal, M et al.** (2009) Hydroxyethyl starches: different products – different effects. *Anesthesiology*. 111(1): 187-202

**Wilkes, MM, Navickis, RJ, et al.** (2001) Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 72:527-33.

**Yunos, NM, et al.** (2012) Association between a chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 308:1566-72.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MDRD -Formel zur Berchenung der GFR	48
Abbildung 2: Ausschnitt der Excel-Tabelle zur Datenerhebung	50
Abbildung 3: Übersicht des Patientenkollektivs	52
Abbildung 4: Übersicht der Altersverteilung des Patientenkollektivs in Jahren	53
Abbildung 5: Größenverteilung der Patienten in cm	54
Abbildung 6: BMI Verteilung der Patienten	54
Abbildung 7: Einteilung der Patienten in die ASA-Klassifikation	55
Abbildung 8: Verteilung der dokumentierten Vorerkrankungen	56
Abbildung 9: Verteilung der Vormedikation der Patienten	57
Abbildung 10: OP Dauer in min	58
Abbildung 11: Blutverlust in ml	58
Abbildung 12: Verweildauer der Patienten im Aufwachraum in min	59
Abbildung 13: Verweildauer der Patienten auf der IMC/ICU in h	59
Abbildung 14: Applizierte Menge HES in ml	60
Abbildung 15: Applizierte Menge HES pro Patienten	61
Abbildung 16: Applizierte Menge an Kristalloiden in ml	62
Abbildung 17: Gesamtes perioperatives Infusionsvolumen in ml	63
Abbildung 18: Applizierte Menge HES pro kg KG	64
Abbildung 19: Applizierte Menge HES in ml pro ml Blutverlust	64
Abbildung 20: Kreatinin-Anstieg in Verbindung mit der applizierten Menge HES	66
Abbildung 21: Kreatinin-Anstieg in Verbindung mit der applizierten Menge HES & Abnahme der Anzahl der Patienten im Verlauf der ersten sechs postoperativen Tage	67
Abbildung 22: Darstellung der spezifischen Patienten Risiken	76

Abbildung 23: Darstellung der spezifischen Patienten Risiken bzw. perioperativen Risiken

77

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der RIFLE Stadien anhand der Werte für Serum-Kreatinin und anhand der Urin-Ausscheidung. ....	30
Tabelle 2: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation (Am J Kidney Dis, 2002); GFR in (mL x min <sup>-1</sup> x [1,73 m <sup>2</sup> ] <sup>-1</sup> ). ....	32

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. A.E. Goetz, der meine Arbeit stets unterstützt hat. Für die immer wehrende Motivation, konstruktive Kritik und für all das entgegengebrachte Verständnis danke ich herzlichst meinen beiden Betreuern Dr. med. Kai Heckel und Dr. med. Uta Krämer. Vor allem Frau Dr. med. Krämer hat mich in den Jahren immer wieder motiviert und hatte immer Zeit für Gespräche und wertvolle Hilfestellungen. Es freut mich sehr sie auch über die Betreuung meiner Dissertation hinaus in meinem persönlichen Umfeld zu haben.

Zudem danke ich auch meiner Familie und meinen Freunden für all die Unterstützung, für all die Fragen nach meiner Dissertation, die aufbauenden Worte und den Glauben an mich.

## 11. Curriculum Vitae

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.





