

Nephrologe 2012 · 7:298–306  
 DOI 10.1007/s11560-011-0631-6  
 Online publiziert: 23. Mai 2012  
 © Springer-Verlag 2012

**Redaktion**

H. Haller, Hannover  
 U. Kunzendorf, Kiel

## Sepsis und Nierenversagen – das „Duo infernale“ der Intensivmedizin

Sepsis ist durch eine schwere, systemische Entzündungsreaktion gekennzeichnet, die als Folge einer primär lokalen Infektion auftritt, dann aber zum Versagen aller Organe ganz unabhängig vom primären Infektionsort führen kann. Schwere Sepsis und septischer Schock stellen damit heute die häufigste Todesursache auf nichtkardiologischen Intensivstationen dar und sind für rund 60000 Todesfälle/Jahr in Deutschland verantwortlich. Sepsis verursacht damit auch die höchsten Kosten moderner Intensivmedizin [1].

Der Terminus „akutes Nierenversagen“ beschreibt eine abrupte und schwere Verschlechterung der Nierenfunktion und damit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bis hin zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend klar, dass bereits relativ kleine Veränderungen der Nierenfunktion zu mehr Komplikationen und damit zu einer erheblichen Verschlechterung des Überlebens führen [2]. Da also bereits eine „Verletzung“ der Niere weitreichende Konsequenzen für den Patienten haben kann, wird der Begriff „acute renal failure“ zunehmend durch den Begriff „acute kidney injury“ (AKI) ersetzt, der im Deutschen aber noch keine Entsprechung gefunden hat.

Das AKI ist ein stark zunehmendes, komplexes Krankheitsbild, welches insbesondere auf der Intensivstation (ITS) auftritt. Je nach Definition sind zwischen 5% und 10% der hospitalisierten Patienten betroffen. Auf der ITS ist die Prävalenz je nach fachlicher Ausrichtung deutlich höher und liegt bei 20–30% [3]. Die mit Abstand häufigsten Ursachen (>50%) für ein AKI auf der ITS sind die schwere

**S. John**

Medizinische Klinik 4, Universität Erlangen-Nürnberg, Klinikum Nürnberg-Süd

# Niere und Sepsis

Sepsis und der septische Schock [4]. Umgekehrt erleiden über 40% der septischen Patienten ein AKI ([2]; **Abb. 1**). Aber auch Patienten mit weniger schweren Infektionen wie einer lokalisierten Pneumonie haben bereits eine signifikant erhöhte Inzidenz eines AKI, verbunden mit einer verstärkten Immunantwort [5]. Ein AKI selbst ist wiederum mit einem hohen Risiko für infektiöse bzw. septische Komplikationen (>40%) verbunden [6].

**➤ Sepsis ist häufig nicht nur Ursache, sondern auch Folge eines AKI, welches einen unabhängigen prädiktiven Faktor für eine höhere Sterblichkeit darstellt.**

Jede Nierenfunktionsverschlechterung führt zu komplexen extrarenalen Störungen verschiedener Organsysteme (**Tab. 1**), die ihren Niederschlag in erhöhten Infektions-, Komplikations- und Sterblichkeitsraten quer durch alle betroffenen Kollektive finden. So ist es nicht verwunderlich, dass Patienten mit septischem AKI die mit 50–70% höchste Sterblichkeit aufweisen [7]. Dabei spielt das AKI nicht nur für die ITS-Mortalität, sondern auch für die Langzeitmortalität eine entscheidende Rolle [8].

## Renale Hämodynamik während septischem Schock

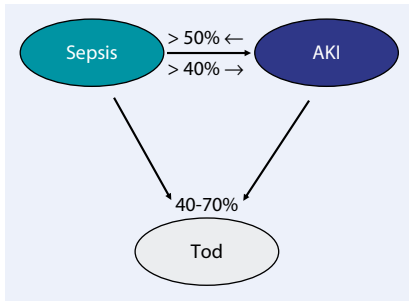
Trotz der Tatsache, dass Sepsis inzwischen die häufigste Ursache für ein AKI bei In-

**Tab. 1** Mögliche Folgen eines akuten Nierenversagens auf andere Organfunktionen

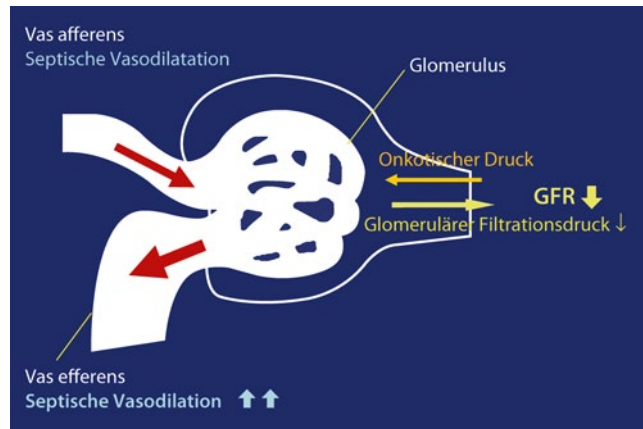
Organsystem	Extrarenale Folgen eines akuten Nierenversagens
Herz	Perikarditis, Druck- und Volumenbelastung
Leber	Hepatische Kongestion
Magen/Darm	Urämische Gastritis und Enteropathie, Blutungen
Lunge	Lungenödem, „fluid lung“
Gehirn	Urämische Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen, Delir
Blutbildung	Reduzierte Blutbildung bei Erythropoetinmangel
Knochen	Vitamin-D-Hydroxylierung gestört mit sekundären Hyperparathyreoidismus, Knochenentkalkung, renale Osteopathie
Säure-Basen	Akkumulation renal eliminerter Protonen mit metabolischer Azidose; Azidose induziert Katabolie und Muskelabbau; Einfluss auf jedes pH-abhängige enzymatische System
Volumenhaushalt	Fehlende Volumenregulation prädisponiert zu Überwässerung mit Lungenödem, serösen Ergüssen, venöser Kongestion
Elektrolythaushalt	Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, gestörte Natriumregulation
Medikation	Verlängerte Halbwertszeiten renal eliminerter oder glukoronidierter Substanzen
Proteinmetabolismus	Akkumulation von stickstoffreichen Proteinstoffwechselprodukten; Harnstoff wirkt als Osmolyt und kann transporterunabhängig in Zellen übertreten
Glukose-metabolismus	Reduzierte Insulinelimination. Mangelnde Glukoserückresorption
Immunsystem	Störung der zellulären und humoralen Immunantwort, erhöhte Infektanfälligkeit und Sepsisinzidenz

Hier steht eine Anzeige.

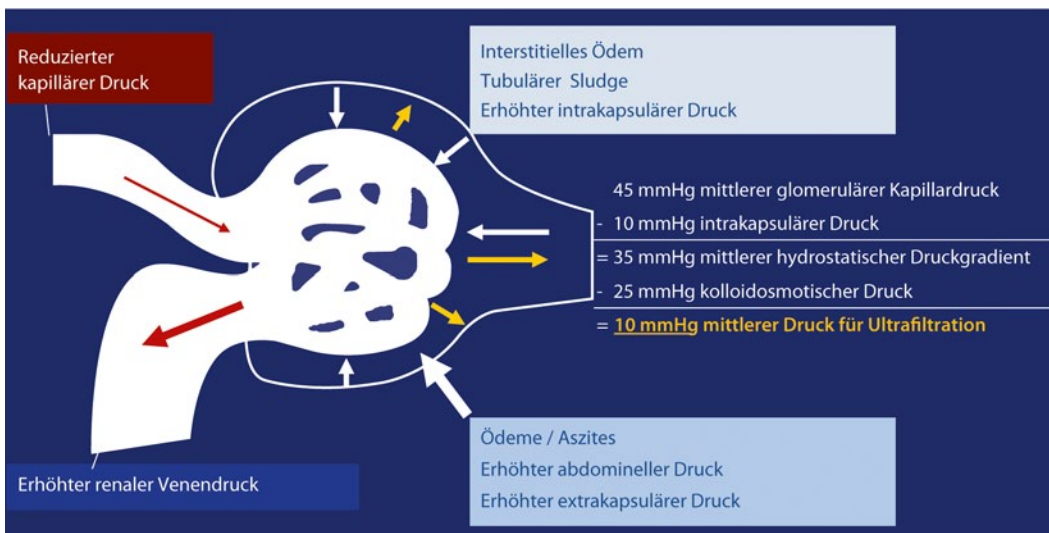




**Abb. 1** ▲ Sepsis stellt heute die häufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen (AKI, „acute kidney injury“) dar und tritt bei über 40% bei Patienten mit Sepsis auf. Umgekehrt erleiden auch mehr als 50% der Patienten mit AKI eine infektiöse Komplikation bis hin zur Sepsis. Beide Erkrankungen zusammen sind durch eine exzessive Mortalität gekennzeichnet; dabei stellt das AKI einen unabhängigen Risikofaktor dar



**Abb. 2** ◀ Intrarenale septische Vasodilatation (Vas efferens > Vas afferens) führt zu einem funktionellen Abfall des glomerulären Filtrationsdrucks mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR)



**Abb. 3** ▲ Der mittlere glomeruläre Kapillardruck beträgt unter physiologischen Bedingungen etwa 45 mmHg. Abzüglich der entgegengerichteten intrakapsulären und kolloidosmotischen Drücke bleiben ca. 10 mmHg als Filtrationsdruck. Bei Sepsis besteht häufig ein bereits reduzierter kapillärer Druck. Ein durch Flüssigkeitstherapie erhöhter renaler Venedruck führt bei Permeabilitätsstörung zu einer Erhöhung des intrakapsulären Drucks mit Auswirkung auf den glomerulären Filtrationsdruck. Genauso kann ein erhöhter intraabdomineller Druck (bei Sepsis oft >20 mmHg) zu einer funktionellen Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate führen

tensivpatienten darstellt, ist unser Verständnis der Pathophysiologie des septischen AKI limitiert. Meistens wird die Entstehung eines AKI eng mit einer renalen Vasokonstriktion, einem damit vermindertem renalen Blutfluss (RBF) und der Folge einer ischämischen Verletzung von renalen Tubuluszellen bis hin zur akuten Tubulusnekrose verbunden. Bereits unter normalen Bedingungen besteht ein zur Medulla hin zunehmender niedriger Sauerstoffpartialdruck (10–20 mmHg!), der dann bei einem kri-

tischen Unterschreiten des Perfusionsdrucks rasch zur Ischämie und zur Schädigung des Nierenepithels führen kann. Prädisponiert sind hier vor allem die als stoffwechselaktiv und damit sauerstoffabhängig geltenden Abschnitte des proximalen Tubulus und des dicken Teils der aufsteigenden Henle-Schleife (TAL) in der äußeren Medulla. Eine Abnahme der renalen Perfusion, also des renalen Blutflusses, ausgelöst durch eine intrarenale Vasokonstriktion wird im Allgemeinen als entscheidende Ursache dieser renalen Ischä-

mie angesehen. Systemisch findet sich bei Sepsis allerdings eine ausgeprägte Vasodilatation mit Abfall des systemischen Gefäßwiderstands und Anstieg des Herzzeitvolumens. Warum sollte es in einer solchen systemisch hyperdynamen Kreislaufsituation aber zu einer renalen Hypoperfusion kommen?

Unser Verständnis des RBF während AKI stammt fast ausschließlich aus Tiermodellen. Diese Studien sind bezüglich der untersuchten Tier- und Sepsismodelle sehr heterogen. Dabei wird der RBF

als vermindert, unverändert oder in einigen Arbeiten auch als erhöht beschrieben [9]. Während bei systemisch hypodynamen Tiermodellen eine renale Hypoperfusion häufig ist, findet sich in den Arbeiten, in denen auch eine systemisch hyperdynamische Kreislaufsituation wie bei Sepsis dokumentiert wurde, jedoch wesentlich öfter ein gesteigerter RBF [10]. Gut kontrollierte Tiermodelle konnten einen während Sepsis gesteigerten RBF bei gleichzeitigem Abfall der GFR dokumentieren [11]. Am Menschen weiß man wenig über RBF während Sepsis, da dieser hier kaum kontinuierlich gemessen werden kann. Kleinere Studien mit Messung des RBF mittels Thermodilatation in der Nierenvene finden ebenfalls einen unveränderten oder sogar gesteigerten RBF unter septischen Bedingungen [12]. Befunde wie diese legen nahe, dass ein AKI während Sepsis eher eine hyperämische Verletzung darstellt.

Eine mögliche Erklärung für diesen Abfall der GFR trotz gesteigerter Perfusion der Niere liegt somit in einer denkbaren Umverteilung der Perfusion von der Nierenrinde zum Nierenmark. Darüber hinaus könnte eine simultane septische Vasodilatation der afferenten und efferenten glomerulären Arteriolen (mit stärkerer Vasodilatation der efferenten Gefäße) zu einem funktionellen Abfall des glomerulären Filtrationsdrucks und damit der Filtrationsleistung der Niere führen (■ **Abb. 2**). Dies wäre ein vergleichbarer Effekt, wie er durch ACE („angiotensin-converting enzyme“)-Hemmer an der Niere hervorgerufen wird. Solche Effekte könnten erklären helfen, warum vasodilatatorische Therapieansätze bei AKI ohne Erfolg blieben, aber eine Therapie mit Vasokonstriktoren gerade beim septischen AKI die Nierenfunktion verbessern kann.

Darüber hinaus führt Sepsis immer auch zu einer Permeabilitätsstörung aller Gefäße mit den Folgen einer oft ausgeprägten interstitiellen Ödembildung, aber auch einer Flüssigkeitsanreicherung in Pleura und Bauchhöhle. Eine interstitielle Ödembildung in der Niere mit Erhöhung des intrarenalen Drucks sowie eine Erhöhung des intrabdominellen Drucks (abdominelles Kompartiment) mit der Folge einer Druckerhöhung von außen auf die Niere können zu einer Verschlechterung

Nephrologe 2012 · 7:298–306 DOI 10.1007/s11560-011-0631-6  
© Springer-Verlag 2012

S. John

## Niere und Sepsis

### Zusammenfassung

Sepsis ist häufig mit der Entwicklung eines Versagens von Organen verbunden, die vom primären Infektionsort weit entfernt sein können. Das akute Nierenversagen („acute kidney injury“, AKI) tritt heute in mehr als 50% aller Fälle als Folge einer Sepsis oder eines septischen Schocks auf und hat dann eine exzessive Mortalität von 30–70%. Dabei stellt das AKI ein für die Prognose des septischen Patienten entscheidendes Organversagen dar. Umgekehrt ist ein AKI auch ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis. Neben Ischämie und tubulärer Nekrose scheinen eine Umverteilung einer sogar gesteigerten renalen Perfusion, intrarenale Druckerhöhung durch interstitielle, aber auch extrarenale Ödembildung sowie Me-

chanismen einer systemischen Inflammation mit der Folge von Apoptose renaler Tubuluszellen eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen. Frühzeitiges Erkennen, eine rasche zielgerichtete Kreislauftherapie mit kristalloidem Volumenersatz und Vasopressoren sowie das Vermeiden nephrotoxischer Substanzen stellen wichtige Bausteine in Prävention und Therapie des AKI dar. Aber auch eine Volumenüberladung sollte dringend vermieden werden.

### Schlüsselwörter

Sepsis · Akutes Nierenversagen · Hämodynamik · Flüssigkeitstherapie · Kreislauftherapie

## Kidneys and sepsis

### Abstract

Sepsis is often characterized by end-organ dysfunction distant from the primary site of infection. Acute kidney injury (AKI) occurs in more than 50% of patients with sepsis or septic shock and is associated with a very high mortality of 30–70%. The occurrence of AKI represents an independent predictor for this high mortality in sepsis. In contrast AKI is an important risk factor for the development of sepsis. Not only renal ischemia and tubular necrosis but also redistribution of an increased renal blood flow, increased intrarenal pressure caused by interstitial and extrarenal edema and mechanisms of inflammation

with subsequent tubular apoptosis play major roles in the pathogenesis of AKI. Early recognition, early targeted hemodynamic therapy with crystalloids and vasopressors, as well as avoidance of nephrotoxic substances are important factors in prevention and therapy of AKI. Moreover, it is also very important to avoid overhydration.

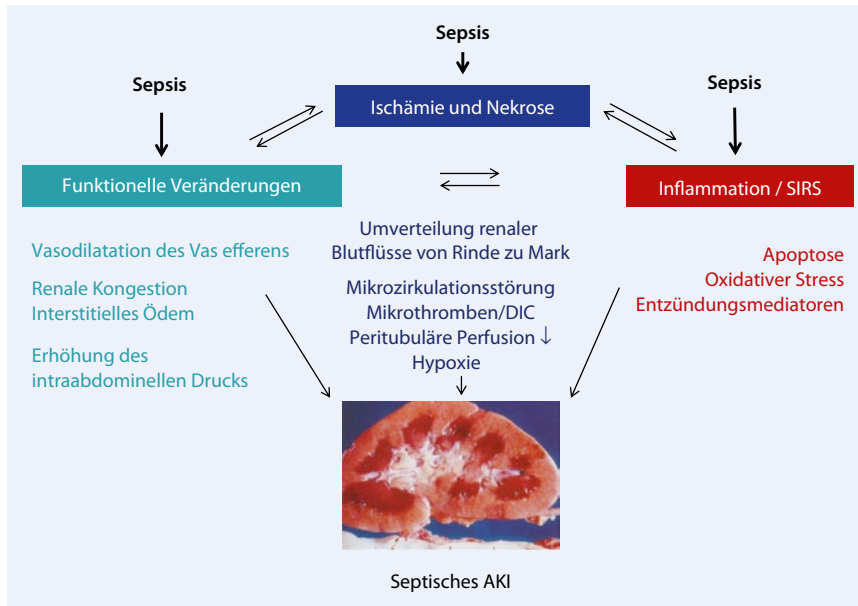
### Keywords

Sepsis · Acute kidney injury · Hemodynamics · Fluid therapy · Hemodynamic therapy

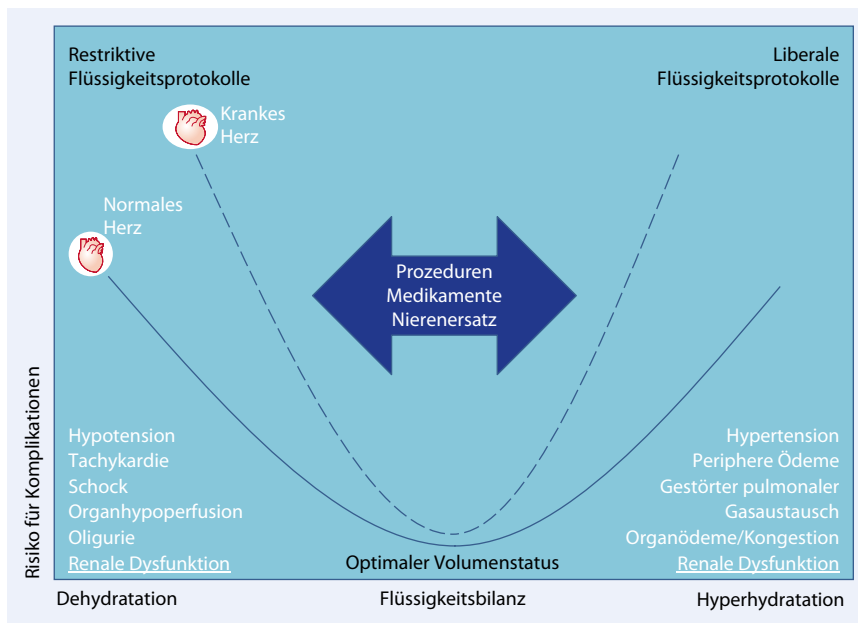
des glomerulären Filtrationsdrucks und damit der Nierenfunktion führen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der effektive glomeruläre Filtrationsdruck auch unter physiologischen Bedingungen gerade einmal 10–15 mmHg beträgt. Entsprechend leicht können Drucksteigerungen, die diesem Filtrationsdruck entgegengerichtet sind (erhöhter interstitieller oder intraabdomineller Druck) ein Versagen der Filtrationsleistung der Niere verursachen (■ **Abb. 3**; [13]).

## Intrarenale Entzündung und Apoptose

Sepsis ist ein komplexes Syndrom mit der Reaktion des Gesamtorganismus auf eine Infektion mit Zytokinfreisetzung, Aktivierung verschiedener pro- und antiinflammatorischer „pathways“ mit ausgeprägter Aktivierung des Endothels sowie der Blutgerinnung mit der Folge einer Thrombosierung der Mikrozirkulation. Viele dieser Pathomechanismen führen nicht nur zum Nierenversagen, sondern auch zum Versagen anderer Organsysteme. Daher tritt das septische AKI meist im Rahmen eines Multiorganversagens auf.



**Abb. 4** ▲ Verschiedene denkbare Mechanismen in der Entstehung des septischen AKI („acute kidney injury“; DIC disseminierte intravasale Koagulopathie, SIRS systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)



**Abb. 5** ▲ Sowohl eine restriktive wie auch eine liberale Flüssigkeitstherapie können bei Sepsis zu renaler Dysfunktion und weiteren Organkomplikationen führen

Eine Vielzahl von Laborstudien, aber auch klinischen Studien der letzten Jahre lässt vermuten, dass Inflammation und die damit verbundene Freisetzung inflammatorischer Moleküle eine Dysfunktion renaler Zellen auslösen kann und somit eine Schlüsselrolle in der Entstehung eines AKI einnimmt [14]. Zellen aus „verletzten“ Geweben setzen sog. „danger-associated molecular pattern molecules“

(DAMPs) frei, die alle einen inflammatorischen Prozess in verschiedenen Organen (einschließlich der Niere) verursachen können. Folge ist eine Aktivierung von anderen Immunzellen (z. B. dendritische Zellen und T-Zellen) in diesen Organen mit Schädigung dieser Gewebe. Endotheliale Dysfunktion, intraglomeruläre Thrombosierung, eine Infiltration des Nierenparenchyms mit Entzündungs-

zellen und eine Induktion von Apoptose durch diese Entzündungsvorgänge spielen eine wesentliche Rolle in der Entstehung eines septischen AKI [15]. Aber nicht nur bei Sepsis scheint eine Entzündungsaktivierung stark mit dem Versagen von Organsystemen assoziiert zu sein. Bereits Patienten mit einer nur „leichten“ ambulant erworbenen Pneumonie entwickelten in einer aktuellen Untersuchung in 16–25% der Fälle ein AKI. Diese Patienten hatten genauso wie Patienten mit schwerer Sepsis höhere Spiegel bestimmter inflammatorischer Biomarker wie Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor [16]. Ein AKI scheint also auch bei Patienten mit nur leichter Pneumonie häufig zu sein und ist dann mit einer stärkeren Immunantwort und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.

Insgesamt entwickelt sich bei septischen Patienten ein AKI nur selten als isoliertes Organversagen. Es ist in der Regel mit anderen Organversagen assoziiert und hat eine multifaktorielle Ätiologie (Abb. 4). Gerade systemische Entzündungsprozesse und ihre systemischen Auswirkungen wie z. B. Zytokinfreisetzung, aber auch systemische Volumenüberladung können erklären, warum die Niere häufig infolge anderer Organversagen mitversagt. Eine versagende Niere selbst kann, wieder durch Freisetzung in der Niere selbst gebildeter Entzündungsmediatoren, wiederum andere Organversagen hervorrufen („organ crosstalk“). Ein AKI kann damit als „systemischer Krankheitsprozess“ angesehen werden. Veränderungen dieser Sichtweisen führen möglicherweise zu neuen Therapieformen dieses noch immer schwer therapierbaren Krankheitsbildes mit hoher Mortalität.

### Diagnose des AKI bei septischen Patienten

Lange bestand keine einheitliche Definition eines AKI. Mit der RIFLE-Klassifikation (2004) und den AKIN-Kriterien (2007) wurden erstmals Kriterien definiert, mit denen ein AKI anhand von Kreatininanstieg und Urinausscheidung in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden kann. Beide Klassifikationen und ihre Stadien sind inzwischen bezüg-

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 2** Neue Klassifikation des akuten Nierenversagens gemäß KDIGO 2012. (Adaptiert nach [17])

Stadium	Serumkreatininanstieg vom Ausgangswert	Urinausscheidung
1	≥0,3 mg/dl in 48 h oder ≥1,5-fach in 7 Tagen	<0,5 ml/kg/hr ≥6 h
2	≥2,0–2,9-fach	<0,5 ml/kg/hr ≥12 h
3	≥3,0-fach oder ≥4,0 mg/dl mit aktuellem Anstieg ≥0,5 mg/dl oder Notwendigkeit Nierenersatz	<0,3 ml/kg/hr ≥24 h oder Anurie ≥12 h

lich ihrer prognostischen Vorhersagekraft sehr gut validiert und ergänzen sich. Daher wurden beide in den neuesten Leitlinien zum AKI (KDIGO 2011) zusammengeführt (► **Tab. 2;** [17]).

Limitationen im raschen Erkennen eines AKI bestehen allerdings noch immer aufgrund der zur Definition herangezogenen Parameter Serumkreatinin und Urinfluss. Serumkreatinin zeigt nicht die Nierenschädigung, sondern erst den Funktionsverlust der Nieren an, ist in seiner Konzentration stark abhängig von Alter, Geschlecht, Muskelmasse und Hydrationszustand des Patienten und steigt meist erst langsam und spät nach Stunden oder Tagen an. Gerade bei septischen Patienten führt eine in der Initialphase rasche Volumenzufuhr oft zu einer Verdünnung der Serumkreatininwerte mit der Folge eines oft zu späten Erkennens eines AKI [18]. Auch Urinfluss muss über mindestens 6 Stunden gemessen werden und verhindert damit ein rasches Erkennen eines AKI. Auch kann Urinfluss bei prärenalem Nierenversagen stark erniedrigt sein, obwohl die Niere gerade dann noch gut funktioniert (maximale Natrium- und Wasserresorption). Umgekehrt macht der Einsatz von Diuretika das Urinflusskriterium zunichte, da spätestens dann der erzeugte Fluss keine Korrelation zur Nierenfunktion mehr aufweist.

► **Serumkreatinin und Urinfluss sind späte und ungenaue Marker eines bereits eingetretenen Nierenfunktionsverlusts.**

Große Hoffnung auf ein rascheres Erkennen eines AKI besteht für den Einsatz neuer Biomarker, die möglicherweise früh eine Schädigung der Niere und nicht erst den späten Funktionsverlust anzeigen können. Noch sind diese Marker jedoch nicht ausreichend evaluiert und eta-

liert. Bei Sepsis sind viele dieser renalen Marker außerdem auch durch die systemische Entzündung erhöht. Ihr klinischer Wert zum besseren Erkennen eines septischen AKI muss daher besonders sorgfältig untersucht werden.

## Prävention und Therapie

### Volumenmanagement

Unverändert gilt Volumentherapie als die effizienteste Möglichkeit, eine akute Nierenfunktionseinschränkung zu vermeiden. Sie hat sowohl im Vorfeld einer möglichen Nierenschädigung (Kontrastmittelexposition) als auch bei der Behandlung von Intensivpatienten mit bereits eingetretener Nierenfunktionsverschlechterung eine zentrale Bedeutung. Gerade die rasche, zielorientierte Gabe von Volumen bei Patienten im septischen Schock führte in einer randomisierten Studie zu einem signifikanten Überlebensvorteil [19]. Die zielorientiert behandelten Patienten (zentralvenöse Sättigung >70%) erhielten innerhalb der ersten 6 Stunden signifikant mehr Volumenersatz. Seit dieser Studie ist die EGDТ („early goal directed therapy“) fester Bestandteil jeder Sepsistherapie [20]. Diese initiale Studie untersuchte nicht spezifisch Auswirkungen auf AKI, aber in einer späteren Studie konnten hier ebenfalls positive Effekte auf die Entstehung und das Outcome von AKI durch EGDТ gezeigt werden [21].

Welche Flüssigkeiten im septischen Schock gegeben werden sollen, wurde in den letzten Jahren bereits heftig diskutiert. Eine aktuelle Cochrane-Analyse kommt zu dem Schluss, dass das Risiko einer akuten Nierenschädigung bei der Gabe von Hydroxyethylstärke (HAES) in Betracht gezogen werden muss [22]. Die Autoren fordern weitere langfristige Studien, insbesondere bei nichtseptischen Patienten.

Sie machen auch sehr deutlich, dass es keine ausreichende Evidenz für die häufig geäußerte Behauptung gibt, dass zwischen verschiedenen HES-Präparationen in Abhängigkeit von der Konzentration und dem Substitutionsgrad der Stärke Unterschiede im Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung bestehen. Entsprechend wird die Gabe von HAES in den neuesten Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft nicht mehr empfohlen [20]. Etwas anders ist die Situation bei einem kolloidalen Volumenersatz mit Albumin, das gegenüber einem kristalloiden Volumenersatz als gleichwertig empfohlen wird.

► **Kolloidaler Volumenersatz mit HAES oder Gelatinelösungen sollte bei Patienten mit septischem Schock auch aufgrund eines erhöhten renalen Risikos nicht eingesetzt werden.**

Obwohl eine frühe Volumenreanimation häufig bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock notwendig ist, haben mehrere Observationsstudien der letzten Jahre eine enge Korrelation einer „Volumenüberladung“ mit der Mortalität bei kritisch kranken Patienten mit AKI gezeigt [23, 24, 25]. Bis heute gibt es keine randomisierte, kontrollierte Studie, die sich mit der Auswirkung verschiedener Flüssigkeitsprotokolle auf ein AKI befasst hätte. Allerdings gibt es mehrere randomisierte Studien bei beatmeten Patienten. Eine durch das Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network durchgeführte große, prospektive, randomisierte Studie verglich ein eher konservatives mit einem eher liberalen Flüssigkeitsmanagement bei 1000 Patienten mit akuter Lungenverletzung [26]. Die Rationale eines eher liberalen Flüssigkeitsmanagements galt der Nephroprotektion. Allerdings führte eine restriktive Flüssigkeitsbilanz zwar zu keinem Mortalitätsunterschied, jedoch nicht nur zu einer kürzeren Beatmungsdauer, sondern sogar zu einer geringeren Notwendigkeit für Nierenersatz. Bei den 306 Patienten, die innerhalb der ersten 2 Tage ein AKI erlitten hatten, war eine positive Flüssigkeitsbilanz auch signifikant mit einem Anstieg der Mortalität assoziiert [27]. Entsprechend hatte eine höhere Dosis an Diuretika (Furosemid)

in dieser Untersuchung einen protektiven Effekt, der aber nach Adjustierung auf die Flüssigkeitsbilanz nicht mehr signifikant blieb.

Die Interpretation von Studien, die die Beziehung zwischen Flüssigkeitsbilanz und Mortalität untersuchen, ist komplex. Nicht nur zu wenig Volumen (Dehydratation), sondern auch eine Volumenüberladung (Hyperhydratation) kann ein Nierenversagen auslösen (Abb. 5). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit Oligurie führt meistens zu einer Flüssigkeitsakkumulation und nicht umgekehrt. Auch bekommen schwerer erkrankte Patienten meist mehr intravenöse Flüssigkeit. Es mehren sich aber Hinweise, dass eine Volumenüberladung zu späteren Zeitpunkten im Verlauf schwerer AKI erhebliche negative Effekte nicht nur auf das Überleben, sondern auch auf die Nierenfunktion haben kann. Bei kritisch Kranken sollte eine persistierende Volumenüberladung mit exzessiver Ödembildung also unbedingt vermieden werden. Umso wichtiger erscheint in diesem Zusammenhang ein frühzeitiger Einsatz von Nierenersatzverfahren, um Flüssigkeit bei Patienten mit Oligurie wieder bilanziert entfernen zu können.

### » Nicht nur De-, sondern auch Hyperhydratation kann ein Nierenversagen auslösen

Bezüglich Diuretika wird die Assoziation zwischen Volumenüberladung und Mortalität noch komplizierter. Zur Behandlung oder Prävention eines oligurischen AKI selbst müssen Diuretika auch weiterhin klar als nicht effektiv angesehen werden. Darüber hinaus haben Observationsstudien der vergangenen Jahre eine Assoziation zwischen Diuretika, Tod und Nichterholung der Nierenfunktion gezeigt. Viele Kliniker verzichten daher zu Recht auf den Einsatz von Diuretika. Die genannten Studien geben aber einen Hinweis, dass der Einsatz zumindest zum Volumenmanagement bei nichtoligurischen Patienten sinnvoll sein kann.

### Diuretika haben keinen Einfluss auf Nierenfunktion und Verlauf eines Nierenversagens, können aber das Erkennen eines AKI verzögern.

#### Katecholamine

Aufgrund neuerer pathophysiologischer Vorstellungen, die gerade beim septischen ANV eine intrarenale Vasodilatation mit Umverteilung von Blutflüssen beschreiben, wird verständlich, warum vasodilatatorische Therapieansätze („renal dose dopamine“) in der Vergangenheit wenig erfolgreich waren. Umgekehrt kann damit erklärt werden, warum Vasokonstriktoren („renal dose noradrenaline“) in dieser Situation Sinn machen.

Oberstes Gebot einer differenzierten Katecholamintherapie bei septischem AKI ist eine rasche und zielgerichtete Optimierung der systemischen Hämodynamik und des Volumenstatus. Zielparame-ter sind ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) über 65 mmHg, ein zentraler Venendruck (ZVD) über 8 mmHg (bei Beatmung >2 mmHg), eine  $S_{cv}O_2$  >70%, fallende Laktatwerte sowie eine Diurese oberhalb von 0,5 ml/kg/h. Kristalloider Volumenersatz, Noradrenalin und Dobutamin stellen dabei die zentralen Therapieprinzipien dar. Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sollte bei instabilen Patienten immer erwogen werden [20].

#### Nierenersatztherapie als Sepsistherapie – nichtrenale Indikation

Konventionelle Nierenersatzverfahren (CVVH und IHD) sind nicht geeignet, die Plasmakonzentrationen von Entzündungsmediatoren bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock signifikant zu beeinflussen. Über eine renale Indikation hinaus kann ihr Einsatz daher nicht empfohlen werden [8, 28].

Neuere extrakorporale Verfahren mit dem Ziel einer gesteigerten Elimination von Entzündungsmediatoren (z. B. „High-volume“-Hämofiltration, HVHF; „High cut-off“-Hämofiltration; Endotoxinadsorption; Immunadsorption) sind prinzipiell geeignet, die Plasmakonzentrationen bestimmter Mediatoren zu beein-

flussen. Völlig unklar ist derzeit jedoch, zu welchem Zeitpunkt im Verlauf einer Sepsis dies bezüglich welcher Mediatoren und in welchem Ausmaß sinnvoll sein könnte. Nutzen und Gefahren dieser Methoden für den septischen Patienten müssen daher in randomisierten „Outcome“-Studien überprüft werden. Außerhalb von Studien kann der Einsatz dieser Verfahren zur Therapie der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks derzeit nicht empfohlen werden.

#### Fazit für die Praxis

- Sepsis und „acute kidney injury“ bedingen sich gegenseitig und sind mit einer hohen Mortalität verbunden.
- Neben der klassischen, ischämisch bedingten akuten Tubulusnekrose werden zunehmend auch funktionelle Veränderungen und systemische Entzündungsprozesse als Ursache des AKI erkannt. Hierbei kann eine bei septischen Patienten oft rasch eintretende Flüssigkeitsüberladung für die Niere und andere Organe aber auch ungünstig sein.
- Folgende Maßnahmen gelten bei AKI im septischen Schock als gesichert: rasche protokollgesteuerte Volumentherapie („early goal directed therapy“) mit kristalloidem Volumenersatz (und/oder Humanalbumin), Herstellung eines hinreichend hohen Perfusionsdrucks (MAP >65 mmHg) mit Vasopressoren sowie Meiden nephrotoxischer Substanzen.
- Nicht sinnvoll sind Volumenüberladung, Dopamin, in Nierendosis und Diuretika als Therapie eines ANV (Letztere können aber zum Volumenmanagement eingesetzt werden).

#### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. S. John**  
Medizinische Klinik 4,  
Universität Erlangen-Nürnberg,  
Klinikum Nürnberg-Süd  
Breslauerstr. 201,  
90471 Nürnberg  
Stefan.John@uk-erlangen.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33:606–618
2. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al (2008) Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 23:904–909
3. Joannidis M, Metnitz PG (2005) Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin* 21:239–249
4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–818
5. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M et al (2010) Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 77:527–535
6. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB et al (2011) Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 37:241–248
7. Schrier RW, Wang W (2004) Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159–169
8. Lafrance JP, Miller DR (2010) Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 21:345–352
9. Sharfuddin AA, Molitoris BA (2011) Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nature Rev Nephrol* 7:189–200
10. Langenberg C, Bellomo R, May C et al (2005) Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 9:R363–R374
11. Langenberg C, Wan L, Egi M et al (2007) Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 33:1614–1618
12. Brenner M, Schaefer GL, Mallory DL et al (1990) Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 98:170–179
13. Chvojka J, Sykora R, Karvunidis T et al (2010) New developments in septic acute kidney injury. *Physiol Res* 59:859–869
14. Murugan R, Kellum JA (2011) Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 7:209–217
15. Sharfuddin AA, Molitoris BA (2011) Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 7:189–200
16. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M et al (2010) Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 77:527–535
17. KDIGO (2012) Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int (Suppl 2)*:doi:10.1038/kisup.2012.4, [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf)
18. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M et al (2011) Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med* 39:2665–2671
19. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
20. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e. V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Anaesthesist* 59:347–370
21. Lin SM, Huang CD, Lin HC et al (2006) A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 26:551–557
22. Dart AB, Mutter TC, Taback SP (2010) Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function (review). *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD007594
23. Payen D, dePont A, Sakr Y et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 12:R74
24. Bouchard J, Sorok SB, Chertow G et al; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group (2009) Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 76:422–427
25. Boyd JH, Forbes J, Nakada T et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39:259–265
26. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network (2006) Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
27. Grams ME, Estrella MM, Coresh J et al (2011) Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:966–973
28. John S, Eckardt KU (2007) Renal replacement strategies in the ICU. *Chest* 132:1379–1388

**Ausschreibung für Wissenschafts- und Kreativpreise**  
 Forschungsförderung der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Hypertonie Stiftung

Die Dunkelziffer ist enorm: Über 35 Millionen Bundesbürger sind von Hypertonie betroffen, nur jeder zweite weiß davon und nur ca. sieben Millionen Patienten lassen sich behandeln – und das, obwohl ein hoher Blutdruck der Risikofaktor Nr.1 für lebensbedrohliche Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Die Zahl der Neuerkrankungen steigt weiterhin an. Deshalb ist es der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Hypertonie Stiftung einerseits ein wichtiges Anliegen, besonderes Engagement in der Aufklärungs- und Präventionsarbeit zum Thema „Bluthochdruck“ durch Wissenschafts- und Kreativpreise anzuregen und auszuzeichnen. Die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und die Deutsche Hypertonie Stiftung loben deshalb jedes Jahr mehrere Wissenschaftspreise aus, um herausragende Forschungsleistungen zu fördern und zu honorieren. Die Bewerbungsfrist endet am 2. November 2012.

Die Preisträger werden auf dem 36. Wissenschaftlichen Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention vom 6. bis 8. Dezember 2012 in Berlin bekannt gegeben.

Einen Überblick aller ausgeschriebenen Wissenschaftspreise 2012 findet man unter [www.hochdruckliga.de/wissenschaftspreise.html](http://www.hochdruckliga.de/wissenschaftspreise.html).

*Quelle: Deutsche Hochdruckliga e. V., [www.hochdruckliga.de](http://www.hochdruckliga.de)*