

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Ullrich

## **Outcome von Kindern nach kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration (CVVH)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Martin von Villiez

aus Hamburg

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 16.01.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Kemper

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. T. Mir

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. J. Aberle

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
1.1. Einleitung .....	5
1.2. Fragestellung und Ziel der Studie .....	9
<b>2. Patienten und Methode</b> .....	<b>11</b>
2.1. Patienten.....	11
2.2. Methode .....	11
2.2.1. Methode der CVVH .....	11
2.2.2. Durchführung der CVVH .....	13
2.2.3. Der PRISM Score.....	17
2.2.4. Bestimmung der klinischen Parameter und Laborwerte .....	17
2.2.5. Dauer der Behandlung .....	18
2.2.6. Untersuchungskriterien .....	18
2.2.7. Aufnahme in die Prognosestudie .....	18
2.2.8. Statistik.....	20
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1. Patienten.....	21
3.1.1. Diagnosen .....	22
3.1.2. Mortalität .....	24
3.1.3. Behandlungsdauer .....	27
3.2. Patienten der Prognosestudie .....	29
3.2.1. Übersicht .....	29
3.2.2. Diagnosen .....	30
3.2.3. Alter und Mortalität .....	32
3.2.4. Behandlungsdauer .....	34
3.2.6. Beatmung.....	36
3.3. Outcome- Variablen.....	38
3.3.1. Überblick .....	38
3.3.2. Diagnosen .....	38
3.3.3. Alter.....	40
3.3.4. PRISM Score .....	40
3.3.5. Betrachtung der Gabe der Katecholamine.....	43
3.3.6. Leberfunktions-Score .....	44
3.3.7. Nierenfunktions-Score.....	45

3.3.8. Backward Elimination (Likelihood Ratio-Modell) .....	46
3.3.9. Übersicht der Ergebnisse .....	47
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
4.1. Einleitung .....	48
4.2. Überlebende versus verstorbene Patienten .....	50
4.3. PRISM Score .....	54
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
<b>6. Verzeichnis der Abkürzungen.....</b>	<b>58</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>8. Verzeichnis der Grafiken und Abbildungen.....</b>	<b>64</b>
<b>9. Verzeichnis der Tabellen .....</b>	<b>65</b>
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>66</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>68</b>
<b>12. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>69</b>

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1. Einleitung

Im gesunden Organismus sind die Nieren ein wichtiges Kontrollorgan zur Erhaltung einer konstanten Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit. Sie eliminieren Endprodukte des Stoffwechsels, regulieren die Osmose sowie den Wasser- und Elektrolythaushalt. Außerdem steuern sie den Säure-Basen-Haushalt sowie die endokrine Sekretion von Hormonen und Vitaminen. Beim Verlust der Nierenfunktion kann die Homöostase eines Organismus nicht aufrechterhalten werden. Die Idee einer Nierenersatztherapie basiert vor allem auf der Notwendigkeit, die endogenen und exogenen harnpflichtigen Toxine zu eliminieren.

Druml (1) beschreibt die Niere im akuten Nierenversagen (ANV) sowohl als „Opfer“ eines systemischen Krankheitsprozesses, die praktisch „unschuldig zum Zug“ kommt, dann aber im Sinne eines Circulus vitiosus durch negative Auswirkungen des akut-urämischen Zustands auf den Gesamtorganismus auch zum „Täter“ wird. Die Patienten versterben nicht nur „mit“ einem ANV, sondern auch „wegen“ des ANV (2).

Erstmals wurde 1945 von W. J. Kolff (3) eine Nierenersatztherapie mit Erfolg eingesetzt, der eine Patientin mit akutem Nierenversagen damit behandeln konnte. Es handelte sich hier um eine rotierende Trommelniere. Um die Trommel wurden 30 - 40 m Zellophanschlauch gewickelt. Die effektive Oberfläche von Kolffs erster Niere betrug ca. 2,4 m<sup>2</sup>. Die Trommel wurde zuerst aus Aluminium hergestellt. Die Wanne fasste ca. 100 l selbst vorbereitetes Dialysat. Durch die Rotation der Trommel wurde das Blut durch Zellophanschläuche transportiert. Vor der Dialyse wurde dem Patienten das Füllvolumen des Dialysators an Fremdblut transfundiert. Allerdings gibt es bis heute keine vollwertige Ersatztherapie, die alle Funktionen der Niere übernehmen kann.

Während anfangs die Nierenersatztherapie intermittierend angewandt wurde, nutzt man seit über 30 Jahren auch die Möglichkeit kontinuierlicher Verfahren (4, 5, 6). Dabei findet seit ihrer Einführung durch Bischoff und Doehm (7) vor über 25 Jahren die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) immer breitere Verwendung. So werden mittlerweile nicht mehr nur Patienten mit chronischen Nierenleiden mit diesem Verfahren therapiert, sondern auch Krankheitsbilder wie z.B. Medikamentenintoxikationen, Verbrennungen oder das hämolytisch-urämische Syndrom (8, 9, 10). Bedingt durch die Elimination vasoaktiver Mediatoren können diese kontinuierlichen Verfahren darüber hinaus sogar Patienten, die sich im Rahmen eines

systemischen inflammatorischen Response-Syndrome (SIRS) in einem Kreislaufchock befinden, hämodynamisch stabilisieren (11, 12, 13).

Mehrere Studien haben belegt, dass das Verfahren der CVVH die Mortalität bei Patienten mit SIRS senkt (14, 15, 16). Auch haben zahlreiche Studien den Vorteil der CVVH gegenüber den intermittierenden Verfahren beschrieben. So konnten z.B. Schiffli et al (5) bei einer vergleichenden Untersuchung bei 160 Patienten mit akutem Nierenversagen zeigen, dass die tägliche Hämodialyse im Vergleich mit einem zweitägigen Rhythmus bei Patienten mit akutem Nierenversagen mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert ist. Die Mortalität in der Gruppe mit eintägigem Rhythmus lag bei 28 %, in der mit zweitägigem jedoch bei 46 % (p = 0,01). Die Häufigkeit der Dialysebehandlung erwies sich in der multivariaten Regressionsanalyse als unabhängiger Risikofaktor für den Tod der Patienten. Weitere Vor- bzw. Nachteile sind in verschiedenen Studien aufgeführt (4, 17, 18, 19) und in unten stehender Tabelle 1 aufgelistet.

<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
kontinuierliche, langsame Entgiftung (kein Dysäquilibrium, keine Rebounds)	Kontinuierliche Antikoagulation notwendig
kontinuierliche Entwässerung, d.h. volle parenterale Ernährung möglich	keine Mobilisation des Patienten möglich
hohe Clearanceraten in Abhängigkeit vom Molekulargewicht, der angewandten Methode und der Plasmaeiweißbindung des zu eliminierenden Stoffes möglich (β2-Mikroglobuline, Stoffwechselerkrankungen)	höherer Personalaufwand, praktisch nur auf Intensivtherapiestationen durchführbar
gute klinische Verträglichkeit (Hämodynamik) und Ansprechen auf vasoaktive Substanzen	teure sterile Substitutionslösung steigert Behandlungskosten
Infusionen von Medikamenten ohne zusätzliche Volumenbelastung	

**Tabelle 1: Vor und Nachteile der CVVH**

Bei der Nierenersatztherapie findet über eine semipermeable Membran ein Stoffaustausch statt, der für die notwendige Elimination urämischer Stoffwechselmetaboliten und überschüssigen Wassers sorgt. Außerdem ermöglicht diese Membran eine Normalisierung der Plasmaionenkonzentration und des Säure-Basen-Haushalts.

Auch sind für den Stoffaustausch bei der Hämodialyse und bei der CVVH Transportmechanismen verantwortlich, die physikalisch auf Diffusion, Konvektion und Ultrafiltration beruhen.

Die Diffusion beruht auf dem physikalischen Prinzip der Braun'schen Molekularbewegung. In Flüssigkeit gelöste Stoffe bewegen sich entlang eines Konzentrationsgradienten und streben ein Konzentrationsgleichgewicht an. Der diffusive Stofftransport ist hervorragend geeignet zur Elimination kleinmolekularer Substanzen, wie z.B. Kalium, Kreatinin oder Harnstoff.

Der konvektive Stofftransport erfolgt entlang eines Druckgradienten (Transmembrandruck) an der semipermeablen Membran. Durch Ausübung einer externen Kraft erfolgt der Flüssigkeitstransport von der Überdruckseite im Blutkompartiment des Hämofilters zur Seite mit dem niedrigeren Druck, dem Ultrafiltratkompartiment des Hämofilters. Durch die Flüssigkeitsbewegung werden in der Flüssigkeit gelöste Substanzen mitgerissen und eliminiert. Der konvektive Stofftransport zeichnet sich gegenüber dem diffusiven Stofftransport durch seine günstigeren Eliminationseigenschaften für „Mittelmoleküle“, z.B.  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Myoglobin oder einige Zytokine aus. Mittelmoleküle haben eine Molekülgröße von 300 bis 12.000 Dalton.

Hämofiltrationsmembranen werden hinsichtlich ihrer Permeabilitätseigenschaften für Wasser, dem so genannten Ultrafiltrationskoeffizienten, in Low-Flux- und High-Flux-Hämofilter eingeteilt. Der Ultrafiltrationskoeffizient gibt an, wie viel Milliliter Plasmawasser bei einem Transmembrandruck von 1 mmHg Druckdifferenz pro Stunde filtriert wird. Werden im Rahmen einer Nierenersatztherapie hohe Filtrationsraten angestrebt, so werden vorzugsweise High-flux-Filter eingesetzt. Dies ist im intensivmedizinischen Bereich vor allem bei den hochvolumigen Hämofiltrationstherapien notwendig (20, 21, 22, 23).

Die kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration (CAVH) wurde erstmals 1977 von Kramer et al (24) beschrieben und bei Patienten mit Flüssigkeitsüberladung eingesetzt.

Der Filtrationsdruck wird hierbei durch die arteriovenöse Druckdifferenz aufgebaut. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass man keinen großen apparativen Aufwand betreiben muss, um einen raschen Flüssigkeitsentzug und eine ausreichende Entgiftung durch kontinuierliche Filtration und Zufuhr einer Substitutionslösung zu erreichen. Kramer et al (25) entwickelten 1980 auch die CAVH als Therapieverfahren bei anurischen Patienten auf der Intensivstation.

An Ihre Grenzen stößt das Verfahren der CAVH bei Patienten, die keine ausreichend hohe arteriovenöse Druckdifferenz aufweisen, so dass keine ausreichende Ultrafiltration mehr erreicht wird. Bedingt durch die mit sinkendem Druck zurückgehenden permeablen Filtereigenschaften ist das Verfahren dann nicht mehr effektiv. Während Flüssigkeitsentzug noch in einem ausreichenden Maß erreicht werden kann, werden die harnpflichtigen Substanzen nicht mehr im erforderlichen Maße reduziert. Eine Lösung dieses Problems wurde 1982 von Bischoff und Doehm (7) mit der pumpengesteuerten CVVH entwickelt, bei der eine Pumpe den erforderlichen Druckgradienten aufbaut und eine Behandlung hämodynamisch instabiler Patienten mit niedrigem Blutdruck erlaubt. Hierbei ermöglicht der durch die Pumpen aufrechterhaltene Fluss bei Verwendung eines geeigneten Filters eine Ultrafiltrationsleistung, die dazu geeignet ist, selbst Patienten mit extremer Retentionswerterhöhung allein durch konvektiven Transport effektiv zu entgiften. Es werden verstärkt sog. „Mittelmoleküle“ entfernt, die in erster Linie für die Symptome der Urämie verantwortlich sein sollen.

Die Anzahl von pädiatrischen Dialysepatienten ist extrem klein. Auf 200 dialysierte erwachsene Patienten kommt ein pädiatrischer Patient. Auch aufgrund ihrer physiologischen, pathophysiologischen und psychosozialen Sonderstellung müssen sie daher in spezialisierten Kinderdialysezentren betreut werden. Diese müssen zur Wahrung ihres Qualitätsstandards eine ausreichende Anzahl von Patienten im Jahr behandeln. Während beim akuten Nierenversagen das hämolytisch-urämische Syndrom im Vordergrund steht, dominieren beim chronischen Nierenversagen kongenitale, oft hereditäre Grundleiden. Klinisch im Vordergrund stehen Malnutrition, Wachstumsstörung, Entwicklungsverzögerung, Anämie und Osteopathie sowie das Risiko der frühzeitigen Arteriosklerose (26).

Mitte der 90er Jahre wurden in der pädiatrischen Nephrologie für die CVVH modifizierte Hämodialyse-Geräte verwendet, die den Vorteil hatten, dass man weniger Heparin und keinen arteriellen Zugang mehr benötigte. Außerdem musste man seltener aufgrund einer ineffektiven Nierenersatztherapie-Form das Verfahren ändern (27). Wichtig für die erfolgreiche Therapie mit der CVVH ist der Zustand der kleinen Patienten zu Beginn der Behandlung. Hierbei heben Studien unterschiedliche Parameter als besonders wichtig hervor. So ist es unter anderem der Blutdruck (28), als auch die Menge an vasoaktiven Medikamenten (10), die für einen Therapieerfolg maßgeblich sind. Wiederum andere Studien heben die Wichtigkeit der Diagnose zu Beginn der CVVH (29), als auch das Maß an Flüssigkeitsüberladung (30) hervor.

## 1.2. Fragestellung und Ziel der Studie

Das Verfahren der CVVH wird mittlerweile bei einer großen Bandbreite von Erkrankungen eingesetzt. So wird es z.B. bei akutem Nierenversagen, Volumenüberladung, Multiorganversagen, Neugeborenen mit Stoffwechseldefekten und Patienten mit kataboler Stoffwechsellage mit einem hohen Flüssigkeitsbedarf eingesetzt. Allerdings lässt sich im Einzelfall nur schwer eine zuverlässige Prognose zu Beginn der Therapie stellen, und nicht jeder der pädiatrischen Patienten wird mit dieser Form der Therapie am Leben gehalten. Es lag also nahe, zu versuchen, aus der Fülle an Labor- und Vitalparametern ein System zu entwickeln, dass eine verlässliche Vorhersage der mit der CVVH behandelten pädiatrischen Patienten bezüglich eines Therapieerfolges (Überlebt) oder –misserfolges (Verstorben) ermöglicht.

Im klinischen Alltag werden zum Erstellen einer Prognose bezüglich der Heilungschancen und der Mortalität die unterschiedlichsten Parameter hinzugezogen, zum Beispiel verschiedene Blutwerte wie Kreatinin, Harnstoff, Bikarbonat oder die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium). Aber auch andere Parameter wie der Glasgow Coma Scale, Vitalparameter (Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur) werden erhoben, um eine Voraussage machen zu können.

Bisher gibt es jedoch bei den mit der CVVH behandelten Patienten noch keine allgemeingültige verlässliche Klassifikation, die zur Berechnung der Mortalität verwendet wird. Vergeblich sucht man nach einem Algorithmus, der mit wenigen, standardmäßig erhobenen Parametern verlässliche Aussagen bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit hämofiltrierter, pädiatrischer Patienten macht.

Ein in der pädiatrischen Intensivmedizin häufig verwendeter prognostischer Score ist der Paediatric Risk of Mortality (PRISM) Score (31). Dieser Score ist eine 1988 von Pollak aus dem Physiologic Stability Index (PSI) (32) entwickelte Klassifikation, die eine Einteilung der pädiatrischen Patienten bezüglich der Mortalität in Hoch- und Niedrig-Risikogruppen erlaubt.

Auf der Suche nach einer Möglichkeit, ähnlich wie bei dem Glasgow Coma Scale, durch das Erheben einiger Parameter zu einer verlässlichen Aussage bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zu gelangen, wird aus einem Klientel von 106 hämofiltrierten pädiatrischen Patienten eine Gruppe identifiziert anhand der die Aussagekraft des PRISM Scores bei diesem Kollektiv untersucht und validiert wird.

Des Weiteren werden die erhobenen Daten auf der Suche nach neuen Berechnungssystemen ausgewertet. Ziel war es hier durch Modifikation bestehender Scores einen einfachen Score zu entwickeln, der sich zumindest an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg in Zukunft zur Berechnung der Mortalität der Patienten, die mit der CVVH behandelt werden, verwenden lässt.

Nachdem hierfür die Werte der Überlebenden wie Verstorbenen separat ausgewertet wurden, konnten anhand des zur Verfügung stehenden Datensatzes zwei Scores für die Leber- und Nierenfunktion entwickelt werden. Anhand der zusätzlich berechneten Signifikanzen und als auffällig erscheinende Unterschiede wurde ein eigenes Rechenmodell mit mehreren Variablen entworfen.

Mit diesem Modell wurde nun der Versuch angestellt verlässliche Vorhersagen bezüglich der Mortalität machen zu können.

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, eine statistische Erhebung des gesamten von 1992 bis 2008 behandelten Patientenkollektivs durchzuführen. Dies erfolgte über eine möglichst detaillierte Erhebung jedes einzelnen Patienten. Es wurde die jeweilige Indikation für eine CVVH-Therapie notiert. Außerdem wurden zahlreiche demographische Daten erhoben. Dieses waren das Geschlecht, Alter, Gewicht und Länge, Dauer der Behandlung, Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Temperatur, O<sub>2</sub>-Sättigung), Blutzucker, Blutbild, Entzündungsparameter, Gerinnungsparameter, Säure-Basen-Haushalt, Werte der Leber-, und Nierenfunktion, Medikamentengabe (Katecholamine, Heparin), Glasgow Coma Scale. Erhoben wurden die Werte jeweils zu Beginn der CVVH-Therapie. Anhand dieser Werte wurde nun versucht, das Outcome dieser Patienten zu berechnen und es folgte eine Analyse der prognostischen Faktoren.

## 2. Patienten und Methode

### 2.1. Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von 106 Patienten retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum vom August 1992 bis zum September 2008 auf der Intensivstation und den peripheren Stationen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKE mit der CVVH behandelt wurden.

Nach der Erhebung der vorab festgelegten Parameter von dem aus 106 Patienten bestehenden Gesamtkollektivs und der anschließenden Analyse der Werte wurden bei 58 Patienten (50%), 30 männlich und 28 weiblich, weitere komplexe Analysen und Berechnungen angestellt.

### 2.2. Methode

#### 2.2.1. Methode der CVVH

Bei einer CVVH werden, ähnlich der glomerulären Filtration, gelöste Substanzen durch Konvektion mit dem Hauptstrom einer Flüssigkeit durch eine hochpermeable Membran entlang eines Druckgradienten transportiert. Die tubuläre Funktion wird dabei teilweise durch die Infusion einer entsprechenden Ersatzlösung imitiert. Bei der CVVH ist die Elimination bis zum Cut-off-point der Membran unabhängig vom Molekulargewicht, was, im Vergleich zur intermittierenden Hämodialyse, in einer besseren Beseitigung von Molekülen mittleren Molekulargewichts („middle molecules“) im Bereich von 300 bis 12.000 Dalton resultiert. Als Cut-off-point bezeichnet man den molekularen Siebkoeffizienten der Membran und er kann zwischen 10.000 und 60.000 Dalton liegen. Substanzen oberhalb des Cut-off-point können nicht mehr durch die Membran hindurch treten.

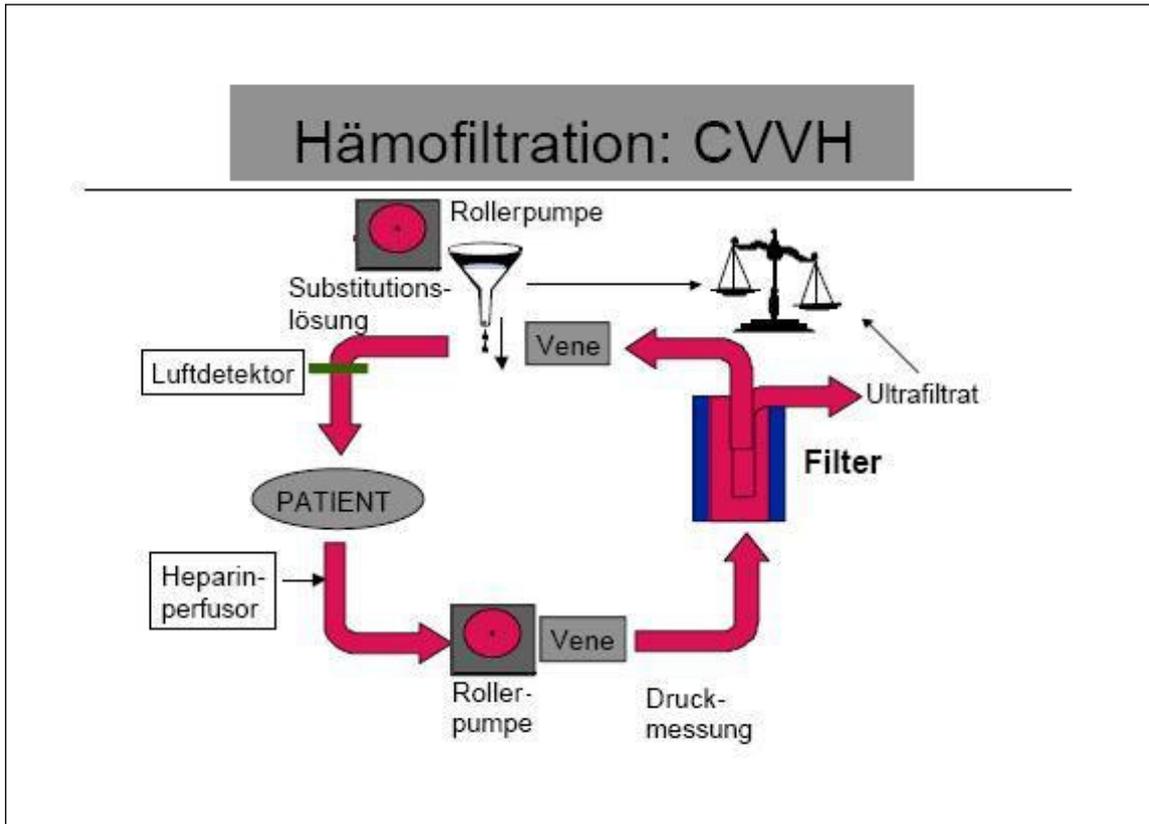
Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der noch vorhandenen glomerulären Filtrationsrate ist der  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Serumspiegel.  $\beta_2$ -Mikroglobulin wird für die bei Langzeithämodialysepatienten häufig nachweisbare Amyloidose verantwortlich gemacht. Die Elimination von  $\beta_2$ -Mikroglobulin (11.800 Da) ist unter der CVVH größer als unter der

Hämodialyse. Die niedrigeren Serumspiegel können sowohl auf eine höhere  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Clearance als auch auf eine verminderte Neubildung zurückgeführt werden.

Mit dem Plasmawasser werden alle Moleküle unabhängig von der Größe bis zur Trenngrenze gleich gut entfernt. Das entfernte Volumen muss durch eine sterile Substitutionslösung ersetzt werden. Bei einer CVVH beträgt der Blutfluss normalerweise 100-150 ml/min und das Ultrafiltrat zwischen 1 und 2 Liter pro Stunde.

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CRRT) haben mehrere Vorteile gegenüber intermittierenden Verfahren. Sie sind z.B. bei hämodynamisch instabilen Patienten mit ANV und gleichzeitigen Multiorganversagen (MOV) vorzuziehen, da sie eine höhere Kreislaufstabilität bieten (33, 34). Klinisch zeigt sich auch, dass bei katecholaminpflichtigen Intensivpatienten mit ANV der Entzug größerer Flüssigkeitsmengen innerhalb von kurzer Zeit häufig erhebliche Blutdruckabfälle verursacht, die durch erhöhte Katecholaminzufuhr aufgefangen werden müssten und eventuell zu einer Vergrößerung des Nierenzellschadens führen können. Weitere Vor- und Nachteile der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wurden bereits in der Einleitung dargestellt.

Die treibende Kraft für die Filtration bzw. die Gewährleistung des Blutflusses im Filtersystem übernimmt ein Rollpumpen-System. Es baut den notwendigen Druck vor und in dem Filter auf. Mittels eines doppelläufigen venösen Zugangs (z.B. Shaldon-Katheter) erfolgt die Blutentnahme und Rückführung. Über die „arterielle“ Linie des Systems (entspricht dem Blutfluss vom Patienten zum Filter), unabhängig vom Blutdruck des Patienten, wird ein Druck über die angebrachte Pumpe aufgebaut (Abbildung 1). Es wird das Blut aus dem „arteriellen“ Schenkel des Venenkatheters durch diese mechanische Kraft abgesaugt und kann somit den Filter durchlaufen, so dass die Ultrafiltrationsrate über den Blutfluss steuerbar wird. Damit sind auch eine Drucküberwachung im zu- und abführenden System, d.h. eine arterielle und venöse Überwachung, sowie eine Tropfenkammer und ein Luftdetektor notwendig.



**Abbildung 1: Aufbauschema der kontinuierlichen veno-venösen Hämo­filtration**

Die Laufzeit der CVVH beträgt je nach medizinischer Indikation 24 Stunden pro Tag bei relativ niedrigen Blut- und Dialysatflüssen (50-120 ml/min) und erfordert kontinuierliche Antikoagulation. Die industriell hergestellte, bikarbonatgepufferte Substitutions­flüssigkeit wird den Patienten in Beuteln zu je 5 Litern infundiert. Die Substitution erfolgt im System meist hinter dem Dialysator in Form von Postdilution. Die Beutel müssen je nach eingestelltem Dialysatumsatz (Standard-CVVH ca. 1,2 l/h) entsprechend gewechselt werden.

### 2.2.2. Durchführung der CVVH

Zur Durchführung der CVVH wird ein großes Gefäß punktiert. Je nach klinischer Möglichkeit wird entweder die Vena femoralis (häufigster Zugang), die Vena jugularis oder die Vena subclavia mit einem doppellumigen Shaldon-Katheter der Firma GemCat mit einer Länge im Gefäßsystem zwischen 75mm und 200mm und einem Außendurchmesser zwischen 6,5 und 11 French katheterisiert. Bei Früh- und Neugeborenen kann auch die Vena umbilicalis katheterisiert werden. Der Katheter wird in Seldinger- Punktionstechnik eingebracht. Im klinischen

Verdachtsfalle einer Kathetersepsis wird der Shaldon-Katheter erneuert. Als Hämofiltrationsgerät wird für die CVVH ein Gerät der Firma Edwards Lifesciences (Edwards Lifesciences Germany GmbH) verwendet. Dies ist das Gerät BM 25, bestehend aus zwei separaten Einheiten BM 14 und BM 11 (Abbildung 2).

Als Filter sind für die CVVH high flux- Dialysatoren verwendbar. Bei hoher Ultrafiltration werden auch Hämofilter benutzt. Die erste Generation der verwendeten Filter war aus Polyamid. Heutzutage werden als Material für die Membranen dampfsterilisierte, biokompatible Membranen aus Polysulfan eingesetzt. Dies sind der Hemofilter 2X oder Hemofilter 6S mit 0,2m<sup>2</sup> Oberfläche bez. 0,6m<sup>2</sup> Membranoberfläche der Firma Gambro (Gambro Lundia AB, Schweden). Bei einem Blutfluss von 50ml/min und einem Transmembrandruck von 80 mmHg beträgt die Ultrafiltration in vitro bei dem Hemofilter 2X zwischen 8 und 10 ml/min. Bei dem Hemofilter 6S beträgt die Ultrafiltration bei gleicher Einstellung 18-22 ml/min. Der kleinere Filter 2X wird in der Praxis bei Säuglingen bis 5kg verwendet. In der Gewichtsklasse zwischen 5 und 10kg und bei starker Dystrophie des Kindes wird je nach Klinik und Konstitution des Kindes entweder der 2X-Filter oder der 6S-Filter verwendet. Über 10kg wird der 6S verwendet. Die maximale Clearance-Rate (Harnstoff) beträgt bei dem kleineren Filter 2X 34ml/min  $\pm$ 10%, bei einer Flussrate von 42ml/min auf der Dialysatseite und 100ml/min auf der Blutseite. Bei dem für schwerere Patienten genutzten Hemofilter 6S liegt die maximale Clearance-Rate (Harnstoff) bei 76ml/min  $\pm$  10%, bei einer Flussrate von 500ml/min auf der Dialysatseite und 100ml/min auf der Blutseite. Diese Leistungsdaten beziehen sich auf die Hämodialyse und sind als ungefähre Angaben zu betrachten. Unter klinischen Bedingungen können andere Werte gemessen werden, was durch klinische Faktoren und die Messtechnik bedingt sein kann. Das Ultrafiltrat wird schließlich in einem Sammelbehälter aufgefangen.

Je nach klinischer Indikation wird mindestens stündlich eine Flüssigkeitsbilanz durchgeführt. Je nach klinischen Erfordernissen wird unter Berücksichtigung von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck und zentralvenösem Druck eine positive oder negative Flüssigkeitsbilanz angestrebt. Zur Entlüftung und Entfernung von Membranbeschichtungen aus der Kapillare wird das Hämofiltrationssystem vor der Verwendung mit einem Liter isotonischer Kochsalzlösung gespült. Üblicherweise wird das Blutschlauchsystem auch mit 5000 I.E. Heparin gespült. Danach werden dem Patienten abhängig von der klinischen Situation (Blutungsneigung, Z.n. Operation, Koagulation) 50-100 Einheiten/Kg Heparin intravenös verabreicht. Im weiteren Behandlungsverlauf wird der Heparinbedarf mit Hilfe der ACT (activated clotting time) bestimmt, die mit einem ACT-Messgerät (ACTester, Firma QuestMedical Inc., UK) gemessen wird. Der

Zielbereich für die ACT liegt hierbei zwischen 120 und 180 Sekunden. Der Filter wird bei Auftreten eines Verschlusses, spätestens jedoch nach 72 Stunden gewechselt.

Die regionale Citrat-Antikoagulation ist bei starker Blutungsgefährdung eine zunehmend wichtige Alternative zu Heparin. In das arterielle Schlauchsystem infundiertes Citrat cheliert Calcium und Magnesium und inhibiert so die Gerinnungskaskade im extrakorporalen Kreislauf. Der Mangel an ionisiertem Calcium liegt nur „regional“ im Dialysekreislauf vor, da dem Blut vor der Reinfusion zum Patienten eine Calciumlösung als Substitution zugeführt wird.

Als Substitutionslösung wird eine bikarbonatgepufferte Lösung (multiBIC®, Firma Fresenius Medical Care Deutschland GmbH) mit einem Umsatz von 200-500ml/min verwendet. Diese ist je nach klinischen Bedürfnissen entweder kaliumfrei oder enthält 2mmol Kalium (Tabelle 2).

Hierzu werden ein Beutel der Basislösung und ein Beutel der Elektrolytlösung unmittelbar vor der Verwendung zusammengemischt.

Na+	140 mmol/l
K+	---
Ca++	1,5 mmol/l
Mg++	0,5 mmol/l
Cl-	109,0 mmol/l
HCO <sub>3</sub> --	35,0 mmol/l
Theoretische Osmolarität	292 mOsmol/l
pH	~7,4

**Tabelle 2: Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung multiBIC® kaliumfrei**

Die Abbildung 2 zeigt das Hämofiltrationsgerät BM25, welches aus den zwei Modulen BM-11 und BM-14 besteht. Das auf der linken Seite befindliche Gerät BM-11 ist die so genannte Blutpumpe, das auf der rechten Seite befindliche Gerät die BM-14 die Substitutions- oder Dialysatpumpe. Als eine Faustregel wird die Blutpumpe etwa mit 6-9 ml/min/kg Körpergewicht Blutfluss eingestellt, in der Praxis zeigt sich, dass man häufig mind. 30-50 ml/Min. einstellen muss, um eine Gerinnung im System zu vermeiden. Die Grenzen der Einstellmöglichkeiten sind 5-150 ml/Min.



**Abbildung 2: Hämofiltrationsgerät BM 25 der Firma Fresenius Medical Care**

Eine weitere Faustregel besagt, dass etwa die 10-fache Menge der Flussgeschwindigkeit der Blutpumpe als Umsatz eingestellt wird (allerdings Umsatz ml/Std). Dieser Umsatz bedeutet Substitution und gleichzeitig auch Filtration der gleichen Menge. Einzustellen sind Mindestmenge 60 ml/h und Höchstmenge 9.000 ml/Std. Zusätzlich ist noch die Filtrationspumpe vorhanden, mit der die Abnahme eingestellt werden kann. Man sollte etwa mit einem 1/10 des Umsatzes anfangen. Die Einstellmöglichkeiten befinden sich zwischen 0 ml bei einem Kind, was z.B. noch eine ausgeprägte Wasserdiurese hat oder hämodynamisch instabil ist, und kann in 5 ml Schritten bis 2.000 ml gesteigert werden, was klinisch nicht sinnvoll ist. Bei allen Einstellungen ist darauf zu achten, am Filter keine zu starke Hämokonzentration zu erzielen.

Der Sollwert liegt bei <250-300 mmHg (Filter bis 450 mmHg getestet), aber vor allem ist die Dynamik des Anstiegs entscheidend für weitere Maßnahmen wie z.B. einen Filterwechsel.

### *2.2.3. Der PRISM Score*

Der Paediatric risk of mortality (PRISM) Score, eine 1988 von Pollak et al (27) aus dem Physiologic Stability Index (PSI) entwickelte Klassifikation, ist einer der bekanntesten Quantifizierungsversuche des Schweregrades einer Krankheit in der pädiatrischen Intensivmedizin. Er wurde entworfen, um die Anzahl benötigter physiologischer Variablen zu reduzieren und um eine objektive Gewichtung der verbliebenen Variablen zu erlangen. Er umfasst 14 physiologische Variablen: Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , Glasgow Coma Scale, Pupillenreaktion, Blutgerinnungsdaten, Bilirubin, Kalium, Kalzium, Glukose und Bikarbonat. Innerhalb dieser 14 physiologischen Variablen kann man aus 23 verschiedenen Abstufungen auswählen.

Mit dem am Ende berechneten Wert lässt sich eine Vorhersage bezüglich der Mortalität treffen. Je höher der berechnete Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausgangs. Auch die post-operative Wahrscheinlichkeit zu versterben wird in Prozent angegeben.

Der PRISM Score basiert auf der Annahme, dass das Ausmaß der gestörten Funktionen verschiedener wichtiger Organe und Systeme mit dem Behandlungsergebnis (Überleben vs. Tod) korreliert. Mit der ersten Version des PRISM Scores lässt sich in über 90% der Fälle eine korrekte Voraussage machen. Die Daten werden normalerweise in den ersten 12-24h nach Aufnahme in einer Intensivstation erhoben. In dieser Studie haben wir den PRISM Score zum Zeitpunkt des Beginns der CVVH-Behandlung berechnet. Hervorzuheben ist, dass sich der PRISM Score, wie auch alle anderen Scores, wohl bisher nur zur Beurteilung einer Kollektivs, nicht aber für den individuellen Fall eignet.

### *2.2.4. Bestimmung der klinischen Parameter und Laborwerte*

Alter, Gewicht, Länge, Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutbild, Entzündungsparameter, Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt, arterielle Blutgasanalyse, Gerinnungsstatus, Leberwerte und Nierenparameter wurden zu Beginn der CVVH-Behandlung bestimmt. Außerdem wurden Diagnosen, Dauer der CVVH, Beatmung, Pupillenreaktion, Glasgow Coma Scale sowie Anzahl und Art der Katecholamine erfasst.

Dazu wurde im Rahmen einer Routinemethode der PRISM Score errechnet und in diesem Zusammenhang auch die Mortalität in Prozent, sowie die post-operative Mortalität.

#### *2.2.5. Dauer der Behandlung*

Die Behandlung wurde durchgeführt, bis sie zu einer Besserung des Krankheitsbildes mit Wegfall der Indikationen für die CVVH führte oder eine gleichzeitige lebenserhaltende Therapie nicht mehr möglich bzw. nicht mehr sinnvoll war.

#### *2.2.6. Untersuchungskriterien*

Es wurde die Aussagekraft folgender Parameter zu Beginn der CVVH-Behandlung bezüglich des Outcomes beobachtet:

Alter in Monaten und Jahren, Geschlecht, Gewicht, Länge, Diagnosen, Dauer der CVVH, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Fi O<sub>2</sub>, Thrombinzeit (PT), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Bilirubin (gesamt), Natrium, Kalium, Standard Bikarbonat, Base Excess, Harnstoff, Kreatinin, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, C-reaktives Protein, Glukose, Beatmung, Anzahl und Art der Katecholamine.

Außerdem wurde der PRISM Score errechnet und eine Aussagekraft bezogen auf das Outcome pädiatrischer Patienten, die mit der CVVH behandelt werden, überprüft.

Weiterhin wurde versucht, einen Leber-, und Nierenfunktions-Score zu erstellen.

#### *2.2.7. Aufnahme in die Prognosestudie*

Zu Beginn wurden verschiedene Parameter festgelegt, die retrospektiv bei den Patienten erhoben wurden. Dies waren zum einen die 14 physiologischen Variablen, die zur Erhebung des PRISM Scores relevant waren. Zum anderen wurden 16 weitere klinisch relevante Parameter ausgewählt. Diese komplexen Ergebnisse wurden von 58 Patienten (55%) erhoben. Es erfolgte dann eine detaillierte Evaluation prognostischer Kriterien.

Die 14 Parameter für die Erhebung des PRISM Scores sind:

<b>Laborparameter</b>	<b>Vitalparameter</b>	<b>Klinische Parameter</b>
Kalium i.S.	Atemfrequenz	Glasgow Coma Scale
Kalzium i.S.	Blutdruck	Pupillenreaktion
Bikarbonat i.S.	Herzfrequenz	
Bilirubin i.S.		
Glukose i.S.		
Blutgerinnungsdaten		
PaCO <sub>2</sub>		
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		

**Tabelle 3: Variablen zur Berechnung des PRISM Scores**

Die weiteren 16 ausgesuchten Parameter, die retrospektiv jeweils zum Zeitpunkt des Beginns der CVVH entnommen wurden, waren:

1. Geschlecht (m/w)
2. Alter (Jahre)
3. Gewicht (kg)
4. Länge (cm)
5. Verstorben (j/n)
6. Dauer der CVVH (Tage)
7. Katecholamingabe (j/n)
8. Beatmung (j/n)
9. Natrium (mmol/l)
10. Harnstoff (mg/dl)
11. Kreatinin (mg/dl)
12. Base Excess (mmol/l)

13. Hämoglobin (g/dl)
14. Leukozyten (Tausend/ $\mu$ l)
15. Thrombozyten (Tausend/ $\mu$ l)
16. CRP (mg/dl)

### 2.2.8. Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm SPSS (Version 15) erfasst und analysiert. Es wurden alle Variablen in Form der deskriptiven Statistik ausgewertet. Wo möglich, wurden Ergebnisse als Mittelwerte mit Standardabweichung ( $X \pm SD$ ) angegeben. Des Weiteren wurden die als medizinisch relevant betrachteten Daten mit dem Verfahren der logistischen Regression analysiert. Für die als Variablen selektierten Daten wurde als Verfahren die Backward Elimination mit dem Likelihood-Ratio-Test verwendet. Die Variablen wurden bei  $p > 0,05$  ausgeschlossen, jedoch im nächsten Schritt wieder aufgenommen, wenn  $p < 0,01$  war. Das Signifikanzniveau wurde als  $p < 0,05$  definiert. Außerdem wurden zwei verschiedene Kreuztabellen für die Funktion der Niere, sowie der Leber entwickelt. Ziel war es hiermit einen Leber-, bzw. Nierenfunktions-Score zu entwickeln, in den jeweils mehrere Variable einfließen sollten.

Für den Nierenfunktions-Score waren dies die folgenden vier Variablen:

1	Harnstoff und Kreatinin nicht erhöht
2	Harnstoff über Norm
3	Kreatinin über Norm
4	Harnstoff und Kreatinin über Norm

Für den Leberfunktions-Score waren dies die folgenden fünf Variablen:

1	PT, PTT und Bilirubin (ges.) nicht erhöht
2	PT oder PTT über Norm
3	PT und PTT über Norm
4	Bilirubin (ges.) über Norm
5	PT, PTT und Bilirubin (ges.) über Norm

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienten

In der Zeit vom 05.08.1992 bis zum 30.08.2008 wurden 106 Patienten, 58 männlich und 48 weiblich (55%:45%), auf der pädiatrisch-internistischen Intensivstation und in den medizinischen Einrichtungen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf mit Hilfe der CVVH behandelt. Das Alter lag im Mittel bei  $6,7 \pm 5,7$ ; 5,6 (0,1-20,3) Jahren, die durchschnittliche Behandlungsdauer bei  $7,3 \pm 7,0$ ; 4,0 (1-31) Tagen (Tabelle 4). Bei den männlichen Patienten lag das durchschnittliche Alter bei  $6,0 \pm 5,5$ ; 4,0 (0,1-17,9) Jahren, die Behandlungsdauer bei  $8,0 \pm 8,1$ ; 4,0 (1-31) Tagen. Bei den weiblichen Patienten lag das Alter bei  $7,5 \pm 5,8$ ; 6,6 (0,1-20,3) Jahren, die Behandlungsdauer bei  $6,0 \pm 5,0$ ; 4,0 (1-20) Tagen. Es verstarben 32 Patienten. Dies entspricht 30%.

<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	
Erster erhobener Patient	05.08.1992
Letzter erhobener Patient	30.08.2008
Anzahl (n;%)	106 (100)
Männlich (n;%)	58 (55)
Weiblich (n;%)	48 (45)
Alter (Jahre $\pm$ SD; Median (Range))	$6,7 \pm 5,7$ ; 5,6 (0,1-20,3)
Behandlungsdauer (Tage $\pm$ SD; Median (Range))	$7,3 \pm 7,0$ ; 4 (1-31)
Verstorben (n;%)	32 (30)

**Tabelle 4: Allgemeine Daten aller Patienten, die im betrachteten Zeitraum mit der CVVH behandelt wurden**

### 3.1.1. Diagnosen

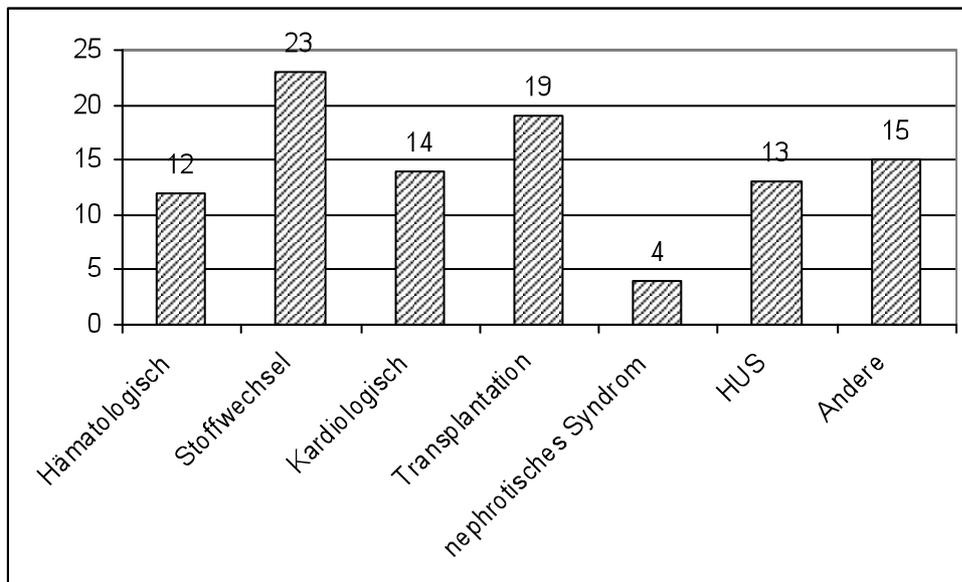
Bei den Patienten fanden sich für ein Zentrum der Maximalversorgung typische Krankheitsbilder. Demnach teilten wir die Diagnose der Patienten einer von 8 Diagnosegruppen zu. Dies waren:

Hämatologisch-onkologische Erkrankungen, Stoffwechseldefekte, hämolytisch-urämisches Syndrom, kardiologische Erkrankungen und kardial operierte Patienten, nephrotisches Syndrom, organtransplantierte Patienten sowie „Andere“ (Intoxikationen, Verbrennungen, Sepsis, Nephropathien, etc.).

In den meisten Fällen war der Grund für die CVVH ein Stoffwechsellleiden (z.B. Oxalose, Ahornsirupkrankheit, Citrullinämie, M.Wilson, Cystinose).

Dies waren 24 (23%) Patienten. Bei 20 (19%) Patienten war der Grund eine vorangegangene Organtransplantation bzw. Komplikationen im Verlauf. Bei weiteren 15 (14%) Patienten machte eine kardiologische Erkrankung (z.B. Aortenstenose, AVSD, Shone-Komplex) die CVVH erforderlich. 14 (13%) Patienten waren am hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) erkrankt.

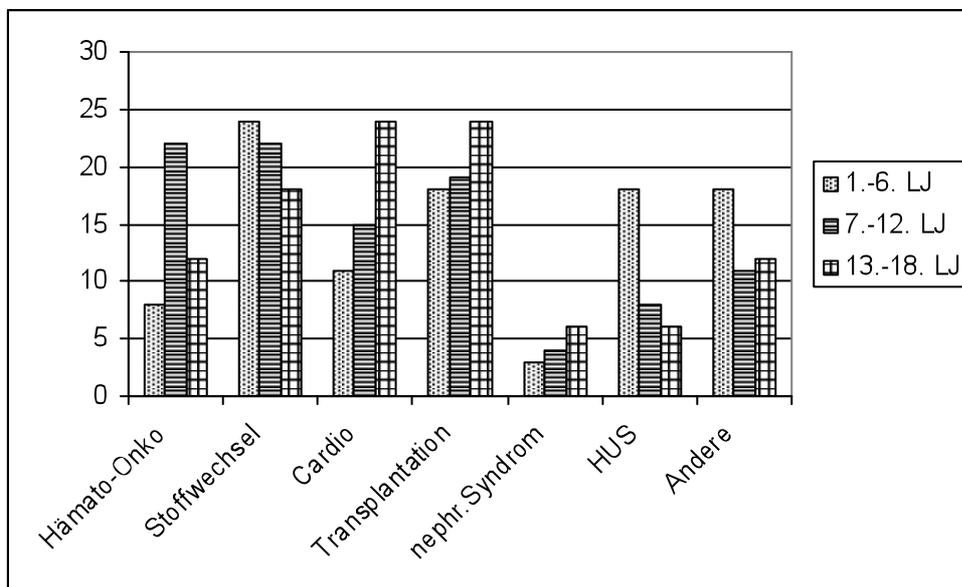
Eine hämatologische Problematik wurde bei 13 (12%) Patienten diagnostiziert. Bei 4 (4%) Patienten lag ein nephrotisches Syndrom vor. 16 (15%) Patienten fielen in den Bereich „Andere“ (Grafik 1 und Tabelle 5). Zusammenfassend ist festzustellen, dass die behandelten Patienten ein breites Spektrum internistischer Erkrankungen und post-operativer Komplikationen aufwiesen.



**Grafik 1: Diagnosen des Gesamtkollektivs in Prozent (n=106)**

Nach Auftrennung des Gesamtkollektivs in drei Altersgruppen in Grafik 2 (1.-6. Lebensjahr(LJ), 7.-12.LJ und 13.-18.LJ) lässt sich folgendes feststellen: In der Gruppe der jüngsten Patienten bis zum 6.LJ war, wie beim Gesamtkollektiv, eine Stoffwechselerkrankung mit 24% die häufigste Ursache für den Einsatz der CVVH. Auffällig ist des Weiteren der hohe Anteil an HUS-Patienten in dieser Gruppe.

Die Stoffwechselerkrankung war auch bei der Gruppe der 7-12-jährigen die häufigste Diagnose (22%). Hier jedoch gab es einen gleichwertig hohen Anteil an Patienten, die an einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung litten (22%). Bei der Gruppe der ältesten Patienten dominierten mit je 24% die kardiologischen Patienten, sowie die Patienten, die wegen eines nephrotischen Syndroms hämofiltriert werden mussten.



**Grafik 2: Diagnosen in den Altersgruppen 1.-6.LJ, 7.-12.LJ und 13.-18.LJ**

In der Tabelle 5 sind die Diagnosen der Patienten der Kategorie „Andere“ aufgelistet.

<b>N=16</b>	<b>Diagnose</b>
1	Jeune Syndrom mit polyzystischer Nierendegeneration
2	Autosomal rezessive polyzystische Nierendegeneration
3	Extrahepatische biliäre atresie
4	Obstruktive Uropathie mit Urethralklappe
5	Nierenagenesie
6	Alport-Nephropathie
7	Hyperammonämie bei Influenza A
8	Peritonitis
9	V.a.tox. Nekrolyse der Haut
10	Meningokokkensepsis
11	Klebsiellensepsis
12	Paracetamolintoxikation
13	Verkehrsunfall
14	Multiorganversagen
15	Asphyxie
16	Multiorganversagen

**Tabelle 5: Diagnosen der unter „Andere“ zusammengefassten Gruppe**

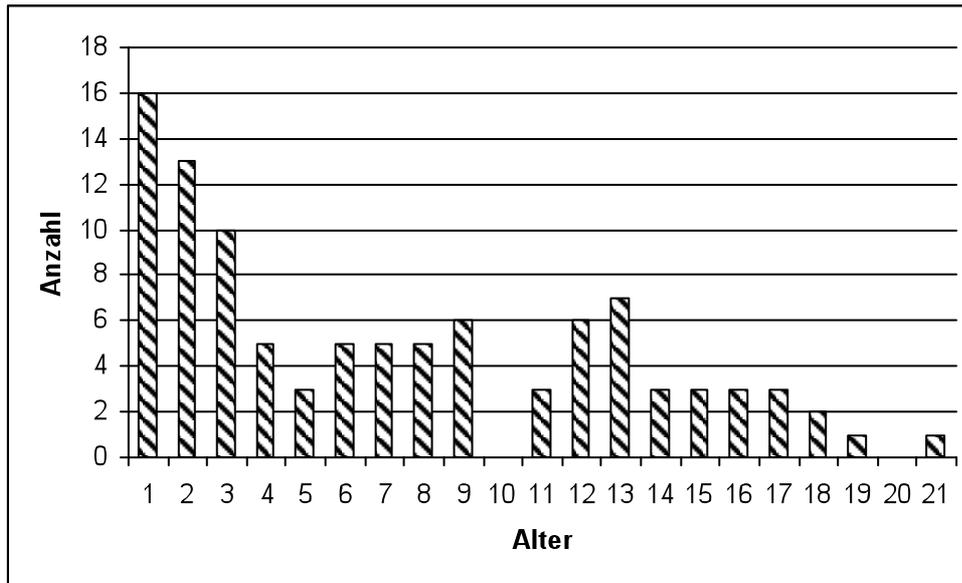
### 3.1.2. Mortalität

Von den 106 behandelten Patienten verstarben 32 im Rahmen der Therapie. Dies entspricht einer Mortalität von 30%. Aufgeteilt nach Geschlecht findet sich bei den männlichen Patienten eine mit 36% deutlich höhere Mortalität als bei den weiblichen Patienten mit 23%. Das relative Risiko zu versterben war bei den männlichen Patienten um den Faktor 1,34 (95% KI 0,66-2,72) erhöht. Dieses wurde jedoch bei der statistischen Auswertung als nicht signifikant bewertet ( $p=0,084$ ).

Die weiblichen Patienten waren mit  $7,5 \pm 5,8$ ;  $6,5$  (0,1-20,3) Jahren älter, als die männlichen Patienten mit  $6,0 \pm 5,5$ ;  $4,0$  (0,1-17,9) Jahren.

	Überlebt	Verstorben	Gesamt
Männlich	37 (64%)	21 (36%)	58
Weiblich	37 (77%)	11 (23%)	48

**Tabelle 6: Mortalität des Gesamtkollektivs nach Geschlecht (n=106)**



**Grafik 3: Alter bei Behandlungsbeginn (n=106)**

Bei der Betrachtung der Grafik 3 fallen zwei Altersspeaks auf: Sowie der Alterspeak der Patienten unter 2 Jahren, als auch die Patienten, die 11 und 12 Jahre alt sind.

Bei den Patienten bis 2 Jahren (n=39) lag die Gesamtmortalität bei 31%. Sie ist damit im Bereich der Mortalität aller Patienten (n=106), die bei 30% lag. Aufgeteilt nach Geschlecht ergibt sich ein vergleichbares Bild (Tabelle 7).

	Überlebt	Verstorben	Gesamt
Männlich	16(62%)	10(38%)	26
Weiblich	11(85%)	2(15%)	13

**Tabelle 7: Mortalität der Patienten zwischen 0-2 Jahren (n=39)**

Die mit 38% mehr als doppelt so hohe Mortalität der männlichen Patienten gegenüber der weiblichen Patienten mit 15% zwischen 0-2 Jahren lässt sich, nach Analyse der Daten, nicht

durch die Diagnosen begründen. Die Wertigkeit des PRISM Scores wird in einem späteren Abschnitt der Prognosestudie behandelt (3.3.4., S. 40).

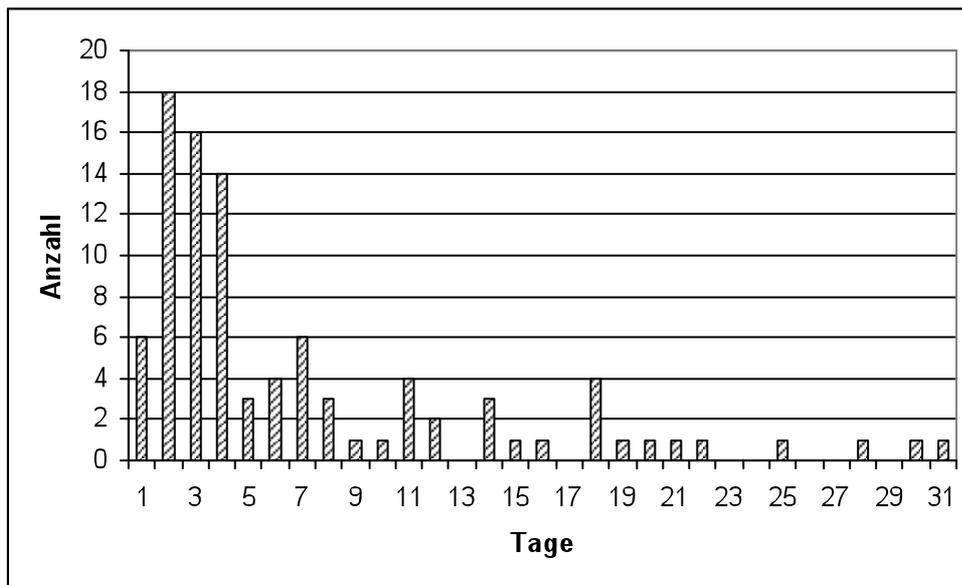
Bei den Patienten von 11 bis 12 Jahren ergab sich ein ähnliches Bild (Tabelle 8). Die Mortalität lag mit 31% nur 0,8% oberhalb der Mortalität des Gesamtkollektivs (n=106). Auch in dieser Altersgruppe konnte eine höhere Mortalität der männlichen Patienten festgestellt werden. Auch hier führte eine Analyse der Diagnosen zu keiner Erklärung.

	<b>Überlebt</b>	<b>Verstorben</b>	<b>Gesamt</b>
Männlich	5(62%)	3(38%)	8(62%)
Weiblich	4(80%)	1(20%)	5(38%)
Summe	9(69%)	4(31%)	13(100%)

**Tabelle 8: Mortalität der Patienten zwischen 11-12 Jahren (n=13)**

### 3.1.3. Behandlungsdauer

Die mittlere Behandlungsdauer lag bei  $7 \pm 7$  (4; 1-31) Tagen. Bei der Betrachtung der Grafik 4 fällt der große Anteil von Patienten mit einer Behandlungsdauer bis zu 4 Tagen auf. Außerdem vereinzelte Patienten (n=4) mit einer Therapiedauer, die mindestens 25 Tage ist.



**Grafik 4: Dauer der Behandlung (n=106)**

Bei den 54 Patienten, die bis zu 4 Tage therapiert wurden, lag die Mortalität bei 28% und war damit vergleichbar mit der Gesamtmortalität von 30% (Tabelle 9). Es ließ sich bei dieser Berechnung kein geschlechtsbedingter Unterschied feststellen.

	Überlebt	Verstorben	Gesamt
Männlich	20(71%)	8(29%)	28
Weiblich	19(73%)	7(27%)	26

**Tabelle 9: Mortalität der Patienten mit max. Therapiedauer von 4 Tagen (n=54)**

Bei der Einzelbetrachtung der 4 Patienten mit einer Therapiedauer von mindestens 25 Tagen war kein eindeutiger prognostischer Parameter herauszuarbeiten. Alle 4 Patienten waren in verschiedenen Diagnose-Kategorien eingeteilt (1. Patient: Primäre Hyperoxalurie, Stoffwechseldefekt; 2. Patient: Neuroblastom, Hämato-Onkologie; 3. Patient: komplexer

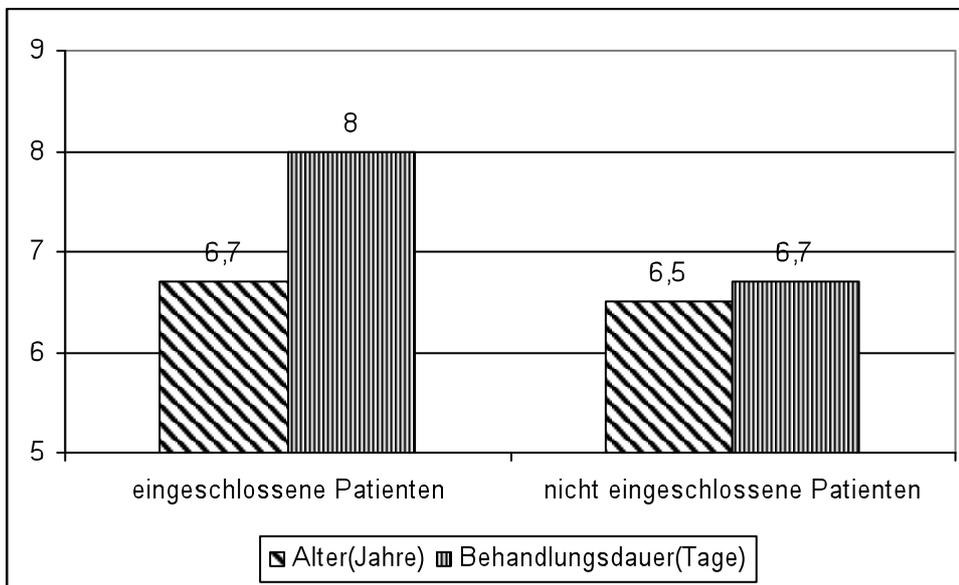
Herzfehler, Kardiologie; 4. Patient: Klebsiellensepsis, Andere). 2 Patienten (50%) überlebten, 2 (50%) verstarben im Rahmen des stationären Aufenthaltes.

	Überlebt	Verstorben	Gesamt
Männlich	2 (50%)	2 (50%)	4(100%)
Weiblich	0	0	0

**Tabelle 10: Mortalität der Patienten mit mind. 25 Tagen Therapiedauer (n=4)**

### 3.1.4. Vergleich Alter bzw. Behandlungsdauer des Gesamtkollektivs mit Patienten der Prognosestudie

Ein Vergleich der in die Prognosestudie aufgenommenen Patienten mit dem Gesamtkollektiv ist in Grafik 5 dargestellt. Es zeigt sich hier, dass es bezogen auf das Alter keine relevanten Unterschiede gab. Dieses lag bei der eingeschlossenen Gruppe (n=58) im Mittel bei  $6,5 \pm 5,7$ ;  $4,9$  (0,1-18,7) Jahren. Bei den nicht in die Prognosestudie eingeschlossenen Patienten lag das mittlere Alter bei  $6,7 \pm 5,8$ ;  $5,6$  (0,1-20,3). Auch bei der Behandlungsdauer ergab sich kein relevanter Unterschied. So lag die mittlere Dauer der Behandlung bei der eingeschlossenen Gruppe bei  $6,7 \pm 6,8$ ;  $4,0$  (1-30) Tagen, bei der nicht eingeschlossenen Gruppe um  $1,3$  Tage höher bei  $8,0 \pm 7,3$ ;  $4,0$  (1-31) Tagen.



**Grafik 5: Alter (Jahre) und Behandlungsdauer (Tage); ausgewertete Patienten (n=58) vs. Patienten mit inkompletten Datensätzen (n=48)**

Es wurden nun retrospektiv, jeweils zu Beginn der CVVH-Behandlung, bei 58 Patienten, 30 männlich und 28 weiblich, die oben aufgeführten Parameter analysiert.

## 3.2. Patienten der Prognosestudie

Von 58 Patienten (55% des Gesamtkollektivs) wurden vorher festgelegte Datensätze zum Zeitpunkt des Beginns der CVVH-Behandlung erhoben.

### 3.2.1. Übersicht

Zu Beginn der CVVH-Therapie wurden bei den für die Studie ausgewerteten Patienten die oben erwähnten allgemeinen klinischen Parameter erfasst. Das durchschnittliche Alter der 30 männlichen und 28 weiblichen Patienten lag im Mittel bei  $6,5 \pm 5,7$ ;  $4,9$  (0,1-18,7) Jahren. Der Mittelwert der Behandlungsdauer lag bei  $6,7 \pm 6,8$ ;  $4,0$  (1-30) Tagen pro Patient. Bei den männlichen Patienten lag das durchschnittliche Alter bei  $5,7 \pm 5,5$ ;  $5,7$  (0,1-17,9) Jahren, die mittlere Behandlungsdauer bei  $7,6 \pm 7,8$ ;  $7,6$  (1-30). Bei den weiblichen Patienten lag das Alter bei  $7,4 \pm 6,0$ ;  $7,1$  (0,1-18,7) Jahren, die Behandlungsdauer bei  $5,6 \pm 5,4$ ;  $3,0$  (1-20) Tagen.

Der PRISM Score der 58 ausgewerteten Patienten lag im Mittel bei  $14,7 \pm 7,5$ . Außerdem berechnet der PRISM Score noch die Mortalität in Prozent und die post-operative Mortalität in Prozent. Bei der ausgewerteten Gruppe (n=58) betrug die berechnete Mortalität  $18,1 \pm 20,9\%$ , die post-operative Mortalität  $13,9 \pm 18,3\%$ . Nach der Berechnung mit dem PRISM Score hätten also 11 Patienten versterben müssen. Von den insgesamt 58 Patienten verstarben tatsächlich 17 im Verlauf des stationären Aufenthalts. Dies entspricht einer wahren Mortalität von 29,3%.

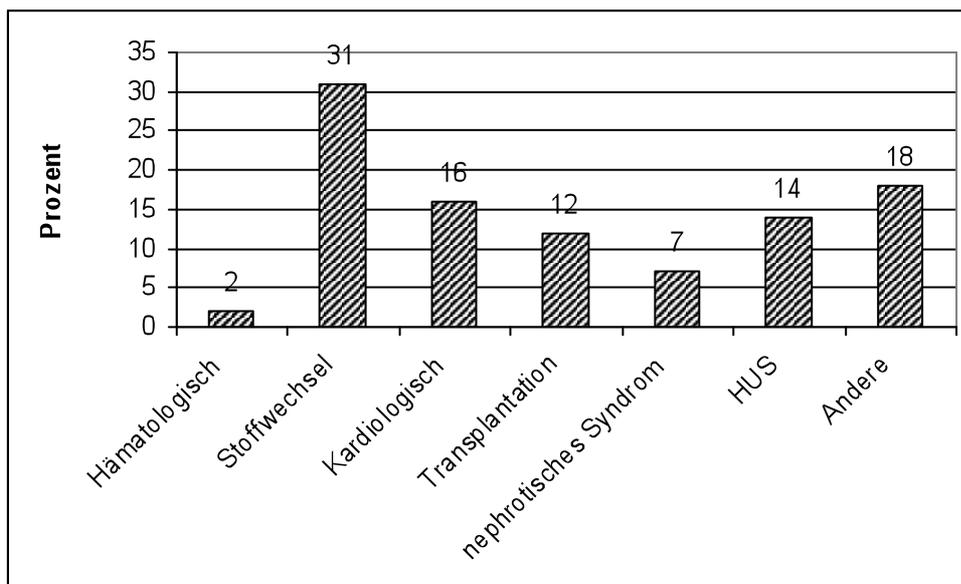
<b>Ausgewählte Patienten</b>	
Erster erhobener Patient	21.09.1995
Letzter erhobener Patient	30.08.2008
Anzahl (n; %)	58
Männlich (n; %)	30 (52)
Weiblich (n; %)	28 (48)
Alter (Jahre $\pm$ SD; Median (Range))	$6,5 \pm 5,7$ ; $4,9$ (0,1-18,7)
Behandlungsdauer (Tage $\pm$ SD; Median (Range))	$6,7 \pm 6,8$ ; $4,0$ (1-30)
Mortalität (n; %)	17; (29,3)

**Tabelle 11: Allgemeine Daten ausgewählter Patienten, die im betrachteten Zeitraum mit der CVVH behandelt wurden**

### 3.2.2. Diagnosen

Bei den in dieser Prognosestudie ausgewerteten Patienten (n=58) wurde, wie bei dem Gesamtkollektiv, am häufigsten eine Stoffwechselerkrankung (z.B. Oxalose, Ahornsirupkrankheit, Citrullinämie, M. Wilson, Cystinose) beobachtet. Dies war bei 18 (31%) Patienten der Fall. Bei 9 (16%) Patienten machte eine kardiologische Symptomatik (z.B. Aortenstenose, AVSD, Shone-Komplex) die CVVH erforderlich. 8 (14%) Kinder hatten die Diagnose enteropathischer HUS. Weiterhin waren 7 (12%) Patienten organtransplantiert (3x Nierentransplantation, 4x Lebertransplantation). 4 (7%) waren am nephrotischen Syndrom erkrankt.

Ein Kind (2%) war ein hämatologischer Patient und 11 (18%) Kinder hatten eine Diagnose anderer Genese (Intoxikation, Verbrennung, Unfall, Sepsis, Nephropathie etc.), siehe Tabelle 12 und Grafik 6. Tabelle 13 führt die Diagnosen der Patienten der Gruppe „Andere“ auf.



**Grafik 6: Diagnosen in Prozent (n=58)**

<b>Diagnose</b>	<b>Überlebt (%)</b>	<b>Verstorben (%)</b>	<b>Gesamt</b>
Stoffwechseldefekt	12 (66%)	6 (33%)	18
Cardio	4 (44%)	5 (56%)	9
HUS	8 (100%)	0	8
TPL	5 (71%)	2 (29%)	7
Nephrr. Syndrom	3 (60%)	2 (40%)	5
Hämatologisch	1 (100%)	0	1
Andere	8 (80%)	2 (20%)	10

**Tabelle 12: Diagnose nach Überlebt und Verstorben**

<b>n=11</b>	<b>Diagnose</b>
1	Jeune Syndrom mit polyzystischer Nierendegeneration
2	Autosomal rezessive polyzystische Nierendegeneration
3	Extrahepatische biliäre Atresie
4	Verkehrsunfall
5	Nierenagenesie
6	Alport-Nephropathie
7	Hyperammonämie bei Influenza A
8	Peritonitis
9	V.a.tox. Nekrolyse der Haut
10	Meningokokkensepsis
11	Paracetamolintoxikation

**Tabelle 13: Diagnosen der unter „Andere“ zusammengefassten Gruppe**

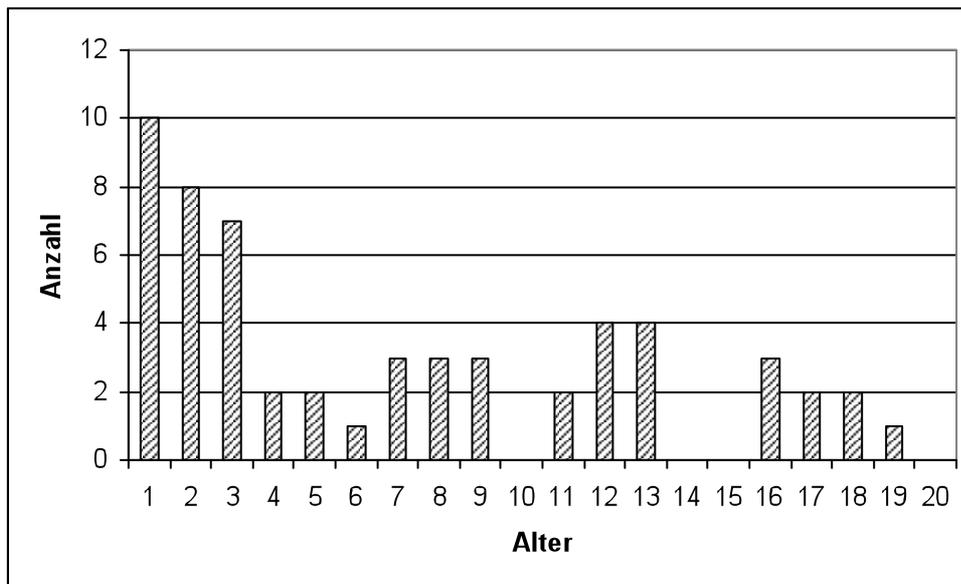
### 3.2.3. Alter und Mortalität

Von den 58 behandelten Patienten verstarben 17 im Rahmen der Therapie. Dies entspricht einer Mortalität von 29%. Es verstarben 37% der männlichen und 21% der weiblichen Patienten. Damit lag auch bei den Patienten der Prognosestudie die Mortalität bei den Patienten männlichen Geschlechts höher. Das Geschlecht hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (Tabelle 14).

	Überlebt	Verstorben	Gesamt
Männlich	19 (63%)	11 (37%)	30
Weiblich	22 (78%)	6 (21%)	28

**Tabelle 14: Mortalität des Gesamtkollektivs nach Geschlecht (n=58)**

Auch bei dem Betrachten des Kollektivs der Prognosestudie sind zwei Alterspeaks einzeln zu betrachten. So gibt es zum einen wieder im Bereich der Säuglinge (< 1 Jahr) bis zu den Kleinkindern bis 2 Jahren eine Kulmination, als auch im Alter zwischen 11 und 12 Jahren.



**Grafik 7: Alter der Patienten der Prognosestudie (n=58)**

Bei den Patienten bis 2 Jahren (n=25) lag die Gesamtmortalität bei 32%. Sie ist damit vergleichbar mit der Mortalität aller Patienten (n=106), die bei 30% lag. Aufgeteilt nach Geschlecht ergibt sich wieder ein größerer Anteil männlicher verstorbener Patienten, der mit 31% gegenüber 11% bei den weiblichen Patienten fast das Dreifache beträgt (Tabelle 15).

	<b>Überlebt</b>	<b>Verstorben</b>	<b>Gesamt</b>
Männlich	11 (69%)	5 (31%)	16
Weiblich	8 (89%)	1 (11%)	9

**Tabelle 15: Mortalität der Patienten der Prognosestudie zwischen 0-2 Jahren (n=25)**

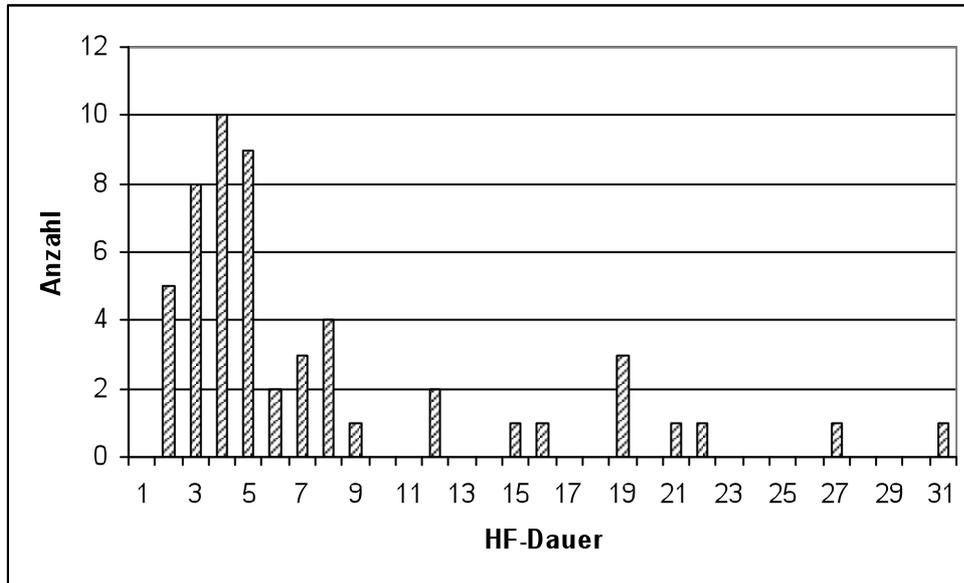
Die um den Faktor 3 erhöhte Mortalität der männlichen Patienten gegenüber den weiblichen Patienten zwischen 0-2 Jahren lässt sich auch hier, nach Analyse der Daten, nicht durch die Diagnosen begründen. So verstarb bei den männlichen Patienten jeweils 1/3 (33%) Patient der Gruppe mit kardiologischer Diagnosestellung, 1/1 (100%) Patient mit Zustand nach Leber-Transplantation. Bei den weiblichen Patienten verstarb 1/1 (100%) Person an der Grunderkrankung eines steroidresistenten nephrotischen Syndroms. Es fehlen hier, auf Grund der geringen Patientenanzahl, die jeweiligen Vergleichsgruppen des anderen Geschlechts. 2/6 (33%) männliche Patienten verstarben aus der Gruppe mit einem Stoffwechseldefekt. Bei den weiblichen Patienten überlebten 4/4 (100%). 1/1 (100%) männlicher Patient verstarb im Rahmen eines Verkehrsunfalls.

Bei den Patienten von 11 bis 12 Jahren (n=8) ergab sich ein ähnliches Bild (Tabelle 16). Die Mortalität lag mit 37% oberhalb der Mortalität des Gesamtkollektivs (n=106) mit 30%. Auch in dieser Altersgruppe konnte eine, allerdings geringe, höhere Mortalität der männlichen Patienten festgestellt werden. Auch hier führte eine Analyse der Diagnosen zu keiner Erklärung, da die jeweiligen Vergleichsgruppen zu klein, oder nicht vorhanden waren. Die verstorbenen männlichen Patienten gehörten zur Gruppe mit kardialen Erkrankungen (2/3 (66%). Die weibliche Patientin litt an einer Stoffwechselerkrankung (1/1 (100%)).

	<b>Überlebt</b>	<b>Verstorben</b>	<b>Gesamt</b>
Männlich	3 (60%)	2 (40%)	5
Weiblich	2 (67%)	1 (33%)	3

**Tabelle 16: Mortalität der Patienten zwischen 11-12 Jahren (n=8)**

### 3.2.4. Behandlungsdauer



**Grafik 8: Therapie-Dauer der Patienten der Prognosestudie (n=58)**

Auffällig bei der Betrachtung der Grafik 8 über die Dauer der Therapie ist, dass ein großer Anteil der Patienten der Prognosestudie maximal 4 Tage hämofiltriert wurde. Bei den 32 Patienten der Prognosestudie, die bis zu 4 Tage therapiert wurden, lag die Mortalität bei 31% und war damit vergleichbar mit der Gesamtmortalität von 30%. Die Dauer der CVVH hatte also keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Außerdem ließ sich bei dieser Berechnung kein relevanter geschlechtsbedingter Unterschied feststellen (Tabelle 17).

	Überlebt	Verstorben	Gesamt
Männlich	9 (64%)	5 (36%)	14
Weiblich	13 (72%)	5 (28%)	18

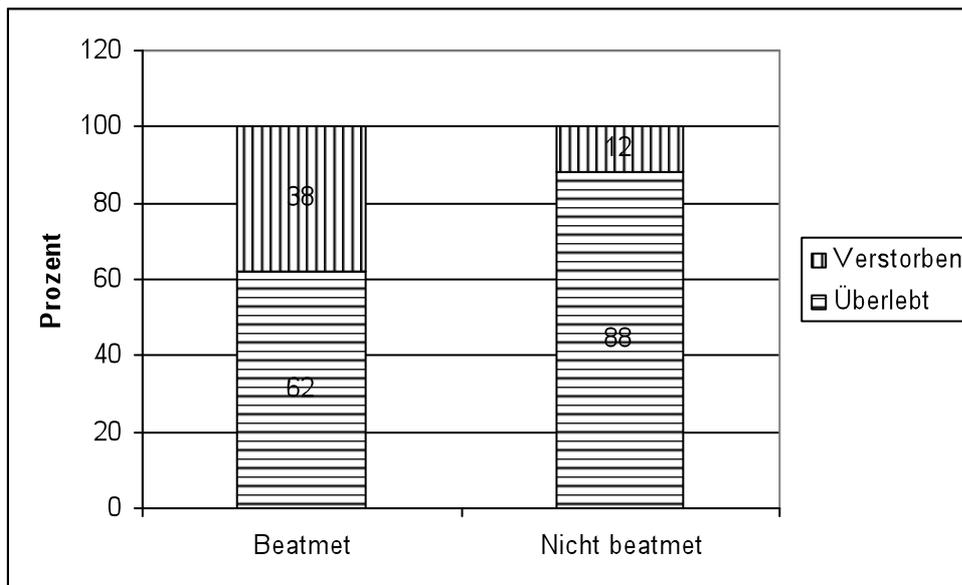
**Tabelle 17: Mortalität der Patienten mit Therapiedauer < 4 Tage (n=32)**

Bei der Einzelbetrachtung der 2 Patienten mit einer Therapiedauer von mindestens 26 Tagen war kein eindeutiger prognostischer Parameter herauszuarbeiten. Beide Patienten waren in verschiedenen Diagnose-Kategorien eingeteilt (1. Patient: Primäre Hyperoxalurie,

Stoffwechseldefekt; 2. Patient: komplexer Herzfehler, Kardiologie). Ein Patient überlebte, der andere Patient verstarb im Rahmen des stationären Aufenthaltes.

### 3.2.6. Beatmung

69% (40/58) der Patienten wurden zu Beginn der Therapie maschinell beatmet. Während der Anteil der verstorbenen Patienten bei den beatmeten Patienten bei 38% lag, war dieser Anteil bei den nicht beatmeten Patienten mit 12% deutlich geringer.



**Grafik 9: Anteil beatmeter vs. nicht beatmeter Patienten (n=58)**

Weitere Werte sind in der unten stehenden Tabelle 18 aufgeführt.

<b>N</b>	<b>58</b>
Länge (cm)	106,9 ± 38,6; 105 (46- 182)
RR sys. (mmHg)	110,5 ± 29,7; 111 (38- 172)
RR dia. (mmHg)	60,6 ± 23,4; 60 (14- 122)
HF (/Min)	130,0 ± 24,7; 130 (50- 184)
AF (/Min)	25,0 ± 10,2; 22 (12- 60)
FiO <sub>2</sub> (%)	54,4 ± 26,8; 0,5 (0, 21- 1, 0)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	76,9 ± 36,8; 71, 5 (25- 182)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	30,3 ± 20,8; 37,1 (0,25- 76,9)
PT (sek.)	45,1 ± 50,9; 23,4 (14- 180)
PTT (sek.)	66,0 ± 44,0; 48 (21- 186)
Bilirubin (mg/dl)	5,6 ± 10,8; 1, 2 (0, 1- 63)
Natrium (mmol/l)	141,2 ± 6,2; 141 (123- 165)
Kalium (mmol/l)	4,6 ± 1,24; 4, 5 (2, 9- 8, 3)
Bikarbonat (mmol/l)	21,6 ± 3,4; 21,4 (14,7- 29,3)
Base Excess (mmol/l)	-3,5 ± 5,2; -3,5 (-17,6 -11,4)
Kreatinin (mg/dl)	3,2 ± 3,3; 2,1 (0,2- 15,3)
Harnstoff (mg/dl)	55,4 ± 47,5; 48 (5-237)
Hämoglobin (g/dl)	10,3 ± 3,6; 9,7 (3,5- 26,7)
Leukozyten (µ/Tausend)	15,4 ± 10,9; 12,4 (0,5- 58,0)
Thrombozyten (µ/Tausend)	174,4 ± 119,3; 141 (8- 512)
CRP (mg/l)	66,5 ± 86,8; 33 (5- 399)
Glukose (g/l)	139,2 ± 87,4; 113 (36- 428)

**Tabelle 18: Weitere Parameter der Patienten der Prognosestudie (n=58)**

### 3.3. Outcome- Variablen

#### 3.3.1. Überblick

Zur genaueren Analyse der Mortalität wurden Patienten, die den Aufenthalt im Rahmen der CVVH- Behandlung überlebten (Überlebende) und Patienten, die während des Aufenthaltes verstarben (Verstorbene) getrennt betrachtet. Von den 58 Patienten, die systematisch ausgewertet wurden, überlebten 41 Personen. 17 Personen verstarben während der Behandlung im Krankenhaus.

Anzahl Patienten	n=58
Überlebt	n=41 (71%)
Verstorben	n=17 (29%)

**Tabelle 19: Anzahl Überlebende und Verstorbene**

#### 3.3.2. Diagnosen

In der Reihenfolge der häufigsten Diagnosen ist die Gruppe der Stoffwechsel-Patienten die größte mit 31%, vor der Gruppe der Patienten mit kardiologischer Diagnose (16%) und der Gruppe der HUS-Patienten (14%). Die Gesamt-Mortalität beziffert sich auf 29, 3% (n=58). Die einzige Diagnosen-Gruppe, in der sich das Verhältnis von Überlebenden zu Verstorbenen (71% : 29%) umkehrt, ergab sich in der Gruppe der kardiologischen Patienten. Von dieser Gruppe (n=9) verstarben 56%.

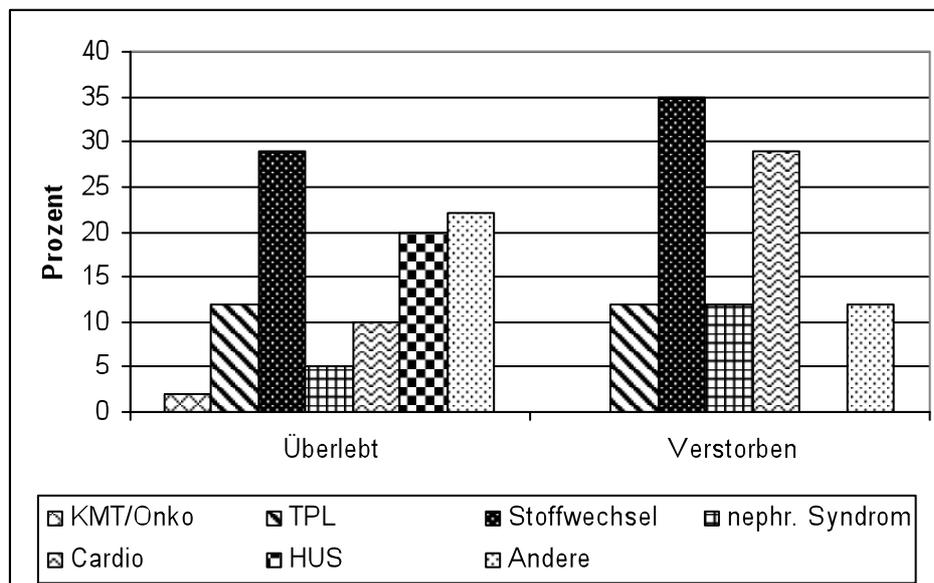
Auffallend ist auch die Gruppe der HUS-Patienten, in der 100% (n=8) der behandelten Patienten überlebt haben (Grafik 10).

Von den 41 überlebenden Patienten hatte die Mehrzahl (n=12; 29%) der Patienten einen Stoffwechseldefekt. Des Weiteren hatten 8 (20%) Patienten ein enteropathisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS). Bei 5 (12%) Patienten war der Grund eine vorangegangene Organtransplantation, 4 (10%) Patienten wurden auf Grund einer kardiologischen Erkrankung behandelt, 3 (7%) hatten ein nephrotisches Syndrom und 1(2%) Patient hatte eine hämatologische Erkrankung. 8 (20%) hatten unterschiedliche Diagnosen wie Intoxikation, Verbrennung, hepatisch biliäre Atresie, etc.

Von den 17 verstorbenen Patienten hatten 6 (35%) Patienten einen Stoffwechseldefekt. 5 (29%) Patienten hatten eine kardiologische Diagnose. Bei weiteren 2 (12%) Patienten war der Grund eine vorangegangene Organtransplantation bzw. Komplikationen im Verlauf. 2 (12%) Patienten litten an einem nephrotischen Syndrom und 2 (12%) Patienten hatten Diagnosen aus dem Bereich „Andere“ wie Trauma, Intoxikationen, etc.

Diagnose	Überlebt	Verstorbene	Gesamt
Stoffwechseldefekt	12 (66%)	6 (33%)	18 (31%)
Cardio	4 (44%)	5 (56%)	9 (16%)
HUS	8 (100%)	0	8 (14%)
TPL	5 (71%)	2 (29%)	7 (12%)
Nephr. Syndrom	3 (60%)	2 (40%)	5 (9%)
Hämatologisch	1 (100%)	0	1 (2%)
Andere	8 (80%)	2 (20%)	10 (17%)

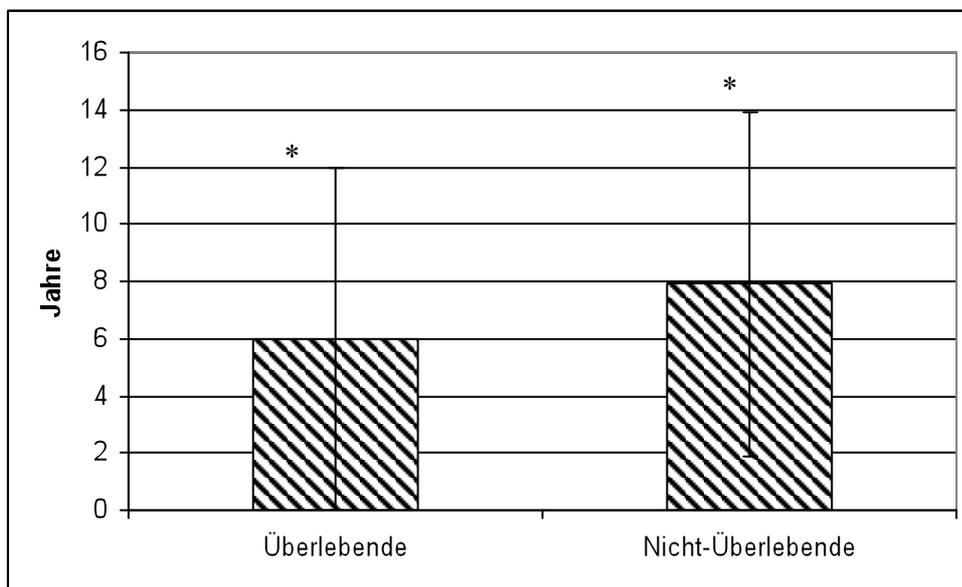
Tabelle 20: Diagnosen der Patienten der Prognosestudie (n=58): Überlebt vs. Verstorben



Grafik 10: Diagnosen :Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=58)

### 3.3.3. Alter

Ein signifikanter Unterschied konnte in dieser Studie bezogen auf das Alter zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung festgestellt werden. Dieses lag bei den Überlebenden bei  $6,0 \pm 5,6$  Jahren (Range 0,1-17,1; Median 4,0). Bei den Verstorbenen war dieser Wert höher und lag bei  $7,9 \pm 6,0$  Jahren (Range 0,3-18,7; Median 6,8) ( $p < 0,012$ ; Grafik 11). Hier ergab die Berechnung anhand der logistischen Regression ein Odds Ratio von 1,29 (95% KI 1,06-1,57). Es lässt sich also feststellen, dass pro Lebensjahr das Risiko zu Versterben bei diesem Patientenkollektiv um den Faktor 1,29 steigt.

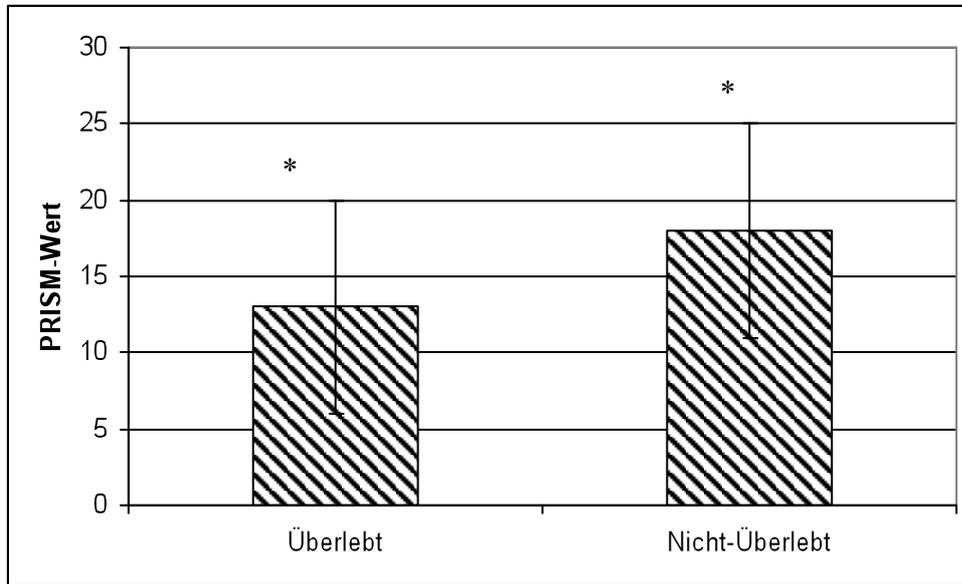


**Grafik 11: Alter in Jahren (x ±SD): Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (\*:p=0,012)**

### 3.3.4. PRISM Score

Auch bei der Auswertung der Ergebnisse bezogen auf den PRISM Score konnte die Studie signifikante Unterschiede feststellen. Hier betrug der Wert der Überlebenden  $13 \pm 7$  (Range 0-38; Median 12). Bei den Verstorbenen lag dieser Wert höher und betrug  $18 \pm 7$  (Range 6-30; Median 19) ( $p < 0,009$ ; Grafik 12). Das mit der logistischen Regression errechnete Odds Ratio lag bei 1,25 (95% KI 1,07-1,55). Die Chance zu Versterben stieg also pro PRISM Score-Einheit

um den Faktor 1,25. Diese Ergebnisse unterstreichen die Funktion des PRISM Scores, Patienten mit einer schlechteren Prognose mit einem höheren Endergebnis zu bewerten.



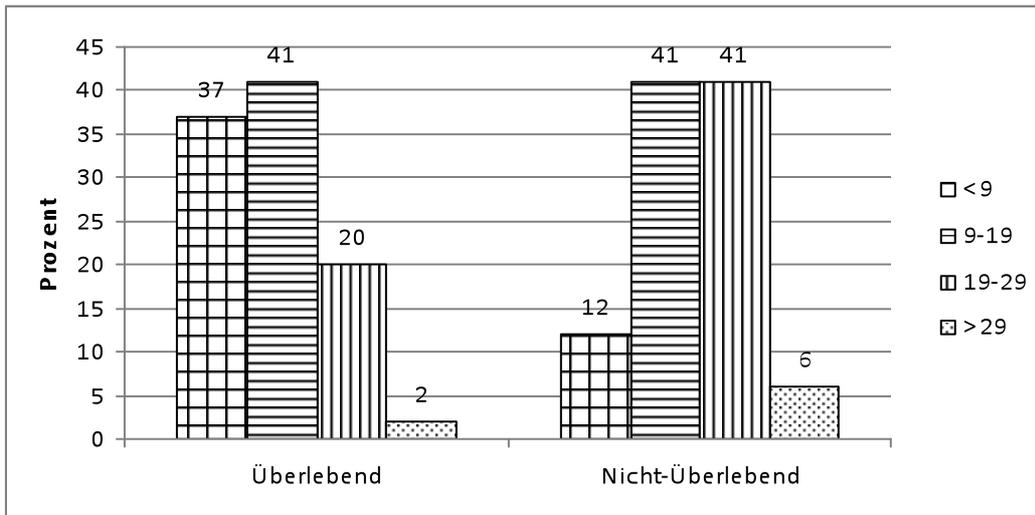
**Grafik 12: Gegenüberstellung mittlerer PRISM-Wert ( $\bar{x} \pm SD$ ) bei überlebenden versus verstorbenen Patienten (\*:p=0,009)**

Bei der Beurteilung der PRISM-Ergebnisse der Gesamt-Anzahl (n=58) ist die größte Gruppe diejenige, die einen Wert zwischen 9 und 19 erreicht hat (n=24; 41,4%). Es gab hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. So lag das mit der logistischen Regression berechnete Odds Ratio für die Gruppe mit einem PRISM- Wert zwischen 19 und 29 bei 6,56 (95% KI 1,1-39,3; p=0,039). Für die anderen Gruppen wurde keine Signifikanzen errechnet (Grafik 13).

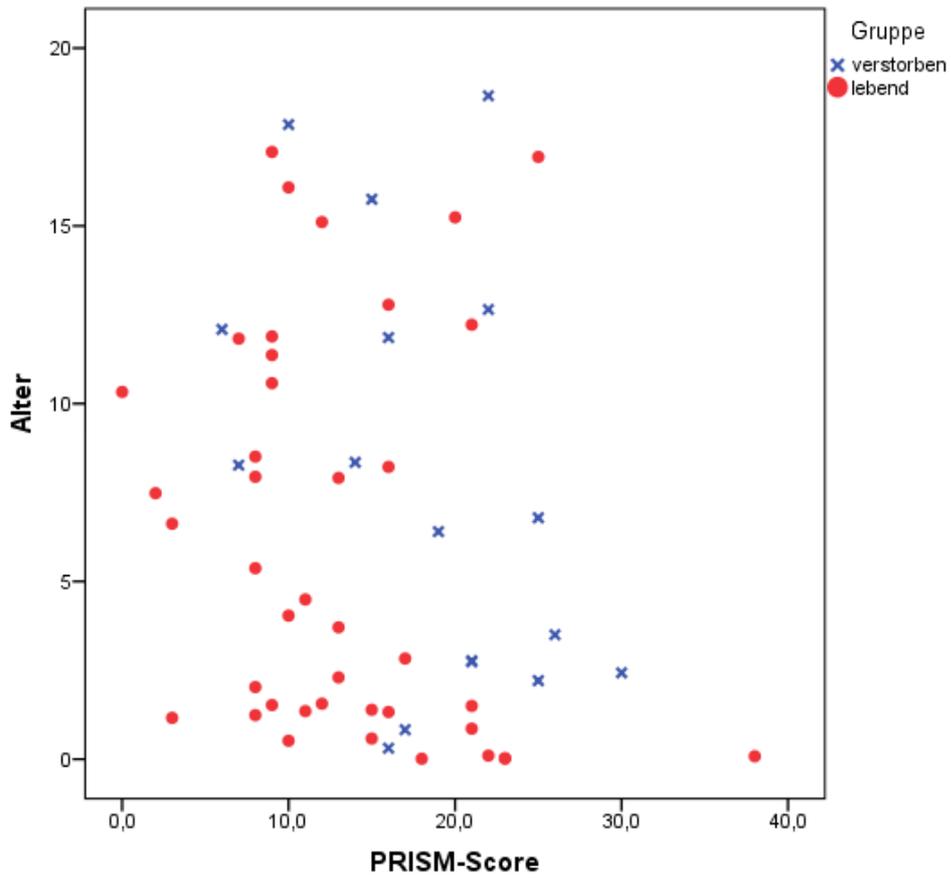
Bei den Überlebenden ist die größte Gruppe bei den Patienten mit einem Wert zwischen 9 und 19 zu finden (n=17; 41,5%). Nur ein wenig kleiner ist die Gruppe der überlebenden Patienten mit einem Wert < 9 (n=15; 36,6%).

Bei den Verstorbenen Patienten (n=17) gibt es zwei Gruppen, die mit der gleichen Größe vertreten sind. Dies sind die Gruppen, die entweder einen PRISM- Wert zwischen 9 und 19 oder einen Wert zwischen 19 und 29 hatten (n=7; 41,2%).

In der Gruppe der Patienten mit einem PRISM-Wert von >29 gab es sowohl in der Gruppe der Überlebenden, als auch in der Gruppe der Verstorbenen jeweils einen Patienten (2,4%).



Grafik 13: PRISM-Werte: Gegenüberstellung überlebende vs. verstorbene Patienten (n=58)



Grafik 14: Streudiagramm PRISM und Alter (n=58)

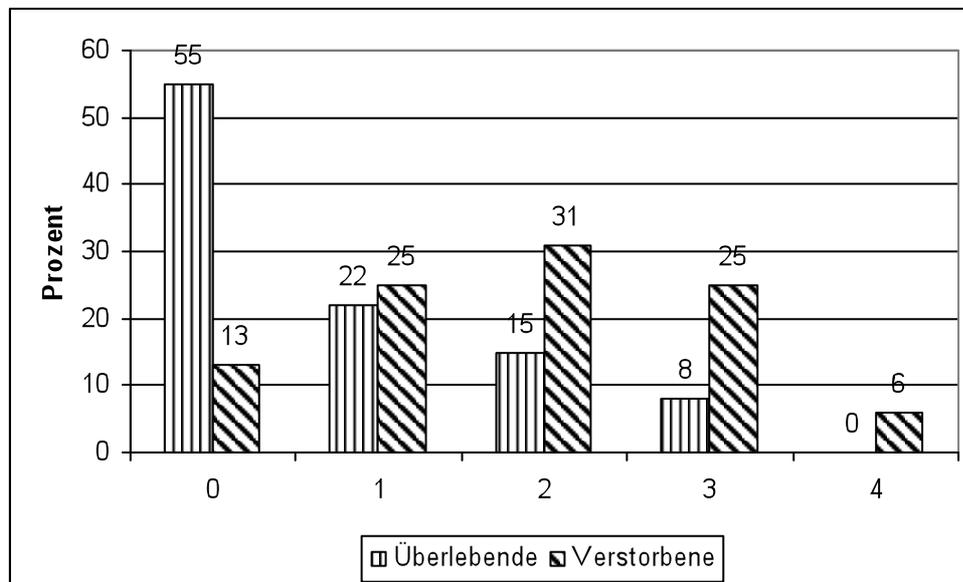
### 3.3.5. Betrachtung der Gabe der Katecholamine

Die Untersuchung bezüglich der Gabe von Katecholaminen zeigte klare, teilweise signifikante Unterschiede. Die verabreichten Katecholamine waren: Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin und Milrinon.

Die meisten Patienten erhielten zum Zeitpunkt des CVVH-Beginns keine Katecholamine. Konkret handelte es sich um 24/58 (41%) aller ausgewerteten Patienten. Von den Überlebenden Patienten erhielten 22/41 (55%) der Patienten kein Katecholamin bei CVVH-Beginn. Keiner der Überlebenden bekam die maximale Anzahl von 4 Katecholaminen.

Bei den Verstorbenen Patienten bekamen 5/17 Patienten (29%) zwei verschiedene Katecholamine, und 4/17 Patienten (24%) wurde 1 Katecholamin verordnet. Ein Patient mit kardiologischer Diagnose bekam die maximale Anzahl von 4 Katecholaminen (6%). Ohne Gabe von Katecholaminen wurden 2/17 (13%) der verstorbenen Patienten behandelt.

Es wurde bei der logistischen Regression ein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Anzahl der verabreichten Katecholamine festgestellt. So stieg das Risiko zu versterben in der Gruppe derer, die 2 Katecholamine bekamen um den Faktor 9,17 (OR 9,17; 95% KI 1,41- 59,58;  $p=0,020$ ). Bei der Gruppe, die 3 oder mehr Katecholamine verabreicht bekamen stieg das Risiko sogar um den Faktor 18,33 (2,39- 140,39;  $p=0,005$ ).

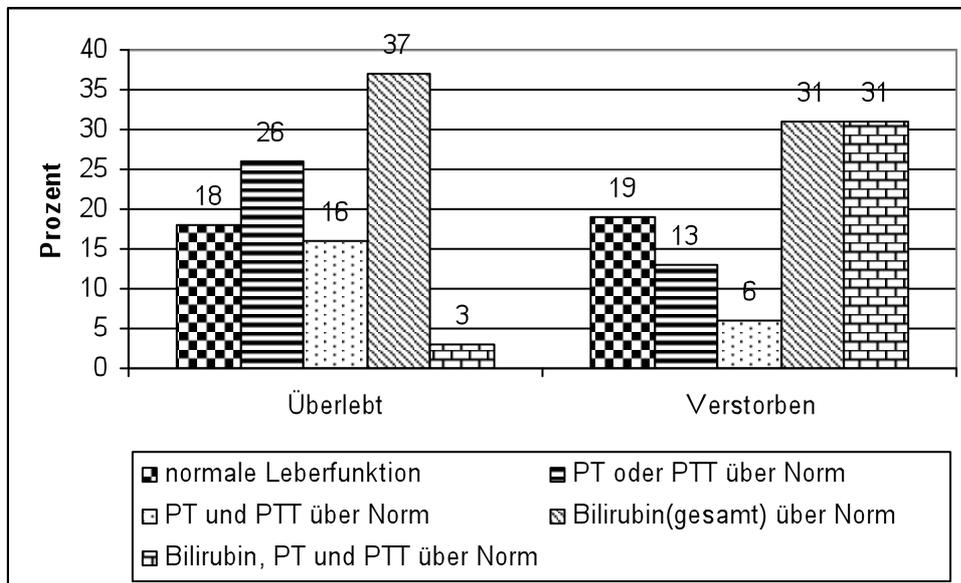


**Grafik 15: Anzahl verabreichter Katecholamine: Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=56)**

### 3.3.6. Leberfunktions-Score

Nach Berechnungen anhand eines modifizierten Leberfunktions-Scores war die auffälligste Patienten-Gruppe die, bei der alle 3 hierfür erhobenen Werte über Norm waren (PT, PTT und Bilirubin gesamt). In dieser Gruppe überlebte nur 1/6 (17%) Patienten. Bei dem Gesamtkollektiv überlebten 38/57 (70%).

Bei der Gruppe der Verstorbenen war auffällig, dass nur 1/16 (6%) der Gruppe erhöhte PT- und PTT-Werte hatten, jedoch 5/16 (31%) der Verstorbenen einen isoliert erhöhten Bilirubin-Wert hatten. Die hier durch den exakten Test nach Fisher berechnete Signifikanz lag bei 0,055.



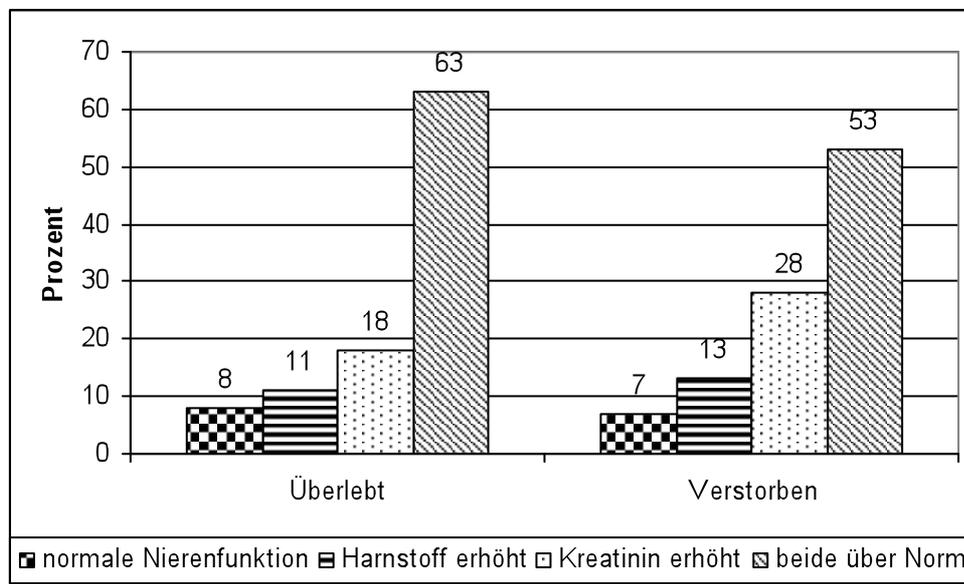
**Grafik 16: Leberfunktions-Score: Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=54)**

### 3.3.7. Nierenfunktions-Score

Anhand des vereinfachten modifizierten Nierenfunktions-Scores, mithilfe der Beurteilung des Harnstoff-, und Kreatininwertes, war die größte Gruppe jene, die die Patienten mit erhöhten Werten bei beiden Faktoren enthielt. Dies waren 32/53 (60%).

Davon waren 24/32 (75%) aus der Gruppe der überlebenden Patienten.

Auch war innerhalb der Gruppe der Verstorbenen die Anzahl der Patienten, bei denen Harnstoff- und Kreatininwert erhöht waren mit 8/15 (53%) am höchsten. Die hier durch den exakten Test nach Fisher berechnete Signifikanz lag bei 0,613.



**Grafik 17: Nierenfunktions-Score: Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=53)**

### 3.3.8. Backward Elimination (Likelihood Ratio-Modell)

Für die Backward Elimination wurden acht Variablen ausgewählt

1. PRISM Score
2. Mortalität
3. Post-OP-Mortalität
4. FiO2
5. CRP
6. Alter
7. Leber-Score
8. Nieren-Score

Im Verlauf stellte sich heraus, dass zwei der Variablen, PRISM Score ( $p < 0,009$ ) und Alter ( $p < 0,012$ ), prognostisch relevant mit der Mortalität assoziiert waren.

Weiterhin fiel bei der Betrachtung der Werte auf, dass Korrelationen zwischen dem Outcome und dem Leberfunktions-Score bestanden. So stieg z.B. das Risiko zu versterben bei den Patienten, denen bei dem Leberfunktions-Score die Ziffer 2 zugeordnet werden musste (Bilirubin gesamt über Norm) um den Faktor 1,8 (OR 1,781, 95%CI=0,067- 47,1). Auch war der Leberfunktions-Score der letzte, der bei der Backward Elimination wegen nicht gegebener Signifikanz aussortiert wurde ( $p = 0,093$ ).

Die Reihenfolge der Eliminierung stellte sich wie folgt dar (Tabelle 21).

Schritt 1	CRP
Schritt 2	Nieren-Score
Schritt 3	Post-OP-Mortalität
Schritt 4	Mortalität
Schritt 5	FiO2
Schritt 6	Leber-Score

**Tabelle 21: Eliminierung nach Likelihood Ratio-Modell**

### 3.3.9. Übersicht der Ergebnisse

Bei den folgenden zu Beginn der Therapie erhobenen Parametern war es nicht möglich, diese Gruppen signifikant zu unterscheiden (Tabelle 22).

	Überlebende	Verstorbene	p
N	41	17	ns
Alter (Jahre)	6,0 ± 5,6; 4,0 (0,1-17,1)	7,9 ± 6,0; 6,8 (0,3-18,7)	*
CVVH-Dauer (Tage)	6,2 ± 5,9; 4,0 (1-26)	7,6 ± 8,5; 4 (1-30)	ns
PRISM	13,2 ± 7,3; 12 (0-38)	18,4 ± 6,7; 19 (6-30)	**
Mortalität (%)	14,5 ± 19,1; 7,0 (0,5-95,6)	26,8 ± 22,9; 21,2 (1,4-78,3)	ns
Post-operative Mortalität (%)	11,0 ± 17,1; 4,7 (0,3-93,4)	20,9 ± 19,8; 14,9 (0,9-70,1)	ns
Gewicht (Kg)	20,4 ± 17,8; 15,0 (2,2-90,2)	27,9 ± 20,3; 25,0 (5-68,5)	ns
Länge (cm)	100,9 ± 38,5; 93,5 (46-182)	123,4 ± 35,6; 131,5 (57-170)	ns
Blutdruck sys. (mmHg)	113 ± 29; 116 (38-172)	104 ± 32; 103 (62-169)	ns
Blutdruck dias. (mmHg)	60 ± 22; 61 (14-119)	63 ± 28; 55 (31-122)	ns
Herzfrequenz (/Minute)	128 ± 25; 125 (50-184)	135 ± 24 140 (100-180)	ns
Atemfrequenz (/Minute)	26 ± 10; 24 (12-55)	23 ± 12; 22 (12-60)	ns
FiO <sub>2</sub> (%)	47,4 ± 26,3; 35 (21-100)	67,8 ± 23,3; 60 (39-100)	ns
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	73,9 ± 31,0; 73 (25-161)	83,8 ± 48,1; 70 (28-182)	ns
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	32,8 ± 18,3; 37,3 (25,0-58,9)	24,7 ± 25,5; 30,8 (30-77)	ns
PT (Sek.)	43 ± 49; 23 (14-180)	51,3 ± 56,7; 23 (16-180)	ns
PTT (Sek.)	60 ± 39; 47 (21-186)	80,4 ± 53,0; 52 (38-180)	ns
Bilirubin (mg/dl)	4,3 ± 7,9; 1,0 (0,1-46,2)	8,6 ± 15,7; 1,7 (0,1-63)	ns
Natrium (mmol/l)	140,1 ± 5,8; 140 (123-155)	143,6 ± 6,8; 142 (135-165)	ns
Kalium (mmol/l)	4,6 ± 1,3; 4,4 (3,0-8,3)	4,7 ± 1,2; 4,6 (2,9-6,8)	ns
Bikarbonat (mmol/l)	21,5 ± 3,3; 21,4 (14,7-27,5)	21,9 ± 3,7; 21,4 (15-29,3)	ns
Base Excess (mmol/l)	-3,8 ± 5,5; -3,8 (-17,6-11,4)	-2,9 ± 4,5; -3,2 (-10,7-5,8)	ns
Kreatinin (mg/dl)	3,5 ± 3,7; 2,9 (0,2- 15,3)	2,5 ± 2,1; 2,0 (0,3-8,4)	ns
Harnstoff (mg/dl)	59,7 ± 52,2; 52,5 (5-237)	44,6 ± 31,6; 43 (5-131)	ns
Hämoglobin (g/dl)	10,2 ± 3,7; 9,4 (3,5-26,7)	10,6 ± 3,2; 10,4 (5,9-15,9)	ns
Leukozyten (Tausend/μl)	14,3 ± 11,0; 10,1 (0,5- 58)	17,9 ± 10,4; 16,6 (3,5-38,3)	ns
Thrombozyten (Tausend/μl)	177,1 ± 113,5; 145 (17-490)	168,1 ± 135,3; 104 (8-512)	ns
CRP (mg/l)	62,2 ± 97,0; 22 (5-399)	77,7 ± 53,5; 69 (5-192)	ns
Glukose (g/l)	141,4 ± 95,8; 103 (78-428)	135,0 ± 72,3; 127 (36-358)	ns

**Tabelle 22: Allgemeine Parameter der ausgewählten Patienten in der Studie: Gegenüberstellung der Überlebenden und der Verstorbenen (ns: nicht signifikant; \*: p < 0, 012; \*\*: p < 0, 009)**

## 4. Diskussion

### 4.1. Einleitung

Therapiemaßnahmen wie die CVVH, die die Ausweitung eines bestehenden Nierenschadens, oder die Entwicklung eines ANV verhindern können, haben eine wichtige Bedeutung für das Überleben der Patienten, da diverse Studien gezeigt haben, dass eine Nierenfunktionsstörung der stärkste unabhängige Prädiktor für eine schlechte Prognose darstellt. So beschreibt Druml die Niere im ANV sowohl als „Opfer“ eines systemischen Krankheitsprozesses, die praktisch „unschuldig zum Zug“ kommt, dann aber im Sinne eines Circulus vitiosus durch die negativen Auswirkungen des akut-urämischen Zustands auf den Gesamtorganismus auch zum „Täter“ wird (1). Die Patienten versterben nicht nur „mit“ dem ANV, sondern auch „wegen“ des ANV (2). Daher kommen vor allem Therapiemaßnahmen, die die Entstehung eines ANV verhindern können, besondere Bedeutungen zu.

Seitdem im Jahr 1977 das Verfahren der CAVH von Kramer et al (24) erstmals beschrieben, und konsekutiv 1982 das Verfahren der CVVH von Bischoff und Doehm (7) entwickelt wurde, wird es auch seit Beginn der 90er Jahre bei der Behandlung pädiatrischer Patienten eingesetzt (27, 35).

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Verwendung der CVVH bei der Behandlung verschiedener Erkrankungen beschäftigen (4, 17, 18, 27, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41). So beschreiben z.B. Bunchman et al in ihrer Studie, dass Patienten bei der CVVH-Behandlung weniger Heparin benötigen, kein arterieller Zugang nötig ist und seltener aus Gründen der Ineffektivität das Verfahren gewechselt werden muss (27). Auch bei der Therapie nicht-renaler Erkrankungen ist die CVVH ein wirkungsvolles Instrument (4, 18, 22). So beschreiben unter anderem Tetta et al die Entfernung inflammatorischer Zytokine im Rahmen eines septischen Schocks (4).

Obwohl es in einigen Bereichen der Medizin schon seit langem im klinischen Alltag die Verwendung von Skalen, Scores oder Kalkulatoren gibt, die das Ziel haben, eine Prognose bezüglich der Schwere der Erkrankung oder der Erfolgchance des Überlebens zu machen, so mangelt es doch an einem verlässlichen, einheitlichen Score, der das Outcome der mit der CVVH therapierten Patienten berechnet.

Auch in der Pädiatrie werden diese Prognose-Instrumente benutzt, wie z.B. der Paediatric Index of Mortality (PIM) (42) oder auch der Glasgow Coma Scale (GCS). Eine weitere Möglichkeit die Mortalität des Patienten zu berechnen ist der 1981 von Pollack et al (31) entwickelte PRISM Score. Zur Berechnung dieses Scores und der Mortalität dienen 14 Variablen mit 23 verschiedenen Abstufungen, die unterteilt die Berechnung der Mortalität von Kinder und Säuglingen erlauben. Mit dem Ergebnis werden die Patienten in Gruppen mit hohem und niedrigem Risiko eingeteilt. Verschiedene Studien haben einen unterschiedlichen Cut-Off festgestellt. So konnten Bellad et al die Mortalität bei einem Cut-Off von 15 mit 89,2% Genauigkeit vorhersagen (43). El-Karaksy et al stellten bei einem Cut-Off von 9,5 eine Sensitivität von 70,6% und eine Spezifität von 61% fest (44). Außerdem gibt der PRISM Score noch die Mortalität in Prozent, als auch die post-operative Mortalität in Prozent an. Da das von uns erhobene Patienten-Kollektiv eine zu große Streuung der PRISM-Werte zeigte (s. Grafik 13), war die Erhebung eines Cut-off in unserer Studie nicht durchführbar.

Nun hat man in verschiedenen Ansätzen versucht herauszufinden, ob es Varianten der renalen Ersatztherapie, Parameter oder Scores gibt, anhand derer sich die Mortalität des einzelnen mit der CVVH behandelten Patienten verlässlich vorhersagen lässt (5, 6, 10, 15, 20, 21, 22, 28, 29, 30, 38, 39, 45, 46, 47, 48, 49, 50) . So beobachteten van Bommel et al die Unterschiede zwischen der intermittierenden und der kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (6). Sasaki et al beschäftigten sich in ihrer Studie mit den Auswirkungen des Bilirubin-, und Laktat-Spiegels auf das Outcome (39).

Mehrere Studien beschäftigten sich auch mit der Verwendung von Prognose-Scores, wie den PRISM Score oder den PIM, zusammen mit weiteren Parametern (28, 37, 41, 43, 45, 46). Bellad et al untersuchten z.B. die Korrelation der Anzahl versagender Organe, der Aufenthaltsdauer und dem PRISM Score in einer Studie mit einem Kollektiv von 203 Patienten (43). In einer weiteren Studie mit 53 Patienten erhoben Fernandez et al auf der Suche nach möglichen Outcome-Vorhersagen den PRISM Score, Laborparameter (Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin), die Anzahl der verabreichten Katecholamine und klinische Parameter (28).

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 106 Patienten mit Hilfe der CVVH behandelt. Die erhobenen Daten dieser 106 Patienten wurden ausgewertet. Bei einem Kollektiv von n=58 (55%) wurde der PRISM Score erhoben, sowie weitere Berechnungen und Überlegungen vollzogen. Hierbei handelte es sich um 30 männliche und 28 weibliche Patienten.

Untersucht wurde die Möglichkeit an Hand der Kombination des PRISM Scores zusammen mit von uns festgelegten Variablen das Outcome der einzelnen Patienten bezüglich des Therapieerfolges (Überleben vs. Nicht-Überleben) korrekt vorherzusagen.

## 4.2. Überlebende versus verstorbene Patienten

Mit der Aufteilung des Kollektivs in Überlebende und Verstorbene wurde mit der Auswertung begonnen. Es ergibt sich in dieser Studie eine Mortalitätsrate von 29,3%. Diese Zahl befindet sich in einem ähnlichen Rahmen, wie sie in anderen Studien auch beschrieben werden. So verstarben in der Studie von Fernandez et al 32,1% der Patienten (28), bei Goldstein et al waren es 50% (46) und bei Bellad et al waren es 16,7% des Patientenkollektivs (43).

Bei der Betrachtung der allgemeinen Nieren-Parameter war auffällig, dass die Werte der überlebenden Patienten höher waren als die, der Verstorbenen. So lag das Serumkreatinin der Überlebenden bei  $3,5 \pm 3,7$ mg/dl gegenüber  $2,5 \pm 2,1$ mg/dl bei den Verstorbenen. Beim Harnstoff lagen die Werte bei  $59,7 \pm 52,2$ mg/dl bzw.  $44,6 \pm 31,6$ mg/dl.

Ein Grund, der in mehreren Studien hierfür zu Grunde gelegt wird, ist dass bei der Therapie mittels CVVH nicht die volle klinische Manifestation des akuten Nierenversagens mit exzessiv erhöhten Retentionswerten abgewartet wurde, sondern die Patienten aufgrund des ernsten Allgemeinzustandes frühzeitig der CVVH zugeführt wurden (30, 46). So konnten Gettings et al (47) in einer retrospektiven Studie belegen, dass Patienten, die zu Beginn der Nierenersatztherapie Serumharnstoffkonzentrationen in einem Bereich unter 60mg/dl aufwiesen, eine signifikant günstigere Prognose im Vergleich mit Patienten mit höheren Serumharnstoffkonzentrationen hatten. Auch ist es einerseits mittlerweile häufig der Fall, dass bei vielen Patienten die Problematik der diuretikaresistenten Überwässerung im Vordergrund steht und man durch die CVVH für eine Volumenentlastung sorgen kann und andererseits, dass primär renale Ursachen bei der Behandlung von Intensivpatienten immer mehr in den Hintergrund treten. Ein weiterer Vorteil des frühzeitigen Beginns der CVVH ist, dass man so den Zeitraum bis zur Rückkehr der Nierenfunktion verkürzen kann (36).

Der eigene, modifizierte Nierenfunktions-Score stellte sich als nicht signifikant für das Outcome heraus. Dies unterstützt die Ergebnisse der Studie von Fernandez et al (28), die aus der Analyse dieser Laborwerte keinerlei als signifikant einzustufenden prognostischen Nutzen ziehen konnten.

Bei der Auswertung der Leberwerte stellte sich heraus, dass die Gruppe der verstorbenen Patienten bei den drei erhobenen Werten Bilirubin, PT und PTT durchweg erhöhte Werte aufwies. So lag das Gesamt-Bilirubin der Überlebenden bei  $4,3 \pm 7,9$ mg/dl, bei den Verstorbenen bei  $8,6 \pm 15,7$ mg/dl. Diese Verteilung ergab sich auch in der Studie von Sasaki et al (39), die in ihrer Studie einen Zusammenhang herstellen konnten zwischen einem erhöhten Bilirubin-Wert ( $>10$ mg/dl) und einem konsekutiv erhöhten Risiko zu versterben. Auch bei den Gerinnungsparametern waren die Werte der Verstorbenen schlechter, als die der Überlebenden. So lag der PT- Wert bei den überlebenden bzw. verstorbenen Patienten bei  $42,6 \pm 48,9$  Sekunden bzw.  $51,3 \pm 56,7$  Sekunden. Der PTT-Wert der Überlebenden lag bei  $60,1 \pm 38,8$  Sekunden, bei den verstorbenen Patienten betrug er  $80,4 \pm 53,0$  Sekunden.

Angemerkt werden muss jedoch, dass es sich bei dieser Studie diesbezüglich um ein spezielles Patientenkollektiv handelt, da es am UKE ein Lebertransplantations-Zentrum gibt.

Der eigene, modifizierte Leberfunktions-Score erwies sich bei der durchgeführten logistischen Regression zwar als nicht signifikant für das Outcome der Patienten. Allerdings konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Leberfunktions-Score und Outcome festgestellt (Exakter Test nach Fisher) werden. Barton et al (38) konnten eine signifikante Korrelation zwischen Bilirubin-Wert und Überleben herstellen. Dieses Ergebnis widerspricht der Studie von Fernandez et al (28), bei der die Analyse der Leber-Funktion kein prognostischer Indikator war.

Bei der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Kombination von erhöhten Bilirubin- und Gerinnungswerten eine starke, wenn auch, möglicherweise aufgrund zu geringer Fallzahlen, keine signifikante Aussagekraft hat. Da diese Parameter Rückschlüsse auf die Funktion der Leber zulassen, zeigt dieses Ergebnis, dass die Schwere des Organversagens, beziehungsweise die Anzahl der versagenden Organe die Überlebenschancen beeinflusst. Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse der Studie von Bellad et al, die eine Korrelation zwischen der Anzahl der versagenden Organe und der Mortalität feststellen konnten (43). Auch Sasaki et al konnten ein zusätzliches Leberversagen als ungünstigen Prognosefaktor identifizieren (39). Daher erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit akutem Nierenversagen auch die Leberfunktion genauer zu überwachen.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität konnte bei dieser Studie im Hinblick auf das Alter der überlebenden und verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt des CVVH-Beginns festgestellt werden. Dieses war von essentieller Bedeutung für das Outcome. Junge Patienten

hatten bei der Backward Elimination eine bessere Prognose. Das Risiko zu versterben stieg pro Lebensjahr um den Faktor 1,29 (95%CI 1,06-1,57). Dieses Ergebnis ist gegenteilig einer anderen Studie zu diesem Thema. So konnten El-Nawawy et al in einer Studie mit einem kleineren Patientenkollektiv feststellen, dass die Verstorbenen Patienten signifikant jünger waren als die Überlebenden (37). Zwei andere Studien, die sich auch mit dem Alter der Patienten beschäftigt haben, stellten keinen signifikanten Unterschied fest (28, 38). Ein möglicher Erklärungsansatz unserer Ergebnisse ist hier, dass in dieser Studie ein Kollektiv mit unterschiedlichen Erkrankungen bewertet wurde. Diese waren, je nach Art der Erkrankung, mit einem höheren Risiko zu Versterben behaftet. So waren z.B. bei den Patienten mit der Diagnose HUS 7 von 8 Patienten unter 4 Jahren. Keiner von diesen verstarb. Bei den verstorbenen kardiologischen Patienten, die ein hohes Risiko zu versterben hatten, waren 3/5 älter als 11 Jahre.

Dies ist auch ein möglicher Ansatz zur Erklärung der geschlechtsspezifischen Unterschiede. Dass die Gesamtmortalität der männlichen Patienten höher lag, als die der weiblichen, hat am ehesten damit zu tun, dass die Erkrankungen des männlichen Kollektivs gravierender für die Prognose waren. Eine geschlechtlich begründete höhere Mortalität könnte Grundlage einer weiteren Studie mit einem größeren Kollektiv sein.

Wie in vorhergehenden Studien bereits festgestellt, war auch bei uns die Dauer der CVVH-Behandlung nicht signifikant für das Outcome (10, 51).

Der Einfluss der Katecholamin-Gaben auf das Outcome konnte auch in dieser Studie aufgezeigt werden. So war eine höhere Anzahl verabreichter Katecholamine schlechter für das Outcome. Dieser, in der vorliegenden Studie als signifikant gewertete Unterschied zeigt, dass die Gruppe der verstorbenen Patienten wohl schon zu Beginn der CVVH-Therapie eine schlechtere hämodynamische Stabilität aufwiesen und, dass dieses mit einer geringeren Chance des Therapieerfolges gleichzusetzen ist. Zu diesem Ergebnis kamen auch zahlreiche weitere Studien, die die Anzahl der gegebenen Katecholamine teilweise auch als signifikant für das Outcome einstufen. So untersuchte von Smoyer et al, die diese Studie mit einem Kollektiv von 98 Patienten durchführten (10). Auch Bunchman et al kamen in einer großen Studie mit 226 Patienten zu dem Ergebnis, dass der Gebrauch von kreislaufunterstützenden Medikamenten weitaus wichtiger für das Outcome ist, als die Wahl des Verfahrens der renalen Ersatztherapie (29). Weitere Studien von Fernandez et al (28) und Barton et al (38) kamen zu den gleichen Schlüssen.

In der Reihenfolge der häufigsten Diagnosen bei dem Gesamtkollektiv (n=58) ist die Gruppe der Stoffwechsel-Patienten die größte mit 31% (18/58). Darauf folgte die Gruppe der HUS-Patienten mit 14% (8/58). In den aufgeteilten Gruppen von Überlebenden und Verstorbenen waren die Gruppen der Stoffwechsel-Patienten auch jeweils die größten (Überlebende: 29, 3%; Verstorbene: 35, 3%). Bei den Patienten, die verstarben, hatte der größte Anteil (29,4%) eine kardiologische Diagnose.

Diese Ergebnisse stimmen mit einem Beitrag überein, bei dem der häufigste Grund bei Kindern für ein akutes Nierenversagen das hämolytisch-urämische Syndrom, für ein chronisches Nierenleiden jedoch ein hereditärer Defekt (Herzfehler, Stoffwechseldefekt) ist (Müller-Wiefel et al (26) ).

Die einzige Diagnosen-Gruppe, in der sich das Verhältnis von Überlebenden zu Verstorbenen (70, 7% : 29, 3%) nahezu umkehrte, und die Mehrheit verstarb, ergab sich in der Gruppe der kardiologischen Patienten. Von dieser Gruppe verstarben 9/55 (6%). Dieses schlechte Outcome bei Patienten mit kardiologischer Diagnose wird auch in den Studien von Fernandez et al (28), Tsang et al (40) und Balakrishnan et al (41) beschrieben.

Die schlechte Prognose der kardiologischen Patienten ergibt sich wohl aus der hämodynamisch allgemein schlechten Ausgangslage dieser Patienten, die dann durch das zwar schonende, aber doch den Organismus beanspruchende Verfahren zusätzlich geschwächt wird.

Auffällig bei der Auswertung war, dass die Patienten, die am hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) litten (n=8) allesamt zu den Überlebenden gehörten. Dies unterstreicht die gute Prognose von mit der CVVH behandelten HUS-Patienten.

Wir konnten bei dem Vergleich der Überlebenden wie Verstorbenen bezüglich der Diagnosen, entgegen der Daten von Bunchman et al (29), keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen. Allerdings zeigte die statistische Analyse mit SPSS einen linearen Zusammenhang zwischen der Diagnose und dem Therapieerfolg.

### 4.3. PRISM Score

Der PRISM Score lag bei allen Patienten (n=58) im Mittel bei  $14,7 \pm 7,5$ . Die Studien von Fernandez et al mit 53 Patienten und Goldstein et al mit 21 Patienten haben Werte in einem ähnlichen Rahmen erheben können. So lag der mittlere PRISM Score bei Fernandez et al bei  $13,6 \pm 8,8$  (28). Goldstein et al erhoben einen Mittelwert von  $15,4 \pm 8,9$  (46).

Bei der Aufteilung der Patienten in die Gruppen Überlebend und Verstorbene ergaben sich folgende Werte: Für die Überlebenden  $13,2 \pm 7,2$  und für die Verstorbenen ein Wert von  $18,4 \pm 6,7$ . Fernandez et al hatte für die Überlebenden einen Wert von  $11,6 \pm 9,3$ , und für die Verstorbenen einen Wert von  $17,6 \pm 6,2$  erhoben (28). Bellad et al hatten bei 226 beobachteten Patienten folgende Werte erhoben:  $6,5 \pm 3,6$  bei den Überlebenden und  $15,5 \pm 7,0$  bei den Verstorbenen (43).

Der errechnete Wert des PRISM Scores konnte bei der Auswertung der zwei verschiedenen Gruppen mit dem Modell der logistischen Regression als signifikant bewertet werden.

Das Risiko zu versterben erhöhte sich bei dem Anstieg des PRISM Scores um den Faktor 1,29 (OR 1,29; 95% CI: 1,07-1,55). Dieser Wert bewegt sich in einem ähnlichen Rahmen wie auch die Studie von Bellad et al bei der sich das Risiko zu versterben um den Faktor 1,36 erhöhte (OR 1,36; 95%CI=1,24-1,5) (43).

Die Signifikanz des PRISM Scores bei der Berechnung des Outcomes bei Patienten, die mit dem Verfahren der CVVH therapiert werden, wurde schon in zahlreichen Studien erwiesen (28, 37, 39, 43, 48).

Allerdings war es in der vorliegenden Studie, wie auch in anderen Studien, auffällig, dass die mit dem PRISM Score berechnete Mortalität die wahre Mortalität unterschätzt. So betrug die durch den Score vorhergesagte Mortalität im Mittel  $18,1 \pm 20,9$  Prozent. Die tatsächliche Mortalität lag allerdings bei 29,3 Prozent. Auch Fernandez et al hatten in ihrer Studie eine mit dem PRISM Score berechnete Mortalität von 16%. Die wahre Mortalität bei dieser Studie mit 53 Patienten lag jedoch bei 32% (28). Dies belegt die Einschätzung, dass sich der PRISM Score zur Beurteilung eines Kollektives, jedoch nicht zur Beurteilung der individuellen Mortalität eignet, da er individuelle Faktoren wie z.B. das Alter oder die jeweilige Diagnose nicht berücksichtigt.

Bei der Beurteilung der PRISM-Ergebnisse der Gesamt-Anzahl (n=58) ist die größte Gruppe diejenige, die einen Wert zwischen 9 und 19 erreicht hat (41,4%). Der Mittelwert lag bei  $14,7 \pm$

7,5 und war damit nur um 0,3 niedriger als der Cut off-Wert der Studie von Bellad et al (43), die einen Cut off von 15 festgelegt hatte. Den Wert der Studie von Bellad et al übertragen auf diese Studie hätte dies zu einer weitaus höheren Mortalität führen müssen.

Die größte Gruppe aus dem Kollektiv der Überlebenden (n=41) hat einen PRISM Score zwischen 9 und 19 (n=17; 41,5%). Nur ein wenig kleiner ist die Gruppe der überlebenden Patienten mit einem Wert < 9 (n=15; 36,6%). Auch diese Werte zeigen eine Tendenz an, die die Studie von Bellad et al (43) vorgibt, dass ein Wert unterhalb des Cut Off-Wertes von 15 mit einer hohen Wahrscheinlichkeit das Überleben der Patienten vorhersagen.

Bei den verstorbenen Patienten (n=17) gibt es zwei gleich große Gruppen. Dies sind die Gruppen, die entweder einen PRISM- Wert zwischen 9 und 19 oder einen Wert zwischen 19 und 29 hatten (n=7; 41,2%). Diese Werte zusammen mit dem Mittelwert der Verstorbenen von  $18,4 \pm 6,7$  stützen wiederum die Studie von Bellad et al (43).

Es konnte hier bei der Berechnung mit dem exakten Test nach Fisher ein linearer Zusammenhang des PRISM-Wertes mit der Mortalität aufgestellt werden.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der PRISM Score sich einerseits zwar zur Beurteilung eines Kollektivs eignet, sich andererseits nur anhand des PRISM Scores keine verlässliche individuelle Vorhersage zum Outcome machen lässt. Es müssten daher noch weitere Studien über mögliche valide prognostische Parameter durchgeführt werden, um damit Scores wie den PRISM zu modifizieren. Erst dann kann man ihn als ein wirkungsvolles Instrument zur individuellen Prognose des Outcomes bei Kindern einsetzen, die mit der CVVH behandelt werden.

## 5. Zusammenfassung

Trotz zahlreicher Studien zur CVVH bei Kindern fehlt es bisher an verlässlichen Parametern oder Scores zur Beurteilung des Outcome. In der vorliegenden Studie wurden die zugrunde liegenden Diagnosen und Verläufe bei Kindern, die von 1992 bis 2008 in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKEs mit der CVVH behandelt wurden, analysiert. Außerdem wurde die Aussagekraft des PRISM Scores als ein Quantifizierungsversuch des Schweregrades einer Krankheit anhand physiologischer Parameter überprüft, sowie die erhobenen Daten nach der Möglichkeit neuer Berechnungssysteme ausgewertet.

In einem Zeitraum von 16 Jahren wurden 106 pädiatrische Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern mit Hilfe der CVVH behandelt. Das Alter der 106 Patienten lag im Mittel bei  $6,7 \pm 5,7$ ; 5,6 (0,1- 20,3) Jahren. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei  $7,2 \pm 7,0$ ; 4 (1- 31) Tagen. Die Mortalität lag bei 30%.

Die Daten von 58 Patienten wurden eingehend analysiert und ausgewertet. Bei diesen für die Prognosestudie ausgewählten Patienten lag das Durchschnittsalter bei  $6,5 \pm 5,7$ ; 4,9 (0,1- 18,7) Jahren, die Behandlungsdauer bei  $6,7 \pm 6,8$ ; 4 (1-30) Tagen. Der PRISM Score lag bei  $14,7 \pm 7,5$ , die mit dem PRISM Score berechnete Mortalität lag bei  $18,1 \pm 20,9\%$ . Die tatsächliche Mortalität lag bei 29,3%.

Das Alter der untersuchten Patienten war ein signifikanter Faktor für das Outcome. So zeigte sich, dass ein höheres Alter mit einem höheren Risiko zu versterben assoziiert war (OR 1,29; 95% KI 1,06-1,57;  $p = <0,012$ )

Bei der Berechnung des PRISM Scores zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der überlebenden ( $13 \pm 7$ ) und verstorbenen ( $18 \pm 7$ ) Patienten (OR 1,25; 95% KI 1,07-1,55;  $p = <0,009$ ). Die größte Gruppe der 58 Patienten hatte einen PRISM Score zwischen 9 und 19 (41%). Die OR von 6,56 bei der Gruppe mit einem Wert zwischen 19 und 29 belegt, dass der PRISM Score ein geeignetes Werkzeug zur Berechnung der Mortalität eines Kollektivs ist (95% KI 1,1- 39,3;  $p = 0,039$ ).

Nach Einteilung in Diagnosegruppen ergab sich, dass die größte Gruppe der Patienten an einer Stoffwechselerkrankung litt (31%). In dieser Gruppe lag die Mortalität bei 33%. Die kardiologischen Patienten zeigten im Gruppenvergleich die höchste Mortalität (56%), während diese bei der Gruppe der HUS-Patienten am niedrigsten war (0%).

Ein weiterer signifikanter Unterschied bezüglich des Outcomes war die Behandlung der Patienten mit Katecholaminen. Bei denjenigen Patienten, die mit 2 Katecholaminen behandelt wurden, lag die OR bei 9,17 (95% KI 1,41- 59,58;  $p= 0,020$ ). Im Vergleich dazu lag die OR der Patienten, die mit 3 oder mehr Katecholaminen behandelt wurden, bei 18,33 (95% KI 2,39- 140,39;  $p= 0,005$ ). Nach Berechnungen anhand eines modifizierten Leberfunktions-Scores konnte die Wichtigkeit des erhöhten Bilirubin-Wertes belegt werden. So hatten 6% der 58 Patienten erhöhte PT- oder PTT-Werte, jedoch 31% einen isoliert erhöhten Bilirubin-Wert (OR 1,8; 95% KI 0,067- 47,1;  $p=0,055$ ). Berechnungen mithilfe eines modifizierten Nierenfunktions-Scores erbrachten das Ergebnis, dass die Erhöhung der beiden untersuchten Werte (Harnstoff und Kreatinin) mit einem größeren, jedoch nicht signifikanten, Risiko zu versterben einhergeht ( $p= 0,613$ ).

Zusammenfassend ist die CVVH bei Kindern aller Altersklassen ein sicheres und häufig angewandtes Behandlungsverfahren. Wir konnten in dieser Studie belegen, dass ein höherer PRISM-Wert ein schlechteres Outcome bedingt. Der PRISM Score eignet sich unseren Ergebnissen zufolge jedoch nicht zur Prognose des individuellen Outcomes, sondern nur für das Kollektiv. Außerdem war ein höheres Alter bei CVVH-Beginn, sowie erhöhte Leberfunktions-Werte, speziell das Bilirubin, mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Auch die Erhöhung der renalen Retentionsparameter, sowie die Anzahl verabreichter Katecholamine beeinflussten das Outcome. Somit müssen in der Zukunft weitere bessere Prognose-Scores zur Berechnung der individuellen Mortalität entwickelt werden.

## 6. Verzeichnis der Abkürzungen

ACT	activated clotting time
ANV	akutes Nierenversagen
AVSD	atrio-ventrikulärer Septumdefekt
CAVH	kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CRRT	kontinuierliche Nierenersatzverfahren
CVVH	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion (%)
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
MOV	Multiorganversagen
ns	nicht signifikant
OR	Odds Ratio
PRISM	Paediatric Risk of Mortality
PSI	Physiologic Stability Index
PT	Thrombinzeit
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrome
SD	Standardabweichung
TPL	Transplantation

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Druml W (2003), Die Niere im akuten Nierenversagen: Vom Opfer zum Täter. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 40/5: 356-360.
- (2) Kellum JA, Angus DC (2002) Patients are dying of acute renal failure. Crit Care Med 30/9: 2156-7.
- (3) Kolff WJ (1947): New Ways of Treating Uremia. Churchill JA, London.
- (4) Tetta C, Mariano F (1998) Removal and generation of inflammatory mediators during continuous renal replacement therapies, in Bellomo R, und Ronco C, (Hrsg.): Critical Care Nephrology, S.1239-48.
- (5) Schiffl H, Lang SM, Fischer R (2002) Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med. 346/5:305-10.
- (6) van Bommel E, Bouvy ND, So KL, Zietse R, Vincent HH, Bruining HA, Weimar W (1995) Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. Am J Nephrol 15/3:192-200.
- (7) Burchardi H (1998) History and development of continuous renal replacement techniques. Kidney Int 53/66:120-124.
- (8) Dehua G, Daxi J, Honglang X, Bin X, Yun L, Leishi L (2006) Sequential hemoperfusion and continuous venovenous hemofiltration in treatment of severe tetramine poisoning. Blood Purif 24/5-6:524-30.
- (9) Chung KK, Lundy JB, Matson JR, Renz EM, White CE, King BT, Barillo DJ, Jones JA, Cancio LC, Blackbourne LH, Wolf SE (2009) Continuous venovenous hemofiltration in severely burned patients with acute kidney injury: a cohort study. Crit Care 13/3:R62.
- (10) Smoyer WE, McAdams C, Kaplan BS, Sherbotie JR (1995), Determinants of survival in pediatric continuous hemofiltration. J Am Soc Nephrol. 6/5:1401-9.
- (11) Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, Schmitz G, Willers R, Schultheiss HP (1997) Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. Intensive Care Med 3:288-296.
- (12) Heering P, Grabensee B, Brause M (2003) Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. Kidney Blood Press Res 26:128-134.

- (13) Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P (2002) A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 30:100-106.
- (14) Vidal S, Richebé P, Barandon L, Calderon J, Tafer N, Pouquet O, Fournet N, Janvier G. (2009) Evaluation of continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of cardiogenic shock in conjunction with acute renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 36/3:572-9.
- (15) Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. (2004) Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 26/5:1027-31.
- (16) Naka T, Wan L, Bellomo R, Wang BZ, Jones R, Berry R, Angus P, Gow P. (2004) Kidney failure associated with liver transplantation or liver failure: the impact of continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs*. 27/11:949-55.
- (17) Müller-Wiefel DE, Kemper MJ, Haffner D, Hoppe B, Muscheites J, Schaefer F (2006) Qualitätssicherung in der Therapie von Kindern und Jugendlichen: Kontinuierliche extrakorporale Blutreinigungsverfahren, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN), Arbeitskreis Kinderdialyse, Kommission für Qualitätssicherung.
- (18) Schetz M. (1998) Classical and alternative indications for CRRT. *Kidney Int*. 53:129-32.
- (19) Guerin C, Girard R, Selli JM, Ayzac L (2002) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 28:1411-1418.
- (20) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial *Lancet*. 356/9223:26-30
- (21) Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF(1999) Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med*. 25/8:814-2.
- (22) Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G (2004) Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J*. 50/1:102-9.

- (23) Reiter K, D'Intini V, Bordoni V, Baldwin I, Bellomo R, Tetta C, Brendolan A, Ronco C (2002) High-volume hemofiltration in sepsis. Theoretical basis and practical application. *Nephron*. 92/2:251-8.
- (24) Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F (1977) Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 55:1121-1122.
- (25) Kramer P, Kaufhold G, Grone HJ, Wigger W, Rieger J, Matthaei D (1980) Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 3:225-230.
- (26) Müller-Wiefel DE (2003) Dialyseverfahren in Klinik und Praxis: Technik und Klinik, Hrsg. Walter H. Hörl, Georg Thieme Verlag (Stuttgart, New York), 6.Auflage; 46. Kapitel, S.570-581.
- (27) Bunchman TE, Maxvold NJ, Kershaw DB, Sedman AB, Custer JR. (1995) Continuous venovenous hemodiafiltration in infants and children. *Am J Kidney Dis*. 25/1:17-21.
- (28) Fernández C, López-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Rupérez M, Brandstrup KB, Bustinza A. (2005) Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 20/10:1473-7.
- (29) Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. (2001) Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol*. 16/12:1067-71.
- (30) Gillespie R, Seidel K, Symons J. (2004) Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatric Nephrology* 19/12:1394-1399.
- (31) Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR (1988) Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 16:1110-6.
- (32) Yeh TS, Pollack MM, Ruttimann UE, Holbrook PR, Fields AL (1984). Validation of a physiologic stability index for use in critically ill infants and children. *Pediatr Res*.18/5:445-51.
- (33) Kierdorf, H.P. (2000) Current aspects of extracorporeal renal replacement therapy. *Internist* 41/10:1062-70.
- (34) Samtleben W, Blumenstein M. (1999) Indications for and selection of dialysis methods in acute and chronic renal failure including continuous methods. *Internist* 40/1: 3-12.
- (35) Bunchman TE, Donckerwolcke RA (1994) Continuous arterial-venous diahemofiltration and continuous veno-venous diahemofiltration in infants and children. *Pediatric nephrology* 8/1:96-102.

- (36) Journois D, Chanu D, Safran D. (1991) Pump-driven haemofiltration. *Lancet* 337:985
- (37) El-Nawawy A. (2003) Evaluation of the outcome of patients admitted to the pediatric intensive care unit in Alexandria using the pediatric risk of mortality (PRISM) score. *J Trop Pediatr.* 49/2:109-14.
- (38) Barton IK, Hilton PJ, Taub NA, Warburton FG, Swan AV, Dwight J, Mason JC. (1993) Acute renal failure treated by haemofiltration: factors affecting outcome. *Q J Med.* 86/2:81-90.
- (39) Sasaki S, Gando S, Kobayashi S, Nanzaki S, Ushitani T, Morimoto Y, Demmotsu O. (2001) Predictors of mortality in patients treated with continuous hemodiafiltration for acute renal failure in an intensive care setting. *ASAIO J.* 47/1:86-91.
- (40) Tsang GM, Khan I, Dar M, Clayton D, Waller D, Patel RL. (1996) Hemofiltration in a cardiac intensive care unit: time for a rational approach *ASAIO J.* 42/5:710-3.
- (41) Balakrishnan G, Aitchison T, Hallworth D, Morton NS. (1992) Prospective evaluation of the Paediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Arch Dis Child.* 67/2:196-200.
- (42) F. Shann et al (1997) Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 23:201-7.
- (43) Bellad R, Rao S, Patil VD, Mahantshetti NS. (2009) Outcome of Intensive Care Unit Patients Using Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score. *Indian Pediatr.* 46/12: 1091-2
- (44) El-Karaksy HM, El-Shabrawi MM, Mohsen NA, El-Koofy NM, El-Akel WA, Fahmy ME, Yassin NA. (2011) Study of Predictive Value of Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score in Children with End Stage Liver Disease and Fulminant Hepatic Failure. *Indian J Pediatr.* Mar;78(3):301-6.
- (45) Singhal D, Kumar N, Puliye J, Singh SK, Srinivas V. (2001) Prediction of mortality by application of PRISM score in intensive care unit. *Indian Pediatr.* 38/7:714-9.
- (46) Goldstein S, Currier H, Graf J, Cosio C, Brewer E, Sachdeva R (2001) Outcome in Children Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration. *Pediatrics* 107/6:1309-1312.
- (47) Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. (1999) Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 25/8:805-13.
- (48) Zobel G, Kuttig M, Ring E, Grubbauer HM (1990) Clinical scoring systems in children with continuous extracorporeal renal support. *Child Nephrol Urol* 10/1:14-7.

- (49) Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, Rogers K, Reid C, Tanner AJ, Easley KA. (2004) Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 32/8:1771-6.
- (50) Martin C, Saran R, Leavey S, Swartz R (2002) Predicting the outcome of renal replacement therapy in severe acute renal failure. *ASAIO J* 48/6: 640-4.
- (51) Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G. (2010) Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. *Pediatr Nephrol.* 25/9:1725-30.

## 8. Verzeichnis der Grafiken und Abbildungen

Grafik 1: Diagnosen des Gesamtkollektivs in Prozent (n=106) .....	22
Grafik 2: Diagnosen in den Altersgruppen 1.-6.LJ, 7.-12.LJ und 13.-18.LJ .....	23
Grafik 3: Alter bei Behandlungsbeginn (n=106).....	25
Grafik 4: Dauer der Behandlung (n=106).....	27
Grafik 5: Alter (Jahre) und Behandlungsdauer (Tage); ausgewertete Patienten (n=58) vs. Patienten mit inkompletten Datensätzen (n=48) .....	28
Grafik 6: Diagnosen in Prozent (n=58) .....	30
Grafik 7: Alter der Patienten der Prognosestudie (n=58).....	32
Grafik 8: Therapie-Dauer der Patienten der Prognosestudie (n=58).....	34
Grafik 9: Anteil beatmeter vs. nicht beatmeter Patienten (n=58).....	36
Grafik 10: Diagnosen :Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=58) ..	39
Grafik 11: Alter in Jahren ( $x \pm SD$ ): Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (*:p=0,012).....	40
Grafik 12: Gegenüberstellung mittlerer PRISM-Wert ( $x \pm SD$ ) bei überlebenden versus verstorbenen Patienten (*:p=0,009).....	41
Grafik 13: PRISM-Werte: Gegenüberstellung überlebende vs. verstorbene Patienten (n=58) ...	42
Grafik 14: Streudiagramm PRISM und Alter (n=58) .....	42
Grafik 15: Anzahl verabreichter Katecholamine: Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=56) .....	43
Grafik 16: Leberfunktions-Score: Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=54).....	44
Grafik 17: Nierenfunktions-Score: Gegenüberstellung überlebende versus verstorbene Patienten (n=53).....	45
Abbildung 1: Aufbauschema der kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration .....	13
Abbildung 2: Hämofiltrationsgerät BM 25 der Firma Fresenius Medical Care .....	16

## 9. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Vor und Nachteile der CVVH .....	6
Tabelle 2: Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Lösung multiBIC® kaliumfrei .....	15
Tabelle 3: Variablen zur Berechnung des PRISM Scores .....	19
Tabelle 4: Allgemeine Daten aller Patienten, die im betrachteten Zeitraum mit der CVVH behandelt wurden .....	21
Tabelle 5: Diagnosen der unter „Andere“ zusammengefassten Gruppe .....	24
Tabelle 6: Mortalität des Gesamtkollektivs nach Geschlecht (n=106) .....	25
Tabelle 7: Mortalität der Patienten zwischen 0-2 Jahren (n=39) .....	25
Tabelle 8: Mortalität der Patienten zwischen 11-12 Jahren (n=13) .....	26
Tabelle 9: Mortalität der Patienten mit max. Therapiedauer von 4 Tagen (n=54) .....	27
Tabelle 10: Mortalität der Patienten mit mind. 25 Tagen Therapiedauer (n=4) .....	28
Tabelle 11: Allgemeine Daten ausgewählter Patienten, die im betrachteten Zeitraum mit der CVVH behandelt wurden .....	29
Tabelle 12: Diagnose nach Überlebt und Verstorben .....	31
Tabelle 13: Diagnosen der unter „Andere“ zusammengefassten Gruppe .....	31
Tabelle 14: Mortalität des Gesamtkollektivs nach Geschlecht (n=58) .....	32
Tabelle 15: Mortalität der Patienten der Prognosestudie zwischen 0-2 Jahren (n=25) .....	33
Tabelle 16: Mortalität der Patienten zwischen 11-12 Jahren (n=8) .....	33
Tabelle 17: Mortalität der Patienten mit Therapiedauer < 4 Tage (n=32) .....	34
Tabelle 18: Weitere Parameter der Patienten der Prognosestudie (n=58) .....	37
Tabelle 19: Anzahl Überlebende und Verstorbene .....	38
Tabelle 20: Diagnosen der Patienten der Prognosestudie (n=58): Überlebt vs. Verstorben .....	39
Tabelle 21: Eliminierung nach Likelihood Ratio-Modell .....	46
Tabelle 22: Allgemeine Parameter der ausgewählten Patienten in der Studie: Gegenüberstellung der Überlebenden und der Verstorbenen (ns: nicht signifikant; *: p< 0, 012; **: p< 0, 009) .....	47

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Martin Freiherr von Villiez

Geburtsdatum: 25.05.1981 in Hamburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Dr. med. Thomas Freiherr von Villiez

Dr. med. Ulrike Freifrau von Villiez geb. Reißmüller

### Schulbildung

1988-1992: Grundschule in Hamburg

1992-2001: Albert-Schweizer-Gymnasium in Hamburg

2001: Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Studium

2001-2004: Vorklinik an der Albrecht-Ludwigs-Universität (Freiburg i. Brsg.)

2004-2008: Klinik am Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Dez. 2008: Examen Humanmedizin

### Famulaturen

Sep. 2006: Praxis-Famulatur Pädiatrie bei Dr. med. Marie Coen Avila-Schäfer, Hamburg

Aug. 2006: Pädiatrie am Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

Okt. 2005: Ambulanz-Famulatur Allgemeinmedizin mit Schwerpunkt auf pädiatrische Patienten im Consultorio de salud familiar Cristo Vive in Santiago de Chile, Chile

Aug. 2005

Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsspital Zürich, Schweiz

**Tätigkeiten**

ab Jan. 2010

Assistenzarzt der Pädiatrie an der Immanuel Klinik in Rüdersdorf bei Berlin

Hamburg, den 01. Juni 2011

## **11. Danksagung**

Ich danke Professor Dr. med. Markus Kemper für die Überlassung des Themas und die Betreuung.

Des Weiteren der gesamten Abteilung für Nephrologie für ihre Hilfe und Geduld.

Besonderer Dank an Dr. Anna von Villiez, Sascha Cremer sowie meinen Eltern für die Unterstützung.

## **12. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Unterschrift: .....