Deutsches Herzzentrum Berlin
Abteilung für Angeborene Herzfehler
Direktor: Prof. Dr. med. Peter E. Lange

Untersuchungen zur Nierenfunktion bei der Behandlung angeborener Herzfehler

HABILITATIONSSCHRIFT
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Pädiatrie

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät
Charité
der Humboldt-Universität Berlin

von
Dr. med. Sven Dittrich
geboren am 08. Februar 1963
in Kiel

Präsident: Prof. Dr. Jürgen Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Roland Felix

eingereicht am: 24. Oktober 2000

Habilitationsdatum: 17. Juli 2001

Gutachter:

1. Prof. Dr. Jochen H.H. Ehrich, Hannover
2. Prof. Dr. Armin Wessel, Göttingen
3. Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 10

2 Der renale Ischämie-Reperfusionsschaden ... 12

2.1 Untersuchungen an der isoliert hämoperfundierten Schweineniere ... 13

2.1.1 Charakterisierung des Ischämie-Reperfusionsschadens ... 13

2.1.1.1 Material und Methoden ... 13

2.1.1.1.1 Versuchsplanung ... 13

2.1.1.1.2 Organ- und Blutgewinnung am Schlachthof ... 13

2.1.1.1.3 Organ- und Blutgewinnung im OP ... 14

2.1.1.1.4 Versuchsaufbau ... 15

2.1.1.1.5 Versuchsablauf und -analytik ... 16

2.1.1.1.6 Datenanalyse ... 19

2.1.1.2 Ergebnisse ... 19

2.1.1.2.1 Nierenfunktion ... 19

2.1.1.2.2 Nierenhistologie ... 20

2.1.2 Einfluss der Blutviskosität während der Reperfusion ... 23

2.1.2.1 Material und Methoden ... 25

2.1.2.2 Ergebnisse ... 26

2.1.2.2.1 Blutanalysen ... 26

2.1.2.2.2 Hämodynamik und Sauerstoffangebot ... 27

2.1.2.2.3 Nierenfunktion ... 28

2.2 Untersuchungen zum hypothermen Kreislaufstillstand an neugeborenen Ferkeln ... 30

2.2.1 Material und Methoden ... 31

2.2.1.1 Versuchsplanung ... 31

2.2.1.2 Anästhesieologische und kardiotechnische Methoden ... 31

2.2.1.3 Messperioden und Analysen ... 32

2.2.1.4 Histologie ... 33

2.2.2 Ergebnisse ... 33

2.2.2.1 Operatives Überleben ... 33

2.2.2.2 Nierenfunktion ... 33

2.2.2.2.1 Nach 60 Minuten Kreislaufstillstand ... 33
2.2.2.2.2 Nach 120 Minuten Kreislaufstillstand ... 33
2.2.2.2.3 Nach 120 Minuten Kreislaufstillstand und Cortisongabe ... 34
2.2.2.2.4 Vergleich der Versuchsgruppen ... 36
2.2.2.3 Nierenhistologie ... 36

3 Nierenfunktion im Säuglingsalter bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen 38

3.1 Intraoperative Nierenfunktion ... 38
3.1.1 Material und Methoden ... 39
3.1.1.1 Patientenauswahl ... 39
3.1.1.2 Anästhesieologische und kardiotechnische Methoden ... 39
3.1.1.3 Messperioden und Analysen ... 41
3.1.2 Ergebnisse ... 43
3.1.2.1 Patienten- und OP-Daten ... 43
3.1.2.2 Nierenfunktion ... 43
3.1.2.3 Blutanalysen ... 46

3.2 Auswirkungen des hypothermen Kreislaufstillstandes ... 49
3.2.1 Material und Methoden ... 49
3.2.1.1 Patientenauswahl ... 49
3.2.1.2 Messperioden ... 50
3.2.2 Ergebnisse ... 50
3.2.2.1 Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses ... 50
3.2.2.2 Nierenfunktion ... 51

3.3 Postoperative Therapie ... 55
3.3.1 Material und Methoden ... 55
3.3.1.1 Patientenauswahl und Dokumentation ... 55
3.3.1.2 Peritonealdialyse und akutes Nierenversagen ... 55
3.3.2 Ergebnisse ... 56

4 Untersuchungen zur Nierenfunktion bei Patienten mit chronischer Zyanose ... 62

4.1 Bedeutung hämorheologischer Faktoren ... 62
4.1.1 Material und Methoden ... 63

4.1.1.1 Patientenauswahl 63
4.1.1.2 Urin- und Blutuntersuchungen 65
4.1.2 Ergebnisse 65
4.1.2.1 Urin- und Serumanalysen 65
4.1.2.2 Blutanalysen 67
4.1.2.3 Korrelation von Blut- und Urinanalysen 69

4.2 Renale Kontrastmittelexposition bei Herzkatheterisierung 71
4.2.1 Material und Methoden 72
4.2.1.1 Patientenauswahl 72
4.2.1.2 Urin- und Blutuntersuchungen 73
4.2.1.3 Herzkatheterisierung 73
4.2.2 Ergebnisse 73

4.3 Postoperative Nierenfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen 78
4.3.1 Material und Methoden 78
4.3.1.1 Patientenauswahl 78
4.3.1.2 Urinanalysen und perioperative Datenerhebung 80
4.3.2 Ergebnisse 80

5 Diskussion 88

5.1 Der renale Ischämie-Reperfusionsschaden 88
5.1.1 Charakterisierung des Ischämie-Reperfusionsschadens 88
5.1.2 Bedeutung der Blutviskosität während der Reperfusion 89

5.2 Nierenfunktion im Säuglingsalter bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen 91
5.2.1 Intraoperativ 91
5.2.2 Auswirkungen des hypothermen Kreislaufstillstandes 92
5.2.3 Postoperativ 93

5.3 Nierenfunktion bei angeborenen Herzfehlern mit chronischer Zyanose 95
5.3.1 Pathophysiologische Überlegungen 95
5.3.2 Röntgenkontrastmittelexposition 97
5.3.3 Operation mit der Herz-Lungen-Maschine 98

5.4 Schlussfolgerungen 99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der ex-vivo Perfusionsaufbau 15

Abbildung 2: Postischämische Funktion nicht gekühlter, kurz gekühlter und länger gekühlter Nieren 20

Abbildung 3: Histologischer Schaden in reperfundierten Nieren 21

Abbildung 4: Histologische Analyse neutrophiler Granulozyten in reperfundierten Nieren 22

Abbildung 5: Blut- und Plasmaviskositäten in den Gruppen „Standard“ und „Dilution“ 27

Abbildung 6: Renale Hämodynamik in den Gruppen „Standard” und „Dilution” ... 28

Abbildung 7: Nierenfunktion in den Gruppen „Standard“ und „Dilution“ 29

Abbildung 8: Nierenfunktion im Gruppenvergleich 37

Abbildung 9: Histologische Bewertung des Ischämie-Reperfusionsschadens 38

Abbildung 10: Nierenfunktion während des kardiopulmonalen Bypasses 45

Abbildung 11: Hämorheologie während des kardiopulmonalen Bypasses 47

Abbildung 12: Korrelation von Blutviskosität und Albuminurie 48

Abbildung 13: Diurese und Kreatininclearance bei Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand 53

Abbildung 14: Albumin und N-acetyl-β-D-glucosaminidase im Urin bei Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand 54

Abbildung 15: Zusammenhänge zwischen Blutrheologie und Eiweißanalytik im Urin 70

Abbildung 16: Albuminurie bei zyanotischen Patienten mit hohen und bei zyanotischen Patienten mit niedriger Blutviskosität 71

Abbildung 17: Blutviskosität vor und nach Katheterisierung 74

Abbildung 18: Plasmaviskosität vor und nach Katheterisierung 75

Abbildung 19: Albumin-Konzentration im Urin vor und nach Katheterisierung 76

Abbildung 20: N-acteyl-ß-D-glucosaminidase Aktivität im Urin vor und nach Katheterisierung 77

Abbildung 21: Urin-Albuminkonzentrationen der zyanotischen Patienten im zeitlichen Verlauf 86

Abbildung 22: Urin-N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität der zyanotischen Patienten im zeitlichen Verlauf 87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ***Funktionsparameter der isolierten Nierenfunktion*** **..... 17**

Tabelle 2: Nierenfunktionsmessungen nach 60 und 120 Minuten Kreislaufstillstand mit und ohne Cortisonvorbehandlung..... 35

Tabelle 3: Diagnosen und Art des kardiochirurgischen Eingriffes 43

Tabelle 4: Demographische Daten und Beschreibung des kardiopulmonalen Bypasses 43

Tabelle 5: Einflüsse auf die Blutviskosität bei Normo- und Hypothermie 49

Tabelle 6: Vergleich von demographischen und kardiopulmonalen Bypass Daten.... 51

Tabelle 7: ***Vergleich der Nierenfunktion*** **..... 52**

Tabelle 8: ***Zusammensetzung der Dialysatlösung*** **..... 56**

Tabelle 9: ***Inzidenz des akuten Nierenversagens nach Operation angeborener Herzfehler*****..... 57**

Tabelle 10: Diagnosen und perioperative Daten aller Säuglinge mit Peritonealdialyse 58

Tabelle 11: Vergleich der Peritonealdialyse-behandelten Säuglinge mit (ANV +) und ohne (ANV -) klinische Diagnosekriterien des akuten Nierenversagens 60

Tabelle 12: ***Komplikationen unter postkardiochirurgischer Peritonealdialyse*** **..... 61**

Tabelle 13: Diagnosen der zyanotischen Patienten 64

Tabelle 14: ***Urinanalysen*****..... 66**

Tabelle 15: ***Demographische Daten und Blutanalysen*****..... 68**

Tabelle 16: ***Diagnosen der zyanotischen Patienten*****..... 72**

Tabelle 17: ***Diagnosen und Operationsverfahren*** **..... 79**

Tabelle 18: ***Demographische und perioperative Daten*** **..... 82**

Tabelle 19: ***Urinanalysen prä- und postoperativ im zeitlichen Verlauf*****..... 83**

Tabelle 20: Darstellung individueller Patienten mit präoperativer Proteinurie und/oder postoperativem Nierenversagen..... 84

Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Nierenfunktion bei der Behandlung angeborener Herzfehler. Die Bedeutung von Blutviskositätsänderungen am kardiopulmonalen Bypass und die Auswirkungen einer renalen Ischämie nach Kreislaufstillstand werden in Tiermodellen und in der Risikogruppe der Neugeborenen und Säuglinge untersucht. Der mögliche nephroprotektive Nutzen einer präoperativen Cortikosteroidgabe wird in einem neonatalen Tiermodell überprüft. Der Stellenwert der Peritonealdialyse bei Säuglingen nach Bypassoperationen wird in einer retrospektiven Analyse gewertet. In der mit besonderen Risiken behafteten Gruppe chronisch zyanotischer Patienten werden verschiedene glomeruläre und tubuläre Urinparameter in Zusammenhang mit Blutviskositätsänderungen, einer Röntgenkontrastmittelexposition und einer Bypassoperation untersucht.

Die Untersuchungen zeigen, dass über Verbesserungen der Blutviskosität und besonders der Plasmaviskosität unter den Bedingungen der Hypothermie eine Verringerung von Nierenschäden am kardiopulmonalen Bypass zu erreichen ist. Säuglinge zeigen nach Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand eine etwas grössere Nierenschädigung als nach Operationen ohne Kreislaufstillstand. Im Tiermodell mit herzgesunden Ferkeln erweist sich der rein renal bedingte Ischämie-Reperfusiosnschaden verglichen mit den Bedingungen der Transplantationsmedizin aber als minimal ausgeprägt. Eine Cortikosteroidgabe hat vor Kreislaufstillstand in unserer Studie keinen nephroprotektiven Nutzen und wirkt möglicherweise proapoptotisch. In der postoperativen Therapie erweist sich der frühe und bei bestimmten Indikationen prophylaktische Einsatz der Peritonealdialyse als günstig. Chronisch zyanotische Patienten mit erhöhter Blutviskosität haben ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Glomerulopathie. Ähnlich wie bei diabetischen Patienten besteht für sie ein erhöhtes Risiko bei einer Röntgenkontrastmittelexposition und bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine.

Der renale Status sollte bei Risikopatienten nach Herzkatheteruntersuchungen und Operationen mittels einfacher Urinanalytik beobachtet werden und sollte bei Problempatienten das operative Procedere beeinflussen. Das Aufrechterhalten eines guten Hydratationszustandes und eines adäquaten Diuretikaeinsatzes sind prophylaktische nephroprotektive Maßnahmen. Am kardiopulmonalen Bypass sollte die Blutplasmazusammensetzung mit ihren Auswirkungen auf die Rheologie bei Hypothermie als nephroprotektiver Faktor weiter untersucht und genutzt werden. Der weit verbreitete

Einsatz von Cortikosteroiden beim kardiopulmonalen Bypass sollte bei Neugeborenen und Säuglingen in einer prospektiven multizentrischen Studie zur Kosten-Nutzen-Relation überprüft werden. Die Anwendung des hypothermen Kreislaufstillstandes ist zwar in klinischen Untersuchungen ein Risikofaktor für postoperative Nierenschäden, der eigentliche renale Ischämie-Reperfusionsschaden aber nur gering ausgeprägt, so dass hier die postoperative Hämodynamik eine weit grössere klinische Bedeutung zu haben scheint.

1 Einleitung

Störungen der Nierenfunktion sind in der Behandlung angeborener Herzfehler nach Herzkatheteruntersuchungen und Röntgenkontrastmittelgaben sowie nach Herzoperationen von klinischer Bedeutung. Eine Reihe von Studien belegt für Patienten nach Operationen an einem kardiopulmonalen Bypass die Komorbidität des akuten Nierenversagens mit einem Multiorganversagen und die Assoziation mit einer hohen Letalität (30; 42; 44; 190; 195). Zwei Patientengruppen aus dem Klientel der Patienten mit einem angeborenen Herzfehler konnten bisher als besonders risikobehaftet identifiziert werden: Neugeborene und Säuglinge mit ihrer noch unreifen Organfunktion (9; 14; 20; 31; 42; 62; 67; 75; 100; 110; 137; 138; 151; 180; 189; 190; 197) und die Subpopulation zyanotischer Patienten, die entsteht, wenn Patienten mit nicht korrigierbaren zyanotischen Herzfehlern überleben und dem Kleinkindesalter entwachsen (2; 8; 13; 25; 42; 43; 49; 61; 82; 92; 117; 128; 130; 142; 147; 162-164; 175; 176).

Als eine Ursache für ein akutes Nierenversagen nach einer Operation an einem kardiopulmonalen Bypass gelten renale Perfusionsstörungen basierend auf der postoperativ eingeschränkten Herzfunktion (64; 99; 100; 131; 170; 189). Bei erwachsenen Patienten mit einer koronaren Gefäßerkrankung wurden eine vorbestehende Nierenerkrankung (6; 99; 105), ein hohes Lebensalter (99) und die Länge der extrakorporalen Perfusion am kardiopulmonalen Bypass (170) als Risikofaktoren für renale Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen identifiziert. Die Anwendung des hypothermen Kreislaufstillstandes wurde bei Kindern und Erwachsenen als Risikofaktor für ein postoperatives Nierenversagen identifiziert (9; 33; 195). Eine weitere intraoperative Ursache wird in dem Kontakt des Blutes mit Kunststoffoberflächen in der Herz-Lungen-Maschine und der mechanischen Alterationen korpuskulärer Blutbestandteile durch die Okklusionsrollerpumpen gesucht, was zu erhöhten Zytokinkonzentrationen im Serum und zur Aktivierung von Leukozyten führt und das renale Gefäßendothel beeinträchtigen könnte (7; 19; 37; 76; 98; 152). Unter der Vorstellung einer Reduktion derartiger Entzündungsprozesse sind Cortikosteroidgaben vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine üblich, obwohl der mögliche Nutzen bisher nicht allgemein akzeptiert ist (41; 60; 86; 107; 122; 183). Während des kardiopulmonalen Bypasses erfolgt die Perfusion der Niere mit dem nicht-pulsatilen Fluss der Herz-Lungen-Maschine. Ein großer Teil der Operationen wird in je nach erwarteter Dauer der notwendigen Kardioplegie unterschiedlich ausgeprägter systemischer Hypothermie durchgeführt. Besonders bei Neugeborenen und Säuglingen aber auch bei größeren Patienten sind oftmals Fremdblut- und

Fremdplasmatransfusionen unumgänglich. Die Vorfüllung einer Herz-Lungen-Maschine erfolgt mit isotonen Elektrolytlösungen und osmotisch wirksamen Infusionszusätzen. Während der Operation werden verschiedene Medikamente verabreicht. All diese Maßnahmen führen zu Änderungen der Blutviskosität und der Nierendurchblutung (29; 181).

In einer Literaturrecherche finden sich in den letzten 50 Jahren aber keine 50 Publikationen zum Thema der Nierenfunktion bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Um einige Wissenslücken zu schließen, befasst sich die vorliegende Arbeit daher mit Untersuchungen der Nierenfunktion bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Zusammenhang mit invasiven kardiologischen Eingriffen und Änderungen der Blutviskosität. Die Bedeutung der renalen Ischämie mit nachfolgender Reperfusion wurde einerseits in einem Modell *ex-vivo* perfundierter Nieren und in einem neonatalen Tiermodell für den hypothermen Kreislaufstillstand untersucht und andererseits an Patienten überprüft. Im neonatalen Tiermodell wurde die nephroprotektive Wirkung von Cortokosteroiden überprüft. Der als bedeutsam angenommene Einfluss der Blutviskosität auf die Nierenfunktion wurde ebenfalls im Modell der *ex-vivo* perfundierten Nieren und parallel dazu am Patienten untersucht. Zur ausstehenden Bewertung des postoperativen Therapiekonzeptes der frühzeitigen Peritonealdialyse bei Neugeborenen und Säuglingen erfolgte eine retrospektive Analyse. Schädigende Einflüsse auf die Niere durch eine veränderte Blutviskosität, durch Röntgenkontrastmittelexposition und durch Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine untersuchten wir für die besonders risikobehaftete Gruppe der chronisch zyanotischen Patienten (44; 45).

In der Gliederung der einzelnen Kapitel folgt die Arbeit den folgenden zwei Prinzipien: von der pathophysiologischen Betrachtung zur klinischen Anwendung und vom Tiermodell zur Patientenuntersuchung. Die einzelnen Kapitel sind dabei jeweils noch mit einer eigenen weiterführenden thematischen und methodischen Einleitung versehen. Die Tötung von Tieren zur Organentnahme war beim Berliner Senat angezeigt worden. Für die Tierversuche lag ein genehmigter Tierversuchsantrag und für die Untersuchung der zyanotischen Patienten ein positives Votum der Ethik-Kommission der Humboldt-Universität zu Berlin (Nr. 69/98) und die Zustimmung der Patienten oder Eltern vor.

2 Der renale Ischämie-Reperfusionsschaden

In maximaler Ausprägung führt der Ischämie-Reperfusionsschaden zu einem Verlust der Nierenfunktion, in leichter Ausprägung zur Organdysfunktion (178). In der Transplantationsmedizin sind die Auswirkungen der Ischämie auf die Funktion und das Langzeitüberleben der transplantierten Niere gut untersucht (22; 26; 35; 70; 84; 88; 91; 96; 101; 106; 119; 178). Nierentransplantate nach langer Ischämie weisen im Vergleich mit Transplantaten nach kurzer Ischämie vermehrt akute Rejektionsphasen sowie späte vaskuläre und glomeruläre Veränderungen auf (83; 96; 101; 155). Eine Ischämie von 30 bis 60 Minuten führt ohne Hypothermieschutz zum akuten Nierenversagen (3). Für den erlittenen Schaden ist jedoch nicht allein die mangelnde Sauerstoffzufuhr während der Unterbrechung des Blutflusses verantwortlich, vielmehr handelt es sich um einen komplizierten Komplex aus Ischämie- und Reperfusionsschaden (3; 80; 185; 193). Die Phase der Ischämie zeichnet sich durch einen schnellen Abfall der intrazellulären Adenosintriphosphat (ATP) -Konzentration auf Grund einer fehlenden oxidativen Phosphorylierung aus. Da die Versorgung der Zelle mit Energie über die anaerobe Glykolyse nur kurzfristig sicher gestellt werden kann, steigt die intrazelluläre Laktatkonzentration und es kommt zu einem konsekutiven Abfall des pH-Wertes. Die Natrium-Kalium-ATPase fällt aus und Natrium, Calcium und Wasser strömen dem osmotischen Gefälle folgend in die Zelle (3). Eine lichtmikroskopisch fassbare vakuolige Degeneration sowie eine hydropische Schwellung aufgrund eines apikalen Ödems der Tubulusepithelien sind die Folgen (108; 135). In der Phase der Reperfusion führen freie Sauerstoffradikale zu einer Peroxidationsreaktion von Lipiden, Depolimerisation von Polysacchariden und Degeneration von Desoxyribonucleotiden (80; 185). Geschädigte Endothelzellen verlieren die Fähigkeit zur Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur und setzen potente Vasokonstriktoren frei (37; 193). Eine Reihe weiterer Substanzen wie zum Beispiel Nitroxid, Adenosin, Endothelin, Leukozyten-Adhäsionsmoleküle und heat-shock Proteine steht derzeit im Verdacht, ebenfalls Einfluss auf den Ischämie-Reperfusionsschadenskomplex zu haben (3; 80; 185; 193). Zusammenfassend führt die Kombination aus Vasokonstriktion, hydropischer Zellschwellung, extrazellulärem Ödem und schließlich Leukozyten- und Thrombozytenaktivierung durch chemotaktische Stoffe des geschädigten Endothels zu einer gestörten Perfusion und zu einer Organdysfunktion (23; 108). Die eintretenden Organveränderungen sind prinzipiell reversibel, solange es nicht zu Nekrosen gekommen ist. Für den Schweregrad des Ischämie-Reperfusionsschadens sind die Bedingungen der Reperfusion, wie zum Beispiel der initiale

Blutdruck, von großer Bedeutung (63; 72; 81; 85; 126; 155).

2.1 Untersuchungen an der isoliert hämoperfundierten Schweineniere

2.1.1 Charakterisierung des Ischämie-Reperfusionsschadens

Die porcine Niere hat in ihrer Organgrösse und –physiologie große Ähnlichkeiten mit der humanen Niere und gilt auch als funktionell geeignetes Xenograft für den Menschen (39). Sie bietet sich daher für die experimentelle Untersuchung des Ischämie-Reperfusionsschadens besonders an (59; 116; 194). Ein weiterer methodischer Vorteil der Verwendung der Spezies Schwein für die *ex-vivo* Perfusion liegt in der ausreichend zur Verfügung stehenden Menge autologen Blutes. Die Ziele der in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchungen liegen in der Charakterisierung des postischämischen Reperfusionsschadens unter den Bedingungen extrakorporaler Hämoperfusion und der Entwicklung eines histologischen Scores zur quantitativen Beurteilung des Ischämie-Reperfusionsschadens.

2.1.1.1 Material und Methoden

2.1.1.1.1 Versuchsplanung

Die isolierte Nierenperfusion erfolgte in einem neu entwickelten *ex vivo* Perfusionsmodell mit normothermem autologen Blut (11). Perfundiert und miteinander verglichen wurden Nieren nach einer Ischämiedauer von 15 ± 1 Minute entweder nach Organentnahme aus anästhesierten und intubierten Schweinen oder nach Organentnahme aus frisch geschlachteten Tieren am Schlachthof. Die am Schlachthof entnommenen Nieren wurden im Anschluss an die Entnahme intraarteriell mit kalter Konservierungslösung durchspült. Eine Gruppe von 19 Nieren wurde 3 ± 0,2 Stunden, eine weitere Gruppe von 19 Nieren 7 ± 0,2 Stunden auf Eis gelagert.

2.1.1.1.2 Organ- und Blutgewinnung am Schlachthof

Die Organgewinnung erfolgte unmittelbar nach der Tötung von 80 bis 120 kg schweren Schlachtschweinen (Deutsche Landrasse) im Einzelschlachtungsraum des Schlachthofes (Eberswalder Fleischwarenfabrik GmbH & Co.KG, Britz, Deutschland). Nach einem betäubenden Elektroschock wurden die Tiere an den Hinterläufen aufgehängt und durch Stich in die Karotiden ausgeblutet. Das Stichblut wurde in einer Schale aufgefangen, mit 50 ml Natriumcitrat 20% (Apotheke des Virchow-Klinikums, eigene Herstellung) und

10.000 E/l Heparin (Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) antikoaguliert, mit 5 mg/500 ml Blut Verapamil (Knoll, Ludwigshafen, Deutschland) versetzt und über einen Glastrichter in Kunststofflaschen gefüllt. Nach Brühen des Schlachtkörpers für 1 Minute, Eröffnung des Abdomens, sowie Entfernung der Baucheingeweide wurden die Ureteren im mittleren Drittel durchtrennt. Nach stumpfer Mobilisation von Aorta abdominalis und Vena cava inferior wurden diese cranial und kaudal der Abgänge der Nierengefäße durchtrennt und die Nieren entnommen. Die Nieren wurden gewogen, arteriell kanüliert und mit einer modifizierten Tyrodelösung (Natriumchlorid 110 mmol/l, Kaliumchlorid 4 mmol/l, Calciumchlorid 1.5 mmol/l, Magnesiumchlorid 1 mmol/l, Natriumbikarbonat 25 mmol/l, Natriumbiphosphonat 0.5 mmol/l, Glukose 144 mg/dl, Harnstoff 30 mg/dl, Kreatinin 5.7 mg/dl) blutfrei gespült. Anschließend wurden die Nieren bei einem Druck von 180 cm Wassersäule mit 500 ml einer auf 4 Grad Celsius gekühlten Konservierungslösung nach einer Rezeptur nach Prof. von Baeyer (10) perfundiert. Die Lagerung der Nieren erfolgte auf Eis in mit Konservierungslösung gefüllten Kunststoffbeuteln.

2.1.1.1.3 Organ- und Blutgewinnung im OP

Die in der Tierversuchsabteilung der Charité, Campus Virchow-Klinikum eingestellten Schweine der Deutschen Landrasse wurden durch präoperative intramuskuläre Gabe von Azaperon (200 mg/kg KG i.m.) sediert und mit Atropin (0,0025 mg/kg KG i.m.) zur Reduktion des Speichelflusses und der gastrointestinalen Motalität behandelt. Zur Anästhesie erhielten die Tiere Metomidat i.v. (10 mg/kg/KG/h i.v.), Fentanyl (0,01 mg/kg/KG/h i.v.), (beide Hexal, Holzkirchen, Deutschland), sowie eine Einzeldosis Pancuronium (Schwabe-Curamed, Karlsruhe, Deutschland) von 0,1-0,2 mg/kg/KG i.v.. Anschließend erfolgte die Intubation und Beatmung der Tiere. Die Tiefe der Narkose wurde mittels Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck kontrolliert. Die Beatmung erfolgte maschinell mit einem 40%igen Luft-/Sauerstoffgemisch. Das Atemminutenvolumen schwankte zwischen 120 und 150 ml/kgKG, die Atemfrequenz betrug 10-14/min. Es wurde eine systemische Heparinisierung (250 U/kg/KG i.v.) durchgeführt. Nach einem medianen Bauchschnitt wurden die Nieren dargestellt, freipräpariert und entnommen. 500 ml Blut wurde nach Kanülierung aus einem Jugulariszugang gewonnen, in vorbereiteten Transfusionssystemen (Biopack-Compoflex, Biotrans, Dreieich, Deutschland) gesammelt sowie mit 10.000 I.E. Heparin und 5 mg Verapamil versetzt. Im Anschluss an die Kanülierung von Arterie, Vene und Ureter der explantierten Nieren erfolgte die sofortige

Reperfusion mit dem autologen Blut.

2.1.1.1.4 Versuchsaufbau

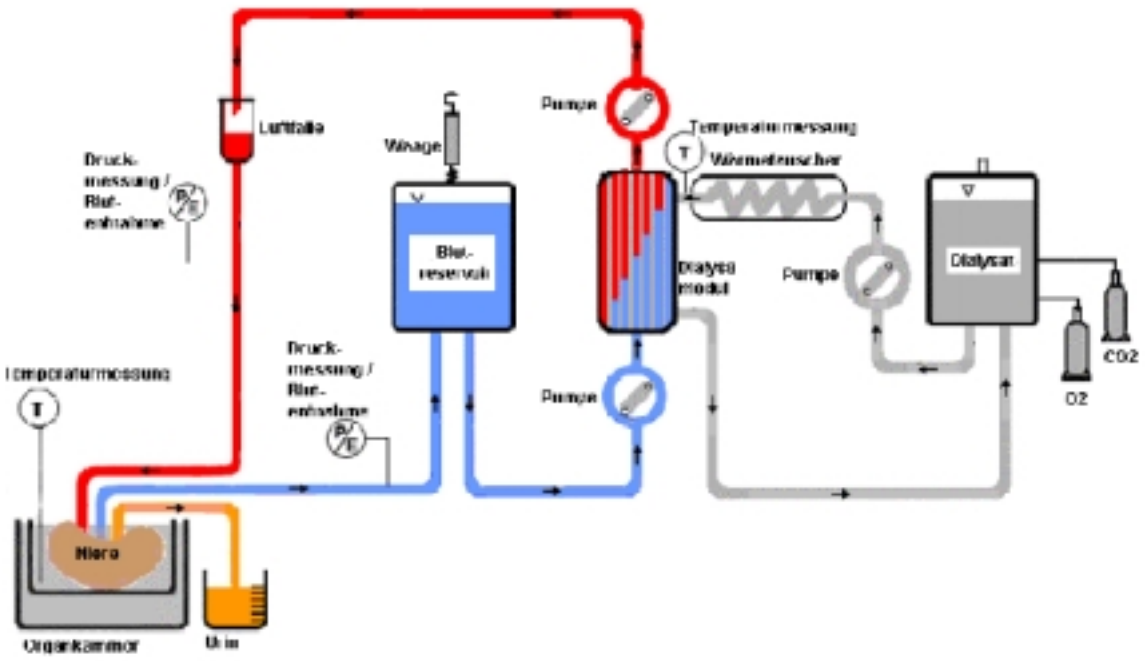


Abbildung 1: Der ex-vivo Perfusionsaufbau

Der Perfusionssaufbau bestand aus zwei Kreisläufen, die über ein Dialysemodul (Kapillardialysator Polysulfone UF 6.4 Hemoflow F7, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) miteinander in Verbindung standen. Im Dialysemodul flossen Blut und Dialysat, getrennt durch eine semipermeable Membran im Gegenstromprinzip aneinander vorbei. Dabei wurde das Blut oxygeniert, decarboxyliert und erwärmt. Mit dem Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Dialysat konnte das Blutvolumen und der Hämatokrit reguliert werden. Im Blutkreislauf förderte eine Rollerpumpe (Multiflow, Typ 10 20 00, Stöckert Instrumente, München, Deutschland) das aus dem Modul kommende, arterialisierte Blut über eine Luftfalle in die Arteria renalis. Zwischen Luftfalle und Niere befand sich die Entnahme - und Druckmessstelle für die regelmässige Abnahme arterieller Blutproben und zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdrucks. Ein Temperatursensor (5F Swan-Ganz Thermodilution 0.5cc CAP, 93-132-5F, Baxter, Unterschleissheim, Deutschland) maß an dieser Stelle gleichzeitig die Bluttemperatur vor der Niere. Die Niere lag in einer offenen Organkammer, welche sich ihrerseits in einem auf 38°C erhitzten Wasserbad befand. Die Temperatur der Niere wurde kontinuierlich mit

einer in der Organkammer liegenden Messsonde überwacht und konstant gehalten. Der während der Perfusion gebildete Urin wurde in einem Messzylinder gesammelt. Aus der Niere floss das Blut über einen in die Vena renalis eingelegten Katheter in ein venöses Blutreservoir zurück. Als Blutreservoir und zur Konstanthaltung des Blutvolumens diente ein Blutbeutel, dessen Gewicht kontinuierlich durch eine Hängewaage anzeigt wurde. Eine zweite Pumpe leitete das Blut weiter in das Dialysemodul. Im Dialysatkreislauf wurde das Dialysat mit einem Fluss von 1,5 l/min durch eine Rollerpumpe aus einem skalierten Behälter in einen auf 39°C eingestellten Wärmetauscher geleitet. Von dort floss es durch das Dialysemodul zurück in den Dialysatbehälter. In das Dialysat wurde mittels Sprudelstein ein Gasgemisch mit 500 ml/min Sauerstoff und 36 ml/min Kohlendioxyd eingeleitet (47).

2.1.1.1.5 Versuchsablauf und -analytik

Die Vorfüllung des Blutkreislaufes erfolgte mit 500 ml heparinisierter (10000 E/l) physiologischer Kochsalzlösung. Nach Erwärmung des Dialysates erfolgten der Anschluss des Blutreservoirs (500 ml autologes Vollblut) sowie das Schließen des Perfusionskreislaufs. Das Blutes wurde duch 20minütiges Vorbeiführen an der warmen Dialysatlösung auf 37°C erwärmt. Danach erfolgte der Beginn der Organperfusion mit einem initialen Blutfluss von 20 ml/min und einem kontinuierlichen Perfusionsdruck von 80 mmHg. Nach Erreichen einer vollständigen Organerwärmung (45 min) wurden nach 60, 75, 90, 105 Minuten Blutproben entnommen und jeweils das Sammelurinvolumen bestimmt. Gemessen wurden desweiteren das Nierengewicht nativ und nach Perfusion [g], der Fluss der arteriellen Blutpumpe [$ml*min^{-1}$], der arterielle und venöse Blutdruck [mmHg], die Blutemperatur [°C], Hämoglobin [$g*dl^{-1}$], Hämatokrit [%], die Sauerstoffsättigung arteriell und venös [%], der Sauerstoffpartialdruck arteriell und venös [mmHg], die Natriumkonzentration in Plasma und Urin [$mmol*l^{-1}$], und die Kreatininkonzentration in Plasma und Urin [$mg*dl^{-1}$]. Kreatinin wurde mit einem Kreatinin-Analysator 2 (Beckman, München, Deutschland) bestimmt. Sammelurin wurde zuvor 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert, um Messfehler durch Urinsediment zu vermeiden. Die Blutgasanalyse, die Bestimmung des Natriums und die Bestimmung des Hämoglobins erfolgte mit dem Blut-Gas-Analysator ABL 505 und dem Hemoximeter OSM 3 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Der Hämatokrit wurde nach Zentrifugation in Glaskapillaren auf einer Skala abgelesen. Zur Analyse der Nierenfunktion wurden die folgenden Werte berechnet:

Tabelle 1: Funktionsparameter der isolierten Nierenfunktion

Parameter	Formel	Einheit
Diurese	U = VU / t / NG*100	$ml*min^{-1}*100g^{-1}$
Vaskulärer Widerstand	R = (Part - Pven) / RBF	$mmHg*ml^{-1}*min^{-1}*100g^{-1}$
Renaler Plasmafluss	RPF = RBF * (1 - Hkt)	ml*min-1*100g-1
Art./ven. O2-Gehalt	$CxO_2 = 1.34*Hb*SxO_2 + 0.003*PxO_2$	$ml*dl^{-1}$
Sauerstoff Angebot	$O_2D = RBF * CaO_2/100$	$ml*min^{-1}*100g^{-1}$
Sauerstoff-Verbrauch	O_2 cons = $(CaO_2 - CvO_2)/100 * RBF$	$ml*min^{-1}*100g^{-1}$
Natrium Transport	TNa = [(NaPl*KC)-(NaU*U)]/ 1000	$mmol*min^{-1}*100g^{-1}$
Kreatinin-Clearance	KC = (KreaU / KreaPl) * U	$ml*min^{-1}*100g^{-1}$
Filtrationsfraktion	FF = RPF / KC	%

Abkürzungen: art = arteriell, KC = Kreatininclearance; Hkt = Hämatokrit; Hb = Hämoglobin; Krea = Kreatinin; NG = Nierengewicht nativ; P = Partialdruck; PL = Plasma; RBF = renaler Blutfluss; S = Sättigung; U= Urin; ven = venös, VU = Urinvolumen.

Histologische Methoden

Sieben nicht kältekonservierte und fünf kältekonservierte Nieren wurden nach Versuchsende histologisch untersucht. Sofort nach Abbruch der Hämoperfusion wurden drei maximal 5 mm dicke Gewebescheiben unter Miterfassung von Rinde, Mark sowie Nierenbecken entnommen und in 5 %igem gepufferten Formaldehyd (Herbeta, Berlin, Deutschland) mindestens 12 Stunden fixiert. Die Entnahme erfolgte aus dem oberen und unteren Pol sowie aus der Organmitte, um regionale Unterschiede in der Durchblutung zu erfassen. Die Gewebeproben wurden nach Paraffineinbettung in Stufenserienschnitten aufgearbeitet. Die Färbung der Präparate erfolgte standardmässig nach Hämalaun-Eosin (HE), Masson-Goldner (MG) und der Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) (140).

Die Wertung des Ischämie-Reperfusionsschadens erfolgte quantitativ anhand eines im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelten Punkteranges: Bewertet wurde der Bürstensaumverlust am proximalen Tubulusepithel (0-3 Punkte), das Ödem der proximalen

Tubuluszellen (0-3 Punkte), morphometrische Messungen der Dilatation des proximalen Tubulus (0-3 Punkte), die Vakuolisation der proximalen Tubulusepithelien (0-3 Punkte) und Nekrosen der proximalen Tubuluszellen (0-3 Punkte). Die Punkte wurden zu einem Gesamtrang (0-15 Punkte) addiert. Als Referenzhistologie dienten intravitale Biopsien aus gesunden narkotisierten Schweinen. Die Bewertung der verblindeten Präparate erfolgte lichtmikroskopisch (Mikroskop Leitz DL, Wetzlar, Deutschland) in mehreren Untersuchungsgängen.

Leukozyten wurden mit einem allotypischen Mäuse-anti-Schwein CD45 Antikörper (18) (MCA 1447, Clone Nr. MAC 323, Serotc Ltd., Oxford, England) markiert. Der Antikörper wurde in einer Verdünnung von 1:500 inkubiert. Zur Färbung der gebundenen Antikörper wurde die Alkalische Phosphatase-Anti-Alkalische Phosphatase (APAAP) -Methode entsprechend der Anleitung „APAAP-Färbemethode“ der Firma (DAKO, Hamburg, Deutschland) verwendet. Um das Färbeergebnis zu optimieren, wurde eine Antigendemaskierung mittels zweiminütigem Kochen im Dampftopf durchgeführt. Die farbliche Markierung erfolgte mit „fast red“ (Dako, Code K 0597). Fibrinogen wurde mittels immunhistochemischer Markierung durch den mit Schwein kreuzreaktiven Antikörper Kaninchen-anti-Mensch Fibrinogen (DAKO, A0080 Lot 097) dargestellt und diente indirekt zum Nachweis aktivierter Thrombozyten. Zur Darstellung des gebundenen Antikörpers wurde wiederum die modifizierte APAAP-Methode verwendet. Nach Abschluss aller Versuche wurden die angefertigten Schnittpräparate verblindet und lichtmikroskopisch begutachtet. Die neutrophilen Granulozyten wurden aus der Gruppe aller CD45 positiven Leukozyten anhand der typischen Morphologie sowie der gut detektierbaren zytoplasmatischen PAS-Positivität unterschieden und in 10 HPF/Präparat ausgezählt (HPF = high power field, entsprechend einem Gesichtsfeld in 400facher Vergrößerung). Differenziert wurde in:

1. Anzahl der ausschließlich innerhalb des intraglomerulären Schlingenkonvolutes gelegenen neutrophilen Granulozyten.
2. Anzahl der ausschließlich innerhalb des peritubulären, kapillären Netzwerkes gelegenen neutrophilen Granulozyten.
3. Anzahl der ausschließlich intraparenchymatös (extrakapillär) gelegenen neutrophilen Granulozyten.
4. Gesamtzahl aller neutrophilen Granulozyten.

Das Ausmaß intravaskulärer Fibrinogenausfällungen wurde semiquantitativ eingeschätzt. Dafür wurden die Fibrinogenausfällungen in den Vasa afferentia und in den glomerulären Arteriolen ausgezählt. Ausgewertet wurden in mindestens 10 HPF oder in mindestens 10 Glomerula pro Präparat:

1. Anzahl intravasaler (Vasa afferentia) Fibrinogenausfällungen pro 10 HPF.
2. Anzahl intraglomerulärer Fibrinogenausfällungen pro 10 Glomerula.
3. Anzahl peritubulärer (intravasaler) Fibrinogenausfällungen pro 10 HPF.

2.1.1.1.6 Datenanalyse

In allen Kapiteln der Arbeit wurden ausschliesslich nicht parametrische statistische Tests mit dem PC-Programm „Statistical Package of Social Sciences“ (SPSS, Version 7.5) berechnet. Für den Vergleich unverbundener Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test, für den Vergleich verbundener Stichproben der Wilcoxon-Test und für die Berechnung von Vierfeldertafeln der Fisher Exakt-Test gewählt. Das Bestehen eines Zusammenhanges zwischen 2 Werten wurde bei einem Korrelationskoeffizienten $r > 0,5$ im Spearmanschen Korrelationstest angenommen. Alle Unterschiede wurden mit einer Signifikanz $p < 0,05$ oder $p < 0,01$ beschrieben. In allen Abbildungen beschreibt das Zeichen „*“ $p < 0,05$ und das Zeichen „**“ $p < 0,01$.Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden Daten als Median, Minimal- und Maximalwert angegeben. Zur Verdeutlichung von Unterschieden zwischen Gruppen in Graphiken und Tabellen erfolgt die Datenangabe auch als Mittelwert ± S.E.M.

2.1.1.2 Ergebnisse

2.1.1.2.1 Nierenfunktion

Der renale vaskuläre Perfusionswiderstand war in den beiden Versuchgruppen nach kurzer und längerer Kältekonservierung im Vergleich zu der Gruppe der Nieren mit kurzer Ischämie ohne Kältekonservierung erhöht (Abbildung 2). Unterschiede zwischen den kältekonservierten und den nicht kältekonservierten Nieren bestanden für die Parameter Diurese, Kreatininclearance, Filtrationsfraktion, renaler Natriumtransport und renaler Sauerstoffverbrauch (Abbildung 2). Eine Reduktion des renalen Sauerstoffverbrauchs wurde bei den länger konservierten Nieren im Vergleich zu den kürzer konservierten

Nieren gefunden (Abbildung 2).

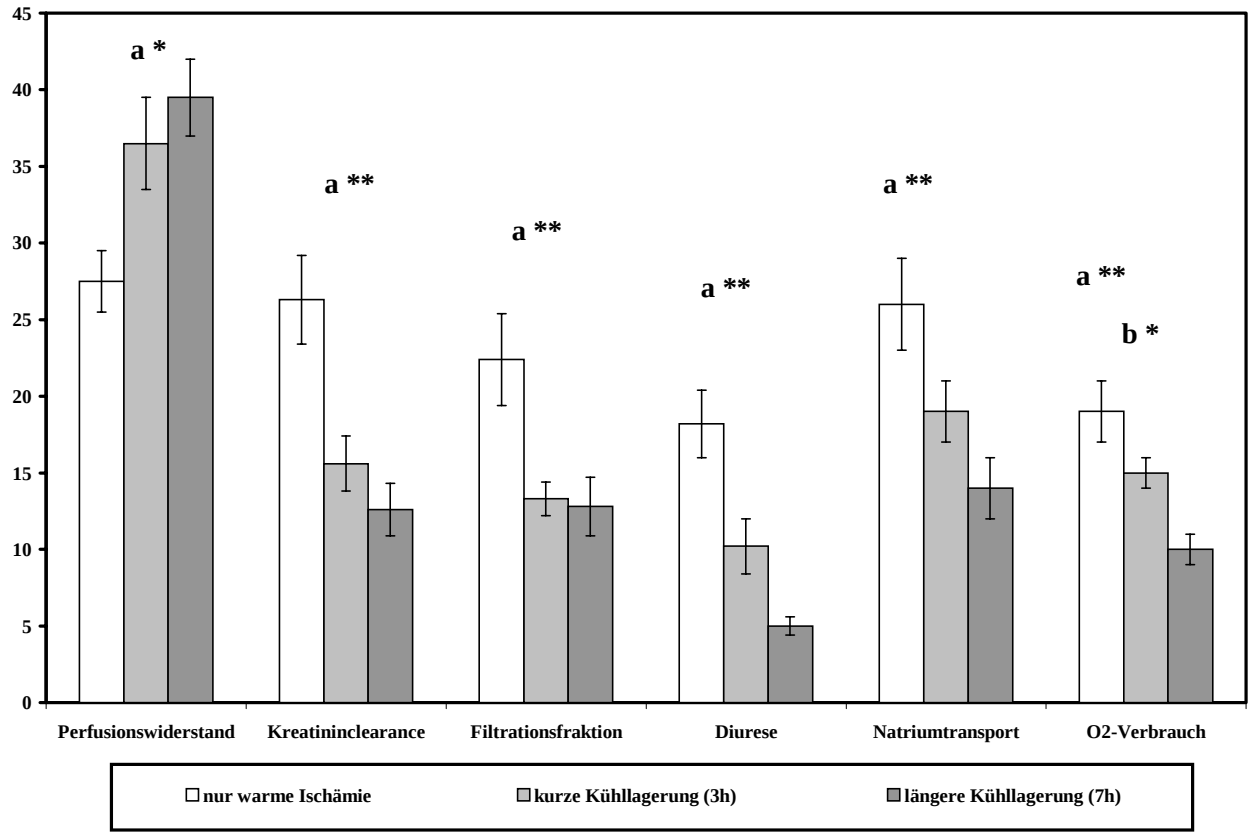


Abbildung 2: Postischämische Funktion nicht gekühlter, kurz gekühlter und länger gekühlter Nieren

*a – statistischer Vergleich nicht gekühlter mit allen kühl gelagerten Nieren. * = p < 0,05, ** = p < 0,01. b – statistischer Vergleich kurz gekühlter mit allen länger gekühlten Nieren. Ordinate: Perfusionswiderstand 50 x [mmHg*ml^{-1}*min^{-1}*100g^{-1}], Kreatininclearance [ml* min^{-1}*100g^{-1}], Filtrationsfraktion [%], Diurese [ml* min^{-1}*100g^{-1}], renaler Natriumtransport 100x [mmol* min^{-1}*100g^{-1}], renaler Sauerstoffverbrauch [mmol* min^{-1}*100g^{-1}].*

2.1.1.2.2 Nierenhistologie

Die quantitative Beurteilung der Präparate im Punkterang ergab einen höheren Ischämie-Reperfusionsschaden für die Präparate nach Kältekonservierung (Abbildung 3). Die Einzelparameter Ödem der proximalen Tubuluszellen, Vakuolisation der proximalen Tubulusepithelien, Bürstensaumverlust und Nekrosen der Tubuluszellen wurden in der Gruppe der kältekonservierten Nieren im Vergleich zu den Nieren nach kurzer Ischämie

als stärker ausgeprägt bewertet (Abbildung 3). Die Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten war in den Nieren nach Kältekonservierung ebenso erhöht wie die Anzahl der neutrophilen Granulozyten in den intraglomerulären Kapillaren, in den peritubulären Kapillaren und im peritubulären Nierengewebe (Abbildung 4). In der Beurteilung der Hämostase und intravasaler Mikroembolien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

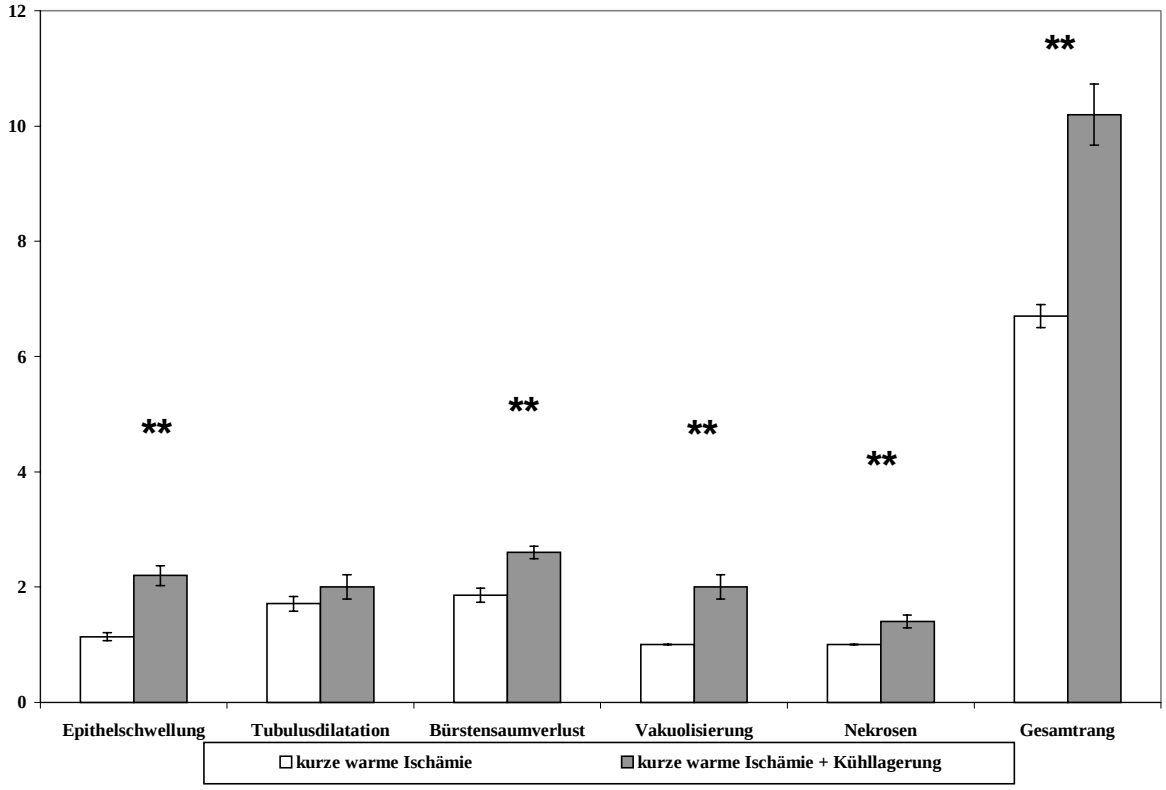


Abbildung 3: Histologischer Schaden in reperfundierten Nieren

Vergleich von Nieren nach 135 Minuten Reperfusion, entweder nach 15 Minuten Ischämie oder nach 15 Minuten Ischämie und anschließender Kühllagerung. Jeder der bestimmten Parameter wurde in der Gesamtheit der Präparate entsprechend dem Grad der Ausprägung mit 1-3 Punkten bewertet. Der Punkterang ist auf der Ordinate aufgetragen. Der Gesamtrang ergibt sich daraus mit 5-15 Punkten.

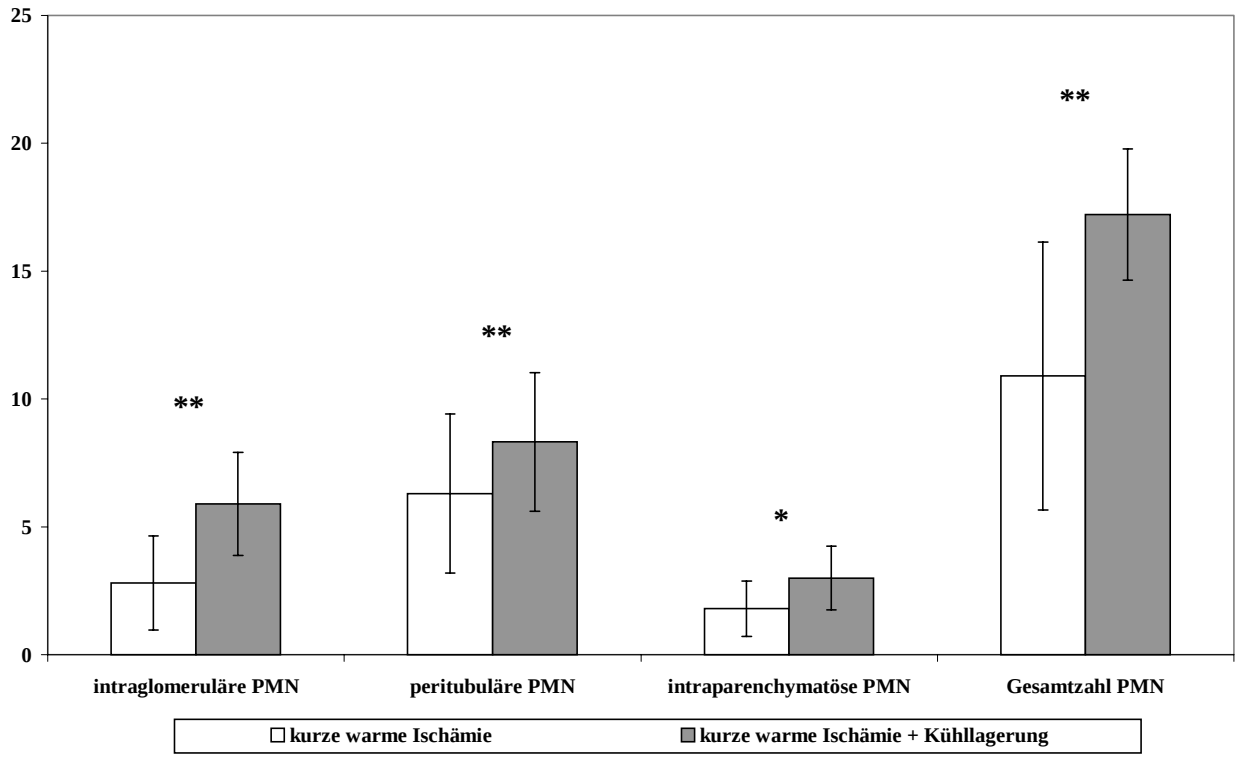


Abbildung 4: Histologische Analyse neutrophiler Granulozyten in reperfundierten Nieren

Vergleich von Nieren nach 135 Minuten Reperfusion, entweder nach 15 Minuten Ischämie oder nach 15 Minuten Ischämie und anschließender Kühllagerung. PMN = Polymorphonukleäre Neutrophile Granulozyten. Die Zahlenangaben beziehen sich auf jeweils ein Gesichtsfeld im Mikroskop bei einer Vergrößerung x400.

2.1.2 Einfluss der Blutviskosität während der Reperfusion

Bei kardiochirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine verändert sich die Blutviskosität, was Auswirkungen auf die Nierenperfusion hat (29; 181). Die Auswirkungen der Blutviskositätsänderungen auf die Nierenfunktion während einer extrakorporalen Zirkulation wurden bisher nicht untersucht. Rheologisch betrachtet ist Blut ein disperses System. Es kann als eine Suspension aus Plasma und zellulären Bestandteilen aufgefasst werden. Bei einem rein viskösen Material ist gemäß dem Newtonschen Gesetz die Schergeschwindigkeit(D) proportional zur Schubspannung(τ). Proportionalitätsfaktor ist die Viskosität (η), die sich wie folgt ergibt:

$$Viskosität(\eta) = \frac{Schubspannung(\tau)}{Schergeschwindigkeit(D)}$$

Die Maßeinheit der Viskosität η beträgt:

Viskosität $\eta = \tau/D$ [N*s*m^{-2}] oder [Pa*s] oder centiPoise [CPS], 1CPS = 1 mPa*s

Die Blutviskosität ($\eta_{(VB)}$) ist eine Funktion des Hämatokrit (Hkt), der Plasmaviskosität ($\eta_{(Pl)}$), der Erythrozytenflexibilität (EF) und –aggregation (EA).

$\eta_{(VB)}$= f(Hkt, $\eta_{(Pl)}$, EF, EA).

Blut verhält sich unterhalb einer gewissen Schubspannung wie ein elastischer Festkörper, oberhalb dieser Schubspannung wie eine visköse Flüssigkeit. Die Viskosität variiert somit in Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit. Somit ist die Fluidität des Blutes in den großen Arterien deutlich höher als in den kleinen Gefäßen (55). Für den Sauerstoffaustausch, der in den Kapillaren stattfindet, ist die Fluidität des Blutes eine wichtige Bedingung. Die Sauerstofftransportkapazität (STK) des Blutes hängt von der Perfusion (Q) und dem Sauerstoffgehalt (O_2Cont) des Blutes ab: $STK = Q \times O_2Cont$.

Unter Miteinbeziehung des Hagen-Poiseuilleschen-Gesetz des Flusses folgt:

$$STK = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta} \cdot O_2 Cont$$

Der Sauerstoffgehalt (O_2Cont) ist bei ausreichendem O_2-Angebot an das Blut und intakter Sauerstoffbindungskapazität im wesentlichen eine Funktion der Hämoglobinkonzentration (Hb): $O_2Cont = f(Hb)$. Da der durch den Gefäßradius hauptsächlich bedingte vaskuläre Widerstand gleich

$$Rv = \frac{l \cdot 8}{\pi \cdot r^4}$$

ist, so lautet der Zusammenhang

$$STK = f\left(\frac{\Delta P \cdot Hb}{R_v \cdot \eta}\right)$$

Wenn die Druckdifferenz ΔP und der vaskuläre Widerstandstonus Rv konstant bleiben, so ist die Sauerstofftransportkapazität (STK) eine Funktion von Hb und Viskosität η: STK = f (Hb/η). Da η maßgeblich vom Hämoglobingehalt des Blutes beeinflusst wird, ergibt sich ein Maximum für STK, welches von der Schubspannung τ abhängt:

$$\tau = \frac{\Lambda P \cdot r}{2 \cdot l}$$

Für sehr niedrige Hämoglobinwerte ist die Sauerstofftransportkapazität niedrig. Nimmt der Hämoglobinwert zu, so steigt auch die Sauerstofftransportkapazität an. Wird ein bestimmter Wert überschritten, so fällt die Sauerstofftransportkapazität wegen der höheren Viskosität und der dadurch verringerten Fluidität wieder ab (55; 58). Der „optimale" Hämatokrit wird also durch die Fließeigenschaften des Blutes mitbestimmt. Bei niedrigen Scher- und damit Fließgeschwindigkeiten ist er niedriger als bei hohen (56). Jedoch ist das Konzept von einem optimalen Hämatokrit per se umstritten, da situationsbedingt und auch interindividuell unterschiedliche Anforderungen bestehen (73). Nach der von Sunder-Plasmann aufgestellten Kurve (172), die die Sauerstoffversorgung des Gewebes als Funktion des Hämatokrits beschreibt, ist die Gewebeoxygenierung von 100% bis zu einem Hämatokritwert von 0,20 gewährleistet. Unterhalb des Wertes von 0,20 fällt die Kurve schnell ab (172). In klinischen Untersuchungen ist dargelegt, dass unter normalen Kreislaufbedingungen eine limitierte Hämodilution bis auf Hämatokritwerte von 20% gut toleriert wird und positive Auswirkungen auf die Perfusion der Gewebe hat (56; 111). Aus der Literatur ist aber auch bekannt, dass die Gewebeoxygenierung prinzipiell darüber hinaus auch bei noch niedrigerem Hämoglobingehalt aufrechterhalten ist (24; 56; 111).

Es ist also davon auszugehen, dass Hämatokrit und Viskosität bei der extrakorporalen Zirkulation am kardiopulmonalen Bypass wesentlich zur Qualität der Organversorgung beitragen. Das Auftreten struktureller Organveränderungen während der extrakorporalen Zirkulation ist für das Gehirn (15; 16; 50; 54; 114) und für die Lunge (37; 89; 159) beschrieben. Für die Niere gibt es ebenfalls einzelne Beschreibungen, die das Auftreten mikrovaskulärer Schäden während der extrakorporalen Perfusion belegen (37; 129). Besonders die marknahen Regionen der Nierenrinde sind hochgradig ischämieempfindlich (78). In der Niere besteht eine unterschiedliche regionale Blutflussverteilung in den einzelnen Nierenkompartimenten. Es existiert die anatomische Besonderheit der Versorgung der tief in der Nierenrinde gelegenen peritubulären Kapillaren durch

langstreckig durch die Nierenrinde verlaufende Aa. rectae (78; 109; 129). Dies führt zu der Überlegung, dass unter den im Vergleich zu physiologischen Bedingungen eingeschränkten Flussbedingungen eines kardiopulmonalen Bypasses die renale Gewebeversorgung durch hämodilutionsbedingte Flussverbesserungen gesteigert werden könnte. Dies gilt insbesondere für den peritubulären Plexus mit den niedrigsten Fluss- und Scherstressraten der Niere (109). Unsere Studie untersucht daher den Einfluss des Hämatokrits und der Blutviskosität während der extrakorporalen Zirkulation im ex-vivo Perfusionsmodell. Unsere Arbeitshypothese besagt, dass eine Verringerung der Blutviskosität die postischämischen Perfusionsbedingungen und die Funktion der Niere in der Reperfusionsphase verbessert.

2.1.2.1 Material und Methoden

Die Organgewinnung und –konservierung erfolgte wie im Kapitel 2.1.1.1.2. beschrieben. Nach einer warmen Ischämiezeit von 17,2 ± 8,9 min und einer Konservierungsdauer von 5,1 ± 2,4 Stunden wurden 28 Nieren für die Untersuchung verwendet und in 2 Gruppen mit je 14 Nieren aufgeteilt. In der ersten Gruppe, im folgenden als Standardgruppe bezeichnet, erfolgte die Reperfusion mit mässig dilutiertem Blut, wie in der Technik eines kardiopulmonalen Bypasses in der Humanmedizin üblich: Das Perfusionssystem wurde wie im Kapitel 2.1.1.1.4. beschrieben mit heparinisierter Kochsalzlösung vorgefüllt und für die Reperfusion des Organes dann mit 500 ml autologem Vollblut bestückt. In der 2. Gruppe, im folgenden als Dilutionsgruppe bezeichnet, wurde das Vollblut vor Reperfusion des Organes zusätzlich mit 400 ml isotonischer Tyrodelösung aus dem Dialysatreservoir verdünnt. Die Analyse der Nierenfunktion erfolgte ebenfalls analog den im Kapitel 2.1.1.1.5. aufgeführten Methoden. Die Viskosität des Vollblutes und des Plasmas wurden bei 37°C und bei Schergeschwindigkeiten von $11s^{-1}$ und $225s^{-1}$ mit einem Kegel-Platten-Viskosimeter (Wells-Brookfield, Massachusetts, USA) gemessen. Das Plasma wurde vorher bei 3000 U/min 10min zentrifugiert und abpipettiert. Das Prinzip der Viskositätsmessung mit dem Kegel-Platten-Viskosimeter beruht auf der Messung des Widerstandes, den die Flüssigkeit, die sich zwischen dem bei definierter Geschwindigkeit rotierenden Kegel und der festen Kammerplatte befindet, dem Kegel entgegenbringt. Je zäher die Flüssigkeit ist, um so höher ist der Widerstand. Die Verzögerung des Kegels ist proportional der Viskosität. Die Angabe der Viskosität erfolgt in centiPoise (CPS). Bei in-vitro Messungen können die Fließbedingungen in großen und kleinen Arterien durch verschiedene Schergeschwindigkeiten simuliert werden, wobei angenommen wird, dass

unter physiologischen Umständen in der Aorta eine Schergeschwindigkeit von etwa 230 s^{-1} und in Arteriolen und Venolen von etwa 11,5 s^{-1} vorherrscht (57).

2.1.2.2 Ergebnisse

2.1.2.2.1 Blutanalysen

Die gemessenen Vollblutviskositäten waren während der Perfusion in der Gruppe „Dilution“ sowohl bei hoher Schergeschwindigkeit von 225s^{-1} als auch bei niedriger Schergeschwindigkeit von 11s^{-1} geringer als in der Vergleichsgruppe „Standard“. (Abbildung 5). Die Senkung des Hämatokrit zeigte eine positive Korrelation mit der reduzierten Vollblutviskosität bei beiden Schergeschwindigkeiten. ($r = 0{,}807$, $p < 0{,}01$ bei 11 s^{-1} und $r = 0{,}747$, $p < 0{,}01$ bei 225 s^{-1}). Die gemessenen Plasmaviskositäten unterschieden sich nicht (Abbildung 5). Die dilutionsbedingten Unterschiede der Thrombozytenkonzentration (122 ± 33 versus 343 ± 33) und der Leukozytenkonzentration (3,8 ± 1,1 versus 7,7 ± 4,4) waren nicht signifikant.

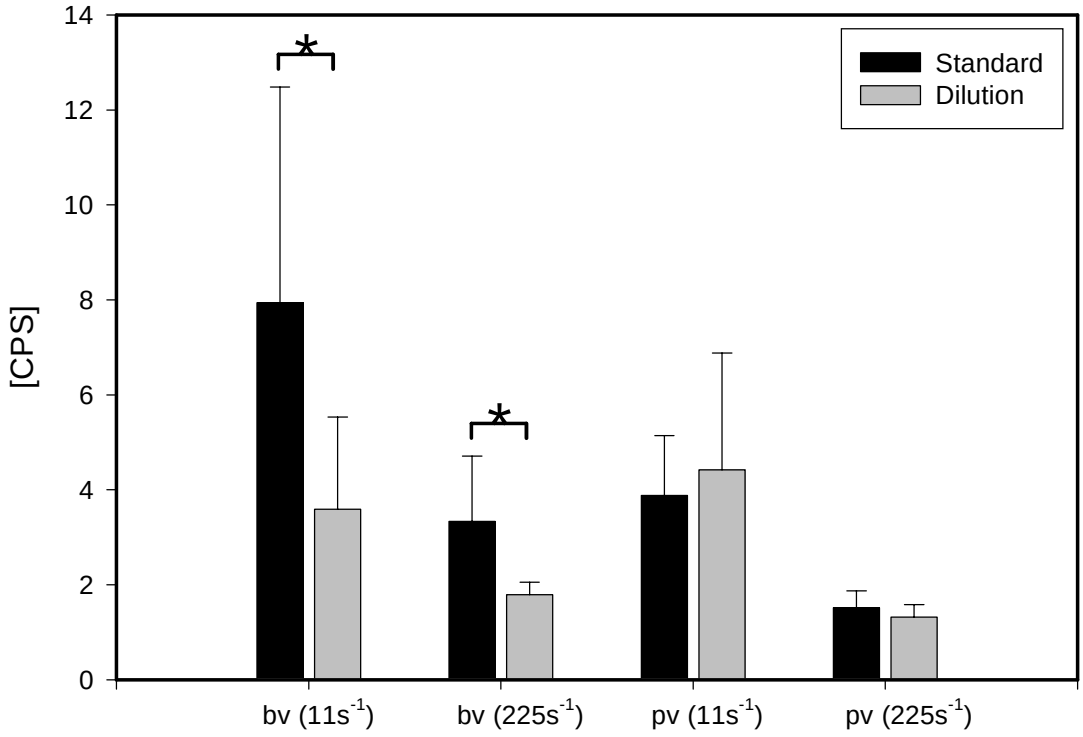


Abbildung 5: Blut- und Plasmaviskositäten in den Gruppen „Standard“ und „Dilution“

Abkürzungen: bv = Blutviskosität; pv = Plasmaviskosität; gemessen bei den Scherraten $11s^{-1}$ und $225s^{-1}$.

2.1.2.2.2 Hämodynamik und Sauerstoffangebot

Der gemessene renale vaskuläre Widerstand war in der stärker hämodilutierten Gruppe im Vergleich zur Standardgruppe geringer (Abbildung 6). Der Gefäßwiderstand der Nieren korrelierte positiv mit der Vollblutviskosität ($r=0,62$, $p<0,05$ bei einem Schergrad $11s^{-1}$ und $r = 0,671$, $p < 0,05$ bei einem Schergrad 225^{-1}), aber nicht mit dem Hämatokrit ($r = 0,47$, $p < 0,01$). Der im Trend sichtbar gesteigerte Perfusionsfluss in der hämodilutierten Gruppe erreichte keine statistische Signifikanz (Abbildung 5), ebensowenig wie der renale Plasmafluss (Abbildung 5). Das Sauerstoffangebot an die Niere war in der Gruppe mit reduziertem Hämatokrit geringer als in der Standardgruppe (Abbildung 6).

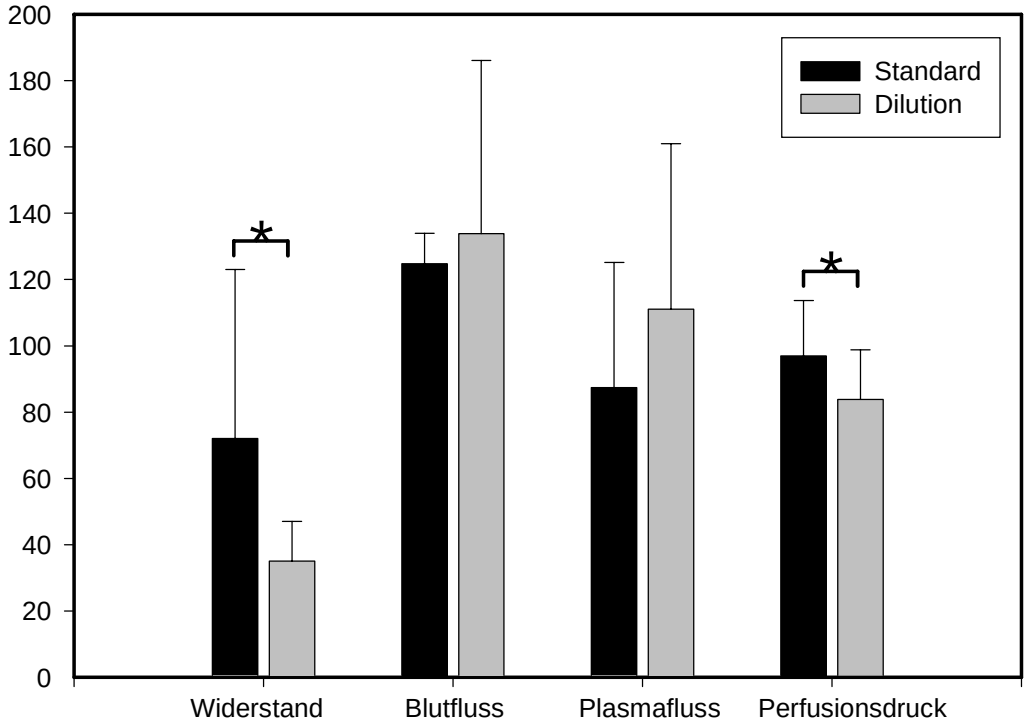


Abbildung 6: Renale Hämodynamik in den Gruppen „Standard" und „Dilution"

*Ordinate: Perfusionswiderstand 10x [mmHg*ml^{-1}*min^{-1}*100g^{-1}], Blut- und Plasmafluss [ml*min^{-1}*100g^{-1}], Perfusionsdruck [mmHg].*

2.1.2.2.3 Nierenfunktion

Die Diurese war in der hämodilutierten Gruppe höher als in der Standardgruppe (Abbildung 7). Neben den höheren Werten fiel eine größere Spannweite des Urinflusses auf. Der Maximalwert betrug in der hämodilutierten Gruppe 30,3 ml*min^{-1}*100g^{-1}, während der höchste Wert der Vergleichsgruppe bei 8,5 ml*min^{-1}*100g^{-1} lag. Alle untersuchten Nieren produzierten eine für die weitere Analyse ausreichende Menge Urin. Die Kreatininclearance war in der hämodilutierten Gruppe gegenüber der Standardgruppe erhöht (Abbildung 7). Bei Betrachtung der Filtrationsfraktion ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Beide untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht im Bezug auf das Verhältnis zwischen O_2-Verbrauch und Natriumtransport. Der basale Sauerstoffverbrauch betrug in der Standardgruppe 0,097 mmol*min^{-1}*100g^{-1} und in

der hämodilutierten Gruppe 0,111 mmol*min^{-1}*100g^{-1}. Über der basalen Umsatz hinaus transportierten die „Standard“-Nieren, wie auch die „Dilutions“-Nieren je mmol Sauerstoff 22,7 mmol Natrium. Die tubulären Funktionsparameter Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch wiesen eine gesteigerte Funktion der Nieren in der mit reduzierter Viskosität perfundierten Gruppe 2 aus. Sowohl die tubuläre Natriumresorption, als auch der O_2-Verbrauch waren in Gruppe 2 höher (Abbildung 7).

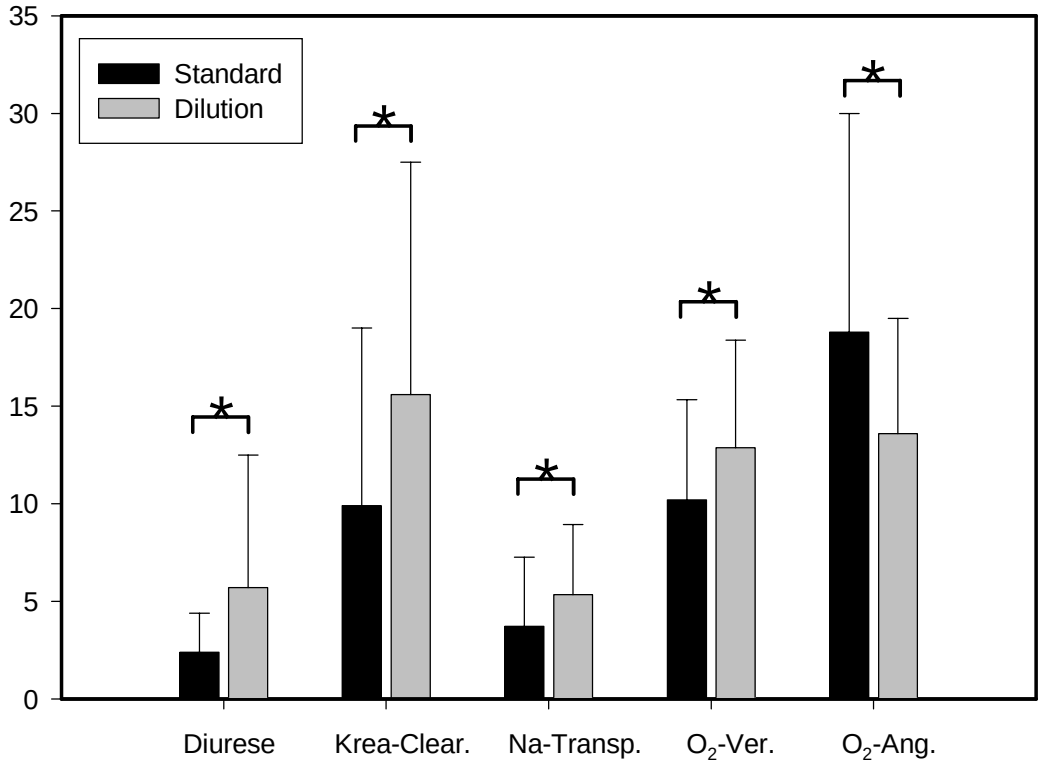


Abbildung 7: Nierenfunktion in den Gruppen „Standard“ und „Dilution“

Ordinate: Diurese [ml* min^{-1}*100g^{-1}], Krea-Clear = Kreatininclearance [ml* min^{-1}*100g^{-1}], Na-Transp. = renaler Natriumtransport 3x [mmol* min^{-1}*100g^{-1}], O_2-Ver. = renaler Sauerstoffverbrauch 3x [mmol* min^{-1}*100g^{-1}], O_2-Ang. = Blutsauerstoffangebot an die Niere [mmol* min^{-1}*100g^{-1}].

2.2 Untersuchungen zum hypothermen Kreislaufstillstand an neugeborenen Ferkeln

Bei einer Herzoperation am kardiopulmonalen Bypass mit Kreislaufstillstand erfährt die Niere eine Ischämiephase. Anders als bei der Explantation des Organes beginnt die Ischämie aber erst nach effektiver Perfusionskühlung des Organes. Es ist unklar, welches Ausmaß der renale Ischämie-Reperfusionsschaden unter Anwendung des Hypothermieschutzes annimmt. Zur Klärung dieser Fragestellung wurde der renale Ischämie-Reperfusionsschaden in einem neonatalen Ferkelmodell untersucht und mit den Ergebnissen der *ex-vivo* perfundierten Nieren verglichen.

Die prophylaktische Anwendung von Cortikosteroiden ist bei der Durchführung einer Herzoperation am kardiopulmonalen Bypass seit Jahrzehnten weit verbreitet (183), obwohl ein positiver Effekt nicht eindeutig nachgewiesen ist. Einige Studien beschreiben eine Senkung des gesamt-vaskulären Gefäßwiderstandes in Untersuchungen an Patienten und sehen darin einen Hinweis auf eine verbesserte Mikrozirkulation (41; 60; 122). Eine postoperativ erhöhte Diurese ist ebenfalls beschrieben (60). Andererseits verschlechtert die Steroidapplikation die Glukosetoleranz (107; 122) und bewirkt eine Immunsuppression mit Erhöhung der Zahl der “natural killer cells“ und Suppression der Interleukin-2 Produktion (107). Glukocortikoide schienen bei einer Untersuchung in Patienten keinen Einfluss auf die Endotoxinproduktion am kardiopulmonalen Bypass zu haben (86). Eine nephroprotektive Wirkung könnten Glukocortikoide einerseits durch Blockade proapoptotischer Signalstrecken haben, was kürzlich an bovinen glomerulären Endothelzellen dokumentiert wurde (112) oder durch die in einem Rattenmodell dokumentierte Aktivierung glomerulärer antioxidativer Enzyme (87). Andererseits sind nach Glucocortikoidgaben und warmer renaler Ischämie in einem Rattenmodell nach Reperfusion sogar vermehrt Nekrosen im Pars recta des proximalen Tubulus beschrieben worden (68). Eine Erklärung für die unterschiedlichen Studienergebnisse könnten die verschiedenen gewählten Applikationsdosen und –zeiten sein. In unserem Modell entschieden wir uns für eine Hochdosisapplikation mit Beginn 24 Stunden vor der Operation . Ziel dieses Teiles der Untersuchung war es, die Hypothese einer nephroprotektiven Wirkung der Glukocoricoidprophylaxe am kardiopulmonalen Bypass zu überprüfen.

2.2.1 Material und Methoden

2.2.1.1 Versuchsplanung

Herzgesunde neonatale Ferkel wurden einer Herz-Lungen-Maschinen-Operation in tiefer Hypothermie mit Kreislaufstillstand unterzogen. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden in 5 Messperioden Urin- und Blutproben analysiert. Der Versuchsplan sah eine postoperative Reperfusionsperiode von 7 Stunden Dauer vor, in deren Anschluß die Nieren zur histologischen Untersuchung entnommen wurden. Miteinander verglichen wurden die Ergebnisse von 3 Versuchgruppen: nach 60 Minuten Kreislaufstillstand, nach 120 Minuten Kreislaufstillstand und nach 120 Minuten Kreislaufstillstand unter Cortisontherapie.

2.2.1.2 Anästhesieologische und kardiotechnische Methoden

Ferkel mit einem Alter von 2 – 10 Tagen und einem Gewicht von 0,9 bis 2,7 kg wurden am Morgen des Versuchtages in die Tierexperimentelle Forschungseinrichtung der Charité, Campus Virchow Klinikum eingeliefert. Die Anästhesieeinleitung erfolgt unmittelbar nach der Ankunft durch eine intramuskulären Injektion von Ketanest (25 mg/kgKG) und Dormicum (1 mg/kgKG). Nach Punktion einer Ohrvene wurde die Narkose intravenös mit Fentanyl (50 µg/kgKG) und Midazolam (0,2 mg/kgKG) bei Relaxierung mit Pancuronium (0,2 mg/kgKG) mit bedarfsadaptierter Supplementierung zur Sicherung einer guten chirurgischen Toleranz vertieft und fortgeführt. Die kontrollierte Beatmung erfolgt nach endotrachealer Intubation mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch (Baby-Log Ventilator, Dräger, Lübeck, Deutschland). Arterielle und venöse Katheter wurden in die Arteria femoralis und in die Vena subclavia gelegt. Ein Urinkatheter wurde suprapubisch in die Blase gelegt und mit einem Flowmeter verbunden. Bei den Tieren der Cortison-Therapiegruppe wurden 24 und 5 Stunden vor Operationsbeginn jeweils 30 mg/kg Methylprednisolon (Urbason®, Hoechst Marion Roussel, Bad Soden, Deutschland) i.v. verabreicht. Die extrakorporale Zirkulation bestand aus einer Rollerpumpe (Stöckert, München, Deutschland) und einem neonatalen Oxygenatorensystem (SaveMicro, Polystan, Vaerlose, Dänemark). Die Herz-Lungen-Maschine wurde vor Versuchsbeginn mit frischem Schweinespenderblut mit einem Hämoglobinwert von über 7 $mg*dl^{-1}$ vorgefüllt. Nach Thorakotomie und Öffnung des Perikards wurden die Aorta ascendens und das rechte Herzohr mit U-Nähten (6.0 Prolene) versehen. Die Aorta wurde mit einer neonatalen Aortenkanüle (8 Fr) und der rechte Vorhof mit einer venösen Kanüle (14 Fr) an die extrakorporale Zirkulation angeschlossen. Nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses

wurde das Tier 20 Minuten mit vollem Fluss (200-250 $ml*kg^{-1}*min^{-1}$) normotherm perfundiert (rektale Temperatur 38 °C). Nach dieser Stabilisierungsphase wurde das Tier innerhalb von 30 Minuten auf eine rektale Temperatur von 13-14 °C gekühlt (Flussrate 200-250 $ml*kg^{-1}*min^{-1}$) und die Perfusion für 60 oder 120 Minuten unterbrochen. In der Reperfusionsphase wurde wiederum bei vollem Fluss des kardiopulmonalen Bypasses eine Erwärmung auf 38 °C innerhalb von 30 Minuten angestrebt. Die Tiere wurden dann von der extrakorporalen Zirkulation entwöhnt. Die Gefäßkanülen verblieben in situ, der offene Thorax wurde mit einem feuchten Verband abgedeckt. In den folgenden 7 Stunden wurde der mittlere arterielle Blutdruck mittels Volumentherapie (isotone Elektrolytlösung oder Vollblutkonserve) und Dopamin (2,5-20 $\mu g*kg^{-1}*min^{-1}$) bei über 60 mmHg gehalten. Die Beatmungsparameter wurden entsprechend den Blutgasanalysen korrigiert.

2.2.1.3 Messperioden und Analysen

Urin- und Blutentnahmen erfolgten in fünf aufeinander folgenden Untersuchungsphasen:

1. Legen des suprapubischen Blasenkatheters bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation
2. Beginn der extrakorporalen Zirkulation bis zum Beginn des Kreislaufstillstandes
3. Beginn der Reperfusion bis zum Ende des kardiopulmonalen Bypasses
4. Ende des kardiopulmonalen Bypasses bis zum Ende der 2. postoperativen Stunde
5. Beginn der 3. bis Ende der 6. postoperativen Stunde

Die Kreatininkonzentration [$mg*l^{-1}$], die Natriumkonzentration [$mmol*l^{-1}$] und die Osmolarität [$mosmol*l^{-1}$] wurden in Serum und Urin gemessen. Im Urin wurde zusätzlich die Gesamtproteinkonzentration, die Albuminkonzentration und die Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase bestimmt. Die Analysemethoden sind detailliert im Kapitel 3.1.1.3. aufgeführt. Aus abgemessener Urinmenge und Dauer der Sammelperiode wurde die Diurese [$ml*h^{-1}*kg^{-1}$] berechnet. Die nach Standardformeln berechnete Kreatininclearance wurde auf die Körperoberfläche bezogen [$ml*min^{-1}*1{,}73m^{-2}$]. Gesamtprotein- und Albuminkonzentration sowie die Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase im Urin wurden auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen [$mg*gKrea^{-1}$].

2.2.1.4 Histologie

Die Organentnahme und die histologische Aufarbeitung des Gewebes erfolgte wie im Kapitel 2.1.1.1.6. beschrieben. Die Organe von 5 nicht operierten Tieren dienten als Kontrolle.

2.2.2 Ergebnisse

2.2.2.1 Operatives Überleben

Nach 60 Minuten Kreislaufstillstand überlebten 7 Ferkel die Operation mit einer postoperativen Überlebensdauer von im Median 90 (10 - 420) Minuten, wobei nur 3 Tiere die fünfte Messperiode (120 - 360) Minuten postoperativ erreichten. In der Gruppe nach 120 Minuten Kreislaufstillstandsdauer (n=9) betrug die Überlebenszeit im Median 275 (40 - 420) Minuten, fünf Ferkel lebten nach dem Ende des kardiopulmonalen Bypasses länger als 120 Minuten. Nach Cortisongabe (n=5) überlebten die Tiere im Median 355 (187 - 375) Minuten postoperativ und gelangten alle in die letzte Messperiode.

2.2.2.2 Nierenfunktion

2.2.2.2.1 Nach 60 Minuten Kreislaufstillstand

Alle Ferkel hatten eine Polyurie, wobei die Diurese während des gesamten Verlaufes im Vergleich zu den Initialwerten keine signifikanten Unterschiede zeigte. Verglichen mit den Basiswerten verringerte sich die Kreatininclearance während der Operation bis zu einem signifikanten Minimum in der frühen Postperfusionsphase. Die Urinnatriumkonzentration und die fraktionelle Natriumexkretion waren während der Reperfusion und nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses erhöht. Die Urinosmolarität blieb während des gesamten Verlaufes annähernd konstant (Tabelle 2). Die Urinkonzentration des Gesamtproteins war während der Reperfusion erhöht und nahm während der ersten zwei postoperativen Stunden im Mittelwert weiterhin zu. Auch die Albuminausscheidung zeigte während des kardiopulmonalen Bypasses und in der frühen postoperativen Phase einen im Vergleich zu den präoperativen Messwerten signifikanten Anstieg und blieb im weiteren Verlauf erhöht. Die Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase im Urin war während der Reperfusion im Vergleich zu den Ausgangswerten erhöht (Abbildung 8).

2.2.2.2.2 Nach 120 Minuten Kreislaufstillstand

Die Diurese war zu Beginn des kardiopulmonalen Bypasses im Vergleich zu den

Initialwerten vermindert. Zwei der Tiere hatten in der Reperfusionsphase eine Anurie, welche bei einem der Ferkel zwei Stunden postoperativ bestehen blieb. Die übrigen Ferkel dieser Gruppe waren in der Reperfusionsphase polyurisch. Die Kreatininclearance war zu Beginn der Herz-Lungen-Maschine vermindert, im Mittelwert in der Reperfusionsphase höher als präoperativ und zeigte bis zum Ende des Versuches eine abfallende Tendenz. In der Reperfusions- und der Postperfusionsphase gab es einen Anstieg der fraktionellen Natriumexkretion, während die Natriumkonzentration im Urin während des gesamten Verlaufes relativ konstant blieb. Die Osmolarität des Urins war während der Reperfusion im Vergleich zum Versuchsbeginn verringert (Tabelle 2). Von der Reperfusionsphase an nahm die Gesamtproteinkonzentration im Urin verglichen mit den Basismesswerten kontinuierlich zu. Auch die Albuminkonzentration stieg während der Reperfusion an und blieb im weiteren Verlauf gegenüber den Anfangswerten erhöht. Die Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase war in der frühen postoperativen Phase gegenüber den Ausgangswerten erhöht (Abbildung 8).

2.2.2.2.3 Nach 120 Minuten Kreislaufstillstand und Cortisongabe

Die Diurese verringerte sich mit dem Operationsbeginn und zeigte im weiteren Operationsverlauf keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangsmessungen. Die Kreatininclearance war in der ersten Phase des kardiopulmonalen Bypasses im Vergleich zu den Basiswerten vermindert. Die fraktionelle Natriumexkretion, die Urinnatriumkonzentration und die Urinosmolarität zeigte im Vergleich zu den präoperativen Werten keine signifikanten Veränderungen (Tabelle 2). Die Konzentration des Gesamtproteins nahm nach Kreislaufstillstand zu und war auch in den beiden postoperativen Messperioden verglichen mit den Initialwerten erhöht. Auch die Albuminkonzentration war ab der Reperfusionsphase erhöht. Ein statistisch signifikanter Anstieg der Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase gegenüber den Basismessungen war zu keinem Zeitpunkt nachzuweisen (Abbildung 8).

Tabelle 2: Nierenfunktionsmessungen nach 60 und 120 Minuten Kreislaufstillstand mit und ohne Cortisonvorbehandlung

	Prä OP	HLM Kühlung	HLM Reperfusion	2 Stunden post OP	7 Stunden post OP
Diurese					
60 min	14,3 ± 3,1	16,1 ± 3,6	24,2 ± 9,4	16,9 ± 4,0	10,5 ± 2,9
120 min	6,3 ± 1,8	3,88 ± 1,1 *	17,2 ± 6,0	9,0 ± 2,5	3,8 ± 1,2
120 min+Cortison	19,8 ± 10,7	7,8 ± 4,6 *	10,9 ± 2,0	7,6 ± 1,1	5,8 ± 1,4
Kreatininclearance					
60 min	126 ± 29	88 ± 43	65 ± 36	26 ± 6	26 ± 9
120 min	49 ± 17	22 ± 8 *	58 ± 15	24 ± 10	11 ± 4
120 min+Cortison	108 ± 56	20 ± 9 *	48 ± 15	15 ± 2	19 ± 6
Urinnatriumkonz.					
60 min	73 ± 9	87 ± 8 *	104 ± 7 *	93 ± 8 *	83 ± 16
120 min	83 ± 12	82 ± 11	101 ± 6	105 ± 4	95 ± 10
120 min+Cortison	99 ± 14	100 ± 16	97 ± 9	89 ± 8	83 ± 13
FENa					
60 min	2,4 ± 0,4	9,0 ± 3,6 *	19,3 ± 7,5 *	28,8 ± 15,3*	11,4 ± 5,1
120 min	3,4 ± 0,7	7,0 ± 2,5	13,4 ± 5,3 *	20,8 ± 7,2 *	9,1 ± 1,6
120 min+Cortison	4,7 ± 1,0	7,5 ± 2,5	11,0 ±5,2	15,1 ± 4,3	10,1 ± 3,3
Urinosmolarität					
60 min	327 ± 44	309 ± 49	362 ± 61	322 ±85	303 ± 98
120 min	237 ± 56	252 ± 56	116 ±13 *	162 ± 21	172 ± 34
120 min+Cortison	210 ± 52	286 ± 40	213 ± 27	258 ± 69	274 ± 56

*FENa = fraktionelle Natriumexkretion, HLM = Herz-Lungen-Maschine. Die Daten sind als Mittelwert ± S.E.M. angegeben. Einheiten: Diurese [ml/h/kg], Kreatininclearance [ml*min^{-1}*1,73m^{-2}], Urinnatriumkonzentration [mmol*l^{-1}], FENa [%], Urinosmolarität [mosmol*l^{-1}]. * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der präoperativen Messung ($p < 0,05$)*

2.2.2.2.4 Vergleich der Versuchsgruppen

Bezüglich der Diurese, der Kretaininclearance, der Urinnatriumkonzentration und der fraktionellen Natriumexkretion ergaben sich nach dem Kreislaufstillstand keine Unterschiede zwischen den 3 Versuchsgruppen. Die Urinosmolarität war nach 120 Minuten Kreislaufstillstand in der Reperfusionsphase niedriger als nach 60 Minuten Kreislaufstillstand und als nach Vorbehandlung mit Cortison (Tabelle 2). Das Ausmaß der Proteinurie unterschied sich nach 60 und nach 120 Minuten Kreislaufstillstand nicht. Nach Cortisonbehandlung war die Urinproteinkonzentration in der Reperfusionsphase und in den ersten 2 Stunden postoperativ höher als ohne Cortisonvorbehandlung (Abbildung 8). In der Analyse der Albuminkonzentration zeigte sich ein größeres Ausmaß der Albuminurie bei cortisonvorbehandelten als bei nicht behandelten Tieren bereits zu Beginn des kardiopulmonalen Bypasses (Abbildung 8). Ebenso war die Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase bei den Tieren nach Cortisonvorbehandlung bereits präoperativ erhöht, während sich wiederum im Vergleich der Gruppen nach 60 und 120 Minuten Kreislaufstillstand keine Unterschiede ergaben (Abbildung 8).

2.2.2.3 Nierenhistologie

In den mit Cortison prämedizierten Nieren fand sich nach 120 Minuten Kreislaufstillstand im Tubulusepithel ein erhöhter Prozentsatz an Vakuolen sowohl im Vergleich mit der Kontrollgruppe als auch im Vergleich mit der Gruppe nach 120 Minuten Stillstandsdauer ohne Cortisongabe. Bei allen übrigen im vorangegangenen Kapitel beschriebenen histologischen Parameter unterschieden sich die Operationspräparate nicht von den Kontrollnieren. Nekrosen waren in keinem der Präparate zu finden (Abbildung 9).

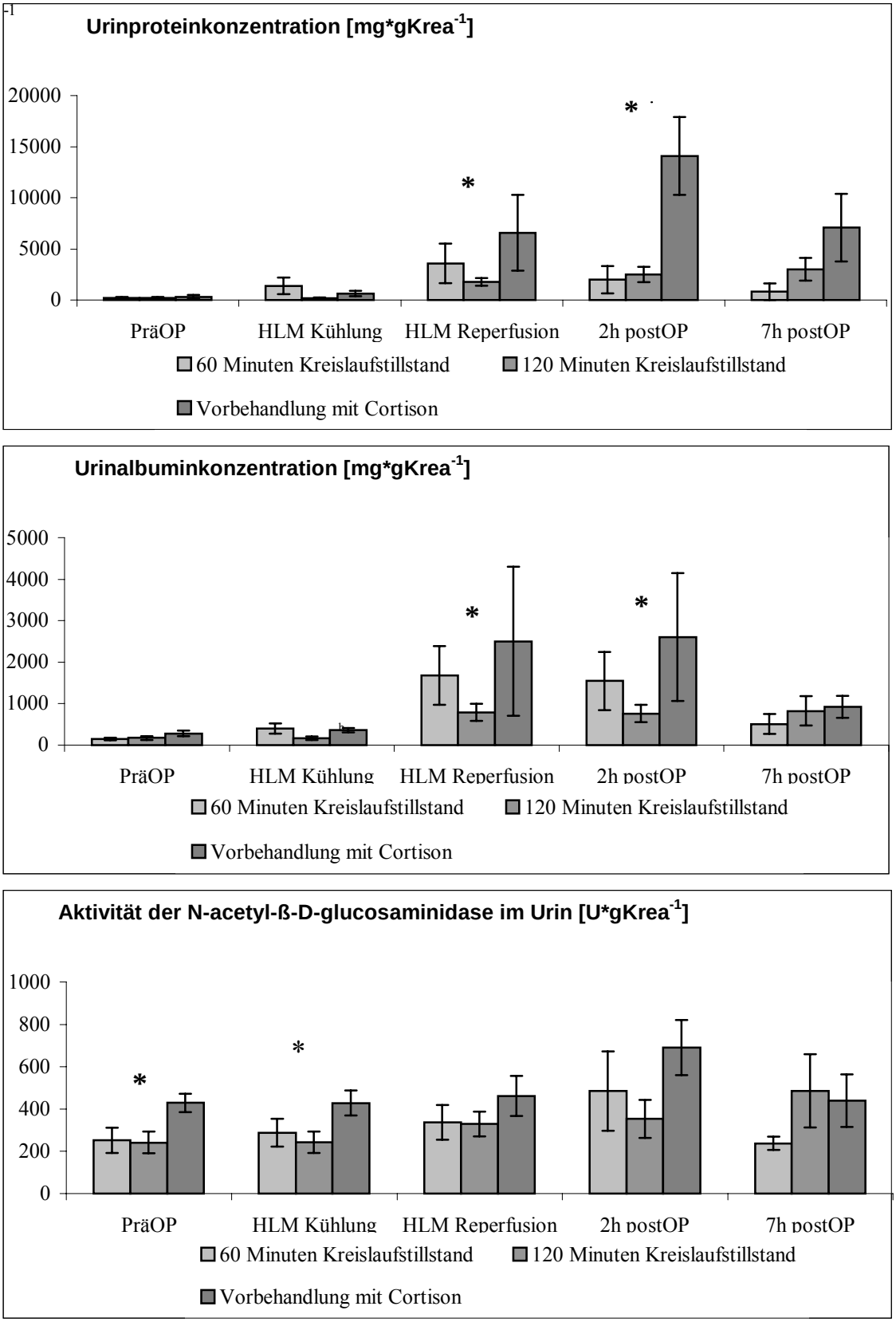


Abbildung 8: Nierenfunktion im Gruppenvergleich

= p< 0,05 im Vergleich der Gruppen 120 Kreislaufstillstand mit und ohne Cortisonvorbehandlung

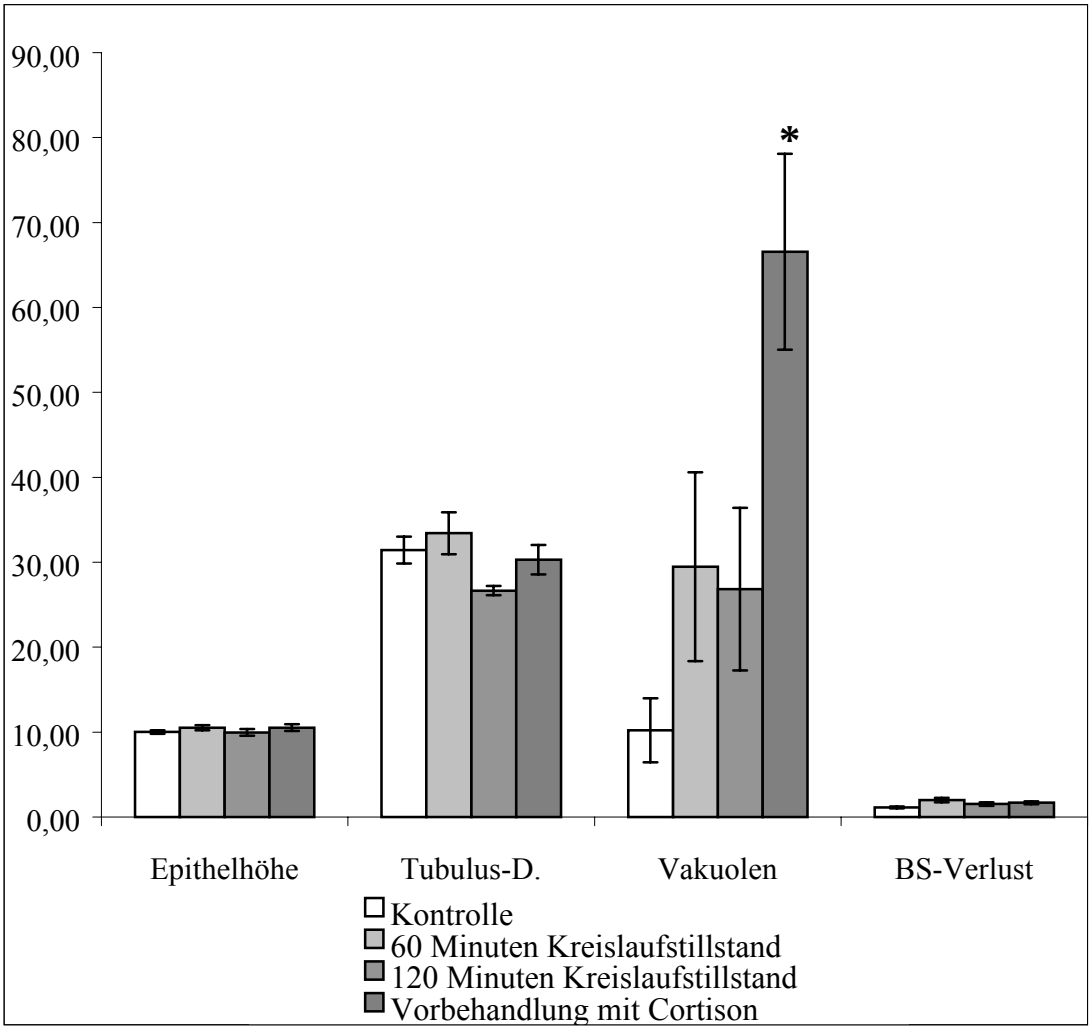


Abbildung 9: Histologische Bewertung des Ischämie-Reperfusionsschadens

** die Vakuolenbildung im Tubulusepithel von Nieren nach 120 Minuten Kreislaufstillstand nach vorangegangener Cortisongabe weist einen statistisch signifikanten Unterschied zu den Kontrollen und zur Gruppe der Nieren nach 120 Minuten Kreislaufstillstand ohne vorangegangene Cortisongabe auf. BS-Verlust = Bürstensaumverlust, Tubulus-D = Tubulusdilatation. Auf der Ordinate sind Epithelhöhe und Tubulusdurchmesser in nm, der Bürstensaumverlust mit einem Punktrang von 1-3 Punkten und die Vakuolenbildung im Tubulusepithel in % angegeben.*

3 Nierenfunktion im Säuglingsalter bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen

3.1 Intraoperative Nierenfunktion

Nachdem tierexperimentell die Bedeutung des Einflusses der Blutviskosität auf den Ischämie-Reperfusionsschaden der Niere aufgezeigt wurde, galt es für die klinische Fragestellung dieser Arbeit zu überprüfen, ob diese Ergebnisse auch für pädiatrische

Risikopatienten unter den Bedingungen einer kardiopulmonalen Bypassoperation zutreffen. Wir gingen davon aus, dass die Blutviskosität die Nierenfunktion bei der extrakorporalen Perfusion am kardiopulmonalen Bypass beeinflusst.

3.1.1 Material und Methoden

3.1.1.1 Patientenauswahl

In die Studie eingeschlossen wurden 37 Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg, die im Studienzeitraum von Mai bis Dezember 1997 mit Hilfe des kardiopulmonalen Bypasses aber ohne Kreislaufstillstand an einem angeborenen Herzfehler operiert wurden. (Tabelle 3). Von weiteren 10 Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg, die ebenfalls im Studienzeitraum operiert wurden, konnten die Daten nicht vollständig erhoben werden oder die bei allen Patienten routinemässig durchgeführte Nierensonographie erbrachte einen pathologischen Befund.

3.1.1.2 Anästhesieologische und kardiotechnische Methoden

Die Patienten wurden 30 Minuten vor der Operation mit Midazolam (0,5 $mg*kg^{-1}$ p.o.) prämediziert. Die Anästhesie wurde mit Midazolam (0,2 $mg*kg^{-1}$ i.v.), Sufentanyl (1 $\mu g*kg^{-1}$ i.v.) und Pancuronium (0,1 $mg*kg^{-1}$ i.v.) begonnen. Alle Patienten wurden mit einem Endotrachealtubus intubiert und erhielten einen zentralen Venenkatheter, einen Arterienkatheter und einen Blasenkatheter. Die Anästhesie wurde durch die kontinuierliche Infusion von Sufentanyl (1 - 2 $\mu g*kg^{-1}*h^{-1}$ i.v.), einem Inhalationsagent vor dem kardiopulmonalen Bypass und einer weiteren Dosis Midazolam während und nach dem kardiopulmonalen Bypass weitergeführt. Die maschinelle Beatmung wurde mit einem CATO – Ventilator (Dräger, Lübeck, Deutschland) durchgeführt. Prednison (30 $mg*kg^{-1}$ i.v.) und Mannitol (0,5 $mg*kg^{-1}$ i.v.) wurden vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses gegeben. In der Abkühl- und Aufwärmphase erhielten alle Patienten eine kontinuierliche Infusion von Nitroprussid (0,1 – 5 $\mu g*kg^{-1}*min^{-1}$). Nach dem kardiopulmonalen Bypass und der modifizierten Ultrafiltration (50 $ml*kg^{-1}$) wurde die Heparinwirkung mit der nötigen Menge Protamin, berechnet mit dem Hepcon HMS-System (Medtronic, Düsseldorf, Deutschland), antagonisiert. Der Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine bestand aus folgenden Teilen:

1. ein Microporous Polypropylene Membrane Oxygenator, ausgewählt je nach Größe des Patienten (Safe Micro, Polystan, Vaerlose, Dänemark; Lilliput D-701, D-902, Dideco/Sorin, Mirandola, Italien)
2. ein arterieller Filter (D736, pore size 40 µm, Dideco/Sorin)
3. eine arterielle nonpulsatile Rollerpumpe (Stöckert, München, Deutschland) mit Siliconschläuchen
4. Schlauchsysteme aus medizinischem Polyvinylchlorid (Stöckert).

Das Vorfüllen der Herz-Lungen-Maschine vor dem Anschluß an die großen Gefäße des Patienten erfolgte mit gefilterter (R3802 0,2 µm Pall Biomedical, Dreieich, Deutschland) physiologischer Elektrolytlösung (Thomaeionin, Boeringer, Ingelheim, Deutschland). Das Vorfüllungsvolumen von 350-550 ml wurde bei Neugeborenen teilweise durch 120 ml fresh frozen plasma und bei älteren Säuglingen durch 50 ml Albumin 20% ersetzt. Um einen kalkulierten Hämatokrit von 15% zu erhalten, wurden 150-250 ml Erythrozytenkonzentrat dazugegeben. Wenn es nach den Ergebnissen der Blutgasanalyse notwendig war, wurde der pH mit Natriumbikarbonat 8,4% gepuffert. Bei Patienten mit größerem Blutvolumen und/oder höherem Hämatokrit wurde versucht, ohne Spenderblut auszukommen. Die Gerinnbarkeit wurde durch eine Bolusabe Heparin auf eine „activated clotting time“ (Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) von länger als 480 s gesenkt. Nach der Narkoseeinleitung wurde der Thorax eröffnet und das Herz präpariert. Nach Einbringen der Gefäßkanülen in die Hohlvenen und in die Aorta wurde die Herz-Lungen-Maschine gestartet. In den ersten 15-20 min wurde die Körpertemperatur des Kindes auf das für die Operation vorgesehene Niveau gesenkt. Der arterielle Kohlendioxiddruck wurde während des hypothermen kardiopulmonalen Bypasses gemäss der α-Stat-Methode bei 35-45 mmHg gehalten. Für die Kardioplegie wurden 100 ml Kardioplegielösung (Cardioplegin-N, Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Deutschland) sowie nachfolgend „Hamburg-Eppendorf kolloidale Lösung“ (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) mit Magnesium und Procain als kardioplegisch wirkende Agentien in die abgeklemmte Aortenwurzel infundiert. Die kolloidale Kardioplegielösung wurde während der Operation alle 20-30 min reinfundiert. Bei 3 Patienten wurde der kardiopulmonale Bypass bei normaler Körpertemperatur ohne Abklemmung der Aorta durchgeführt. Während des Bypasses wurde an der Maschine ein Fluss von 3 l/min/m² vorgegeben. Kontrolliert wurde eine ausreichende Systemperfusion durch kontinuierliche Messung der venösen Oxyhämoglobinsättigung und der Blutgaswerte. Der Fluss wurde nur zeitweise bei

vermindertem venösem Rückfluss und auf Anweisung des Operateurs reduziert und während der Aufwärmphase erhöht. Nach der Öffnung der Aortenklemme und Freigabe der Koronarzirkulation folgte die Reperfusionsphase des Herzens mit weiterer Erwärmung auf eine normale Körpertemperatur von 37 °C. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses wurde routinemäßig eine modifizierte Ultrafiltration gemäß der Methode von Naik und Elliott (52) durchgeführt: Die Aortenkanüle wurde in situ belassen und das Blut aus der Aorta durch einen Hämokonzentrator (DHF 02, Dideco, Italien) konzentriert und oxygeniert in den rechten Vorhof reinfundiert. Um eine ungewollte Temperatursenkung besonders bei Neugeborenen und kleinen Kindern zu verhindern, wurde das Blut in einem Hot-Line-Transfusionskatheter (Smith Industries, Rockland, USA) erwärmt und perfundiert.

3.1.1.3 Messperioden und Analysen

Die Studie umfasste 5 verschiedene Messperioden mit Urinsammelphasen und der Abnahme korrespondierender Blutproben.

1. Messperiode von der Narkoseeinleitung bis zur Kanülierung des Herzens.
2. Messperiode, die die Zeit der hypothermen Perfusion umfasst: vom Start der Herz-Lungen-Maschine bis zum Öffnen der Aortenklemme. Bei Patienten, die ohne Kardioplegie am kardiopulmonalen Bypass operiert wurden, markierte das Erreichen des hämodynamische Operationsergebnisses das Ende dieser Messperiode.
3. Messperiode der Reperfusionsphase vom Ende der Aortenklemmzeit bis zum Abschalten der Herz-Lungen-Maschine.
4. Messperiode vom Ende der Herz-Lungen-Maschine bis zu Beginn der 5. postoperativen Stunde.
5. Messperiode im Zeitraum 18 - 24 Stunden nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschine.

Aus dem Blut wurden die Blutgasanalyse, Natrium, Hämoglobin, Hämatokrit, Blut- und Plasmaviskosität, Harnstoff, Kreatinin und der kolloidosmotische Druck analysiert. Im Urin wurde Natrium und Kreatinin gemessen. Das Gesamteiweiß, Albumin, α_1-Mikroglobulin, Transferrin, Immunglobulin G und die Enzymaktivität der N-acteyl-ß-D-

glucosaminidase wurden ebenfalls im Urin analysiert und im Verhältnis zum ausgeschiedenen Kreatinin ausgedrückt (43; 51). Zur Beschreibung der Nierenfunktion wurden desweiteren die Diurese, die Natriumexkretion und die endogene Kreatininclearance herangezogen (79). Kreatinin im Serum wurde mit der kinetischen Jaffé-Methode auf dem Hitachi 917®-Analysator mit kommerziellen Testproben (Boehringer, Mannheim, Deutschland) bestimmt, die Bestimmung des Kreatinins im Urin erfolgte mit dem Kreatinin-Analysator 2 von Beckman Instruments wie im Kapitel 2.1.1.1.5. angegeben, ebenso die Messung der Blut- und Plasmaviskosität. Die Natrium und Blutgaswerte wurden in einem Blutgasanalysegerät ABL 505 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark), Hämatokrit und Hämoglobin in einem Coulter Counter, Model Celldyn 3500® (Abbott, Illinois, USA) gemessen. Der kolloidosmotische Druck wurde in einem Onkometer 923 (BMT, München, Deutschland) bestimmt. Quantitative Bestimmungen von zentrifugierten Urinanproben (10 min mit 3000 $U*min^{-1}$) erfolgten mit kommerziell erhältlichen Reagenzien und Testkits, entweder auf einem Hitachi 917® (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Deutschland) oder einem Cobra Mira Plus (Roche, Grenzach, Deutschland) Selektivanalyzer. Gesamtprotein im Urin wurde mittels Turbidimetrie bei 405 nm mit Trichloressigsäure als Fällungsmitte, N-acetyl-ß-D-glucosaminidase mittels Verfolgung der Hydrolyse von 3-Kresolsulfonphthaleinyl-N-acetyl-ß-D-glucosaminidin bei 550 nm (Boehringer, Mannheim, Deutschland), α_1-Mikroglobulin, Albumin, Transferrin und Immunglobulin G per Immunoturbidimetrie bei 340 nm mit Antiseren und Kalibratoren von Dako (Dako, Hamburg, Deutschland) gemessen. Als pathologische Analyse oberhalb der 2. Standardabweichung einer von Ehrich und Koautoren 1993 publizierten pädiatrischen Referenzgruppe gewertet wurden: Gesamtprotein > 170 $mg*gKrea^{-1}$; Albumin > 35 $mg*gKrea^{-1}$; α_1-Mikroglobulin > 16 $mg*gKrea^{-1}$; Transferrin > 0,7 $mg*gKrea^{-1}$; Immunglobulin G > 1 $mg*gKrea^{-1}$; N-acetyl-ß-D-glucosaminidase > 11 $U*gKrea^{-1}$ (51). Hämodynamische Messwerte wurden den Anzeigen des Monitorsystems (Maquette, Milwaukee, USA) entnommen. Die Daten der Herz-Lungen-Maschine wurden elektronisch aufgezeichnet. Die Körpertemperatur der Patienten wurde mit einem rektalen Sensor fortlaufend gemessen. Für die jeweiligen Untersuchungsperioden erfolgte eine Mittelwertbildung aus 5 minütlichen Aufzeichnungen.

3.1.2 Ergebnisse

3.1.2.1 Patienten- und OP-Daten

Alle 37 Patienten überlebten die Operation im Studienzeitraum.

Tabelle 3: Diagnosen und Art des kardiochirurgischen Eingriffes

	Patienten-anzahl	Operation
Ventrikelseptumdefekt und/oder Vorhofseptumdefekt	14	Korrektur
Atrio-ventrikulärer-Septumdefekt	6	Korrektur
Transposition der großen Gefäße	6	Arterielle Switch-Operation
Fallotsche-Tetralogie	2	Korrektur
Pulmonalatresie	5	Glenn-Anastomose (n=3), Korrektur (n=2)
Bland-White-Garland Syndrom	2	Korrektur
Truncus arteriosus communis	1	Korrektur
Aortenstenose	1	Kommissurotomie

Tabelle 4: Demographische Daten und Beschreibung des kardiopulmonalen Bypasses

Alter (Monate)	3,4	(0,2-17,0)
Körpergewicht (kg)	4,4	(2,62-9,9)
Bypasszeit (min)	106	(44-479)
Aortenklemmzeit (min)	59	(17-121)
Mittlere rektale Körpertemperatur während der Aortenklemmzeit (min)	31,3	(18,0-36,7)
Kolloidosmotischer Druck während der Aortenklemmzeit (mmHg)	15,3	(11,6-24,6)
Mittlerer Blutfluss (l/min/kg)	0,19	(0,11-0,28)

3.1.2.2 Nierenfunktion

Wegen geringer oder fehlender Urinmengen bei 7 Patienten bis zu Beginn des

kardiopulmonalen Bypasses und bei 5 Patienten während der Reperfusion konnten keine oder keine vollständigen Analysen durchgeführt werden. In der letzten Messperiode 24 Stunden postoperativ gelang die Sammelurinbestimmung bei 8 Patienten ohne Dauerkatheter technisch nicht, ein Patient war während dieser Messperiode anurisch. Verglichen mit der Einleitungsperiode der Operation stieg die Diurese während der Perfusion des kardiopulmonalen Bypasses an und blieb in den ersten 24 Stunden nach der Operation erhöht (Abbildung 10). Die Kreatininclearance war zu Beginn des kardiopulmonalen Bypasses höher als in der Narkoseeinleitungsphase und sank im weiteren Verlauf unter die präoperativen Werte (Abbildung 10). Sie war noch 24 Stunden nach der Operation reduziert. Eine erhöhte Albuminausscheidung, wie auch eine vermehrte Ausscheidung von Transferrin und Immunglobulin G bestand in der Reperfusionsperiode und in den ersten 4 postoperativen Stunden, erholte sich aber wieder innerhalb von 24 Stunden postoperativ bei allen Patienten mit erhaltener Diurese (Abbildung 10). Eine erhöhte Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase im Urin, eine erhöhte Natriumexkretion und eine erhöhte Ausscheidung von α_1-Mikroglobulin bestand in der Reperfusionsperiode des kardiopulmonalen Bypasses und in den ersten 4 Stunden postoperativ und normalisierte sich ebenfalls innerhalb von 24 Stunden (Abbildung 10).

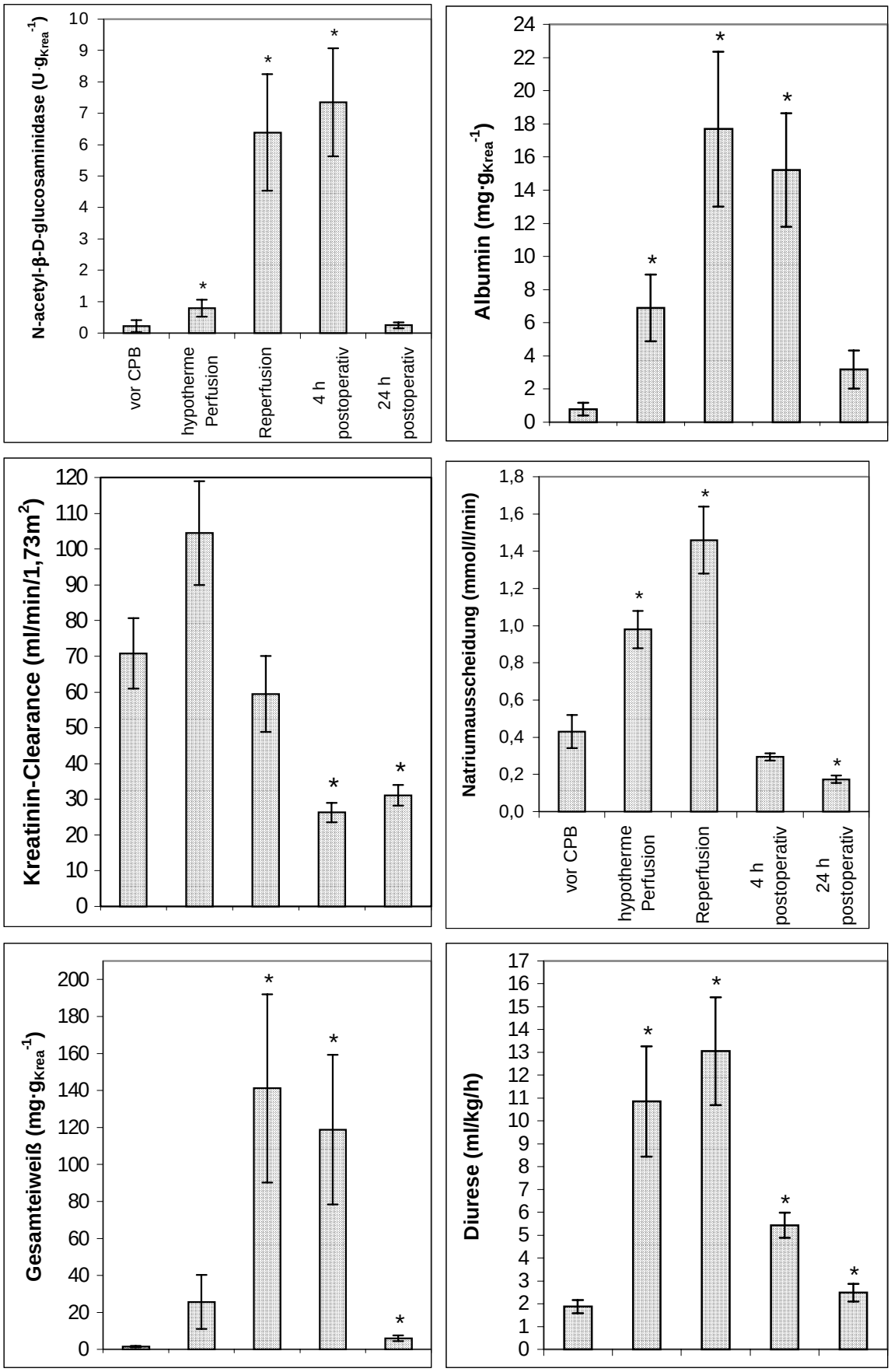


Abbildung 10: Nierenfunktion während des kardiopulmonalen Bypasses

*Abkürzungen: CPB = kardiopulmonaler Bypass. * p < 0,05 im Vergleich zu den Basiswerten vor CPB. Eine Polyurie und eine erhöhte Natriumausscheidung traten während der extrakorporalen Perfusion auf (Diagramme oben und mitte links). Eine Proteinurie und eine erhöhte Aktivität der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase wurden in der Reperfusionsperiode des kardiopulmonalen Bypasses und in den folgenden Stunden gemessen (rechtsseitige Diagramme). Die Kreatininclearance war postoperativ erniedrigt (unten links).*

3.1.2.3 Blutanalysen

Hämoglobin und Hämatokrit waren während des kardiopulmonalen Bypasses, verglichen mit den Ausgangswerten, vermindert. Die Plasmaviskosität war während der hypothermen Perfusion der 2. Messperiode erhöht. Die Vollblutviskosität war während der Aortenklemmzeit nicht höher als in der Ausgangsanalyse und in der Reperfusionsperiode vermindert. (Abbildung 11). In Normothermie korrelierte das Ausmaß der Blutviskosität eng mit dem Hämoglobin und dem Hämatokrit, während eine solche Beziehung für die Plasmaviskosität nicht gefunden werden konnte. Demgegenüber korrelierten während der Hypothermie die Körpertemperatur und die Plasmaviskosität mit der Blutviskosität, während diese Beziehung für Hämoglobin und Hämatokrit nicht mehr vorhanden war (Tabelle 5). Je niedriger die Körperkerntemperatur während der 2. Messperiode war, umso höher war das Ausmaß der Albuminurie während der Reperfusion ($r = -0,62$; $p < 0,01$). Die Höhe der Blutviskosität während der Hypothermie korrelierte mit dem Ausmaß der Albuminurie ($r = 0,7$; $p < 0,01$) und der Aktivität der N-acetyl-β-D-glucosaminidase im Urin ($r = 0,55$; $p = 0,01$) während der Reperfusionsperiode (Abbildung 12).

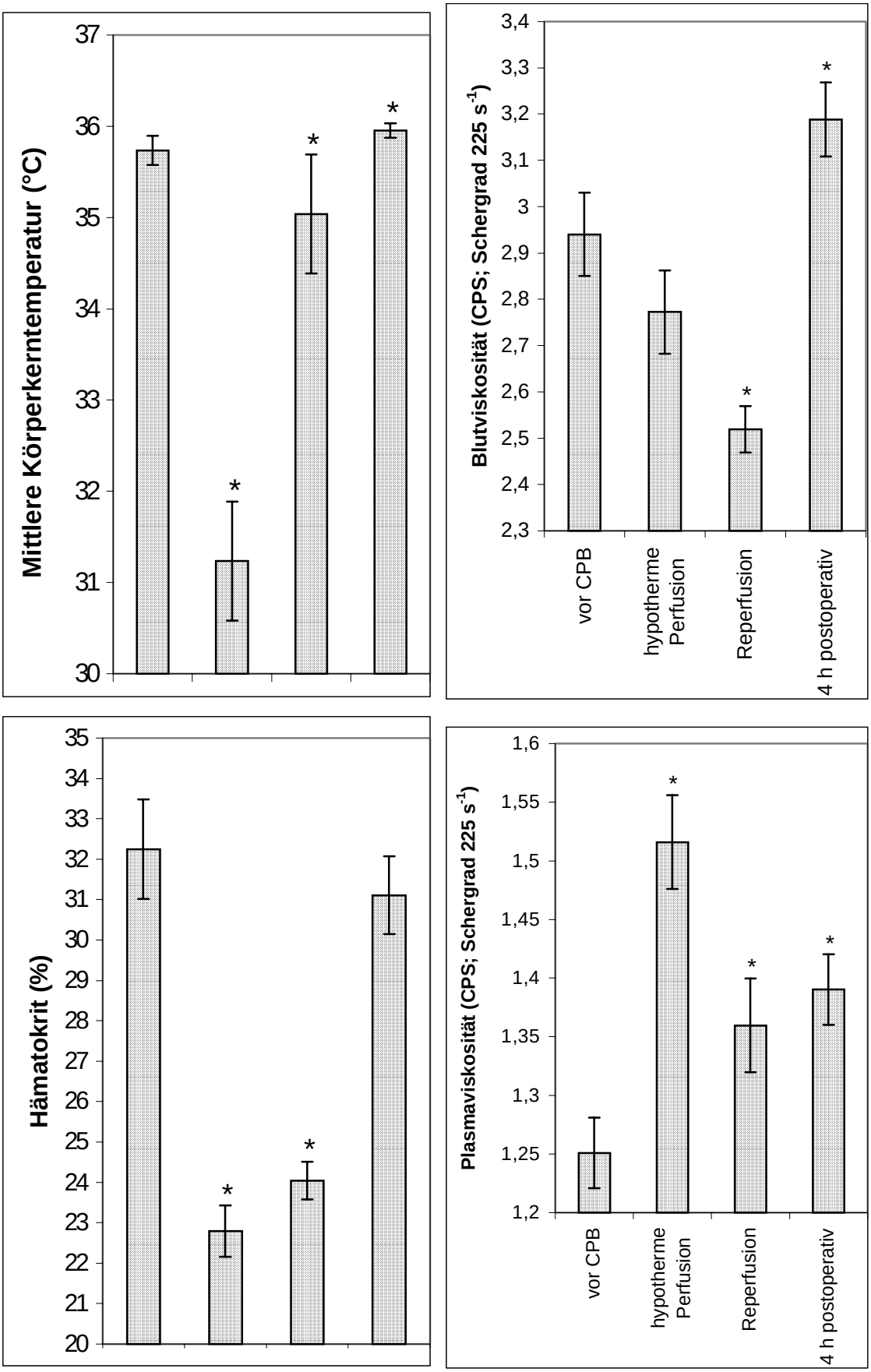


Abbildung 11: Hämorheologie während des kardiopulmonalen Bypasses

Abkürzungen: CPB = kardiopulmonaler Bypass. p < 0,05 im Vergleich zu den Basiswerten vor CPB. Bei starker mittlerer Absenkung des Hämatokrit (oben links) in der Phase der Hypothermie (oben rechts), war die Blutviskosität nicht signifikant veringert (unten links) während gleichzeitig die Plasmaviskosität stark erhöht war (unten rechts).*

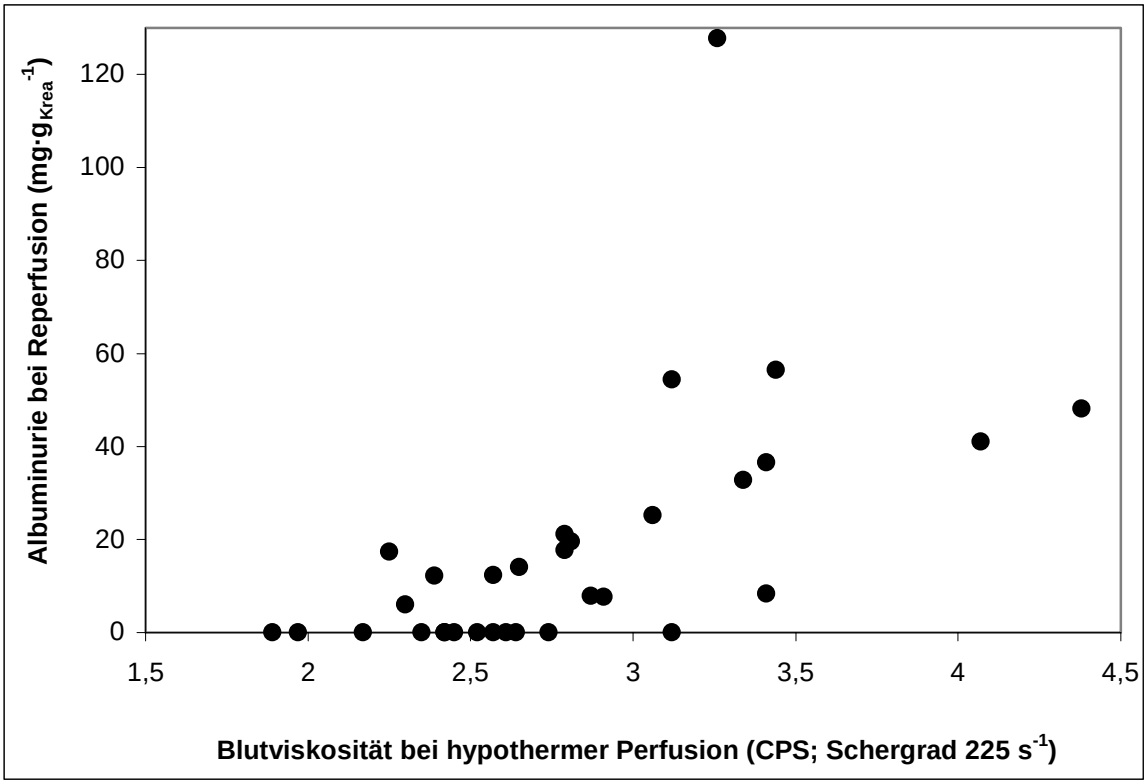


Abbildung 12: Korrelation von Blutviskosität und Albuminurie

Korrelationskoeffizient r = 0,71; p < 0,01; n = 32. Die Höhe der Blutviskosität während der hypothermen Phase des kardiopulmonalen Bypasses zeigte einen positiven Zusammenhang zur sich entwickelnden Albuminurie.

Tabelle 5: Einflüsse auf die Blutviskosität bei Normo- und Hypothermie

	Blutviskosität bei Normothermie (vor dem kardiopulmonalen Bypass) (CPS; Schergrad 225 s^{-1})	Blutviskosität bei Hypothermie (Aortenklemmzeit) (CPS; Schergrad 225 s^{-1})
Hämoglobin* (g/dl)	**r = 0,81** **p < 0,01**	r = 0,41 p = 0,012
Hämatokrit* (%)	**r = 0,80** **p < 0,01**	r = 0,40 p = 0,025
Plasmaviskosität* (CPS; Schergrad 225 s^{-1})	r = 0,19 p = n.s.	**r = 0,59** **p < 0,01**
Mittlere Körperkerntemperatur* (°C)	r = 0,12 p = n.s.	**r = -0,75** **p < 0,01**

** Die Daten stammen jeweils aus der mit der Messperiode der Viskositätsanalyse korrespondierenden Messperiode. Signifikante Korrelationen sind hervorgehoben.*

3.2 Auswirkungen des hypothermen Kreislaufstillstandes

Im folgenden Kapitel wird der Wert der im neonatalen Tiermodell gewonnen Ergebnisse für kinderkardiologische Patienten mit einer Untersuchung an Säuglingen überprüft. In einer Literaturrecherche sind bisher keine vergleichenden Daten zur intraoperativen Nierenfunktion bei kardiopulmonalen Bypassoperationen mit und ohne hypothermen Kreislaufstillstand zu finden.

3.2.1 Material und Methoden

3.2.1.1 Patientenauswahl

Die im Kapitel 3.1.1.1. vorgestellte Patientengruppe mit Operationen am kardiopulmonalen Bypass wurde verglichen mit einer im gleichen Studienzeitraum rekrutierten Gruppe von Säuglingen, die eine kardiale Operation am kardiopulmonalen Bypass mit passagerem Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie erhielten. Diese Gruppe umfasste 7 Patienten, davon 5 mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom, von denen wiederum 2 eine primäre Norwood-I Operation erhielten (123). Drei Patienten mit

hypoplastischem Linksherzsyndrom wurden wegen pulmonalarterieller Engen (n=2) und 1 Patient wegen zusätzlicher Reaortenistmusstenose nach Norwood-I Operation reoperiert. Bei 2 weiteren Patienten wurde eine komplette Lungenvenenfehleinmündung im hypothermen Kreislaufstillstand korrigiert.

3.2.1.2 Messperioden

Drei der im Kapitel 3.1.1.3. aufgeführten Messperioden sind zwischen den beiden Operationsverfahren vergleichbar:

1. Die Messperiode von der Narkoseeinleitung bis zur Kanülierung des Herzens und dem Start der Herz-Lungen-Maschine.
2. Die Reperfusionsphase vom Ende der Aortenklemmzeit beim full flow kardiopulmonalen Bypass oder vom Ende des Kreislaufstillstandes bis zur Beendigung der Herz-Lungen-Maschine.
3. Die postoperative Messperiode vom Ende der Herz-Lungen-Maschine bis zu Beginn der 5. postoperativen Stunde.

3.2.2 Ergebnisse

3.2.2.1 Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses

Während die Blutdruck- und Blutflussverhältnisse am kardiopulmonalen Bypass im Vergleich beider Patientengruppen keinen Unterschied aufwiesen, bestanden in der Patientengruppe mit hypothermen Kreislaufstillstand längere Bypasszeiten und eine tieferere rektal gemessene Körpertemperatur (Tabelle 6). Bezüglich Alter und Körpergewicht gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 6: Vergleich von demographischen und kardiopulmonalen Bypass Daten

	Operationen mit Kreislaufstillstand	Operationen ohne Kreislaufstillstand	p-Wert
Alter (Monate)	2,4 (0,1-4,1)	3,4 (0,2-17,0)	n.s.
Körpergewicht (kg)	3,9 (3,1-4,7)	4,4 (2,6-9,9)	n.s.
Bypasszeit (min)	164 (137-191)	106 (44-479)	< 0,05
Aortenklemmzeit (min)		59 (17-121)*	
Bypasszeit bis zum Beginn des Kreislaufstillstandes (min)	59 (40-91)		
Kreislaufstillstandszeit (min)	58 (40-90)		
Mittlere rektale Körpertemperatur während der Aortenklemmzeit (min)	25,6 (13,3-31,8)	31,3 (18,0-36,7)	<0,01
Mittlerer Blutfluss (l/min/kg)	0,17 (0,14-0,24)	0,19 (0,11-0,28)	n.s.

** 3 Patienten wurden ohne Kardioplegie am kardiopulmonalen Bypass operiert.*

3.2.2.2 Nierenfunktion

Verglichen mit den präoperativen Messungen war die Diurese während der extrakorporalen Perfusion in beiden Gruppen erhöht, der Verlauf zeigte aber keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Messungen der Kreatininclearance ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 13). Keiner der Patienten aus beiden Gruppen hatte in den präopertaiven Messungen eine Albuminurie oder erhöhte Werte der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität im Urin. Während der Reperfusionsphase und nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses kam es in beiden Gruppen zu einer Albuminurie, die in der Gruppe mit hypothermen Kreislaufstillstand signifikant höher ausgeprägt war (Abbildung 14) und bei signifikant mehr Patienten auftrat (Tabelle 7). Das gleiche Verhalten zeigte die Aktivität der N-acetyl-ß-D-glucosaminidase im Urin nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses (Abbildung 14, Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich der Nierenfunktion

	Operationen mit Kreislaufstillstand	**Operationen ohne Kreislaufstillstand**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten mit **Albuminurie**			
-vor Bypassbeginn	0/6 (0 %)	0/30 (0 %)	n.s.
-während der Reperfusion	3/5 (60 %)	6/32 (19 %)	< 0,05
-nach dem Bypass	3/6 (50 %)	5/37 (14 %)	< 0,05
Anzahl der Patienten mit erhöhter **N-acetyl-ß-D-glucosaminidase**			
-vor Bypassbeginn	0/6 (0 %)	0/30 (0 %)	n.s.
-während der Reperfusion	3/5 (60 %)	7/32 (22 %)	n.s.
-nach dem Bypass	5/6 (83 %)	6/37 (16 %)	< 0,01
Anzahl **anurischer** Patienten			
-vor Bypassbeginn	1/7 (14 %)	7/37 (19 %)	n.s.
-während der Reperfusion	2/7 (29 %)	3/35 (9 %)	n.s.
-nach dem Bypass	1/7 (14 %)	0/37 (0%)	n.s.

Die Daten sind nummerisch angegeben. Der p-Wert gibt die Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Fisher Exakt-Test an. Nach hypothermem Kreislaufstillstand kommt es während der Reperfusion und nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses häufiger zu Albuminurien. Nach hypothermem Kreislaufstillstand sind N-acetyl-ß-D-glucosaminidase Werte im Urin häufiger erhöht.

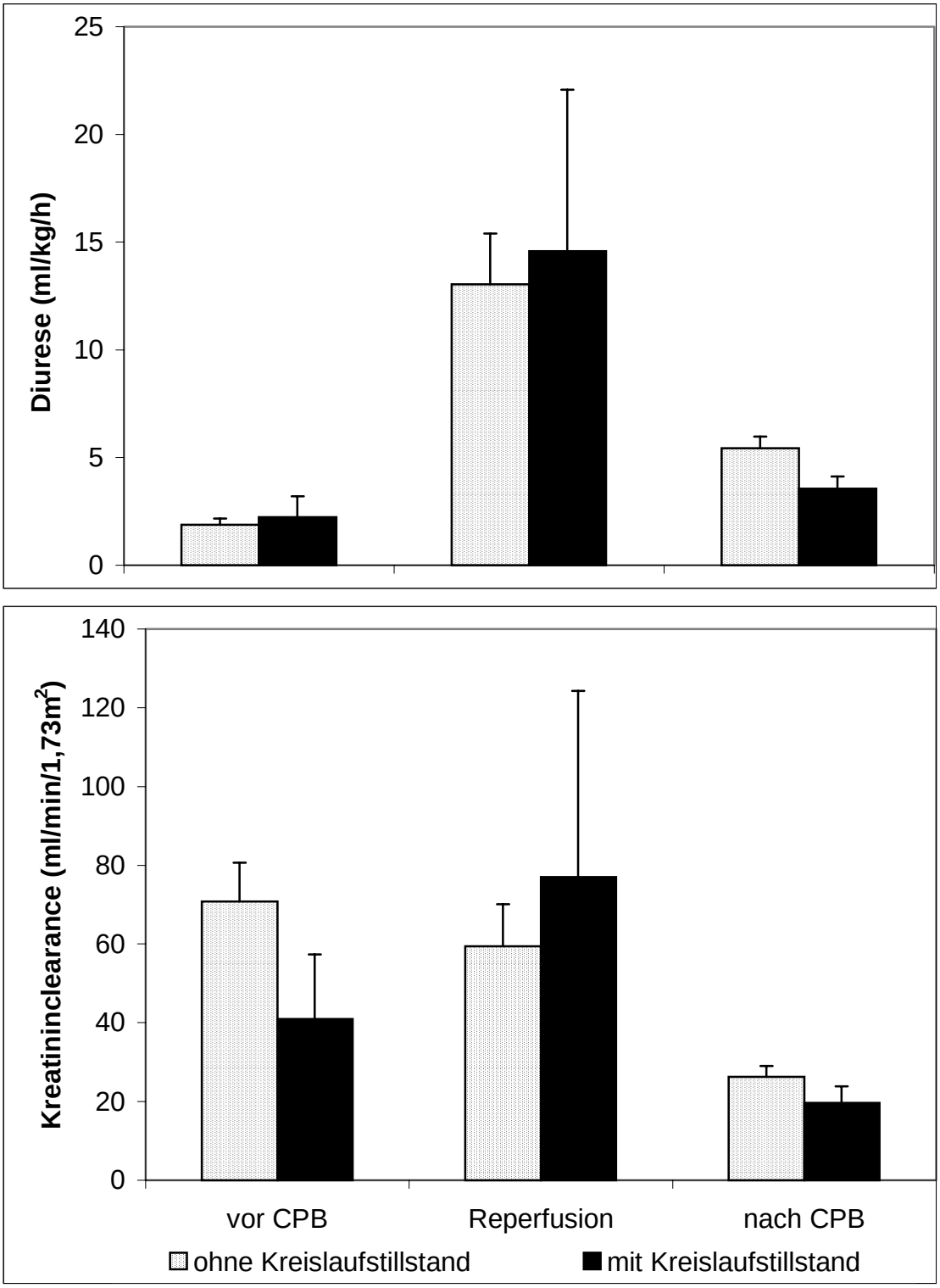


Abbildung 13: Diurese und Kreatininclearance bei Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand

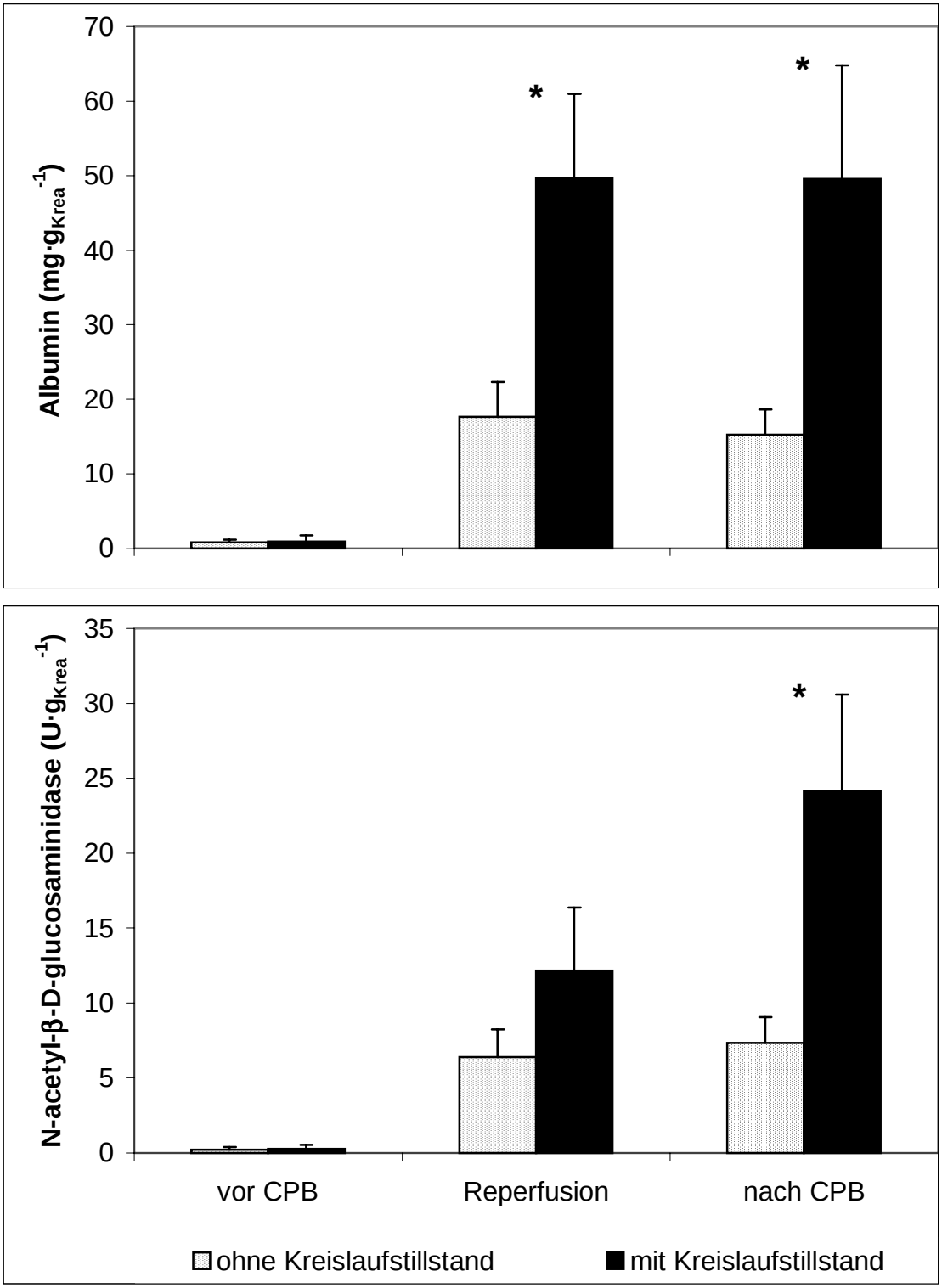


Abbildung 14: Albumin und N-acetyl-β-D-glucosaminidase im Urin bei Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand

3.3 Postoperative Therapie

In der Behandlung eines postoperativen Nierenversagens stehen verschiedene Therapiestrategien zur Verfügung: Mildere Formen können mit Flüssigkeitsrestriktion, Erhöhung des renalen Filtrationsdruckes mittels Anhebung des arteriellen Mitteldruckes und Diuretika behandelt werden (190). Schwerere Verläufe verlangen eine Hämofiltration (62; 100; 197; 198) oder eine Peritonealdialyse (67; 110; 190). Die Hämofiltration hat im Gegensatz zur Peritonealdialyse bei Säuglingen die Risiken des großlumigen zentralen Gefäßzuganges und der notwendigen systemischen Antikoagulation (62; 198). Die Rolle der Peritonealdialyse in der Therapie nach kardiopulmonaler Bypassoperation bei Säuglingen wird wiederum in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. Insbesondere werden die Applikationstechniken, der optimale Zeitpunkt des Einsatzes und die Komplikationsrate des Verfahrens kontrovers diskutiert (110; 173; 190). Ziel unserer Untersuchung war es daher, den Stellenwert der Peritonealdialyse in der Therapie von Säuglingen nach kardiopulmonaler Bypassoperation zu werten.

3.3.1 Material und Methoden

3.3.1.1 Patientenauswahl und Dokumentation

Zwischen April und Dezember 1996 wurden 366 Patienten einer Operation eines Vitium cordis congenitum unterzogen (Tabelle 9). Eingeschlossen in die Studie wurden alle Säuglinge, die eine Operation am kardiopulmonalen Bypass länger als 24 Stunden überlebten und im postoperativen Verlauf eine Peritonealdialyse erhielten. Die Dokumentation hämodynamischer und bilanztechnischer Parameter sowie von Laborwerten erfolgte im computergestützten patientenseitigen Dokumentationssystem EMTEC® (Siemens, München, Deutschland). Für jeden Parameter wurden täglich 3 Werte erhoben und gemittelt. Im einzelnen wurde dokumentiert: Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck, Diurese, Flüssigkeitseinfuhr, Flüssigkeitsbilanz, Katecholamindosierungen, Blutzuckerwerte, und im Serum Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium und Phosphat. Blutzuckerwerte über 300 $mg*dl^{-1}$ wurden als relevante Hyperglykämie interpretiert.

3.3.1.2 Peritonealdialyse und akutes Nierenversagen

Die Implantation eines Dacron-cuffed Silikon Peritonealkatheters (Tenckhoff, Sherwood, St. Louis, USA) entweder infraumbilikal in der Mittellinie oder linksseitig paraumbilikal

erfolgte nach klinischer Entscheidung entweder schon im Operationsraum oder auf der Intensivstation. Intraoperative Kriterien für eine Tenckhoff-Katheter-Implantation waren lange kardiopulmonale Bypasszeiten, lange Kreislaufstillstandszeiten, Herzinsuffizienz beim Abgang von der extrakorporalen Zirkulation oder Offenlassen des Thorax. Bei allen Patienten wurde wie im vorangegangenen Kapitel erklärt in der Routine am Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine eine modifizierte Ultrafiltration von 50 ml/kg/KG durchgeführt (52). Das Vorliegen eines akuten Nierenversagens wurde postoperativ definiert als das Vorliegen einer Oligurie unter 0,5 ml/kg/h über mindestens 4 Stunden bei Unwirksamkeit von Infusions- und Diuretikatherapie sowie positiver inotroper Unterstützung und/oder als Anstieg des Serum-Kreatinins über 1,2 mg/dl. Dialysatlösungen wurden standardisiert unter sterilen Bedingungen in der Klinikapotheke der Charité, Campus Virchow Klinikum hergestellt. Initial wurde immer eine 3%ige laktatfreie Glukoselösung (Tabelle 8) verwendet. Die Durchführung der Peritonealdialyse erfolgte mit einem Einlaufvolumen von 10 $ml*kg^{-1}KG$, einer Verweildauer von 10 min und einer Auslaufdauer von 20-50 min in einem geschlossenen, täglich gewechselten Peritonealdialyse-System (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland). Bei Anzeichen einer lokalen oder systemischen Infektion wurde eine Peritonalflüssigkeitsprobe mikrobiologisch untersucht. Eine postoperative Standardinfektionsprophylaxe wurde mit Ceftazidim (100 $mg*kg^{-1}*d^{-1}$) und Vancomycin (20 $mg*kg^{-1}*d^{-1}$ unter Spiegelkontrolle) durchgeführt.

Tabelle 8: Zusammensetzung der Dialysatlösung

1100	ml	Aqua dest.
600	ml	Glukose 10 %
190	ml	NaCl 5.85 % (1 mmol/ml)
70	ml	$NaHCO_3$ (1 mmol/ml)
4	ml	Ca-gluconium 10 % (0.23 mmol/ml)
2	ml	Mg-aspartat 20 % (1.08 mmol/ml)
40	ml	Humanalbumin 20 %
2000	IE	Heparin

3.3.2 Ergebnisse

Im 9-monatigen Studienzeitraum wurden 291 der 366 Operationen (80%) am kardiopulmonalen Bypass durchgeführt (Tabelle 9). Unter diesen Patienten waren 81

Säuglinge (28%). In der gesamten Studienpopulation entwickelten 21 Patienten ein akutes Nierenversagen (7%).

Tabelle 9: Inzidenz des akuten Nierenversagens nach Operation angeborener Herzfehler

	Anzahl Operationen	Anzahl akutes Nierenversagen	
	n =	n =	%
Alle Studienpatienten	366	22	6
Operationen mit kardiopulmonalem Bypass in allen Altersklassen	291	21	7
Operationen mit kardiopulmonalem Bypass im Säuglingsalter	81	11	14

Von den 81 Säuglingen entwickelten 11 Patienten ein akutes Nierenversagen (14%), von denen wiederum 3 verstarben (4% der gesamten Säuglingsgruppe, 27% der Säuglinge mit akuten Nierenversagen, Tabelle 10). Die Todesfälle in der Säuglingsgruppe verteilten sich auf ein Kind nach arterieller Switch-Operation bei Transposition der großen Gefäße, auf einen Patienten nach Korrektur eines Truncus arteriosus communis und auf einen Patienten mit komplettem atrioventrikulären Septumdefekt, der einige Tage nach primärer Korrektur eine Mitralklappenrekonstruktion benötigte. Alle 3 Patienten hatten eine schwere linksventrikuläre Insuffizienz. Ein Patient verstarb in der ventrikulären Tachykardie bei hyperkaliämischen Werten bis 6,5 mmol/l.

Eine Peritonealdialyse kam bei 27 der 81 Säuglinge (35%) zur Anwendung (Tabelle 9). Von den 27 Peritonealdialyse-Kathetern wurden 22 (81%) bereits primär am Ende der Operation implantiert. Die übrigen 5 Implantationen erfolgten auf der Intensivstation entweder wegen eines akuten Nierenversagens (n=2) oder wegen eines schweren Kapillarlecks mit Aszites (n=3). Ein offener Thorax am Ende der Operation wurde bei 17 Patienten belassen, von denen 9 (53%) ein akutes Nierenversagen entwickelten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Diagnosen und perioperative Daten aller Säuglinge mit Peritonealdialyse

		Säuglinge mit PD ohne akutes Nierenversagen	Säuglinge mit PD und mit akutem Nierenversagen
Anzahl Patienten	(n =)	16	11
Diagnosen	(n =)		
	TGA	6	5
	CAVSD	4	1
	TOF	2	1
	CAVSD + TOF	0	1
	APF	0	1
	TAC	1	1
	TAPVD	1	0
	TGA,VSD,PS	1	0
	TA	1	0
	PA	0	1
Körpergewicht	(kg)	3,5 (2,7-7,1)	3,9 (2,6-7,3)
Alter	(Monate)	1,7 (0,2-9,5)	1,3 (0,1-11,8)
Offener Thorax	(n =)	8 (= 50%)	9 (= 82%)
Beatmungsdauer	(Tage)	6 (3-12)	8 (2-19)
PD-Dauer	(Tage)	4 (2-8)	5 (2-16)
Flüssigkeitsentzug über die PD	(ml/ml Dialysat-lösung)	0,4 (0,1-1,9)	0,4 (0,1-1,3)
verstorben	(n =)	0	3 (= 27%)

Abkürzungen: APF, aortopulmonales Fenster; TAC, truncus arteriosus communis; CAVSD, kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; PA, Pulmonalatresie; PD, Peritonealdialyse; PS, Pulmonalstenose; TA, Trikuspidalatresie; TAPVD, komplette Lungenvenenfehleinmündung; TGA, Transposition der großen Gefäße; TOF, Fallotsche Tetralogie; VSD, Ventrikelseptumdefekt.

Ein effektiver Flüssigkeitsentzug über die Peritonealdialyse konnte bei allen Säuglingen erreicht werden (Tabelle 10, 11). Säuglinge, die entweder unter Peritonealdialyse Diagnosekriterien eines akuten Nierenversagens entwickelten oder aufgrund eines akuten Nierenversagens eine Peritonealdialyse erhielten, hatten gegenüber der Vergleichsgruppe von Säuglingen mit intraoperativ implantiertem Peritonealdialysekatheter ohne klinische Anzeichen eines akuten Nierenversagens eine reduzierte Diurese und erhöhte Serum-Kreatininwerte. Sie hatten auch höhere zentralvenöse Füllungsdrucke und erhielten mehr Katecholamine (Tabelle 11). Die Flüssigkeitseinfuhr, die Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant, Elektrolytwerte lagen bei allen Patienten im täglichen Mittel im Normbereich. In beiden Patientengruppen konnte in den ersten Tagen postoperativ nicht die klinisch gewünschte negative Flüssigkeitsbilanzierung erreicht werden. Die tatsächlichen Positivbilanzen waren aber unter klinischen Gesichtspunkten gering (Tabelle 11). Die postoperativen hämodynamischen Belastungen (niedriger arterieller Mitteldruck, hoher zentralvenöser Füllungsdruck) verringerten sich bei allen 24 überlebenden Patienten mit der Zeit und gingen mit einer Steigerung der Diurese einher (Tabelle 11). Bei allen Patienten normalisierten sich die Diurese und die Serum-Kreatininwerte bis zur Entlassung.

Tabelle 11: Vergleich der Peritonealdialyse-behandelten Säuglinge mit (ANV +) und ohne (ANV -) klinische Diagnosekriterien des akuten Nierenversagens

	1. Dialysetag	2. Dialysetag	3. Dialysetag	24 h nach Ende der PD
1. Diurese (ml/kg/h)				
ANV (-)	3,5 ± 0,5	4,3 ± 0,7	4,3 ± 0,7	4,9 ± 0,5 [b]
ANV (+)	2,5 ± 0,6	1,9 ± 0,6 [c]	2,3 ± 0,7 [c]	4,7 ± 0,6 [a,b]
2. Gesamt-Flüssigkeitsbilanz (ml/kg/h)				
ANV (-)	+ 2,9 ± 0,7	- 0,7 ± 0,5 [a]	- 0,5 ± 0,6	- 0,2 ± 0,4 [b]
ANV (+)	+ 4,5 ± 1,7	+ 2,7 ± 1,7	- 0,4 ± 0,5	- 0,5 ± 0,5 [b]
3. Anteil der Diurese an der kristallinen Flüssigkeitsbilanz (%)				
ANV (-)	47 ± 5	54 ± 6	56 ± 6 [a,b]	
ANV (+)	36 ± 7	26 ± 7 [a,c]	33 ± 10 [c]	
4. Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)				
ANV (-)	53 ± 2	57 ± 2	55 ± 2	62 ± 3 [a,b]
ANV (+)	52 ± 2	54 ± 3	58 ± 3	60 ± 3 [b]
5. Zentralvenöser Venendruck (mmHg)				
ANV (-)	10,4 ± 0,7	9,5 ± 0,8	9,2 ± 0,8	9,8 ± 0,8
ANV (+)	13,9 ± 0,7 [c]	14,0 ± 1,2 [c]	12,3 ± 0,7 [c]	10,3 ± 1,1
6. Suprareninzufuhr (µg/kg/min)				
ANV (-)	0,115 ± 0,047	0,083 ± 0,044	0,053 ± 0,031	0,006 ± 0,002 [b]
ANV (+)	0,515 ± 0,099 [c]	0,845 ± 0,262 [c]	0,556 ± 0,221 [c]	0,02 ± 0,018 [a,b]
7. Serum Kalium (mmol/l)				
ANV (-)	3,9±0,09	4,2±0,12	4,2±0,09	4,1±0,12
ANV (+)	4,3±0,12	4,3±0,12	3,9±0,13	3,9±0,15 [b]
8. Serum Kreatinin (mg/dl)				
ANV (-)	0,75 ± 0,06	0,76 ± 0,05	0,71 ± 0,06	0,74 ± 0,06
ANV (+)	0,99 ± 0,06 [c]	1,13 ± 0,09 [a,c]	1,29 ± 0,10 [a,c]	0,81 ± 0,09 [a]

Statistische Differenzen sind angegeben: a: zur voranstehenden Spalte; b: zum 1.

Dialysetag; c: zwischen den beiden Gruppen für die jeweilige Zeile.

Insgesamt wurden in dieser Studie 17 Komplikationen bei 10 Patienten (39% aller Patienten mit Peritonealdialyse) registriert (Tabelle 12). Alle Blutverluste in die Peritonealhöhle bestanden früh postoperativ unter Heparintherapie und sistierten spontan. Bei 2 Patienten mit sterilen mikrobiologischen Kulturen aus Trachealsekret, Blut, Urin und Peritonealdialyseflüssigkeit unter antibiotischer Therapie wurde ein septisches Krankheitsbild dennoch als mögliche Komplikation der Peritonealdialyse gewertet.

Tabelle 12: Komplikationen unter postkardiochirurgischer Peritonealdialyse

	Anzahl	Prozent
Technische Probleme (Einlauf/Auslauf)	4	15
Blutung in die Peritonealhöhle	4	15
Hyperglykämie	9	33
Infektion	2	7

4 Untersuchungen zur Nierenfunktion bei Patienten mit chronischer Zyanose

4.1 Bedeutung hämorheologischer Faktoren

Histomorphologische Veränderungen der Niere bei zyanotischen Herzfehlern werden autoptisch in wenigen älteren Arbeiten beschrieben (13; 82; 162-164). Veränderungen finden sich fast auschließlich im Bereich der Glomerula. Diese sind vergrößert und weisen eine erhöhte Zellzahl auf. Die Kapillarschleifen sind ohne nummerische Zunahme verlängert. Die glomerulären Kapillaren zeigen eine Stauung und Aufweitung, die im afferenten Schenkel vermehrt scheinen. Im Mesangium einiger Glomerula findet sich vermehrt eosinophile oder hyaline Interzellularmatrix, insbesondere die efferenten Schenkel betreffend. Die glomeruläre Lamina densa ist verdickt und gespalten. Es gibt fokale glomeruläre Sklerosierungen, während periglomerulär praktisch keine Veränderungen, insbesondere keine Entzündungszeichen oder Fibrosierungen zu erkennen sind und die Tubuli intakt erscheinen (13; 82; 162-164). Die klinischen Untersuchungsbefunde bestätigen das Bild eines vorwiegend glomerulären Schadens. Die meisten Autoren finden einen verminderten renalen Plasmafluss und eine normale oder leicht verminderte glomeruläre Filtrationsrate bei leicht erhöhter Filtrationsfraktion (8; 25; 40; 43; 82; 142; 192). Die Urinanalytik zeigt Befunde eines mäßig ausgeprägten glomerulären Schadens in Form einer Proteinurie (2; 43; 92). Bei Langzeitüberlebenden mit einem unkorrigierten zyanotischen Herzfehler ist eine Hyperurikämie ein häufiger Befund. Sowohl eine gesteigerte Harnsäureproduktion als auch eine verminderte Harnsäureclearance sind hierbei von pathophysiologischer Bedeutung. Die renale Clearance der Harnsäure beinhaltet glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und Reabsorption im distalen Tubulus (177). An einer Studie mit 8 Patienten konnten Ross und Mitarbeiter zeigen (142), dass für die Hyperurikämie weniger eine vermehrte Produktion, sondern vielmehr eine gesteigerte tubuläre Reabsorption verantwortlich ist, die aus der renalen Hypoperfusion resultiert und die durch die relativ hohe Filtrationsfraktion verstärkt wird. Ob Harnsäureablagerungen in dieser Patientengruppe eine signifikante Nierenerkrankung verursachen ist unklar. Harnsäurekristalle im Sammelrohr des Tubulussystems können aber auf jeden Fall eine Niereninsuffizienz bei solchen Patienten herbeiführen, die Harnsäure überproduzieren (177). Bisher ist es weder gelungen, die möglichen Auswirkungen von Hypoxie, Hypoxämie und Erythrozytämie auf die Niere getrennt zu beschreiben, noch mit Sicherheit zu bestimmen, welchen pathophysiologische Bedeutung ein vermehrtes Blutvolumen, ein erhöhter zentraler Venendruck, ein vermehrter kapillärer Fluss oder die erhöhte Blut- und Plasmaviskosität haben (43; 164). Die

Hypothese eines erhöhten intraglomerulären Blutdruckes aufgrund eines erhöhten renalen Gefäßwiderstandes bei Hyperviskosität wurde erst kürzlich zur Erklärung der Befundtrias normale glomeruläre Filtrationsrate, reduzierter renaler Plasmafluss und erhöhter Filtrationsrate bei einer Gruppe jüngerer Patienten mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern diskutiert (25). Zusammenfassend kann aus dem bisherigen Kenntnisstand zur Pathogenese nicht-immunologischer Nephropathien für die Pathogenese der zyanotischen Nephropathie folgende Hypothese aufgestellt werden:

Rheologische Veränderungen führen zu einem erhöhten intravaskulären glomerulären Blutdruck mit Proteinurie bei normaler bis mässig verminderter glomerulärer Clearance und erhöhter Filtrationsfraktion. Lokale Ischämien im peritubulären Kapillarbett können eine fokale Sklerose triggern.

Das Ziel dieser Untersuchung ist eine klinische Bewertung des Schweregrades der zyanotischen Nephropathie und eine Überprüfung der Hypothese rheologischer Veränderungen als Ursache der pathophysiologischen Entwicklung.

4.1.1 Material und Methoden

4.1.1.1 Patientenauswahl

In die Studie in einem Zeitraum von Mai 1998 bis März 1999 eingeschlossen wurden 35 Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit einem kongenitalen Vitium cordis und Zyanose (Tabelle 13). Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten bei sonographischem Verdacht auf kongenitale Anormalien der Nieren oder Harnstau (n=2), mit der Anamnese einer Endokarditis (n=1) oder mit bekannten Diabetes mellitus (n=2). Insgesamt 22 der Patienten hatten einen nativen, unkorrigierten zyanotischen Herzfehler, während bei 13 Patienten ein oder mehrere herzchirurgische Palliativeingriffe vorangegangen waren. Dreizehn azyanotische Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp bildeten eine Kontrollgruppe für die vorliegenden Untersuchungen.

Tabelle 13: Diagnosen der zyanotischen Patienten

Diagnose	Patienten-zahl
Eisenmenger Syndrom (fixierte pulmonale Hypertension) in Folge von Transposition der großen Gefäße mit VSD und Ductus arteriosus (n = 1) VSD (n = 1) Ductus arteriosus apertus (n = 2) Doppelter Einlass linker Ventrikel mit Transposition der großen Gefäße (n = 1) Truncus arteriosus communis (n = 1)	6
Fallotsche Tetralogie oder Doppelter Auslass rechter Ventrikel mit Pulmonalstenose	5
Pulmonalatresie mit VSD	5
Kongenital korrigierte Transposition mit VSD und Pulmonalstenose	4
Transposition der großen Gefäße mit VSD und Pulmonalstenose	2
Doppelter Einlass linker Ventrikel mit Transposition der großen Gefäße und Pulmonalstenose	2
Trikuspidalklappenatresie mit restriktivem VSD	2
Pulmonalstenose und ASD mit rechts – links - Shunt	2
Ebsteinsche Anomalie mit ASD	2
Doppelter Auslass rechter Ventrikel mit Transposition der großen Gefäße und Pulmonalstenose	1
Transposition der großen Gefäße mit ASD, VSD, Pulmonalstenose und kompletter Lungenvenenfehleinmündung	1
Kongenital korrigierte Transposition bei doppelter Auslass rechter Ventrikel nach Pulmonalarterienbanding	1
Truncus arteriosus communis nach Pulmonalarterienbanding	1
Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt mit Transposition der großen Gefäße und Pulmonalstenose	1

4.1.1.2 Urin- und Blutuntersuchungen

Blut- und Urinproben wurden nüchtern am Morgen entnommen. Die Urinanalysen erfolgten wie im Kapitel 3.1.1.3. beschrieben, ebenso die Bestimmung des roten Blutbildes sowie der Blut- und Plasmaviskosität. Die Erythrozytenaggregation wurde photometrisch mit einem Aggregometer MA1® (Myrenne GmbH, Roetgen, Deutschland) bestimmt: Bei der Rotation des Kegels wirken auf die Blutprobe Scherkräfte, die das Blut desaggregieren. Ein einheitlicher Schergrad von 600/s im Probenvolumen bewirkt eine hydrodynamische Dispersion der Aggregate. Nachdem die Rotation plötzlich stoppt, formen sich Aggregate aus Erythrozyten, und die Lichttransmission steigt. Die Aggregatbildung wird bei geringer Scherung (3 s^{-1}) gemessen. Die optischen Effekte der Aggregatbildung, die als eine Funktion der Zeit registriert werden, zeigen einen Anstieg der Lichttransmission. Berechnet wird die Fläche unter der Kurve in den ersten 5 Sekunden. Werte von 0 bis 100 f sind möglich, wobei hohe Werte eine starke Erythrozytenaggregation angeben. Die Normwerte liegen zwischen 6 und 9 f für die Erythrozytenaggregation (145).

4.1.2 Ergebnisse

4.1.2.1 Urin- und Serumanalysen

Das Serum-Kreatinin betrug 0,82 (0,51 – 1,31) $mg*dl^{-1}$ in der Gruppe der zyanotischen und 0,91 (0,78 – 1,45) $mg*dl^{-1}$ in der Gruppe der azyanotischen Patienten (n.s.). Der Serum-Harnstoff lag bei 31 (18 - 48) $mg*dl^{-1}$ versus 25 (20 - 35) $mg*dl^{-1}$ (n.s.). In der Gruppe der zyanotischen Vitien erreichten 15/35 (43%) der Patienten pathologische Albumin-Urinkonzentrationen, 12/35 (34%) der Patienten wiesen dabei auch eine pathologisch erhöhte Gesamtprotein-Urinkonzentration auf. Fünf der Patienten (14%) hatten erhöhte Werte für die α_1-Mikroglobulin-Urinkonzentration und 4 Patienten (11,4%) hatten im Urin eine erhöhte Aktivität der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase (Tabelle 14). In der Gruppe der azyanotischen Kontrollpatienten mit Vorhofseptumdefekt hatte 1/13 Patienten (8%) erhöhte Werte für die Albumin- und Gesamtproteinkonzentration im Urin (Tabelle 14). Die Urinanalysen der übrigen Kontrollpatienten lagen alle im Normbereich.

Tabelle 14: ***Urinanalysen***

	Zyanotische Herzfehler n = 35	**Azyanotische** Kontrollpatienten n = 13	p – Wert
Gesamteiweiß			
Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten	12	1	n.s.
Range (mg*g^{-1}crea)	(229 - 3652)	(4220)	< 0,01
Albumin			
Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten	15	1	0,021
Range (mg*g^{-1}crea)	(41 - 3187)	(2232)	0,03
α_1-Mikroglobulin			
Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten	5	1	n.s.
Range (mg*g^{-1}crea)	(21,7 - 268)	(18,2)	n.s.
Transferrin			
Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten	14	1	0,03
Range (mg*g^{-1}crea)	(0,8 - 243)	(180)	n.s.
Immunglobulin G			
Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten	15	1	0,021
Range (mg*g^{-1}crea)	(1,3 - 172)	(42)	0,03
N-acteyl-ß-D-glucosaminidase			
Anzahl der Patienten mit pathologischen Werten	4	0	n.s.
Range (U*g^{-1}crea)	(11,2 - 22,8)		0,03

In den Ergebnisfeldern der Tabelle ist jeweils oben die Anzahl der Patienten mit pathologischen Befunden und in Klammern darunter der Minimal- und der Maximalwert der Messungen wiedergegeben.

4.1.2.2 Blutanalysen

Bei den zyanotischen Patienten fanden sich im Vergleich zu den Kontrollpatienten erhöhte Werte für die Blut- und Plasmaviskosität, für die Anzahl der Erythrozyten, für die Hämoglobin- und für die Hämatokritwerte. Das mittlere korpuskuläre Volumen und der mittlere korpuskuläre Hämatokritwert waren im Vergleich zu den Kontrollpatienten erniedrigt (Tabelle 15). Die Blut-, aber nicht die Plasmaviskosität korrelierte mit der Anzahl der Erythrozyten ($r = 0,81$), dem Hämoglobin ($r = 0,82$), dem Hämatokrit ($r = 0,88$) (Abbildung 15), dem mittleren korpuskulären Hämoglobin ($r = -0,5$) und der Sauerstoffsättigung ($r = -0,68$), $p < 0,05$.

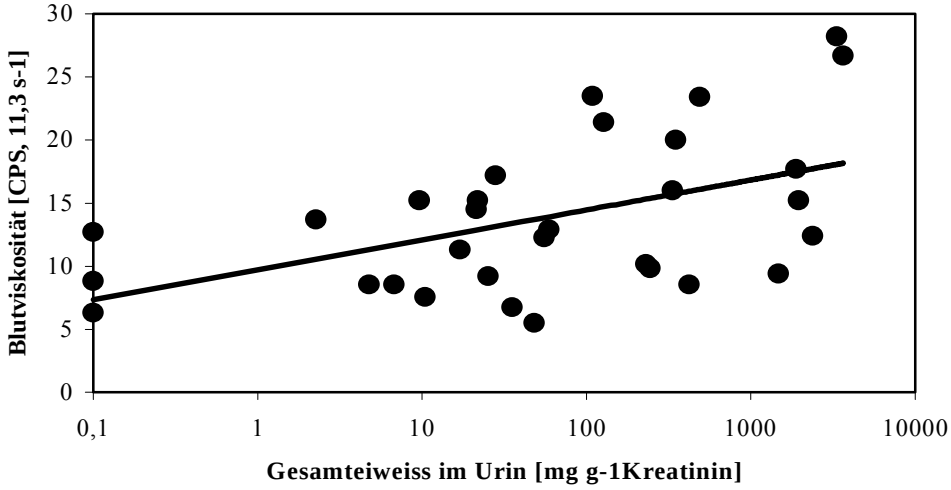
Tabelle 15: ***Demographische Daten und Blutanalysen***

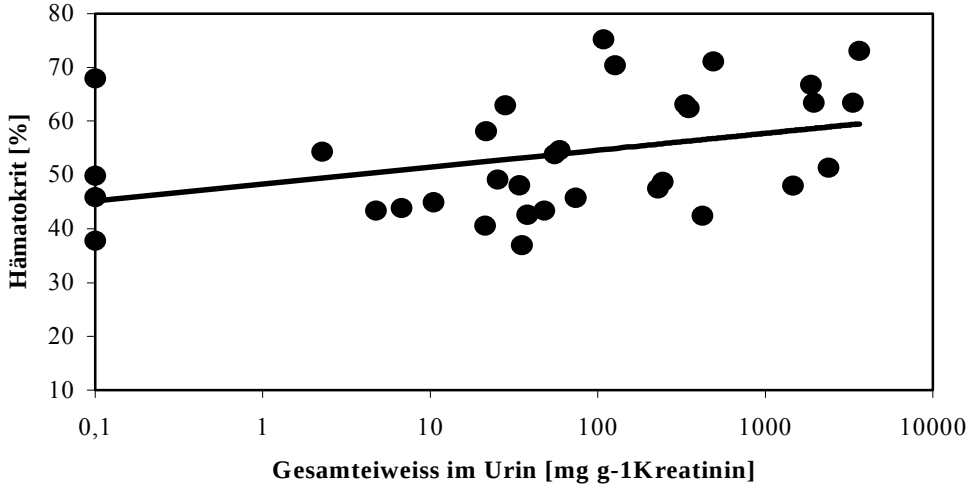
	Zyanotische Herzfehler n = 35	**Azyanotische** Kontrollpatienten n = 13	p-Wert
Alter (Jahre)	18 (5 - 63)	37 (20 – 72)	<0,01
Sauerstoffsättigung (%)	82 (38 - 92)	99 (95 – 100)	<0,01
Blutviskosität (CPS) 11.3 s^{-1}	12,7 (5,5 - 28,2)	8,5 (6,6 – 11,4)	<0,01
Blutviskosität (CPS) 225 s^{-1}	5,0 (3,2 - 9,9)	4,3 (3,8 – 5,4)	0,046
Plasmaviskosität (CPS) 11.3 s^{-1}	2,8 (1,2 - 21)	2,0 (1,8 – 4,1)	0,026
Plasmaviskosität (CPS) 225 s^{-1}	1,5 (1,1 - 2,5)	1,5 (1,3 – 1,6)	n.s.
Erythrozytenzahl (M μl^{-1})	5,76 (3,91 - 10,5)	4,61 (4,27 – 5,61)	<0,01
Hämoglobin (g dl^{-1})	16,5 (12 - 25)	14,5 (13 – 18)	0,01
Hämatokrit (%)	49,8 (36,9 - 75,2)	43,1 (37,6 – 51,00)	<0,01
MCV (fl)	86,5 (59,8 - 96,8)	91,3 (85,9 – 98,5)	<0,01
MCH (pg)	28,7 (16,9 – 32,7)	30,7 (27,8 – 34)	<0,01
MCHC (g dl^{-1})	33,0 (28,3 - 35,2)	33,7 (32,3 – 34,6)	n,s,
Erythrozytenaggregation (5 s bei niedrigem Scherstress 3 s^{-1})	6,2 (2,3 - 10,7)	10,6 (3,6 – 14,8)	<0,05

4.1.2.3 Korrelation von Blut- und Urinanalysen

In der Gruppe der zyanotischen Patienten korrelierte das Ausmaß der Blutviskositätserhöhung, gemessen bei einem Scherstress von 11,3 s^{-1} mit dem Ausmaß der Gesamteiweißkonzentrationserhöhung im Urin (Abbildungen 14). Die Erythrozytenzahl, der Hämoglobin- und der Hämatokritwert zeigten eine Korrelation mit der Blutviskosität, aber nicht mit den Urinanalysen (Abbildung 15).

Die nachfolgenden Diagramme veranschaulichen die Zusammenhänge zwischen dem Hämatokrit, der Blutviskosität und der Gesamteiweißkonzentration im Urin. Für das Gesamteiweiß und die Blutviskosität ergibt sich eine schwache Korrelation (r = 0,5 - oberste Graphik), die sich für den Hämatokrit und die Gesamteiweißkonzentration nicht darstellt (r = 0,4 – mittlere Graphik). Die Blutviskosität weist aber eine enge Beziehung zum Hämatokrit auf (r = 0,9 – untere Graphik). Signifikanz p in allen Graphiken < 0,01.





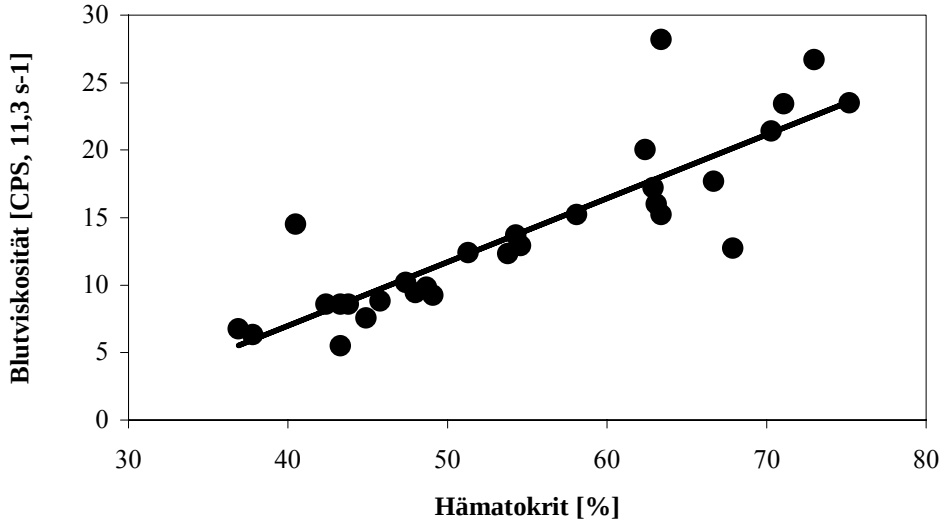


Abbildung 15: Zusammenhänge zwischen Blutrheologie und Eiweißanalytik im Urin

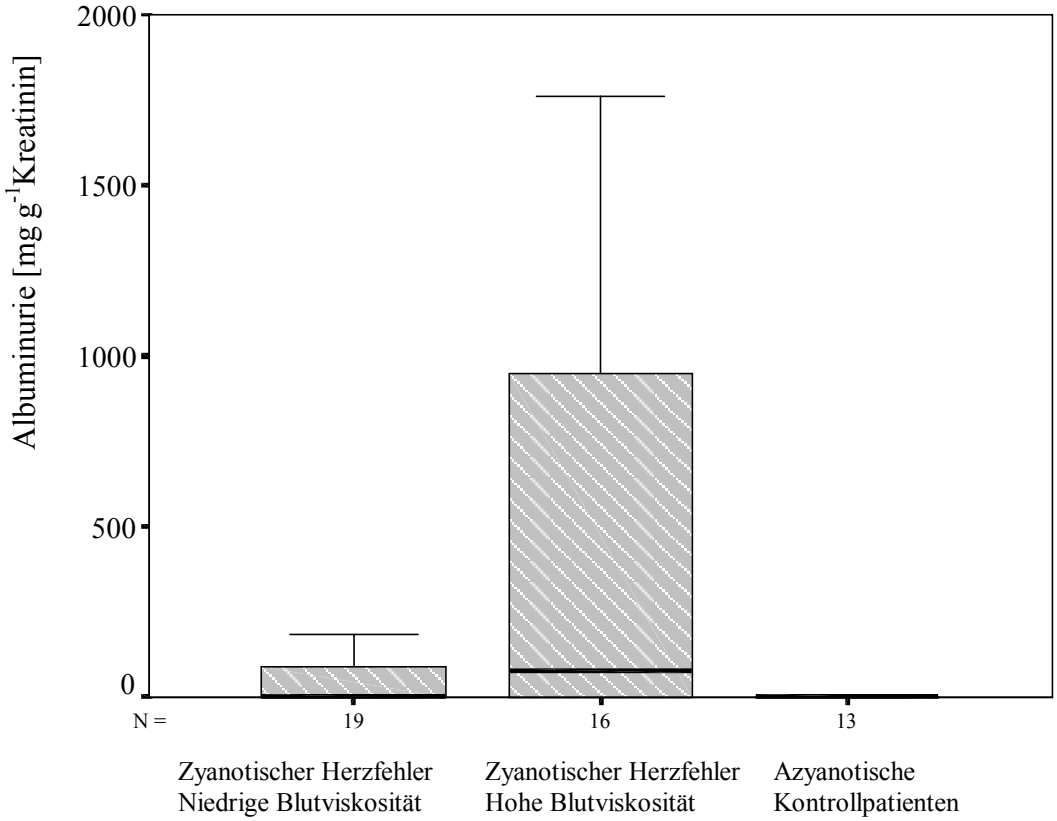


Abbildung 16: Albuminurie bei zyanotischen Patienten mit hohen und bei zyanotischen Patienten mit niedriger Blutviskosität

Die Gruppe der Patienten mit zyanotischen Herzfehlern wurde anhand des Median für die gemessenen Blutviskositäten in die Hälfte mit niedrigerer (linker Boxplot) und höherer (mittlerer Boxplot) Blutviskosität getrennt. Rechts sind die azyanotischen Kontrollpatienten auf der Nulllinie abgebildet.

4.2 Renale Kontrastmittelexposition bei Herzkatheterisierung

Das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität ist bekannt. Die Pathogenese der kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität ist jedoch unklar. Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Dehydratation gelten als Risikofaktoren (66). Dennoch haben neue diagnostische und interventionelle Herzkathetertechniken gerade in der Gruppe der Patienten mit komplexen zyanotischen Vitien die Indikationen zur Herkatheteruntersuchung erweitert. Zweifelsohne ist das Erkennen von Risikopatienten vor der Kontrastmittelexposition von klinischer Bedeutung (179). Ziel dieser Untersuchung

war daher eine prospektive Abschätzung des Risikos einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität in der Gruppe der Patienten mit zyanotischen Herzfehlern.

4.2.1 Material und Methoden

4.2.1.1 Patientenauswahl

Die 23 Patienten der im Kapitel 4.1.2.1. vorgestellten zyanotischen Patienten, die sich im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen (Tabelle 16). Sieben der Patienten hatten vorangegangene kardiochirurgische Palliativeingriffe hinter sich. Dreizehn azyanotische Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt, die ebenfalls herzkatheterisiert wurden, bildeten die Kontrollgruppe.

Tabelle 16: ***Diagnosen der zyanotischen Patienten***

Diagnose	Patienten-zahl
Fallotsche Tetralogie oder Doppelter Auslass rechter Ventrikel mit Pulmonalstenose	8
Pulmonalatresie mit VSD	4
Kongenital korrigierte Transposition mit VSD und Pulmonalstenose	2
Eisenmenger Syndrom (fixierte pulmonale Hypertension) in Folge von Transposition der großen Gefäße mit VSD und Ductus arteriosus (n = 1) VSD (n = 1) Ductus arteriosus apertus (n = 2)	3
Doppelter Einlass linker Ventrikel mit Transposition der großen Gefäße und Pulmonalstenose	2
Transposition der großen Gefäße mit VSD und Pulmonalstenose	2
Trikuspidalklappenatresie mit restriktivem VSD	1
Ebsteinsche Anomalie mit ASD	1

VSD – Ventrikelseptumdefekt; ASD – Vorhofseptumdefekt

4.2.1.2 Urin- und Blutuntersuchungen

Blut- und Urinproben für die Basiswerte vor Herzkatheterisierung wurden nüchtern am Morgen entnommen. Eine 2. Blutprobe wurde am Ende der Herzkatheteruntersuchung entnommen, eine 2. Urinprobe 24 Stunden nach der Kontrastmittelexposition.

4.2.1.3 Herzkatheterisierung

Vor der Herzkatheteruntersuchung blieben die Patienten ab 02:00 Uhr in der Nacht nüchtern. Wenn die Patienten nicht bereits um 08:00 Uhr zur Katheteruntersuchung gelangten, erhielten sie vor der Untersuchung eine Infusion von 500 oder 1000 ml isotonischer Elektrolytlösung. Die Herzkatheteruntersuchungen erfolgten in üblicher Weise in Lokalanästhesie mittels Punktion der Femoralgefäße in Seldinger-Technik. Für angiographische Darstellung verwendeten wir das nicht-ionische Kontrastmittel Iopromide (Ultravist 370®, Schering, Berlin, Deutschland).

4.2.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Basisanalysen der 23 zyanotischen Patienten zeigten die gleichen Charakteristika und Relationen zueinander wie die im Kapitel 4.1.3. vorgestellte größere Gruppe: 11/23 (48%) der Patienten hatten eine erhöhte Albumin-Urinkonzentration, 8/23 (35%) auch eine Erhöhung der Gesamtprotein-Urinkonzentration. Die α_1-Mikroglobulin-Konzentration war bei 3/23 (13%) und die N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität war bei 2/23 (9%) der Patienten im Urin erhöht.

Der Kontrastmittelverbrauch betrug 3,0 (1,2 – 6,8) $ml*kg^{-1}$ in der Gruppe der zyanotischen und 0,73 (0,5 – 2,7) $ml*kg^{-1}$ in der Kontrollgruppe der azyanotischen Patienten ($p < 0,01$).

Nach Beendigung der Kontrastmittelgaben war die Blutviskosität bei 14 der 23 zyanotischen Patienten von im Mittel 17,2 auf 12,9 CPS (Schergrad 11,3 s^{-1}) gesunken ($p < 0,05$ Abbildung 17), während die Plasmaviskosität bei 13 der 23 Patienten von 3,47 auf 6,75 CPS (Schergrad 11,3 s^{-1}) stieg (n.s. Abbildung 18). 24 Stunden nach Beendigung der Katheteruntersuchung hatten 2 der Patienten mit erhöhten Basiswerten niedrigere Urin-Albuminkonzentrationen (Abbildung 19). Bei einem Patienten mit unauffälliger Basisanalyse kam es allerdings nach 24 Stunden zu einem starken Anstieg der Urin-Albuminkonzentrationen (Abbildung 19) und der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität im Urin (Abbildung 20). Dieser 13 jährige Patient hatte die Diagnose eine Fallotsche Tetralogie, eine Sauerstoffsättigung von 81%, einen Hämatokrit von 63% und wurde einer

Kontrastmittelexposition von 4,2 ml*kg^{-1} ausgesetzt. Bei 2 weiteren zyanotischen Patienten war die N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität im Urin bereits bei der Basisuntersuchung erhöht, ohne eindeutigen Anstieg nach Kontrastmittelexposition (Abbildung 20). In der Kontrollgruppe der azyanotischen Patienten mit Vorhofseptumdefekt zeigte keiner Anzeichen einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität (Abbildungen 18, 19).

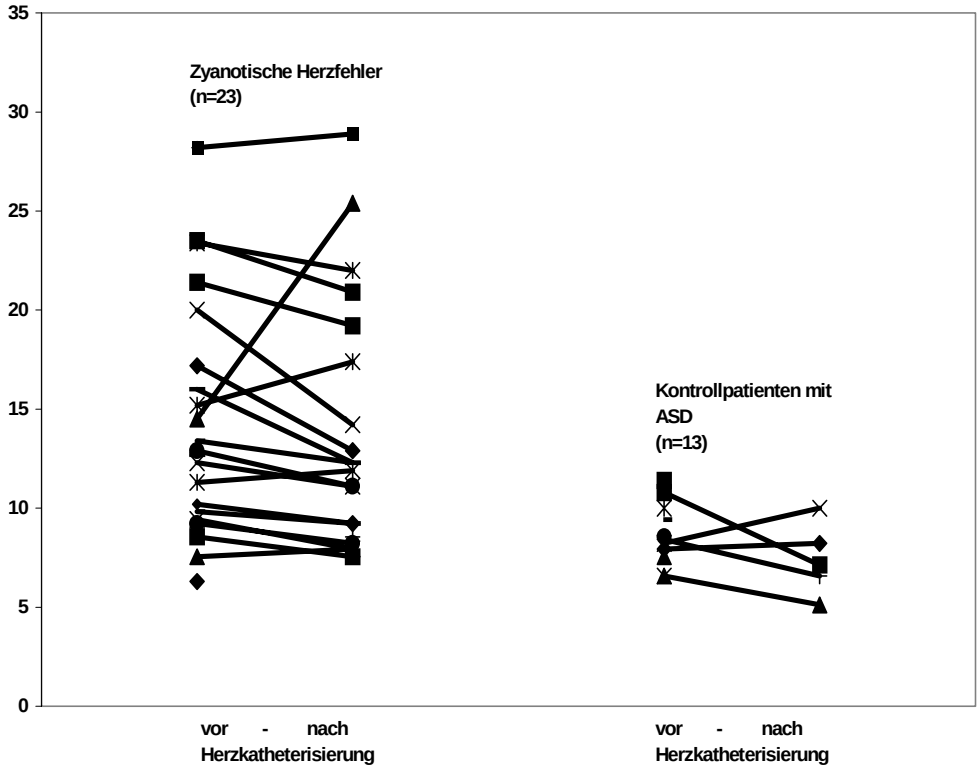


Abbildung 17: Blutviskosität vor und nach Katheterisierung

Die Blutviskosität [CPS, Schergrad 11,3 s^{-1}] ist in der Gruppe der zyanotischen Patienten (links) gegenüber den azyanotischen Patienten (rechts) erhöht (p = 0,001). Nach Beendigung der Herzkatheteruntersuchung ergibt sich in der Mehrzahl der Patienten ein geringer Abfall der Blutviskosität in beiden Gruppen (p < 0,05).

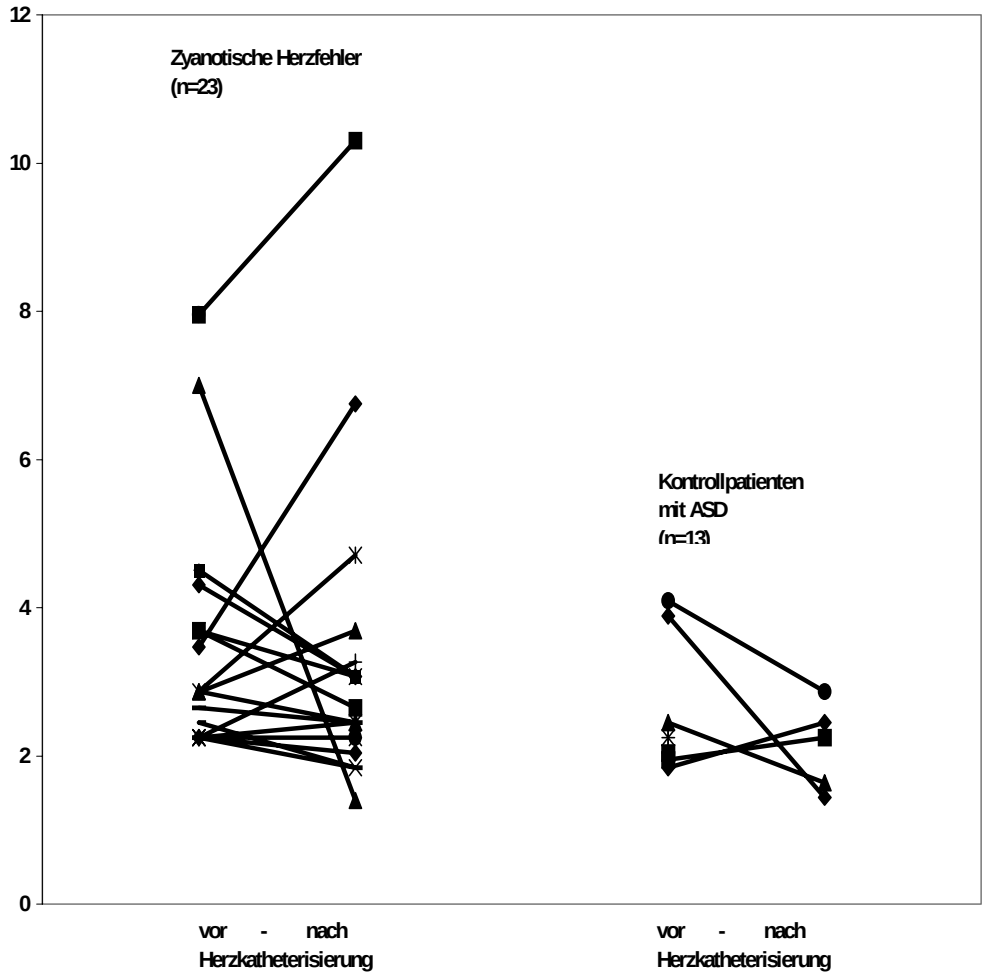


Abbildung 18: Plasmaviskosität vor und nach Katheterisierung

Die Plasmaviskosität [CPS, Schergrad 11,3 s^{-1}] ist bei zyanotischen Patienten (links) gering gegenüber den azyanotischen Patienten (rechts) erhöht (p = 0,004). Die Herzkatheterisierung verschiebt in beiden Gruppen die Plasmaviskosität bei individuellen Patienten in verschiedene Richtungen, bezogen auf den Basiswert.

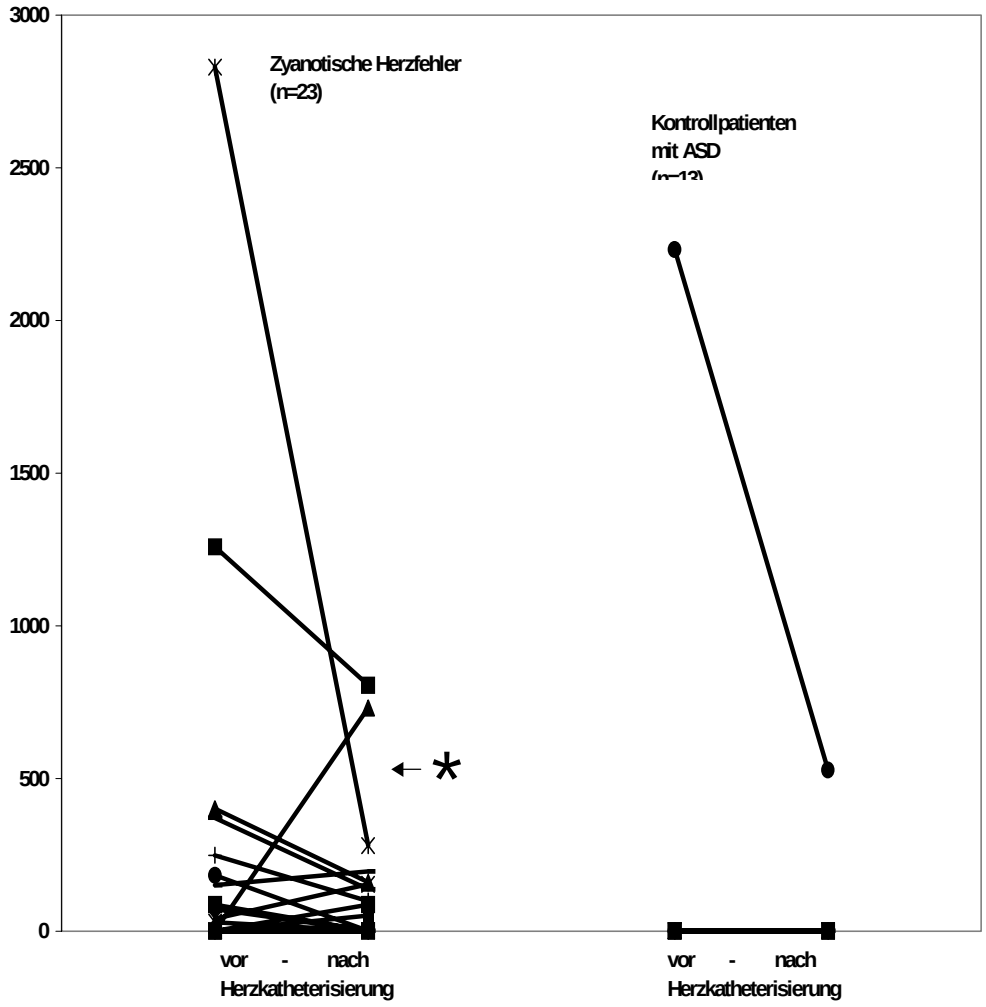


Abbildung 19: Albumin-Konzentration im Urin vor und nach Katheterisierung

*Elf der zyanotischen Patienten und einer der Kontrollpatienten hatten bei der Basisuntersuchung erhöhte Urin-Albuminkonzentrationen [mg*g^{-1} Kreatinin] (p = 0,04). Einer der zyanotischen Patienten (mit einem Stern markiert) entwickelte nach Kontrastmittelexposition eine Albuminkonzentration von 730 mg*g^{-1} Kreatinin, begleitet von einem Tubulusschaden (Markierung in Abbildung 20).*

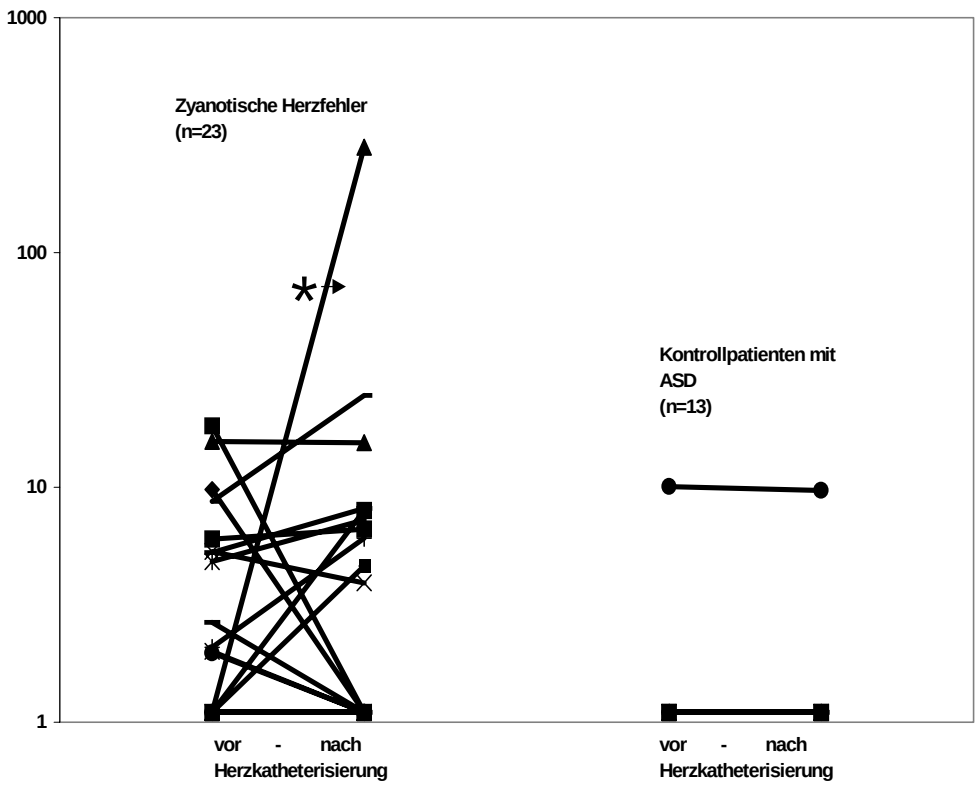


Abbildung 20: N-acteyl-ß-D-glucosaminidase Aktivität im Urin vor und nach Katheterisierung

*Der mit einem Stern markierte Patient zeigt Anzeichen einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität mit Tubulusschaden mit einem Anstieg der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität [U*g^{-1} Kreatinin] im Urin. Die Werte von 12 der Patienten mit einem ASD liegen auf der Nulllinie.*

4.3 Postoperative Nierenfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen

Adoleszente und erwachsene Patienten mit einem unkorrigierten zyanotischen Herzfehler tragen aus mehreren Gründen ein hohes Operationsrisiko bei kardiochirurgischen Eingriffen. Zum einen ist der zugrundeliegende Herzfehler in der Regel komplex und schwierig zu korrigieren, was das Risiko für eine postoperative Herzinsuffizienz erhöht (49; 175). Ein postoperatives Nierenversagen hat sich als unabhängiger Einflussfaktor für die Mortaliät bei operierten Koronarpatienten erwiesen (6; 30; 170). Bei Koronarpatienten ist auch in mehreren Studien eine vorbestehende Niereninsuffizienz mit Erhöhung der Retentionswerte als Risikofaktor für kardiochirurgische Eingriffe beschrieben (6; 99; 105). Der Einfluss einer zyanotischen Nephropathie auf kardiochirurgische Eingriffe bei angeborenen Herzfehlern ist aber kaum untersucht (49; 175) und wurde hier daher erstmals prospektiv analysiert.

4.3.1 Material und Methoden

4.3.1.1 Patientenauswahl

In die Studie eingeschlossen wurden 22 Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit einem unkorrigierten zyanotischen Herzfehler, die zur Durchführung einer Herzoperation stationär aufgenommen wurden. Die Patientengruppe ist in Teilen mit der im Kapitel 4.1.1.1. vorgestellten Patientengruppe identisch. Patienten mit Nierenerkrankungen (n=1) oder bekanntem Diabetes mellitus (n=1) wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Diagnosen und die durchgeführten Operationsverfahren sind in Tabelle 17 aufgeführt. Zwölf der 22 Patienten waren kardiochirurgisch voroperiert (Banding der Pulmonalarterie, aortopulmonale Shuntanlage oder Teilkorrekturen), davon 5 mit Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine. Sechs Patienten, die im selben Zeitraum einen operativen Verschluss eines Vorhofseptumdefektes erhielten, bildeten eine Kontrollgruppe.

Tabelle 17: ***Diagnosen und Operationsverfahren***

Diagnosen	Operationsverfahren	Patienten-zahl
Fallotsche Tetralogie	Korrektur	4
Doppelter Auslass rechter Ventrikel mit Pulmonalstenose	Korrektur	1
Transposition der großen Gefäße mit ASD, VSD, Pulmonalstenose und kompletter Lungenvenenfehleinmündung	Rastelli Operation und Korrektur der Lungenvenenfehlein-mündung	1
Transposition der großen Gefäße mit VSD, Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertension	Atriale switch Operation und Ductusligatur	1
Pulmonalatresie mit VSD	Korrektur (n=2) Aortopulmonaler Shunt (n=2)	4
Kongenital korrigierte Transposition mit VSD und Pulmonalstenose	VSD-Verschluss, Kommissurotomie, Infundibulektomie (n=1) Fontan Operation (n=1)	2
Kongenital korrigierte Transposition bei rechtem Ventrikel mit doppeltem Auslass, nach Pulmonalarterienbanding	Glenn Operation	1
Kongenital korrigierte Transposition mit Mitralatresie, VSD und Pulmonalstenose	Fontan Operation	1
Trikuspidalklappenatresie mit restriktivem VSD	Fontan Operation (n=1) Aortopulmonaler Shunt (n=1) Korrektur mit Ersatz der Trikuspidalklappe(n=1)	3
Pulmonalstenose und ASD mit rechts – links - Shunt	Korrektur	1
Truncus arteriosus communis nach Pulmonalarterienbanding	Korrektur	1

Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt mit Transposition der großen Gefäße und Pulmonalstenose	Glenn Operation	1
Ebsteinsche Anomalie mit ASD	Trikuspidalklappenrekon-struktion und ASD-Verschluss	1

4.3.1.2 Urinanalysen und perioperative Datenerhebung

Urinproben und Blutproben für die Serum-Kreatinin- und Harnstoffbestimmung wurden vor und alle 24 Stunden nach Ende der Herzoperation entnommen. Ein akutes Nierenversagen wurde antizipiert, wenn die Diurese weniger als 0,5 $ml*kg^{-1}$ für mindestens 4 Stunden betrug, und sich die Oligurie nicht durch Änderungen der Infusionstherapie, der Diuretikatherapie oder der positiv inotropen Unterstützung beeinflussen ließ, oder wenn der Serum-Kreatininwert über 2 $mg*dl^{-1}$ anstieg. Weitere perioperative Daten, insbesondere Blutungsverluste, Flüssigkeitsbilanzierungen, Diuretikadosierungen und Antibiotikagaben wurden dem computerisierten bettseitigen Patientendokumentationssystem EMTEC® (Siemens, München, Deutschland) entnommen.

4.3.2 Ergebnisse

Die Patienten in der Gruppe der zyanotischen Vitien unterschieden sich von den azyanotischen Kontrollpatienten mit Vorhofseptumdefekt im Alter und in der Dauer der extrakorporalen Zirkulation während der Operation (Tabelle 18).

In der Gruppe der zyanotischen Patienten hatten 6/22 (26%) präoperativ erhöhte Urin-Albumin- und Gesamtproteinkonzentrationen, 1/22 Patienten (4%) hatte präoperativ eine geringe Erhöhung der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität im Urin. In der Kontrollgruppe war 1/6 Patienten (17%) mit erhöhten Urin-Albumin- und Gesamtproteinkonzentrationen auffällig.

Die Urin-Albuminkonzentration betrug präoperativ (0-3200) $mg*g^{-1}$Kreatinin und 24 Stunden postoperativ (0-4200) $mg*g^{-1}$Kreatinin ($p < 0,05$) (Tabelle 19, 20, Abbildung 21).

Die N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität betrug präoperativ (0-15,7) $U*g^{-1}$Kreatinin und 48 Stunden postoperativ (0-813) $U*g^{-1}$Kreatinin (Tabelle 19, 20, Abbildung 22).

Drei der 22 zyanotischen Patienten (14%) entwickelten postoperativ ein akutes Nierenversagen. Zu ihnen gehörten 2 der 4 Patienten (in Abbildung 21 und 21 mit *1 and

*2 gekennzeichnet) mit dem höchsten Ausmaß präoperativer Gesamteiweißkonzentrationserhöhung im Urin und 1 der 16 Patienten (in Abbildung 21 und 21 mit *3 gekennzeichnet), die eine unauffällige präoperative Urinanalyse hatten. Die individuellen Daten der 4 Patienten mit der präoperativ höchsten Gesamteiweißkonzentrationserhöhung im Urin (*1, *2, *4, *5 in Tabelle 20 und Abbildung 21, 21) sowie des Patienten mit dem postoperativen akuten Nierenversagen bei unauffälliger präoperativer Urinanalyse (*3 in Tabelle 20 und Abbildung 1,2) sind gesondert in Tabelle 20 aufgeführt. Im Vergleich dieser 5 Patienten untereinander haben die 3 Patienten mit einem postoperativen akuten Nierenversagen komplexere herzchirurgische Eingriffe mit längeren kardiopulmonalen Bypasszeiten erhalten. Die 2 Patienten ohne akutes Nierenversagen erhielten eine höhere kristalline Flüssigkeitseinfuhr in Kombination mit der Diuretikatherapie. Eine relevante Blutung verkomplizierte den postoperativen Verlauf bei 3 Patienten (Transfusionsbedarf 8,3-15 $ml*kg^{-1}*24h^{-1}$), von denen 2 ein akutes Nierenversagen entwickelten. Diese Transfusionsmenge unterschied sich allerdings nicht signifikant von der übrigen Gruppe: insgesamt wurden postoperativ 12/22 zyanotischen Patienten transfundiert in einer Menge von 10,8 (3,6 – 31,2 $ml*kg^{-1}*24h^{-1}$) (Median, Range). Zwei der 22 Patienten, von denen einer ein akutes Nierenversagen entwickelte, erhielten früh postoperativ potentiell nephrotoxische Antibiotika. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Ausmaß prä- oder postoperativer Proteinurie ließ sich statistisch in der Gruppe der zyanotischen Patienten nicht nachweisen.

In der Kontrollgruppe der azyanotischen Patienten mit Vorhofseptumdefekt lagen alle postoperativen Analysen im Normbereich und keiner der Patienten hatte klinisch renale Komplikationen (Tabelle 19).

Tabelle 18: ***Demographische und perioperative Daten***

	Zyanotische Herzfehler n = 22	**Azyanotische** Kontrollpatienten n = 6	p-Wert
Alter (Jahre)	14 (5-42)	37 (28-66)	<0,01
Sauerstoffsättigung (%)	82 (38-92)	95 (95-99)	<0,01
Hämatokrit (%)	49,8 (36,9-73)	39,8 (34,5-50,4)	0,01
Serum-Kreatinin ($mg*dl^{-1}$)	0,77 (0,50-1,14)	0,90 (0,87-1,40)	n.s.
Serum-Harnstoff ($mg*dl^{-1}$)	27 (19-37)	30 (20-37)	n.s.
kardiopulmonale Bypassdauer (min)	140 (78-284)	46 (25-86)	<0,01
Aortenklemmzeit (min)	70 (7-128)	24 (10-56)	0,025
Reperfusionszeit nach Kardioplegie (min)	49 (24-100)	13 (11-23)	<0,01

Tabelle 19: ***Urinanalysen prä- und postoperativ im zeitlichen Verlauf***

	PräOp	24h postOp	48h postOp	72h postOp
Gesamtprotein (mg*g^{-1}Krea)				
Zyanotische Patienten	271 ± 213	284 ± 163	292 ± 197	189 ± 146
Azyanotische Patienten	48 ± 48	0 ± 0	8 ± 8	0 ± 0
Albumin (mg*g^{-1}Krea)				
Zyanotische Patienten	260 ± 176	491 ± 255*	514 ± 252	287 ± 174
Azyanotische Patienten	25.5 ± 25.5	0 ± 0	11.1 ± 11.1	20.7 ± 20.7
N-acteyl-ß-D-glucos-aminidase (U*g^{-1}Krea)				
Zyanotische Patienten	1.7 ± 0.8	14.2 ± 9.0	90 ± 53*	65 ± 51
Azyanotische Patienten	0.15 ± 0.15	0 ± 0	2,2 ± 2,2	2,3 ± 2,3

** kennzeichnet einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) im Vergleich zum Ausgangswert.*

Tabelle 20: Darstellung individueller Patienten mit präoperativer Proteinurie und/oder postoperativem Nierenversagen.

	Patient 1 (*)	Patient 2 (*)	Patient 3 (*)	Patient 4 (*)	Patient 5 (*)
Alter (Jahre)	20	27	26	27	6
Sauerstoff-sättigung (%)	84	75	78	73	73
Hämatokrit (%)	53,1	60,7	36,9	73	71,1
Diagnose	Pulmonal-atresie mit VSD	Kongenital korrigierte Transposition mit Mitral-atresie, VSD und Pulmo-nalstenose	Transposition der großen Gefäße mit ASD, VSD, Pulmonal-stenose und kompletter Lungenvenen fehlmündung	Trikuspidal-klappenatre-sie mit restriktivem VSD	Ebsteinsche Anomalie mit ASD
Operation	Korrektur mit Homograft-implantation	Fontan Operation	Rastelli Operation und Korrektur der Lungenvenen fehleinmün-dung	Aorto-pulmonaler Shunt	Trikuspidal-klappenre-konstruktion und ASD-Verschluss
Bypassdauer (min)	147	153	217	49	121
Aortenklemmzeit (min)	72	7	128	29	70
Urin-Albumin präOp (mg g^{-1}Krea)	1240	73	0	3200	400
Urin-Albumin 24 h postOp (mg g^{-1}Krea)	2535	4200	1435	0	0

Akutes Nierenversagen	ja	ja	ja	nein	nein
Therapie des Nierenversagens	VVHF nach 96 h	VVHF nach 96 h	Flüssigkeit + Diuretika	Flüssigkeit + Diuretika	Flüssigkeit + Diuretika
Transfusions-menge(ml/kg/24h)	11,6	keine	15	8,3	keine
Furosemid (mg/kg/24h)	**0,58**		0,17	0,33	0,95
Infusionsmenge (ml/kg/24h)	**61**		56	93	116
Nephrotoxische Antibiotika	**nein**	**nein**	ja	nein	ja

Abkürzungen: Krea, Kreatinin; VVHD, veno-venöse Hämofiltration. Die Nummerierung der Patienten entspricht den Markierungen der Abbildungen 20 und 21.

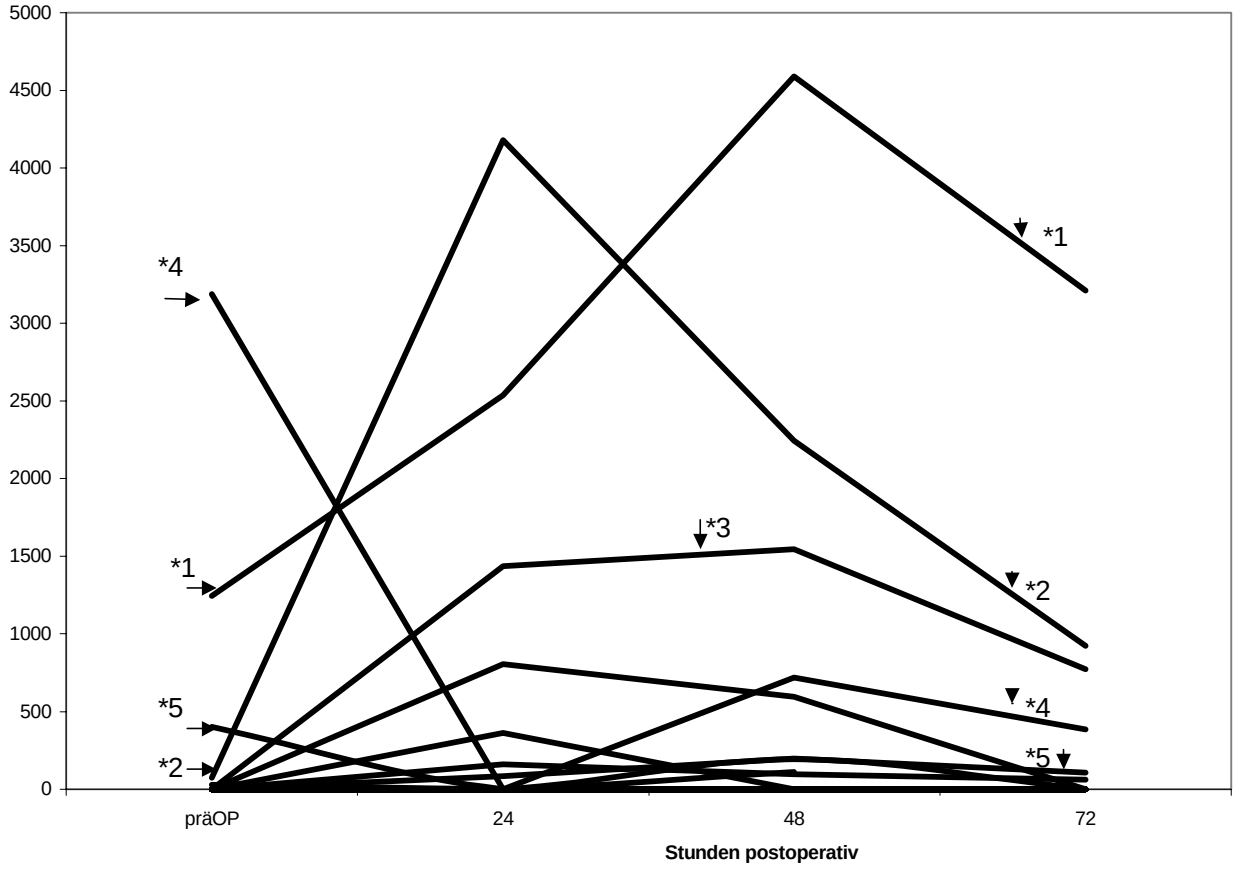


Abbildung 21: Urin-Albuminkonzentrationen der zyanotischen Patienten im zeitlichen Verlauf

*n = 22, Angaben des Urin-Albumin in mg*g^{-1}Kreatinin. Die Markierung und Nummerierung der Patienten entspricht den Angaben in Tabelle 20. Die 3 Patienten mit Urin-Albuminkonzentrationen > 1000 mg*g^{-1}Kreatinin nach 24 Stunden (*1-*3) entwickelten klinisch ein akutes Nierenversagen.*

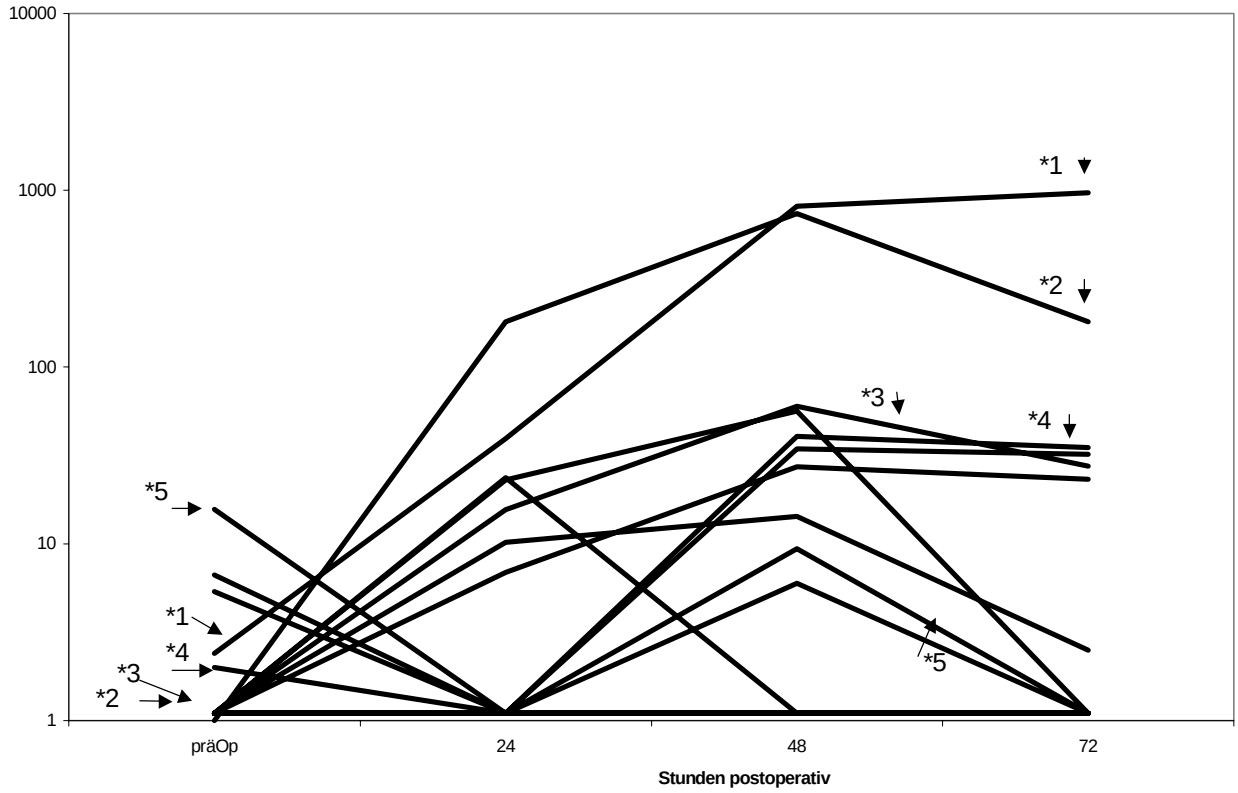


Abbildung 22: Urin-N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität der zyanotischen Patienten im zeitlichen Verlauf

*n = 22, Angaben der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase in U*g^{-1} Kreatinin. Die Markierung und Nummerierung der Patienten entspricht den Angaben in Tabelle 20. Die 3 Verläufe mit den höchsten Werten nach 48 Stunden(*1-*3) entsprechen den 3 Patienten mit den höchsten Urin-Albuminkonzentrationen nach 24 Stunden (Abbildung 21). Beide Patienten (*1 und *2) mit Urin-N-acteyl-ß-D-glucosaminidase Aktivität > 100 U*g^{-1}Kreatinin wurden später dialysepflichtig*

5 Diskussion

5.1 Der renale Ischämie-Reperfusionsschaden

5.1.1 Charakterisierung des Ischämie-Reperfusionsschadens

Untersuchungen des renalen Ischämie-Reperfusionsschadens gewinnen ihre Bedeutung aus der Erkenntnis, dass sowohl eine Vorbereitung der Niere auf ein ischämisches Ereignis („ischemic preconditioning“) (97; 136), die Dauer der Ischämie, als auch Modifikationen der Reperfusion das Ausmaß des Nierenschadens mitbestimmen können (63; 72; 81; 85; 126; 155). Die zentrale Fragen der vorliegenden Arbeit sind die Bedingungen der Reperfusion. Im experimentellen Teil der Arbeit wurde zunächst die Funktion und der histologisch fassbare Schaden während der *ex vivo* Reperfusion von Nieren nach kurzer Ischämie mit der von Nieren nach längerer Ischämie unter den Bedingungen einer transplantationsmedizinischen Standardkonservierung nach Explantation aus herztoten Spendertieren verglichen. Die histologische Aufarbeitung der Präparate nach kurzer Ischämie zeigt in weitgehender Übereinstimmung mit einer Reihe von Studien einen potentiell reversiblen Schaden (22; 32; 70; 77; 96; 118; 119; 168; 178). Unsere eigenen funktionellen Analysen demonstrieren aber gleichzeitig das Ausmaß glomerulärer und tubulärer Dysfunktion in der frühen postischämischen Reperfusionsphase. Während die Beobachtungen glomerulärer Alterationen möglicherweise auch funktioneller Natur sind und zumindest zum Teil auch durch erhöhte transglomeruläre Gradienten in der Folge rheologischer und vaskulärer Phänomene zu erklären sind (46; 91; 129; 182), finden wir bei längeren Ischämiezeiten bei der Beurteilung des Tubulusschadens eine Einschränkungen des Natriumtransportes und des renalen Sauerstoffverbrauches. Dies korreliert mit den histologischen Befunden eines zunehmenden Zellödems, einer zunehmenden Vakuolisierung der proximalen Tubuluszellen sowie dem Befund sichtbarer irreversibler Zellnekrosen. Die Folgerung, dass eine gestörte Tubulusfunktion durch strukturelle Schäden entsteht, wird auch von anderen Arbeitsgruppen unterstützt. (70; 119; 139; 182). Die Bestimmbarkeit des renalen Perfusionswiderstandes in der isoliert perfundierten Niere ist eine der methodischen Stärken unseres Modelles. Die Messungen zeigen eine Erhöhung des Perfusionswiderstandes nach Kältekonservierung im Vergleich zu den Nieren nach kurzer Ischämie. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre ein stärker ausgeprägter vaskulärer Endothelschaden mit konsekutiver Vasokonstriktion (37; 193). Eine weitere Erklärung für die Erhöhung des Perfusionswiderstandes könnte die histologisch erfasste erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten im Gefäßsystem und im

Gewebe der postischämischen Niere sein. Offensichtlich sind die entzündlichen Vorgänge unter Beteiligung neutrophiler Granulozyten in der postischämischen Reperfusionsphase nach Kältekonservierung stärker ausgeprägt (95; 134). In der postischämischen Reperfusionsphase kommt es zu einer vermehrten Expression von endothelialen und leukozytären Adhäsionsmolekülen (21; 34; 38; 71; 80; 98; 148; 174). Schon physiologischerweise passieren Granulozyten mikrovaskuläre Gefäße aufgrund ihrer Größe und schlechterer Verformbarkeit langsamer als Erythrozyten (53). In postischämischer Anwesenheit proinflammatorischer Zytokine (17; 34; 69) und aktivierter Adhäsionsmoleküle mit Erhöhung der Zell-Zell-Adhärenz (98; 149; 174) könnten intravaskuläre Granulozytenaggregate die Mikrozirkulation weiter einschränken und den ischämischen Gewebsschaden verstärken. Im Gegensatz zu Herz, Darm und Lunge (196) ist der Ablauf der leukozytären Stimulation und Extravasation in den verschiedenen Kompartimenten der Niere nicht geklärt (132). Die leukozytenfreie Reperfusion in einem Schweinemodell (125) und eine unspezifische Selectin-Blockade mit Glycyrrhizin in einem Kaninchenmodell (169) ebenso wie die Verhinderung der leukozytären Aktivierung durch aktiviertes Protein C in einem Rattenmodell (115) zeigten sich aber auch in der Niere geeignet, das Ausmaß eines Ischämie-Reperfusionsschadens zu verringern.

5.1.2 Bedeutung der Blutviskosität während der Reperfusion

Die These eines circulus vitiosus aus gestörter Mikrozirkulation und daraus resultierendem weiteren ischämischen Schaden wird durch unsere Versuche zur Hämodilution unterstützt. Wir fanden unter den Bedingungen eines kontinuierlichen normothermen Blutflusses bei reduzierter Blutviskosität einen deutlich reduzierten vaskulären Perfusionswiderstand. Dabei führt das Absenken des Hämatokrit zu einer überproportionalen Reduktion der Blutviskosität (73; 133; 188). Die Frage war, ob über diesen Mechanismus auch eine Verbesserung der mikrozirkulatorischen und der nierenspezifischen Funktion zu erreichen ist. Theoretisch könnte die Gewebssauerstoffversorgung durch die Hämodilution über zwei Mechanismen verbessert werden: 1. durch eine schnellere Zirkulation der Erythrozyten im Gefäßsystem und 2. über eine verbesserte Mikrozirkulation mit vermehrter Rekrutierung perfundierter Kapillaren (109). Während in unserem Experiment die rechnerische über das Blut angebotene Sauerstoffversorgung in der dilutierten Gruppe sogar geringer ist, zeigen die Nieren in der dilutierten Gruppe nicht nur eine bessere Diurese und eine bessere Kreatininclearance, sondern auch einen höheren Sauerstoffverbrauch und einen vermehrten Natriumtransport. Gerade wegen des in dieser Gruppe verminderten arteriellen

Sauerstoffangebotes spricht dieser Befund für eine vermehrte Rekrutierung perfundierter Kapillaren. In unserer nicht dilutierten Versuchsgruppe ist der vaskuläre Perfusionswiderstand als typischer Befund eines Ischämie-Reperfusionsschadens im Vergleich mit physiologischen Werten in vivo erhöht (23; 108). Der Perfusionswiderstand der Niere setzt sich aus dem glomerulären Perfusionswiderstand und dem nachgeschalteten Perfusionswiderstand der peritubulären Kapillaren zusammen. In der Niere gibt es vaskuläre Kurzschlussverbindungen, die das Blut teilweise oder komplett an einem Glomerulum mit einem hohen Perfusionswiderstand vorbeileiten können (28; 129). In den peritubulären Kapillaren finden sich die niedrigsten Scherkräfte und die niedrigsten Blutflussraten (109). Je niedriger nun wiederum die Scherkräfte, umso größer ist der Einfluss der durch den Hämatokrit bestimmten Blutfließeigenschaften (133; 187). Eine Verbesserung der mikrovaskulären Durchblutung im peritubulären Plexus und eine damit möglicherweise einhergehende verminderte Perfusion glomerulärer Kurzschlussverbindungen mit homogenerer und effektiverer Verteilung von Sauerstoff und nutritiver Elemente des Blutes bietet sich als Erklärung für unsere Beobachtung einer verbesserten spezifischen Arbeitsleistung der Tubuluszellen in der hämodilutierten Gruppe trotz des verminderten Sauerstoffangebotes an (109; 113). Unsere Beobachtung einer vermehrten Diurese und einer erhöhten Kreatininclearance erklärt sich ebenfalls durch Effekte der Hämodilution. Eine Reduktion des Hämatokrit führt zu einer Erhöhung des Plasmaanteiles. Der renale Plasmafluss beeinflusst maßgeblich die glomeruläre Filtrationsrate. Bei konstantem arteriellen Perfusionsdruck und bei konstantem Verhältnis des prä- und postglomerulären Perfusionswiderstandes muss daher das glomeruläre Filtrationsvolumen bei niedrigerem Hämatokrit steigen (120; 121). Das gesteigerte Filtrationsvolumen erklärt nicht nur eine gesteigerte Diurese, sondern trägt auch zu einer gesteigerten Kreatininclearance bei (121).

Die Aussage der Untersuchungen im Modell der isoliert perfundierten postischämischen Schweineniere unterliegt einer Reihe von Antecedenzbedingungen: Die Zusammensetzung des Blutplasmas, die Fibrinogenkonzentration, die Erythrozytendeformierbarkeit und die Erythrozytenaggregationsfähigkeit haben Einfluss auf die Blutviskosität (1; 171). Da wir in unseren Experimenten aber keine signifikante Veränderung der Plasmaviskosität fanden, ist der Einfluss auf unsere Ergebnisse wahrscheinlich zu vernachlässigen. Die postischämische Nierenfunktion im Experiment unterscheidet sich aber sehr von physiologischen Werten gesunder Nieren. Unsere Ergebnisse können daher keineswegs einfach auf die operativen Bedingungen einer extrakorporalen Perfusion am

kardiopulmonalen Bypass übertragen werden.

5.2 Nierenfunktion im Säuglingsalter bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen

5.2.1 Intraoperativ

Die Hypothese, dass rheologische Veränderungen auch für die intraoperative Nierenfunktion von Bedeutung sind, musste also an Patienten überprüft werden. Die Analyse der Nierenfunktion durfte dabei den Ablauf der kardialen Operation nicht stören. Die Methode serieller Kreatininclearances und der selektiven Protein- und Enzymanalytik im Urin erwies sich hierbei für unsere Studienbedingungen als geeignet (43; 51). Unsere Analysen zeigten einen geringen perioperativen Anstieg der N-acetyl-β-D-glucosaminidase-Aktivität, der nicht als schwerer Tubulusschaden gewertet werden sollte. Die von uns gefundene selektive Proteinurie könnte funktionell durch einen erhöhten transglomerulären Filtrationsgradienten oder durch strukturelle Schäden der glomerulären Membran entstanden sein (103; 129; 158). Die Beobachtung einer parallel zur Proteinurie verlaufenden Polyurie ohne große Schwankungen des kolloidosmotischen Druckes und die rasche postoperative Erholung stützen eher die These einer funktionellen Störung. Es ist aber nicht auszuschließen, dass eine relative Perfusionsstörung mit leicher Hypoxämie der Tubuluszellen reflektorisch zu einer Dilatation der präglomerulären Kapillaren und einer Erhöhung des glomerulären Filtrationsgradienten beiträgt (158). Unsere Beobachtungen einer erhöhten Natriumexkretion und der gering erhöhten N-acetyl-β-D-glucosaminidase-Aktivität könnten als Hinweise auf eine tubuläre Alteration in dieser Richtung gewertet werden (74).

Die positive Korrelation zwischen der Höhe der Blutvsikosität während der Hypothermiephase des kardiopulmonalen Bypasses und dem Ausmaß von Protein- und N-acetyl-β-D-glucosaminidase-Aktivität im Urin ist ein weiterer Hinweis für die Erklärung der Nierenfunktionsanalyse mit Flussphänomenen im peritubulären Plexus. Während bei 37°C die Viskosität des Blutes stark vom Hämatokrit beeinflusst wird, besteht in der Hypothermiephase eine starke Beziehung zur Plasmaviskosität und zur Temperatur. Dieses Ergebnis erweitert auch die in der Literatur geführte Diskussion um den optimalen Hämatokritwert während der hypothermen extrakorporalen Perfusion (36; 154). Nicht nur der Hämatokrit ist von Bedeutung, sondern auch die Viskosität des Plasmas, die sich in unserer Studie als zusätzlich relevante Einflussgröße für das Auftreten einer Proteinurie erwies. Mit Verbesserung der Plasmaviskosität während der Hypothermie könnte möglicherweise die Nierenschädigung während des kardiopulmonalen Bypasses bei

Neugeborenen und Säuglingen reduziert werden.

5.2.2 Auswirkungen des hypothermen Kreislaufstillstandes

Bei adulten Patienten gilt der hypotherme Kreislauffstillstand als unabhängige Variable für das Risiko einer postoperativen Nierenschädigung (195). Dies scheint auch für Säuglinge zu gelten (33), wobei eine Studie wohl die Anwendung, nicht aber die Dauer des hypothermen Kreislaufstillstandes als Risikofaktor identifizierte (9). Ein Vergleich der perioperativen Nierenfunktion bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen im Säuglingsalter mit und ohne hypothermen Kreislaufstillstand fehlt in der Literatur. Das Ausmaß des renalen Ischämie-Reperfusionsschadens bei kardialen Operationen im Kreislaufstillstand ist unklar.

Die im neonatalen Tiermodell ermittelten histologisch fassbaren Nierenschädigungen und die postoperativen Funktionseinbußen nach einem hypothermen Kreislaufstillstand bei einer kardiopulmonalen Bypass-Operation mit nachfolgender Reperfusionsphase sind verglichen mit den Schädigungen auch nur nach kurzer warmer Ischämie bei einer Nierenexplantation äusserst gering. Die Effektivität der Nephroprotektion durch Perfusionskühlung wird allein dadurch belegt, dass eine Verdoppelung der Kreislaufstillstandszeit der allgemein als kritisch akzeptierten Grenze von 60 Minuten Dauer (33; 139) keine signifikanten Änderungen bewirkte. Der Versuch der ischämischen Präkonditionierung mit einer bereits 24 Stunden präoperativ einsetzenden Glukocorticoidprophylaxe brachte nicht die erwarteten Effekte. Im Gegenteil, unter der Glukocorticoidgabe zeigten die Tiere schon präoperativ eine erhöhte Proteinurie und eine erhöhte Aktivität der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase. Diese Befunde sind in unserem Versuch nur spekulativ zu erklären: Möglicherweise spielen ein durch die Glukocorticosteroidgabe ausgelöster arterieller Hypertonus, eine Hyperglykämie oder eine Tubulustoxizität durch kurzfristige Elektolytverschiebungen eine Rolle. Die histologischen Befunde einer vermehrten Vakuolisierung in den Epithelzellen des proximalen Tubulus der steroidbehandelten Tiere weist jedenfalls einen unspezifischen Tubulusschaden aus. Diese Befunde stehen damit offensichtlich im Widerspruch zu der in Kulturen boviner glomerulärer Endothelzellen beschriebenen Blockade proapoptotischer Signalstrecken (112). Bei der Beurteilung muss sicher berücksichtigt werden, dass wir wiederholt hohe Dosen des Glukocortikosteroids appliziert haben. Zur Klärung des möglichen Nutzens einer Glukocorticosteroidprophylaxe vor kardiopulmonalen Bypassoperationen bei Neugeborenen und Säuglingen und zur Klärung optimaler Applikationszeiten- und Dosen

sollte dringend eine multizentrische Studie erfolgen.

Die im Ferkel gemessenen Eiweiß- und Enzymwerte im Urin sind schon in der Basisanalyse deutlich höher als bei Neugeborenen und Säuglingen, so dass die Werte zwischen den Spezies nicht verglichen werden können. Der Verlauf der Analysewerte im zeitlichen Ablauf der Operation verläuft bei beiden Spezies aber gleichsinnig. In die klinische Untersuchung an Kindern im Neugeborenen- und Säuglingsalter konnten aufgrund der eingeschränkten Indikation und der geringen Fallzahlen für Operationen im Kreislaufstillstand nur wenige Patienten eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der klinischen Studie zeigen zwar nach Kreislaufstillstand einen etwas ausgeprägteren Tubulusschaden als nach Operationen am kardiopulmonalen Bypass ohne Kreislaufstand, entsprechen in ihrem Ausmaß aber den tierexperimentellen Befunden einer nur geringen renalen Schädigung durch den Kreislaufstillstand selbst (93). Auch das Ausmaß der Proteinurie ist bei Operationen nach Kreislaufstillstand zwar stärker ausgeprägt als bei Operationen ohne Kreislaufstillstand, lässt aber trotzdem die Interpretation einer funktionellen Störung aufgrund der oben diskutierten rheologischen und vaskulären Phänomene zu (48; 129; 181). Zusammenfassend zeigen unsere Daten bei Operationen am kardiopulmonalen Bypass einen ausgeprägteren Nierenschaden nach Kreislaufstillstand als ohne Kreislaufstillstand, jedoch sind die Unterschiede nicht relevant. Damit erscheint es keineswegs gerechtfertigt, aus der Sicht der Nephroprotektion auf den Verzicht einer Operation mit Kreislaufstillstand zu raten, wenn diese das bessere kardiale Operationsergebnis verspricht. Das höhere Risiko für einen Nierenschaden sollte bei der Operationsplanung aber dann bedacht werden, wenn weitere renale Risikofaktoren bestehen.

5.2.3 Postoperativ

Verständlicherweise tragen einige kardiochirurgische Eingriffe aus hämodynamischen Gründen ein höheres Risiko für eine perioperative renale Dysfunktion als andere. Die Heterogenität der intraoperativ betrachteten Studiengruppen bezüglich der kardialen Diagnosen, der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, dem Blutfluss während des kardiopulmonalen Bypasses, der Aortenklemmzeit, der Infusionstherapie, dem Transfusionsregime und dem medikamentösem Regime verhindert die eindeutige Identifizierung der intraoperativen Nierenfunktion als Risikofaktor für ein postoperatives Nierenversagen. Hinzu kommen postoperativ weitere zum Teil unbeeinflussbare Bedingungen für die kardiale und renale Funktion, so dass auch die Notwendigkeit einer

postoperativen Nierenersatztherapie schwer vorherzusagen ist. Ähnlich wie einige andere kardiologische Zentren (14; 67; 110; 190) haben die Ärzte des Deutschen Herzzentrums Berlin für den Einsatz der Peritonealdialyse nach Operation am offenen Herzen bei Säuglingen eine niedrige Indikationsschwelle entwickelt. Trotzdem sind in verschiedenen Zentren unterschiedliche empirisch gewachsene Anwendungsschemata und in der Literatur kontrovers diskutierte Peritonealdialyse-Techniken (14; 110; 173; 190) Anlass für eine kritische Reflektion. Mit der Einführung eines computergestützten bettseitigen Patientendokumentationssystems im Deutschen Herzzentrum Berlin bestanden optimale Dokumentationsbedingungen für diese Fragestellung. Etwa zeitgleich führten Werner und Koautoren (190) eine ähnlich aufgebaute monozentrische Studie über den Wert postoperativ plazierter Peritonealdialyse-Katheter durch. Diese und andere Arbeitsgruppen (14; 67; 75; 110; 190) beschreiben die postoperative Peritonealdialyse als sichere Technik, obwohl einzelne schwerwiegende Komplikationen wie bakterielle Peritonitiden oder Darmperforationen beobachtet wurden. Demgegenüber (14; 173; 190) traten bei unseren Studienpatienten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Insbesondere das Infektionsrisiko erscheint gering, selbst wenn unklare septische Bilder berücksichtigt werden. Möglicherweise ist die Verwendung eines geschlossenen Dialysesystems (173; 184) ein wichtiger Faktor zur Vermeidung von peritonealen Infektionen. Möglicherweise trägt auch die Verwendung einer Peritonealdialyse-Technik mit niedrigen Einlaufvolumina (110; 173), kurzer Verweildauer und vergleichsweise niedriger Osmolarität der Dialysatlösung (75; 190) zu geringerer peritonealer Irritation und damit geringerer Infektanfälligkeit bei. Darüber hinaus scheint diese Dialysetechnik weniger häufig hämodynamische Instabilitäten in Zusammenhang mit der Peritonealdialyse zu erzeugen, als die an anderer Stelle beschriebene Inzidenz von 15% (48; 190). Trotzdem erlaubt unsere Peritonealdialyse-Technik eine für die Bedürfnisse nach Kardiotomie in Säuglingen effektive Dialyse und vor allem einen effektiven Flüssigkeitsentzug. Mit der Ausnahme einer schweren Hyperkaliämie-assozierten Herzinsuffizienz war bei allen – auch bei den anurischen Patienten – mit dem Dialyseverfahren Normokaliämie zu erreichen. Unsere Daten zeigen bei allen Patienten unter Peritonealdialyse eine kontinuierliche Verbesserung der Hämodynamik, was die Aussagen einiger anderer Arbeitsgruppen unterstützt (100; 190; 197). Dass unsere Peritonealdialyse-Technik auch bei kritisch kranken Säuglingen nicht hämodynamisch belastend ist, konnten wir an anderer Stelle zeigen (48). Auch ein positiver Einfluss des Flüssigkeitsentzuges durch Peritonealdialyse auf die postoperative Ventilation nach kardiochirurgischen Eingriffen am kardiopulmonalen Bypass konnte

kürzlich gezeigt werden (190). Da bisher aber keine einzige kontrollierte Studie vorliegt, sind all diese Beobachtungen nur schwer vom normalen postoperativen Verlauf zu trennen. Der Vorteil einer Peritonealdialyse-Therapie nach Kardiotomie bei Säuglingen ist neben der Eigenschaft einer effektiven Behandlung eines tatsächlichen akuten Nierenversagens auch in einer vorteilhaften Beeinflussung der postoperativen Flüssigkeitsbalance zu sehen. Dies wird an den Patienten der eigenen Studie deutlich, die unter prophylaktischer, intraoperativ begonnener Peritonealdialyse-Behandlung kein akutes Nierenversagen entwickelten (75; 100; 110; 190). Während die Inzidenz des aktuen Nierenversagens bei Säuglingen im Deutschen Herzzentrum Berlin der anderer Zentren gut vergleichbar ist (14; 67; 75; 100; 190), liegt die Mortalität in dieser Gruppe mit 27% am unteren Ende der in der Literatur berichteten Mortalität von 33-79% (14; 67; 75; 100; 190). Möglicherweise ist dies ein Erfolg des frühen und prophylaktischen Dialsysebeginns in unserem Zentrum: In der Studiengruppe war bei 81% der Patienten mit akuten Nierenversagen die Peritonealdialyse bereits intraoperativ begonnen worden, während in den meisten anderen Zentren die Peritonealdialyse erst zu einem späteren Zeitpunkt als therapeutisches Verfahren zur Anwendung kommt (14; 67; 75; 100; 190). Auch wenn es vorstellbar ist, dass eine frühzeitige Peritonealdialyse über eine günstige Beeinflussung des Flüssigkeitshaushaltes und möglicherweise auch durch eine zusätzliche Clearance proinflammatorischer Substanzen (7; 19; 37; 76; 150; 152; 153) die Mortalität senken kann, so muss einschränkend gesagt werden, dass bis heute keine kontrollierte randomisierte Studie zu diesem Thema existiert. Unsere deskriptiv erhobenen monozentrischen Daten geben aber einen begründeten Hinweis, dass eine frühzeitig einsetzende und schonend geführte Peritonealdialyse positiven Einfluss auf die postoperative Flüssigkeitsbilanz und die postoperative Hämodynamik hat und hilft, fatale Komplikationen des akuten Nierenversagens zu vermeiden. Zumindest in dem ausgewählten Patientengut der Neugeborenen und Säuglinge mit einem hohen Risiko für eine postoperative passagere Herzinsuffizienz (4; 48) sollte die Peritonealdialyse bis zur Etablierung besserer Prädiktoren des akuten Nierenversagens frühzeitig zur Anwendung kommen.

5.3 Nierenfunktion bei angeborenen Herzfehlern mit chronischer Zyanose

5.3.1 Pathophysiologische Überlegungen

Patienten mit einer über Jahre bestehenden Zyanose aufgrund eines unkorrigierten Herzfehlers sind nach den Neugeborenen und Säuglingen die 2. Risikogruppe für

Nierenfunktionsstörungen der Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Eine chronische Zyanose hat Auswirkungen auf das hämatologische System (102; 130; 177). Die in unserer Untersuchung gezeigten Befunde eines reduzierten Erythrozytenvolumens, eines reduzierten Erythrozytenhämoglobins und einer reduzierten Erythrozytenaggregationsfähigkeit sind schon früher als Ausdruck gesteigerter Hämatopoese und relativer Eisenmangelsituation gewertet worden (90; 102; 130; 177). Unsere Daten zeigen aber erstmals, dass das die Blutviskositätserhöhung mit einer Proteinurie korreliert. Die von uns hierfür vorgeschlagene pathophysiologische Erklärung besteht in einer Erhöhung des intraglomerulären Blutdruckes durch die Hyperviskosität. Die Blutversorgung eines Nephrons besteht aus zwei in Serie geschalteten Kapillarbetten. Den glomerulären „Kapillaren“ zwischen der afferenten und der efferenten Arteriole ist das echte Kapillarbett des peritubulären Plexus nachgeschaltet. Der kapilläre Gefäßdurchmesser liegt unterhalb des Erythrozytendurchmessers und verlangt den Erythrozyten eine mechanische Verformbarkeit ab, die bei zyanotischen Patienten reduziert ist (90; 102; 130; 177). Die aus der glomerulären Ultrafiltration resultierende Hämokonzentration verstärkt die ohnehin erhöhte Blutviskosität und führt zu Flussproblemen in der efferenten Arteriole. Der Einfluss der Blutviskosität auf den vaskulären Widerstand in biologischen Systemen ist dabei sogar noch höher, als theoretisch vom Hagen-Poiseulleschen Gesetz zu erwarten und steigt gemäss rheologischer Gesetzmässigkeit mit vermindertem Fluss weiter an (1; 104; 141). In den Kapillaren und postkapillären Venolen des peritubulären Plexus gibt es in Abhängigkeit von der Erhöhung der Blutviskosität einen erhöhten Perfusionswiderstand, der letztlich zu einer Flussreduzierung führt. Dies hat eine Reihe von Auswirkungen. 1) Der glomeruläre Blutfluss und mit ihm die glomeruläre Filtration nimmt ebenfalls ab. 2) Das reduzierte Filtrationsvolumen führt über den Briggs- und Wright-Rückkopplungsmechanismus zu einer Dilatation der afferenten Arteriolen. Um einen normalen Blutfluss wiederherzustellen, muss bei erhöhtem Widerstand im peritubulären Plexus der intravaskuläre Blutdruck steigen (65). 3) Der erhöhte intravaskuläre Blutdruck führt zur Proteinurie. In diesem Stadium ist die Filtrationsfraktion erhöht: Die resultierende Hämokonzentration wird die rheologischen Besonderheiten der postglomerulären Gefäße verstärken. 4) Eine verstärkte glomeruläre Filtration würde über den Briggs und Wright Rückkopplungsmechanismus jetzt zu einer Konstriktion der afferenten Arteriolen führen, der zur Blutstase führen könnte. 5) Stase würde die Tubulusepithelien implementieren und zu einer Verminderung der Reabsorption führen. Die Bedingungen zur Aufrechterhaltung

einer normalen Nierenfunktion und zur Aufrechterhaltung des Blutflusses im peritubulären Kapillarbett stehen im Konflikt. Es ist wahrscheinlich, dass die Drosselung der afferenten Arteriolen unterdrückt wird, was ein normales Urinvolumen mit Proteinurie zur Folge hat (157; 158). Diese Hypothese wird von einer Reihe von Beobachtungen gestützt: Eine Hämodilutionsbehandlung bei polyglobulen Patienten reduziert die erhöhte Filtrationsrate wieder (40; 192), und im Rattenmodell einer chronischen Niereninsuffizienz vermag die Gabe von rekombinanten Erythropoetin mit konsekutiver Polyglobulie die Nierenschädigung zu verstärken (65).

Auch wenn in unserer Studienpopulation wiederum die Heterogenität des Patientengutes die Aussage einschränkt, spricht die gezeigte Korrelation zwischen Blutviskositätserhöhung und Proteinurie dafür, dass die nicht-immune Nephropathie bei Patienten mit zyanotischen Herzfehlern aus rheologisch bedingten Störungen der Mikrozirkulation resultiert. Für die klinische Betreuung bedeutet dies, dass bei ausgeprägter Polyglobulie eine Hämodilutionsbehandlung indiziert ist. Zyanotische Patienten sollten unter Berücksichtung ihrer kardialen Leistungsfähigkeit auf eine ausreichende Trinkmenge und einen ausgeglichenen Hydratationszustand achten. Bei einer dekompensierten Erythrozytose mit mikrozytären und hypochromen Erythtrozyten bei relativem Eisenmangel sollte eine Eisensubstitutionsbehandlung durchgeführt werden, die eine bessere Verformbarkeit und damit bessere Fliesseigenschaften der Erythrozyten bedingen kann.

5.3.2 Röntgenkontrastmittelexposition

Für die Behandlung von Patienten mit zyanotischen Vitien ist es von maßgeblichem Interesse, inwieweit sich kardiologische Eingriffe mit den sie begleitenden Änderungen der renalen Perfusion und der Hämorheologie auf eine vorgeschädigte Niere auswirken. Aus diesem Grunde untersuchten wir zunächst den Einsatz von Röntgenkontrastmittel. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Einsatz von nicht-ionischen monomeren Röntgenkontrastmitteln in kardiologisch verwendeten Dosierungen selten schwerwiegende Auswirkungen auf die Nierenfunktion hat. Das von uns dokumentierte Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität im Einzelfall unterstreicht allerdings die potentielle Gefährdung. Die Vorteile von nicht-ionischen gegenüber ionischen monomeren Röntgenkontrastmitteln sind in einer Reihe von Studien gezeigt worden (5; 12; 27; 143; 144; 146; 165; 166). Obwohl der Pathomechanismus der kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität nicht endgültig aufgeklärt ist, wird doch am häufigsten ein ischämischer

Schaden in der marknahen Nierenrinde in der Folge renaler Vasokonstriktion diskutiert (160; 186). Unsere Beobachtung einer eher reduzierten Blutviskosität am Ende einer Herzkatheteruntersuchung mag dieser vaskulären Reaktion entgegenstehen und das renale Kontrastmittelrisiko weiter erniedrigen (43; 92; 156). Generell gelten Niereninsuffizienz, hohes Lebensalter und Diabetes mellitus als renale Risikofaktoren bei Röntgenkontrastmittelgaben (94; 127; 143; 160; 179). Verglichen mit diesen Risikofaktoren erscheinen die überwiegend glomerulären Läsionen der zyanotischen Nephropathie eher gering ausgeprägt (2; 43; 92). Unsere Ergebnisse unterstreichen die hohe Sicherheit nicht-ionischer Röntgenkontrastmittel auch für die Gruppe chronisch zyanotischer Patienten (124). Um das geringe restliche Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität nicht zu übersehen, erscheint die Urinanalyse wiederum als geeignete einfache und sensitive Methode der Früherkennung (124). Eine vorsichtige Hydratation und das Aufrechterhalten einer guten Diurese sind die beiden einzigen etablierten Methoden, um die Inzidenz einer kontrastmittelinduzierten Nephrotoxizität bei Risikopatienten zu senken (66; 160; 161; 167). Insoweit mag auch unser Infusionsregime vor einem Herzkathetereingriff bereits eine protektive Wirkung für diese besondere Patientengruppe gehabt haben.

5.3.3 Operation mit der Herz-Lungen-Maschine

Von noch größerem klinischen Interesse bei der Behandlung von Patienten mit zyanotischen angeborenen Herzfehlern ist die Nierenfunktion nach kardialer Operation, da ein postoperatives akutes Nierenversagen ein hohes Letalitätsrisiko birgt (6; 14; 30; 67; 75; 99; 137; 190; 195). Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit chronischer Zyanose ein den Neugeborenen und Säuglingen vergleichbares Risiko für ein akutes postoperatives Nierenversagen nach kardiopulmonalem Bypass haben (42; 49; 175). Wiederum macht es die Heterogenität der kleinen Patientengruppe schwer, einzelne Risikofaktoren zu identifizieren. Dennoch sprechen unsere Daten dafür, dass eine präoperativ bestehende Proteinurie und eine lange extrakorporale Perfusionsdauer bei komplexen kardiochirurgischen Eingriffen herausragende Risikofaktoren sind. Komplexe Operationen mit langen kardiopulmonalen Bypasszeiten legen eine postoperativ eingeschränkte Herzfunktion nahe, was zweifelsohne ein Risiko für ein prärenales Nierenversagen bedeutet (30; 175; 191). Das postoperative akute Nierenversagen ist gekennzeichnet durch einen ischämischen Tubulusschaden an der Mark-Rinden-Grenze, der „letzten Wiese“ der renalen Perfusion (170; 178). Die renale Vorschädigung bei chronisch zyanotischen

Patienten dagegen ist gekennzeichnet durch einen glomerulären Schaden (2; 43; 92). Folgt man der Hypothese des notwendig chronisch erhöhten transglomerulären Blutdruckes zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden peritubulären Perfusion bei Hyperviskosität (156; 158), ist anzunehmen, dass Patienten mit diesem Kompensationsmechanismus postoperativ dann empfindlicher für hypoxische Tubulusschäden sind. Die höchsten 24 Stunden postoperativ gemessenen Urin-Albuminkonzentrationen werden von hohen Urin- N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivitäten gefolgt und zeigen in unserer Gruppe früh eine Dialysepflichtigkeit an. Andererseits beobachteten wir auch blande postoperative Verläufe bei einzelnen Patienten mit ausgeprägter präoperativer Proteinurie. Gemeinsames Kennzeichen dieser Patienten sind kürzere kardiopulmonale Bypasszeiten in der unteren Hälfte der Studiengruppe. Bei Patienten mit ausgeprägten glomerulären Nierenschädigungen auf dem Boden eines zyanotischen Vitium cordis kann ein mehrzeitiges operatives Vorgehen mit Kurzhalten der kardiopulmonalen Bypasszeiten eine Option sein, die Inzidenz des postoperativen akuten Nierenversagens zu verringern (30). Das Aufrechterhalten einer adäquaten Hydratation in Kombination mit Diuretika könnte ebenso wie in der Prophylaxe des Kontrastmittelschadens (66) auch nach kardialen Operationen geeignet sein, das Risiko eines postoperativen Nierenversagens zu vermindern.

5.4 Schlussfolgerungen

Die erhöhte Blutviskosität bei Patienten mit chronischer Zyanose aufgrund eines angeborenen Herzfehlers führt zu einer glomerulären Nephropathie. Vor und nach Herzkatheteruntersuchungen und kardialen Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine sollte der renale Status zumindest mit einem einfachen Urin-Albuminstix erhoben werden. Bei Risikopatienten sollte bei der Herzkatheteruntersuchung auf eine adäquate Hydratation geachtet werden. Bei der Planung eines operativen Procederes sollten Eingriffe mit langen kardiopulmonalen Bypasszeiten vermieden werden und aus nephrologischer Sicht sollten Operationen gegebenfalls eher zweizeitig erfolgen. Im postoperativen Verlauf indiziert ein hohes Ausmaß der Albuminkonzentration und der N-acteyl-ß-D-glucosaminidase-Aktivität früh ein sich anbahnendes dialysepflichtiges Nierenversagen. Eine einfache tägliche postoperative Urinanalytik ist daher indiziert. Bei der postoperativen Therapie sollte auf eine adäquate Hydratation geachtet werden, wobei eine Überwässerung durch erhöhte Diuretikagaben verhindert werden kann.

Bei der operativen Therapie von Neugeborenen und Säuglingen am

kardiopulmonalen Bypass ist das Ausmaß einer intraoperativen Nierenschädigung von der Blut- und Plasmazusammensetzung mit ihren Auswirkungen auf die Blutfliesseigenschaften abhängig. Insbesondere die Blutplasmazusammensetzung mit ihren Auswirkungen auf die Viskosität bei Hypothermie sollte als nephroprotektiver Faktor weiter untersucht und genutzt werden. Der Einsatz von Cortikosteroiden vor dem kardiopulmonalen Bypass bei Neugeborenen und Säuglingen sollte dagegen in einer prospektiven multizentrischen Studie kritisch überprüft werden. Die Anwendung des hypothermen Kreislaufstillstandes ist in der klinischen Untersuchung am Patienten ein Risikofaktor für Nierenschädigungen. Im Tiermodell bei herzgesunden Ferkeln zeigt sich der renale Ischämie-Reperfusionsschaden nach 7 Stunden Reperfusion nur gering ausgeprägt. Dies zeigt, dass die Pathogenese des postoperativen Nierenversagens weitgehend durch hämodynamische Faktoren bestimmt wird. In der postoperativen Therapie nach komplexen Operationen mit Anzeichen für eine stark eingeschränkte Kreislauffunktion oder ein Kapillarlecksyndrom ist der frühzeitige und prophylaktische Einsatz der Peritonealdialyse zur Steuerung der Flüssigkeitsbilanz geeignet und senkt möglicherweise die Rate des akuten Nierenversagens.

Literaturverzeichnis

1. Agarwal, J.B., Paltoo, R. & Palmer, W.H. (1970). Relative viscosity of blood at varying hematocrits in pulmonary circulation. J Appl Physiol, 29: 866-871.

2. Akita, H., Matsuoka, S. & Kuroda, Y. (1993). Nephropathy in patients with cyanotic congenital heart disease. Tokushima J Exp Med, 40: 47-53.

3. Alejandro, V.S., Nelson, W.J., Huie, P., et al. (1995). Postischemic injury, delayed function and Na+/K(+)-ATPase distribution in the transplanted kidney. Kidney Int, 48: 1308-1315.

4. Alexi-Meskishvili, V., Weng, Y., Uhlemann, F., et al. (1995). Prolonged open sternotomy after pediatric open heart operation: experience with 113 patients. Ann Thorac Surg, 59: 379-383.

5. Almen, T. (1994). The etiology of contrast medium reactions. Invest Radiol, 29 Suppl 1: S37-45.

6. Andersson, L.G., Ekroth, R., Bratteby, L.E., et al. (1993). Acute renal failure after coronary surgery--a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. Thorac Cardiovasc Surg, 41: 237-241.

7. Antonelli, M., Testa, G., Tritapepe, L., et al. (1999). IL-8, IL-6 and ICAM-1 in serum of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass with and without cardiocirculatory arrest. J Cardiovasc Surg (Torino), 40: 803-809.

8. Aperia, A., Bjarke, B., Broberger, O., et al. (1974). Renal function in Fallot's tetralogy. Acta Paediatr Scand, 63: 398-404.

9. Asfour, B., Bruker, B., Kehl, H.G., et al. (1996). Renal insufficiency in neonates after cardiac surgery. Clin Nephrol, 46: 59-63.

10. Baeyer, H.v. (1998). Patentschrift der Bundesrepublik Deutschland, Deutsches Patent- und Markenamt DE 197 06 111 C2, Vol. Bundesdruckerei 12.98 802 167/200/9.: Deutschland.

11. Baeyer, H.v., Stahl, K., Häussler, M., et al. (1997). Eine neue Methode zur ex-vivo-Vollblut-Perfusion isolierter Warmblüterorgane, dargestellt an der Niere von Schweinen. Biomedizinische Technik, 42: 61-68.

12. Barrett, B.J. & Carlisle, E.J. (1993). Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology, 188: 171-178.

13. Bauer, W. & Rosenberg, B. (1960). A quantitative study of glomerular enlargement in children with tetralogy of Fallot. Am J Path, 37: 695-712.

14. Baxter, P., Rigby, M.L., Jones, O.D., et al. (1985). Acute renal failure following cardiopulmonary bypass in children: results of treatment. Int J Cardiol, 7: 235-243.
15. Bellinger, D.C., Jonas, R.A., Rappaport, L.A., et al. (1995). Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. N Engl J Med, 332: 549-555.
16. Bellinger, D.C., Wypij, D., Kuban, K.C., et al. (1999). Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. Circulation, 100: 526-532.
17. Bevilacqua, M.P., Stengelin, S., Gimbrone, M.A., Jr., et al. (1989). Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. Science, 243: 1160-1165.
18. Binns, R.M., Licence, S.T., Whyte, A., et al. (1995). Genetically determined CD45 variant of value in leucocyte tracing in vivo in the pig. Immunology, 86: 25-33.
19. Bokesch, P.M., Kapural, M.B., Mossad, E.B., et al. (2000). Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass in neonates? Ann Thorac Surg, 70: 639-643.
20. Bourgeois, B.F., Donath, A., Paunier, L., et al. (1979). Effects of cardiac surgery on renal function in children. J Thorac Cardiovasc Surg, 77: 283-286.
21. Boyle, E.M., Jr., Pohlman, T.H., Cornejo, C.J., et al. (1996). Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. Ann Thorac Surg, 62: 1868-1875 *LHM: Bestand in der Charit, -> siehe Zeitschriftenkatalog!
22. Brasile, L., Stubenitsky, B.M., Green, E.M., et al. (2000). Evaluation of ex vivo renal function following prolonged cold ischemia. Transplant Proc, 32: 40-41.
23. Breimer, M.E., Svalander, C.T., Haraldsson, B., et al. (1996). Physiological and histological characterisation of a pig kidney in vitro perfusion model for xenotransplantation studies. Scand J Urol Nephrol, 30: 213-221.
24. Bruckner, U.B. & Messmer, K. (1990). Blood rheology and systemic oxygen transport. Biorheology, 27: 903-912.
25. Burlet, A., Drukker, A. & Guignard, J.P. (1999). Renal function in cyanotic congenital heart disease. Nephron, 81: 296-300.
26. Cadrobbi, R., Rigotti, P., Baldan, N., et al. (1997). Assessment of pretransplantation warm ischemia time by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in pig kidneys. Transplant Proc, 29: 3415-3416.
27. Carraro, M., Malalan, F., Antonione, R., et al. (1998). Effects of a dimeric vs a

monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. Eur Radiol, 8: 144-147.
28. Casellas, D. & Mimran, A. (1981). Shunting in renal microvasculature of the rat: a scanning electron microscopic study of corrosion casts. Anat Rec, 201: 237-248.
29. Chen, Y., Berglin, E., Belboul, A., et al. (1995). A mathematical analysis of haemorheologic factors during cardiopulmonary bypass for congenital heart disease. Perfusion, 10: 431-438.
30. Chertow, G.M., Levy, E.M., Hammermeister, K.E., et al. (1998). Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. Am J Med, 104: 343-348.
31. Chesney, R.W., Kaplan, B.S., Freedom, R.M., et al. (1975). Acute renal failure: an important complication of cardiac surgery in infants. J Pediatr, 87: 381-388.
32. Cho, Y.W., Terasaki, P.I., Cecka, J.M., et al. (1998). Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. N Engl J Med, 338: 221-225.
33. Clancy, R.R., McGaurn, S.A., Wernovsky, G., et al. (2000). Preoperative risk-of-death prediction model in heart surgery with deep hypothermic circulatory arrest in the neonate. J Thorac Cardiovasc Surg, 119: 347-357.
34. Clark, E.T., Desai, T.R., Hynes, K.L., et al. (1995). Endothelial cell response to hypoxia-reoxygenation is mediated by IL-1. J Surg Res, 58: 675-681.
35. Collins, G.M., Bravo-Shugarman, M. & Terasaki, P.I. (1969). Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. Lancet, 2: 1219-1222.
36. Cook, D.J., Orszulak, T.A. & Daly, R.C. (1998). Minimum hematocrit at differing cardiopulmonary bypass temperatures in dogs. Circulation, 98: II170-174; discussion II175.
37. Cooper, W.A., Duarte, I.G., Thourani, V.H., et al. (2000). Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis. Ann Thorac Surg, 69: 696-702; discussion 703.
38. Correas Gomez, M.A., Martin Garcia, B., Antolin Juarez, F., et al. (1997). Role of nitric oxide in warm ischemia of the transplanted kidney. Arch Esp Urol, 50: 495-503.
39. Cortesini, R. (1995). Transgenic animals and xenotransplantation: Basic research and future clinical applications. CHIRURGIA. Chirurgia., 8: 5-6.
40. de Jong, P.E., Weening, J.J., Donker, A.J., et al. (1983). The effect of phlebotomy on renal function and proteinuria in a patient with congenital cyanotic heart disease. Nephron, 33: 225-226.

41. Dietzman, R.H., Lunseth, J.B., Goott, B., et al. (1975). The use of methylprednisolone during cardiopulmonary bypass. A review of 427 cases. J Thorac Cardiovasc Surg, 69: 870-873.
42. Dittrich, S., Dähnert, I., Vogel, M., et al. (1999). Peritoneal dialysis after infant open heart surgery: observations in 27 patients. Ann Thorac Surg, 68: 160-163.
43. Dittrich, S., Haas, N.A., Buhrer, C., et al. (1998). Renal impairment in patients with long-standing cyanotic congenital heart disease. Acta Paediatr, 87: 949-954.
44. Dittrich, S., Kurschat, K., Dahnert, I., et al. (2000). Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. Int J Cardiol, 73: 173-179.
45. Dittrich, S., Kurschat, K., Dahnert, I., et al. (2000). Cyanotic nephropathy and use of non-ionic contrast agents during cardiac catherization in patients with cyanotic congenital heart disease. Cardiol Young, 10: 8-14.
46. Dittrich, S., Schuth, A., Aurich, H., et al. (2000). Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. Perfusion, 15: 225-229.
47. Dittrich, S., Schuth, A., von Baeyer, H., et al. (1998). Einfluss der Blutviskosität auf die Funktion der isoliert perfundierten Schweineniere nach Kältekonservierung. Zentralbl Chir, 123: 809-813.
48. Dittrich, S., Vogel, M., Daehnert, I., et al. (2000). Acute hemodynamic effects of post cardiotomy peritoneal dialysis in neonates and infants. Intensive Care Med, 26: 101-104.
49. Dittrich, S., Vogel, M., Dähnert, I., et al. (1999). Correction of tetralogy of Fallot in adults today. Clin Cardiol.
50. du Plessis, A.J., Newburger, J., Jonas, R.A., et al. (1995). Cerebral oxygen supply and utilization during infant cardiac surgery. Ann Neurol, 37: 488-497.
51. Ehrich, J.H., Kirschstein, M., Kehring, N., et al. (1993). Proteinuria and enzymuria as leading symptoms of renal and extrarenal diseases in childhood. Monatsschr Kinderheilkd, 141: 59-69.
52. Elliott, M. (1999). Modified ultrafiltration and open heart surgery in children. Paediatr Anaesth, 9: 1-5.
53. Engler, R.L. & Schmid-Schönbein, G. (1995). Leucocytes in capillary networks. In Physiology and pathophysiology of leucocyte adhesion., Granger, D.N. & Schmid-Schönbein, G. (eds). Oxford University Press: Oxford.
54. Erb, M.A., Heinemann, M.K., Wendel, H.P., et al. (2000). S-100 after correction of

congenital heart defects in neonates: is it a reliable marker for cerebral damage? Ann Thorac Surg, 69: 1515-1519.
55. Ernst, E. (1986). Hämorheologie für den Praktiker. W. Zuckerschwerdt: München.
56. Ernst, E. (1986). Therapy from the hemorheologic viewpoint. 1: Hemodilution and defibrinogenation. Fortschr Med, 104: 423-426.
57. Ernst, E., Eisenberg, J. & Matrai, A. (1986). "Normal" values in hemorrheology. Haematologica, 71: 195-199.
58. Ernst, F.D. (1986). Significance of hemodynamics and hemorheology in microcirculation disorders. Z Gesamte Inn Med, 41: 63-68.
59. Evan, A.P., Connors, B.A., Lingeman, J.E., et al. (1996). Branching patterns of the renal artery of the pig. Anat Rec, 246: 217-223.
60. Fecht, D.C., Magovern, G.J., Park, S.B., et al. (1978). Beneficial effects of methylprednisolone in patients on cardiopulmonary bypass. Circ Shock, 5: 415-422.
61. Flanagan, M.F., Hourihan, M. & Keane, J.F. (1991). Incidence of renal dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. Am J Cardiol, 68: 403-406.
62. Fleming, F., Bohn, D., Edwards, H., et al. (1995). Renal replacement therapy after repair of congenital heart disease in children. A comparison of hemofiltration and peritoneal dialysis. J Thorac Cardiovasc Surg, 109: 322-331.
63. Frank, R.S., Frank, T.S., Zelenock, G.B., et al. (1993). Ischemia with intermittent reperfusion reduces functional and morphologic damage following renal ischemia in the rat. Ann Vasc Surg, 7: 150-155.
64. Frost, L., Pedersen, R.S., Lund, O., et al. (1991). Prognosis and risk factors in acute, dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 25: 161-166.
65. Garcia, D.L., Anderson, S., Rennke, H.G., et al. (1988). Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. Proc Natl Acad Sci U S A, 85: 6142-6146.
66. Gerlach, A.T. & Pickworth, K.K. (2000). Contrast medium-induced nephrotoxicity: pathophysiology and prevention. Pharmacotherapy, 20: 540-548.
67. Giuffre, R.M., Tam, K.H., Williams, W.W., et al. (1992). Acute renal failure complicating pediatric cardiac surgery: a comparison of survivors and nonsurvivors following acute peritoneal dialysis. Pediatr Cardiol, 13: 208-213.
68. Glaumann, B. (1977). Effect of mannitol, dextran (macrodex), allopurinol, and methylprednisolone on the morphology of the proximal tubule of the rat kidney made

ischemic in vivo. Virchows Arch B Cell Pathol, 23: 297-323.
69. Gold, R., Toyka, K.V. & Hartung, H.P. (1995). Synergistic effect of IFN-gamma and TNF-alpha on expression of immune molecules and antigen presentation by Schwann cells. Cell Immunol, 165: 65-70.
70. Goujon, J.M., Hauet, T., Menet, E., et al. (1999). Histological evaluation of proximal tubule cell injury in isolated perfused pig kidneys exposed to cold ischemia. J Surg Res, 82: 228-233.
71. Granger, D.N., Hollwarth, M.E. & Parks, D.A. (1986). Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. Acta Physiol Scand Suppl, 548: 47-63.
72. Haab, F., Julia, P., Nochy, D., et al. (1996). Improvement of postischemic renal function by limitation of initial reperfusion pressure. J Urol, 155: 1089-1093.
73. Halmagyi, D. & AH, G. (1974). Vascular resistance and oxygen transport as functions of hematocrit. Resuscitation, 3: 165-170.
74. Hamada, Y., Kanda, T., Anzai, T., et al. (1999). N-acetyl-beta-D-glucosaminidase is not a predictor, but an indicator of kidney injury in patients with cardiac surgery. J Med, 30: 329-336.
75. Hanson, J., Loftness, S., Clarke, D., et al. (1989). Peritoneal dialysis following open heart surgery in children. Pediatr Cardiol, 10: 125-128.
76. Harig, F., Cesnjevar, R., Mahmoud, F.O., et al. (1999). Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. Thorac Cardiovasc Surg, 47: 361-368.
77. Hatsuse, K., Kinukawa, T., Hattori, R., et al. (1998). Cadaveric renal transplantations with prolonged warm ischemic times greater than 30 minutes. Transplant Proc, 30: 3787-3789.
78. Heyman, S.N., Rosen, S. & Brezis, M. (1997). The renal medulla: life at the edge of anoxia. Blood Purif, 15: 232-242.
79. Hilberman, M., Myers, B.D., Carrie, B.J., et al. (1979). Acute renal failure following cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 77: 880-888.
80. Homer Vanniasinkam, S., Crinnion, J.N. & Gough, M.J. (1997). Post-ischaemic organ dysfunction: a review. Eur J Vasc Endovasc Surg, 14: 195-203.
81. Hughes, J.D., Mattar, S.G., Chen, C., et al. (1996). Renal artery perfusion modifies ischemia/reperfusion injury. J Surg Res, 60: 321-326.
82. Ingelfinger, J.R., Kissane, J.M. & Robson, A.M. (1970). Glomerulomegaly in a patient with cyanotic congenital heart disease. Am J Dis Child, 120: 69-71.

83. Isoniemi, H., Nurminen, M., Tikkanen, M.J., et al. (1994). Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. Transplantation, 57: 68-72.
84. Jacobsson, J., Odlind, B., Tufveson, G., et al. (1988). Effects of cold ischemia and reperfusion on trapping of erythrocytes in the rat kidney. Transpl Int, 1: 75-79 *LHM: Bestand in der Charit, -> siehe Zeitschriftenkatalog!
85. Julia, P., Haab, F., Sabatier, B., et al. (1995). Improvement of postischemic kidney function by reperfusion with a specifically developed solution (BT01). Ann Vasc Surg, 9: S81-88.
86. Karlstad, M.D., Patteson, S.K., Guszcza, J.A., et al. (1993). Methylprednisolone does not influence endotoxin translocation during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth, 7: 23-27.
87. Kawamura, T., Yoshioka, T., Bills, T., et al. (1991). Glucocorticoid activates glomerular antioxidant enzymes and protects glomeruli from oxidant injuries. Kidney Int, 40: 291-301.
88. Kievit, J.K., Oomen, A.P., de Vries, B., et al. (1997). Update on the results of non-heart-beating donor kidney transplants. Transplant Proc, 29: 2989-2991.
89. Kirshbom, P.M., Jacobs, M.T., Tsui, S.S., et al. (1996). Effects of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on endothelium-dependent vasodilation in the lung. J Thorac Cardiovasc Surg, 111: 1248-1256.
90. Kontras, S.B., Bodenbender, J.G., Craenen, J., et al. (1970). Hyperviscosity in congenital heart disease. J Pediatr, 76: 214-220.
91. Koppensteiner, R., Derfler, K. & Ehringer, H. (1996). Blood rheology after renal transplantation. Nephron, 74: 328-332.
92. Krull, F., Ehrich, J.H., Wurster, U., et al. (1991). Renal involvement in patients with congenital cyanotic heart disease. Acta Paediatr Scand, 80: 1214-1219.
93. Krull, F., Ziemer, G., Luhmer, I., et al. (1988). Operation kongenitaler Herzfehler im tiefen hypothermen Kreislaufstillstand: Postoperative Nierenfunktion. Monatsschr Kinderheilkd, 136: 745-750.
94. Laranja, S.M., Ajzen, H. & Schor, N. (1997). Nephrotoxicity of low-osmolality contrast media. Ren Fail, 19: 307-314.
95. Lauriat, S. & Linas, S.L. (1998). The role of neutrophils in acute renal failure. Semin Nephrol, 18: 498-504.
96. Lee, C.M., Carter, J.T., Randall, H.B., et al. (2000). The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts. J Surg Res, 91:

83-88.
97. Lee, H.T. & Emala, C.W. (2000). Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A(1) and A(3) receptors. Am J Physiol Renal Physiol, 278: F380-387.
98. Lefer, A.M., Weyrich, A.S. & Buerke, M. (1994). Role of selectins, a new family of adhesion molecules, in ischaemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res, 28: 289-294.
99. Leurs, P.B., Mulder, A.W., Fiers, H.A., et al. (1989). Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment. Eur Heart J, 10 Suppl H: 38-42.
100. Leyh, R.G., Notzold, A., Kraatz, E.G., et al. (1996). Continuous venovenous haemofiltration in neonates with renal insufficiency resulting from low cardiac output syndrome after cardiac surgery. Cardiovasc Surg, 4: 520-525.
101. Light, J.A., Barhyte, D.Y., Gage, F.A., et al. (1999). Long-term graft survival after transplantation with kidneys from uncontrolled nonheartbeating donors. Transplantation, 68: 1910-1911.
102. Linderkamp, O., Klose, H.J., Betke, K., et al. (1979). Increased blood viscosity in patients with cyanotic congenital heart disease and iron deficiency. J Pediatr, 95: 567-569.
103. Lodge, A.J., Undar, A., Daggett, C.W., et al. (1997). Regional blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass and after circulatory arrest in an infant model. Ann Thorac Surg, 63: 1243-1250.
104. Mair, D.D. (1979). Effect of markedly elevated hematocrit level on blood viscosity and assessment of pulmonary vascular resistance. J Thorac Cardiovasc Surg, 77: 682-684.
105. Mangos, G.J., Brown, M.A., Chan, W.Y., et al. (1995). Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. Aust N Z J Med, 25: 284-289.
106. Martin, X., Da Silva, M., Virieux, R.S., et al. (1997). Autotransplantation of the kidney in primates: a model of renal damage to study the ischemia-reperfusion injury. Transplant Proc, 29: 3428-3429.
107. Mayumi, H., Zhang, Q.W., Nakashima, A., et al. (1997). Synergistic immunosuppression caused by high-dose methylprednisolone and cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 63: 129-137.
108. Mazzoni, M.C., Borgstrom, P., Warnke, K.C., et al. (1995). Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemias. Int J Microcirc Clin Exp, 15: 265-270.
109. McDonald, K.M. (1976). Influence of blood rheology on intrarenal blood flow

distribution. Am J Physiol, 230: 1448-1454.
110. Mee, R.B. (1992). Invited letter concerning: dialysis after cardiopulmonary bypass in neonates and infants. J Thorac Cardiovasc Surg, 103: 1021-1022.
111. Messmer, K. & Frey, L. (1991). The principle of hemodilution. Chirurg, 62: 769-774.
112. Messmer, U.K., Winkel, G., Briner, V.A., et al. (2000). Suppression of apoptosis by glucocorticoids in glomerular endothelial cells: effects on proapoptotic pathways. Br J Pharmacol, 129: 1673-1683.
113. Migdal, S., Alexander, E.A., Bruns, F.J., et al. (1975). Effect of hemodilution on the distribution of renal blood flow. Circ Res, 36: 71-75.
114. Miller, G. & Vogel, H. (1999). Structural evidence of injury or malformation in the brains of children with congenital heart disease. Semin Pediatr Neurol, 6: 20-26.
115. Mizutani, A., Okajima, K., Uchiba, M., et al. (2000). Activated protein C reduces ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats by inhibiting leukocyte activation. Blood, 95: 3781-3787.
116. Moore, B.J., Holmes, K.R. & Xu, L.X. (1992). Vascular anatomy of the pig kidney glomerulus: a qualitative study of corrosion casts. Scanning Microsc, 6: 887-897; discussion 897-888.
117. Morita, T., Kimura, K. & Ohnishi, Y. (1985). Polypoid change of the glomerular basement membrane in patients with congenital heart disease. Clin Nephrol, 24: 228-231.
118. Morpurgo, E., Rigotti, P. & Ancona, E. (1993). Is warm ischemia the main limiting factor in the use of non-heart- beating donors in renal transplantation? Transplant Proc, 25: 1509-1510.
119. Morpurgo, E., Rigotti, P., Capalbo, M., et al. (1993). Transplantation of warm ischemia damaged kidneys: an experimental study in pigs. Ren Fail, 15: 581-585.
120. Nashat, F.S., Scholefield, F.R. & Tappin, J.W. (1967). The effect of viscosity on blood flow in the isolated perfused kidney of the dog. J Physiol (Lond), 191: 124P-125P.
121. Nashat, P. (1967). Effects of changes in hematocrit on renal function. J. Physilol., 193: 513.
122. Niazi, Z., Flodin, P., Joyce, L., et al. (1979). Effects of glucocorticosteroids in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Chest, 76: 262-268.
123. Norwood, W.I., Jr. (1991). Hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg, 52: 688-695.
124. Nunez, B.D. & Allon, M. (1990). Effect of cardiac catheterization on renal function. Clin Nephrol, 34: 263-266.

125. Nunley, D.C., Marrotte, E., Sterner, D., et al. (1999). Effects of leukocyte depleted blood on renal reperfusion injury in a porcine model. Transplant Proc, 31: 1051.

126. Pararajasingam, R., Weight, S.C., Bell, P.R., et al. (2000). Prevention of renal impairment following aortic cross-clamping by manipulation of the endogenous renal nitric oxide response. Eur J Vasc Endovasc Surg, 19: 396-399.

127. Parfrey, P.S. & Barrett, B.J. (1992). High-osmolality and low-osmolality contrast agents. N Engl J Med, 327: 204-205.

128. Passwell, J., Orda, S., Modan, M., et al. (1976). Abnormal renal functions in cyanotic congential heart disease. Arch Dis Child, 51: 803-805.

129. Pathi, V.L., Morrison, J., MacPhaden, A., et al. (1998). Alterations in renal microcirculation during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 65: 993-998.

130. Perloff, J.K. (1993). Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. Cardiol Clin, 11: 689-699.

131. Playe, E., Journois, D. & Safran, D. (1997). The failing heart, the post-bypass heart and the hemofiltering artificial kidney. Blood Purif, 15: 382-387.

132. Rabb, H. & Postler, G. (1998). Leucocyte adhesion molecules in ischaemic renal injury: kidney specific paradigms? Clin Exp Pharmacol Physiol, 25: 286-291.

133. Rand, P., Lacombe, E., Hunt, H., et al. (1964). Viscosity of normal human blood under normothermic and hyperthermic conditions. J Appl Physiol, 19: 117-122.

134. Richer, J.P., Gibelin, H., Planet, M., et al. (2000). Ischemia-reperfusion injury is associated with inflammatory cell infiltration: evaluation in a pig kidney autotransplant model. Transplant Proc, 32: 482-483.

135. Riede, S. (1995). Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag: Stuttgart.

136. Riera, M., Herrero, I., Torras, J., et al. (1999). Ischemic preconditioning improves postischemic acute renal failure. Transplant Proc, 31: 2346-2347.

137. Rigden, S. (1985). Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery in children. Int J Cardiol, 7: 241-243.

138. Rigden, S.P., Barratt, T.M., Dillon, M.J., et al. (1983). Renal function following cardiopulmonary bypass surgery in children: a randomized comparison of the effects of gentamicin and cloxacillin with cephalothin. Clin Nephrol, 19: 228-231.

139. Rittenhouse, E.A., Mohri, H., Reichenbach, D.D., et al. (1972). Morphological alterations in vital organs after prolonged cardiac arrest at low body temperature. Ann Thorac Surg, 13: 564-574.

140. Romeis, M. (1989). Mikroskopische Technik.

141. Roos, A. (1962). Poiseuille´s law and its limitations in vascular systems. Med Thoracalis, 19: 224-238.

142. Ross, E.A., Perloff, J.K., Danovitch, G.M., et al. (1986). Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease. Circulation, 73: 396-400.

143. Rudnick, M.R., Berns, J.S., Cohen, R.M., et al. (1997). Contrast media-associated nephrotoxicity. Semin Nephrol, 17: 15-26.

144. Rudnick, M.R., Goldfarb, S., Wexler, L., et al. (1995). Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int, 47: 254-261.

145. Schmid-Schönbein, H., Meßmer, K. & Rieger, H. (1981). Hemodilution and flow improvement. Vol. 47. Bibliotheca haematologica. Karger: Basel.

146. Schwab, S.J., Hlatky, M.A., Pieper, K.S., et al. (1989). Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. N Engl J Med, 320: 149-153.

147. Scott, H. & Elliott II, S. (1950). Renal hemodynamics in congenital cyanotic heart disease. : 58-71.

148. Seekamp, A., Till, G.O., Mulligan, M.S., et al. (1994). Role of selectins in local and remote tissue injury following ischemia and reperfusion. Am J Pathol, 144: 592-598.

149. Seekamp, A. & Ward, P.A. (1993). Ischemia-reperfusion injury. Agents Actions Suppl, 41: 137-152.

150. Seghaye, M., Duchateau, J., Bruniaux, J., et al. (1996). Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 111: 545-553.

151. Seghaye, M.C., Duchateau, J., Grabitz, R.G., et al. (1993). Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. J Thorac Cardiovasc Surg, 106: 978-987.

152. Seghaye, M.C., Grabitz, R.G., Duchateau, J., et al. (1996). Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 112: 687-697.

153. Seghaye, M.C., Heyl, W., Grabitz, R.G., et al. (1998). The production of pro- and anti-inflammatory cytokines in neonates assessed by stimulated whole cord blood culture and by plasma levels at birth. Biol Neonate, 73: 220-227.

154. Shin'oka, T., Shum-Tim, D., Jonas, R.A., et al. (1996). Higher hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg, 112: 1610-1620; discussion 1620-1611.
155. Shoskes, D.A. (2000). Nonimmunologic renal allograft injury and delayed graft function: clinical strategies for prevention and treatment. Transplant Proc, 32: 766-768.
156. Simpson, L.O. (1982). A hypothesis proposing increased blood viscosity as a cause of proteinuria and increased vascular permeability. Nephron, 31: 89-93.
157. Simpson, L.O. (1985). Intrinsic stiffening of red blood cells as the fundamental cause of diabetic nephropathy and microangiopathy: a new hypothesis. Nephron, 39: 344-351.
158. Simpson, L.O., Shand, B.I. & Olds, R.J. (1987). A reappraisal of the influence of blood rheology on glomerular filtration and its role in the pathogenesis of diabetic nephropathy. J Diabet Complications, 1: 137-144.
159. Skaryak, L.A., Lodge, A.J., Kirshbom, P.M., et al. (1996). Low-flow cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary dysfunction than circulatory arrest. Ann Thorac Surg, 62: 1284-1288.
160. Solomon, R. (1998). Radiocontrast-induced nephropathy. Semin Nephrol, 18: 551-557.
161. Solomon, R., Werner, C., Mann, D., et al. (1994). Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med, 331: 1416-1420.
162. Spear, G. (1964). The glomerulus in cyanotic congenital heart disease and primary pulmonary hypertension. Nephron, 1: 238-248.
163. Spear, G.S. (1966). Implications of the glomerular lesions of cyanotic congenital heart disease. J Chronic Dis, 19: 1083-1088.
164. Spear, G.S. (1977). The glomerular lesion of cyanotic congenital heart disease. Johns Hopkins Med J, 140: 185-188.
165. Spinler, S.A. & Goldfarb, S. (1992). Nephrotoxicity of contrast media following cardiac angiography: pathogenesis, clinical course, and preventive measures, including the role of low-osmolality contrast media. Ann Pharmacother, 26: 56-64.
166. Stacul, F., Cova, M., Assante, M., et al. (1998). Comparison between the efficacy of dimeric and monomeric non-ionic contrast media (iodixanol vs iopromide) in urography in patients with mild to moderate renal insufficiency. Br J Radiol, 71: 918-922.
167. Stevens, M.A., McCullough, P.A., Tobin, K.J., et al. (1999). A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy:

results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. J Am Coll Cardiol, 33: 403-411.

168. Stubenitsky, B.M., Booster, M.H., Brasile, L., et al. (2000). Impact of limited cold ischemia on renal function. Transplant Proc, 32: 38-39.

169. Subramanian, S., Bowyer, M.W., Egan, J.C., et al. (1999). Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury with selectin inhibition in a rabbit model. Am J Surg, 178: 573-576.

170. Suen, W.S., Mok, C.K., Chiu, S.W., et al. (1998). Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. Angiology, 49: 789-800.

171. Sumpio, B.E., Upchurch, G.R. & Johnson, G., Jr. (1989). The influence of perfusate viscosity, RBC deformability and drag on the function of an isolated perfused rat kidney. J Surg Res, 46: 4-8.

172. Sunder-Plasmann, L., Klovekorn, W., Holper, K., et al. (1971). The physiological significance of acutely induced hemodilution. In European conference on microcirculation: AAlborg.

173. Swan, P., Darwish, A., Elbarbary, M., et al. (1997). The safety of peritoneal drainage and dialysis after cardiopulmonary bypass in children. J Thorac Cardiovasc Surg, 114: 688-689.

174. Takada, M., Nadeau, K.C., Shaw, G.D., et al. (1997). Prevention of late renal changes after initial ischemia/reperfusion injury by blocking early selectin binding. Transplantation, 64: 1520-1525.

175. Tanaka, J., Yasui, H., Nakano, E., et al. (1980). Predisposing factors of renal dysfunction following total correction of tetralogy of Fallot in the adult. J Thorac Cardiovasc Surg, 80: 135-140.

176. Territo, C., Rosove, M. & Perloff, J. (1991). Hematologic management, renal function and urate metabolism. In Congenital heart disease in adults, Perloff, J. & Child, J. (eds) pp. 695-699. WB Saunders: Philadelphia.

177. Territo, M.C. & Rosove, M.H. (1991). Cyanotic congenital heart disease: hematologic management. J Am Coll Cardiol, 18: 320-322.

178. Thadhani, R., Pascual, M. & Bonventre, J.V. (1996). Acute renal failure. N Engl J Med, 334: 1448-1460.

179. Tommaso, C.L. (1994). Contrast-induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization. Cathet Cardiovasc Diagn, 31: 316-321.

180. Toth-Heyn, P., Drukker, A. & Guignard, J.P. (2000). The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. Pediatr Nephrol, 14: 227-239.

181. Undar, A., Henderson, N., Thurston, G.B., et al. (1999). The effects of pulsatile versus nonpulsatile perfusion on blood viscoelasticity before and after deep hypothermic circulatory arrest in a neonatal piglet model. Artif Organs, 23: 717-721.

182. Undar, A., Masai, T., Yang, S.Q., et al. (1999). Effects of perfusion mode on regional and global organ blood flow in a neonatal piglet model. Ann Thorac Surg, 68: 1336-1342; discussion 1342-1333.

183. Utley, J.R. (1994). Cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 57: 1365-1366.

184. Valeri, A., Radhakrishnan, J., Vernocchi, L., et al. (1993). The epidemiology of peritonitis in acute peritoneal dialysis: a comparison between open- and closed-drainage systems. Am J Kidney Dis, 21: 300-309.

185. Weight, S.C., Bell, P.R. & Nicholson, M.L. (1996). Renal ischaemia--reperfusion injury. Br J Surg, 83: 162-170.

186. Weisberg, L.S., Kurnik, P.B. & Kurnik, B.R. (1992). Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. Kidney Int, 41: 1408-1415.

187. Wells, R.E. (1964). The rheology of blood in the mircovasculature. New Eng J Med, 270: 832-889.

188. Wells, R.E. & Merrill, E.W. (1962). Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationships. J Clin Invest, 41: 1591-1598.

189. Wenstone, R., Campbell, J.M., Booker, P.D., et al. (1991). Renal function after cardiopulmonary bypass in children: comparison of dopamine with dobutamine. Br J Anaesth, 67: 591-594.

190. Werner, H.A., Wensley, D.F., Lirenman, D.S., et al. (1997). Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 113: 64-68; discussion 68-70.

191. Wesselink, R.M., de Boer, A., Morshuis, W.J., et al. (1997). Cardio-pulmonary-bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. Eur J Cardiothorac Surg, 11: 1141-1145.

192. Wilcox, C.S., Payne, J. & Harrison, B.D. (1982). Renal function in patients with chronic hypoxaemia and cor pulmonale following reversal of polycythaemia. Nephron, 30: 173-177.

193. Woolfson, R.G., Millar, C.G. & Neild, G.H. (1994). Ischaemia and reperfusion injury

in the kidney: current status and future direction. Nephrol Dial Transplant, 9: 1529-1531.

194. Xu, L.X., Holmes, K.R., Moore, B., et al. (1994). Microvascular architecture within the pig kidney cortex. Microvasc Res, 47: 293-307.

195. Zanardo, G., Michielon, P., Paccagnella, A., et al. (1994). Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. J Thorac Cardiovasc Surg, 107: 1489-1495.

196. Zhou, W., Farrar, C.A., Abe, K., et al. (2000). Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. J Clin Invest, 105: 1363-1371.

197. Zobel, G., Stein, J.I., Kuttnig, M., et al. (1991). Continuous extracorporeal fluid removal in children with low cardiac output after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 101: 593-597.

198. Zobel, G., Trop, M., Muntean, W., et al. (1988). Anticoagulation for continuous arteriovenous hemofiltration in children. Blood Purif, 6: 90-95.

Danksagungen

Eine große Anzahl von Personen hat meinen wissenschaftlichen und ärztlichen Werdegang geprägt. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater am Anatomischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Herrn Prof. Dr. med. Marco R. Celio, der mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingewiesen und mir eine erste Publikation ermöglicht hat und Herrn Prof. Dr. med. Peter E. Lange, der mich immer zum wissenschaftlichen Arbeiten ermutigte. Bei meiner Frau und Kollegin am Deutschen Herzzentrum, Dr. med. Heike Dittrich, bedanke ich mich herzlich für die Anregungen aus zahlreichen inhaltlichen Diskussionen und vor allem für die unermeßliche Hilfe, die es bedeutete, den gesamten Arbeitsaufwand für diese Schrift mitzutragen. Bei Herrn PD. Dr. med. Christoph Bührer aus der Abteilung für Neonatologie der Charité möchte ich mich für die vielen freundschaftlichen inhaltlichen und methodischen Hilfen bedanken. Zu besonderem Dank für diese Arbeit verpflichtet bin ich Herrn PD. Dr. med. vet. Christian Große-Siestrup und seinen Mitarbeitern, die die Untersuchungen an der Tierexperimentellen Einrichtung der Charité stets aktiv unterstützten und der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin für finanzielle Hilfe. Meinem Kollegen Herrn Dr. med. Hashim Abdul-Kaliq danke ich dafür, dass er die Untersuchungen am Neonatalen Tiermodell ermöglicht hat. Frau Prof. Dr. med. Gabriele Kaczmarczyk aus dem Institut für Experimentelle Anästhesiologie der Charité danke ich für die Überlassung der Nutzung ihrer Laborgeräte und Herrn Dr. med. Christian Müller aus dem Institut für Klinische Chemie und Biochemie der Charité für die Durchführung der speziellen Urinanalytik. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Doktorandinnen und Doktoranden für ihren fleißigen Arbeitseinsatz bedanken, ohne die ein Großteil der Experimente praktisch nicht durchführbar gewesen wäre.

Dankbar bin ich aber auch meinen klinischen Lehrern, besonders Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Rupprath und Herrn PD. Dr. med. Nano Slavkov aus in Kaiserslautern und Herrn Dr. med. Ingo Dähnert und anderen Kollegen am Deutschen Herzzentrum in Berlin, die mir mit ihrer hervorragenden klinischen Ausbildung und Tätigkeit die Freiheit zum wissenschaftlichen Arbeiten erst ermöglichten.