

**Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck**

Direktorin: Prof. Dr. med. C. Nau

Der Einfluss einer perioperativen Therapie mit Bikarbonat auf die Häufigkeit von
Nierenfunktionsstörungen bei herzchirurgischen Patienten
- eine prospektive Observationsstudie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Maria Rudolfovna Schubert
aus Moskau

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. B. Mayer

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.12.2014

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Klinische Relevanz von Nierenfunktionsstörungen bei herz- chirurgischen Patienten.....	7
1.2. Pathophysiologie von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktions- störungen.....	7
1.2.1. Exogene Einflussfaktoren.....	9
1.2.2. Ischämie, Reperfusion, neurohumorale Aktivierung, oxidativer Stress und Inflammation.....	9
1.2.3. Metabolische Einflussfaktoren.....	11
1.2.4. Pigmentnephropathie.....	12
1.3. Nephroprotektiver Effekt einer Harnalkalisierung unter experimentellen Bedingungen.....	15
1.4. Perioperative Harnalkalisierung als Routineverfahren.....	16
2. Material und Methoden	18
2.1. Studiendesign, Patienten und Ethikvotum.....	18
2.2. Durchführung der Bikarbonattherapie.....	21
2.3. Intraoperatives Vorgehen in Bezug auf Anästhesie- und Intensivmedizintherapie.....	21
2.4. Herzchirurgische Therapie.....	23
2.5. Operationsart.....	24
2.6. Datenerhebung.....	25
2.7. Beschreibung der erhobenen Daten.....	26
2.8. Datenauswertung.....	27
2.8.1. Erfassung der postoperativen Nierenfunktion.....	27
2.8.2. Erfassung der postoperativen Hämodynamik.....	28
2.9. Statistische Analyse.....	29

Inhaltsverzeichnis

3.	Ergebnisse	30
3.1.	Allgemeine Angaben zu den untersuchten Patienten.....	30
3.1.1.	Demographische Daten und präoperative Risikostratifizierung.....	30
3.1.2.	Operative Daten.....	31
3.1.3.	Prä- intra- und postoperative Therapie.....	31
3.2.	Renale Funktion bei herzchirurgischen Eingriffen unter perioperativer Natriumbikarbonatgabe.....	32
3.2.1.	Risikofaktoren für eine Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörung..	32
3.2.2.	Renale Funktionsparameter.....	33
3.3.	Extrarenale Organfunktion und allgemeiner klinischer Verlauf.....	37
3.3.1.	Herzspezifische Labormarker.....	37
3.3.2.	Säure-Basen-Haushalt und Blutzucker.....	39
3.3.3.	Intra- und postoperative Hämodynamik.....	39
3.3.4.	Morbiditäts- und Mortalitätsparameter.....	40
4.	Diskussion	42
4.1.	Kontext der Studie.....	42
4.2.	Zusammenfassende Ergebnisse der vorliegenden prospektiven Observationsstudie.....	42
4.3.	Interpretation der Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus Vergleichen mit der Pilotstudie und anderen Studien zu diesem Thema.....	43
4.4.	Auswirkungen des Therapieregimes auf die Hämodynamik sowie den Stoffwechsel.....	45
4.5.	Stärken und Limitationen	47
5.	Zusammenfassung	49

Inhaltsverzeichnis

6. Literaturverzeichnis	51
7. Anhänge	64
7.1. Graphen zu den hämodynamischen Verlaufsparemeter.....	64
7.2. Tabellen.....	69
Tabelle 1. Demographische Daten und präoperative Risikostratifizierung..	69
Tabelle 2. Operative Daten.....	72
Tabelle 3. Prä-, intra- und postoperative Therapie.....	73
Tabelle 4. Renale und kardiale Funktion sowie Stoffwechsel.....	77
Tabelle 5. Klinischer Verlauf und Komplikationen.....	82
7.3. Genehmigungsschreiben Ethikkommission.....	85
8. Danksagung	86
9. Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ASA	American Society of Anesthesiologists
CI	cardiac index = Herzindex
CO	cardiac output = Herzzeitvolumen
CSA-AKI	cardiac surgery-associated acute kidney injury
eGFR	geschätzte Kreatininclearance oder glomeruläre Filtrationsrate
HDU	high dependency unit (ICU und IMC)
HF	Herzfrequenz
hsTnT	hochsensitives Troponin T
ICU	intensive care unit
IMC	intermediate care unit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MaC-Score	Major adverse Events and Complications Score
MAP	mittlerer arterieller Druck
NT-proBNP (BNP)	N-terminal pro Brain-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PAP	pulmonalarterieller Druck
Sz _v O ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
S _v O ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
ZVD	zentraler Venendruck

1. Einleitung

1.1. Klinische Relevanz von Nierenfunktionsstörungen bei herzchirurgischen Patienten

Nierenfunktionsstörungen zählen zu den häufigsten und prognostisch ungünstigsten Komplikationen bei Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterziehen müssen (27, 73). Je nach Definition und zugrunde liegender Erkrankung entwickeln bis zu 45 % der Patienten postoperativ eine renale Dysfunktion (57, 62, 66, 70, 102), die Rate an dialysepflichtigem Nierenversagen kann, je nach zugrunde liegender Operation und vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung bis zu 30 % betragen (20, 40, 57, 74, 77, 113, 121). Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen (CSA-AKI: cardiac surgery-associated acute kidney injury) (103) stellen allerdings nicht nur eine den Krankenhausverlauf (6, 33, 79, 103) und somit die Krankenhauskosten (33, 44), sondern bei fehlender Erholung der Nierenfunktion auch die Langzeitprognose (113) ungünstig beeinflussende Komplikation dar und sind mit einer deutlichen Steigerung der Mortalität und Morbidität (6, 80, 130) verbunden. Bemerkenswert ist dabei, dass bereits geringfügigste, früh postoperative Steigerungen des absoluten Kreatininwertes mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind (72, 130). In diesem Sinne formulierte schon Mark Stafford-Smith: „No one has yet defined an insignificant amount of renal dysfunction“ (113).

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es noch nicht gelungen eine geeignete therapeutische Intervention zu finden, um Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen zu verhindern (56, 114).

1.2. Pathophysiologie Herzchirurgie-assoziiierter Nierenfunktionsstörungen

Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen stellen pathophysiologisch ein multifaktorielles, komplexes Geschehen dar. Zu den eine Nierendysfunktion begünstigenden Faktoren zählen neben Ischämie- und Reperfusion einhergehend mit oxidativem Stress, neurohumoraler Aktivierung und Inflammation auch

metabolische Faktoren sowie Toxine. Letztere können exogen zugeführt werden oder, wie Häm- und Myoglobin, als endogene Toxine über tubuläre Ablagerungen eine Pigmentnephropathie hervorrufen. Diese Faktoren können prinzipiell zu unterschiedlichen Zeitpunkten z.B. prä-, intra- und postoperativ einwirken, in unterschiedlichem Maße Einfluss auf die Nierenfunktion nehmen und beeinflussen sich gegenseitig (12). Im Endeffekt begünstigen sie eine tubuläre und vaskuläre Zelldysfunktion, die über Nekrose und Apoptose zu einer renalen Funktionsstörung bis hin zu einem akuten Nierenversagen führen kann (siehe Abbildung 1.)

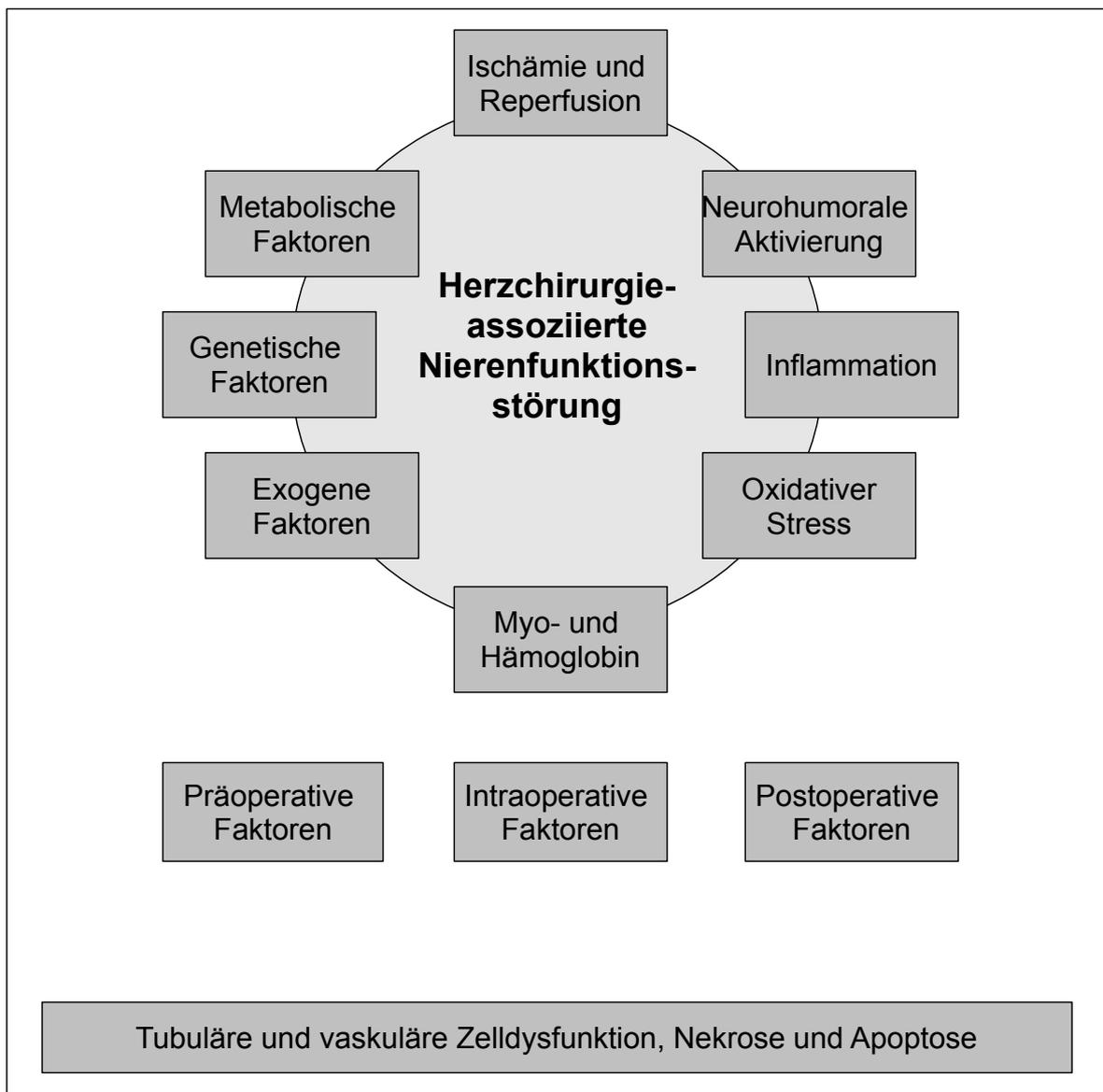


Abbildung 1. Pathogenese von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen (CSA-AKI) nach (12).

1.2.1 Exogene Einflussfaktoren

Zu den exogenen Einflussfaktoren werden hauptsächlich exogene Nephrotoxine wie Röntgenkontrastmittel (99) sowie nichtsteroidale Antiphlogistika und Antibiotika (96) gezählt. Die Nephrotoxizität dieser Substanzen wird durch Prozesse wie direkte tubuläre Toxizität, Entzündung auch im Rahmen allergischer Immunantworten und Veränderungen der renalen Hämodynamik vermittelt (87, 96). Die perioperative Gabe von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptor-Blockern werden hinsichtlich ihrer Bedeutung für perioperative Störungen der Nierenfunktion kontrovers diskutiert (7, 14, 127).

1.2.2. Ischämie, Reperfusion, neurohumorale Aktivierung, oxidativer Stress und Inflammation

Die Schädigung der Niere durch Ischämie, Reperfusion, neurohumorale Aktivierung, oxidativen Stress und Inflammation ist komplex und steht in aller Regel in Zusammenhang mit - häufig prolongierten Phasen niedrigen arteriellen Blutdruckes und reduzierten systemischen Blutflusses - sowie embolischen Faktoren (56), welche im herzchirurgischen Setting nicht selten auftreten. So kann es aufgrund der Grunderkrankung, z.B. im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes bereits vor der Operation zu einer arteriellen Hypotonie kommen. Eine Reduktion des renalen Perfusionsdruckes und/ oder Blutflusses kann auch während der chirurgischen Intervention selbst - insbesondere während der extrakorporalen Zirkulation (insbesondere im nicht-pulsatilen Modus) (56) - aber auch durch anästhesiologische Maßnahmen wie mechanische Beatmung mit positivem Atemwegsdruck (65), allergische Reaktionen auf Medikamentengaben z.B. Protamin (59), oder im Rahmen eines postoperativen Low Cardiac Output Syndroms (22) beobachtet werden.

Als Reaktion auf einen niedrigen systemischen Blutdruck reagiert die Niere bei Unterschreiten der Autoregulationsschwelle mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Entscheidend ist dabei die Höhe der Blutdrucksenkung vom Ausgangswert, sodass bei Hypertonikern schon normotensive Werte zu einer

veränderten Funktion der Niere führen können (2). Die parallele Aktivierung des Sympathikus mit Noradrenalin- und Vasopressinausscheidung und des Renin-Angiotensin-Systems verstärkt die Abnahme des renalen Blutflusses und der Diurese über Vermittlung einer renalen Vasokonstriktion sowie durch eine begleitende Wasser- und Salzretention.

Darüberhinaus hat die Niere eine sehr niedrige Ischämietoleranzgrenze, die bei Abnahme des Sauerstoffangebotes schnell zu einem signifikanten Anstieg von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen führt (101). Diese Unfähigkeit ein niedriges Sauerstoffangebot zu tolerieren, ist zum einen durch den Sauerstoffdiffusionsshunt, der zwischen dem arteriellen und venösen System in der Niere herrscht und zum anderen durch den hohen Sauerstoffverbrauch bei der aktiven tubulären Resorption bedingt (19). Ischämiefördernd sind Obstruktionen der versorgenden Nierengefäße durch Arteriosklerose oder embolische Ereignisse, die im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe z.B. durch Manipulation an der Aorta ascendens im Rahmen von Kanülierungsmaßnahmen oder beim Abklemmen entstehen können (17, 123). Präoperative Anämien (35) und die Hämatokriterniedrigung (39, 117) im Rahmen der Hämodilution während des Einsatzes der Herzlungenmaschine wirken in diesem Zusammenhang begünstigend.

Ischämie und Reperfusion der Niere sind im Hinblick auf den renalen Schaden nicht voneinander zu trennende Mechanismen (12, 104). Die durch eine unzureichende Perfusion induzierte inflammatorische Kaskade führt primär zu ischämischen Schäden; eine Reperfusion geht paradoxerweise ebenfalls mit einer Verstärkung des inflammatorischen Schadens einher, obwohl sie für die Zellrevitalisierung notwendig ist (92).

Die Ischämie ist durch Mangel an vitalen Nährstoffen und Untergang der mitochondrialen Funktion durch Erschöpfung der ATP-Reserven gekennzeichnet (110) und initiiert über Unterversorgung der Epithel- und Endothelzellen die inflammatorische Kaskade mit Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (36).

Die geschädigten Epithelzellen wie auch gewebständige Makrophagen und

Mastzellen (92) schütten zusätzlich zu reaktiven Sauerstoffspezies auch Mediatoren zur Chemotaxis und Aktivierung von Entzündungszellen aus. Eine wichtige Rolle spielen Leukozyten, die angelockt werden, an Zellen adhären (98) und durch Freilassen von weiteren reaktiven Sauerstoffspezies und destruirenden Enzymen dem oxidativen Schaden beisteuern (54).

Reaktive Sauerstoffspezies schädigen die Niere auf verschiedenen Wegen. Zum einen verursachen sie direkt Lipidperoxidationen und folglich Zellzerstörung (95). Zum anderen aktivieren sie eine Ausschüttung von Prostaglandinen, Leukotrienen, Thromboxanen und Plättchenaktivierungsfaktoren. Diese Substanzen bedingen eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate und des Blutflusses durch Vasokonstriktion, unter anderem über eine Inaktivierung von relaxierendem Stickstoffmonoxid (11). Zusätzlich wirken sie als Chemotaxine und Aktivatoren von Entzündungszellen wie von Leukozyten (54, 68).

Im Rahmen großer chirurgischer Operationen wie z.B. herzchirurgischen Eingriffen ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass bereits das operative Trauma eine systemische inflammatorische Antwort mit Ausschüttung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen und endothelständigen Adhäsionsmolekülen induziert (82, 97). Die inflammatorische Antwort kann dabei durch Einschränkungen der Nierenfunktion noch weiter verstärkt werden, da Entzündungsmediatoren wie Zytokine physiologischerweise über die Niere filtriert und ausgeschieden werden (10) und somit bei Störungen der renalen Funktion akkumulieren können.

1.2.3. Metabolische Einflussfaktoren

Wie oben ausführlich dargestellt, ist die typische Reaktion des Organismus auf Phasen der Hypoperfusion neben einer gesteigerten Inflammation auch eine Aktivierung des Sympathikus. Die Freisetzung endogener Katecholamine triggert dabei neben den skizzierten hämodynamischen Effekten auch metabolische Veränderungen wie einen Anstieg des Blutzuckers und des Lactats. Für den

intraoperativen Verlauf während herzchirurgischer Eingriffe konnte dabei ein inverser Zusammenhang zwischen Sauerstoffangebot auf der einen, Blutzucker, Lactat, und postoperativer Komplikationsrate auf der anderen Seite dargestellt werden (100). So ist eine perioperative Hyperglykämie mit einer erhöhten Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen assoziiert, unabhängig davon, ob die Hyperglykämie bei (insulinpflichtigen) Diabetikern (93) oder Nichtdiabetikern (8, 37) auftritt. Weiterhin zeigte sich, dass Hyperglykämien proinflammatorisch wirken (38) und somit den Circulus vitiosus der Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen weiter verstärken können.

1.2.4. Pigmentnephropathie

Myo- und Hämoglobin können als endogene Toxine zu einer Pigmentnephropathie führen (48). Sie sind Bestandteile des Muskels bzw. der Erythrozyten und können während herzchirurgischer Eingriffe aus verschiedenen Gründen in erhöhtem Maße freigesetzt werden:

Eine Myoglobinämie ist in der Regel Folge einer Rhabdomyolyse (69). Im herzchirurgischen Setting kann diese zum einen durch ausgedehnte Verletzungen von Skelettmuskeln, z.B. im Rahmen großer thorakoabdomineller Operationen (13, 86), Kompression von Muskeln bei hohem Körpergewicht (41) sowie Lagerungsschäden (118) auftreten. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit kann dabei begünstigend wirken. Zum anderen wird eine Rhabdomyolyse durch eine gestörte Energieversorgung der Muskeln, wie sie durch Malperfusion und Störungen der Zellintegrität bei Elektrolytstörungen (diabetische Ketoazidose, hyperosmolare Zustände), Infektionen oder Sepsis (63) auftreten kann, hervorgerufen. In allen diesen Studien zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Serummyoglobinkonzentration und der Rate an Nierenfunktionsstörungen. Benedetto et al., 2010 (13) legen nahe, dass zur Skelettmuskelischämie und folglich zur Myoglobinämie weiterhin operationsbedingte Gründe wie Herzlungenmaschinen-assoziierte Hypotension und lange Operationszeiten (5) beitragen.

Ein erhöhter Anfall an freiem Hämoglobin kann im herzchirurgischen Setting durch den Einsatz der Herzlungenmaschine, Absaugen von Blut aus dem operativen Situs unter Luftkontakt und/ oder hohem Sog sowie Perfusion mit erhöhten Kanülendrücken (124) induziert werden. Diese Maßnahmen führen zu einer mechanischen Destruktion der Erythrozyten. Auch hier zeigte sich eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch freies Hämoglobin im Blut in einer klinischen Studie an gesunden Probanden von Savitsky et al., 1987, in der eine Senkung der Keatininclearance um 50% eine Stunde nach Infusion beobachtet werden konnte (106).

Die Pigmentnephropathie ist ein Syndrom, das durch überschüssige Mengen an Myo- und Hämoglobin im Blut und dann im Urin auftritt und sich im Pathomechanismus auf folgende Säulen stützt (1, 26, 58, 119, 129): 1. renale Vasokonstriktion und Ischämie, 2. tubuläre Obstruktion durch Ablagerung in den distalen Tubuli und 3. durch direkte zytotoxische Effekte auf die Epithelzellen der proximalen Tubuli. Hypovolämie und Azidose verstärken die Wirkung der endogenen Nephrotoxine (13).

1. Eine renale Vasokonstriktion mit erniedrigten renalen Blutflussraten sowie ischämische Vorgänge - ausgelöst durch das direkte nephrotoxische Potential Myoglobins - wurden in verschiedenen Untersuchungen beschrieben (58, 125). Bemerkenswert ist dabei die Aggravierung dieser Effekte durch ein saures Milieu (47). Hämoglobin löst diese Vorgänge durch Abfangen von vasodilatierendem Stickstoffmonoxid aus (45), wozu Hämoglobin vor allem in seiner freien Form während einer Hämoglobinämie und -urie imstande ist. Auch Myoglobin scheint die Fähigkeit zu besitzen, Stickstoffmonoxid abzufangen und somit die renale Mikrozirkulation zu beeinträchtigen (126).
2. Tubuläre Obstruktionen und Ablagerungen von Myo- und Hämoglobin entstehen erst durch erhöhten Anfall beider Stoffe im Blut und folglich im Urin. Unter physiologischen Umständen ist dessen Konzentration zu niedrig um Präzipitate zu bilden. Bei einer Myoglobinämie und folglich Myoglobinurie übersteigt die Konzentration die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren und es bilden sich Ablagerungen in den Nierentubuli (21). Weiterhin

wird die eigentlich gute Löslichkeit des Myoglobins durch die Bindung an Uromodulin eingeschränkt (Tamm Horsfall Protein), wodurch die Bildung von Präzipitationen und folglich Obstruktionen begünstigt wird. Auch hier wirkt ein saures Milieu die Vorgänge verstärkend (129). Eine Hämoglobinämie und -urie wird erst erreicht, wenn durch erhöhten Anfall von Hämoglobin die Bindungskapazität von Haptoglobin, worüber es in Leber und Niere verstoffwechselt wird, überschritten ist. In der Niere, begünstigt durch ein saures Milieu, wandelt sich dieses zu Methämoglobin um und führt durch Ablagerungen in den distalen Tubuli zu Obstruktionen und folglich zu Filtrationseinschränkungen (64).

Perioperative hämodynamische Einschränkungen wie renale Vasokonstriktion, Hypovolämie und niedriger Perfusionsdruck begünstigen die durch Myo- und Hämoglobin entstandenen Ablagerungen (49, 61). Diese Verschlüsse bedingen Ischämien, Ödembildung und interstitielle Entzündungen (75, 116). Histologisch korrelieren diese Veränderungen mit akuten tubulären Nekrosen (92, 115). Für Hämoglobin z.B. ist beschrieben, dass durch die Obstruktionen die Konzentration des Hämoglobins im Bereich der proximalen tubulären Zellen ansteigt, da es dort vermehrt über Endozytose in die Zellen aufgenommen wird. Dort eingeschlossen führt Hämoglobin selbst über direkte zytotoxische Effekte ebenfalls zu einer Nekrose der Tubuluszellen (129).

3. Die direkten zytotoxischen Effekte von Myo- und Hämoglobin auf die Tubuluszellen werden prinzipiell durch oxidativen Stress ausgelöst. Auch hier ist ein saures Milieu von essentieller Bedeutung, da es die Toxizität von reaktiven Sauerstoffradikalen erhöht (49). Aus den Hämgruppen von Myo- und Hämoglobin wird freies Eisen losgelöst, das maßgeblich am oxidativen Stress beteiligt ist. Freigesetzt wird es vermutlich durch die während des Reperfusionsschadens der Nierenfunktionsstörung entstandenen freien Sauerstoffradikale (32). Freies Eisen bedingt Lipidperoxidationen und katalysiert die Bildung von Hydroxylradikalen (52, 94), die aus Superoxidanionen-Radikalen und Wasserstoffperoxid entstehen und dessen Reaktion nach Haber und Weiss benannt worden ist. Die Haber-Weiss Reaktion verläuft pH-abhängig, wobei ein saures Milieu die Reaktion fördert (49). Weiterhin können Lipidperoxidationen und somit oxidativer Schaden nicht nur durch freies Eisen, sondern auch direkt durch die

Hämgruppe des Häm- und Myoglobins vermittelt werden (16, 60, 61). Am Beispiel des Myoglobins zeigte sich, dass die Hämgruppe einen Redoxzyklus durchläuft, der durch das Vorliegen von reaktiven Sauerstoffspezies angetrieben und aufrechterhalten wird, sodass eine fortlaufende Kettenreaktion in Gang gesetzt ist, die vasoaktive Stoffe bildet und letztendlich nephrotoxische Auswirkungen hat (61).

1.3. Nephroprotektiver Effekt einer Harnalkalisierung unter experimentellen Bedingungen

Atkins et al., 1986 zeigten in einer experimentellen Untersuchung an Ratten, dass eine Infusion von Natriumbikarbonat protektiv vor einem akuten Nierenversagen wirkt, wobei sich zeigte, dass der ausschlaggebende Effekt von der Erhöhung des pHs im tubulären System der Niere abhängig ist (9).

Von der Abhängigkeit der verschiedenen oben dargestellten Pathomechanismen der Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörung von einem saurem pH, rührt die Analogie, dass eine Harnalkalisierung die Nephropathie eindämmen kann.

Dem Problem der Ischämie und Vasokonstriktion begegnet eine Alkalisierung mittels Bereitstellung von vasodilatierendem Endothelium-ständigem Stickstoffmonoxid, wie sich in einem Rattenmodell in der thorakalen Aorta zeigen ließ. Zurückzuführen ist dieser Effekt auf eine Stimulation der Stickstoffmonoxid-Bildung sowie einer Aktivierung des Transportproteins, das Stickstoffmonoxid im Austausch gegen Calcium nach extrazellulär abgibt (25).

Weiterhin kann durch Harnalkalisierung der Bildung von tubulären Obstruktionen aus Myo- und Hämoglobin entgegengewirkt werden, die vor allem im sauren Milieu präzipitieren. So wird die Löslichkeit des Myoglobins im Harn erhöht und seine Resorption eingeschränkt, sodass seine Ausscheidung erleichtert ist (128). Die Reduktion von Ablagerungen in den Tubuli verringert dann konsequenterweise auch die Wahrscheinlichkeit, dass freies Hämoglobin endozytotisch aufgenommen wird und zytotoxisch auf die Tubuluszellen wirken kann (129).

Die durch Eisenionen vermittelte Bildung von schädlichen Hydroxylradikalen und Lipidperoxidationen wird durch eine Alkalisierung abgeschwächt, da das Eisen von seiner freien in eine unlösliche, präzipitierende Form übergeht und über den Urin ausgeschieden wird (28).

Einen weiteren Schutz vor oxidativem Stress ermöglicht eine Alkalisierung, indem pH-abhängige Haber-Weiss Reaktionen verlangsamt werden und so weniger freie Radikale entstehen (53). Außerdem kann Bikarbonat direkt Radikale wie Hydroxylradikale, Peroxynitrit und von Stickstoffmonoxid abgeleitete reaktive Spezies abfangen (24).

Zusätzlich kann eine Alkalisierung der Änderung des Redoxzustandes der Hämgruppe von Myo- und Hämoglobin in eine hochreaktive ferrylierte Form, die als Radikal wirkt und Lipidperoxidationen induziert, entgegenwirken, da der Übergang in die schädliche, ferrylierte Form pH-abhängig ist. So muss die ferrylierte Form protoniert sein und eine Alkalisierung kann über Hydroxylierung die Bildung des Radikals verhindern (61, 88).

1.4. Perioperative Harnalkalisierung als Routineverfahren

Aus zahlreichen klinischen Untersuchungen, wie z.B. im Kontext einer Rhabdomyolyse (18, 47, 108), aber auch in der Prophylaxe einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (85, 90) ist bekannt, dass eine Harnalkalisierung mittels Natriumbikarbonat auch beim Menschen nephroprotektiv ist. Vor diesem Hintergrund, und aufgrund einer aktuellen Studie von Haase et al., 2009 in der sich auch für den Bereich der Versorgung herzchirurgischer Patienten zeigte, dass die perioperative Gabe von Bikarbonat geeignet ist, die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen zu reduzieren (50), wurde das in der letztgenannten Studie erfolgreich eingesetzte Konzept seit Juli 2009 als routinemäßiges Therapiekonzept bei Patienten, die sich an der Universität zu Lübeck einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, eingeführt. Da von April bis Ende 2009 nahezu alle Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, in eine prospektive Observationsstudie zum Zusammenhang zwischen

präoperativer zerebraler Sauerstoffsättigung und postoperativer Organdysfunktion (55) eingeschlossen wurden, ergab sich die Möglichkeit, den Einfluss dieser Maßnahme auf die Inzidenz postoperativer Nierenfunktionsstörungen in einer großen, heterogenen Gruppe von Patienten im Rahmen einer Kohortenstudie zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign, Patienten und Ethikvotum

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die Auswertung des Einflusses einer perioperativen Gabe von Natriumbikarbonat auf die Nierenfunktion bei herzchirurgischen Patienten anhand von Daten, die im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie zum Zusammenhang zwischen präoperativer zerebraler Sauerstoffsättigung und postoperativer Organdysfunktion erhoben wurden (55).

Nach positivem Votum der Ethikkommission (AZ: 07-146) wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 1. April 2009 bis zum 31. Dezember 2009 einer herzchirurgischen Operation im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Sievers) unterziehen mussten, um ihre Teilnahme an der prospektiven Observationsstudie mit dem Titel: „Die prognostische Relevanz von NTproBNP, zerebraler Sauerstoffsättigung und präoperativer Kreatininclearance bei herzchirurgischen Patienten; Amendement 2: Inzidenz und Ausprägung postoperativer Lungen- und Nierenfunktionsstörungen sowie Inflammation“ gebeten. Die spezifische Analyse zum Einfluss der perioperativen Gabe von Natriumbikarbonat auf die Nierenfunktion wurde nachträglich im Rahmen des Amendments 5 (Der Einfluss der kardialen Funktion, des operativen Vorgehens, der perioperativen Behandlung mit Inotropika und Vasopressoren und der Art des Volumenersatzes auf die postoperative Organfunktion und den klinischen Verlauf nach herzchirurgischen Eingriffen) seitens der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt.

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Patienten wurde deren schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie eingeholt. Bei Patienten, welche primär nicht zu einer bewussten Kommunikation fähig waren, wurde zunächst die Zustimmung der nächsten Angehörigen eingeholt und die Patienten nachträglich um ihr Einverständnis ersucht. Fehlendes Einverständnis, wie auch ein Alter unter 18 Jahren gehörten zu den Ausschlusskriterien.

In die vorliegende Auswertung nicht mit einbezogen wurden Patienten, deren

Zuordnung in die Interventions- oder Kontrollgruppe im Nachhinein nicht eindeutig war, sowie Patienten mit präoperativer Dialysepflicht und chronischem Nierenversagen und Patienten, die nicht an die Herzlungenmaschine angeschlossen wurden. Dadurch konnte bei den verbliebenen Patienten eine Vergleichbarkeit im Risikoprofil erreicht werden.

Insgesamt wurden 796 Patienten initial ersucht, von denen 3 ihre Teilnahme verweigerten und bei 28 Patienten der geplante chirurgische Eingriff nicht stattfand. Somit konnten 770 Patienten für die Observationsstudie rekrutiert werden.

Da herzchirurgische Notfallpatienten oft unmittelbar vor der Operation im Rahmen einer Koronarangiographie oder einer Computertomographie mit Röntgenkontrastmitteln belastet werden, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können wurden in einem weiteren Verfahren alle Patienten ausgeschlossen, die als dringlich oder Notfall klassifiziert waren. So konnte eine bessere Vergleichbarkeit im Hinblick auf die Operationsdauer, Bypass- und Aortenklemmzeit erreicht werden. Letztendlich verblieben 584 zu analysierende, elektive Patienten, von denen 304 der Kontroll- und 280 der Interventionsgruppe zugeordnet werden konnten (siehe Abbildung 2).

Mit Beginn des Monats Juli bis Dezember 2009 wurden alle Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff an der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck unterziehen mussten, perioperativ mit Natriumbikarbonat nach dem unten dargestellten Schema behandelt und stellen die Interventionsgruppe dar. Die von April bis einschließlich Juni 2009 versorgten Patienten sind der Kontrollgruppe zugeordnet worden. Die Behandlung mit Natriumbikarbonat wurde solange beibehalten bis die ersten Resultate dieser Studie im Dezember 2010 vorlagen.

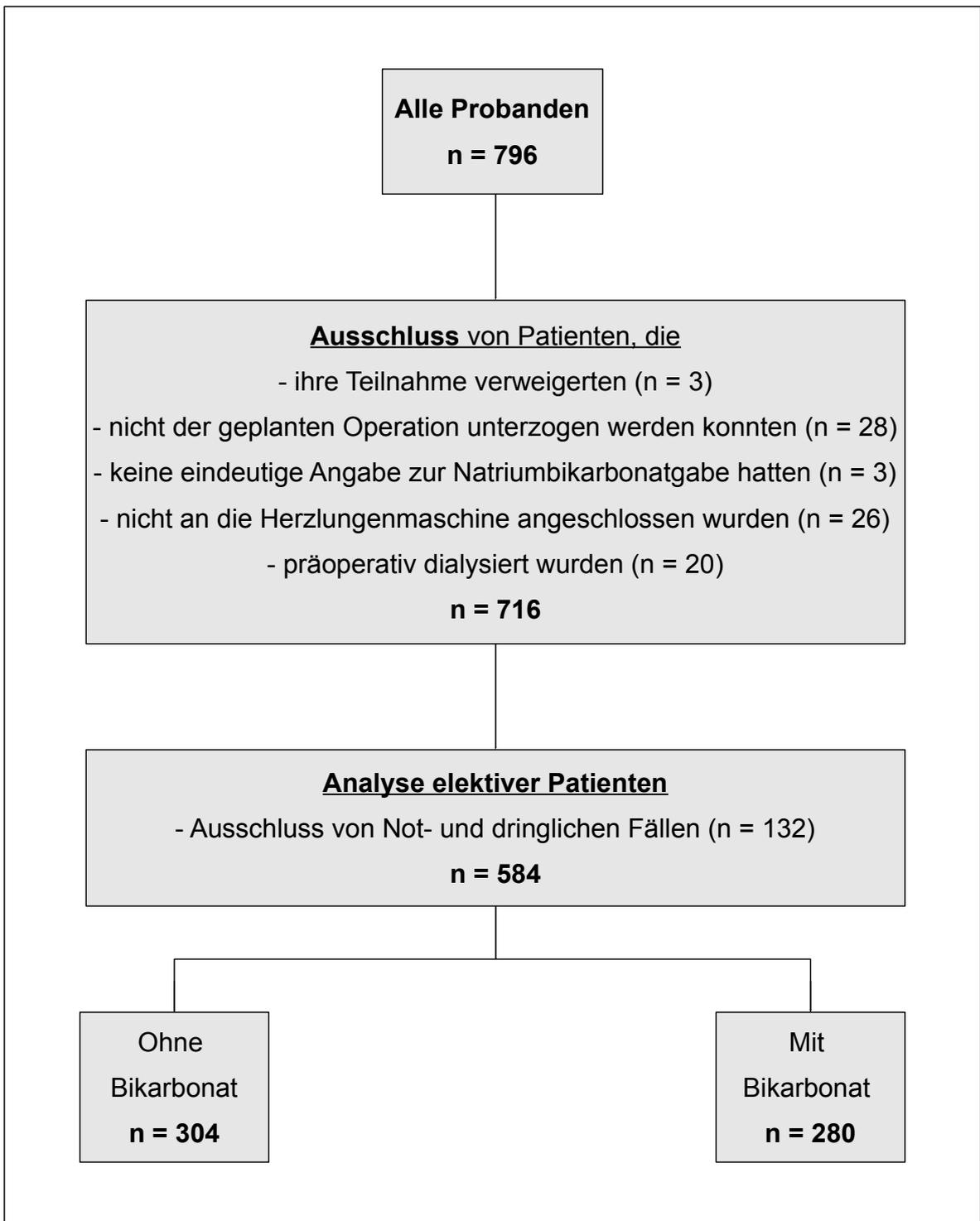


Abbildung 2. Flussdiagramm zur Auswahl der Patienten, die in die vorliegende Studie einbezogen wurden.

2.2. Durchführung der Bikarbonattherapie

Der Ablauf und die Dosis der Natriumbikarbonatinfusion orientierten sich an dem Schema der Studie von Haase et al., 2009 (50). Perioperativ wurden innerhalb von 24 Stunden gewichtsadaptiert insgesamt 4mmol/ kg KG Natriumbikarbonatinfusion appliziert. Direkt nach Anästhesiebeginn wurde innerhalb von 30 Minuten ein Bolus von 0,5 mmol/ kg KG Natriumbikarbonat in einer balancierten, acetathaltigen Elektrolytinfusion (500 ml) gegeben. Daraufhin wurde die Dosis kontinuierlich über 24 Stunden aufrechterhalten, indem 0,15 mmol/ kg/ h Natriumbikarbonat aufgelöst in 500 ml 5 % Dextrose und Wasser infundiert wurden.

2.3. Intraoperatives Vorgehen in Bezug auf Anästhesie- und Intensivmedizintherapie

Alle Patienten wurden bezüglich der Anästhesie-, Chirurgie- und Intensivtherapie entsprechend der Standards der Kliniken für Anästhesiologie und Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Lübeck behandelt. Mit Ausnahme der Einführung der perioperativen Bikarbonattherapie wurden im Beobachtungszeitraum die klinischen Abläufe nicht verändert.

Patienten erhielten präoperativ zur Anxiolyse eine Medikation mit 3,75-7,5 mg Midazolam bevor sie in den Operationssaal gebracht wurden.

Das Basismonitoring setzte sich aus einer invasiven Blutdruckmessung über einen arteriellen Zugang zur kontinuierlichen Bestimmung des arteriellen Blutdruckes, sowie aus einer Pulsoxymetrie zur Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung und einer Überwachung der Herzfunktion mittels eines 2-Kanal-Elektrokardiogramms (Ableitung II und V5) zusammen. Die Anlage eines zentralen Venenkatheters erlaubte, neben der Applikation von Infusionslösungen und Medikamenten eine Bestimmung des zentralen Venendruckes. Bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko wurde zusätzlich ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter zur kontinuierlichen Bestimmung des pulmonalarteriellen Druckes, der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO₂)

sowie zur semikontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens (Cardiac output: CO) (Vigilance II®, Edwards Lifesciences, Unterschleißheim, Deutschland) eingesetzt. Der Herzindex (Cardiac Index) wurde seitens des Monitors berechnet, und setzt sich aus Herzzeitvolumen dividiert durch Körperoberfläche zusammen. Zusätzlich erfolgte bei allen Patienten eine bifrontale prä- und intraoperative Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung mittels eines INVOS® 5100 C Monitors (Somanetics, Troy, USA). Die präoperativen Ausgangswerte bei Atmung von Raumluft und bei Applikation von Sauerstoff wurden intraoperativ zur Steuerung der hämodynamischen Therapie und der Perfusion während der extrakorporalen Zirkulation herangezogen, stellten andererseits aber auch die Basis für die primäre Observationsstudie dar, im Rahmen derer die jetzige Auswertung erfolgte.

Alle Eingriffe wurden in Vollnarkose durchgeführt. Diese wurde mittels Gabe von 0,5 µg/ kg KG Sufentanil und 0,2 - 0,4 mg/ kg KG Etomidat eingeleitet und mit 0,8 - 1,0 minimaler alveolärer Konzentration Sevofluran und 0,2 - 0,4 µg/ kg KG/ min Remifentanil vor und nach der extrakorporalen Zirkulation aufrechterhalten. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde Propofol in einer Dosis von 4 - 5 mg/ kg KG/ h appliziert. Als Muskelrelaxans wurde Rocuronium in einer Dosis von 0,6 mg/ kg KG eingesetzt.

Die Zielstellung der intraoperativen hämodynamischen Therapie war die Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) zwischen 60 und 90 mmHg, einer Herzfrequenz (HF) zwischen 60 und 90 Schlägen pro Minute, eines zentralen Venendruckes (ZVD) zwischen 10 und 15 mmHg und einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung von über 70 %. Bei Patienten, die zusätzlich einen Pulmonalarterienkatheter trugen, wurde die hämodynamische Therapie an das Ziel eines Herzindexes über 2,2 l/ min/ m² und einer gemischtvenösen Sauerstoffsättigung über 65 % adaptiert (4). Der pulmonalarterielle Druck wurde zur Abschätzung insbesondere der Rechtsherzfunktion und des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes herangezogen.

Die Flüssigkeitstherapie orientierte sich ebenfalls an der Leitlinie zur postoperativen hämodynamischen Therapie herzchirurgischer Patienten (4) und wurde mittels balanzierter, acetathaltiger kristalloider Lösung (Sterofundin ISO 1/1; BBraun; Melsungen, Deutschland), balanzierter HydroxyethylstärkeLösung (Volulyte®, Fresenius, Germany) und Gelatinellösung (Gelafundin®, BBraun,

Melungen, Deutschland) durchgeführt.

Zur Detektion von perioperativen Myokardinfarkten wurden folgende Parameter berücksichtigt: ein relevanter Anstieg von myokardialen Nekrosemarkern (Creatinkinase und Creatinkinase MB) in Kombination mit der Entwicklung von myokardinfarkt-typischen elektrokardiographischen Veränderungen bzw. neuen Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie.

Nach der Operation wurden die Patienten auf die Intensivstation verlegt und nach Erreichen der Normothermie so schnell wie möglich vom Beatmungsgerät entwöhnt.

Bei hämodynamischer Stabilität unter lediglich moderatem Bedarf an inotroper bzw. vasopressorischer Therapie sowie suffizienter Spontanatmung ohne die Notwendigkeit einer nicht-invasiven Beatmung erfolgte die Verlegung auf die herzchirurgische Intermediate-Care-Station.

Auf eine periphere Station wurden die Patienten erst verlegt, wenn sie keine Zeichen einer relevanten bzw. akuten Organdysfunktion (wie einer Pneumonie, eines akuten Nierenversagens, einer schweren neurologischen Dysfunktion, etc.) zeigten und unabhängig von vasoaktiven und inotropen Substanzen waren.

Die Notwendigkeit einer postoperativen Nierenersatztherapie war dann gegeben, wenn a) die Kaliumkonzentration im Serum trotz forcierter Diurese bzw. erweiterter Therapie mit Glucose-/ Insulininfusion auf gleich oder höher als 6 mmol/ l anstieg, b) eine Überwässerung mit drohender oder akuter extrarenaler Organdysfunktion vorlag oder wenn sich c) ein stark erniedrigtes Cardiac Output mit persistierender Oligurie trotz oder mit inadäquater Reaktion auf einen Schleifendiuretikabolan (Furosemid 40 mg, Torasemid 20 mg) manifestierte. Die Nierenersatztherapie wurde überwiegend als veno-venöse Hämofiltration in gemischter Prä- und Postdilution mit einem Blutfluss von 150 bis 200 ml/ min, einer Dialysatrate von 15 ml/ kg und einer Ultrafiltrationsrate von 25 bis 45 ml/ kg KG/ h durchgeführt.

2.4. Herzchirurgische Therapie

Mit Ausnahme von 21, im tief hypothermen (16 °C - 18 °C) Kreislaufstillstand

durchgeführten Eingriffen wurden alle in die vorliegende Auswertung eingeschlossenen Patienten unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation in moderater Hypothermie (26 °C – 34 °C nasopharyngeale Temperatur) operiert. Der kardioplegische Arrest des Herzens wurde mittels wiederholter Buckberg-Blutkardioplegie alle 20 Minuten induziert.

Die Perfusion während der extrakorporalen Zirkulation wurde so angepasst, dass der arterielle Blutdruck zwischen 50 und 70 mmHg und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, die am Zufluss zur Herzlungenmaschine gemessen wurde, über 70 % lag. Des weiteren wurde eine zerebrale Sauerstoffsättigung angestrebt, die im Bereich des präoperativen Ausgangswertes lag und 50 % absolut nicht unterschritt. Der Blutfluss, die Sauerstoffkonzentration im Blut sowie der mittlere arterielle Druck wurden entsprechend der Zielwerte angepasst, zusätzlich wurden - falls erforderlich - der Vasokonstriktor Noradrenalin und/ oder der Vasodilatator Nitroglycerin appliziert. Der Hämatokrit wurde zwischen 26 und 29 % gehalten und der Säure-Base-Haushalt anhand der α -stat Blutgas-Prinzipien gesteuert.

2.5. Operationsart

Die Mehrzahl der Patienten (38,1 %) unterzog sich einer koronaren Bypassoperation. Die nächst größere Gruppe der Patienten mit 30,1 % wurde an den Herzklappen operiert (Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalisklappen- sowie ROSS-Operationen) - ggf. ergänzt durch weitere, als „sonstige“ bezeichnete operative Verfahren wie z.B. Mazeablationen bei Vorhofflimmern, Kryoablation, Aortenraffung, Patcherweiterung, Myxomentfernung, Stammzelltransplantation oder Verschluss eines Vorhofseptumdefektes. Die drittgrößte Gruppe mit 20,6 % setzt sich ebenfalls aus einer Kombination von Operationsverfahren zusammen, in diesem Fall aus einer koronaren Bypassoperation und den oben aufgeführten „sonstigen“ Verfahren. Wenn die Konstellation aus einer Operation an den großen Gefäßen wie der Aorta und an den Herzklappen sowie eine Eingriff aus der Kategorie „Sonstiges“ zutraf, fiel der Patient in die viertgrößte Gruppe mit 9,3 %. Kleinere Gruppen wurden gebildet um folgende Eingriffe zusammenzufassen: Operationen der großen Gefäße kombiniert mit aorto-koronarem Venenbypass mit

0,3 %, und eine Gruppe aus allein sonstigen Eingriffen mit 1,7 % (siehe Abbildung 3).

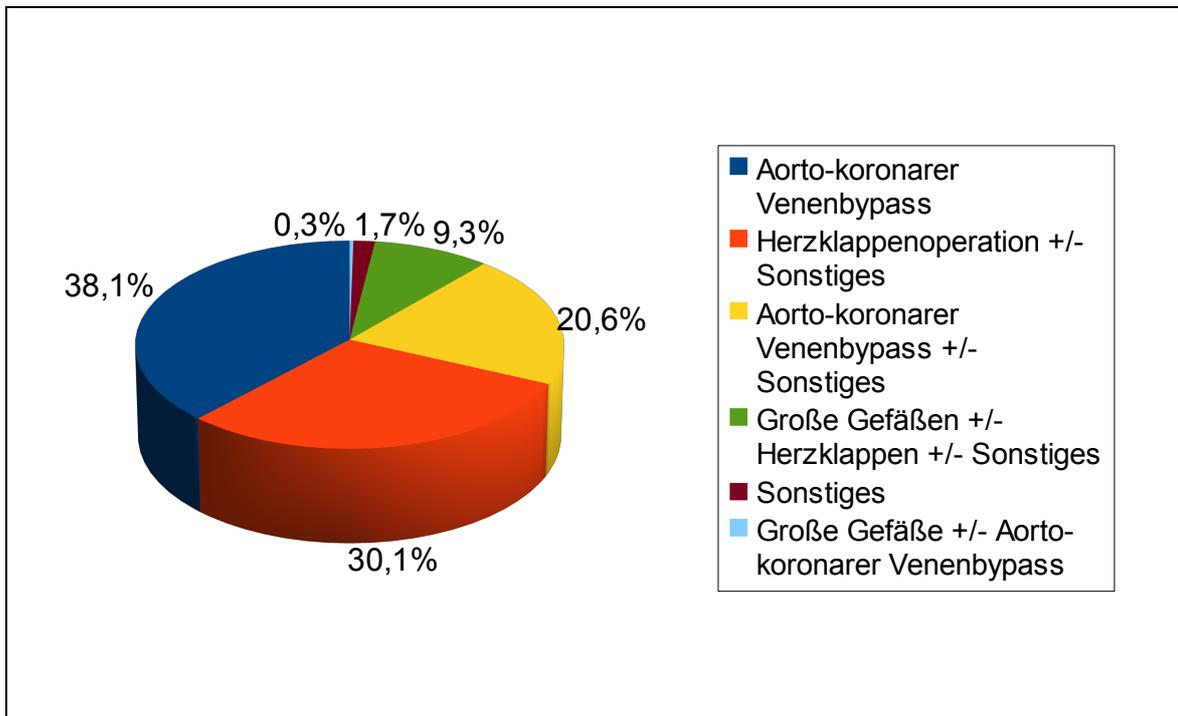


Abbildung 3. Häufigkeitsverteilung der Operationsverfahren in der Gesamtkohorte.

2.6. Datenerhebung

Die anamnestischen, chirurgischen, intensivmedizinischen Daten sowie der postoperative Verlauf inklusive Kreatininverlauf, postoperative Dialysepflicht, 30-Tagesmortalität wurden prospektiv in der Datenbank der herzchirurgischen Qualitätssicherung (Datensatz Herzchirurgie der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH) erfasst. Spezifische anästhesiologische und intensivmedizinische Behandlungsinformationen (wie die Gabe und Art von Volumen und kreislaufaktiven Medikamenten, Blutprodukten, die Hämodynamik sowie Intensität und Dauer einer postoperativen Nierenersatztherapie etc.) wurden anhand der Durchsicht von Anästhesie- und Intensivmedizinprotokollen in den Krankenakten erfasst. Dabei wurde zusätzlich verifiziert, ob der jeweilige Patient mit Natriumbikarbonat behandelt worden war oder nicht. Zusammengestellt wurden alle diese Daten in einer Übersicht mittels des Tabellenprogramms Excel

(Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Da die Untersuchung des Effekts von Natriumbikarbonat auf die Nierenfunktion als nachträgliche Analyse einer großen Observationsstudie stattfand, die auch andere Parameter analysierte, wurden zusätzlich zu der Dokumentation von Kreislauf- und Blutwerten direkt vor der Operation auch Plasmaproben zur Bestimmung von N-terminal pro Brain-Typ natriuretischem Peptid (NTproBNP) und hochsensitivem Troponin-T (hsTNT) abgenommen.

2.7. Beschreibung der erhobenen Daten

Präoperativ wurden demographische Daten, Vorerkrankungen, hämodynamische Parameter als auch Risikofaktoren erfasst. Zur Risikostratifizierung wurden Angaben zur Einteilung entsprechend der New York Heart Association (NYHA), zur linksventrikulären Ejektionsfraktion, zum additiven EUROscore und zur Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) verwendet. Weiterhin wurden zur Darstellung des Gesundheitszustandes der Patienten Aufnahmebefunde wie vorherige Operationen, aber auch herzbezogene Informationen wie zum Beispiel Schrittmacherimplantation oder Troponinelevation zusammengestellt.

Die intraoperativ erhobenen Daten bezogen sich vorrangig auf die Arzneimitteltherapie, Art und Dauer der Operation sowie operationsbezogene Maßnahmen, intraoperative Komplikationen, aber auch auf die Dokumentation der Vital- und hämodynamischen Parameter und des Flüssigkeitshaushaltes.

Postoperativ stand die Erfassung des Patientenstatus im Vordergrund, dazu zählten intensivmedizinbezogene Daten, Verweildauer, Vital- und hämodynamische Parameter und postoperative Komplikationen.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Kreatininwerte und deren Anstieg gelegt. Anhand der Kreatininwerte konnten weitere Nierenfunktionsparameter wie zum Beispiel die glomeruläre Filtrationsrate und der Acute Kidney Injury Index berechnet werden. Weiterhin wurden Angaben Morbidität festgehalten, die an der Universität zu Lübeck über den „Major adverse Events and Complications Score“ (MaC-Score) ausgedrückt werden. Damit wurden folgende postoperative

Komplikationen erfasst: Reintubation, postoperativer Einsatz eines Nierenersatzverfahrens, Low Cardiac Output Syndrom und zerebraler Insult. Jedes Ereignis wird mit einem Punktwert von 1 versehen, sodass der MaC-Score 0-4 Punkte betragen kann. Die postoperative Morbidität wurde als kombinierter Endpunkt aus einem MaC-Score ≥ 2 sowie einer HDU-Zeit ≥ 10 Tagen definiert. Die Mortalität wurde als Information im Sinne von „lebt“ oder „verstorben“ am 30. postoperativen Tag erfasst.

2.8. Datenauswertung

2.8.1. Erfassung der postoperativen Nierenfunktion

Zur Beschreibung der renalen (Dys)-Funktion wurden mehrere Parameter herangezogen.

Zum einen wurden die Werte für das Serumkreatinin sowie der glomerulären Filtrationsrate zu 5 verschiedenen Zeitpunkten festgehalten, die folgenderweise definiert waren: präoperativ bei Aufnahme, am 1. und am 3. postoperativen Tag, der absolute Maximalwert und der Wert bei Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus. Das Serumkreatinin wurde im Labor nach der Jaffé-Methode gemessen und die glomeruläre Filtrationsrate dann anhand der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) - Formel aus den vorhandenen Kreatininwerten berechnet (76).

Korrigierte MDRD-Formel (Levey et al., 1999):

$$\text{eGFR (ml/ min/ 1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Kreatinin i.S./ 0,95})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe})$$

Der Schweregrad der postoperativen Nierendysfunktion wurde anhand der Kriterien für ein akutes Nierenversagen des Acute Kidney Injury Networks (AKIN) bestimmt (84) (siehe Abbildung 4).

AKIN-Stadium	Serumkreatinin-Kriterien	Diurese-Kriterien
1	Anstieg des Serumkreatinins auf 150-200 % oder Anstieg > 0,3 mg/ dl (26,4 µmol/ l)	Diurese < 0,5 ml/ kg/ h über 6 h
2	Anstieg des Serumkreatinins auf 200-300 %	Diurese < 0,5 ml/ kg/ h über 12 h
3	Erhöhung des Serumkreatinins auf mehr als 300 % oder Serumkreatinin > 4 mg/ dl (354 µmol/ l) einhergehend mit einem akuten Anstieg > 0,5 mg/ dl (44 µmol/ l) oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	Diurese < 0,3 ml/ kg/ h über 24 h oder Anurie über 12 h

Abbildung 4. Definition einer akuten Nierenfunktionsstörung des Acute Kidney Injury Network (AKIN).

Zum anderen wurde zur besseren Vergleichbarkeit mit einer parallel laufenden prospektiven Studie (51) zu diesem Thema die Zahl der Patienten erfasst, die einen postoperativen Serumkreatininanstieg über 25 %, über 50 % und über 100 % zeigten. Dabei wurde der Anstieg von einem präoperativen Basiswert zu einem postoperativen Maximalwert bis zum 20. Tag nach der Operation betrachtet.

2.8.2. Erfassung der postoperativen Hämodynamik

Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP), des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes (PAP), des zentralvenösen Druckes (ZVD), des Herzzeitvolumens (HZV), des Herzindexes (CI), der zentralvenösen (zvSO₂) und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) wurden zu folgenden Zeitpunkten erfasst: nach Einleitung der Narkose, vor Beginn und nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation, nach Verlegung auf die Intensivstation, und stündlich bis zur 8. Stunde auf der Intensivstation. Als letzter Erfassungszeitpunkt diente die letzte Aufzeichnung vor Verlegung von der Intensivstation (siehe Abbildung 14-20).

2.9. Statistische Analyse

Wenn nicht anders angegeben, wurden Daten für die kontinuierlichen Variablen als Median und 95 % Konfidenzintervall des Medians oder als Mittelwert und 95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts dargestellt, nominale Variablen wurden als absolute Werte angegeben. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Für kontinuierliche Daten wurde nach Überprüfung auf Standardnormalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test im Falle einer Normalverteilung der T-Test für unverbundene Stichproben angewendet. Falls die Werte nicht normalverteilt waren, erfolgte die Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test. Kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe von MedCalc 12.1.4. für Windows (MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgien).

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Angaben zu den untersuchten Patienten

3.1.1. Demographische Daten und präoperative Risikostratifizierung

Das Patientenkollektiv setzte sich überwiegend aus Männern zusammen (65,2 %). Das mediane Alter betrug 68,5 Jahre [67-69 Jahre], die mittlere Größe 171,4 cm (170,6-172,1 cm), das mittlere Gewicht 81,3 kg (79,9-82,6 kg) und folglich lag der mediane BMI bei 27,2 kg/ m² [26,8 - 27,7 kg/ m²]. In Bezug auf die demographischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe (siehe Anhang Tabelle 1).

Das Risikoprofil des Patientenkollektivs stellt sich wie folgt dar: der mediane American Society of Anesthesiology (ASA) Wert betrug 3 [3-3] und der mediane Punktwert des additiven Euroscores lag bei 5 [5-5]. Nach der Klassifikation der New York Heart Association ergab sich eine Einteilung von 236 Patienten (40,4 %) in Grad III und IV sowie von 348 (59,6 %) in Grad I und II. Zur Darstellung der Pumpfunktion des Herzens wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) herangezogen und in 3 Gruppen eingeteilt. Eine gute LVEF mit > 50 % hatte der Großteil der Patienten, nämlich 408 (70,5 %), eine LVEF zwischen 30 und 50 % hatten 139 (24 %) und eine schlechte LVEF < 30 % hatten 32 (5,5 %) Patienten.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren für alle Patienten sind prozentual in Abbildung 5 dargestellt.

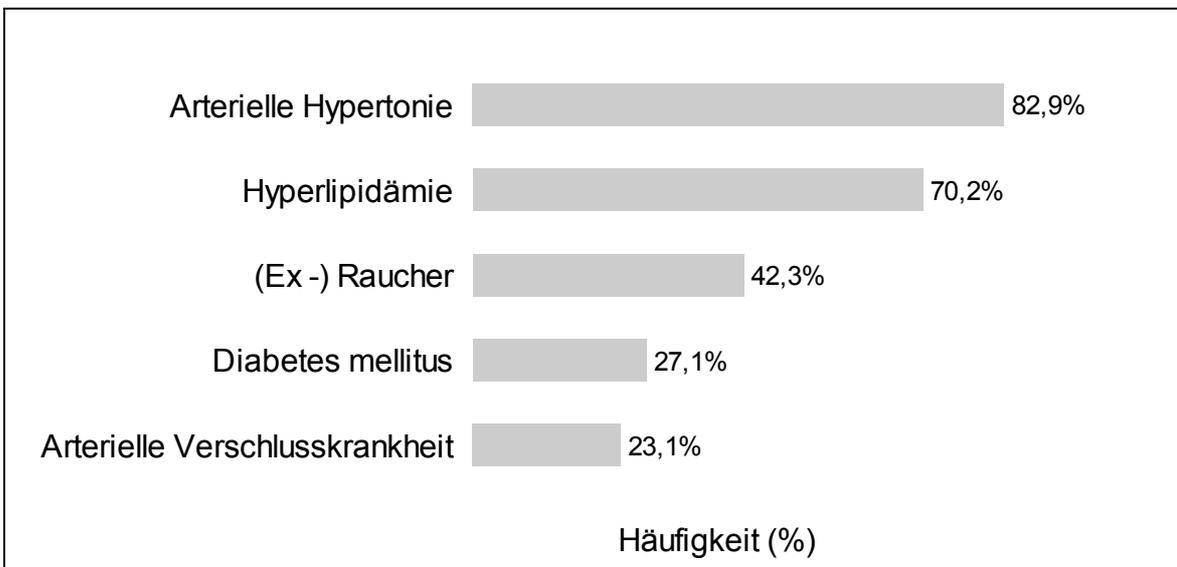


Abbildung 5. Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Gesamtkohorte.

Die Vor- und Nebenerkrankungen der Patienten sind in der Tabelle 1 im Anhang dargestellt. Mit Ausnahme einer höheren Rate an vorangegangenen Myokardinfarkten in der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe.

3.1.2. Operative Daten

Die Operationsdauer betrug im Median 255 Minuten (247-261 Minuten), wobei die Aortenklammzeit 90 Minuten (84-93 Minuten) und die Bypasszeit 116 Minuten (110-119 Minuten) betrug. Bei 13 Patienten (4,3 %) der Kontroll- und 8 (2,9 %) der Interventionsgruppe wurde ein hypothermer Kreislaufstillstand induziert. 10 (1,8 %) der Patienten entwickelten intraoperative Komplikationen; überwiegend ein Low Cardiac Output Syndrom (siehe Anhang Tabelle 5). Der Median der niedrigsten intraoperativen Körpertemperatur lag in beiden Gruppen bei 32 °C.

3.1.3. Prä- intra- und postoperative Therapie

Die präoperative Medikation ist im Anhang in Tabelle 3 dargestellt und zeigte - mit

Ausnahme einer häufigeren unmittelbar präoperativen Behandlung mit Heparin i.v. keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Intraoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der medikamentösen Therapie und Flüssigkeitssubstitution sowie in der Notwendigkeit des Einsatzes mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme. Postoperativ benötigte die Bikarbonatgruppe signifikant mehr kristalline und kolloidale Infusionslösungen und wies einen höheren Bedarf an Noradrenalin auf. Der Bedarf an Inotropika und anderen Vasopressoren im perioperativen Verlauf war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Notwendigkeit von Transfusionen wie Erythrozyten-, Fresh Frozen Plasma- oder Thrombozytenkonzentraten sowie Cellsaver unterschied sich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nicht (siehe Anhang Tabelle 3)

3.2. Renale Funktion bei herzchirurgischen Eingriffen unter perioperativer Natriumbikarbonatgabe

3.2.1. Risikofaktoren für eine Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörung

Im Vergleich der Bikarbonat- und Kontrollgruppe bezüglich der gültigen Risikofaktoren für eine postoperative renale Dysfunktion wie dem additiven EuroSCORE (n = 584; p = 0,300) (siehe Abbildung 6), der Serumkonzentrationen an NT-proBNP (n = 389; p = 0,234), dem hochsensitiven Troponin-T (n = 389; p = 0,850), dem Kreatinin (n = 584; p = 0,787) und der glomerulären Filtrationsrate (n = 584; p = 0,434) wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

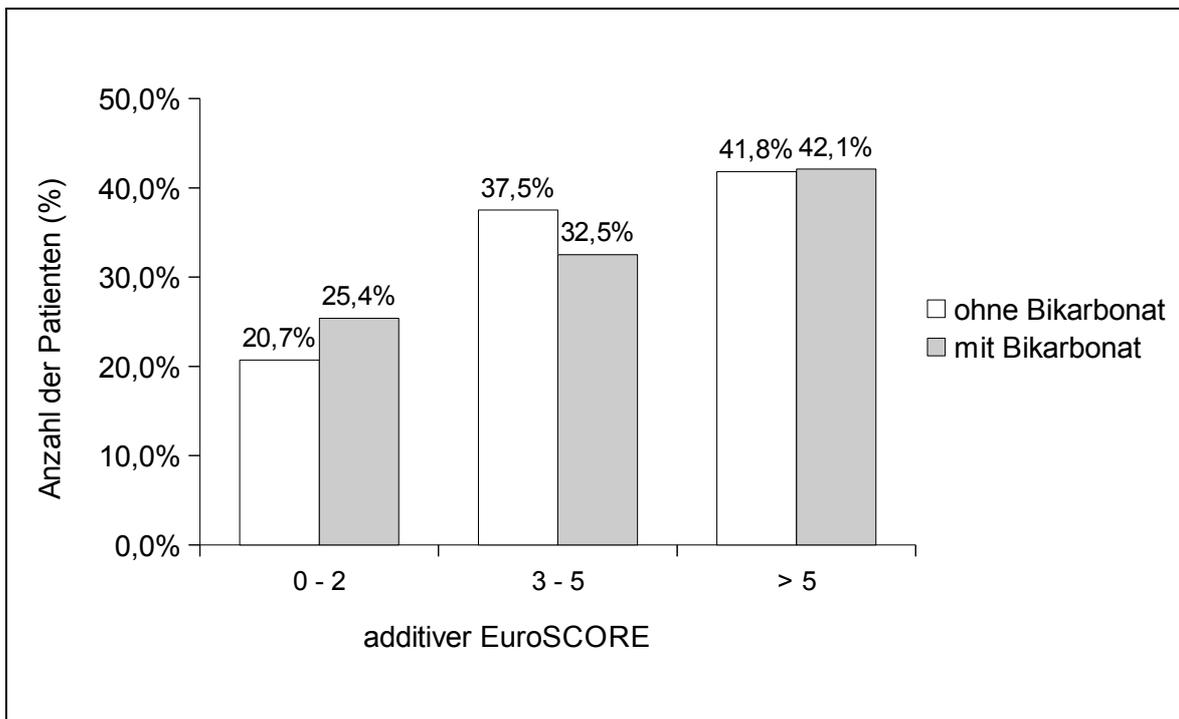


Abbildung 6. Häufigkeitsverteilung der Patienten mit (graue Balken) und ohne (weiße Balken) perioperative Bikarbonatgabe in Abhängigkeit vom EuroSCORE.

Risikoparameter wie das N-terminal pro-Brain natriuretische Peptid und das hochsensitive Troponin-T sind graphisch im Verlauf von präoperativ zu postoperativ weiter unten im Absatz 3.3.1. Herzspezifische Labormarker dargestellt (siehe Abbildung 11 und 12).

3.2.2. Renale Funktionsparameter

Bei der Gabe einer perioperativen 24-stündigen Natriumbikarbonatinfusion zeigte sich zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Nierenfunktion. Als Parameter für die Charakterisierung der renalen Funktion wurden die Häufigkeit des relativen Kreatininanstieges über 25 %, über 50 % und über 100 % gegenüber des Ausgangswertes (n = 584; p = 0,217), der Zeitverlauf der glomerulären Filtrationsrate in ml/ min sowie die Stadien des Acute Kidney Injury Index (n = 584; p = 0,753) herangezogen (siehe Abbildung 7 - 9 sowie Tabelle 4 im Anhang).

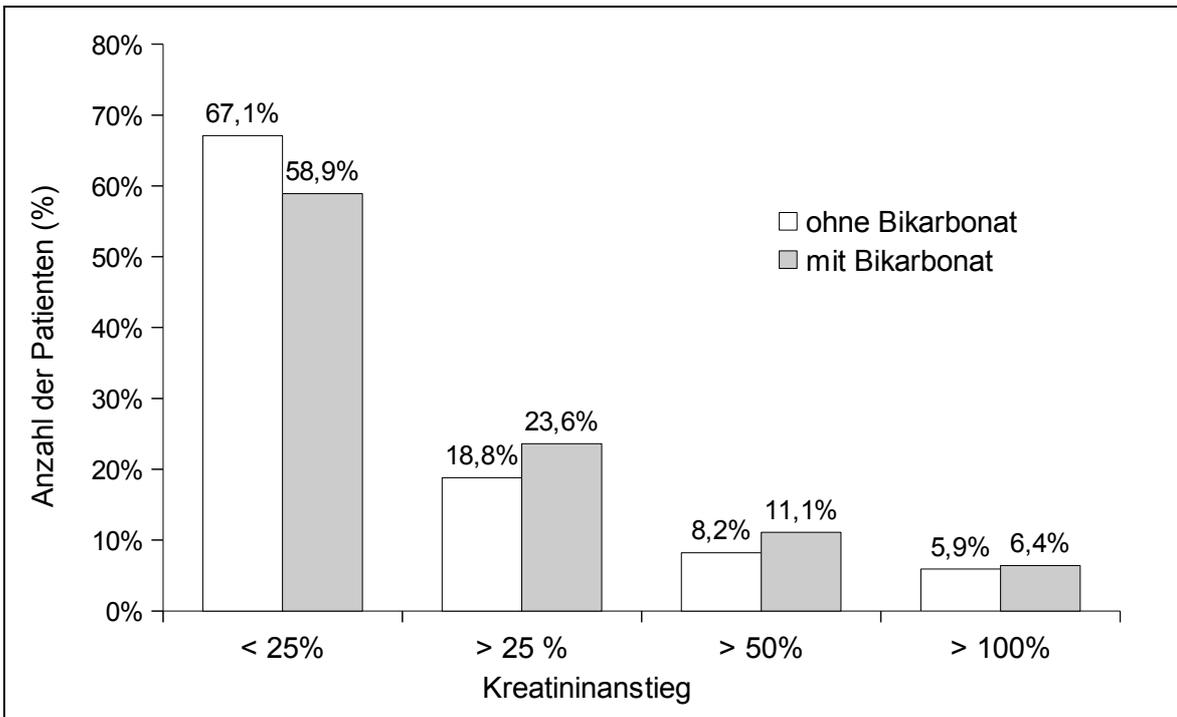


Abbildung 7. Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf den postoperativen Kreatininanstieg mit (graue Balken) und ohne (weiße Balken) perioperative Bikarbonatgabe in Abhängigkeit von der Höhe des Kreatininanstieges (Anstieg um < 25 %, > 25 %, > 50 % und > 100 % vom präoperativen Serumkreatininwert). Änderungen der Serumkreatininwerte und davon abgeleitete Variablen wurden nach Ausschluss der Patienten berechnet, die mit einem Nierenersatzverfahren behandelt worden sind.

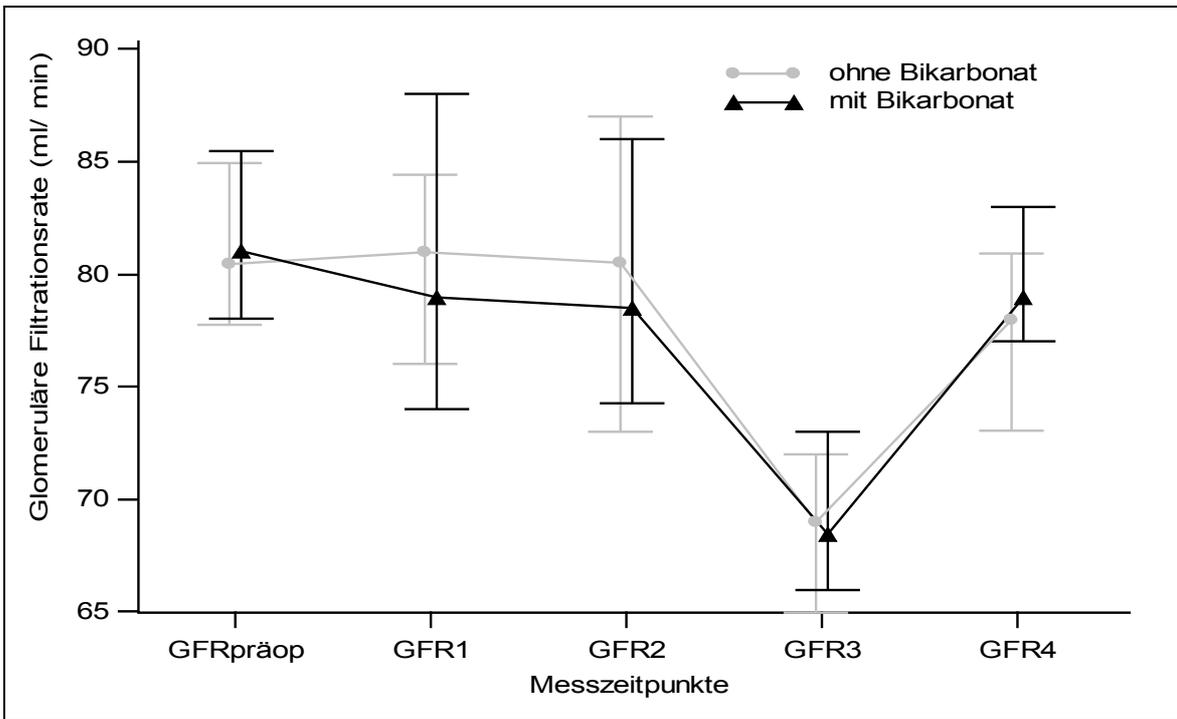


Abbildung 8. Verlauf der glomerulären Filtrationsrate im Beobachtungszeitraum von präoperativ bis zur Entlassung mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) perioperativer Bikarbonatgabe. Änderungen der Serumkreatininwerte und davon abgeleitete Variablen wurden nach Ausschluss der Patienten berechnet, die mit einem Nierenersatzverfahren behandelt worden sind. Die glomeruläre Filtrationsrate ist ein Schätzwert, berechnet nach der Modifications of diet in renal disease-Formel (76). (GFR = glomeruläre Filtrationsrate; Messzeitpunkte: präop = Wert präoperativ, 1 = Wert am 1. postoperativen Tag, 2 = Wert am 3. postoperativen Tag, 3 = Maximalwert postoperativ, 4 = Wert bei Entlassung)

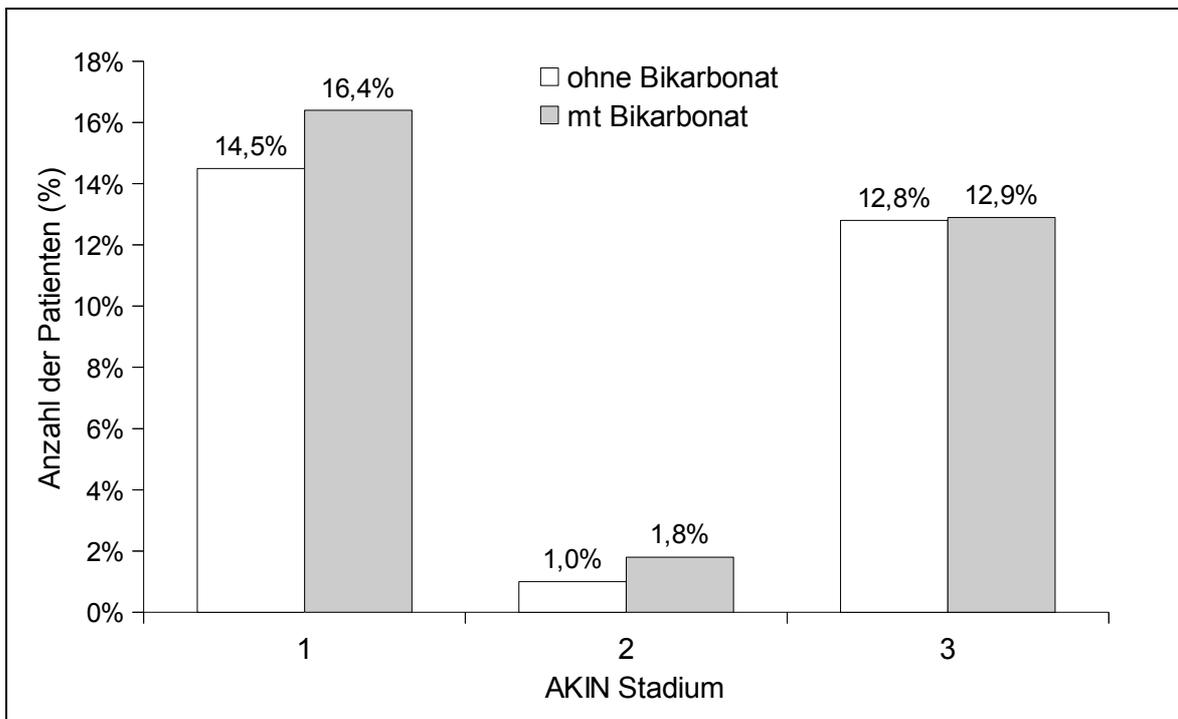


Abbildung 9. Häufigkeitsverteilung der Patienten in Abhängigkeit von Acute Kidney Injury Network (AKIN)-Stadien mit (graue Balken) und ohne (weiße Balken) perioperative Bikarbonatgabe. Die AKI-Stadieneinteilung erfolgte nach den Empfehlungen des Acute Kidney Injury Networks (AKIN) (84), die die Änderungen der Serumkreatininwerte, die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und den Zeitverlauf der Diurese (innerhalb 48 Stunden nach der Operation) miteinbeziehen.

Intraoperative Diuresen und Flüssigkeitsbilanzen sowie die Häufigkeit einer intraoperativen renalen Ersatztherapie unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht (siehe Anhang Tabelle 4).

Die Urinausscheidung in den ersten 24 Stunden postoperativ war in der Bikarbonatgruppe höher, ohne dass es in der Diuretikagabe signifikante Unterschiede gab. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine positive kolloidale Flüssigkeitsbilanz. Die kristalline Flüssigkeitsbilanz war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (siehe Anhang Tabelle 4).

Auch postoperativ zeigte sich in der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens zwischen der Bikarbonat- und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied.

Die mediane Zeit, die bis zum Beginn des Nierenersatzverfahrens nach Aufnahme auf der Intermediate Care Station verging, betrug 29 Stunden (25,6 bis 45,4 Stunden) in der Kontroll- und 35,5 Stunden (24,5 bis 49,1 Stunden) in der Bikarbonatgruppe - ohne signifikanten Unterschied. Die Ursachen für den Einsatz eines renalen Ersatzverfahrens war bei 1 Patienten (0,2 %) eine Hyperkaliämie, bei 16 (2,7 %) eine Oligurie unter 0,5 ml/ kg/ h über 6 Stunden, bei 15 (2,6 %) ein zu hoher Katecholaminbedarf bei abnehmender Diurese und bei 12 Patienten (2,1 %) waren es andere Gründe (siehe Anhang Tabelle 4).

3.3. Extrarenale Organfunktion und allgemeiner klinischer Verlauf

3.3.1. Herzspezifische Labormarker

Sowohl die Ausgangswerte als auch die maximal postoperativen Werte für die Creatinkinase und Creatinkinase vom Myokardtyp zeigten zwischen der Bikarbonat- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

Das hochsensitive Troponin-T sowie das N-terminal pro-Brain natriuretische Peptid zeigten keine signifikant unterschiedlichen Verläufe im Vergleich von Patienten mit und ohne perioperative Natriumbikarbonatgabe.

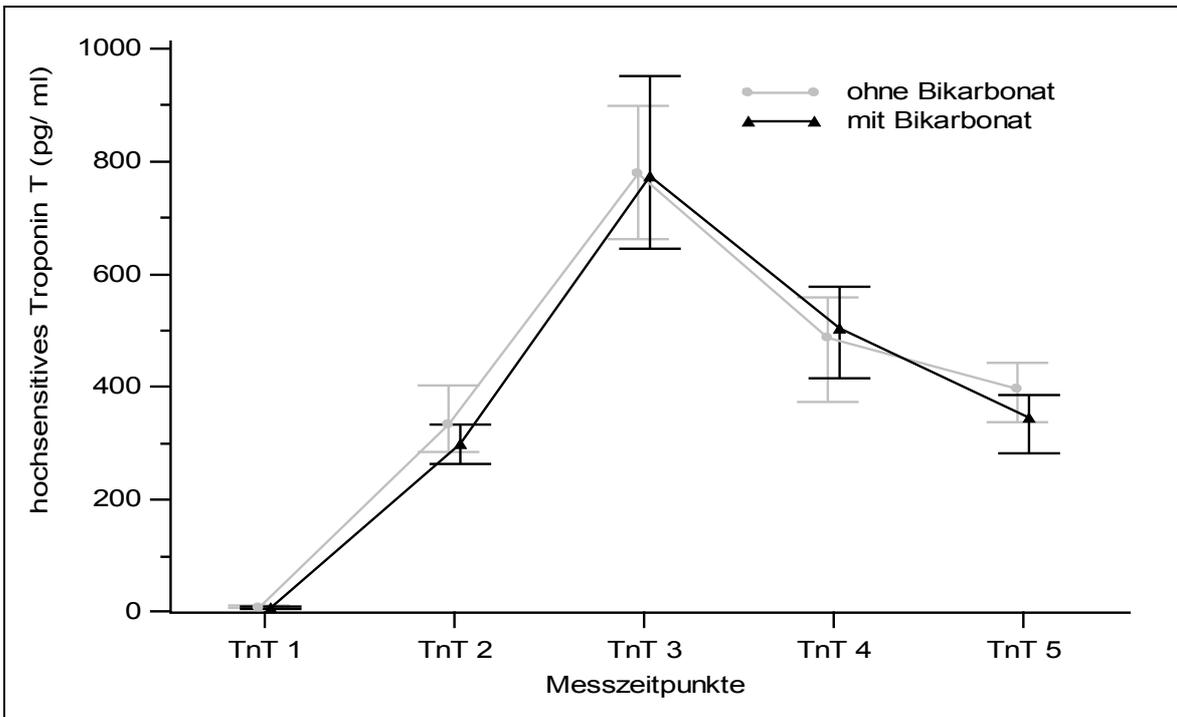


Abbildung 10. Verlauf des hochsensitiven Troponin-T im perioperativen Beobachtungszeitraum mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) perioperative Bikarbonatgabe. (TnT = hochsensitives Troponin-T; Messzeitpunkte: 1 = Wert zu Beginn der Operation, 2 = Wert am Ende der Operation, 3 = Wert am 1. postoperativen Morgen, 4 = Wert am 2. postoperativen Morgen, 5 = Wert am 3. postoperativen Morgen)

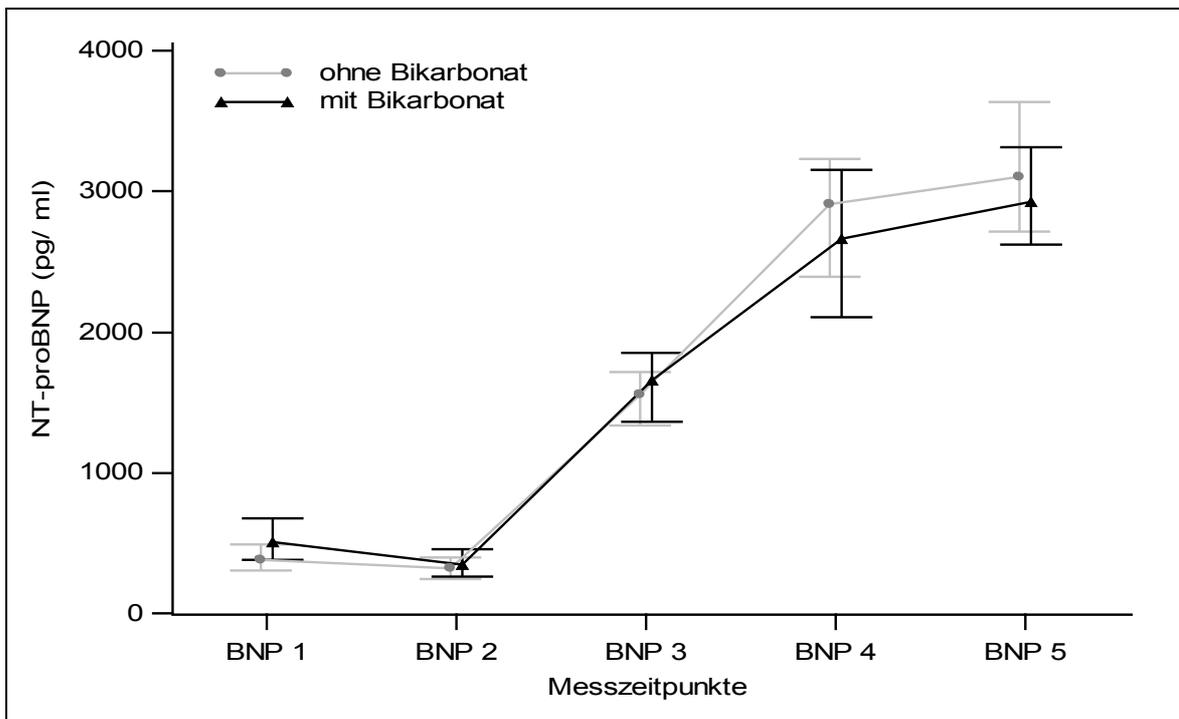


Abbildung 11. Verlauf des N-terminal pro Brain-Typ natriuretischen Peptids im perioperativen Beobachtungszeitraum mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) perioperative Bikarbonatgabe. (NT-proBNP = N-terminal pro Brain-Typ natriuretisches Peptid; Messzeitpunkte: 1 = Wert zu Beginn der Operation, 2 = Wert am Ende der Operation, 3 = Wert am 1. postoperativen Morgen, 4 = Wert am 2. postoperativen Morgen, 5 = Wert am 3. postoperativen Morgen)

3.3.2. Säure-Basen-Haushalt und Blutzucker

Die Blutgasanalysen zeigten, dass die Interventionsgruppe mit signifikant niedrigeren pH- und nicht-signifikant niedrigeren Bikarbonatwerten vor der Gabe von Natriumbikarbonat im Operationssaal startete. Zum Ende der Operation nahmen diese Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr zu und waren sowohl für den maximalen pH-Wert als auch für den Bikarbonatwert zu Operationsende signifikant höher. Auch der Base Excess war zum Ende der Operation, aber auch schon vor Beginn des Einsatzes der Herzlungenmaschine signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Intra- und Postoperativ zeigten sich in der Interventionsgruppe signifikant höhere Blutzucker-, Lactat und maximale pH-Werte (siehe Anhang Tabelle 4).

3.3.3. Intra- und postoperative Hämodynamik

Die Verläufe folgender hämodynamischer Parameter sind im Anhang graphisch dargestellt: der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der pulmonalarterielle Blutdruck (PAP), der zentralvenöse Druck (ZVD), das Herzzeitvolumen (HZV), der Herzindex (CI), die zentralvenöse (S_zvO₂) und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (S_vO₂) (siehe Anhang 7.1. Graphen der Abbildungen 14-20).

Mit Ausnahme eines niedrigeren mittleren arteriellen Mitteldruckes nach Narkoseeinleitung und eines niedrigeren pulmonalarteriellen Mitteldruckes in der Interventionsgruppe zeigten sich keine Unterschiede im perioperativen Verlauf der erhobenen hämodynamischen Parameter.

3.3.4. Morbiditäts- und Mortalitätsparameter

Der postoperative Verlauf unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen: trotz vergleichbarer postoperativer Beatmungszeit waren die Behandlungszeiten im High-Dependency Bereich, also kumulativ auf der Intensivstation und in der Intermediate Care Station in der Interventionsgruppe signifikant verlängert. Dies zeigte sich auch für die Krankenhausverweildauer (siehe Anhang Tabelle 5).

Im Hinblick auf die postoperative Mortalität sowie Morbidität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (siehe Abbildung 12. MaC-Score).

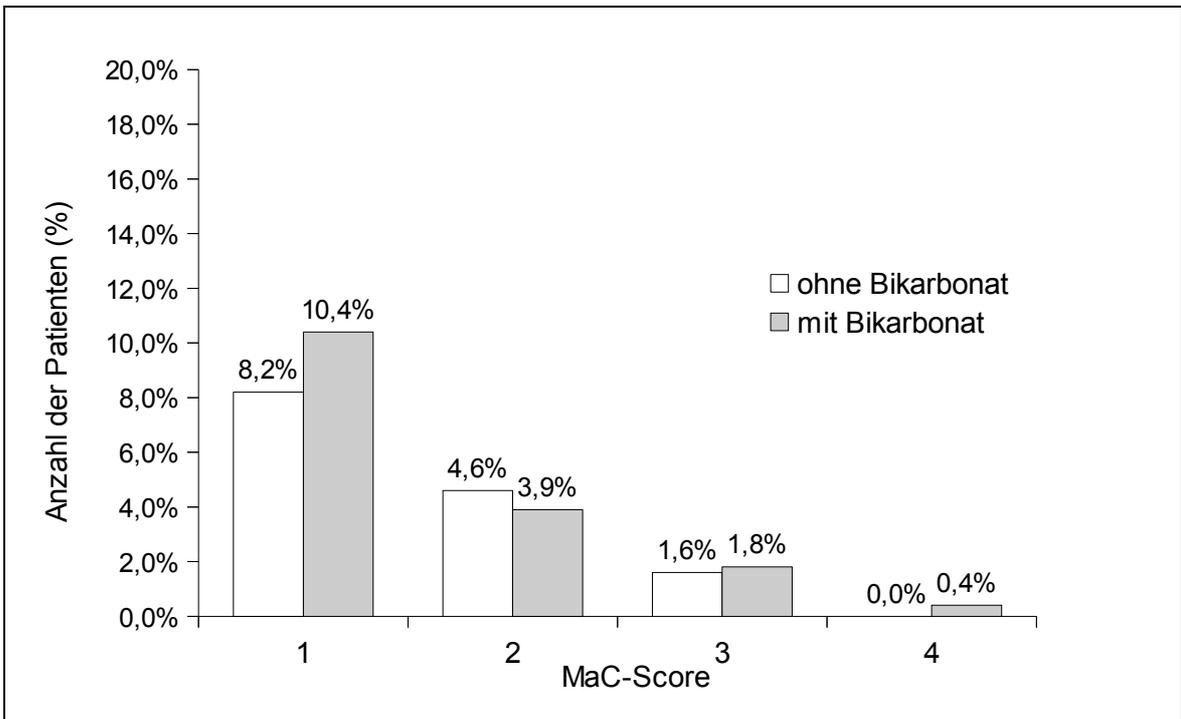


Abbildung 12. Häufigkeitsverteilung der Patienten mit (graue Balken) und ohne (weiße Balken) perioperativer Bikarbonatgabe in Abhängigkeit vom Major adverse Complications Score. (Maximal können 4 Punkte erreicht werden, wobei 1 Punkt für jeden der folgenden Komplikationen vergeben wird: Low Cardiac Output Syndrom, Schlaganfall, neue Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, Reintubation.)

4. Diskussion

4.1. Kontext der Studie

Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen sind ein häufiges Problem (27, 73) und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (6, 80, 130). Ein effektives Therapiekonzept zur Prophylaxe dieser Komplikation steht bislang aus. Die vorliegende Kohortenstudie dient der Evaluation, ob eine perioperative Bikarbonattherapie geeignet ist, die Inzidenz von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen zu reduzieren.

4.2. Zusammenfassende Ergebnisse der vorliegenden prospektiven Observationsstudie

Entgegen den vielversprechenden Ergebnissen einer Pilotstudie (50) und in klarem Widerspruch zu pathophysiologischen Erwägungen, die es nahelegen, dass die Folgen einer - bei herzchirurgischen Eingriffen häufig zu beobachtenden - Häm- und Myoglobinurie durch eine Harnalkalisierungstherapie abgemildert werden können, zeigte sich in dem von uns untersuchten, heterogenen Patientenkollektiv und unter der Alltagssituation eines Universitätskrankenhauses keine signifikante Reduktion der Inzidenz von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen durch eine perioperative Verabreichung von Natriumbikarbonat. Diese Befunde werden durch zwischenzeitlich publizierte Ergebnisse randomisiert, prospektiver Studien zu diesem Thema bestätigt (83).

Ganz im Gegenteil zu den erwarteten positiven Effekten zeigten sich in der Gruppe der perioperativ mit Natriumbikarbonat behandelten Patienten negative Effekte wie ein niedriger arterieller Blutdruck nach Narkoseeinleitung, ein erhöhter Bedarf an Flüssigkeit und Vasopressoren sowie eine verlängerte Dauer der Intensivtherapie.

4.3. Interpretation der Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus Vergleichen mit der Pilotstudie und anderen Studien zu diesem Thema

Obwohl sich die Natriumbikarbonatdosis und der Applikationsweg von Natriumbikarbonat zwischen unserer Observationskohorte und der Studie von Haase nicht unterschieden, berichteten die Autoren dieser Pilotstudie bei einer Stichprobe von 100 Patienten nicht über negative Effekte von Natriumbikarbonat (50).

Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Studien besteht darin, dass Haase und Mitarbeiter explizit Patienten mit einem erhöhten Risiko für Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen untersucht haben, während es sich bei den von uns untersuchten Patienten um eine sehr heterogene Patientengruppe handelte, von denen nicht alle Patienten speziell auf ein erhöhtes Risiko für Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen untersucht worden sind. Andererseits kann unsere Kohorte per se als gefährdet eingestuft werden, da die mittlere Bypasszeit - als bedeutender Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen (40) - in unserer Studie mit 116 Minuten eher lang war.

Darüber hinaus deuten die zwischenzeitlich publizierten Studien zur Bikarbonatprophylaxe bei herzchirurgischen Patienten - auch wenn hier nach „spezifischen“ Risikofaktoren selektiert wurde - nicht darauf hin, dass eine Harnalkalisierung bei spezifischen Subpopulationen effektiver ist (83).

Der therapeutische Ansatzpunkt der Natriumbikarbonatgabe ist die Pigmentnephropathie, die nur eine Komponente bei der ansonsten multifaktoriell bedingten Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörung darstellt. Das bedeutet, dass die Therapie nur dann effektiv sein kann, wenn die Pigmentnephropathie als Ursache auch in relevantem Umfang vorliegt.

Eine Erklärung für das Ausbleiben einer relevanten Nephroprotektion durch Bikarbonat bei den von uns untersuchten Patienten könnte somit darin begründet liegen, dass - im spezifischen Setting der in Lübeck versorgten Patienten - die vermehrte renale Exkretion von Hämoglobin und Myoglobin und somit eine Pigmentnephropathie im Vergleich mit anderen Nierenfunktionsstörungsauslösenden Faktoren nur eine untergeordnete Rolle spielt. Da die

Pigmentnephropathie nur eine Komponente in der Genese der Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörung darstellt, ist vorstellbar, dass die übrigen pathogenetischen Faktoren nicht oder nur unzureichend durch eine Alkalisierung beeinflusst oder eventuell sogar - aggraviert - werden. So konnten durch eine Ischämie induzierte Nierenfunktionsstörungen in einem experimentellen Modell durch Gabe von Bikarbonat nicht verhindert werden (111).

In der vorliegenden Studie zeigte sich nach Bikarbonatgabe in der Interventionsgruppe ein geringer, aber dennoch signifikanter pH Unterschied im Blut von 0,1 Einheiten zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Der Unterschied von 0,1 Einheiten bezieht sich auf einen Vergleich der perioperativ gemessenen maximalen Werte. Die gleiche Natriumbikarbonatdosis führte in der Pilotstudie (50) zu einer viel deutlicheren Alkalisierung von im Mittel 0,7 pH Einheiten. Somit wäre ein Erklärungsansatz für den ausbleibenden nephroprotektiven Effekt von Bikarbonat in unserer Studie eine geringere Alkalisierung als in der Pilotstudie. Als zusätzlich vereitelnder Faktor ist zu erwähnen, dass aufgrund praxisferner Umsetzbarkeit der Urin-pH nicht individuell titriert worden ist, wie es für optimale Effekte zur Therapie von Rhabdomyolyse (122) empfohlen wurde.

Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass die Harnalkalisierung, auch wenn der Urin-pH-Wert in unserer Studie nicht gemessen wurde, in Analogie zu anderen Betrachtungen viel deutlicher war. So beobachteten McGuinness und Mitarbeiter (83), dass der Urin-pH nach Gaben von Bikarbonat mehr als 4 x so stark ansteigt, wie der pH im Blut. Zudem ist in den prospektiven Studien (51, 83) - trotz höherem pH-Anstieg - kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz an Nierenfunktionsstörungen zu verzeichnen gewesen, wobei die Bikarbonatdosis in der McGuinness et al., 2013 Studie (83) sogar leicht die in unserer und die der Studien von Haase et al., 2009 und 2013 (50, 51) überschritt.

Haase et al., 2013 haben ihre Studie aufgrund mangelnder Effektivität und sich abzeichnendem, schädigenden Effekt des Natriumbikarbonats frühzeitig abgebrochen. Auffallend war in ihrer Studie eine erhöhte Krankenhausmortalität in der Interventionsgruppe (51). Dieses Ergebnis war auch der Anlass für McGuinness

et al., 2013 ihre Studie vorzeitig zu beenden (83).

Dass eine Bikarbonatgabe als Therapie azidotischer Stoffwechsellagen zu einer erhöhten Mortalität führen kann, wurde schon in verschiedenen Experimenten beobachtet (43, 109, 112), wird aber bis heute kontrovers diskutiert (105). Der Anstieg der Mortalität wird dabei auf eine Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes und des Herzzeitvolumens zurückgeführt (46).

Weiterhin wurde in vitro beobachtet, dass nach intrazellulärer Alkalisierung ein verstärkter Zelltod von ischämischen Zellen (30), eine Stimulation des reaktiven und inflammatorischen Stress und eine erhöhter Apoptoserate auftreten. Dies sind prinzipiell Mechanismen, die die Mortalität erhöhen können. Ob diese Prozesse so auch unter in vivo Bedingungen stattfinden ist unbekannt (105).

In der vorliegenden Studie konnte zwar keine erhöhte Mortalität oder Morbidität durch die Bikarbonattherapie festgestellt werden, sie war aber assoziiert mit einer verlängerten Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, was zumindest orientierend für einen komplikationsträchtigeren Krankheitsverlauf spricht.

Andererseits könnte die Verweildauer sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Intermediate Care-Station durch verschiedene, im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erfassten Parameter - wie der Intensität der pflegerischen Versorgung (31) oder Änderungen in der Verlegungspraxis (89) - beeinflusst worden sein. In Anbetracht des mit einem Jahr eher kurzen Beobachtungszeitraumes und der Tatsache, dass sich die oben genannten Variablen in dieser Zeit nicht relevant geändert haben, erscheinen diese alternativen Erklärungsansätze für die verlängerte Verweildauer im High Dependency Unit - Bereich jedoch eher unplausibel.

4.4. Auswirkungen des Therapieregimes auf die Hämodynamik sowie den Stoffwechsel

Obwohl die Gabe von Natriumbikarbonat in der Herzchirurgie - insbesondere zur Behandlung einer metabolischen Azidose während der extrakorporalen Zirkulation - klinisch häufig praktiziert wird (23), ist die Datenlage zu den hämodynamischen Auswirkungen dieser Medikation außerordentlich spärlich.

Von Untersuchungen an Hunden mit einer hypoxischen Lactatazidose sind negative Auswirkungen einer Therapie mit Bikarbonat auf das kardiovaskuläre System - insbesondere ein Abfall des Herzzeitvolumens und des Blutdruckes - bekannt. Inwieweit diese unter Extrembedingungen gewonnenen Ergebnisse (46) auf die klinische Situation übertragbar sind, ist spekulativ. Allerdings muss festgehalten werden, dass zumindest im Hinblick auf Blutdruckeffekte und den Lactatmetabolismus vergleichbare Ergebnisse wie in unserer Studie aufgezeigt werden konnten. Weitere Studien an Patienten mit Lactatazidosen postulierten einen ausbleibenden positiven Effekt von Bikarbonat auf die Hämodynamik (29, 81).

Tripathi et al., 2008 zeigten bei Eingriffen unter Einsatz der Herzlungenmaschine in einem Beobachtungsintervall von 20 Minuten eine biphasische Reaktion des systemischen Kreislaufes auf die Infusion von 1 mmol Bikarbonat pro kg Körpergewicht, wobei es zunächst zu einem venösen Pooling, welches sich in einer Verringerung des Reservoirvolumens der Herzlungenmaschine niederschlug, und zu einem moderaten Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes kam (120). Im Gegensatz dazu gibt es Beobachtungen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, bei denen höhere Bikarbonatdialysatkonzentrationen zu einer Abnahme des arteriellen Blutdruckes während der Dialyse führten (42), wobei postuliert wurde, dass dies durch die vasodilatierenden Effekte einer gesteigerten endothelialen Stickstoffmonoxidproduktion vermittelt sei (107). Diese Annahme wird unterstützt durch eine Studie an thorakalen Aorten von Ratten, bei der sich zeigte, dass eine extrazelluläre Alkalisierung eine Freisetzung von Endothelzellenständigem Stickstoffmonoxid bewirkt (25). Das Grundprinzip ist dabei die Aktivierung eines reversen Calciumaustauschers durch Natriumbikarbonat, welcher intrazellulär die Calciumkonzentration erhöht und somit die Calciumabhängige Stickstoffmonoxid-Synthase aktiviert.

Eine weitere Erklärung für die negativen hämodynamischen Auswirkungen könnte in der Kombination von Bikarbonat und „balancierten Elektrolytlösungen“, die 24 mmol Acetat pro Liter enthalten, begründet liegen. Acetat vermittelt in höheren Dosierungen ebenfalls vasodilatierende Effekte (3, 34, 67, 71, 78). Dem entgegen wurden in der Studie von Haase et al., 2009 0,9 %ige Natriumchloridlösung sowie

Ringerlactat eingesetzt (50). Spekulativ bleibt allerdings, wieso sich in der Bikarbonatgruppe - mit Ausnahme eines zwar statistisch signifikanten, klinisch aber vernachlässigbaren Unterschiedes im arteriellen Mitteldruck (7 mmHg Differenz) nach Narkoseeinleitung und vergleichbarer intraoperativer Volumen- und Vasopressorentherapie - ein erhöhter Volumenbedarf und eine stärkere Vasodilatation erst postoperativ auf der Intensivstation bemerkbar machte. Eine mögliche Erklärung ist die Verwendung von postoperativ relativ höheren Dosen der acetathaltigen - und somit vasodilatierenden - Elektrolytlösung, die im Rahmen der Annahme einer synergistisch vasodilatierenden Wirkung von Actetat und Bikarbonat, zu einer stärkeren Vasopressorennotwendigkeit führten.

Die erhöhten postoperativen Glukose- und Lactatwerte in der Bikarbonatgruppe können entweder als Folgeerscheinung des erhöhten Katecholamingebrauchs in der Interventionsgruppe oder direkt auf die Bikarbonattherapie zurückgeführt werden. Eine Zunahme der Lactatwerte und Ketonkörper im Blut nach Bikarbonatgabe ist sowohl in Tierexperimenten (46) als auch bei Patienten (15, 91) beschrieben worden.

4.5. Stärken und Limitationen

Der beobachtende Charakter dieses Studiendesigns besitzt ein wesentliches Bias-Risiko. Auch wenn die Bikarbonatgabe die einzige Veränderung im therapeutischen Konzept während des Beobachtungszeitraums war, kann naturgemäß nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass andere, nicht erfasste Faktoren die renalen und klinischen Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Allerdings waren die Patientengruppen nicht nur in Bezug auf demographische Daten und operative Verfahren, sondern auch hinsichtlich etablierter kardiovaskulärer und renaler Risikofaktoren nicht unterschiedlich.

Ebenfalls - aufgrund des Observationscharakters dieser Studie - war keine a priori Power Analyse zur Bestimmung der Kohortengröße möglich. Durch den langen Beobachtungszeitraum und durch die Heterogenität der Kohorte ist es letztlich gelungen, viele Patienten in die Studie einzuschließen. Dadurch konnte sogar eine

größere Fallzahl, und somit stärkere Allgemeingültigkeit erreicht werden als in den Pilot- und Folgestudien von McGuinness et al., 2013 und Haase et al., 2009 und 2013 (50, 51, 83).

5. Zusammenfassung

Nierenfunktionsstörungen sind eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen und mit einer signifikanten Steigerung von Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind komplex und multifaktoriell. Allerdings mehren sich die Hinweise, dass insbesondere den nephrotoxischen Effekte einer Häm- und Myoglobinurie im Rahmen einer Pigmentnephropathie in diesem Kontext große Bedeutung zukommt. Vor dem Hintergrund, dass eine Harnalkalisierung mittels Infusion von Bikarbonatlösung seit vielen Jahren zur Prophylaxe einer Pigmentnephropathie klinisch etabliert ist sowie angestoßen durch eine Pilotstudie, die eine signifikante Reduktion von Nierenfunktionsstörungen durch eine perioperative Gabe von Natriumbikarbonat bei herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation zeigte, wurde dieses Konzept Mitte des Jahres 2009 an der Universität zu Lübeck in die Versorgung herzchirurgischer Patienten implementiert.

Zielsetzung der vorliegenden Studie war es zu überprüfen, ob die perioperative Gabe von Bikarbonat (4 mmol/ kg KG über 24 Stunden) unter klinischen Routinebedingungen tatsächlich zu einer Abnahme der Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen herzchirurgischer Patienten führt. Da im Jahr 2009 ein Großteil der herzchirurgischen Patienten in eine prospektive Observationsstudie zum Zusammenhang zwischen präoperativer zerebraler Sauerstoffsättigung und postoperativer Organdysfunktion eingeschlossen worden war, wurde nach erweiterter Genehmigung der Ethikkommission der Effekt der perioperativen Bikarbonattherapie auf die Nierenfunktion im Rahmen einer Kohortenstudie analysiert. Die Kontrollkohorte - vor Einführung der Bikarbonattherapie - bestand aus 304 Patienten; die Interventionskohorte setzte sich aus 280 Patienten zusammen. Die Inzidenz von postoperativen Nierenfunktionsstörungen wurde anhand der Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN) graduiert. Begleitend wurden neben demographischen und operativen Daten der intra- und postoperative Verlauf, die postoperative Hämodynamik, therapeutische Maßnahmen, perioperative Komplikationen sowie die Mortalität erfasst.

Die Ergebnisse können dahingehend zusammengefasst werden, dass eine

24- stündige perioperative Infusion von 4 mmol/ kg KG Natriumbikarbonat die Inzidenz von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen und die Rate postoperativ neu aufgetretener Dialysepflichtigkeit nicht senkt. Zusätzlich konnten unter der Natriumbikarbonattherapie intraoperativ hämodynamisch negative Auswirkungen sowie postoperativ ein verstärkter Bedarf an Flüssigkeit und Vasopressoren sowie eine prolongierte Behandlungsdauer im Intensivpflegebereich beobachtet werden.

Dies legt nahe, dass - zumindest in einem heterogenen Kollektiv herzchirurgischer Patienten und im Rahmen der klinischen Routineversorgung eines Universitätskrankenhauses - eine perioperative Bikarbonattherapie mit dem Ziel einer Harnalkalisierung nicht geeignet ist, die Inzidenz postoperativer Nierenfunktionsstörungen zu reduzieren. Diese Schlussfolgerung wird durch zwischenzeitlich vorliegende Ergebnisse prospektiv randomisierter Untersuchungen gestützt (51, 83).

6. Literaturverzeichnis

1. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS (1998) Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol* 18, 558-65.
2. Abuelo JG (2007) Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357, 797-805.
3. Aizawa Y, Ohmori T, Imai K, Nara Y, Matsuoka M, Hirasawa Y (1977) Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. *Clin Nephrol* 8, 477-80.
4. Alms A, Braun J, Carl M, Dongas A, Erb J, Goepfert M, Goetz A, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Loer SA, Reuter D, Schirmer U, Spies C, Wiesenack C, Zwissler B, Kroener A, Marggraf G, Markewitz A, Schmitt DV, Intensi DGA (2010) S3 guideline for intensive care cardiac surgical patients Hemodynamic monitoring and cardiovascular system. *Anesthesiologie & Intensivmedizin* 51, S770-S786.
5. Alterman I, Sidi A, Azamfirei L, Copotoiu S, Ezri T (2007) Rhabdomyolysis: another complication after prolonged surgery. *J Clin Anesth* 19, 64-6.
6. Antunes PE, Prieto D, Ferrao de Oliveira J, Antunes MJ (2004) Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 25, 597-604.
7. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, Kolli H, Singh M, Venuto R, Lohr J (2008) Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, 1266-73.
8. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD (2008) Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 118, 113-23.
9. Atkins JL (1986) Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. *Nephron* 44, 70-4.
10. Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, McBride WT (2002) Role of the kidney in

perioperative inflammatory responses. *Br J Anaesth* 88, 330-4.

11. Baud L, Ardaillou R (1993) Involvement of reactive oxygen species in kidney damage. *Br Med Bull* 49, 621-9.

12. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C (2008) The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 31, 166-78.

13. Benedetto U, Angeloni E, Luciani R, Refice S, Stefanelli M, Comito C, Roscitano A, Sinatra R (2010) Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: does rhabdomyolysis play a role?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140, 464-70.

14. Benedetto U, Sciarretta S, Roscitano A, Fiorani B, Refice S, Angeloni E, Sinatra R (2008) Preoperative Angiotensin-converting enzyme inhibitors and acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 86, 1160-5.

15. Bersin RM, Chatterjee K, Arieff AI (1989) Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease. *Am J Med* 87, 7-14.

16. Billings FTt, Ball SK, Roberts L. J. 2n, Pretorius M (2011) Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free Radic Biol Med* 50, 1480-7.

17. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boylan M, Piedmonte MR, Lytle BW, Loop FD (1992) Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103, 1104-11; discussion 1111-2.

18. Bosch X, Poch E, Grau JM (2009) Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361, 62-72.

19. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med* 332, 647-55.

20. Brito DJ, Nina VJ, Nina RV, Figueiredo Neto JA, Oliveira MI, Salgado JV, Lages JS, Salgado Filho N (2009) Prevalence and risk factors for acute renal failure in the postoperative of coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 24, 297-304.

21. Bywaters EG, Beall D (1998) Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *J Am Soc Nephrol* 9, 322-32.
22. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C (2010) S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *Ger Med Sci* 8, Doc12.
23. Carson SA, Morris LE, Edmark KW, Jones TW, Logan GA, Sauvage LR, Thomas GI (1964) Acid-Base Management for Open-Heart Surgery. *Circulation* 29, 456-66.
24. Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR (1996) Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem* 271, 25859-63.
25. Celotto AC, Capellini VK, Restini CB, Baldo CF, Bendhack LM, Evora PR (2010) Extracellular alkalinization induces endothelium-derived nitric oxide dependent relaxation in rat thoracic aorta. *Nitric Oxide* 23, 269-74.
26. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD (2008) The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med* 19, 568-74.
27. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1998) Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104, 343-8.
28. Cohen G (1985) The Fenton reaction. In: Greenwald RA (Hrsg.): *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. 1. Aufl., 55-64, CRC Press, Boca Raton, Florida.
29. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112, 492-8.
30. Currin RT, Gores GJ, Thurman RG, Lemasters JJ (1991) Protection by acidotic pH against anoxic cell killing in perfused rat liver: evidence for a pH paradox. *FASEB J* 5, 207-10.
31. Dang D, Johantgen ME, Pronovost PJ, Jenckes MW, Bass EB (2002)

Postoperative complications: does intensive care unit staff nursing make a difference?. *Heart Lung* 31, 219-28.

32. Das DK, Engelman RM, Liu X, Maity S, Rousou JA, Flack J, Laksmipati J, Jones RM, Prasad MR, Deaton DW (1992) Oxygen-derived free radicals and hemolysis during open heart surgery. *Mol Cell Biochem* 111, 77-86.

33. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA (2008) Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 23, 1970-4.

34. Daugirdas JT, Nawab ZM, Ing TS, Leehey DJ, Yang MC, Pang PK, Klok MA (1984) Studies of the vasorelaxant effect of acetate. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30, 65-8.

35. De Santo L, Romano G, Della Corte A, de Simone V, Grimaldi F, Cotrufo M, de Feo M (2009) Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138, 965-70.

36. Devarajan P (2006) Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 17, 1503-20.

37. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA (2005) Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130, 1144.

38. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106, 2067-72.

39. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP (1997) Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 96, II-194-9.

40. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U (2002) Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 17, 401-6.

41. de Freitas Carvalho DA, Valezi AC, de Brito EM, de Souza JC, Masson AC, Matsuo T (2006) Rhabdomyolysis after bariatric surgery. *Obes Surg* 16, 740-4.
42. Gabutti L, Ferrari N, Giudici G, Mombelli G, Marone C (2003) Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18, 2369-76.
43. Gehlbach BK, Schmidt GA (2004) Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers. *Crit Care* 8, 259-65.
44. Ghotkar SV, Grayson AD, Fabri BM, Dihmis WC, Pullan DM (2006) Preoperative calculation of risk for prolonged intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 1, 14.
45. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP (2004) The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic Biol Med* 36, 707-17.
46. Graf H, Leach W, Arieff AI (1985) Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 227, 754-6.
47. Guglielminotti J, Guidet B (1999) Acute renal failure in rhabdomyolysis. *Minerva Anesthesiol* 65, 250-5.
48. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R (2007) Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy?. *Contrib Nephrol* 156, 340-53.
49. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R (2010) Cardiopulmonary bypass, hemolysis, free iron, acute kidney injury and the impact of bicarbonate. *Contrib Nephrol* 165, 28-32.
50. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevanayagam N, Seevanayagam S, Doolan L, Buxton B, Dragun D (2009) Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37, 39-47.
51. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, Murray PT, Bailey MJ, Bellomo R, Bagshaw SM (2013) Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a

multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 10, e1001426.

52. Halliwell B, Gutteridge JM (1984) Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 219, 1-14.

53. Halliwell B, Gutteridge JM (1990) Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 186, 1-85.

54. Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC (1999) Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* 34, 384-99.

55. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, Anderson I, Heinze H, Schon J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T (2011) Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 114, 58-69.

56. Heringlake M, Kindgen-Milles D, Hackmann F, Haake N, Kielstein J, Lance M, Lufft H, Just S, Trabold B, Scherlitz A, Schirmer U, Schmitt D, Vergas-Hein O, Markewitz A (2009) Pathophysiologie, Prophylaxe und Therapie von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen. Eine Stellungnahme der Arbeitsgruppe Niere des gemeinschaftlichen Arbeitskreises Intensivmedizin von DGAI und DGTHG unter Berücksichtigung der Konsensus-Empfehlungen der Acute Dialysis Quality Initiative. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 23, 349-373.

57. Heringlake M, Knappe M, Vargas Hein O, Lufft H, Kindgen-Milles D, Bottiger BW, Weigand MR, Klaus S, Schirmer U (2006) Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva Anesthesiol* 72, 645-54.

58. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH, Brezis M (1996) Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol* 7, 1066-74.

59. Hobbhahn J, Habazettl H, Conzen P, Peter K (1991) [Complications caused by protamine. 1: Pharmacology and pathophysiology]. *Anaesthesist* 40, 365-74.

60. Hogg N, Rice-Evans C, Darley-Usmar V, Wilson MT, Paganga G, Bourne L (1994) The role of lipid hydroperoxides in the myoglobin-dependent oxidation of LDL. *Arch Biochem Biophys* 314, 39-44.

61. Holt S, Moore K (2000) Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 8, 72-6.

62. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccinni P, Tetta C, Viscovo G, Ronco C (2008) The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 31, 158-65.
63. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE (2005) Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care* 9, 158-69.
64. Jaenike JR (1967) The renal lesion associated with hemoglobinemia: a study of the pathogenesis of the excretory defect in the rat. *J Clin Invest* 46, 378-87.
65. Kaczmarczyk G, Vogel S, Krebs M, Bunger H, Scholz A (1996) Vasopressin and renin-angiotensin maintain arterial pressure during PEEP in nonexpanded, conscious dogs. *Am J Physiol* 271, R1396-402.
66. Karkouti K, Wijeysondera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS (2009) Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119, 495-502.
67. Kirkendol PL, Robie NW, Gonzalez FM, Devia CJ (1978) Cardiac and vascular effects of infused sodium acetate in dogs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24, 714-8.
68. Klausner JM, Paterson IS, Goldman G, Kobzik L, Rodzen C, Lawrence R, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB (1989) Postischemic renal injury is mediated by neutrophils and leukotrienes. *Am J Physiol* 256, F794-802.
69. Knochel JP (1993) Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 5, 725-31.
70. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V (2006) Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 81, 542-6.
71. Kveim MH, Nesbakken R (1980) Acetate metabolizing capacity in man. *J Oslo City Hosp* 30, 101-4.
72. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D (2008) Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure?. *Crit Care Med* 36, 1129-37.

73. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15, 1597-605.
74. Lawman SH, Cohen SL, Batson SD (2002) Acute renal failure after cardiothoracic surgery: a review of three years experience. *Blood Purif* 20, 293-5.
75. Leurs PB, Mulder AW, Fiers HA, Hoorntje SJ (1989) Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Heart J* 10 Suppl H, 38-42.
76. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461-70.
77. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL (2011) Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 39, 323-8.
78. Liang CS, Lowenstein JM (1978) Metabolic control of the circulation. Effects of acetate and pyruvate. *J Clin Invest* 62, 1029-38.
79. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT (1998) Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 128, 194-203.
80. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A (2011) Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 92, 1539-47.
81. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19, 1352-6.
82. McGuinness J, Bouchier-Hayes D, Redmond JM (2008) Understanding the inflammatory response to cardiac surgery. *Surgeon* 6, 162-71.
83. McGuinness SP, Parke RL, Bellomo R, Van Haren FM, Bailey M (2013)

Sodium bicarbonate infusion to reduce cardiac surgery-associated acute kidney injury: a phase II multicenter double-blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 41, 1599-607.

84. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 11, R31.

85. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS (2009) Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med* 7, 23.

86. Miller C. C. 3r, Villa MA, Sutton J, Lau D, Keyhani K, Estrera AL, Azizzadeh A, Coogan SM, Safi HJ (2009) Serum myoglobin and renal morbidity and mortality following thoracic and thoraco-abdominal aortic repair: does rhabdomyolysis play a role?. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37, 388-94.

87. Mockel M, Radovic M, Kuhnle Y, Combe V, Waigand J, Schroder S, Dietz R, Frei U, Eckardt KU (2008) Acute renal haemodynamic effects of radiocontrast media in patients undergoing left ventricular and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 23, 1588-94.

88. Moore KP, Holt SG, Patel RP, Svistunenko DA, Zackert W, Goodier D, Reeder BJ, Clozel M, Anand R, Cooper CE, Morrow JD, Wilson MT, Darley-Usmar V, Roberts L. J. 2n (1998) A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 273, 31731-7.

89. Mulley AG, Thibault GE, Hughes RA, Barnett GO, Reder VA, Sherman EL (1980) The course of patients with suspected myocardial infarction. The identification of low-risk patients for early transfer from intensive care. *N Engl J Med* 302, 943-8.

90. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR (2009) Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 53, 617-27.

91. Okuda Y, Adroque HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K (1996) Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin*

Endocrinol Metab 81, 314-20.

92. Okusa MD (2002) The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron* 90, 133-8.

93. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P (2005) Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 103, 687-94.

94. Paller MS (1988) Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol* 255, F539-44.

95. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF (1984) Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 74, 1156-64.

96. Pannu N, Nadim MK (2008) An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 36, S216-23.

97. Paparella D, Yau TM, Young E (2002) Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 21, 232-44.

98. Rabb H, O'Meara YM, Maderna P, Coleman P, Brady HR (1997) Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 51, 1463-8.

99. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, Mollicelli N, Bossone E, Mehta RH (2008) Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 101, 1112-8.

100. Ranucci M, De Toffol B, Isgro G, Romitti F, Conti D, Vicentini M (2006) Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 10, R167.

101. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A (2005) Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 80, 2213-20.

102. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, Hernandez F, Sardella GL, Frumiento C, Likosky DS, Brown JR (2010) Cardiac

surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 90, 1939-43.

103. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R (2008) Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 31, 156-7.

104. Rosenberger C, Rosen S, Heyman SN (2006) Renal parenchymal oxygenation and hypoxia adaptation in acute kidney injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33, 980-8.

105. Sabatini S, Kurtzman NA (2009) Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 20, 692-5.

106. Savitsky JP, Doczi J, Black J, Arnold JD (1978) A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin. *Clin Pharmacol Ther* 23, 73-80.

107. Schulz E, Munzel T (2011) Intracellular pH: a fundamental modulator of vascular function. *Circulation* 124, 1806-7.

108. Sever MS (2007) Rhabdomyolysis. *Acta Clin Belg Suppl* , 375-9.

109. Sing RF, Branas CA (1995) Bicarbonate therapy in the treatment of lactic acidosis: medicine or toxin?. *J Am Osteopath Assoc* 95, 52-7.

110. Spielman WS, Arend LJ (1991) Adenosine receptors and signaling in the kidney. *Hypertension* 17, 117-30.

111. Sporer H, Lang F, Oberleithner H, Greger R, Deetjen P (1981) Inefficacy of bicarbonate infusions on the course of postischaemic acute renal failure in the rat. *Eur J Clin Invest* 11, 311-5.

112. Stacpoole PW (1986) Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 105, 276-9.

113. Stafford-Smith M, Patel UD, Phillips-Bute BG, Shaw AD, Swaminathan M (2008) Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Adv Chronic Kidney Dis* 15, 257-77.

114. Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M (2009) Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts. *Curr Opin Crit Care* 15, 498-502.

115. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA (2002) Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 62, 1539-49.

116. Suzuki T, Mostofi FK (1970) Electron microscopic studies of acute tubular necrosis. Vascular changes in the rat kidney after subcutaneous injection of glycerin. *Lab Invest* 23, 29-38.
117. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M (2003) The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 76, 784-91; discussion 792.
118. Tachtsi MD, Kalogirou TE, Atmatzidis SK, Papadimitriou DK, Atmatzidis KS (2011) Acute forearm compressive myopathy syndrome secondary to upper limb entrapment: an unusual cause of renal failure. *Ann Vasc Surg* 25, 559 e1-5.
119. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996) Acute renal failure. *N Engl J Med* 334, 1448-60.
120. Tripathi M, Singh PK, Nath SS, Singh U (2008) The response of the vascular beds to sodium bicarbonate in patients during normothermic bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22, 199-203.
121. Van Den Noortgate N, Mouton V, Lamot C, Van Nooten G, Dhondt A, Vanholder R, Afschrift M, Lameire N (2003) Outcome in a post-cardiac surgery population with acute renal failure requiring dialysis: does age make a difference?. *Nephrol Dial Transplant* 18, 732-6.
122. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N (2000) Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 11, 1553-61.
123. Venturelli C, Jeannin G, Sottini L, Dalleria N, Scolari F (2006) Cholesterol crystal embolism (atheroembolism). *Heart Int* 2, 155.
124. Vercaemst L (2008) Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol* 40, 257-67.
125. Vetterlein F, Hoffmann F, Pedina J, Neckel M, Schmidt G (1995) Disturbances in renal microcirculation induced by myoglobin and hemorrhagic hypotension in anesthetized rat. *Am J Physiol* 268, F839-46.
126. Vetterlein F, Reimers A, Schmidt G (1996) Changes in renal microcirculation induced by infusion of (Fe³⁺)-and (Fe²⁺)-myoglobin during hemorrhagic

hypotension in the anesthetized rat: influence of L-NAME and 8-Br-cyclic GMP. *Nephron* 73, 243-50.

127. Yoo YC, Youn YN, Shim JK, Kim JC, Kim NY, Kwak YL (2010) Effects of renin-angiotensin system inhibitors on the occurrence of acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J* 74, 1852-8.

128. Zager RA (1989) Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 60, 619-29.

129. Zager RA, Gamelin LM (1989) Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 256, F446-55.

130. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V, Da Ros A, Michieletto F, Simini G (1994) Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107, 1489-95.

7. Anhänge

7.1. Graphen zu den hämodynamischen Verlaufsparemetern

Die Graphen in den Abbildungen 14 - 20 sind nach folgendem Schema zu lesen:

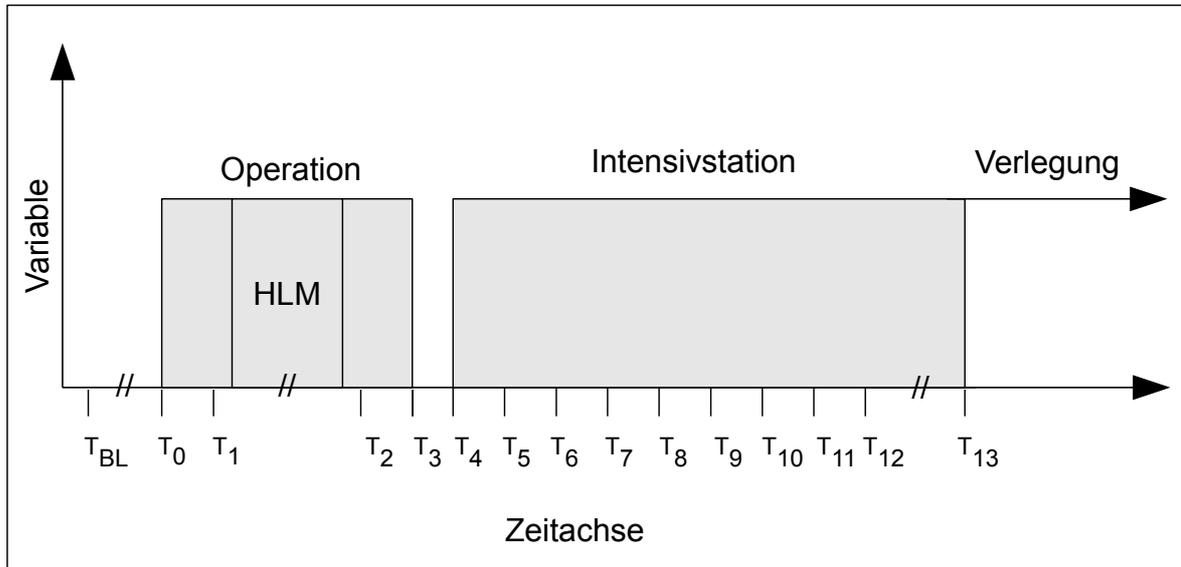


Abbildung 13. Schema des perioperativen Zeitverlaufs der hämodynamischen Parameter. (HLM = Herzlungenmaschine, T_{BL} = Baseline (präoperativer Wert), T_0 = Wert nach Einleitung, T_1 = Wert vor dem Einsatz der Herzlungenmaschine, T_2 = Wert nach dem Einsatz der Herzlungenmaschine, T_3 = Wert bei Ende der Operation, T_4 = Wert bei Aufnahme auf Intensivstation, T_5 = Wert bis 1 Stunden auf Intensivstation, T_6 = Wert bis 2 Stunden auf Intensivstation, T_7 = Wert bis 3 Stunden auf Intensivstation, T_8 = Wert bis 4 Stunden auf Intensivstation, T_9 = Wert bis 5 Stunden auf Intensivstation, T_{10} = Wert bis 6 Stunden auf Intensivstation, T_{11} = Wert bis 7 Stunden auf Intensivstation, T_{12} = Wert bis 8 Stunden auf Intensivstation, T_{13} = Wert bei Verlegung, im Zeitrahmen der letzten 3 Stunden auf Intensivstation)

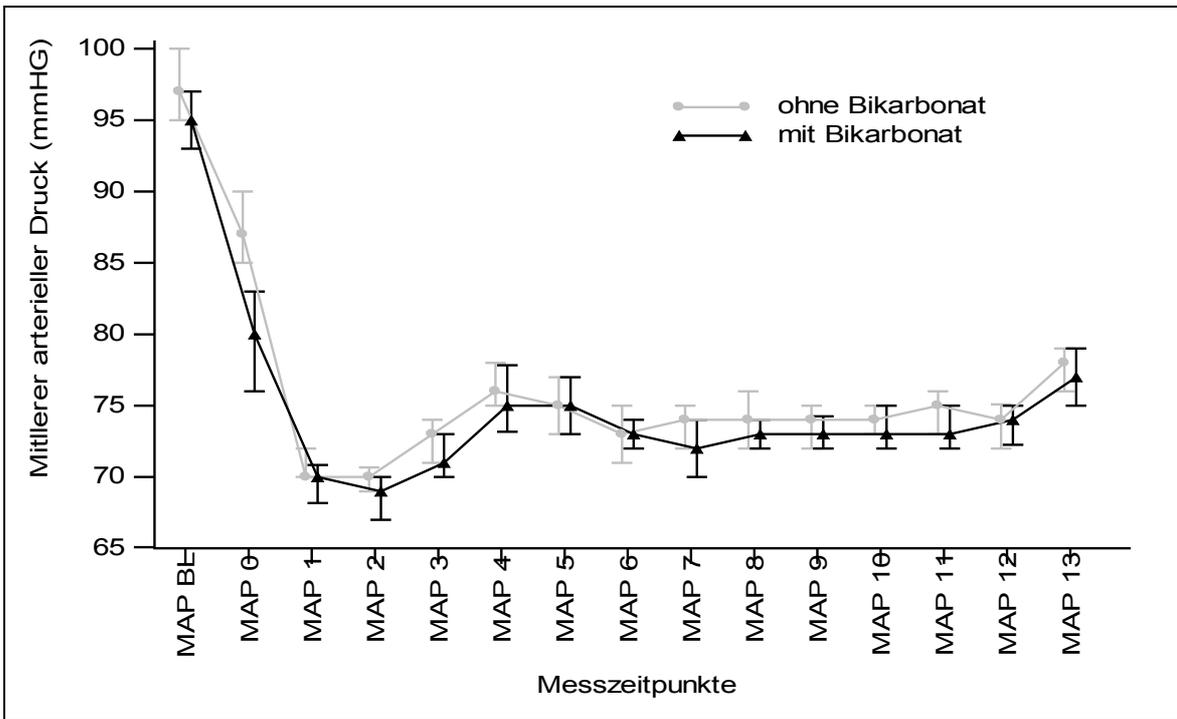


Abbildung 14. Verlauf des mittleren arteriellen Druckes mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) Bikarbonatgabe im perioperativen Beobachtungszeitraum. Die Messzeitpunkte sind in der Legende des Schemas der Abbildung 13 erklärt.

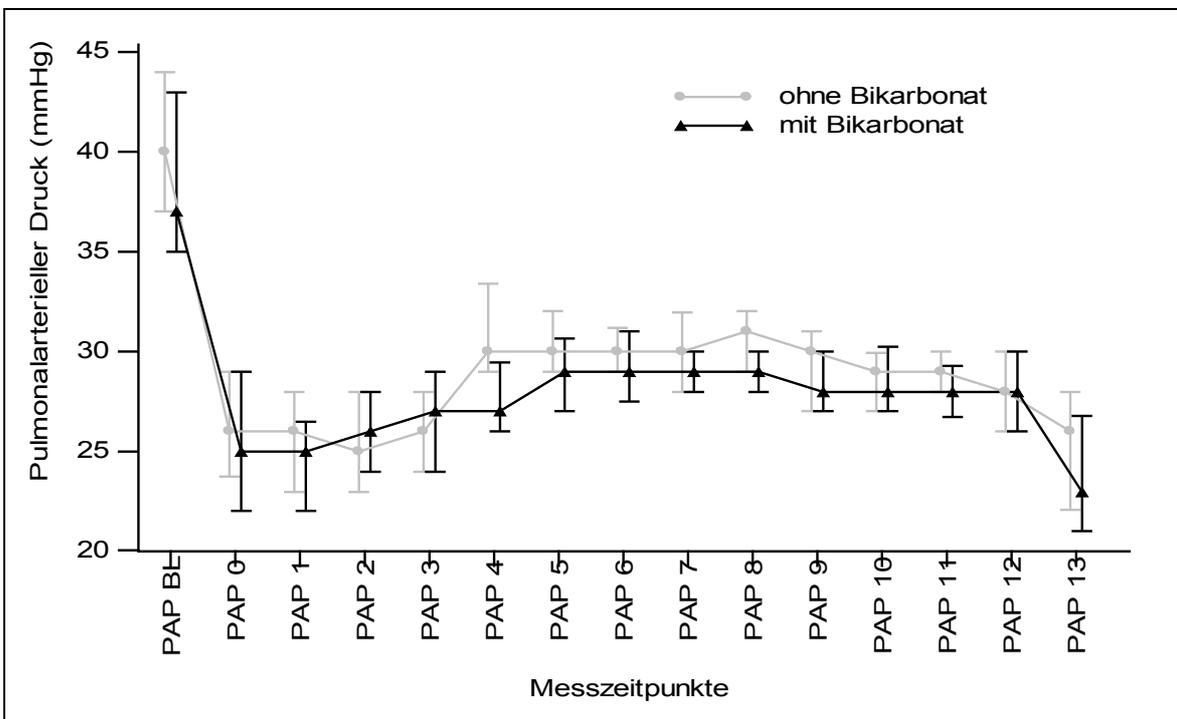


Abbildung 15. Verlauf des pulmonalarteriellen Druckes mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) Bikarbonatgabe im perioperativen Beobachtungszeitraum. Die Messzeitpunkte sind in der Legende zur allgemeinen Abbildung 13 erklärt.

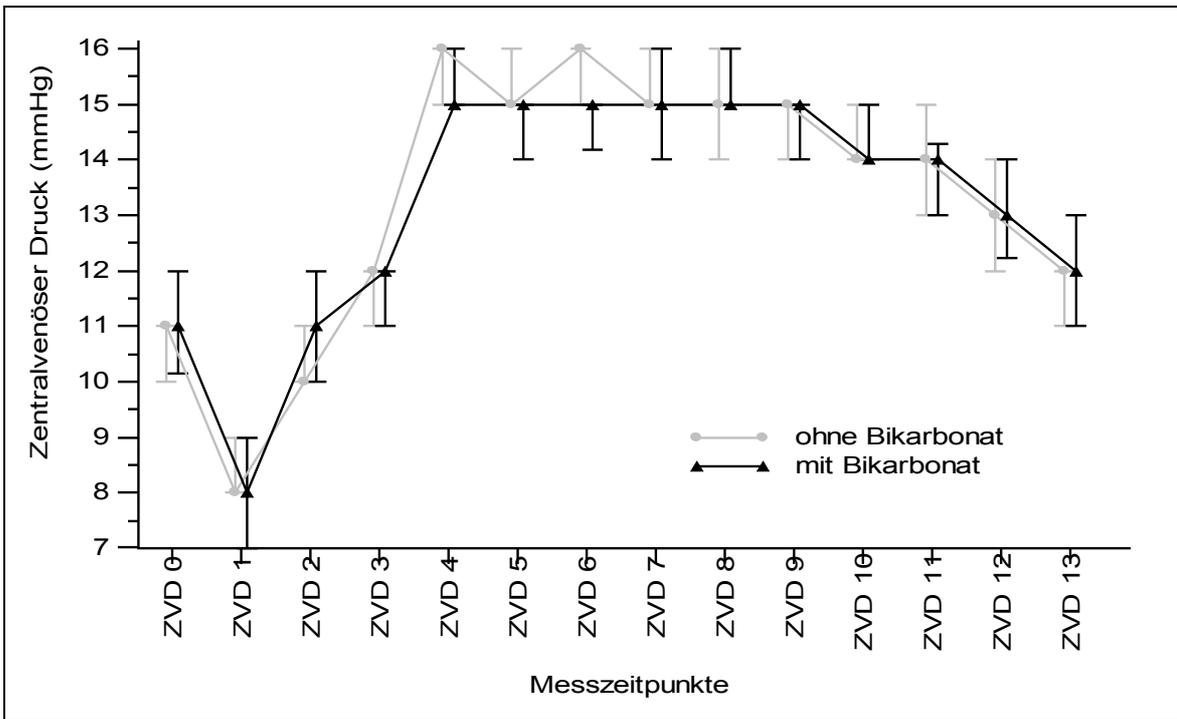


Abbildung 16. Verlauf des zentralvenösen Druckes mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) Bikarbonatgabe im perioperativen Beobachtungszeitraum. Die Messzeitpunkte sind in der Legende zur allgemeinen Abbildung 13 erklärt.

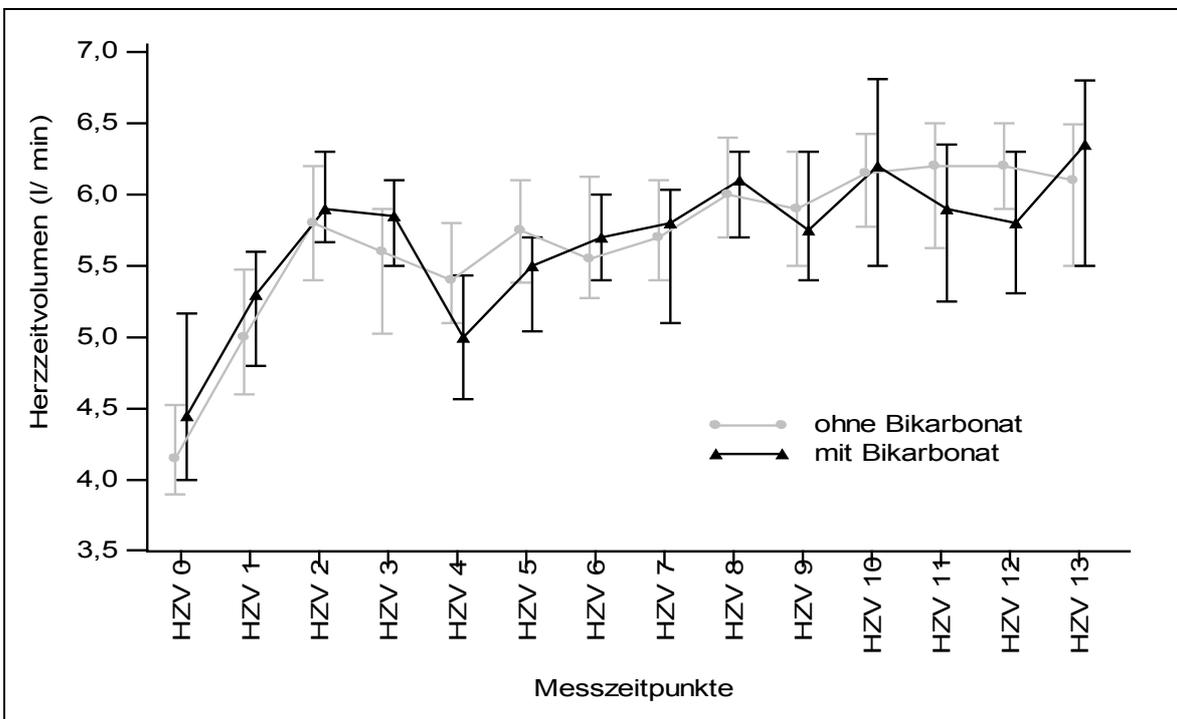


Abbildung 17. Verlauf des Herzzeitvolumens mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) Bikarbonatgabe im perioperativen Beobachtungszeitraum. Die Messzeitpunkte sind in der Legende zur allgemeinen Abbildung 13 erklärt.

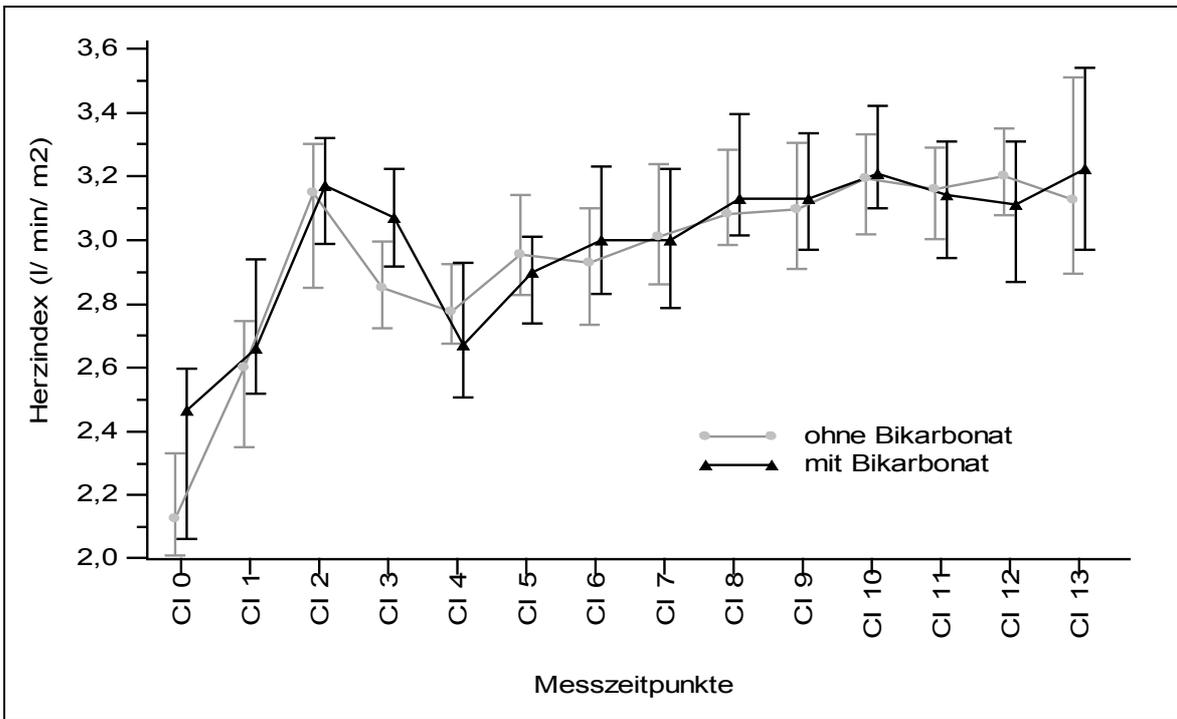


Abbildung 18. Verlauf des Herzindexes mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) Bikarbonatgabe im perioperativen Beobachtungszeitraum. Die Messzeitpunkte sind in der Legende zur allgemeinen Abbildung 13 erklärt.

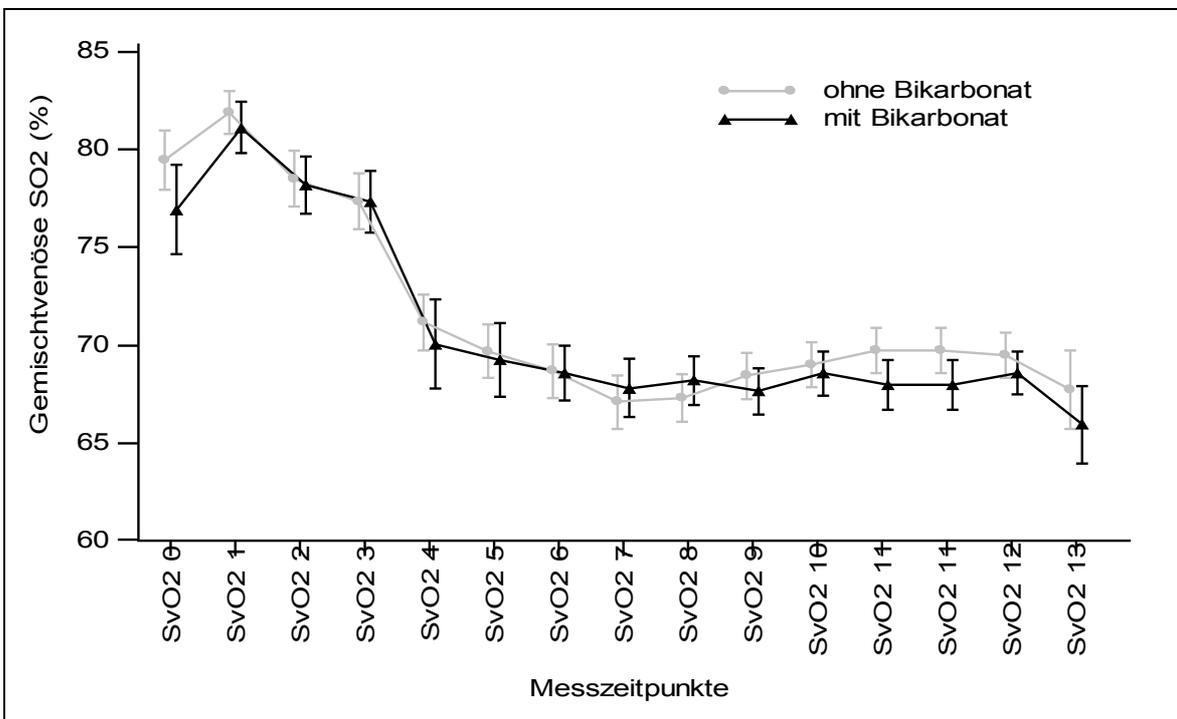


Abbildung 19. Verlauf der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) Bikarbonatgabe im perioperativen Beobachtungszeitraum. Die Messzeitpunkte sind in der Legende zur allgemeinen

Abbildung 13 erklärt.

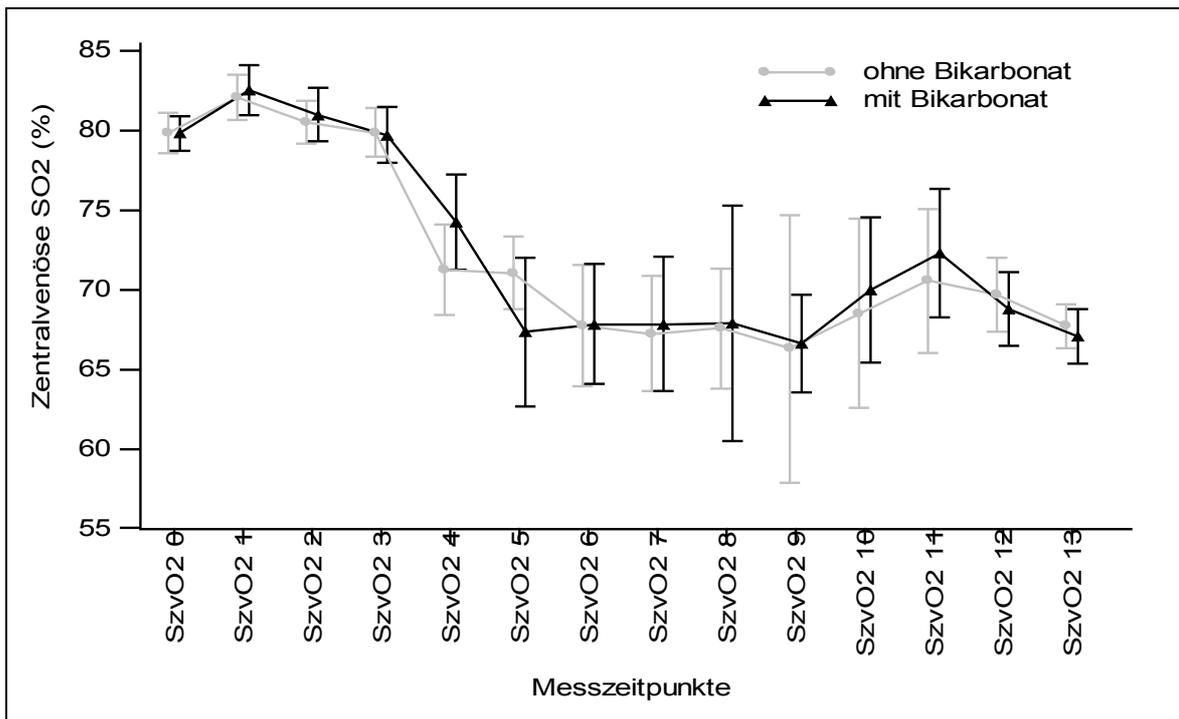


Abbildung 20. Verlauf der zentralvenösen Sauerstoffsättigung mit (schwarze Linie) und ohne (graue Linie) Bikarbonatgabe im perioperativen Beobachtungszeitraum. Die Messzeitpunkte sind in der Legende zur allgemeinen Abbildung 13 erklärt.

7.2. Tabellen

Die nominalen Daten sind als absolute Zahlen mit der Häufigkeit in Prozent n (%) dargestellt. Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Zahl der Patienten, die im Kopf der Spalte angegeben ist. Bei numerischen Daten wurde bei Nicht-Normalverteilung der Median [mit 95%igem Konfidenzintervall] bzw. bei Normalverteilung der Mittelwert (mit 95%igem Konfidenzintervall) angegeben.

Tabelle 1. Demographische Daten und präoperative Risikostratifizierung

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Demographische Daten				
Alter, Jahre	68,5 [67-69]	68,5 [67-70]	68,5 [67-70]	0,675
Geschlecht				} 0,706
männlich	381 (65,2%)	201 (66,1%)	180 (64,3%)	
weiblich	203 (34,8%)	103 (33,9%)	100 (35,7%)	
Körpergröße, cm	171 (171- 172)	172 (170- 173)	171 (170- 172)	0,741
Gewicht, kg	81,3 (79,9- 82,6)	82,3 (80,6- 84,1)	80,1 (78,1- 82,1)	0,103
BMI, kg/ m ²	27,2 [26,8- 27,7]	27,5 [26,8- 27,9]	26,9 [26,5- 27,8]	0,098
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
PAH (systolisch > 60 mmHg) (n = 223)	32 (14,3%)	12 (11,1%)	20 (17,4%)	0,252
PAH (systolisch > 40 mmHg) (n = 223)	112 (50,2%)	56 (51,9%)	56 (48,7%)	0,736
Präoperative Risikostratifizierung				
NYHA I/ II	348 (59,6%)	184 (60,5%)	164 (58,6%)	} 0,692
NYHA III/ IV	236 (40,4%)	120 (39,5%)	116 (41,4%)	

Fortsetzung Tabelle 1. Demographische Daten und präoperative Risikostratifizierung

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Präoperative Risikostratifizierung				
ASA	3 [3-3]	3 [3-3]	3 [3-3]	0,801
LVEF < 30%	32 (5,5%)	18 (6,0%)	14 (5,0%)	} 0,658
LVEF 30 bis 50%	139 (24,0%)	68 (22,6%)	71 (25,5%)	
LVEF > 50%	408 (70,5%)	215 (71,4%)	193 (69,4%)	
Synkopen	35 (6,0%)	21 (6,9%)	14 (5,0%)	0,432
Kardiogener Schock oder Dekompensation	71 (12,2%)	32 (10,6%)	39 (13,9%)	0,278
Reanimation	9 (1,5%)	4 (1,3%)	5 (1,8%)	0,901
Lungenerkrankung	91(15,6%)	46 (15,1%)	45 (16,1%)	0,843
Neurologische Erkrankung	70 (12,0%)	36 (11,8%)	34 (12,1%)	0,988
Hauptstammstenose	84 (14,4%)	42 (13,8%)	42 (15,0%)	0,772
Voroperation an Herz/ Aorta	63 (10,8%)	31 (10,2%)	32 (11,4%)	0,730
Myokardinfarktanam- nese	132 (22,6%)	80 (26,3%)	52 (18,6%)	0,033
Kardiogener Schock oder Dekompensation	71 (12,2%)	32 (10,6%)	39 (13,9%)	0,278
Schrittmacher- u./ o.Defiträger	33 (5,7%)	16 (5,3%)	17 (6,1%)	0,800
Präoperatives physiologisches Profil				
Mittelwert SzO ₂ Raum (%)	63 [62-63]	62 [62-64]	63 [62-64]	0,695
Mittelwert SzO ₂ oxy (%)	68 [67-68]	68 [67-69]	68 [67-69]	0,926

Fortsetzung Tabelle 1. Demographische Daten und präoperative Risikostratifizierung

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Präoperatives physiologisches Profil				
Minimalwert SzO ₂ oxy (%)	66 [65-67]	66 [65-67]	65 [65-67]	0,924
Status zum Aufnahmezeitpunkt				
Akute Infektionen				
· keine	562 (96,2%)	290 (95,4%)	272 (97,1%)	
· Mediastinitis	2 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	
· bronchopulmonale Infektion	2 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	
· floride Endokarditis	12 (2,1%)	9 (3,0%)	3 (1,1%)	} 0,579
· andere Wund- infektion	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	
· sonstige Infektion	5 (0,9%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	
Troponin-T positiver Status	12 (2,4%)	11 (3,6%)	3 (1,1%)	0,082

Tabelle 2. Operative Daten

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
ECMO	7 (1,2%)	3 (1,0%)	4 (1,4%)	0,913
IABP				
keine	556 (95,2%)	289 (95,1%)	267 (95,4%)	
vor HLM	6 (1,0%)	2 (0,7%)	4 (1,4%)	} 0,445
während HLM	8 (1,4%)	6 (2,0%)	2 (0,7%)	
nach HLM	8 (1,4%)	3 (1,0%)	5 (1,8%)	
auf ICU	6 (1,0%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	
Kreislaufstillstand	21 (3,6%)	13 (4,3%)	8 (2,9%)	0,485
Niedrigste Kerntemperatur, C°	32 [32-32]	32 [32-32]	32 [32-32]	0,615
Zeiten				
Dauer der Operation, Minuten	255 [247-261]	249 [242-260]	258 [250-268]	0,406
Aortenklemmzeit, Minuten	90 [84-93]	89 [82-94]	90 [83-96]	0,539
Bypasszeit, Minuten	116 [110-119]	116 [107-122]	116 [109-120]	0,756

Tabelle 3. Prä-, intra- und postoperative Therapie

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Präoperative Arzneimitteltherapie				
β-Blocker	442 (75,8%)	234 (77,0%)	208 (74,6%)	0,558
ACE-Hemmer/ ARB	424 (72,7%)	225 (74,0%)	199 (71,3%)	0,526
Diuretika	328 (56,4%)	173 (56,9%)	155 (55,8%)	0,844
Sonstige Antihypertensiva	209 (35,8%)	110 (36,2%)	99 (35,5%)	0,929
Marcumar	11 (1,9%)	4 (1,3%)	7 (2,5%)	0,451
ASS	373 (64,1%)	203 (66,8%)	170 (61,2%)	0,185
Clopidogrel	53 (9,1%)	24 (7,9%)	29 (10,4%)	0,366
Heparin intravenös	95 (16,3%)	62 (20,4%)	33 (11,8%)	0,007
Statine	356 (61,1%)	197 (64,8%)	159 (57,0%)	0,065
Insulin	64 (11,0%)	30 (9,9%)	34 (12,2%)	0,446
Antibiotika	64 (11,0%)	33 (10,9%)	31 (11,1%)	0,973
Nitrate intravenös	29 (5,0%)	17 (5,6%)	12 (4,3%)	0,599
Levosimendan	16 (2,7%)	7 (2,3%)	9 (3,2%)	0,669
Intraoperative Flüssigkeitssubstitution				
Kristallin, ml	1948 (1903- 1993)	1982 (1921- 2042)	1911 (1844- 1978)	0,120
Kolloide, ml	800 (756- 843)	791 (730- 852)	809 (748- 870)	0,680
Postoperative Flüssigkeitssubstitution innerhalb 24 Stunden				
Kristallin, ml	2719 (2667- 2771)	2590 (2519- 2661)	2859 (2786- 2933)	< 0,0001
Kolloide, ml	1476 (1412- 1541)	1404 (1314- 1494)	1555 (1462- 1647)	0,022

Fortsetzung Tabelle 3. Prä-, intra- und postoperative Therapie

		Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl		584	304	280	
Intraoperative Bluttransfusionen					
TK	transfundierte Patienten	30 (5,1%)	16 (5,3%)	14 (5,0%)	0,965
EK	transfundierte Patienten	314 (53,8%)	166 (54,6%)	148 (52,9%)	0,734
FFP	transfundierte Patienten	38 (6,5%)	20 (6,6%)	18 (6,4%)	0,925
Cellsaver					
	transfundierte Patienten	22 (3,8%)	15 (4,9%)	7 (2,5%)	0,185
Postoperative Bluttransfusionen					
TK	transfundierte Patienten	43 (7,4%)	22 (7,2%)	21 (7,5%)	0,971
EK	transfundierte Patienten	253 (43,3%)	129 (42,4%)	124 (44,3%)	0,713
FFP	transfundierte Patienten	43 (7,4%)	22 (7,2%)	21 (7,5%)	0,971
Intraoperative vasoaktive und inotropische Therapie					
Levosimendan		24 (4,1%)	11 (3,6%)	13 (4,6%)	0,679
	vor HLM	23 (3,9%)	11 (3,6%)	12 (4,3%)	} 0,531
	nach HLM	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	
Noradrenalin		522 (89,4%)	268 (88,2%)	254 (90,7%)	0,386
	< 3 mg / h	261 (44,7%)	148 (48,7%)	113 (40,4%)	} 0,069
	0,3 - 6 mg/ h	187 (32,0%)	87 (28,6%)	100 (35,7%)	
	> 6 mg/ h	74 (12,7%)	33 (10,9%)	41 (14,6%)	

Fortsetzung Tabelle 3. Prä-, intra- und postoperative Therapie

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Intraoperative vasoaktive und inotropische Therapie				
Vasopressin	49 (8,4%)	19 (6,2%)	30 (10,7%)	0,073
< 3 U/ h	33 (5,7%)	11 (3,6%)	22 (7,9%)	} 0,109
0,3 - 6 U/ h	15 (2,6%)	8 (2,6%)	7 (2,5%)	
> 6 U/ h	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	
Dobutamin	330 (56,5%)	178 (58,6%)	152 (54,3%)	0,339
< 15 mg/ h	130 (22,3%)	70 (23,0%)	60 (21,4%)	} 0,278
15 - 30 mg/ h	170 (29,1%)	96 (31,6%)	74 (26,4%)	
> 30 mg/ h	30 (5,1%)	12 (3,9%)	18 (6,4%)	
PDE III	249 (42,6%)	121 (39,8%)	128 (45,7%)	0,174
niedrige Dosis	35 (6,0%)	14 (4,6%)	21 (7,5%)	} 0,126
moderate Dosis	198 (33,9%)	96 (31,6%)	102 (36,4%)	
hohe Dosis	16 (2,7%)	11 (3,6%)	5 (1,8%)	
Postoperative vasoaktive und inotropische Therapie				
Levosimendan	24 (4,1%)	12 (3,9%)	12 (4,3%)	0,998
Noradrenalin	494 (84,6%)	246 (80,9%)	248 (88,6%)	0,015
< 3 mg/ h	262 (44,9%)	147 (48,4%)	115 (41,1%)	} < 0,0013
0,3 - 6 mg/ h	140 (24,0%)	58 (19,1%)	82 (29,3%)	
> 6 mg/ h	92 (15,8%)	41 (13,5%)	51 (18,2%)	
Vasopressin	64 (11,0%)	29 (9,5%)	35 (12,5%)	0,312
< 3 U/ h	49 (8,4%)	19 (6,2%)	30 (10,7%)	} 0,116
0,3 - 6 U/ h	13 (2,2%)	8 (2,6%)	5 (1,8%)	
> 6 U/ h	2 (0,3%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	
Dobutamin	386 (66,1%)	207 (68,1%)	179 (63,9%)	0,330
< 15 mg/ h	184(31,5%)	97 (31,9%)	87 (31,1%)	} 0,728
15 - 30 mg/ h	164 (28,1%)	90 (29,6%)	74 (26,4%)	
> 30 mg/ h	38 (6,5%)	20 (6,6%)	18 (6,4%)	

Fortsetzung Tabelle 3. Prä-, intra- und postoperative Therapie

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Postoperative vasoaktive und inotropische Therapie				
PDE III	312 (53,5%)	156 (51,3%)	156 (55,9%)	0,304
niedrige Dosis	60 (10,3%)	32 (10,5%)	28 (10,0%)	} 0,665
moderate Dosis	224 (38,4%)	110 (36,2%)	114 (40,9%)	
hohe Dosis	28 (4,8%)	14 (4,6%)	14 (5,0%)	

Tabelle 4. Renale und kardiale Funktion sowie Stoffwechsel

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Intraoperative Diurese und Flüssigkeitsbilanz				
Diurese kumulativ, ml	1324 (1261- 1387)	1308 (1222- 1394)	1341 (1248- 1434)	0,603
Diurese, ml/ min	4,63 (4,40- 4,85)	4,43 (4,12- 4,74)	4,84 (4,52- 5,17)	0,072
Bilanz Kristallin-Urin, ml	631 (562- 701)	684 (589- 779)	574 (472- 676)	0,122
Intraoperative renale Ersatzverfahren				
Hämofiltration oder Dialyse	39 (6,7%)	19 (6,3%)	20 (7,1%)	0,790
Postoperative Diurese und Flüssigkeitsbilanz				
Diurese kumulativ innerhalb 24 h, ml	2844 (2744- 2944)	2723 (2564- 2881)	2977 (2861- 3092)	0,012
Bilanz Kristallin - Urin, ml	-124 (-225/ -22)	-133 (-295/ 30)	-114 (-231/ 4)	0,855
Drainageverlust, ml	927 (887- 968)	933 (875- 991)	921 (865- 978)	0,782
Bilanz Kolloide - Drainageverlust, ml	549 (480- 618)	471 (374- 569)	633 (536- 731)	0,022
Postoperative renale Ersatzverfahren				
CVVH	45 (7,7%)	22 (7,2%)	23 (8,2%)	0,774
Therapiedauer, h	144 [114-196]	153 [110-196]	125 [91-227]	0,892
Zeitpunkt (h nach Aufnahme auf Intensivstation) (n = 43)	29 [25-45]	29 [19-39]	36 [25-49]	0,362

Fortsetzung Tabelle 4. Renale und kardiale Funktion sowie Stoffwechsel

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Postoperative renale Ersatzverfahren				
Indikation				
· Hyperkaliämie	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	} 0,615
· Oligurie (unter 0,5 ml/ kg/ h über 6h)	16 (2,7%)	8 (2,6%)	8 (2,9%)	
· hohe Katecholamine	15 (2,6%)	8 (2,6%)	7 (2,5%)	
· Sonstiges	12 (2,1%)	4 (1,3%)	8 (2,9%)	
Postoperative Diuretika				
Furosemid	280 (47,9%)	142 (46,7%)	138 (49,3%)	0,590
Torasemid	462 (79,1%)	242 (79,6%)	220 (78,6%)	0,838
Hydrochlorthiazid	200 (34,2%)	102 (33,6%)	98 (35,0%)	0,779
sonstige Diuretika	34 (5,8%)	20 (6,6%)	14 (5,0%)	0,524
Renale Funktion				
Kreatinin* präoperativ, µmol/ l	81 [79-83]	81 [78-84]	82 [78-84]	0,787
Kreatinin* am 1. postoperativen Tag, µmol/ l (n = 394)	78,5 [76-83]	82 [76-86]	77 [74-81]	0,594
Kreatinin* am 3. postoperativen Tag, µmol/ l (n = 338)	80 [76-84]	80 [75-86]	81 [76-85]	0,659
Kreatinin* Maximum postoperativ, µmol/ l	93 [90-96]	93 [88-97]	93 [89-97]	0,785
Kreatinin* bei Entlassung, µmol/ l (n = 566)	82 [80-87]	84 [80-88]	80 [80-87]	0,153

Fortsetzung Tabelle 4. Renale und kardiale Funktion sowie Stoffwechsel

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Kardiale Funktion				
Creatin-Kinase präoperativ, U/ l	73 [67-77]	74 [68-81]	70 [63-79]	0,492
Creatin-Kinase Max. postoperativ, U/ l	595 [554-634]	584 [500-642]	609 [559-671]	0,063
Creatin-Kinase vom Myokardtyp präoperativ, U/ l	8 [8-8]	8 [8-9]	8 [8-8]	0,550
Creatin-Kinase vom Myokardtyp Max. postoperativ, U/ l	27 [25-29]	27 [24-31]	27 [25-30]	0,400
Intraoperativer Stoffwechsel				
Blutzucker Maximum, mg/ dl	193 [189-202]	189 [184-193]	197 [193-204]	0,005
Blutzucker Minimum, mg/ dl	92 [91-93]	91,5 [89-94]	92 [91-94]	0,181
pH Maximum	7,45 [7,44- 7,45]	7,45 [7,45- 7,45]	7,45 [7,44- 7,45]	0,034
pH Minimum	7,32 [7,32- 7,32]	7,32 [7,31- 7,32]	7,32 [7,32- 7,33]	0,157
pH bei Raumluft	7,43 [7,43- 7,43]	7,43 [7,43- 7,44]	7,43 [7,42- 7,43]	0,018
pH nach Intubation	7,41 [7,40- 7,41]	7,41 [7,40- 7,42]	7,40 [7,40- 7,41]	0,266
pH vor HLM	7,37 [7,37- 7,38]	7,37 [7,36- 7,38]	7,38 [7,37- 7,38]	0,481
pH bei Operationsende	7,38 [7,37- 7,38]	7,37 [7,37- 7,38]	7,38 [7,37- 7,38]	0,856

Fortsetzung Tabelle 4. Renale und kardiale Funktion sowie Stoffwechsel

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Intraoperativer Stoffwechsel				
pH Maximum	7,45 [7,44- 7,45]	7,45 [7,45- 7,45]	7,45 [7,44- 7,45]	0,034
pH Minimum	7,32 [7,32- 7,32]	7,32 [7,31- 7,32]	7,32 [7,32- 7,33]	0,157
Lactat Maximum, mg/ dl	1,7 [1,6-1,8]	1,6 [1,5-1,7]	1,8 [1,6-1,9]	0,005
Lactat Minimum, mg/ dl	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,6-0,7]	0,7 [0,6-0,7]	0,594
Bikarbonat bei Raumluft, mmol/ l	25,3 [25,0- 25,8]	25,4 [25,0- 26,0]	25,2 [25,0- 25,9]	0,633
Bikarbonat nach Intubation, mmol/ l	25,0 [25,0- 25,0]	25,0 [25,0- 26,0]	25,0 [25,0- 25,13]	0,550
Bikarbonat vor HLM, mmol/ l	25,0 [24,5- 25,0]	24,7 [24,2- 25,0]	25,0 [24,6- 25,0]	0,091
Bikarbonat bei Operationsende, mmol/ l	24,7 [24,2- 25,0]	24,0 [24,0- 24,6]	25,0 [24,8- 25,0]	0,0001
Basenabweichung bei Raumluft, mmol/ l	1,20 [1,00- 1,50]	1,20 [1,00- 1,60]	1,25 [1,00- 1,60]	0,607
Basenabweichung nach Intubation, mmol/ l	0,90 [0,70- 1,00]	0,80 [0,40- 1,00]	1,00 [0,70- 1,00]	0,757
Basenabweichung vor HLM, mmol/ l	0,40 [0,10- 0,70]	0,20 [-0,02- 0,42]	0,80 [0,20- 1,00]	0,014
Basenabweichung bei Operationsende, mmol/ l	0,20 [0,00- 0,50]	0,00 [-0,04- 0,20]	0,8 [0,20- 1,00]	0,0004

Fortsetzung Tabelle 4. Renale und kardiale Funktion sowie Stoffwechsel

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Postoperativer Stoffwechsel				
Blutzucker Maximum, mg/ dl	169 [166-172]	164 [161-167]	174 [170-178]	0,0015
Blutzucker Minimum, mg/ dl	90 (89-92)	90 (88-92)	91 (89-93)	0,566
pH Maximum	7,46 [7,46- 7,47]	7,46 [7,45- 7,46]	7,47 [7,46- 7,48]	0,001
pH Minimum	7,32 [7,31- 7,32]	7,32 [7,31- 7,32]	7,32 [7,31- 7,33]	0,165
Lactat Maximum mg/ dl	2,00 [1,90- 2,10]	1,90 [1,70- 2,00]	2,10 [2,00- 2,20]	0,010

* Änderungen der Serumkreatininwerte und davon abgeleitete Variablen wurden nach Ausschluss der Patienten berechnet, die mit einem Nierenersatzverfahren behandelt worden sind.

Tabelle 5. Klinischer Verlauf und Komplikationen

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Intraoperative Komplikation				
Low Cardiac Output	5 (0,9%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	} 0,810
andere Komplikation	5 (0,9%)	3 (1,0%)	2 (0,7%)	
Beatmung				
Dauer postoperativ, h	7 [7-7]	7 [6-8]	7 [7-8]	0,234
Reintubation	46 (7,9%)	22 (7,2%)	24 (8,6%)	0,648
Tracheotomie	18 (3,1%)	8 (2,6%)	11 (3,6%)	0,677
Liegezeiten				
Dauer ICU, h	23 [23-24]	23 [22-24]	24 [23-24]	0,093
Dauer IMC, h	38 [27-43]	27 [24-42]	44 [36-48]	0,0008
Dauer HDU, h	85 [73-89]	83 [71-88]	88 [72-96]	0,026
Krankenhausverweil- dauer, h	10 [10-11]	10 [9-11]	11 [10-12]	0,017
Postoperative Komplikationen				
Tachyarrhythmia				
Absoluta, Therapie				
konservativ	159 (27,2%)	85 (28,0%)	74 (26,4%)	} 0,619
elektrisch (KV)	34 (5,8%)	20 (6,6%)	14 (5,0%)	
Reanimation	10 (1,7%)	6 (2,0%)	4 (1,4%)	0,851
Reoperation	80 (13,7%)	45 (14,9%)	35 (12,5%)	0,492
Rückverlegung auf Intensivstation	19 (3,3%)	9 (3,0%)	10 (3,6%)	0,849
MaC Score				
1	54 (9,2%)	25 (8,2%)	29 (10,4%)	} 0,728
2	25 (4,3%)	14 (4,6%)	11 (3,9%)	
3	10 (1,7%)	5 (1,6%)	5 (1,8%)	
4	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	

Fortsetzung Tabelle 5. Klinischer Verlauf und Komplikationen

	Gesamt- kohorte	Kontrolle- gruppe	Bikarbonat- gruppe	Signifikanz p- Wert
Fallzahl	584	304	280	
Status des Patienten bei Verlegung nach extern				
· extubiert & Spontan- atmung	551 (94,3%)	290 (95,4%)	261 (93,2%)	
· intubiert	10 (1,7%)	2 (0,7%)	8 (2,9%)	} 0,377
· tracheotomiert	13 (2,2%)	7 (2,3%)	6 (2,1%)	
· verstorben	8 (1,4%)	4 (1,3%)	4 (1,4%)	
30-Tages-Mortalität				
· verstorben	11 (1,9%)	5 (1,6%)	6 (2,1%)	
· lebt	572 (97,9%)	298 (98,0%)	274 (97,9%)	} 0,573
· keine Info	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	
Morbidität (MaC \geq 2/ HDU \geq 10)				
Morbidität	36 (6,2%)	19 (6,2%)	17 (6,1%)	0,934

Legende zu den Tabellen

BMI	Body Mass Index
PAH	pulmonal arterieller Hypertonus
NYHA	New York Heart Association
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ASA	American Society of Anesthesiologists Classifikation
SzO ₂	zerebrale Sauerstoffsättigung, gemessen durch Nahinfrarotspektroskopie
SzO ₂ _{Raum}	zerebrale Sauerstoffsättigung gemessen an beiden Hemisphären unter Atmung bei Raumluft
SzO ₂ _{oxy}	zerebrale Sauerstoffsättigung gemessen an beiden Hemisphären unter Atmung von sauerstoffangereicherter Luft
SzO ₂ _{oxy}	zerebrale Sauerstoffsättigung gemessen an der rechten oder linken Hemisphäre unter Atmung von sauerstoffangereicherter Luft
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzym-Hemmer
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ASS	Acetylsalicylsäure
TK	Thrombozytenkonzentrat
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
PDE III	Phosphodiesterasehemmer III
HLM	Herzlungenmaschine
CVVH	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
ICU	Intensivstation
IMC	Intermediate Care Station
HDU	High Dependency Unit
MaC-Score	1 Punkt für jeden der folgenden Komplikationen Low Cardiac Output Syndrom Schlaganfall neue Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens Reintubation

7.3. Genehmigungsschreiben Ethikkommission



Im Focus des Lebens
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Universität zu Lübeck

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Dr. A. Hüppe

Tel.: +49 451 500 5854

Fax: +49 451 500 5872

angelika.hueppe@uk-sh.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. M. Heringlake
Klinik für Anästhesiologie

Im Haus

Nachrichtlich:

Herrn Prof. Schmucker, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie

Aktenzeichen: 07-146

Datum: 14.04.2010

Studie: Die prognostische Relevanz von NTproBNP, cerebraler Sauerstoffsättigung und präoperativer Kreatininclearance bei herzchirurgischen Patienten

Hier: Amendment 04 und 05 – Ihre Email mit Anhang vom 26.03.2010

Sehr geehrter Herr Dr. Heringlake,

die beschriebenen Studiene Erweiterungen um den Einbezug weiterer Marker postoperativer Organdysfunktionen (GDF-15 und hsTNT) (Amendment 04) sowie den Einbezug klinischer Faktoren und Behandlungsdaten wie Operationsdauer, Medikamentengabe, Art der Volumentherapie (Amendment 05) habe ich zustimmend zur Kenntnis genommen. Es bedarf keiner weiteren Begutachtung der Kommission.

Wir geben folgenden Hinweis: Die geplanten Erweiterungen des ursprünglichen Studiendesigns werden durch die von Ihnen eingeholten Einwilligungserklärungen vermutlich nicht abgedeckt sein.

Da der von Ihnen vorgelegte Studienplan eine Kontaktaufnahme nach einem Jahr vorsieht, empfehlen wir Ihnen, bei dieser Gelegenheit die Einwilligung zum Einbezug der genannten Parameter einzuholen.

Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr


Prof. Dr. Dr. H. Raspe
(Vorsitzender)

8. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich zutiefst bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. M. Heringlake für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und seine geduldige, stetige und intensive Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls der Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität zu Lübeck, Frau Prof. Dr. med. C. Nau für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Doktorarbeit.

Für die gute Zusammenarbeit bei der Datenaufbereitung möchte ich mich ganz herzlich bei Janina Guder, Yvonne Nowak und Maria Kleinebrahm bedanken.

Darüberhinaus gilt mein Dank den pflegerischen und ärztlichen Mitarbeitern der Anästhesie, der Intensivstation 15i und der herzchirurgischen Station 19 des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck für Ihre Unterstützung bei dieser Studie.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern für Ihre intensive, geduldige Hilfe und Unterstützung sowie allen Menschen in meinem Umkreis, die dieses Vorhaben in irgendeiner Form mitgetragen haben.

9. Lebenslauf

Maria Rudolfovna Schubert



1. Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 22.01.1987
Geburtsort: Moskau (Russland)

2. Bildung:

Verlauf:

06/ 2006 *Abitur* Gymnasium Fridericianum Schwerin
10/ 2006-06/ 2013 *Studium der Humanmedizin* an der Universität zu Lübeck
03/ 2009 1. Staatsexamen Medizin
06/ 2013 2. Staatsexamen Medizin

Schwerpunkte:

Praktisches Jahr:

2012 *Neurologie*, Lehrkrankenhaus Neustadt, Neustadt
2012 *Innere Medizin*, Lehrkrankenhaus Eutin, Eutin
2012 *Chirurgie*, Landspítali Hospital, Reykjavík, Ísland

Famulaturen:

2011 *Orthopädie*, Nepal Orthopaedic Hospital, Kathmandu, Nepal
2010 *Chirurgie*, Clinical Hospital No 85, Moskau, Russland
2010 *Allgemeinmedizin*, Dr.med. Ralf Schüürmann, Mannheim
2010 *Strahlentherapie*, Universität zu Lübeck, Lübeck
2009 *Anästhesiologie*, Universität zu Lübeck, Lübeck
2009 *Kinderchirurgie*, Universität zu Lübeck, Lübeck

Wahlfächer:

2011	Neurologie: Ambulante neurologische Falldemonstrationen
2011	Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
2011	Neonatologie
2009	Schmerzerkrankungen - Schmerztherapie
2009	Medical English
2007	Gender in Medizin

3. Beruflicher Werdegang:

11/ 2013	Assistenzärztin in der Neurologie der Schön Klinik Neustadt in Holstein
----------	---

4. Zeitraum der Dissertation:

2010	Beginn Datenerhebung in der Klinik für Kardioanästhesiologie der Universität zu Lübeck
2014	Abgabe der Dissertation

5. Wissenschaftliche Publikationen:

04/ 2011	Co-Autor eines Vortrags über die vorläufigen Studienergebnisse mit dem Titel „Die perioperative Gabe von Natriumbikarbonat verbessert nicht die Nierenfunktion bei kardiochirurgischen Patienten - eine prospektive Kohortenstudie.“
08/ 2012	Veröffentlichung der Studienergebnisse in Critical Care: Heringlake M, Heinze H, Schubert M, Nowak Y, Guder J, Kleinebrahm M, Paarmann H, Hanke T, Schön J (2012) A perioperative infusion of sodium bicarbonate does not improve renal function in cardiac surgery patients: a prospective observational cohort study. Crit Care 16, R156.