

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Pannen

Sicherheit und Effektivität der Citrat-antikoagulierten
kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei neurochirurgischen
Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Magdalene Caroline Dölle
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Kerim Beseoglu

Zusammenfassung

Aufgrund eines akuten Nierenversagens ist bei 10-15 % aller kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen eine Nierenersatztherapie erforderlich. Bei diesen Patienten ist die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) mit regionaler Citrat-Antikoagulation (RCA) gemäß aktuellen Leitlinien ein bevorzugtes Verfahren. Ein Patientenkollektiv mit sehr hohem Risiko für unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der CRRT sind neurochirurgische Patienten. Aktuell gibt es zur Frage der Sicherheit und Effektivität der CRRT bei diesen Patienten keine umfassenden Studien, sondern lediglich Fallberichte oder kleine Fallserien.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie untersuchten wir deshalb mit der Frage nach Sicherheit und Effektivität 72 neurochirurgische Patienten, die eine CRRT mit RCA erhalten hatten. Wir analysierten die Auswirkungen auf Hämodynamik und Vasopressor-Therapie, auf den intrakraniellen Druck und die Liquormenge, auf die Kontrolle der Harnstoff- und Kreatininkonzentration und auf den Säure-Basen-Status und die Osmolalität. Zusätzlich wurden die relevanten Behandlungsparameter, d. h. insbesondere die Citratdosis und die daraus resultierenden Filterlaufzeiten, evaluiert.

Die CRRT hatte keinen Einfluss auf den mittleren arteriellen Druck oder die Vasopressor-Dosierung. In der Aufzeichnung des ICP zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Das Fördervolumen der Liquordrainage blieb konstant. Es wurde eine effektive Dialyseudosis appliziert, welche die Kreatinin- und Harnstoffspiegel signifikant reduzierte. Der mittlere pH-Wert lag im Normbereich und änderte sich nicht signifikant. Die mediane Filterstandzeit betrug 62 h.

Die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei neurochirurgischen Patienten kann demnach sicher angewendet werden. Es kommt zu keinen relevanten Veränderungen der Hämodynamik. Der intrakranielle Druck und das drainierte Liquorvolumen werden nicht ungünstig beeinflusst. Das Verfahren ist darüber hinaus effektiv, denn es wurde eine wirksame Dialyseudosis appliziert, die zu einer signifikanten Abnahme des Serumkreatinins und des Harnstoffs führte, den pH-Wert im Normbereich hielt und zu keinen relevanten Veränderungen der Osmolalität führte. Alle im Verlauf beobachteten zerebralen Komplikationen standen nicht im Zusammenhang mit der CRRT. Zusammenfassend kann das verwendete Verfahren zur Nierenersatztherapie bei neurochirurgischen Hochrisikopatienten empfohlen werden.

Abstract

Due to acute renal failure, renal replacement therapy is required in 10-15% of critically ill patients in intensive care units. In these patients, a preferred procedure according to guidelines is continuous renal replacement therapy (CRRT) with regional citrate anticoagulation (RCA). A patient population at very high risk for adverse effects associated with CRRT is neurosurgical patients. Currently, there are no comprehensive studies on the safety and efficacy of CRRT in these patients, only case reports or small case series. Therefore we investigated 72 neurosurgical patients who received CRRT with RCA with the question of safety and efficacy in a retrospective observational study. We examined the effects on hemodynamics and vasopressor therapy, on intracranial pressure (ICP) and cerebrospinal fluid (CSF) volume, on control of urea and creatinine concentrations, and on acid-base status and osmolality. In addition, the relevant treatment parameters, in particular the citrate dose and the resulting filter life times were evaluated.

CRRT had no effect on mean arterial pressure or vasopressor dose. There were no significant changes in the recording of ICP. The CSF drainage volume remained constant. An effective dialysis dose was delivered which significantly reduced serum levels of creatinine and urea. The median pH was within the normal range and did not change significantly. The median filter life time was 62 h.

In conclusion, continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in neurosurgical patients can be used safely. There were no relevant changes in hemodynamics, intracranial pressure and drained CSF volume. Moreover, the procedure is effective, because an adequate dialysis dose was delivered that resulted in a significant decrease in serum creatinine and urea, maintained pH in the normal range, and did not lead to relevant changes in osmolality. All cerebral complications observed during hospital stay were not related to CRRT. In conclusion, the CRRT with RCA can be recommended for renal replacement therapy in high-risk neurosurgical patients.

Abkürzungsverzeichnis

AKI	Acute Kidney Injury
CKD	Chronic Kidney Disease
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CVVHD	kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHDF	Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICP	Intrakranieller Druck
IHD	intermittierende Hämodialyse
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MAP	Mittlerer arterieller Druck
PD	Peritonealdialyse
RCA	regionale Citrat-Antikoagulation
RRT	Renal replacement therapy
SLED	Slow extended dialysis
STARRT-AKI	Standard vs. Accelerated Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Die akute Nierenschädigung	1
1.1.1 Definition der akuten Nierenschädigung.....	1
1.1.2 Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung	2
1.2 Nierenersatztherapie	2
1.2.1 Nierenersatztherapie auf der Intensivstation.....	2
1.2.2 Dialysemodalitäten auf Intensivstationen	3
1.2.3 Prinzip der Citrat-Antikoagulation.....	4
1.3 Erhöhtes Blutungsrisiko bei neurochirurgischen Patienten.....	4
1.4 Hypothese und Fragestellung	5
2 Material und Methoden.....	7
2.1 Patienten und Studiendesign	7
2.1.1 Studiendesign	7
2.1.2 Patientenkollektiv.....	7
2.1.2.1 Einschlusskriterien.....	7
2.1.2.2 Ausschlusskriterien	7
2.2 Nierenersatztherapie (CRRT).....	8
2.2.1 Technische Durchführung.....	8
2.2.2 Steuerung der Citrat-Antikoagulation	10
2.3 Datenerhebung.....	11
2.4 Statistik.....	12
3 Ergebnisse.....	13
3.1 Patienten	13
3.1.1 Diagnosen.....	13
3.1.2 Demographische Daten und ICU-Aufenthalt.....	14
3.2 Dialyse.....	14
3.2.1 Blutfluss	14
3.2.2 Dialysatfluss	15
3.2.3 Ultrafiltrationsrate	16
3.2.4 Dialyседosis	16
3.2.5 Citratdosis und postfilter ionisiertes Calcium	17
3.2.6 Calciumdosis und systemisches ionisiertes Calcium	18
3.2.7 Filterstandzeiten	19
3.3 Wirksamkeit der Dialyse	20
3.3.1 Kontrolle der Laborparameter (Harnstoff, Kreatinin).....	20

3.3.2	Kontrolle des Säure-Basen-Status.....	21
3.4	Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf die Hämodynamik und Beatmung	22
3.4.1	Mittlerer arterieller Druck (MAP).....	22
3.4.2	Noradrenalin-Dosis	23
3.4.3	Horowitz-Quotient	23
3.5	Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf die Fördermenge der Liquordrainage und den intrakraniellen Druck.....	24
3.5.1	Liquor.....	24
3.5.2	Intrakranieller Druck (ICP).....	25
3.6	Sicherheitsprofil: Zerebrale Komplikationen während der CRRT.....	25
3.6.1	Komplikationen während der CRRT	25
3.6.2	Osmolalität	29
4	Diskussion	30
4.1	Patienten	30
4.2	Dialyse.....	31
4.3	Wirksamkeit der Dialyse	31
4.4	Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf Hämodynamik und Beatmung	33
4.5	Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf die Fördermenge der Liquordrainage und den intrakraniellen Druck.....	34
4.6	Sicherheitsprofil: Zerebrale Komplikationen während der CRRT.....	34
4.7	Stärken und Limitationen	37
4.8	Schlussfolgerung	37
	Literaturverzeichnis	39

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Prinzip der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse	8
Abb. 2:	Prinzip der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration in Prä-, Post- und Prä- und Postdilution	9
Abb. 3:	Prinzip der regionalen Citratantikoagulation	10
Abb. 4:	Flowchart Studienpatienten	13
Abb. 5:	Patientenkollektiv: Hauptdiagnosen	14
Abb. 6:	Blutfluss	15
Abb. 7:	Dialysatfluss.....	15
Abb. 8:	Ultrafiltrationsrate.....	16
Abb. 9:	Verabreichte Dialysedosis	17
Abb. 10:	Verabreichte Citratdosis.....	17
Abb. 11:	Postfilter Calcium	18
Abb. 12:	Calciumdosis.....	18
Abb. 13:	Systemisches ionisiertes Calcium	19
Abb. 14:	Filterstandzeiten.....	20
Abb. 15:	Serumharnstoffkonzentration vor und nach CRRT	21
Abb. 16:	Kreatinin im Serum vor und nach CRRT	21
Abb. 17:	pH-Wert vor und nach CRRT	22
Abb. 18:	Mittlerer arterieller Druck.....	22
Abb. 19:	Noradrenalinsubstitution.....	23
Abb. 20:	Horowitz-Quotient vor und nach CRRT.....	24
Abb. 21:	Drainierte Liquormenge.....	24
Abb. 22:	Intrakranieller Druck.....	25
Abb. 23:	Osmolalität vor und nach CRRT.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der akuten Nierenschädigung nach KDIGO.....	1
Tabelle 2: Zusammensetzung der Dialysatlösung	9
Tabelle 3: Anpassung der Citrat- und Calciumsubstitution	11
Tabelle 4: Patientenkollektiv: demographische Daten.....	14
Tabelle 5: Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch	20
Tabelle 6: Komplikationen unter CRRT	28

1 Einleitung

1.1 Die akute Nierenschädigung

1.1.1 Definition der akuten Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung (AKI) ist eine akut einsetzende und potentiell reversible Verschlechterung der Nierenfunktion, gekennzeichnet durch einen Anstieg des Serumkreatinins oder das Vorhandensein einer Oligurie. Die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) definiert die akute Nierenschädigung als Anstieg der des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dL binnen 48 Stunden, auf das $\geq 1,5$ -fache innerhalb von 7 Tagen, oder eine neu aufgetretene Reduktion der Urinmenge auf $<0,5$ ml/kgKG/h über 6 Stunden.

Ätiologisch kann man die akute Nierenschädigung in eine prärenale, intrarenale und postrenale Nierenschädigung unterteilen.

Zur Einteilung und Prognoseabschätzung existieren verschiedene Klassifikationssysteme. Die klinisch gebräuchlichste Klassifikation wurde von der KDIGO erstellt. Sie vereinfachte und führte die bereits bekannte RIFLE-Klassifikation (Akronym für „Risk“, „Injury“, „Failure“, „Loss“ und „End stage renal disease“) - und die Definition des AKIN-Netzwerks („Acute Kidney Injury Network“) zusammen. Gemäß der jetzt allgemein akzeptierten KDIGO-Einteilung kann die akute Nierenschädigung unter Berücksichtigung der Parameter Kreatininanstieg und Urinausscheidung in 3 Stadien eingeteilt werden [1].

Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um 0,3 mg/dl innerhalb von 48 h oder 1,5- bis 1,9- facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen	$< 0,5$ ml/kgKG/h für 6-12h
2	2- bis 2,9- facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen	$< 0,5$ ml/kgKG/h für ≥ 12 h
3	≥ 3 -facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg auf ≥ 4 mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder Patienten <18 Jahre: Abfall der eGFR auf <35 ml/min/173 m ²	$< 0,3$ ml/kgKG/h für > 24 h oder Anurie für > 12 h

Tabelle 1: Einteilung der akuten Nierenschädigung nach KDIGO

Dargestellt ist die Einteilung der akuten Nierenschädigung nach KDIGO. KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; eGFR: estimated glomerular filtration rate. Inzidenz und Letalität der akuten Nierenschädigung

Eine akute Nierenschädigung tritt in bei 10-15% aller Patienten im Krankenhaus und sogar bei bis zu 50 % aller Patienten auf Intensivstationen auf [2]. Sie hat bei kritisch kranken Patienten eine ungünstige Prognose [3]. Zu den langfristigen Folgen von AKI gehören die chronische Nierenerkrankung (CKD) und eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Letalität. Bei Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts eine AKI entwickeln, liegt die Sterblichkeitsrate bei etwa 50 %. Die Letalität kann 80 % übersteigen, wenn eine Nierenersatztherapie (RRT) erforderlich ist [4].

1.1.2 Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung kann als prä-, intra- oder postrenal klassifiziert werden. Die häufigste Form der AKI, die 40-60 % aller Ursachen ausmacht, ist die prärenale Form, die auf eine signifikante Verringerung des renalen Plasmaflusses (RPF) und die daraus resultierende Verringerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zurückzuführen ist. Ursachen für eine intrarenale akute Nierenschädigung sind akute tubuläre Nekrosen aufgrund von Schock, Hämolyse, Rhabdomyolyse oder durch Ereignisse, die die Nierendurchblutung beeinträchtigen, und die interstitielle Nephritis [5]. Das postrenale Nierenversagen ist die seltenste Form des ANV und tritt in 2-4 % der Fälle auf. Sie ist zumeist auf eine Obstruktion der Harnwege durch Nierensteine, Tumore, Prostatahypertrophie oder retroperitoneale Fibrose zurückzuführen [6]. Alter, Sepsis, größere abdominale Operationen und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes, Bluthochdruck, chronische Nierenerkrankung) sind Faktoren, die eine Nierenschädigung begünstigen können [7].

1.2 Nierenersatztherapie

1.2.1 Nierenersatztherapie auf der Intensivstation

Die Behandlung der akuten Nierenschädigung auf der Intensivstation ist eine Herausforderung. Wesentliche Ziele sind eine angemessene Volumenkontrolle, die kritische Verwendung von nephrotoxischen Medikamenten sowie die individualisierte Festlegung des richtigen Zeitpunktes für den Beginn einer Nierenersatztherapie und Auswahl der passenden Form der Nierenersatztherapie.

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer RRT zur Behandlung einer akuten Nierenschädigung auf der Intensivstation ist unklar. Es ist nicht erwiesen, dass eine frühzeitige Einleitung der Dialyse allein aufgrund des Stadiums der AKI einen Mortalitätsvorteil bringt.

Die kürzlich durchgeführte multinationale Studie Standard vs. Accelerated Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARRT-AKI) ergab keinen Überlebensvorteil und ein höheres Risiko der RRT-Abhängigkeit bei einer früheren Strategie im Vergleich zu einer Standard-RRT-Einleitungsstrategie bei kritisch kranken Patienten mit schwerer AKI [8].

1.2.2 Dialysemodalitäten auf Intensivstationen

Bei der Behandlung der AKI werden verschiedene Modalitäten der RRT eingesetzt, darunter die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT), die intermittierende Hämodialyse (IHD), die Dauerdialyse mit niedriger Effizienz (SLED) und die Peritonealdialyse (PD) [8]. Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die CRRT die häufigste Erstbehandlung von AKI-Patienten auf Intensivstationen war (80,0%), gefolgt von IHD (16,9%) sowie PD und SLED (3,2%) [9]. Im Vergleich zu anderen Modalitäten wird die CRRT aufgrund der präzisen Volumenkontrolle, der stabilen Säure-Basen- und Elektrolytkorrektur und der Vorteile für die hämodynamische Stabilität als die vorherrschende Form der RRT auf der Intensivstation angesehen. Im Vergleich zwischen CRRT und IHD zeigten randomisierte kontrollierte Studien und Meta-Analysen keinen Unterschied in der Mortalität. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 wurde jedoch berichtet, dass die CRRT mit einer geringeren Rate an Dialyseabhängigkeit verbunden war als die IHD [10]. Die CRRT kann wiederum in verschiedene Verfahren unterteilt werden. Dabei unterscheidet man die kontinuierliche Hämofiltration, bei der das Blut mittels Konvektion gereinigt wird, von der Hämodialyse, bei der harnpflichtige Substanzen durch Diffusion dem Blut entzogen werden. Bei der Hämodiafiltration werden beide Verfahren kombiniert. Aktuell werden bei kritisch kranken Patienten mit AKI die Hämofiltration oder Hämodiafiltration und die kontinuierliche Hämodialyse primär angewendet [11]. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die kontinuierliche Hämofiltration im Vergleich zur Hämodialyse keinen Einfluss auf die Mortalität und die Dialyseabhängigkeit von AKI-Patienten hat [12].

1.2.3 Prinzip der Citrat-Antikoagulation

Bei der Anwendung von CRRT-Verfahren ist eine ausreichende Antikoagulation erforderlich, um eine Gerinnselbildung im extrakorporalen System zu vermeiden. Hierzu wurde lange eine systemische Antikoagulation eingesetzt. Seit einigen Jahren kann aber mit der regionalen Citratantikoagulation (RCA) die Gerinnungshemmung auf den extrakorporalen Kreislauf begrenzt werden. Bei erwachsenen Patienten mit AKI gibt es nach aktueller Datenlage keinen Unterschied in der Mortalität zwischen der mit regionalem Citrat und der mit Heparin behandelten Gruppe. Regionales Citrat ist jedoch wirksamer bei der Verlängerung der Filterstandzeit und der Verringerung des Blutungsrisikos und sollte deshalb als vorrangiges Antikoagulans für kritisch kranke Patienten, die eine CRRT benötigen, eingesetzt werden [13]. Citrat wirkt im extrakorporalen Kreislauf gerinnungshemmend, indem es ionisiertes Kalzium, den wichtigsten Kofaktor vieler Schritte der Gerinnungskaskade, chelatiert [14]. Citrat wird in den proximalen Teil des CRRT-Systems mit Raten infundiert, die proportional zum Blutfluss sind. Die Citratinfusionsrate wird so titriert, dass im extrakorporalen Kreislauf Spiegel des ionisierten Calciums soweit abgesenkt wird, dass eine vollständige Antikoagulation des Blutes erreicht wird. Dazu sind Calciumspiegel von etwa 0,3-0,4 mmol/L erforderlich [15]. Da Citrat ein kleines Molekül ist, wird der größte Teil der Calcium-Citrat-Komplexe während der Blutreinigung filtriert oder geht während der Hämodialyse durch Diffusion durch die Membran verloren. In der Regel ist eine Calciuminfusion erforderlich, um die Calciumverluste über die RRT zu ersetzen und die systemische Konzentration von ionisiertem Calcium im Normalbereich zu halten [16].

1.3 Erhöhtes Blutungsrisiko bei neurochirurgischen Patienten

Bei bis zu 30 % der kritisch kranken Patienten mit AKI, die sich einer RRT mit systemischer Antikoagulation unterziehen, wurden hämorrhagische Komplikationen festgestellt. Da Blutungen mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sind, sollten Strategien zur Verringerung hämorrhagischer Komplikationen bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des extrakorporalen Kreislaufs eingesetzt werden [17]. Zudem zeigt sich, dass bei Patienten mit einer akuten intrazerebralen Verletzung, die eine Nierenersatztherapie benötigen, die herkömmliche intermittierende Hämodialyse den zerebralen Perfusionsdruck beeinträchtigen oder durch schnelle Veränderungen der Osmolalität zu zerebralen Ödemen führen kann. Im Vergleich zur intermittierenden

Standard-Hämodialyse bieten die kontinuierlichen Formen der Nierenersatztherapie eine ebenso wirksame Therapie in Bezug auf die Elimination von gelösten Stoffen, die aber verbunden ist mit einer verbesserten hämodynamischen Stabilität und einer langsameren Absenkung der Serumosmolarität, was der zerebralen Ödemneigung entgegenwirkt [18]. Unter den Alternativen zur systemischen Antikoagulation hat sich gezeigt, dass die regionale Citrat-Antikoagulation die Filterstandzeit verlängert und sowohl die Häufigkeit hämorrhagischer Komplikationen verringert als auch den Transfusionsbedarf senkt [19]. Theoretisch kann eine RRT auch ganz ohne Antikoagulation durchgeführt werden. Bei diesem Ansatz besteht aber das Risiko, dass bei bis zu 30 % der Patienten zu niedrige Dialysedosen verabreicht werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Filterstandzeit verkürzt, die Ausfallzeiten verlängert und die Filterleistung verringert wird [20-22].

Eine CRRT bietet für neurochirurgische Patienten im Vergleich zur IHD eine größere Sicherheit, da sie die Konzentration des Serumharnstoff und damit die Serumosmolarität nur langsam ändert [23]. Bei Patienten, die kürzlich eine intrakranielle Blutung erlitten haben, sollten zudem systemische Antikoagulanzen vermieden werden [24]. Daher sollte die regionale Citrat-Antikoagulation (RCA) bevorzugt werden, weil ihre gerinnungshemmende Wirkung auf den extrakorporalen Kreislauf beschränkt ist. Aktuell wird die RCA-Behandlung besonders dann als Antikoagulationstherapie empfohlen, wenn ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht [25].

Erstaunlicherweise wurden in diesem Zusammenhang nur wenige Studien und Fallberichte von neurochirurgischen Patienten veröffentlicht. Deshalb mangelt es in dieser Patientengruppe an wissenschaftlichen Daten zu CRRT-Techniken per se und insbesondere zu CRRT-Techniken mit RCA. Angesichts des hohen Risikos unerwünschter Wirkungen in dieser Population ist eine Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der Citrat-Antikoagulierten CRRT überfällig.

1.4 Hypothese und Fragestellung

Ziel dieser Studie war die Evaluation der CRRT mit Citrat-Antikoagulation bei neurochirurgischen Patienten mit schwerem AKI auf der Intensivstation. Folgende Hypothese wurde formuliert:

Die Citrat-antikoagulierte CRRT ist ein sicheres und effektives Verfahren zur extrakorporalen Blutreinigung bei neurochirurgischen Patienten mit schwerem AKI. Folgende Endpunkte wurden definiert, um die Hypothese zu untersuchen:

1. Wirksamkeit: Applizierte Dialysedosis, Absenkung der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, Kontrolle des Säure-Basen-Status und der Osmolarität
2. Wirksamkeit der Antikoagulation: Filterlaufzeit, Citrat- und Calciumdosis
3. Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf Hämodynamik und Vasopressor-Therapie
4. Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf den intrakraniellen Druck und die Fördermenge der Liquordrainage
5. Sicherheitsprofil: Zerebrale Komplikationen während der CRRT.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Studiendesign

2.1.1 Studiendesign

Nach Zustimmung der Ethikkommission (Studiennummer 5396) wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie über den Zeitraum von Februar 2011 bis Januar 2016 durchgeführt, die die Sicherheit und Effektivität der CRRT mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei neurochirurgischen Patienten anhand folgender Endpunkte untersuchte:

1. Wirksamkeit: Abgegebene Dialysedosis, Kontrolle der Laborparameter (Harnstoff, Kreatinin), Kontrolle des Säure-Basen-Status
2. Wirksamkeit der Antikoagulation: Filterlaufzeit, Citrat- und Calciumdosis
3. Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf Hämodynamik und Vasopressor-Therapie
4. Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf den intrakraniellen Druck und die Fördermenge der Liquordrainage
5. Sicherheitsprofil: Zerebrale Komplikationen während der CRRT

2.1.2 Patientenkollektiv

2.1.2.1 Einschlusskriterien

In die retrospektive Analyse wurden alle neurochirurgischen Patienten eingeschlossen, die zwischen Februar 2011 und Januar 2016 auf einer der beiden operativen Intensivstationen des UKD ein akutes Nierenversagen erlitten, das mit CRRT unter regionaler Citratantikoagulation behandelt wurde. Alle Patienten mussten älter als 18 Jahre sein.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten deren Nierenersatzverfahren nicht kontinuierlich war und deren Antikoagulation nicht mit Citrat erfolgte.

2.2 Nierenersatztherapie (CRRT)

2.2.1 Technische Durchführung

Als Gefäßzugang diente ein Shaldon-Katheter, der mit Hilfe der Seldinger Technik entweder in die V. jugularis interna, die V. subclavia oder die V. femoralis eingebracht wurde.

Alle Patienten wurden mit einem multifiltrate®-Dialysegerät der Firma Fresenius Medical Care AG therapiert, davon 67 Patienten im kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse (CVVHD) - Modus und 5 Patienten im kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltrations (CVVHDF) - Modus. Alle Patienten erhielten eine regionale Citrat-Antikoagulation.

Im Therapiemodus CVVHD wird dem Patienten über den Shaldon-Katheter Blut entnommen und mithilfe einer Pumpe in den eingesetzten Hämofilter geleitet. Dort wird durch eine weitere Pumpe Dialysierflüssigkeit im Gegenstrom zum Blut gepumpt. Aufgrund des Konzentrationsgefälles können durch Diffusion Substanzen aus dem Blut (hohe Konzentration) über eine semipermeable Membran in die Dialyseflüssigkeit (niedrige Konzentration) gelangen. Das nun gereinigte Blut kann jetzt über den zweiten Schenkel des Dialysekatheters dem Patienten wieder zugeführt werden.

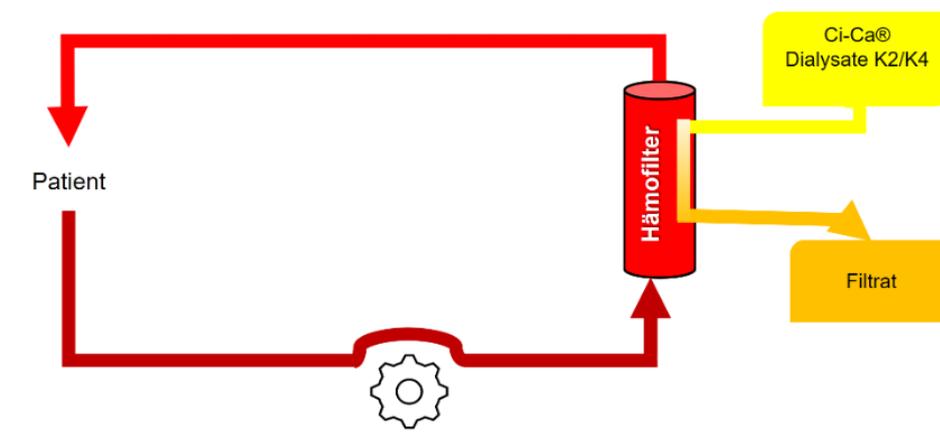


Abb. 1: Prinzip der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse

Dargestellt ist der extrakorporale Kreislauf der kontinuierlichen-veno-venösen Hämodialyse im CVVHD-Modus.

Der CVVHDF-Modus vereint die Prinzipien der Konvektion (CVVH) und der Diffusion (CVVHD). Dem Patienten wird Blut über den venösen Schenkel des Dialysekatheters

entzogen. Dem Blut wird eine Substitutionslösung zugefügt, das Blut wird zum Hämofilter gepumpt und dort wird ein Ultrafiltrat abgepresst. Gleichzeitig wird eine Dialysierflüssigkeit im Gegenstromprinzip zum Blut an den Hämofilter geführt. Man unterscheidet Postdilutions- von Prädilutions-CVVHDF, je nachdem ob das Substitut vor dem Hämofilter oder danach hinzugefügt wird. In Kombination mit lokaler Citratantikoagulation gibt es allerdings die Postdilutions-CVVHDF verfügbar. Das Substitut wird dem Blut dann erst nach Passage durch den Hämofilter appliziert.

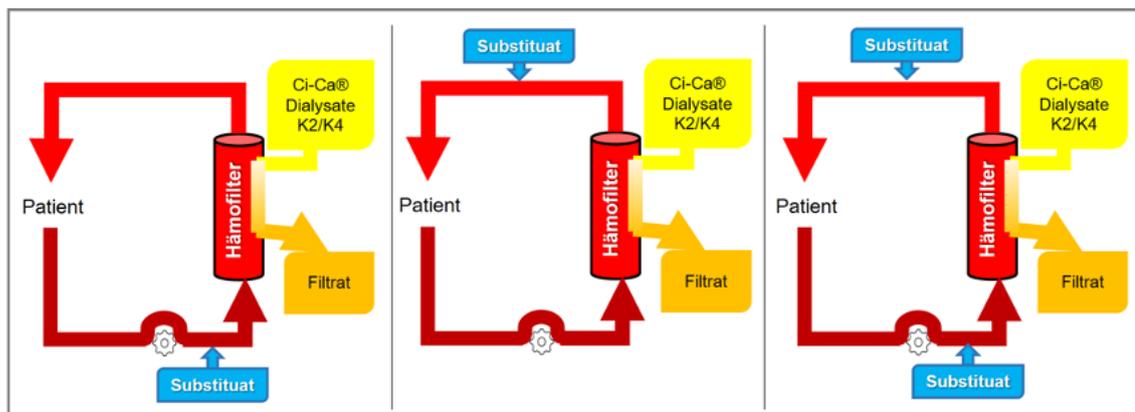


Abb. 2: Prinzip der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration in Prä-, Post- und Prädilution

Dargestellt ist der extrakorporale Kreislauf der kontinuierlichen-veno-venösen Hämodialyse im CVVHDF-Modus in Prä-, Post- und Prädilution.

Dialysierflüssigkeit und Substitutionslösung

Die verwendete Dialysierflüssigkeit setzt sich wie folgt zusammen:

Bezeichnung	Lösungszusammensetzung						
	Natrium [mmol/L]	Kalium [mmol/L]	Calcium [mmol/L]	Magnesium [mmol/L]	Clorid [mmol/L]	Bicarbonat [mmol/L]	Glukose [g/L]
Ci-Ca® Dialysate K4	133	4	0	0,75	118,5	20	1
Ci-Ca® Dialysate K2	133	2	0	0,75	118,5	20	1

Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 25%, Kohlendioxid

Tabelle 2: Zusammensetzung der Dialysatlösung

Dargestellt ist die Zusammensetzung der verwendeten Dialysatlösung für die Durchführung der CRRT mit RCA in den Varianten mit 2 und 4 mmol/L Kalium.

2.2.2 Steuerung der Citrat-Antikoagulation

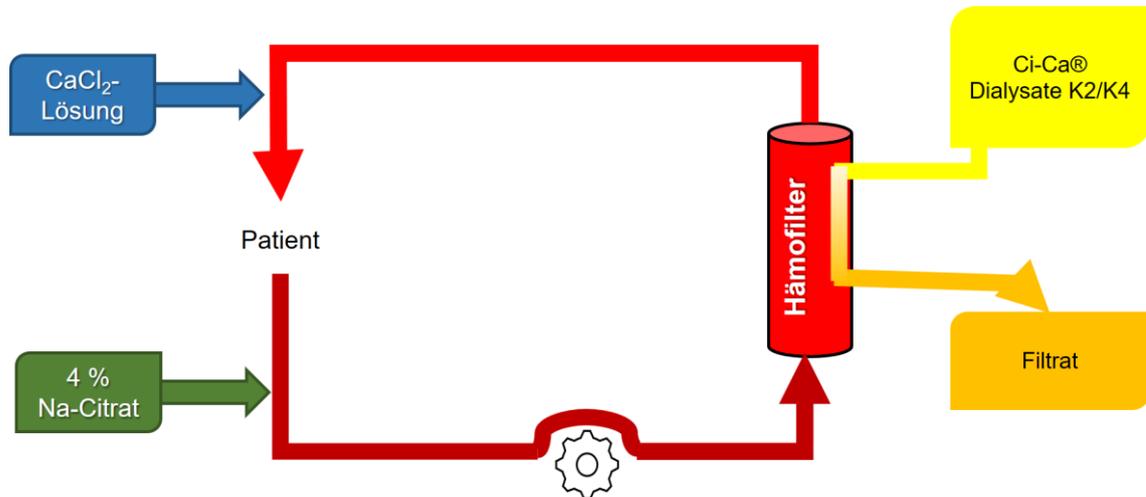


Abb. 3: Prinzip der regionalen Citratantikoagulation

Dargestellt ist der extrakorporale Kreislauf der kontinuierlichen-veno-venösen Hämodialyse unter Verwendung der regionalen Citrat-Antikoagulation.

Um die extrakorporale Blutgerinnung zu vermeiden, wird dem Patientenblut eine 4%ige Trinatriumcitrat-Lösung zugeführt. Ein Teil des Citrats wird mit dem daran gebundenen Calcium bereits bei der ersten Passage durch den Hämofilter aus dem Blut entfernt. Um die so entstehenden Calciumverluste zu ersetzen, wird dem Blut vor Rückgabe zum Patienten wieder Calcium zugeführt. Zu Anfang der Therapie wird eine standardisierte Citrat-Konzentration von 4 mmol/L verabreicht. Die Steuerung der Citratantikoagulation erfolgt indirekt über die Messung des ionisierten Calciums an der venösen Probeentnahmestelle des Dialysegeräts (Postfilter Calcium). Der Zielwert für das ionisierte Calcium liegt dort bei 0,25-0,34 mmol/L. Fünf bis zehn Minuten nach Therapiebeginn erfolgt die erste Kontrolle des Postfilter-Calciums. Bei Abweichung von dem Zielbereich des Postfilter-Calciums erfolgt eine Korrektur der Citrat-Einstellung (siehe Tabelle 3). Im Therapieverlauf sind weitere Kontrollen des Postfilter-Calciums alle 8-12 Stunden empfohlen.

Die Calciumeinstellung beträgt initial 1,7 mmol/L Dialysat. Das Monitoring der Calciumsubstitution erfolgt über die Messung des ionisierten Calciums über einen arteriellen, systemischen Katheter. Der Zielbereich für das systemische ionisierte Calcium liegt bei 1,12-1,2 mmol/L. Diese Messungen müssen bei einem stabilen Verlauf

alle 6-8 Stunden wiederholt werden und bei Abweichungen vom Zielbereich gemäß der untenstehenden Tabelle geändert werden.

Postfilter ionisiertes Calcium [mmol/L]	Änderung der Citratdosis	Systemisch ionisiertes Calcium [mmol/L]	Änderung der Calciumdosis
> 0,40	Erhöhung um 0,2 mmol/L und Arzt informieren	> 1,35	Reduktion um 0,4 mmol/L und Arzt informieren
0,35 - 0,40	Erhöhung um 0,1 mmol/L	1,21 - 1,35	Reduktion um 0,2 mmol/L
0,25 - 0,34	keine Änderung (Zielbereich)	1,12 - 1,20	keine Änderung (Zielbereich)
0,20 - 0,24	Reduktion um 0,1 mmol/L	1,00 - 1,11	Erhöhung um 0,2 mmol/L
< 0,20	Reduktion um 0,2 mmol/L und Arzt informieren	< 1,00	Erhöhung um 0,4 mmol/L und Arzt informieren

Tabelle 3: Anpassung der Citrat- und Calciumsubstitution

Dargestellt ist der Anpassungsalgorithmus der regionalen Citrat-Antikoagulation bei der Durchführung kontinuierlichen-veno-venösen Hämodialyse.

2.3 Datenerhebung

Die Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte (COPRA und ICEP) und aus der Tagesverlaufskurve ermittelt und in einer auf Microsoft Access basierenden Datenbank gespeichert. Erhoben wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht), die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, die Hauptdiagnosen und die Krankenhausmortalität.

Zur Untersuchung der Sicherheit der Citrat-antikoagulierten CRRT wurden der mittlere arterielle Druck (MAP), die Herzfrequenz, die Noradrenalinlaufzeiten und der intrakranielle Druck (ICP) zu den Zeitpunkten 12 h vor CRRT, zu Beginn der CRRT und 1h, 6h und 12h nach CRRT-Beginn erfasst und miteinander verglichen. Die Liquormenge wurde im Zeitintervall 12h vor und 12h nach Anschluss an die CRRT beobachtet. Der Horowitz-Index wurde vor dem Beginn der CRRT mit dem Zeitpunkt der Beendigung der CRRT oder nach 72 h CRRT untersucht. Komplikationen wie Hirnblutung und Hirnödeme wurden in den ersten 72h nach CRRT-Start erhoben und hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zur CRRT beurteilt.

Um die Effektivität der CRRT mit lokaler Citratantikoagulation zu beschreiben, wurde die Dialysedosis pro Stunde ermittelt. Zudem wurden das Serumkreatinin, der Serumharnstoff, pH-Wert und Osmolalität vor CRRT-Beginn und nach CRRT-Ende oder spätestens aber nach 72 h Behandlungsdauer miteinander verglichen.

Zur Beurteilung der Effektivität der lokalen Antikoagulation mit Citrat diente die Erfassung der Citratsubstitution, der Calciumsubstitution, des Postfilter-Calcium und des systemischen gesamten und ionisierten Calciums zu Beginn der CRRT und im 12-Stunden-Intervall für 72 Stunden.

2.4 Statistik

Die Statistik wurde unter Verwendung der Software SPSS angefertigt.

Bei den Variablen Harnstoffkonzentration, pH-Wert und Horovitz-Quotient wurde nach Prüfung auf Normalverteilung eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) durchgeführt und beobachtet, ob sich die einzelnen Parameter über die Zeit signifikant verändern.

Für die Parameter Liquordrainagemenge, Kreatinin und Osmolarität wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Für die Parameter Noradrenalinsubstitution, Blutfluss, Dialysat und Dialysedosis wurde als statistischer Test der Friedman-Test gewählt, da die Messdaten nicht normalverteilt waren. Aufgrund der hohen Anzahl an statistischen Test wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet, um die Alphafehlerkumulierung zu vermeiden. Für die Darstellung der Filterlaufzeiten wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Die sonstigen Diagramme wurden mit Excel angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Diagnosen

In dem Beobachtungszeitraum von 2011- 2016 benötigten 90 Patienten auf der neurochirurgischen Intensivstation der Uniklinik Düsseldorf eine Nierenersatztherapie aufgrund eines akuten Nierenversagens. Von diesen 90 Patienten erhielten 72 Patienten (80%) ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Citrat-Antikoagulation und 18 (20%) ein intermittierendes Nierenersatzverfahren.

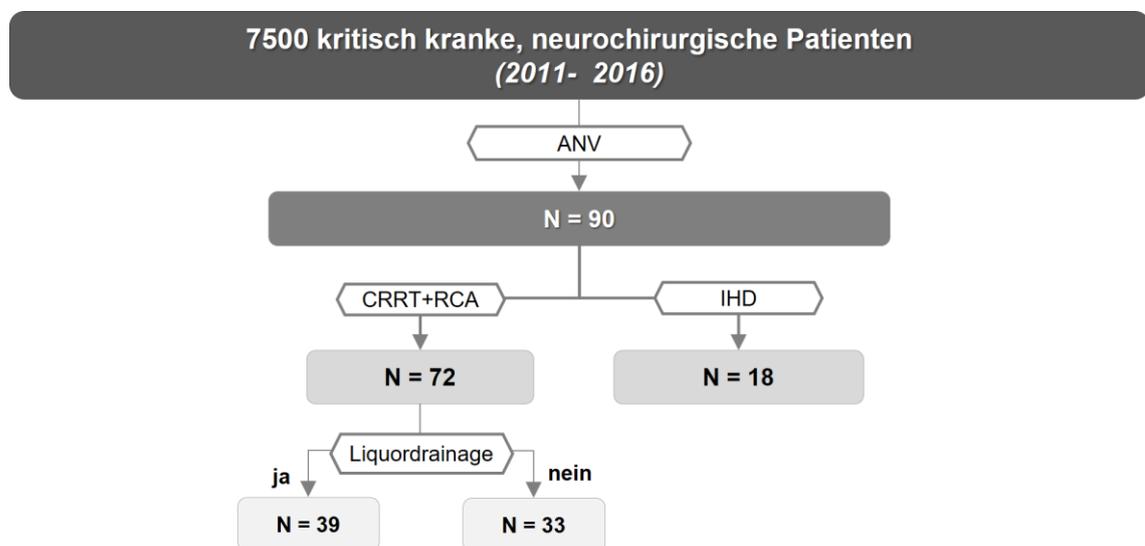


Abb. 4: Flowchart Studienpatienten

Dargestellt sind die gescreenten und eingeschlossenen Patienten. ANV: Acute kidney injury; CRRT: Continuous renal replacement therapy; RCA: Regionale Citrat Antikoagulation; IHD: intermittierende Hämodialyse.

Es erfolgte der Einschluss von Patienten mit schwerwiegenden neurochirurgischen Erkrankungen. Bei 51 Patienten (71%) lag als Grunderkrankung eine intrakranielle Blutung unterschiedlichen Ursprungs vor. Die übrigen Diagnosen waren Apoplex (n = 6, 8%), intrazerebrale Tumore (n = 7, 10%), sowie andere (n = 8, 11%) zentralnervöse Pathologien (z. B. intrakranielle Abszesse oder Wirbelsäulenverletzungen). Abbildung 8 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Hauptdiagnosen.

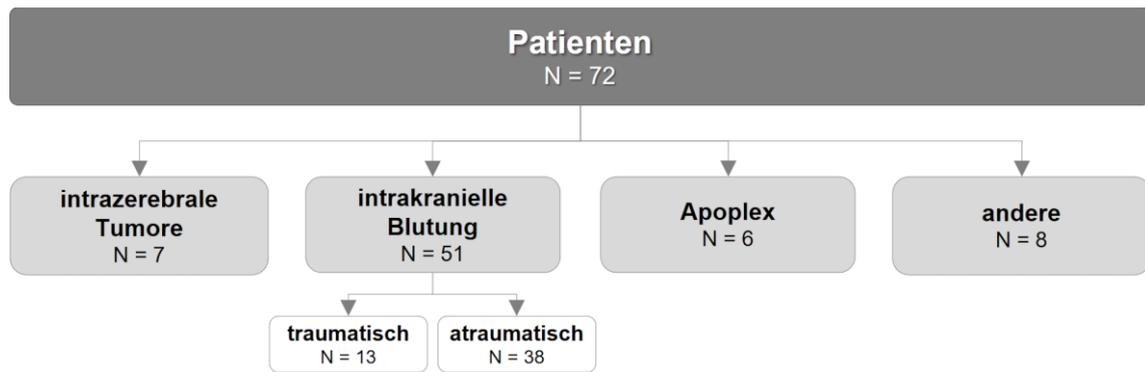


Abb. 5: Patientenkollektiv: Hauptdiagnosen

Dargestellt sind die Hauptdiagnosen der untersuchten Patientengruppe.

3.1.2 Demographische Daten und ICU-Aufenthalt

Tabelle 2 zeigt die demographischen Daten der Patienten. Die 72 untersuchten Patienten waren im Mittel 60 ± 14 Jahre alt. 44 Patienten waren Männer und 28 waren Frauen. Insgesamt verbrachten die Patienten im Durchschnitt 25 Tage im Krankenhaus, 20 Tage davon auf der Intensivstation. Die Letalität der beobachteten Patientenkohorte betrug 34%.

Patienten (n)	72
Alter (y)	60 ± 14
Körpergewicht (kg)	89 ± 23
Körpergröße (cm)	171 ± 25
Männer (n)/(%)	44/61
Frauen (n)/(%)	28/39
Aufenthalt Intensivstation (d)	20 ± 16
Aufenthalt Krankenhaus (d)	25 ± 27
Krankenhaussterblichkeit (%)	34

Tabelle 4: Patientenkollektiv: demographische Daten

Dargestellt sind die epidemiologischen Daten. Sofern nicht anders gekennzeichnet als Mittelwert +/- Standardabweichung.

3.2 Dialyse

3.2.1 Blutfluss

Über die Behandlungsdauer von 72 h kam es zu einer geringen nicht signifikanten Zunahme des Blutflusses von 107 ± 25 auf 117 ± 25 ml/min (n.s. nach Bonferroni-Korrektur).

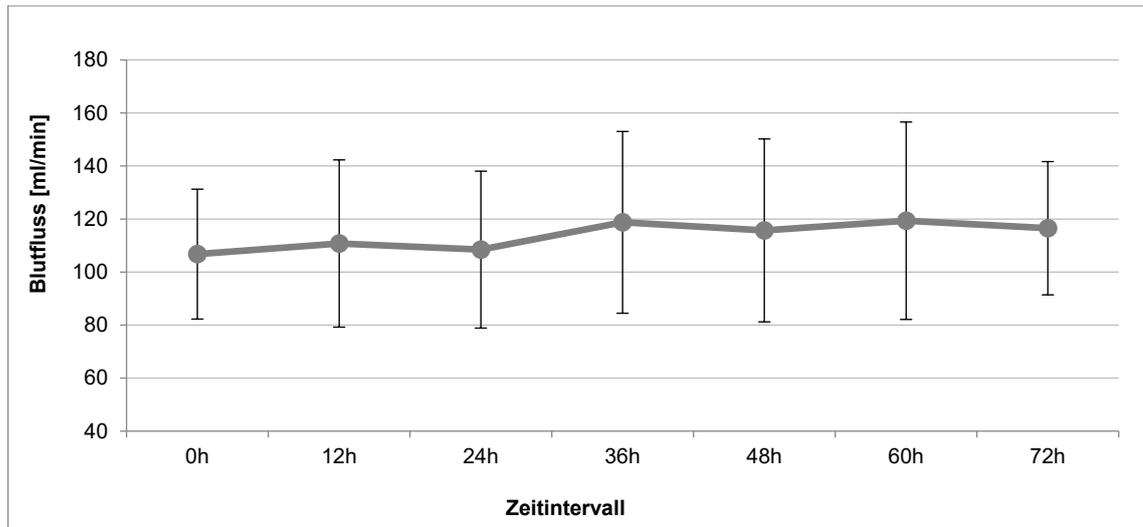


Abb. 6: Blutfluss

Dargestellt ist der Blutfluss als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei $n = 65$ Patienten.

3.2.2 Dialysatfluss

Der Dialysatfluss zeigte über die Behandlungsdauer keine signifikante Änderung. Er nahm von 2102 ± 458 ml/h zu Anfang des Behandlungsintervalls auf 2500 ± 732 ml/h zum Ende zu (n.s. nach Bonferroni-Korrektur).

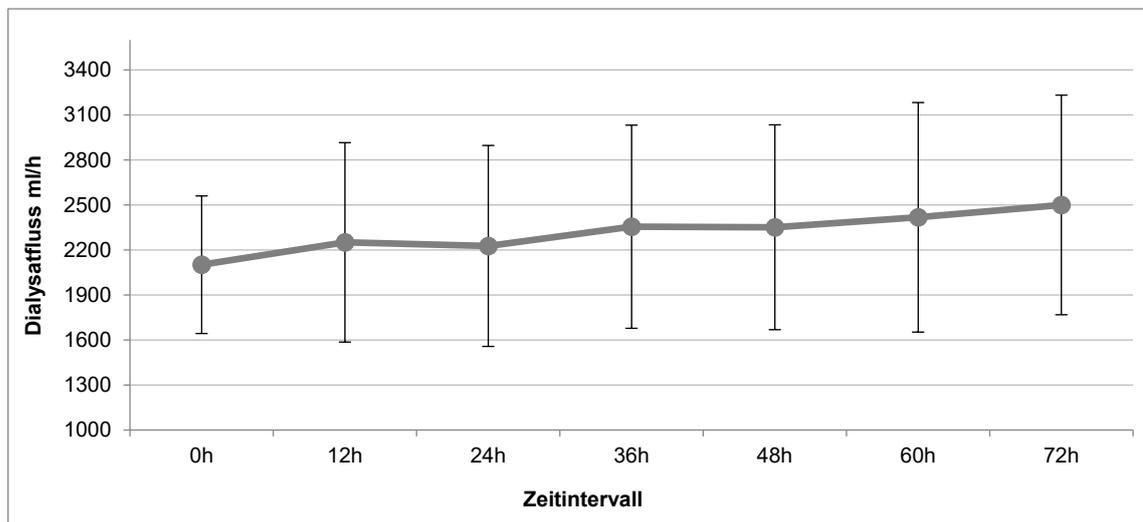


Abb. 7: Dialysatfluss

Dargestellt ist der Dialysatfluss als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei $n = 65$ Patienten.

3.2.3 Ultrafiltrationsrate

Im Mittel betrug die Ultrafiltrationsrate $31,15 \pm 64,66$ ml/h und zum Zeitpunkt 72 h $198,08 \pm 112,68$ ml/h.

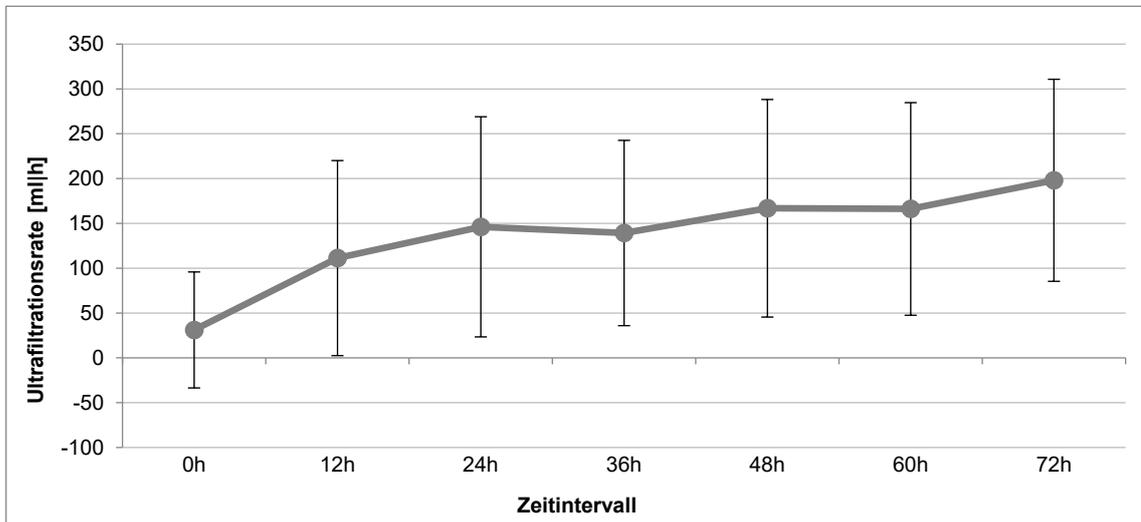


Abb. 8: Ultrafiltrationsrate

Dargestellt ist die Ultrafiltrationsrate als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei $n = 62$ Patienten.

3.2.4 Dialysedosis

Die Dialysedosis veränderte sich im Behandlungsverlauf signifikant. Es konnte eine Erhöhung von $25,81 \pm 8,58$ ml/kgKG/h auf $31,25 \pm 10,06$ ml/kgKG/h ($p < 0,001$) beobachtet werden.

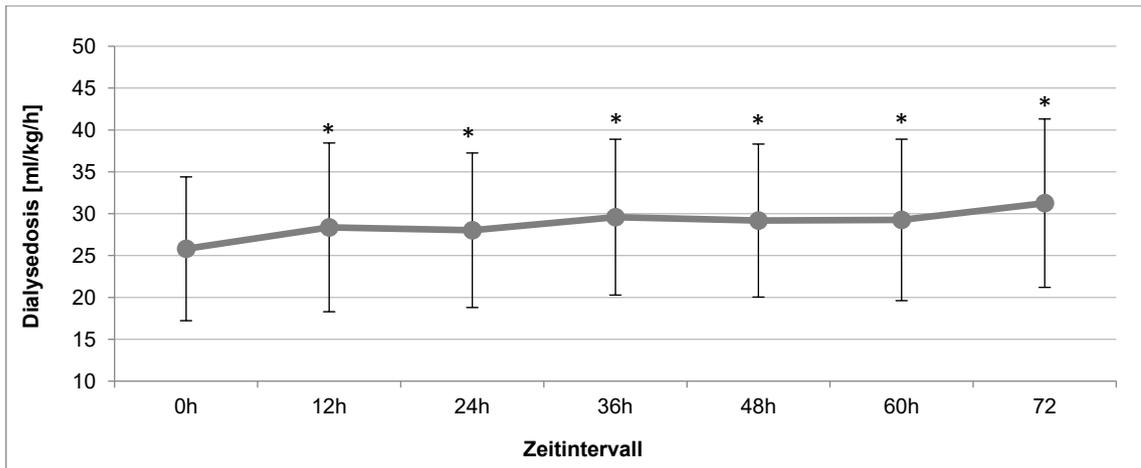


Abb. 9: Verabreichte Dialysedosis

Dargestellt ist die Dialysedosis als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei n = 64 Patienten.

3.2.5 Citratdosis und postfilter ionisiertes Calcium

Die Citratdosis blieb über den Beobachtungszeitraum weitgehend konstant bei 4 mmol/L.

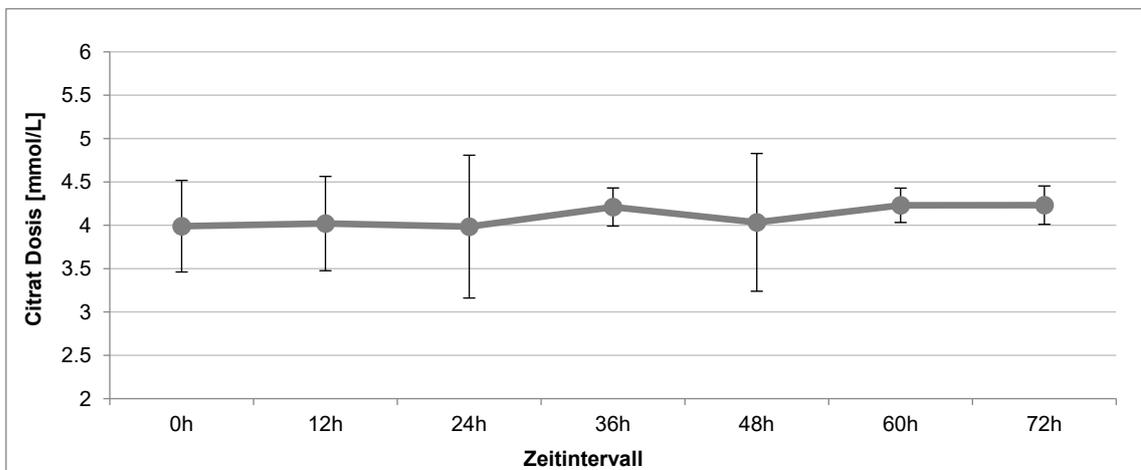


Abb. 10: Verabreichte Citratdosis

Dargestellt ist die Citratdosis als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei n = 65 Patienten.

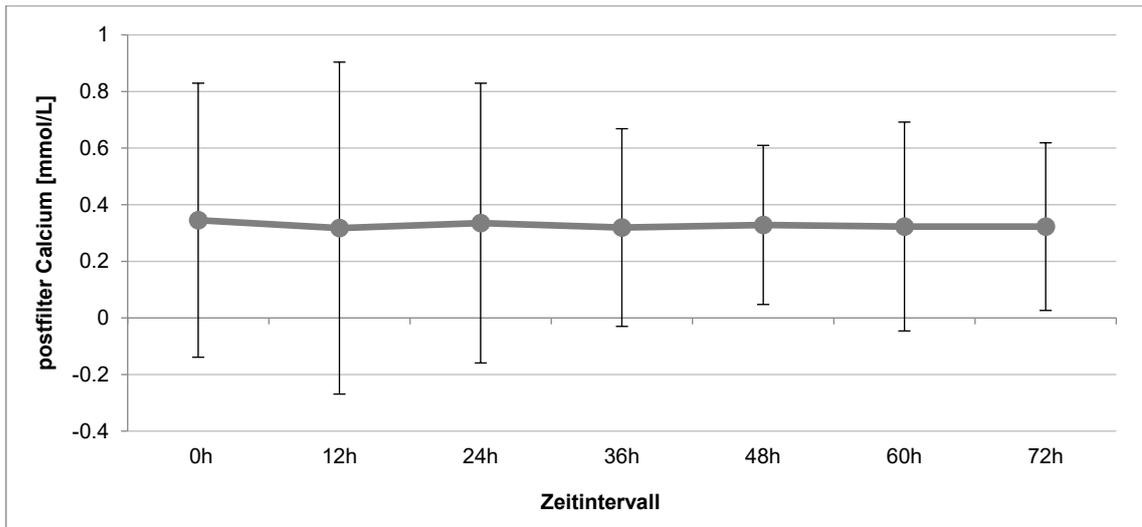


Abb. 11: Postfilter Calcium

Dargestellt ist das Calcium (hinter dem Hämodialysefilter gemessen) als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei $n = 72$ Patienten.

3.2.6 Calciumdosis und systemisches ionisiertes Calcium

Die applizierte Calciumdosis änderte sich während der ersten 72 h nicht signifikant. Das ionisierte Calcium blieb im Mittel stabil im Normwertbereich zwischen 1,1 und 1,2 mmol/l. Auch die Werte für das Postfilter-Calcium änderten sich nicht signifikant und lagen im Zielbereich zwischen 0,32 und 0,35 mmol/L. Das systemische Gesamtcalcium stieg nicht signifikant von 2,1 auf 2,2 mmol/l.

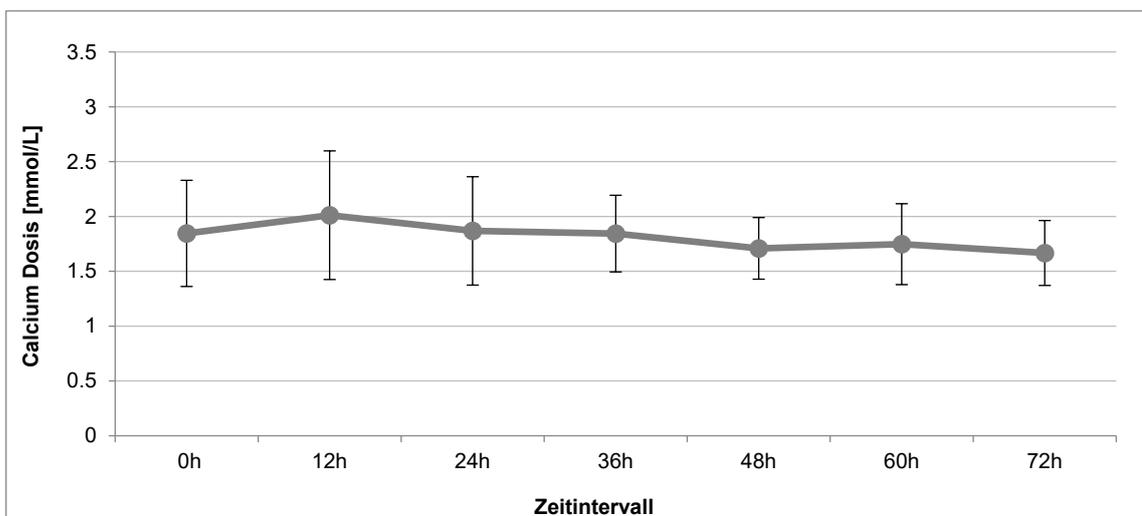


Abb. 12: Calciumdosis

Dargestellt ist die Calciumdosis als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei $n = 72$ Patienten.

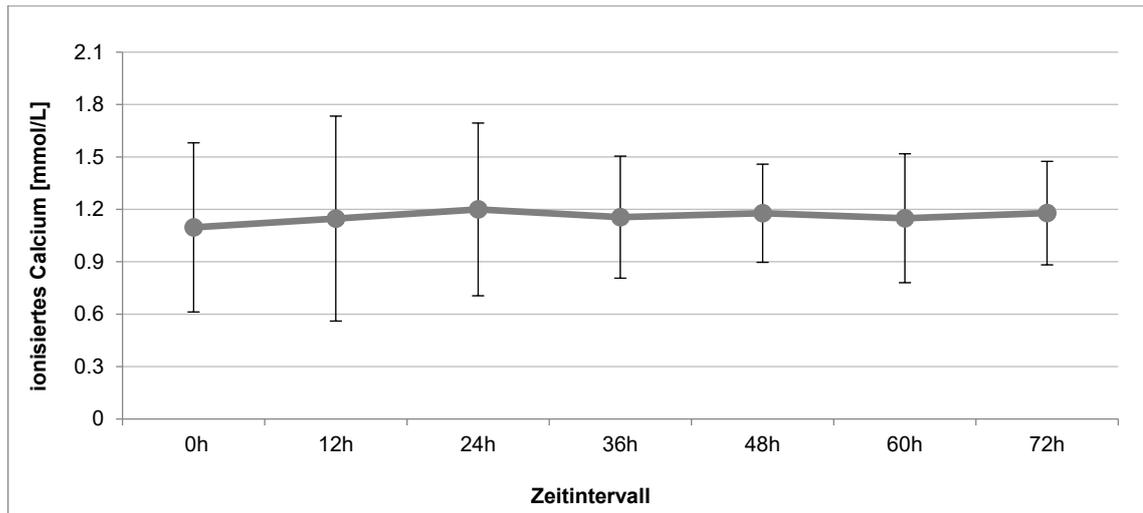


Abb. 13: Systemisches ionisiertes Calcium

Dargestellt ist das ionisierte Calcium als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 72 Stunden bei $n = 72$ Patienten.

3.2.7 Filterstandzeiten

Von den 72 beobachteten Behandlungseinheiten erreichten 30 Filter (42%) die maximale Filterstandzeit von 72 Stunden, bei 42 Filtern (58%) wurde die Therapie vorher unterbrochen. Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch waren Clotting im extrakorporalen Kreislauf ($n = 11$), Katheter assoziierte Probleme ($n = 3$), Citratstoffwechselstörung ($n = 1$) und andere, nicht verfahrensassoziierte Gründe ($n = 27$) wie Verlegung, Versterben oder Transporte außerhalb der Intensivstation, z. B. zu Operationen. Die mediane Filterstandzeit betrug 62 Stunden.

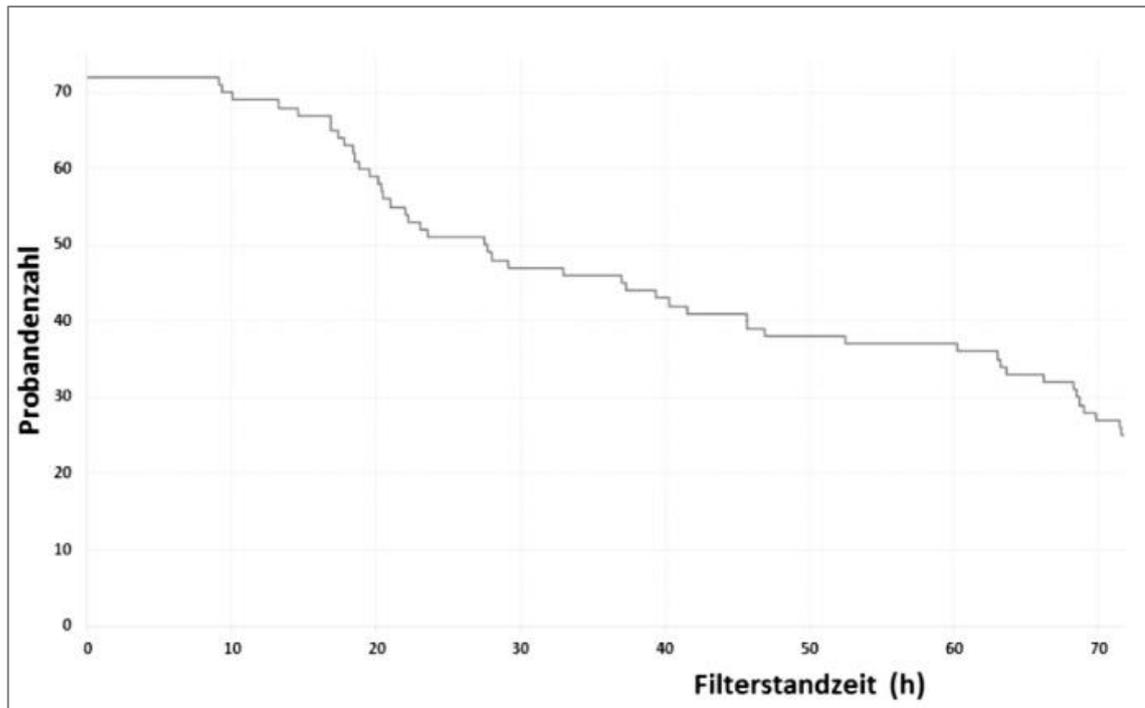


Abb. 14: Filterstandzeiten

Dargestellt ist die Anzahl der offenen Filter bei n = 72 Patienten.

Gründe für vorzeitigen Therapieabbruch	N	
Clotting	11	(26%)
Katheter-assoziierte Probleme	3	(7%)
Citratstoffwechselstörung	1	(2%)
Andere, nicht-verfahrensassoziierte Gründe	27	(64%)

Tabelle 5: Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch

Dargestellt sind die Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch bei 42 Patienten (58%).

3.3 Wirksamkeit der Dialyse

3.3.1 Kontrolle der Laborparameter (Harnstoff, Kreatinin)

Die Werte für den Harnstoff unterschieden sich signifikant vor der Dialyse und nach der Dialyse. Der Harnstoff konnte von $129,44 \pm 37,63$ auf $91,94 \pm 36,38$ mg/dl gesenkt werden ($p < 0,0001$) wie in Abb. 19 dargestellt.

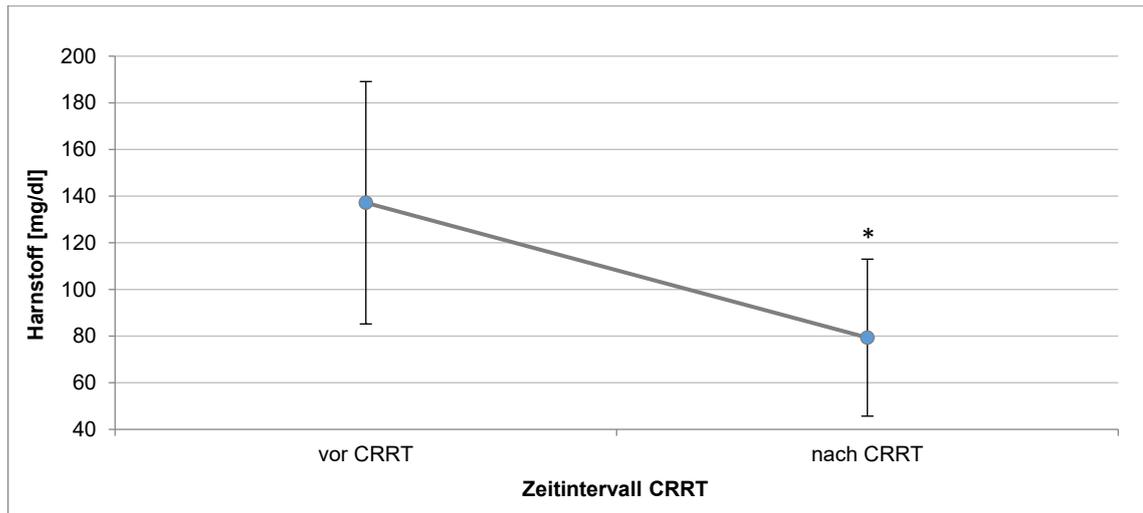


Abb. 15: Serumharnstoffkonzentration vor und nach CRRT

Dargestellt ist der Serumharnstoff als Mittelwert \pm Standardabweichung vor Anschluss an die CRRT und nach Ablauf der Filterstandzeit bei $n = 67$ Patienten.
CRRT: continuous renal replacement therapy.

Das Serumkreatininkonzentration wurde signifikant abgesenkt von $3,0 \pm 1,85$ mg/dl auf $1,50 \pm 0,85$ mg/dl ($p < 0,0005$).

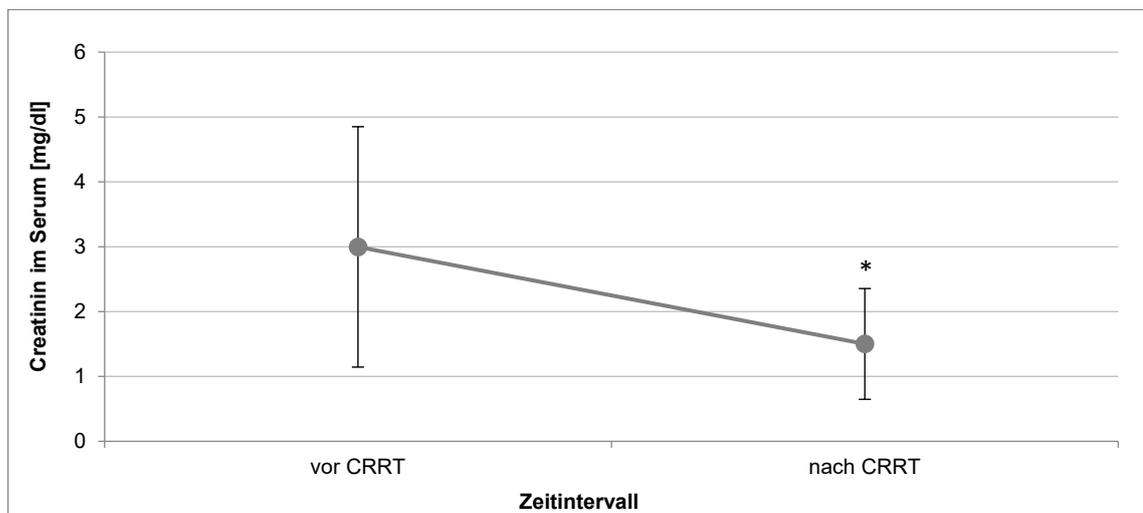


Abb. 16: Kreatinin im Serum vor und nach CRRT

Dargestellt ist das Kreatinin im Serum als Mittelwert \pm Standardabweichung vor Anschluss an die CRRT und nach Ablauf der Filterstandzeit bei $n = 67$ Patienten.
CRRT = continuous renal replacement therapy.

3.3.2 Kontrolle des Säure-Basen-Status

Wie Abbildung 20 zu entnehmen ist konnten wir zeigen, dass der pH-Wert vor und nach CRRT konstant geblieben ist ($7,40 \pm 0,06$ versus $7,42 \pm 0,07$ ($p = 0,035$)).

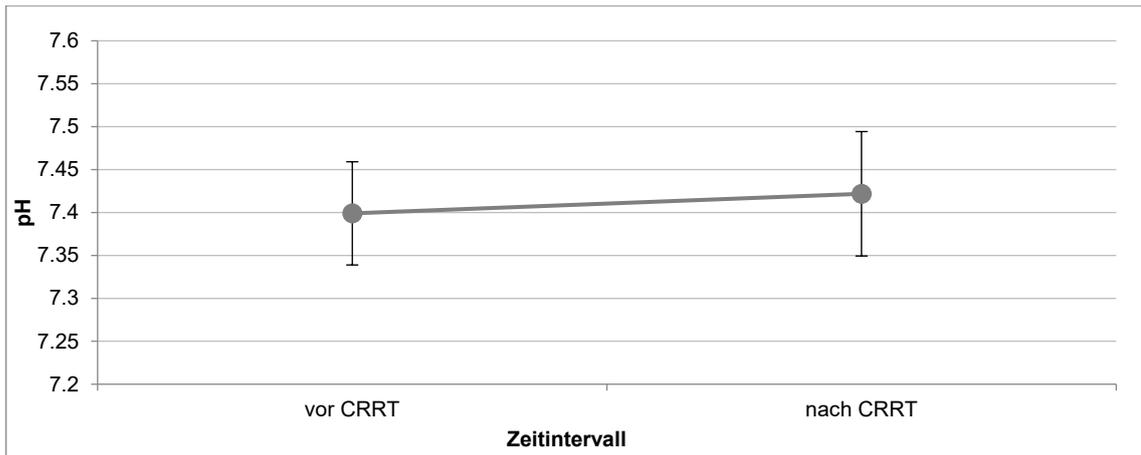


Abb. 17: pH-Wert vor und nach CRRT

Dargestellt ist der pH-Wert als Mittelwert \pm Standardabweichung vor Anschluss an die CRRT und nach Ablauf der Filterstandzeit bei $n = 72$ Patienten.
CRRT = continuous renal replacement therapy.

3.4 Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf die Hämodynamik und Beatmung

3.4.1 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Die MAP-Werte änderten sich über die Behandlungszeit nicht signifikant.

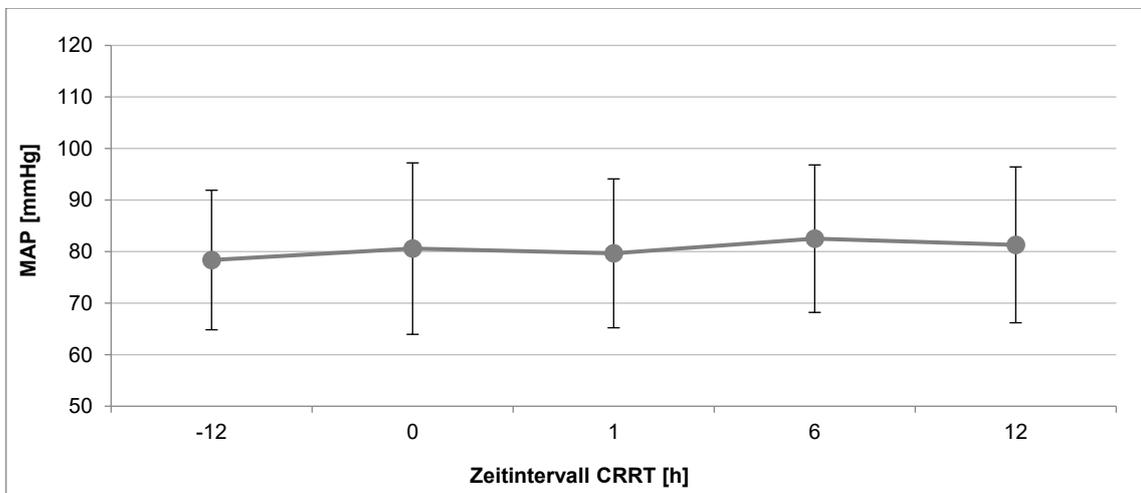


Abb. 18: Mittlerer arterieller Druck

Dargestellt ist der mittlere arterielle Druck als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 12 h vor Beginn der CRRT bis 12 h nach Beginn der CRRT bei $n = 72$ Patienten.
CRRT: continuous renal replacement therapy; MAP: mean arterial pressure.

3.4.2 Noradrenalindosis

Die Katecholamintherapie mittels Noradrenalininfusion blieb über den Beobachtungszeitraum konstant. Die Noradrenalindosen veränderten sich nicht signifikant zum Zeitpunkt 0h.

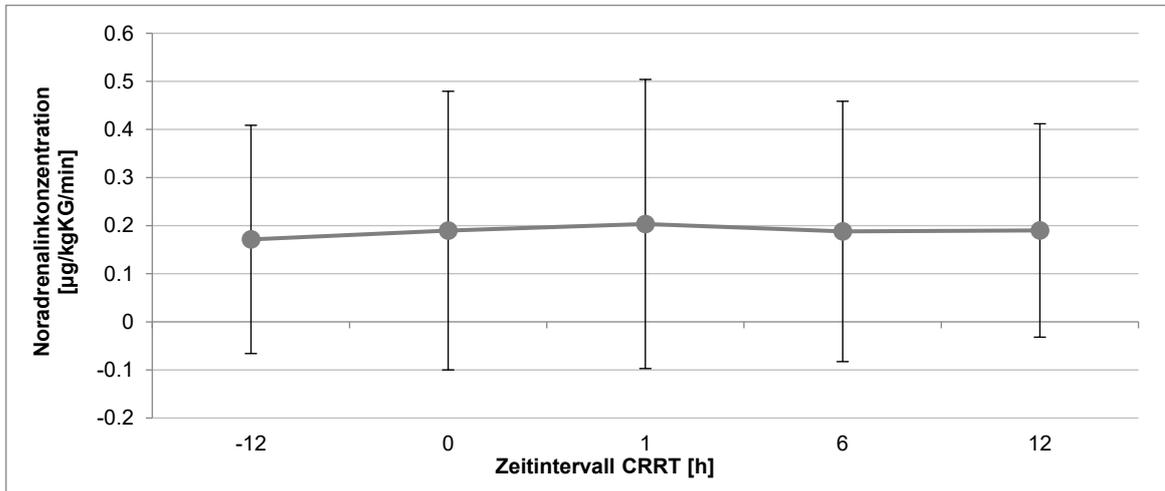


Abb. 19: Noradrenalinsubstitution

Dargestellt ist die Substitution von Noradrenalin in µg/kgKG/min als Mittelwert ± Standardabweichung über den Zeitraum von 12 h vor Beginn der CRRT bis 12 h nach Beginn der CRRT bei n = 72 Patienten. CRRT: continuous renal replacement therapy.

3.4.3 Horowitz-Quotient

In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte eine nicht signifikante Veränderung des Horowitz-Quotienten beobachtet werden.

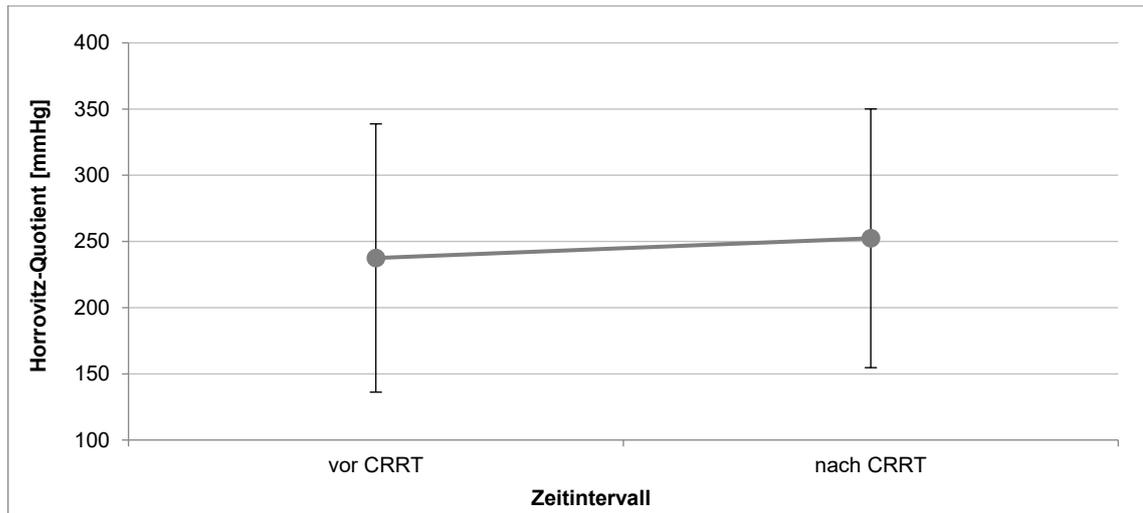


Abb. 20: Horowitz-Quotient vor und nach CRRT

Dargestellt ist der Horowitz-Quotient als Mittelwert \pm Standardabweichung vor Anschluss an die CRRT und nach Ablauf der Filterstandzeit bei $n = 72$ Patienten.
CRRT: continuous renal replacement therapy.

3.5 Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf die Fördermenge der Liquordrainage und den intrakraniellen Druck

3.5.1 Liquor

Die Untersuchungen ergaben keine signifikante Differenz in der geförderten Liquormenge im 12-Stunden-Zeitintervall vor und nach Anschluss an die CRRT.

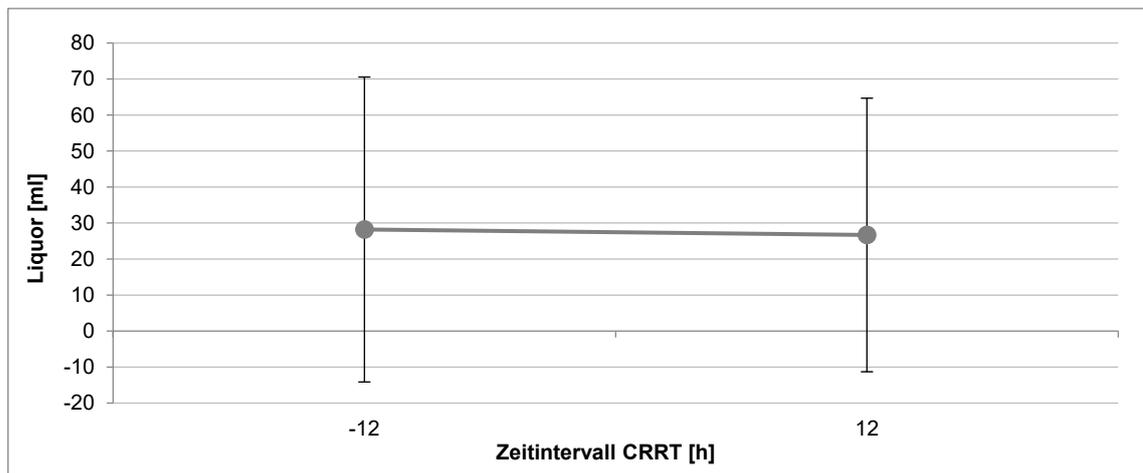


Abb. 21: Drainierte Liquormenge

Dargestellt ist die über die Liquordrainage geförderte Liquormenge als Mittelwert \pm Standardabweichung vor Anschluss an die CRRT und nach Ablauf der Filterstandzeit bei $n = 40$ Patienten.
CRRT: continuous renal replacement therapy.

3.5.2 Intrakranieller Druck (ICP)

Der ICP-Wert blieb über den Beobachtungszeitraum konstant. Es zeigte sich keine signifikante Änderung der ICP-Werte zum Zeitpunkt 0h.

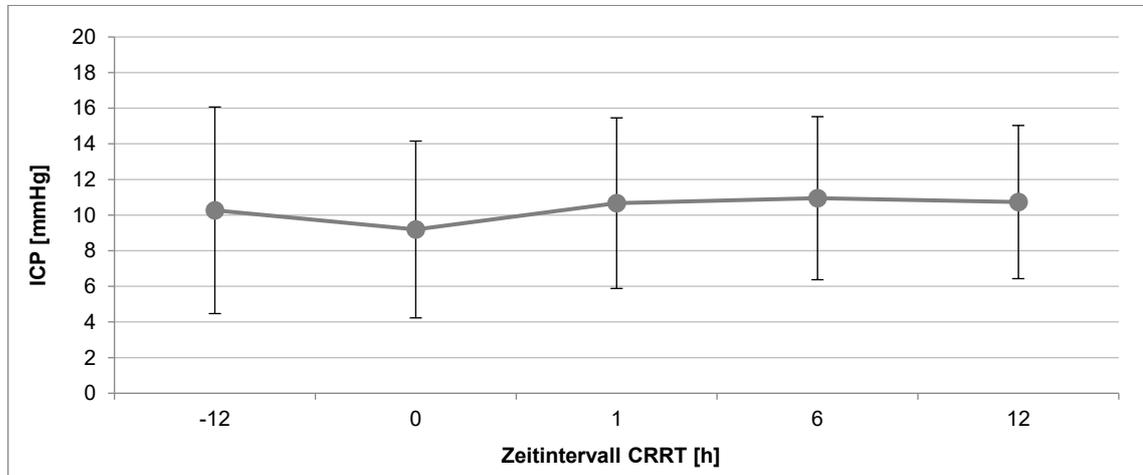


Abb. 22: Intrakranieller Druck

Dargestellt ist der intrakranielle Druck gemessen über die einliegende Ventrikeldrainage als Mittelwert \pm Standardabweichung über den Zeitraum von 12 h vor Beginn der CRRT bis 12 h nach Beginn der CRRT bei $n = 39$ Patienten.

CRRT: continuous renal replacement therapy; ICP: intracranial pressure.

3.6 Sicherheitsprofil: Zerebrale Komplikationen während der CRRT

3.6.1 Komplikationen während der CRRT

Bei 9 der 72 untersuchten Patienten (13%) traten unerwünschte, zerebrale Komplikationen in den ersten 72 h nach Anschluss an die CRRT auf. Es wurden 7 intrazerebrale Blutungen und 2 Hirnödeme beobachtet. Fünf von sieben Patienten mit intrazerebralen Blutungen verstarben, zwei überlebten. Fünf von den sieben Patienten mit intrazerebraler Blutung erhielten niedrige Dosen Heparin. Die Gabe von Heparin erfolgte nicht zur Antikoagulation der CVVHD, sondern aus anderen Indikationen wie Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, oder der Durchführung einer extrakorporalen Membranoxygenierung. Bei fünf von den sieben Patienten mit intrazerebraler Blutung lag eine Thrombozytopenie vor.

Der Patient mit der ID1 zeigte bereits vor Anschluss an die CRRT eine schwergradige Einschränkung der Blutgerinnung auf dem Boden einer hepatischen Koagulopathie bei akutem Leberversagen bei Hepatitis B und C mit transfusionspflichtiger Thrombozytopenie. Initial zeigte sich eine Thrombozytenzahl von 27.000/ μ l, die trotz kumulativer Transfusion von 11 Thrombozytenkonzentraten bis auf 17.000/ μ l zum

Zeitpunkt des Auftretens der Blutung (25h nach CRRT-Start) abfiel. Heparin zur systemischen Antikoagulation wurde nicht verabreicht.

Bei dem Patienten mit der ID3 zeigte sich bereits vor Beginn der CRRT eine Thrombozytopenie mit 105.000/ μ l. Diese war auf eine medikamentöse Therapie mit Cyclophosphamid bei Granulomatose mit Polyangitis zurückzuführen. Im Verlauf der Behandlung mittels CRRT wurde ein weiterer Abfall der Thrombozyten bis auf 54.000/ μ l zu Zeitpunkt zum Auftreten der intrazerebralen Blutung (50h nach CRRT-Start) beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt wurden 2 Thrombozytenkonzentrate transfundiert. Eine systemische Antikoagulation mittels Heparin erfolgte nicht.

Der Patient mit der ID8 erhielt 64 IE/kgKG/d Heparin wegen eines akuten Myokardinfarktes. Er zeigte aber keine Verlängerung der aPTT und keine Thrombozytopenie.

Der Patient mit der ID12 zeigte eine persistierende Thrombozytopenie. Die Thrombozytenzahl betrug 72.000/ μ l vor Beginn der CRRT. Es kam zu einem Abfall auf 49.000/ μ l zum Zeitpunkt der Blutung (36h nach CRRT Start). Der Patient erhielt 190 IE/kg/d Heparin intravenös.

Bei dem Patienten mit der ID15 konnte keine Verlängerung der aPTT beobachtet werden, obwohl er 114 IE/kgKG/d Heparin bei Vorhofflimmern erhielt. Es lag eine leichtgradige Thrombozytopenie mit 121.000/ μ l vor. Es kam 44 h nach Beginn der CRRT zu einer intrazerebralen Blutungskomplikation.

Bei dem Patienten mit der ID47 zeigte sich eine Thrombozytopenie von 98.000/ μ l trotz Transfusion von kumulativ 6 Thrombozytenkonzentraten. Zum Zeitpunkt des Auftretens der intrazerebralen Blutung (9h nach CRRT-Start) zeigte sich ein Abfall auf 34.000/ μ l. Zudem erhielt der Patient 67 IU/kg/d Heparin intravenös bei extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) wegen schwerem ARDS. Hierunter zeigte sich eine geringe Erhöhung der aPTT auf 42 Sekunden.

Bei dem Patienten mit der ID65 wurde 19 h nach CRRT-Start eine intrazerebrale Blutungskomplikation beobachtet. Bereits vor Beginn der CRRT zeigte sich eine Thrombozytopenie mit 54.000/ μ l. Zudem erhielt der Patient 210 IE/kgKG/d Heparin zur

Antikoagulation bei Verschluss der Arteria Carotis rechtsseitig intravenös. Hierunter zeigte sich eine Erhöhung der aPTT auf 44 Sekunden.

Bei 2 von 72 untersuchten Patienten traten als Komplikationen Hirnödeme auf. Wir untersuchten, ob es bei diesen Patienten zu plötzlichen Abnahmen der Serumosmolalität gekommen war.

Bei dem Patienten mit der ID 48 kann ein Abfall der Osmolalität von Beginn der CRRT von 372 auf 329 mosmol/L nach Beenden der CRRT beobachtet werden. Hierunter kam es 60 h nach CRRT-Start zur Ausbildung eines zerebralen Ödems.

Bei dem Patienten mit der ID 74 blieb die Osmolarität stabil bei 321 mosmol/L. Bei diesem Patienten konnte 17h nach CRRT-Start ein zerebrales Ödem beobachtet werden.

ID	Komplikationen	Outcome	Heparin	Gerinnungssystem	veränderte Osmolalität	CRRT-verbunden
1	ICB	Verstorben	Nein	Schwerwiegende Gerinnungsstörung vor Beginn der CRRT, Thrombozytopenie, die TK-Transfusionen vor Beginn der CRRT erfordert	nein	nein
3	ICB	Verstorben	Nein	Geringgradige Gerinnungsstörung vor Beginn der CRRT, Thrombozytopenie aufgrund einer Cyclophosphamid-Therapie bei M. Wegener vor Beginn der CRRT und folgendem Abfall der Thrombozyten	nicht relevant erniedrigt	nein
8	ICB	Überlebt	64 IE/kgKG/d	Normal	nein	nein
12	ICB	Verstorben	190 IE/kgKG/d	geringe Erhöhung der PTT, persistierenden Thrombozytopenie	nicht relevant erniedrigt	nein
15	ICB	Verstorben	114 IE/kgKG/d	Normal	nein	nein
47	ICB	Verstorben	67 IU/kg/d	geringe Erhöhung der PTT, Thrombozytopenie	nein	nein
48	Hirnödem	Überlebt	Nein	Normal	nicht relevant erniedrigt	nein
65	ICB	Überlebt	210 IE/kgKG/d	geringe Erhöhung der PTT, Thrombozytopenie	nein	nein
74	Hirnödem	Überlebt	Nein	Normal	nein	nein

Tabelle 6: Komplikationen unter CRRT

Dargestellt sind die Patienten-IDs und die jeweils aufgetretenen Komplikationen, die Gabe von Heparin, sowie die Einschränkungen des Gerinnungssystems und Veränderungen der Serumosmolalität. ICB: Intrakranielle Blutung; IU: International Unit; PTT: partielle Thromboplastinzeit.

3.6.2 Osmolalität

In den Analysen zeigte sich ein zwar signifikanter aber klinisch nicht relevanter Abfall der Serumosmolalität von $311,98 \pm 22,61$ mosmol/kg auf $302,51 \pm 14,14$ mosmol/kg ($p < 0,0005$).

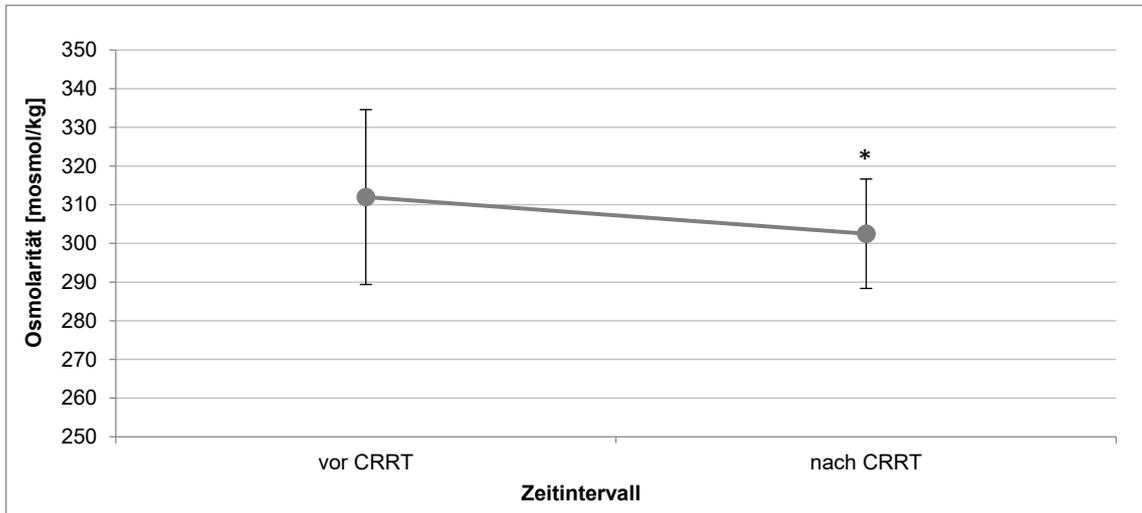


Abb. 23: Osmolalität vor und nach CRRT

Dargestellt ist die über die Serumosmolalität in mosmol/kg als Mittelwert \pm Standardabweichung vor Anschluss an die CRRT und nach Ablauf der Filterstandzeit bei $n = 69$ Patienten.
CRRT: continuous renal replacement therapy.

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung wird die klinische Anwendung der Citrat-antikoagulierten kontinuierlichen Nierenersatztherapie unter den Aspekten der Sicherheit und Effektivität bei neurochirurgischen Patienten mit akutem Nierenversagen auf einer operativen Intensivstation evaluiert. Die zentralen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind:

1. Die angewendeten Behandlungsverfahren waren sicher bzgl. der Hämodynamik. Der Blutdruck blieb stabil, ohne dass eine Erhöhung der Noradrenalin-Dosis erforderlich war.
2. Die angewendeten Behandlungsverfahren waren sicher bzgl. der neurologischen Auswirkungen. Der Anschluss an die CVVHD hatte keinen ungünstigen Einfluss auf den intrakraniellen Druck oder das geförderte Liquorvolumen.
3. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten zerebraler Komplikationen und der Durchführung der CRRT nachgewiesen werden.
4. Die angewendeten Behandlungsverfahren waren effektiv. Es konnte die in den aktuellen Leitlinien empfohlene Dialyседosis appliziert werden, was zu einer signifikanten Abnahme des Serumkreatinins und des Harnstoffs führte und den pH-Wert und die Serum-Osmolarität im Normbereich hielt.

4.1 Patienten

Wir haben in dieser Studie eine für die neurochirurgische Intensivmedizin typische Patientengruppe untersucht. Kritisch Kranke mit neurochirurgischen Diagnosen sind in der Regel jünger, weisen weniger Komorbiditäten auf und haben aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Verfahren, denen sie sich unterziehen, ein anderes Risikoprofil als andere Intensivpatienten [26]. Unser Kollektiv entspricht aufgrund des mittleren Alters von 60 Jahren sowie der beschriebenen Komorbiditäten einer typischen, neurochirurgischen Kohorte.

Kritisch kranke Patienten mit einer akuten Nierenschädigung haben eine Letalität von deutlich über 40 %, teilweise sogar von über 60 % [20, 27-29]. Kritisch Kranke mit intrazerebralen Traumata oder subarachnoidalen Blutungen auf neurochirurgischen Intensivstationen haben eine Krankenhaussterblichkeit von 22- 24 % und verbringen im Durchschnitt 6-9 Tage im Krankenhaus [30-32]. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnten wir eine Krankenhaussterblichkeit von 34% und eine Krankenhausaufenthaltsdauer von 25 Tagen beobachten. Es ist also davon auszugehen,

dass die Entwicklung einer dialysepflichtigen AKI auch in der Neurochirurgie zu einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und zu einer Zunahme der Krankenhaussterblichkeit führt.

4.2 Dialyse

Ein wesentliches Ziel jeder Nierenersatztherapie ist die Applikation einer ausreichenden Dialyседosis, um eine effektive Blutreinigung durchzuführen. Eine unzureichende Dialyседosis kann die Letalität kritisch Kranker erhöhen [33]. Für chronisch niereninsuffiziente Patienten existieren klare Vorgaben für die notwendige Dialyседosis und die Applikation kann gut kontrolliert werden. Bei Intensivpatienten liegen dazu keine Formeln vor. Die Dialyседosis wird dort definiert über den Umsatz an Dialysierlösung bzw. Ultrafiltrat bezogen auf das Körpergewicht. Nach frühen Studien von Ronco et al. wurde im Jahr 2000 eine Dialyседosis 35-45 ml/kgKG/h empfohlen, weil dadurch die Letalität signifikant gesenkt werden konnte [34]. Mehrere neuere Studien konnten dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen. Es zeigt sich kein Nachweis für einen Überlebensvorteil durch eine höher dosierte CRRT, so dass derzeit eine Dosis von etwa 20-25 ml/lkgKG/h empfohlen wird [20, 28, 29, 35]. Wir konnten zeigen, dass während der CRRT bei allen Patienten diese empfohlene Dialyседosis tatsächlich verabreicht wurde, was zu einer signifikanten Abnahme des Serumkreatinins und des Harnstoffs von Beginn bis zur Beendigung einer Filterstandzeit von bis zu 72 h führte und damit eine gute Dialyсеeffektivität belegt.

4.3 Wirksamkeit der Dialyse

Ein weiteres Therapieziel jeder Nierenersatztherapie ist die Kontrolle der renalen metabolischen Azidose. Dies konnten wir durch Verabreichung einer effektiven Dialyседosis, wie oben beschrieben, erreichen. Der pH-Wert konnte in den ersten 72 Stunden im Normalbereich gehalten werden, was für neurochirurgische Patienten besonders wichtig ist, um die Aufrechterhaltung der intrazerebralen Perfusion zu gewährleisten. Anzumerken ist, dass bei den vielen Patienten eine metabolische Azidose bereits vor Beginn der CRRT schnell korrigiert wurde. Dennoch ist die Aufrechterhaltung normaler pH-Werte durch die Dialyse wichtig zu erwähnen, vor allem deshalb, weil eine typische Nebenwirkung der Citratantikoagulation die Entwicklung einer metabolischen

Alkalose sein kann [9, 36]. Das Risiko ist natürlich besonders hoch, wenn bereits vorher schwere Azidosen korrigiert wurden. Wir beobachteten keine metabolischen Alkalosen, so dass hier unter diesem Aspekt in dieser Hochrisikogruppe eine sichere Behandlung möglich war.

Eine intermittierende Hämodialyse senkt den Serumharnstoff binnen weniger Stunden. Damit verbunden ist eine entsprechende Verschiebung der Serum-Osmolalität, welche zu einem verstärkten Flüssigkeitsabstrom in das Interstitium führt. Dies kann vor allem bei neurologischen und neurochirurgischen Patienten zu einer Verstärkung eines Hirnödems führen [37, 38]. Unter CRRT Behandlung erfolgt die Elimination harnpflichtiger Substanzen langsamer, wodurch die Absenkung der Osmolalität auch langsamer erfolgt und somit das Risiko für die Entstehung eines Hirnödems reduziert wird. Wir haben im Mittel eine langsame und deshalb ungefährliche Reduktion der Osmolalität gesehen, so dass durch dieses Verfahren kein Risiko für die Entstehung oder Verschlimmerung eines Hirnödems bestand. In einem Fall wurde allerdings die Osmolalität stark reduziert, dieser Fall wird unten separat diskutiert.

Die regionale Antikoagulation mit Citrat verlängert im Vergleich zu systemischen Heparin-gabe die Filterstandzeit signifikant [39-41]. In der bestehenden Literatur sind Filterstandzeiten des Hämofilters mit regionaler Citratantikoagulation von 47-72 Stunden beschrieben [40, 41]. In unserer Studie konnten wir eine mediane Filterstandzeit des ersten Hämofilters im Beobachtungszeitraum von 62 Stunden und die aller Filter von 51 Stunden beobachten. Dies konnte mittels suffizienter regionaler Antikoagulation erreicht werden. Nach aktueller Datenlage ist das Clotting des extrakorporalen Kreislaufs in bis zu 74% der Hauptgrund für Therapieunterbrechungen [28]. Diese Komplikation kann nun durch die RCA weitestgehend vermieden werden. In der Literatur wird ein ionisiertes Serumcalcium im extrakorporalen Kreislauf zwischen 0,25 – 0,35 mmol/L empfohlen [36, 42]. In unserem Kollektiv konnte durch eine angepasste Citratinfusion mit dem Ziel von 4 mmol/L Blut das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf dem Anpassungsalgorithmus des Citratprotokolls entsprechend im Zielbereich stabil zwischen 0,25 - 0,34 mmol/L gehalten werden.

Die Citrat-Calciumkomplexe werden zu etwa 50% über den Hämofilter eliminiert. Zum Ersatz dieser Calciumverluste wird über das Dialysegerät Calcium substituiert. Auch hier

gelang eine ausreichende Substitution mit den Standardeinstellungen, ohne dass signifikante Anpassungen während der Behandlung erforderlich waren.

4.4 Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf Hämodynamik und Beatmung

Die kontinuierliche venös-venöse Hämodialyse mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei neurochirurgischen Patienten mit intrakraniellen Erkrankungen kann auch unter dem Aspekt der hämodynamischen Stabilität sicher angewendet werden. In unserer Untersuchung konnten wir keine signifikante Veränderung der Herzfrequenz oder des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Beginn der Therapie nachweisen. Eine Erhöhung der Noradrenalin-Dosis war nicht erforderlich. Die Beobachtung ist sehr wichtig, denn speziell Patienten mit intrakranieller Pathologie können bereits durch kurzfristige Schwankungen des zerebralen Perfusionsdrucks schwere und irreversible Hirnschäden erleiden.

Unsere Daten stehen im Einklang mit Daten aus älteren Studien, z. T. an nicht-neurochirurgischen Patienten [43-45]. In einer randomisierten Kontrollstudie behandelten Davenport et al. 32 kritisch Kranke mit kombiniertem Nieren- und Leberversagen mit CRRT und iHD. Während der ersten Stunde der Behandlung kam es bei der intermittierenden maschinellen Hämofiltration zu einer Verringerung des Herzzeitvolumens um 15%, während bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie keine signifikante Veränderung zu verzeichnen war. Diese Verringerung des Herzzeitvolumens während der intermittierenden maschinellen Hämofiltration ging einher mit einer Verringerung des mittleren arteriellen Drucks von 82 auf 66 mmHg. Schortgen et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse an 121 Patienten den Einfluss der iHD auf die hämodynamische Stabilität. Während einer Dialysebehandlung kam es in den Jahren 1995–97 bei 33% aller Patienten mit Beginn der Behandlung und darüber hinaus bei insgesamt 68 % während der laufenden Dialyse zu behandlungsbedürftigen Blutdruckabfällen. Durch Einführung eines strengen Behandlungsalgorithmus wurde die Inzidenz von initialen Blutdruckabfällen in den folgenden Jahren zwar auf 21% reduziert, dennoch ließen sich solche Ereignisse während der Dialyse auch weiterhin bei 56 % der Patienten nicht vermeiden [46]. Solche Effekte konnten bei unseren Patienten vermeiden werden, so dass hier ein gutes Sicherheitsprofil nachweisbar ist.

4.5 Sicherheitsprofil: Auswirkungen auf die Fördermenge der Liquordrainage und den intrakraniellen Druck

Die Durchführung der CRRT mit RCA hatte keine Auswirkungen auf den intrakraniellen Druck, d. h. sie veränderte weder den ICP noch das Liquorvolumen, das über die intraventrikuläre Drainage abgelassen werden musste, um den ICP im Zielbereich zu halten. In der bereits oben erwähnten randomisierten Kontrollstudie behandelten Davenport et al. 32 kritisch Kranke mit kombiniertem Nieren- und Leberversagen mit CRRT und iHD. Hierbei zeigte sich während der ersten Stunde der intermittierenden Hämofiltration ein maximaler Anstieg des intrakraniellen Drucks um 45 % von 10 auf 15 mmHg. Bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie traten im gleichen Zeitraum keine signifikanten Veränderungen auf. Die Haupttodesursache in der Gruppe der intermittierend behandelten Patienten waren Hirnödeme. [43]. In einer retrospektiven Studie, die die Auswirkungen der Nierenersatztherapie an 13 Patienten mit akuten intrakraniellen Pathologien untersuchte, zeigte sich ein Anstieg des ICP von einem Ausgangswert von 11,9 mmHg auf ein Maximum von 21 mmHg. Die Patienten wurden mit iHD oder CRRT therapiert. Der maximale ICP-Anstieg korrelierte grundsätzlich positiv mit der Höhe des Harnstoffspiegels zum Behandlungsbeginn. Der maximale ICP-Anstieg wurde aber unter iHD signifikant schneller erreicht und die AUC als Maß für den mittleren Hirndruck war unter iHD signifikant höher als unter CRRT [47]. In unserer Untersuchungsgruppe zeigte sich der ICP über die Beobachtungsdauer einer Filterstandzeit von 72h konstant und auch die abgelassene Menge an Liquor änderte sich nach Anschluss an die CRRT nicht signifikant. Unsere Daten bestätigen also eindeutig die Sicherheit der CRRT bezogen auf mögliche Hirndrucksteigerungen.

4.6 Sicherheitsprofil: Zerebrale Komplikationen während der CRRT

Nach den o.a. Erkenntnissen aus der Literatur und bestätigt durch die eigenen Daten ist die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) als bevorzugte Therapieform für diese Patientengruppe anzusehen [48].

Dennoch trat in unserer Kohorte bei 2 Patienten innerhalb der Behandlungszeit von 72 h ein Hirnödem als Komplikation auf. In der Literatur wird ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn einer RRT und dem Auftreten von Hirnödemen beschrieben. Hirnödeme entstehen besonders zu Beginn des Dialyseverfahrens und wenn vor der

Dialyse die Serumharnstoffwerte hoch waren oder andere Gründe für eine Hyperosmolalität vorlagen [49-52]. Bei dem Patienten mit der ID 48 kann ein Abfall der Osmolalität in einem Zeitraum von 72 h - also von Beginn der CRRT bis zum Behandlungsende nach 72 h - von 372,4 auf 329,3 mosmol/L beobachtet werden. Nach 60 h CRRT-Behandlung kam es zur Ausbildung eines zerebralen Ödems. Bei diesem Patienten kann eine zu rasche Reduktion der Osmolarität als zumindest mitverursachend nicht ausgeschlossen werden, obwohl die maximal erlaubte Absenkung der Osmolarität von 1 mmol/h nicht überschritten wurde [50]. Bei diesen besonders gefährdeten Patienten ist zur Risikoreduktion insbesondere bei stark erhöhten Harnstoff- und/oder Natriumwerten eine reduzierte Dialysedosis und eine engmaschige Kontrolle des Harnstoffs, des Natriums, sowie die Berechnung der Osmolarität notwendig.

Bei dem Patienten mit der ID 74 blieb die Osmolarität stabil bei 321 mosmol/L. Bei diesem Patienten konnte 17h nach CRRT-Start ein zerebrales Ödem beobachtet werden. Hier steht Auftreten des Hirnödems sicher nicht im Zusammenhang mit der CRRT-Therapie.

Im Vergleich zur systemischen Antikoagulation verlängert die RCA die Filterstandzeit und verringert Blutungskomplikationen [39, 53, 54]. Blutungskomplikationen treten in bis zu 30% der kritisch Kranken mit CRRT auf. In dem von uns untersuchten Patientientenkollektiv zeigten sich bei 7 von 72 (9,2%) Patienten intrazerebrale Blutungen. Diese waren hauptsächlich (6/7) auf Gerinnungsstörungen aufgrund von Thrombozytopenien zurückzuführen. In der Literatur zeigt sich bei Patienten mit akuten Schlaganfall, die mit mechanischer Thrombektomie behandelt wurden, dass eine anfängliche Thrombozytopenie einen unabhängige Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt. Kommt es im Behandlungsverlauf zu einem Abfall der Thrombozytenzahl, ist dies auch mit einer höheren Sterblichkeitsrate sowie einem schlechteren klinischen Ergebnis verbunden [55]. Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten kann jedoch weder ein verbessertes klinisches Outcome noch eine verringerte Mortalität erreichen [56, 57].

Der Patient mit der ID1 zeigte bereits vor Anschluss an die CRRT eine schwergradige Einschränkung der Blutgerinnung auf dem Boden einer hepatischen Koagulopathie im Rahmen eines akuten Leberversagens bei Hepatitis B und C. In der Literatur ist beschrieben, dass Leberzirrhose das Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen erhöhen

kann [58-60]. Zudem kann bei Patienten, die aufgrund von Schlaganfällen hospitalisiert sind das gleichzeitige Vorliegen von Leberzirrhose die Mortalität erhöhen und das neurologische Outcome verschlechtern [61]. In diesem Zusammenhang werteten wir das Auftreten der intrazerebralen Blutungskomplikation nicht als mit der Durchführung der CRRT zusammenhängend.

Bei dem Patienten mit der ID3 konnte bereits vor Beginn der CRRT eine Thrombozytopenie bei medikamentöser Therapie mit Cyclophosphamid bei Granulomatose mit Polyangitis dargestellt werden. Einzelne Case Reports deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Granulomatose mit Polyangitis und dem Auftreten intrazerebralen Blutungen. [62-64] Somit werteten wir das Auftreten der intrazerebralen Blutungskomplikation nicht in Zusammenhang stehend der CRRT.

In der Literatur sind unter ECMO-Therapie hohe Inzidenzen von 15-21% von intrazerebralen Blutungen beschrieben [65]. Diese gehen mit einer schlechten Prognose einher. Wichtige Risikofaktoren für das Auftreten von intrazerebralen Blutungen waren unter anderem Sepsis, akutes Nierenversagen, Nierenersatztherapie und Thrombozytopenie. Eine optimale Antikoagulationsstrategie ist noch unklar. Da Thrombozytenfunktionsstörungen und Thrombozytopenie bei der Entstehung von intrazerebralen Blutungen bei ECMO-Patienten eine wichtige Rolle zu spielen scheinen, ist eine großzügige Thrombozytentransfusionsstrategie ratsam [66]. Bei dem Patienten mit der ID47 zeigte sich eine Thrombozytopenie von $98.000/\mu\text{l}$. Trotz Transfusion von kumulativ 6 Thrombozytenkonzentraten zeigte sich ein Abfall auf $34.000/\mu\text{l}$ zum Zeitpunkt des Auftretens der intrazerebralen Blutung (9h nach CRRT-Start). Zudem erhielt der Patient 67 IU/kg/d Heparin intravenös bei einliegender ECMO bei schwerem ARDS auf dem Boden einer pneumogenen Sepsis. Hierunter zeigte sich eine geringe Erhöhung der aPTT auf 42 Sekunden.

Anhand dieser drei Einzelfälle kann exemplarisch die typische Konstellation bei Blutungen unter CRRT Behandlung beschrieben werden. Bei allen 7 Patienten mit intrakraniellen Blutungskomplikationen erfolgte entweder eine zusätzlich systemische Antikoagulation mittels Heparin oder es lag bereits vor Beginn der CRRT eine Beeinträchtigung der Gerinnung und/oder eine Thrombozytopenie vor. Die regionale Citratantikoagulation erfolgt methodenimmanent ohne zusätzliche Gabe von systemisch wirksamen Antikoagulanzen, so dass sie die empfohlene Antikoagulationsstrategie

besonders bei blutungsgefährdeten Patienten ist. Wir konnten deshalb keine der Blutungskomplikationen in einen Zusammenhang mit der CRRT Therapie bringen.

4.7 Stärken und Limitationen

Die hier beschriebene Studie hat als besondere Stärke – für die untersuchte Patientengruppe - eine im Vergleich zu anderen Beobachtungsstudien hohe Patientenzahl. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen eine Citrat-antikoagulierte CRRT durchgeführt wurde. Ein Selektionsbias ist also ausgeschlossen. Die relevanten Parameter der Hämodynamik und des ICP wurden direkt gemessen und online dokumentiert, was in vielen anderen Studien nicht der Fall ist. Die Datenqualität ist deshalb bzgl. der relevanten Parameter hoch und auch kleine Veränderungen wurden registriert. Die Nierenersatztherapie wurde standardisiert unter Verwendung klarer Behandlungsalgorithmen durchgeführt, so dass bei auftretenden Abweichungen protokollbasiert schnelle Korrekturen durchgeführt werden konnten.

Eine Limitation ist das retrospektive Design, bei dem stets nicht erkannte Confounder möglicherweise die Ergebnisse beeinflussen können. Obwohl unsere Studie derzeit die größte Kohorte neurochirurgischer Patienten mit dieser Fragestellung untersucht hat, ist dennoch im Vergleich zu anderen Studien in diesem Feld die Patientenzahl gering.

4.8 Schlussfolgerung

Die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citrat-Antikoagulation kann bei neurochirurgischen Patienten sicher angewendet werden. Es konnte eine hämodynamische Stabilität erreicht werden, ohne dass eine Erhöhung der Noradrenalin-Dosis erforderlich war. Die CRRT mit RCA ist darüber hinaus auch sicher bezogen intrazerebrale Komplikationen, denn sie hatte keinen Einfluss auf den intrakraniellen Druck oder das zur Stabilisierung des ICP zu drainierende Liquorvolumen. Wir konnten zudem keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten zerebraler Komplikationen wie Blutungen oder zerebralen Ödemen und der Durchführung der CRRT darstellen.

Die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citrat-Antikoagulation kann bei neurochirurgischen Patienten effektiv angewendet werden, weil die gemäß Leitlinien empfohlene Dialysedosis stets appliziert werden konnte. Die

Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoffs wurden signifikant abgesenkt und der pH-Wert und die Osmolalität innerhalb des Normbereichs gehalten.

Zusammenfassend kann die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation als ein sicheres und effektives Verfahren zur Blutreinigung bei neurochirurgischen Patienten mit schwerer akuter Nierenschädigung empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

1. Pereira, M., et al., Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease' (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clin Kidney J*, 2017. **10**(3): p. 332-340.
2. Ronco, C., R. Bellomo, and J.A. Kellum, Acute kidney injury. *Lancet*, 2019. **394**(10212): p. 1949-1964.
3. Kellum, J.A., et al., Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*, 2021. **7**(1): p. 52.
4. Oweis, A.O. and S.A. Alshelleh, Incidence and outcomes of acute kidney injury in octogenarians in Jordan. *BMC Res Notes*, 2018. **11**(1): p. 279.
5. Shaikhouni, S. and L. Yessayan, Management of Acute Kidney Injury/Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Surg Clin North Am*, 2022. **102**(1): p. 181-198.
6. Yokota, L.G., et al., Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018. **11**: p. 217-224.
7. Infante, B., et al., Molecular Mechanisms of AKI in the Elderly: From Animal Models to Therapeutic Intervention. *J Clin Med*, 2020. **9**(8).
8. Jeong, R., R. Wald, and S.M. Bagshaw, Timing of renal-replacement therapy in intensive care unit-related acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*, 2021. **27**(6): p. 573-581.
9. Uchino, S., et al., Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*, 2005. **294**(7): p. 813-8.
10. Schneider, A.G., et al., Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(6): p. 987-97.
11. Friedrich, J.O., et al., Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2012. **16**(4): p. R146.
12. Ye, Z., et al., Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor*, 2021. **3**(5): p. e0399.
13. Liu, C., et al., Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 2016. **20**(1): p. 144.
14. Oudemans-van Straaten, H.M. and M. Ostermann, Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Crit Care*, 2012. **16**(6): p. 249.
15. Tolwani, A. and K.M. Wille, Advances in continuous renal replacement therapy: citrate anticoagulation update. *Blood Purif*, 2012. **34**(2): p. 88-93.

16. Davenport, A. and A. Tolwani, Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*, 2009. **2**(6): p. 439-47.
17. Ward, D.M. and R.L. Mehta, Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int Suppl*, 1993. **41**: p. S237-44.
18. Davenport, A., Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis*, 2001. **37**(3): p. 457-66.
19. Tolwani, A.J. and K.M. Wille, Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*, 2009. **22**(2): p. 141-5.
20. Palevsky, P.M., et al., Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*, 2008. **359**(1): p. 7-20.
21. Joannidis, M. and H.M. Oudemans-van Straaten, Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care*, 2007. **11**(4): p. 218.
22. Morabito, S., et al., Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Crit Care*, 2012. **16**(3): p. R111.
23. Davenport, A., Management of acute kidney injury in neurotrauma. *Hemodial Int*, 2010. **14 Suppl 1**: p. S27-31.
24. Davenport, A., Changing the hemodialysis prescription for hemodialysis patients with subdural and intracranial hemorrhage. *Hemodial Int*, 2013. **17 Suppl 1**: p. S22-7.
25. Khwaja, A., KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 2012. **120**(4): p. c179-84.
26. Ramírez-Guerrero, G., R. Baghetti-Hernández, and C. Ronco, Acute Kidney Injury at the Neurocritical Care Unit. *Neurocritical Care*, 2021.
27. Kellum, J.A., R. Bellomo, and C. Ronco, Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 2008. **109**(4): p. c182-7.
28. Vesconi, S., et al., Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*, 2009. **13**(2): p. R57.
29. Bellomo, R., et al., Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009. **361**(17): p. 1627-38.
30. Sy, E., et al., Transport Time and Mortality in Critically Ill Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Can J Neurol Sci*, 2021. **48**(6): p. 817-825.
31. Park, S.K., et al., Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients. *J Korean Med Sci*, 2009. **24**(3): p. 420-6.
32. Six-month mortality and functional outcomes in aneurysmal sub-arachnoid haemorrhage patients admitted to intensive care units in Australia and New Zealand: A prospective cohort study. *J Clin Neurosci*, 2020. **80**: p. 92-99.
33. Drazen, J.M., J.R. Ingelfinger, and G.D. Curfman, Expression of concern: Schiff H, et Al. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10. *N Engl J Med*, 2003. **348**(21): p. 2137.

34. Ronco, C., et al., Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*, 2000. **356**(9223): p. 26-30.
35. O'Brien, Z., et al., Higher versus Lower Continuous Renal Replacement Therapy Intensity in Critically ill Patients with Liver Dysfunction. *Blood Purif*, 2018. **45**(1-3): p. 36-43.
36. Morgera, S., et al., A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med*, 2009. **37**(6): p. 2018-24.
37. Ronco, C., et al., Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *J Nephrol*, 1999. **12**(3): p. 173-8.
38. Patel, P., et al., Continuous renal replacement therapies: a brief primer for the neurointensivist. *Neurocrit Care*, 2010. **13**(2): p. 286-94.
39. Kindgen-Milles, D., T. Brandenburger, and T. Dimski, Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Crit Care*, 2018. **24**(6): p. 450-454.
40. Zarbock, A., et al., Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2020. **324**(16): p. 1629-1639.
41. Sik, G., et al., Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill children. *Int J Artif Organs*, 2020. **43**(4): p. 234-241.
42. Morgera, S., et al., Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract*, 2004. **97**(4): p. c131-6.
43. Davenport, A., E.J. Will, and A.M. Davidson, Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med*, 1993. **21**(3): p. 328-38.
44. Stevens, P.E. and D.J. Rainford, Isovolemic hemodialysis combined with hemofiltration in acute renal failure. *Ren Fail*, 1990. **12**(4): p. 205-11.
45. Paganini, E.P., P. O'Hara, and S. Nakamoto, Slow continuous ultrafiltration in hemodialysis resistant oliguric acute renal failure patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1984. **30**: p. 173-8.
46. Schortgen, F., et al., Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(1): p. 197-202.
47. Lund, A., et al., Intracranial pressure during hemodialysis in patients with acute brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019. **63**(4): p. 493-499.
48. Fülöp, T., et al., Therapeutic hypernatremia management during continuous renal replacement therapy with elevated intracranial pressures and respiratory failure. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019. **20**(1): p. 65-75.
49. Lund, A., et al., Increased Intracranial Pressure during Hemodialysis in a Patient with Anoxic Brain Injury. *Case Rep Crit Care*, 2017. **2017**: p. 5378928.

50. Mistry, K., Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2019. **12**: p. 69-77.
51. Chen, C.L., et al., A preliminary report of brain edema in patients with uremia at first hemodialysis: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007. **28**(1): p. 68-71.
52. Kumar, A., A. Cage, and R. Dhar, Dialysis-induced worsening of cerebral edema in intracranial hemorrhage: a case series and clinical perspective. *Neurocrit Care*, 2015. **22**(2): p. 283-7.
53. Brandenburger, et al., Renal replacement therapy and anticoagulation. *Bailliere's best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 2017. **31**(3): p. 387-401.
54. Li, L., et al., Regional citrate anticoagulation vs no-anticoagulation for CRRT in hyperlactatemia patients with increased bleeding risk: A retrospective cohort study. *Semin Dial*, 2020.
55. Mönch, S., et al., Thrombocytopenia and declines in platelet counts: predictors of mortality and outcome after mechanical thrombectomy. *J Neurol*, 2019. **266**(7): p. 1588-1595.
56. Arnone, G.D., et al., Impact of Platelet Transfusion on Intracerebral Hemorrhage in Patients on Antiplatelet Therapy-An Analysis Based on Intracerebral Hemorrhage Score. *World Neurosurg*, 2018. **111**: p. e895-e904.
57. Creutzfeldt, C.J., et al., Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009. **18**(3): p. 221-8.
58. Grønbaek, H., et al., Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol*, 2008. **8**: p. 16.
59. Lai, C.H., P.Y. Cheng, and Y.Y. Chen, Liver cirrhosis and risk of intracerebral hemorrhage: a 9-year follow-up study. *Stroke*, 2011. **42**(9): p. 2615-7.
60. Parikh, N.S., et al., Association between Liver Disease and Intracranial Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016. **25**(3): p. 543-8.
61. Parikh, N.S., et al., Discharge Disposition After Stroke in Patients With Liver Disease. *Stroke*, 2017. **48**(2): p. 476-478.
62. Kishimoto, M. and K.C. Arakawa, A patient with Wegener granulomatosis and intraventricular hemorrhage. *J Clin Rheumatol*, 2003. **9**(6): p. 354-8.
63. Memet, B., et al., Wegener granulomatosis with massive intracerebral hemorrhage: remission of disease in response to rituximab. *J Clin Rheumatol*, 2005. **11**(6): p. 314-8.
64. Ceri, M., et al., Massive intracerebral hemorrhage associated with Wegener granulomatosis. *Rheumatol Int*, 2012. **32**(6): p. 1813-4.
65. Cavayas, Y.A., L. Del Sorbo, and E. Fan, Intracranial hemorrhage in adults on ECMO. *Perfusion*, 2018. **33**(1_suppl): p. 42-50.
66. Cornelissen, L.L., et al., Thrombocytopenia and the effect of platelet transfusions on the occurrence of intracranial hemorrhage in patients with acute leukemia - a nested case-control study. *Ann Hematol*, 2021. **100**(1): p. 261-271.

Danksagung

Mit diesen Worten möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die auf unterschiedliche Art und Weise zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Kindgen-Milles nicht nur für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der Anfertigung der Dissertationsarbeit, sondern auch für die hervorragende Betreuung die ermutigenden und motivierenden Worte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Beseoglu für die Betreuung als Zweitgutachter und Herrn Dr. med. Kram für die fachlichen Gespräche und Ratschläge die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit begleitet haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Pelletier für die technische Hilfestellung bei der Datenerhebung bedanken.

Mein besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten.

Meinen Geschwistern und Freunden danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und ihre Freundschaft. Ich weiß, dass ich mich immer auf sie verlassen kann.

Meinem Ehemann danke ich für sein geduldiges Zuhören, seine Unterstützung in Wort und Tat, für seine uneingeschränkte Rücksichtnahme und die stetigen Aufmunterungen.