

Diplomarbeit

Das akute Nierenversagen bei Kindern

eingereicht von

Christoph Martin Steinberger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Institut / Klinik für Kinder und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl

Graz am 07.03.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.03.2017

Christoph Martin Steinberger eh

Danksagungen

Mein erster Dank gilt Univ. Prof. Siegfried Gallistl für seine Unterstützung und unkomplizierte Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Der größte Dank gilt meiner Mutter, die mir immer zur Seite stand und mich unterstützte wo sie nur konnte.

Auch möchte ich meiner Freundin Lisa danken, die mich fast durch mein ganzes Studium begleitete und es damit zu einer der besten Zeiten in meinem Leben machte.

Zusammenfassung

Hintergrund: In den letzten Jahren hat die Inzidenz der AKI (acute kidney injury) bei Kindern zugenommen. Sie trägt dabei in erheblichen Maße zu einer Steigerung der Mortalität und längeren Aufenthalten auf Intensivstationen bei. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über den aktuellen Wissensstand dieses Krankheitsbildes zu geben.

Methoden: Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche. Zu diesem Zweck wurden aktuelle Informationen aus wissenschaftlichen Publikationen, Fachbüchern und Fachzeitschriften zusammengetragen. Als Quelle wurde hauptsächlich das Internet zur Suche benutzt. PubMed sowie Google Scholar kamen dabei zum Einsatz. Als Fachbücher wurden jene verwendet, die die Medizinische Universität, sowohl digital als auch gebunden, in ihrer Bibliothek, sowie in der Bibliothek der Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Graz zur Verfügung stellt. Um die Aktualität der Arbeit zu gewährleisten wurde darauf geachtet, dass möglichst aktuelle Artikel und Bücher verwendet wurden.

Ergebnisse: Bis heute fehlt eine einheitliche Definition der AKI. Das hat es lange Zeit nahezu unmöglich gemacht, effektiv in diesem Gebiet zu forschen und Ergebnisse zu vergleichen. In den letzten Jahren wurde einiges getan um diesem Zustand entgegen zu wirken. Drei unterschiedliche Definitionen wurden publiziert, wobei sich erst herausstellen muss, welche davon die Geeignetesten ist. Als erwiesen gilt, dass Kinder mit AKI eine deutlich höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate haben. Sie haben im Schnitt längere Aufenthalte auf der Intensivstation und benötigen wesentlich öfter eine maschinelle Unterstützung der Atmung. Die bisherigen Methoden zur Erkennung einer AKI, wie z.B. das Serumcreatinin, sind zu unsensibel und schlagen meist viel zu spät an. Bei der Früherkennung einer AKI liefern neue Biomarker und Methoden zur Risikoeinschätzung bereits vielversprechende Ergebnisse. Sie müssen ihre klinische Tauglichkeit aber erst unter Beweis stellen. Es gibt derzeit keine kausale Therapie für eine AKI. Die derzeitigen Therapiemethoden beschränken sich noch immer auf unterstützende Maßnahmen und der Behandlung der auslösenden Ursache. Lange Zeit dachte man, dass akute Funktionsstörungen der Niere teilweise wieder komplett ausheilen würden. Neueste Studien zeigen jedoch, dass Patienten die eine AKI durchmachen, ein lebenslang erhöhtes Risiko haben, an einem chronischen Nierenleiden zu erkranken.

Abstract

Background: The incidence of AKI (acute kidney injury) in children has increased in the last years. AKI contributes to an increase in mortality and length of stay in an intensive care unit. The goal of this thesis is, to give an overview over the newest results regarding this pathology.

Methods: This thesis is a review. For this reason, the latest material from scientific publications, medical books and journals have been brought together. Mostly, the internet, with its search engines like PubMed and google scholar, have been used as a resource. Available books from the library of the Medical University Graz and the pediatric department of the LKH Graz, digital and case bound, have also been used. To insure actuality of the thesis, focus has been laid to use the latest papers and books.

Results: Until today there's no uniform definition of AKI. For this reason, it has been nearly impossible to do effective research and compare its results. In the last years, much has been done to change this current state. Three different definitions have been published, although it hasn't been proven yet, which one is the best. What is proven, is the fact that children with AKI have a higher morbidity- and mortality rate. On average, they stay longer in an ICU and have a higher need of mechanic ventilation support. Current methods to detect AKI, like serum creatinine, are to insensible. Novel biomarkers and risk stratification methods delivered promising results to detect AKI early. However, they have to prove their clinical usability. Today, there's no causal therapy for AKI. Current methods are limited to supportive measures and the treatment of the underlying disease causing AKI. For a long time, it has been thought that some acute renal insufficiencies heal out completely. But recent studies showed that patients who recover from AKI, have a higher lifetime risk to develop a chronic kidney disease.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Definition	1
1.1 RIFLE	2
1.2 AKIN	4
1.3 KDIGO	5
1.4 Vergleich pRIFLE, AKIN, KDIGO	5
2 Epidemiologie	7
3 Ätiologie	8
3.1 Prä-renale Ursachen	10
3.2 Renale (intrinsische) Ursachen	11
3.2.1 Akut tubuläre Nekrose	12
3.2.1.1 Hypoxische /ischämische ATN	12
3.2.1.2 Medikamenten / Toxin induzierte ATN	12
3.2.2 Harnsäure Nephropathie/ Tumor-Lyse Syndrom	15
3.2.3 Interstitielle Nephritis	16
3.2.4 Glomerulonephritis/ Rapid Progressive Glomerulonephritis	16
3.2.5 Vaskuläre Ursachen	17
3.2.5.1 Nierenarterien und Nierenvenen Thrombose	17

3.2.5.2	Kortikale Nekrose	18
3.2.5.3	Hämolytisch urämisches Syndrom.....	18
3.3	Postrenale Ursachen.....	19
4	Symptome	20
5	Diagnostik	21
5.1	NGAL	22
5.2	KIM-1.....	22
5.3	IL-18.....	23
5.4	L-FABP.....	23
5.5	TIMP-2 und IGFBP7.....	24
5.6	Klinische Anwendbarkeit	24
6	Management / Therapie	26
6.1	Prävention	28
6.2	Flüssigkeitsmanagement.....	28
6.3	Elektrolytmanagement.....	30
6.3.1	Natrium	30
6.3.2	Kalium.....	31
6.3.3	Säure/Basen-Haushalt.....	32
6.3.4	Kalzium Phosphat Magnesium	32
6.4	Nahrungsmanagement.....	32
6.5	Medikamentöse Therapie.....	34
6.6	Nierenersatztherapie	34
6.6.1	Funktionsprinzipien der Dialyse.....	35
6.6.1.1	Diffusion.....	35
6.6.1.2	Konvektion / Ultrafiltration	36
6.6.2	Peritoneal Dialyse.....	36
6.6.3	Extrakorporale Verfahren.....	37
6.6.3.1	Vaskuläre Zugang.....	38

6.6.3.2	Antikoagulation	39
6.6.3.3	Intermittierende Dialyse	40
6.6.3.4	CRRT	41
7	Verlauf und Prognose.....	43
8	Literaturverzeichnis	45

Glossar und Abkürzungen

ADQI	Acute dialysis quality initiative
AKI	Acute kidney injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ATN	Akute tubuläre Nekrose
BUN	Blood urea nitrogen
CKK	chronic kidney disease
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
IGFBP-7	insulin-like growth factor binding Protein
IL-18	Interleukin-18
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney Injury Molekül
L-FABP	Liver-type fatty acid-binding Protein
NGAL	neutrophile gelatinase-assoziierte lipocalin
pRIFLE	Pediatric-RIFLE
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss and Endstage
RPGN	Rapid progressiv Glomerulonephritis
SCr	Serumcreatinin
SLED	sustained low efficiency dialysis
TIMP-2	Tissue inhibitor metalloproteinase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der RIFLE Kriterien modifiziert nach(1).....	2
Abbildung 2: Ergebnisse der Studie von Sutherland modifiziert nach (9).....	6
Abbildung 3 Ätiologie Verteilung nach Studien von (18-21).....	9
Abbildung 4 Kompensationsmechanismen der Niere modifiziert nach(27).....	11
Abbildung 5: RAI Score; FO%= Fluid Overload modifiziert nach(55)	26
Abbildung 6 Therapeutische Vorgehen bei einer AKI modifiziert nach (45).....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : MDRD-Formel modifiziert nach (6)	3
Tabelle 2 pRIFLE Kriterien nach (4)	3
Tabelle 3 AKIN im Vergleich mit RIFLE und pRIFLE modifiziert nach (8)	4
Tabelle 4 KDIGO Kriterien modifiziert nach(5)	5
Tabelle 5: Kreatinin beeinflussende Faktoren modifiziert nach (3)	7
Tabelle 6 Ursachen der AKI nach Entstehungsort.....	10
Tabelle 7 Nierenschädigende Medikamente gestaffelt nach der Pathophysiologie modifiziert nach (22).....	13
Tabelle 8 Risikofaktoren f. renovaskuläre. Thrombosen modifiziert nach(38)	17
Tabelle 9: Komplikation und Symptome des ANV modifiziert nach (37, 45).....	21
Tabelle 10 Vor- und Nachteile der Nierenersatzverfahren modifiziert nach (22) ..	35
Tabelle 11 Größentabelle für Venöse Katheter modifiziert nach (73).....	38

1 Definition

Das akute Nierenversagen mit seiner breiten Palette an Ätiologien, Risikofaktoren und klinischen Erscheinungsformen, welche von kleinsten Serumcreatinin (SCr) Schwankungen bis hin zum anurischen Nierenversagen reichen kann, unterlag in der Literatur zeitweise über 30 verschiedenen Definitionen (1, 2).

Ohne eine einheitliche Definition ist es in Studien nicht möglich, einheitliche Daten zu erheben und miteinander zu vergleichen. Die Lücken zwischen den Forschungsergebnissen aus Tiermodellen und der Umlegung auf den Menschen lassen sich ohne solche Studien nicht weiter schließen (2). Auch um ein standardisiertes Erkennen und Behandeln zu bewirken, muss eine einheitliche Definition geschaffen werden (3).

2004 wurde der Begriff „acute renal failure (ARF)“ durch das Synonym „acute kidney injury (AKI)“ abgelöst. Es wurde dadurch besser zum Ausdruck gebracht, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion oftmals sekundär durch eine Schädigung der Niere, welche mit funktionalen und strukturellen Veränderungen, einhergeht, resultiert (2).

Seit 2004 wurden drei allgemein anerkannte AKI- Klassifikationen publiziert. Den Anfang machte die Acute Dialysis Quality Initiative Gruppe (ADQI) mit der Risk, Injury, Failure, Loss, an End-stage renal Disease (RIFLE) - Klassifizierung für Erwachsene (1).

2007 wurden die RIFLE Kriterien als pediatric-RIFLE (pRIFLE) für Kinder adaptiert(4).

Das AKI Network (AKIN) nahm 2007 RIFLE als Basis, modifizierte sie und publizierte diese als AKIN-Guidelines(2).

Die neuesten Richtlinien verstehen sich als eine Verschmelzung von RIFLE und AKIN und wurden 2012 als Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) veröffentlicht (5).

Im nachfolgenden Teil werden die verschiedenen Richtlinien näher beschrieben und miteinander verglichen.

1.1 RIFLE

2004 traf sich die ADQI Group mit dem Ziel, ein einheitliches Definitions- und Klassifikationssystem für AKI zu entwickeln. Dabei stellten sie an sich folgende Anforderungen:

- einfache Handhabung, um die Anwendung an möglichst vielen Kliniken zu ermöglichen
- die Dynamik eines akuten Nierenschadens soll berücksichtigt werden
- möglichst sensitiv als auch spezifisch sein
- die Möglichkeit bieten, zu unterscheiden, ob es sich um einen schweren oder milden Verlauf handelt
- einen akuten Nierenschaden auf Basis einer bereits vorgeschädigten Niere (Acute on Chronic) miteinbeziehen

Als Ergebnis wurde ein Multilevel- Klassifikations- System präsentiert (1).

Beim RIFLE System werden Veränderungen des Serum Kreatinins und der Harnausscheidung vom Basiswert erfasst und in verschiedene Stadien eingeteilt. RIFLE ist hierbei ein Akronym und steht für **R**(isk of renal dysfunction), **I**(njury to the kidney), **F**(ailure to the kidney), **L**(oss of kidney function), **E**(ndstage kidney disease). Die genaue Einteilung wird in Abbildung 1 dargestellt(1).

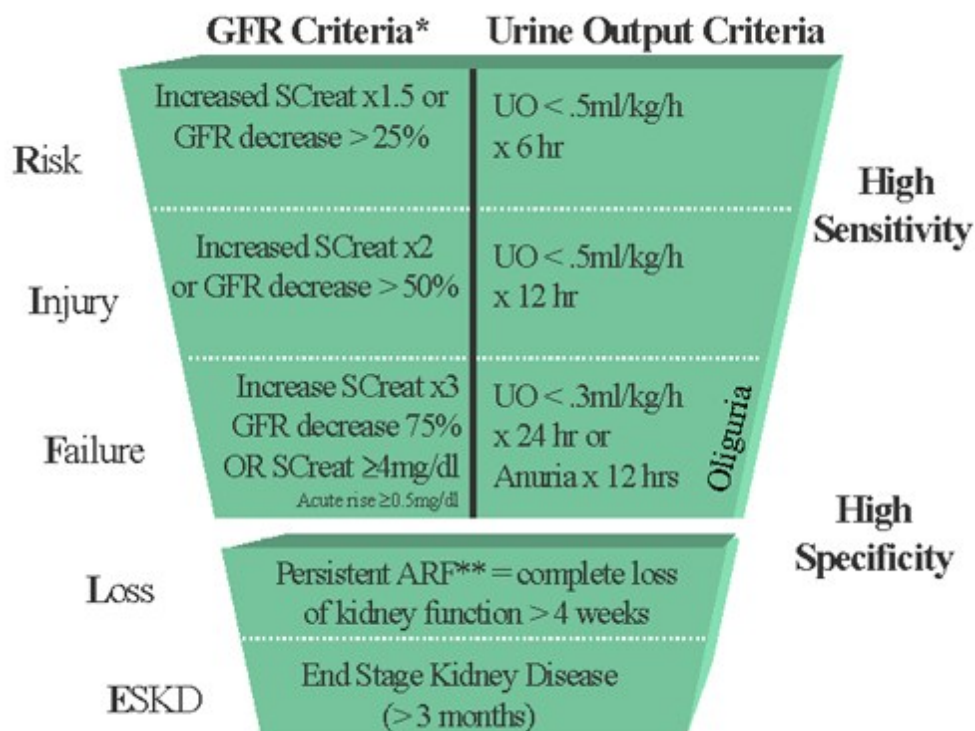


Abbildung 1: Einteilung der RIFLE Kriterien modifiziert nach(1)

Loss und Endstage sind hierbei klinische Endpunkte, wobei Loss definiert wird als Dialysepflicht für mehr als 4 Wochen und Endstage für mehr als 3 Monate. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass alle Patienten, ungeachtet des prozentuellen Anstiegs ihres SCr, bei Failure eingeteilt werden, sobald ihr SCr über 4mg/dl steigt oder die Steigerung bei über 0,5 mg/dl liegt(1).

Sind bei Auftreten einer AKI keine Vorwerte des SCr und der GFR bekannt, so muss diese anhand der vereinfachten MDRD- Formel geschätzt werden. Diese berücksichtigt sowohl Alter und Geschlecht als auch Hautfarbe der Patienten. Eine Übersicht zeigt Tabelle 1(1, 6).

Alter (Jahre)	Schwarze Männer (mg/dl [μmol/l])	Andere Männer (mg/dl [μmol/l])	Schwarze Frauen (mg/dl [μmol/l])	Andere Frauen (mg/dl [μmol/l])
20–24	1.5 (133)	1.3 (115)	1.2 (106)	1.0 (88)
25–29	1.5 (133)	1.2 (106)	1.1 (97)	1.0 (88)
30–39	1.4 (124)	1.2 (106)	1.1 (97)	0.9 (80)
40–54	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.9 (80)
55–65	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.8 (71)
>65	1.2 (106)	1.0 (88)	0.9 (80)	0.8 (71)

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate = $75 \text{ (ml/min per } 1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Serum Kreatinin [SCr]})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203} \times (0.742 \text{ wenn weiblich}) \times (1.210 \text{ wenn schwarz}) = \exp(5.228 - 1.154 \times \ln[\text{SCr}] - 0.203 \times \ln(\text{Alter}) - (0.299 \text{ wenn weiblich}) + (0.192 \text{ wenn schwarz}))$.

Tabelle 1 : MDRD-Formel modifiziert nach (6)

2004 wurden die RIFLE Kriterien von Akcan et al. für pädiatrische Patienten angepasst und modifiziert. Gemessen wird dabei die geschätzte Kreatinin Clearance (eCCL) und deren Verlauf (4). Berechnet wird diese mit der Formel nach Schwartz: $GFR = 0,41 \times \text{Körpergröße(cm)} / \text{SCr(mg/dl)}$ (7).

Des Weiteren wurde der Zeitrahmen zur Messung der Urin Ausscheidung von 6 auf 8 Stunden bei Risk beziehungsweise von 12 auf 16 Stunden verlängert. Eine Übersicht gibt Tabelle 2 (4).

	Geschätzte Kreatinin Clearance (eCCL)	Urin Ausscheidung
Risk	eCCL Abfall um 25%	< 0,5 ml/kg/h für
Injury	eCCL Abfall um 50%	< 0,5 ml/kg/h für
Failure	eCCL Abfall um 75% oder eCCL <35ml/min/1.73m ²	< 0,3 ml/kg/h für 24h oder Anurie für 12 h
Loss	persistierendes Versagen > 4 Wochen	
End	persistierendes Versagen > 3 Monate	

Tabelle 2 pRIFLE Kriterien nach (4)

1.2 AKIN

Als Reaktion auf den 2005 noch fehlenden Konsens bezüglich Definition und Diagnose der AKI publizierte das Acute Kidney Injury Network (AKIN) ihre eigene Klassifikation. Die RIFLE-Klassifikation diente dabei als Basis und wurde in einigen Punkten modifiziert:(2)

- Die Messung der eGFR wurde gestrichen und nur mehr das SCr und die Diurese werden herangezogen.
- Die Ergebnisse aus Studien, bei denen ein kleinerer Anstieg des SCr als Risikofaktor gefunden wurde, werden berücksichtigt.
- Risk wird durch Stage 1 ersetzt und beinhaltet als zusätzliches Kriterium einen Anstieg des SCr von $>0,3$ mg/dl.
- Injury wird zu Stage 2 beziehungsweise Failure zu Stage 3, wobei die Kriterien dafür gleichbleiben.
- Loss und ESRD werden als Outcomes betrachtet und gestrichen beziehungsweise zu Stage 3 gezählt.
- Die Messzeitraum beträgt 48 Stunden.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Klassifikation und vergleicht diese mit den RIFLE und pRIFLE Kriterien.

AKIN		AKIN/RIFLE		RIFLE		pRIFLE	
Stage	SCr	Diurese	Klasse	SCr od. GFR	Klasse	eCCL	Diurese
1	Anstieg um >0.3 mg/dl od. >150 - 200%	<0.5 ml/kg/h >6 h	Risk	Anstieg SCr um 150% od. Abfall GFR um $>25\%$	Risk	Abfall eCCL um 25%	<0.5 ml/kg/h >8 h
2	Anstieg um >200 - 300%	<0.5 ml/kg/h >12 h	Injury	Anstieg SCr um 200% od. Abfall GFR um $>50\%$	Injury	Abfall eCCL um 50%	<0.5 ml/kg/h >16 h
3	Anstieg um 300% od. SCr >4.0 mg/dl mit akutanstieg >0.5 mg/dl	<0.3 ml/kg/h >24 h od. Anurie >12 h	Failure	Anstieg SCr um 300% od. Abfall GFR um $>75\%$ od. SCr >4.0 mg/dl mit akutanstieg >0.5 mg/dl	Failure	Abfall eCCL um 75% od. eCCL <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h >24 h od. Anurie >12 h
			Loss	Versagen >4 Wochen	Loss	Versagen >4 Wochen	
			ESRD	Versagen >3 Monate	ESRD	Versagen >3 Monate	

Tabelle 3 AKIN im Vergleich mit RIFLE und pRIFLE modifiziert nach (8)

1.3 KDIGO

2012 wurde die International Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline veröffentlicht. Sie basiert auf der Vereinigung der RIFLE und AKIN Kriterien und versucht diese zu harmonisieren. Als Modifikation werden Patienten unter 18 Jahren, bei denen die eGFR auf $<35\text{ml/min/1,73m}^2$ abfällt, sowie Patienten, welche eine Dialyse erhalten, als Stage 3 eingeteilt. Eine Übersicht gibt Tabelle 4 (5).

Stage	SCr	Diurese
1	1.5-1.9-fache Anstieg des Basiswerts innerhalb von 7 Tagen od. $> 0.3\text{ mg/dl}$ innerhalb von 48 Stunden	$<0.5\text{ ml/kg/h}$ $>6\text{h}$
2	2.0-2.9-fache Anstieg des Basiswerts	$<0.5\text{ ml/kg/h}$ $>12\text{h}$
3	3.0-fache Anstieg des Basiswerts od. SCr von $> 4.0\text{ mg/dl}$ od. Dialyse od. Pat. < 18 Jahren, eGFR $<35\text{ ml/min/1.73m}^2$	$<0.3\text{ ml/kg/h}$ $> 24\text{h}$ od. Anurie $>12\text{h}$

Tabelle 4 KDIGO Kriterien modifiziert nach(5)

1.4 Vergleich pRIFLE, AKIN, KDIGO

Nun stellt sich die Frage, welche dieser Definitionen denn nun die am besten geeignete ist. Doch diese Frage ist, aufgrund der derzeitig sehr spärlichen Studienlage, noch schwer zu beantworten. Wenn auch bei Erwachsenen schon mehrere große Studien durchgeführt wurden, so ist bei pädiatrischen Patienten noch das Gegenteil der Fall.

Jede Definition hat aufgrund ihrer Methodik ihre Stärken und Schwächen. Zu den Stärken aller drei Definitionen zählt der in mehreren Studien signifikant dargestellte Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer AKI und der Mortalität beziehungsweise der Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation (8-11). Sutherland differenzierte dabei noch zwischen kritisch kranken Patienten auf einer Intensivstation und nicht kritisch kranken Patienten. Bei Letzteren konnte die erhöhte Mortalität nicht beobachtet werden, allerdings verlängerte sich die Aufenthaltsdauer (9).

Bei den unterschiedlichen Definitionen stellte sich pRIFLE, im Vergleich zu den AKIN Kriterien, als die sensitivere heraus. Laut Zappitelli et. al. trifft dies vor allem bei milderer Formen zu. Erhöht sich der Schweregrad der Schädigungen, gleichen sich die Inzidenzzahlen wieder an (12).

Kavaz et al. bestätigte dieses Ergebnis und führte dies auf das frühe Anschlagen des Parameters für die reduzierte eCCL zurück (8).

Die bisher größte Studie zu diesem Thema führte Sutherland et al. durch. Er verglich alle drei Definitionen miteinander und wandte sie an 14,795 Patienten an. Je nach angewandter Definition, variierten die Inzidenzen der verschiedenen Einteilungsgrade. Auch hier war pRIFLE wieder die Sensitivste und lieferte die größte AKI Inzidenz, vor allem in der Klasse 1 beziehungsweise Risk. AKIN stellte sich als die selektivste Methode heraus. Dazwischen platzierte sich die KDIGO Definition. Mit steigendem Schweregrad glichen sich die Inzidenzen immer mehr an, mit Ausnahme der AKIN Stage 3. Hier produzierte AKIN die kleinste Kohorte, was darauf zurück zu führen ist, dass nur der prozentuellen Anstieg des Kreatinin und nicht der Abfall der eGFR berücksichtigt wird (9). Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Abbildung 2.

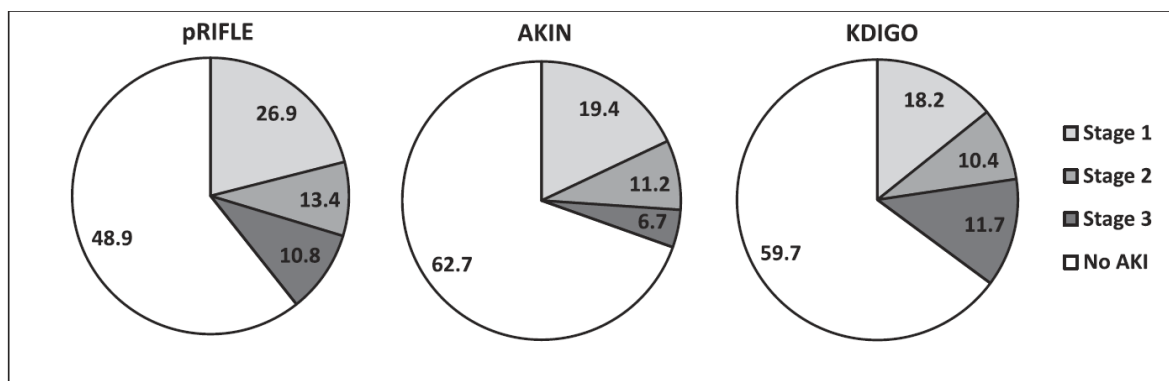


Abbildung 2: Ergebnisse der Studie von Sutherland modifiziert nach (9)

Nun scheint pRIFLE aufgrund seiner Sensitivität im Vorteil zu sein, während KDIGO vor allem aufgrund seiner dualen Anwendbarkeit auf Kinder und Erwachsene behauptet hat. Doch beide Methoden benötigen sowohl eine genaue Größenangabe des Patienten zur Errechnung der GFR als auch Basis Kreatinin Werte vor der Erkrankung. Sind diese Werte nicht vorhanden, wie es bei sehr vielen Patienten der Fall ist, so müssen diese geschätzt werden. Diese Schätzungen können, wie Zappitelli et. al. gezeigt hat, je nach angewandter Methode fälschlicherweise um bis zu 50% erhöht sein (9, 12).

Ein Bias, dem alle Definitionen unterliegen, ist das Serum Kreatinin an sich. Es gibt viele Faktoren, die Produktion, Sekretion wie auch Detektion maßgeblich beeinflussen (13). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht.

Akute Kreatinin beeinflussende Faktoren	Chronische Kreatinin Beeinflussende Faktoren
Akuter Anstieg: - Nahrungsaufnahme - z.B. fleischhaltige Mahlzeit - Erhöhte Kreatinin Freisetzung –Rhabdomyolyse - Verringerte glomeruläre Filtration – AKI - Verringerte tubuläre Sekretion – Trimethoprim, Cimetidine	Chronische „Erhöhung“: - Erhöhte Kreatinin Produktion – muskulärer Habitus – Afro-Karibische Ethnie - Verringerte glomeruläre Filtration – chronische Niereninsuffizienz
Falsch erhöhte Kreatinin Werte: - Jaffe Assay Interaktion – Hyperglykämie und Diabetische Ketoazidose – verzögerte Zentrifugation– andere: Hämolyse, hohes Gesamtprotein - Enzymatische Assay Interaktion –hohes Gesamtprotein, Lidocain	Falsch reduziertes Kreatinin: - Jaffe Assay Interaktion – Hyperbilirubinämie - Enzymatische Interaktion – Hyperbilirubinämie, Hämolyse
Akuter Abfall / gedämpfte Steigerung: - Reduzierte Kreatinin Bildung – z.B. durch Sepsis - Vergrößerung des Verteilungsvolumens – Ödeme: Zirrhose, nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz etc. – akuter Flüssigkeitsüberschuss	Chronische „Reduktion“: - Geringe Protein Aufnahme - Reduzierte Kreatinin Produktion bei geringerer Muskelmasse – hohes Alter und weibliches Geschlecht – Amputation – Unterernährung und schwere Krankheit

Tabelle 5: Kreatinin beeinflussende Faktoren modifiziert nach (3)

2 Epidemiologie

Die Konsequenz des noch immer fehlenden 100%igen Konsenses über eine einheitliche Definition, ist die epidemiologische Studienlage über AKI bei Kindern, die sich momentan noch spärlich darstellt. In den bisher durchgeführten Studien mit standardisierten Klassifikationen variierte die Inzidenz zwischen 10% und 40% bei kritisch kranken Patienten (4, 9, 11, 14, 15).

2016 wurden die Ergebnisse der AWARE (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology) Studie publiziert. Erstmals wurden hier epidemiologische Daten in einer prospektiven multinationalen Studie erfasst. Sie diente der Charakterisierung der Risikofaktoren für eine AKI und untersuchte, ob sich ein Zusammenhang zwischen einer schweren AKI und einem erhöhten Sterberisiko, wie er bei Erwachsenen festgestellt wurde, finden lässt. Die Kohorte setzte sich aus kritisch kranken Kindern und jungen Erwachsenen im Alter zwischen drei Monaten und 24 Jahren zusammen. Die Daten wurden aus 32 Intensiv Care Units aus Asien, Australien, Europa und Nordamerika zusammengetragen. Die AKI Einteilung erfolgte nach den KDIGO Richtlinien. Als Outcomes wurden die Mortalität nach 28 Tagen, die Aufenthaltsdauer auf der ICU, Dauer einer maschinellen Beatmung, Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens

definiert. Von den 4984 Patienten, die die Studienkriterien erfüllten, entwickelten 26,9% (1261) eine AKI, wobei 543 als schwer eingeteilt und mit als Stage 2 oder 3 definiert wurden. Die Patienten mit schweren AKI hatten ein erhöhtes Sterberisiko mit einer ODDs Ratio von 1,77. Auch die Sterberate war mit 11% deutlich höher als bei den nicht schweren AKI. Patienten mit AKI hatten insgesamt längere ICU Aufenthalte, eine höhere Notwendigkeit für eine maschinelle Beatmung und mussten öfter durch ein Nierenersatzverfahren unterstützt werden (16).

3 Ätiologie

Die Liste der bisher angenommen potentiellen Ursachen der AKI ist umfangreich, siehe Tabelle 6. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Ätiologie in Wahrheit ein multifaktorielles geschehen ist, resultierend aus dem Zusammenspiel verschiedenster Faktoren. Dies sind z.B. Ischämie, Reperfusionsschäden, vasomotorische Störungen, hypoxischer und oxidativer Stress sowie Zytokin mediierte Effekte (17).

Die traditionelle Einteilung der Ursachen erfolgt nach dem Entstehungsort in Relation zur Niere. Diese werden in prä-renal, renal, post-renal untergliedert. Prä-renale und renale Ursachen teilen sich dabei die gleiche Konsequenz, nämlich eine Verminderung der renalen Perfusion und somit eine inadäquate Versorgung der Niere mit Sauerstoff (17). Abhängig von der betrachteten Studie sind zum größten Teil renale Ursachen (57,5-85,4 %), wie aus Abbildung 3 ersichtlich, für eine AKI verantwortlich, gefolgt von prä-(6,8-24%) beziehungsweise post-renalen (2-25,7%) (18-21). Es ist darauf hinzuweisen, dass diese Daten aufgrund der geringen Anzahl durchgeführter Studien nur einen Trend zeigen.

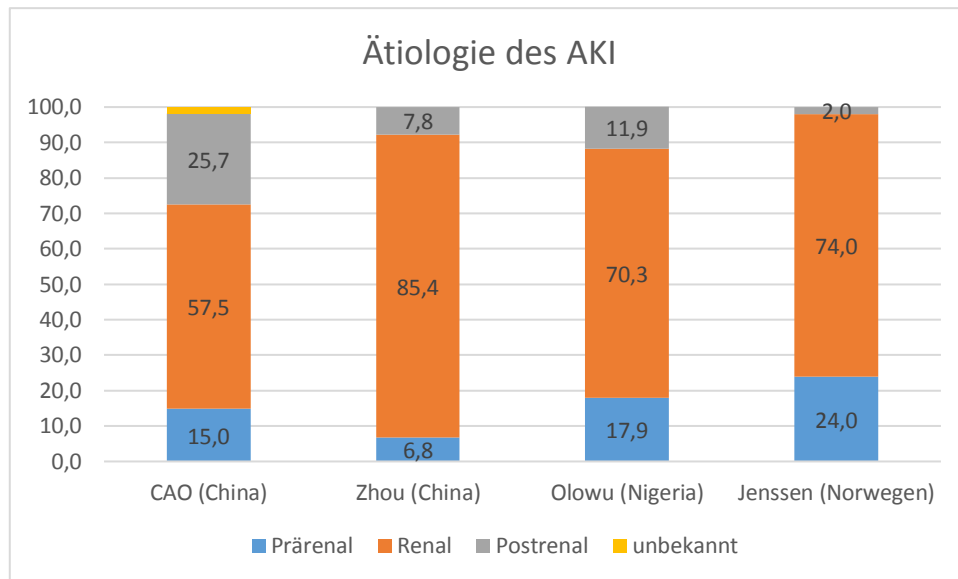


Abbildung 3 Ätiologie Verteilung nach Studien von (18-21)

Manche Ursachen sind typisch für verschiedene Altersgruppen. Bei jungen Kindern (2-12 Jahre) ist das hämolytische urämische Syndrom (HUS), bei älteren Kindern die „rapid progressiv Glomerulonephritis“ häufiger die Ursache. Bei Neugeborenen treten Kortikale Nekrosen sowie die renale Venenthrombose häufiger auf (22).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der als Ursache bei Neugeborenen gesehen wird, ist die Exposition von Medikamenten im Uterus. Auf die Niere bezogen sind dies vor allem Angiotensin konvertierende Enzym Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker und nicht-steroidale Antirheumatika. Diese Medikamente wirken sich negativ auf die Nephrogenese aus (23-26).

Prä-renal • Vermindertes intravasales Volumen
Renal • Akute tubuläre Nekrose Hypoxischer / Ischämischer Insult Iatrogen / Medikamenten Induziert Toxin induziert endogen: Hämoglobin, Myoglobin exogen: Ethylen Glykol, Methanol • Harnsäure Nephropathie und Tumor Lyse Syndrom • Interstitielle Nephritis idiopathisch/Medikamenten Induziert • Glomerulonephritis RPGN • Gefäßläsionen arterielle/venöse Thrombosen Kortikale Nekrosen HUS • Hypo / Dysplasie mit oder ohne obstruktiver Uropathie Idiopathisch nephrotoxische Medikamente in utero
Post-renal • Obstruktion in einzelner Niere • Bilaterale ureterale Obstruktion • Urethrale Obstruktion

Tabelle 6 Ursachen der AKI nach Entstehungsort

3.1 Prä-renale Ursachen

Beim prä-renalen Nierenversagen wird die Nierenfunktion aufgrund unzureichender Perfusion eingeschränkt. Die renale Hypoperfusion kann dabei durch erniedrigtes intravasales Volumen zustande kommen. Ursachen dafür sind Blutungen, schwere Dehydratation (Erbrechen, Diarrhoe, Diurese, Diabetes insipidus) und der Flüssigkeitsverlust in andere Kompartimente (Sepsis, Verbrennungen, Hypoalbuminämie). Ist das intravasale Volumen normal, während dabei aber kein ausreichender Transport stattfindet, spricht man vom reduzierten effektiven Volumen. Dies ist bei kardialer Dysfunktion, einer Nierenarterienstenose, sowie diffus erhöhter Vasodilatation (Sepsis, anaphylaktischer Schock) der Fall. Die Niere an sich ist dabei intrinsisch gesehen normal. Ist die Minderperfusion nur von vorübergehender Dauer und die normale Perfusion wird wiederhergestellt, nimmt die Niere ihre normale Funktion wieder auf. Eine länger andauernde Minderperfusion resultiert jedoch in einem intrinsischen Schaden, der akuten tubulären Nekrose (ATN). Um dem entgegen zu wirken, nutzt die Niere noch einige Kompensationsmechanismen, welche eine

adäquate Nierenperfusion gewährleisten.

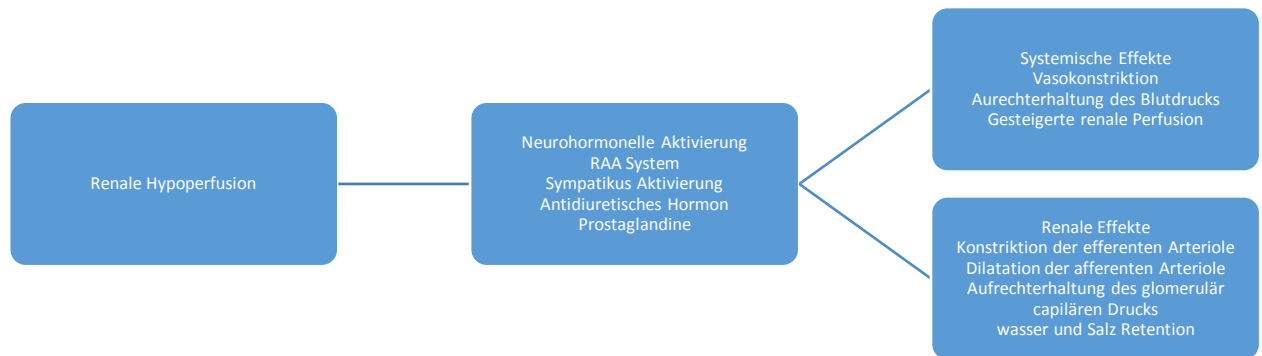


Abbildung 4 Kompensationsmechanismen der Niere modifiziert nach(27)

Durch die Hypoperfusion wird das adrenerge System aktiviert. Es bewirkt durch systemische Vasokonstriktion einen Anstieg des Blutdrucks. Gleichzeitig wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) angeregt. Angiotensin 2 stimuliert dabei die Freisetzung von Aldosteron in der Nebenniere und die Sekretion des antidiuretischen Hormons in der Hypophyse. Beide Botenstoffe verursachen eine Wasser- und Salzretention mit dem Ziel, das intravasale Volumen, und somit den Blutdruck, zu erhöhen. Angiotensin 2 führt aber auch zu einer Konstriktion der efferenten Arteriolen (distal des Glomerulum). Im Gegensatz dazu wirken die in der Niere gebildeten Prostaglandine sowie Stickoxide vasodilatierend auf die afferenten Arteriolen. Gemeinsam erhöhen sie damit den Filtrationsdruck im Glomerulum (27).

Nicht steroidale Antirheumatika wie Aspirin etc. unterbinden diese Kompensationsmechanismen. Sie verhindern als Cyclooxygenase-Hemmer die Synthese von Prostaglandinen. Dasselbe gilt für Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer. Werden solche Medikamente bei renaler Hypoperfusion verabreicht, kann der nötige Druckgradient nicht mehr aufrecht erhalten werden und daraus wiederum eine AKI resultieren (22).

3.2 Renale (intrinsische) Ursachen

Die intrinsischen Ursachen der AKI werden je nach geschädigter Region des Nephrons in vaskuläre, tubuläre interstitielle und glomeruläre Ursachen unterteilt. Den Großteil der intrinsischen Nierenschäden macht dabei die akut tubuläre Nekrose (ATN) aus (27).

3.2.1 Akut tubuläre Nekrose

Eine ATN kann durch mehrere Mechanismen entstehen. Dazu zählen die Hypoxie beziehungsweise Ischämie, Entzündungen, Schädigung durch Toxine und Medikamente sowie vaskuläre Insulte.

3.2.1.1 Hypoxische /ischämische ATN

Eine Hypoxie beziehungsweise Ischämie ist die häufigste Ursache einer ATN. Die Hypoperfusion verursacht dabei eine Schädigung der tubulären Zellen, vor allem im geraden Teil des proximalen Tubulus sowie dem dicken absteigenden Teil der Henle Schleife. Verstärkt wird dieser Effekt durch die bei der Schädigung freigesetzten Vasokonstriktoren Endothelin und Dilatoren Stickstoffmonoxid. Es überwiegt dabei der Anteil der Konstriktoren, wodurch die Hypoperfusion weiter verschlimmert wird. Weiterer Schaden entsteht bei der darauffolgenden intrarenalen Entzündungsreaktion, bei der Interleukin 6 und 8 sowie TNF-alpha freigesetzt werden. Bei länger andauernder Ischämie kommt es zu einem intrazellulären ATP Mangel, welcher eine Reihe weiterer zellschädigender und Nekrose fördernder Kaskaden in Gang setzt. Als Resultat verlieren die Zellen ihre Bürstenfortsätze und ihre Polarität. Die untergegangenen Zellen werden teilweise in das tubuläre Lumen eingeschwemmt und verstopfen dieses weiter. Sie bilden Zylinder, welche dann in der Histologie sowie im Urin gefunden werden können (28).

In der Heilungsphase durchlaufen die Zellen sogenannte Dedifferenzierungsphasen. Die Zellen bauen dabei eine epitheliale Barriere auf, sind aber noch nicht hundertprozentig funktionstüchtig, sodass auf eine oligurische Phase eine polyurische Phase folgt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die tubulären Zellen ihre Polarität sowie ihren Bürstensaum noch nicht fertig ausgebildet haben und somit Salz und Wasser noch nicht rückresorbieren können (22, 28).

3.2.1.2 Medikamenten / Toxin induzierte ATN

Eine Vielzahl von Medikamenten werden mit der Schädigung der Nieren und im weiteren Verlauf der tubulären Zellen in Zusammenhang gebracht. Antibiotika, allen voran die Aminoglycoside, intravenöse Kontrastmittel, Chemotherapeutika

wie auch Ifosfamide und Cisplatin, Aciclovir und Acetaminophen sind dabei die häufigsten ATN auslösenden Vertreter. Auch NSARs tragen durch ihren perfusionserniedrigenden Effekt indirekt dazu bei (22). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick, gestaffelt nach der jeweiligen Pathophysiologie.

Prärenales Versagen
•NSAR's, ACE inhibitoren, cyclosporin A, norepinephrin, AT2- Rezeptor Antagonisten, Diuretika, Interleukine, Kokain
ATN
•Antibiotika: Aminoglycoside, Cephalosporine, Amphotericin B, Rifampicin, Vancomycin, Foscarnet, Pentamidine •NSARs, glaphenin, Kontrast Mittel,acetaminophen, CyA, isplatinum, i.v. Immunoglobulin, Dextran, Maltose, Sucrose,Mannitol, Schwermetalle
Akute interstitielle Nephritis
•Antibiotics: Ciprofloxacin, Methicillin, Penicillin G, Ampicillin, Cephalosporins, Oxacillin, Rifampicin •NSAIDs, Glaphenin, Acetylsalicylsäure, Fenoprofen, Naproxen, Phenylbutazone, Piroxicam, Tolmetin, Zomepirac, Kontrastmittel, Sulfonamide, Thiazides, Phenytoin, Furosemid, Allopurinol, Cimetidine, Omeprazole, Phenindione

Tabelle 7 Nierenschädigende Medikamente gestaffelt nach der Pathophysiologie modifiziert nach (22)

Aminoglycoside: Aminoglycoside, allen voran Gentamycin und Tobramicin, sind in der Pädiatrie immer noch weit verbreitet. Ihr nephrotoxischer Effekt betrifft vor allem die proximalen Tubulus-Zellen. Die Aminoglycoside werden über einen Multi-Liganden- Rezeptor endozytiert, akkumulieren dabei in der Zelle und führen anschließend über mehrere Wege zur Apoptose (29). Eine rezente epidemiologische Studie zeigt eine AKI Inzidenz von 20% beziehungsweise 30% bei Aminoglycosid exponierten Kindern, abhängig von den angewandten Definitionskriterien (30). Neue Wege zur Vermeidung nephrotoxischer Nebeneffekte sind unter anderem die Intervall-Dosierung im Gegensatz zur Einzeldosis-Verabreichung (29).

Kontrastmittel: Die Inzidenz von Kontrastmittel-ausgelösten Nephropathien bei Kindern ist derzeit nicht bekannt. Obwohl man bei den momentan verwendeten Nicht-Ionisierten Kontrastmitteln, aufgrund ihrer geringeren toxischen Eigenschaften, einen Rückgang erwarten würde, wird diese Vermutung von den steigenden Untersuchungszahlen wieder aufgehoben. Die Schädigung wird einerseits durch eine vasokonstriktorisch-bedingte Ischämie verursacht, andererseits sind Kontrastmittel direkt nephrotoxisch. Typischerweise kann man

einen Kreatinin Anstieg 3-5 Tage nach Verabreichung beobachten. Vor allem bei Patienten mit vorbestehender schlechter Nierenfunktion ist dies zu beobachten. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes Mellitus, Herzinsuffizienz, höhere Dosen des Kontrastmittels und nephrotoxische Begleitmedikationen. Zur Verringerung toxischer Nebeneffekte wird eine großzügige intravenöse Hydratation vor der Kontrastmittelgabe empfohlen (31).

Exogene Toxine: Ethylenglycol und Methanol sind weit verbreitete Inhaltsstoffe in Frostschutzmitteln und Haushaltsreinigern. Aufgrund seines süßlichen Geruchs und Geschmacks wird Ethylenglycol von Kleinkindern akzidentiell getrunken. Bei älteren Jugendlichen steht der Inhaltsstoff mit suizidalen Absichten in Verbindung. Ethylenglycol und Methanol sind an sich nicht nephrotoxisch. Erst die durch die Alkoholdehydrogenase entstehenden Metaboliten entfalten eine toxische Wirkung. Aus Ethylenglycol entstehen dabei zuerst organische Säuren und in weiterer Folge Kalziumoxalat-Kristalle, die in weiterer Folge über den Urin ausgeschieden werden. Methanol wird zu Ameisensäure und Formaldehyde abgebaut. Die frühere Therapie bestand aus einer i.V. Therapie mit Ethanol, da dieser eine höhere Affinität zur Alkoholdehydrogenase hat und somit den Abbau von Ethylenglycol und Methanol kompetitiv hemmt. Seit der Einführung von Fomepizol wird diese Therapie aufgrund der ZNS Nebenwirkungen von Ethanol nicht mehr angewandt. Fomepizol ist ein Alkoholdehydrogenase-Inhibitor und verhindert somit den Abbau in die nephrotoxischen Metaboliten und wurde auch bei Kindern erfolgreich angewandt (22, 27).

Endogene Toxine: Ungeachtet ihrer Ursache können eine Hämolyse beziehungsweise eine Rhabdomyolyse eine AKI verursachen. Der zugrundeliegende Mechanismus ist dabei sehr komplex. Die bei der Zellersetzung freierwerdenden Komponenten, wie Myoglobin und Hämoglobin, sind dabei direkt nephrotoxisch und verstopfen gleichzeitig die Tubuli. Die Kombination aus der bei Rhabdomyolyse auftretenden relativen Hypovolämie und einer metabolischen Azidose tragen ebenfalls dazu bei. Besonders Kinder, die bereits dehydriert sind und/oder einen anderen Organschaden erlitten haben, haben ein hohes Risiko eine AKI davonzutragen. Eine rasche Flüssigkeitstherapie zur Herstellung und Aufrechterhaltung der renalen Perfusion sowie eine anschließende diuretische Medikation sind die Therapie der Wahl (22, 32, 33).

3.2.2 Harnsäure Nephropathie/ Tumor-Lyse Syndrom

Das Tumor – Lyse Syndrom ist ein onkologischer Notfall, ausgelöst durch die Ausschüttung intrazellulären Materials lysierter maligner Zellen. Dieser Zerfall kann entweder im Rahmen einer Chemotherapie oder, seltener, spontan passieren. Die bei der Lyse freiwerdenden Stoffe wie Kalium, Phosphat und Nukleinsäuren werden dabei in den extrazellulären Raum geschwemmt. Die vorhandenen Mechanismen zur Homöostase dieser Produkte können die akut anfallende Menge jedoch nicht mehr adäquat kompensieren. Davon betroffen sind grundsätzlich alle Krebsarten. Kinder mit akut lymphatischer Leukämie oder B-Zell Lymphomen tragen hierbei das größte Risiko.

Die frei gewordenen Nukleinsäuren werden im Körper über mehrere Schritte zu Xanthin und schlussendlich zu Harnsäure abgebaut. Die Harnsäure akkumuliert daraufhin in den Tubuli und Kapillaren der Niere, obstruiert diese und trägt damit, neben anderen Faktoren, maßgeblich zu Verschlechterung der Nierenfunktion bei. Durch die verringerte Nierenfunktion wird das bei der Lyse frei gewordene Kalium nicht mehr genügend sezerniert. Die Folgen einer unbehandelten Hyperkaliämie sind Muskelschwäche und lebensbedrohliche Arrhythmien.

Ähnlich dem Kalium wird auch Phosphat nicht mehr ausreichend sezerniert. Die Hyperphosphatämie hat, da Phosphat freies Kalzium bindet, eine Hypokalziämie zur Folge. Hypokalziämie verursacht in schweren Fällen Krampfanfälle, Tetanien und Arrhythmien. Bei der Prävention des Tumor-Lyse-Syndroms ist auf eine individuelle Risikoabschätzung zu achten. Hier werden die zugrundeliegende Entität des Malignoms sowie vorbestehende Nierenfunktionsstörungen berücksichtigt. Wichtig ist, bei allen Patienten auf eine großzügige orale oder intravenöse Hydratation im Vorfeld einer Chemotherapie zu achten. Zur Aufrechterhaltung der GFR und der Harnausscheidung werden bis zu 3 Liter pro m² Körperoberfläche empfohlen. Bei Patienten mit moderatem und hohem Risiko wird zusätzlich die Gabe von Xanthin-Oxydase-Inhibitoren, wie z.B. Allopurinol, empfohlen. Die Harnsäure-Oxydase Rasburicase, welche die Umwandlung von Harnsäure in die 5-mal löslichere Substanz Allantoin katalysiert, wird ebenfalls bei Hochrisikopatienten eingesetzt. Trotz aller Präventionsmaßnahmen kann sich bei manchen Patienten eine so schwere AKI entwickeln, dass eine Balancierung der Elektrolytstörungen mittels Hämodialyse notwendig wird (22, 34, 35).

3.2.3 Interstitielle Nephritis

Bei der interstitiellen Nephritis kann eine AKI als immuno-allergische Reaktion auf Medikamente im Rahmen einer Infektion oder idiopathisch auftreten. Es wird zwischen einer akuten und einer chronischen Form unterschieden. Akute Nephritiden treten vor allem bei Medikamenten wie NSARs, Penicillin Derivaten und andere Antibiotika auf. Die chronische Form hat andere, wie z.B. genetische, metabolische und umweltbedingte, Ursachen. Charakterisiert ist die Nephritis durch ein entzündliches Infiltrat im Interstitium der Niere. Dieses Infiltrat setzt sich charakteristischerweise aus Lymphozyten und Monozyten zusammen und ist dabei von einer ödematösen Schwellung umgeben. Begleitsymptome wie Ausschläge, Fieber, Arthralgien und Uveitiden können, müssen aber nicht, vorhanden sein. Die Heilungsraten sind durchwegs sehr gut. Die Therapie beschränkt sich auf die Ausschaltung der auslösenden Noxe und die Überwachung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Die Therapie mit Kortison hat bis jetzt noch keinen erwiesenen Vorteil gegenüber der Spontanheilung gezeigt (22, 36).

3.2.4 Glomerulonephritis/ Rapid Progressive Glomerulonephritis

Unter den Glomerulonephritiden versteht man eine Vielzahl von glomerulären Erkrankungen. Sie sind charakterisiert durch eine glomeruläre Zellproliferation und eine Entzündungsreaktion. Glomerulonephritiden können unterschiedlich klassifiziert werden. Unter anderem unterteilt man sie in primäre und sekundäre Formen. Primären Formen geht keine Erkrankung voraus, sie betreffen primär die Glomeruli und sind meist autoimmun vermittelt. Bei sekundären Formen basiert die Nierenbeteiligung auf einer systemischen Erkrankung wie z.B Kollagenosen, Vaskulitiden, Endokarditis lenta und andere (37).

Grundsätzlich kann jede Form einer Glomerulonephritis in eine RPGN (rapid progressiv Glomerulonephritis) und damit in ein akutes Nierenversagen übergehen. Die RPGN ist charakterisiert durch einen rasch progredienten Funktionsverlust der Niere. Ohne Therapie können bis zu 50% der GFR in drei Monaten verloren gehen. Klinisch zeigen sich Symptome wie Hypertonie, Ödeme, massive Hämaturie, Proteinurie, Anämie und ein Anstieg der Nierenretentionswerte. Histologisch findet man charakteristischerweise Halbmond-förmige Anordnungen/ Strukturen. Zu den Ursachen der RPGN gibt es

derzeit noch keine befriedigende Studienlage. Die Ergebnisse variieren hier von Land zu Land. Die Immunkomplex-Nephropathie scheint jedoch derzeit die führende Ursache zu sein (22).

3.2.5 Vaskuläre Ursachen

3.2.5.1 Nierenarterien und Nierenvenen Thrombose

Die Thrombosierung eines Nierengefäßes ist äußerst selten, kann aber fatale Folgen nach sich ziehen. Zumeist sind Neonaten diejenigen, welche die, aufgrund ihres leicht aus der Balance zu bringenden Gerinnungssystems, das größte Risiko haben, eine Thrombose zu erleiden. Das venöse System ist dabei wesentlich häufiger betroffen als das arterielle. Für venöse wie auch arterielle Thrombosen gibt es sowohl kindliche als auch maternale Risikofaktoren. Tabelle 6 gibt eine Übersicht (22, 38).

Neonatale / Fetale Risikofaktoren	Maternale Risikofaktoren
• Katheter • Angeborene Herzfehler • Respiratorische Insuffizienz • Sepsis • Dehydration • Asphyxie bei der Geburt • Polyzythämie • Erblich bedingte Thrombophilie • Frühgeborene	• Unfruchtbarkeit (aufgrund einer Gerinnungsstörung) • Oligohydramnion • Frühere Thrombosen • Chorioamnionitis • Präeklampsie • Diabetes • Antiphospholipidsyndrom • Intrauteriner Zwillingstod

Tabelle 8 Risikofaktoren f. renovaskuläre. Thrombosen modifiziert nach(38)

Klinisch präsentieren sich venöse Thrombosen meist mit den Hauptsymptomen eines abdominalen Tumors, makroskopischer Hämaturie und Thrombozytopenie. Sollten beide Nierenarterien verschlossen sein, kommt es zu einer konstanten Hypertonie. Die Symptome korrelieren dabei mit dem Ausmaß der Thrombose und können von milden Symptomen bis hin zum akuten Nierenversagen reichen. Goldstandard in der Gefäßdiagnostik ist die Angiographie mit Kontrastmittel. Da man aber beides Neonaten aufgrund der Strahlen- und Medikamentenbelastung nicht zumuten will, ist derzeit die Sonographie beziehungsweise die Dopplersonographie das Mittel der Wahl. Sonographisch zeigen sich vergrößerte echoreiche Nieren mit teilweisem Verlust der kortikomedullären Differenzierung.

Den Verlust der Perfusion kann man mit dem Doppler darstellen. Neben der Balancierung etwaiger Störungen durch die renale Insuffizienz steht die Verhinderung einer Größenzunahme des Thrombus im Vordergrund. Zur Anwendung kommen hierbei unfractionierte sowie niedermolekulare Heparine. Die aktive Lysierung eines Thrombus ist nur bei beidseitiger Okklusion indiziert (38, 39).

3.2.5.2 Kortikale Nekrose

Die renale kortikale Nekrose betrifft hauptsächlich sehr junge Kinder beziehungsweise Neonaten. Ursache für die Nekrose sind ischämische/hypoxische Zustände der Niere, verursacht durch perinatale Anoxie, eine Placentalösung oder das Zwillingstransfusionssyndrom. Daraus resultierend wird die Gerinnungskaskade aktiviert. Zu den typischen Anzeichen zählen die mikroskopische Hämaturie, Hypertonie und Oligurie. Laborchemisch finden sich meist erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Werte. In der Anfangsphase ist die Niere im Ultraschall noch unauffällig. Erst im späteren Verlauf sieht man eventuell eine Atrophie und Größenabnahme. Die Bildgebung mittels Radionukleotiden zeigt im Vergleich zur ATN überhaupt keine Perfusion, wo bei der ATN ein verspäteter Uptake beobachtet werden kann. Im Vergleich zur ATN haben Patienten mit kortikaler Nekrose einen wesentlich schlechteren Verlauf zu erwarten. Die Nierenfunktion erholt sich bestenfalls nur teilweise, was meist eine Therapie mittels Dialyse erforderlich macht. Auch bei teilweiser Rückkehr der Nierenfunktion ist damit zu rechnen, dass die Patienten im höheren Alter einer chronischen Niereninsuffizienz ausgesetzt sind (40).

3.2.5.3 Hämolytisch urämisches Syndrom

Das HUS (hämolytisch urämische Syndrom) ist bei Kindern eine der häufigsten Ursachen für eine AKI. Kennzeichnend dafür sind eine hämolytische Anämie, eine Thrombozytopenie sowie ein akutes Nierenversagen. Man unterscheidet dabei das typische HUS, welches mit Durchfall einhergeht, vom atypischen, bei dem zuvor kein Durchfall auftritt. Dem typischen HUS geht meist ein gastrointestinaler Infekt mit hämorrhagischer Colitis voraus. Die auslösenden Keime sind typischerweise Vero/Shiga-Toxin bildende *Escherichia coli* Stämme sowie *Shigella dysenteriae*. Bei einer akuten Infektion bilden diese Stämme ein Verotoxin, welches das Darmepithel schädigt. Die Folge sind krampfartige Schmerzen und blutige

Durchfälle. Sobald das Toxin in die Blutbahn eindringt, schädigt es mehrere Organsysteme. Besonders empfindlich reagieren darauf die glomerulären Epithelien. Ihre Schädigung aktiviert die Gerinnungskaskade. Die dabei gebildeten Gerinnsel verstopfen die Kapillaren der Niere, was akutes Nierenversagen und die Thrombozytopenie zur Folge hat. In 25% der Fälle resultiert daraus eine chronische Niereninsuffizienz. Auch das zentrale Nervensystem kann betroffen sein. Die Symptome können von Lethargie, stuporösen beziehungsweise komatösen Zuständen bis hin zu Krampf- und Schlaganfällen reichen. Zusätzlich synthetisieren die in die Blutbahn eingeschwemmten Keime ein Hämolysin, wodurch es zu Hämolyse kommt (22, 41).

Dem atypischen HUS geht klassischerweise kein Durchfall voraus. In den meisten Fällen ist es eine Reaktion auf einen Infekt, dessen Folge eine Dysregulation des Komplement-Systems ist. Ein Beispiel hierfür wäre die Infektion mit *Streptococcus pneumoniae*.

Bei den restlichen 50% der Fälle sind genetische Variationen bei den Komplement-System regulierenden Proteinen verantwortlich. Das atypische HUS ist mit 10% aller HUS-Fälle ein äußerst seltenes Krankheitsbild (42, 43).

3.3 Postrenale Ursachen

Die Obstruktion des Harntraktes kann, sofern beide Ureter beziehungsweise die Urethra betroffen ist oder nur eine Einzelniere vorhanden ist, zum akuten Nierenversagen führen. Bei Kindern tritt dies jedoch relativ selten auf. Am häufigsten betroffen sind Neugeborene. Grundsätzlich kann man die Ursachen der Obstruktion in drei Gruppen unterteilen. An erster Stelle stehen die kongenitalen strukturellen Anomalien der Harnleiter, wie Urethralklappen/ Strikturen, eine hochgradige Ureterabgangsstenose und die hochgradige Uretermündungsstenose. Zur zweiten Gruppe gehören die erworbenen Störungen. Hierzu zählen verstopfende Blutgerinnsel, z.B. nach einem Trauma, abgehende Harnsteine und in sehr seltenen Fällen Tumore, welche auf die Harnleiter drücken. Die dritte Gruppe wird als funktionelle Harnabflussstörungen bezeichnet. Zu ihnen zählen die neurogenen Blasenentleerungsstörungen und durch Medikamente induzierte Blasenlähmungen. Es ist wichtig, auch nach postrenalen Ursachen zu suchen, da sie alle eine gemeinsame Therapie, nämlich die sofortige Beseitigung des Abflusshindernisses, zur Konsequenz haben (44, 45).

4 Symptome

Die Symptome einer AKI sind relativ unspezifisch. Zumeist richten sich die Symptome nach der AKI auslösenden Grunderkrankung. Selbst das Leitsymptom Oligurie kann in manchen Fällen fehlen. Eine genaue Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung sind nötig, um eine AKI prädisponierende Erkrankung zu erkennen und gegebenenfalls die Nierenfunktion genau zu überwachen. So können sich z.B. schwere Leberschäden, welche in ein hepatorenales Syndrom übergehen können, in Aszites, Ikterus und stark ausgeprägten Kollateralkreisläufen äußern. Ausschlag und Gelenksbeschwerden könnten auf eine systemische Vaskulitis hindeuten. Die Anamnese und körperliche Untersuchung haben auch therapeutische Konsequenzen. Patienten mit Glomerulonephritis, welche sich in einem totalen Volumenüberschuss und Hypertonie äußert, benötigen eine Therapie mit Diuretika und Antihypertensiva. Patienten mit septischen Zustandsbild, also Ödemen, extrazellulärem Volumenüberschuss, dafür aber schlechter Organ/Nieren Perfusion, benötigen im Gegensatz dazu eine Therapie mit z.B. Ultrafiltration (27, 37).

Die AKI präsentiert sich in drei Phasen. In der Initialphase sind keine Symptome vorhanden, wenn doch, nur jene der AKI auslösenden Erkrankung. Die nächste Phase ist die klinisch manifeste Phase. Dabei wird nochmals in einen oligurischen/anurischen und nicht oligurischen Verlauf untergliedert, wobei letzterer eine bessere Prognose hat. Diese Phase ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der GFR und damit einhergehend eine Erhöhung der Retentionsparameter. Wird das akute Nierenversagen spät erkannt, drohen lebensbedrohliche Komplikationen. Tabelle 7 gibt einen Überblick (37, 45).

Komplikation	Symptom
Überwässerung	Ödeme in Beinen und Lunge
Linksherzinsuffizienz	Hypotonie, Dyspnoe
Lungenödem	Respiratorische Insuffizienz, brodelnde Atemgeräusche
Hirnödem	Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen
Hyperkaliämie	Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche, Parästhesien
Metabolische Azidose	Hyperventilation, Kussmaulsche Atmung
Urämie	Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle

Tabelle 9: Komplikation und Symptome des ANV modifiziert nach (37, 45)

Die dritte Phase wird diuretische beziehungsweise polyurische Phase genannt. Häufig tritt sie 1-2 Wochen nach der manifesten Phase auf. Kennzeichnend für die dritte Phase ist der enorme Verlust von Wasser und Elektrolyten. Eine engmaschige Überwachung der Bilanzierung und die gegebenenfalls nötige Substituierung von Flüssigkeit und Elektrolyten ist in dieser Phase unabdingbar (37, 45).

5 Diagnostik

Wenn es um die Diagnostik einer AKI geht, wurde traditionell das SCr und/ oder die Harnausscheidung zur Messung der GFR herangezogen. Das SCr an sich ist jedoch ein schlechter Marker für eine AKI. Die Messung der GFR basiert auf der Annahme, dass das Kreatinin als Abbauprodukt des Muskels im gesunden Glomerulum frei filtriert wird. Kommt es zu einer Schädigung, reduziert sich damit auch die GFR und das SCr steigt. Wie schon in Kapitel 1 kurz angesprochen, variieren die Normwerte für SCr von Individuum zu Individuum. Alter, Geschlecht, Muskelmasse, Ethnie, und Diäten sind nur eine Auswahl der Einflüsse auf die SCr-Spiegel. Tabelle 3 gibt hier einen Überblick(46).

Des Weiteren reagiert das SCr erst spät und wenig sensitiv auf etwaige Schädigungen der Niere. Erst bei einem 25-50%igen Funktionsverlust der Niere zeigen sich signifikante Steigerungen der SCr-Spiegel (47).

Gepaart mit der noch immer nicht einheitlichen Definition ergibt sich daraus eine große diagnostische Lücke. Um diese Lücke ein Stück weit zu schließen, wird

derzeit intensiv an neuen Biomarkern geforscht, welche ein wesentlich früheres und sensibleres Erkennen einer AKI ermöglichen sollen. Eine Reihe von Markern liefern vielversprechende Ergebnisse. Dazu gehören das neutrophilie gelatinase-assoziierte lipocalin (NGAL), das Kidney Injury Molekül (KIM-1), Interleukin 18 (IL-18), das Liver-type fatty acid-binding Protein (L-FABP), das insulin-like growth factor binding Protein (IGFBP-7) und die Tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP-2). Wesentliche Gemeinsamkeit der zuvor genannten Marker ist, dass sie im Falle einer Nierenschädigung verstärkt exprimiert werden. Sie können daher als strukturelle Schadensmarker angesehen werden, im Gegensatz zum SCr, welches eher die Funktion abbildet (46). Ein weiterer funktioneller Marker neben dem SCr ist das Cystatin-C. Dessen Vorteil besteht darin, dass es von Muskelmasse und Körpergröße unabhängig ist (48).

5.1 NGAL

NGAL ist ein im Körper häufig exprimiertes 25-kD schweres Protein aus der Familie der Lipocaline. Nach ischämischer oder toxischer Nierenschädigung wird die Transkription des Proteins um ein Vielfaches intrarenal gesteigert. Bereits drei Stunden nach einer Schädigung lässt sich NGAL im Urin nachweisen.

Hauptproduktionsstätte ist dabei der distale Tubulus sowie das Sammelrohr.

Erhöhte Plasma-NGAL-Spiegel sind das Resultat erhöhter hepatischer Produktion als Reaktion auf eine AKI. Außerdem wird NGAL von dem proximalen Tubulus teilweise rückresorbiert. Aufgrund der steigenden Spiegel-Tage nach einer AKI wird angenommen, dass NGAL auch bei der Wiederherstellung und Heilung der Nieren eine Rolle spielen dürfte (49).

5.2 KIM-1

Das KIM-1 Molekül ist ein Protein, welches in der Zellmembran lokalisiert ist. Es ist 38,7 kD schwer und besitzt sowohl Mucin- als auch Immunglobulin-Anteile. In einer normalen Niere wird es nur geringfügig exprimiert. Nach ischämisch-reperfusion bedingter Schädigung wird es allerdings vermehrt exprimiert und kann 48 Stunden danach im Urin detektiert werden. KIM-1 scheint, wie NGAL, auch eine Rolle in der Reparatur und Heilung nach einer AKI zu spielen. Invitro durchgeführte Experimente zeigten, dass KIM-1 ein Promoter für die Phagozytose apoptotischer und nekrotischer Zellen zu sein scheint. Damit vereinbar scheint auch der späte Anstieg der KIM1-Urin-Spiegel zu sein. Es kann somit nicht genau

zwischen einer AKI, die sich zu einer schweren hin entwickelt, oder einer AKI, die sich bereits in der Heilungsphase befindet, unterschieden werden. Deshalb wird dazu geraten, KIM-1 kombiniert mit anderen Marker zu verwenden (49).

5.3 IL-18

IL-18 ist ein proinflammatorisches Cytokin. Sein Gewicht beträgt 22-kD und steigt bei ischämisch-reperfusionen bedingten Schäden, Schädigung durch Glycerol sowie Cisplatin. Durch seinen proinflammatorischen Effekt trägt es bei einer AKI zur Exacerberation der Schädigung der Niere bei. Es induziert diesen Schaden über den NF-kappaB Weg, welcher wiederum andere Entzündungsmediatoren, wie TNF-alpha und iNOS, hochreguliert und so eine Infiltrierung mit Phagozyten und Makrophagen verursacht. Bereits sechs Stunden nach der Schädigung wird IL-18 im Urin messbar. Durch seinen entzündungsfördernden Effekt könnte IL-18 nicht nur in der Erkennung einer AKI sondern auch bei dessen Verhinderung eine Rolle spielen. Diskutiert wird hierbei unter anderem eine Therapie mittels IL-18 bindenden Protein (49).

5.4 L-FABP

Das L-FABP ist bereits länger bekannt. Namensgebend war seine Funktion, nämlich die Bindung langkettiger Fettsäuren zu deren Metabolisierung. Gleichzeitig hat es jedoch auch renoprotektive Eigenschaften. Gebildet in den proximalen Tubuli der Nierenrinde fungiert es als Antioxidans. Es wird angenommen, dass das L-FABP intrazelluläre Lipid-Peroxide bindet und in das tubuläre Lumen schifft, wodurch diese in der Zelle keinen Schaden mehr anrichten können. In Studien zeigte sich, dass L-FABP als AKI- und Ischämie-Marker geeignet ist. Bei Patienten, die nach einer Herzoperation eine AKI erlitten, stieg der Marker unmittelbar nach der Operation an. Untersuchungen an Nierentransplantierten zeigten, dass die L-FABP-Spiegel streng mit der Ischämie-Zeit der transplantierten Niere korrelierten. Nicht nur in der Detektion, sondern auch in der Prävention könnte L-FABP von Nutzen sein. Es konnte gezeigt werden, dass hohe L-FABP-Spiegel vor einer Kontrastmittelgabe, mit hoher Wahrscheinlichkeit, eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie verursachen (49).

5.5 TIMP-2 und IGFBP7

TIMP-2 und IGFBP7 sind zwei der neueren Biomarker für eine AKI. Entdeckt wurden sie in einer Studie von Kashani et al., bei der 340 Proteine auf deren AKI-Marker Eigenschaften getestet wurde. Zusammen mit dem IGFBP war TIMP-2 einer der besten Marker. TIMP-2 und IGFBP7 werden nach einem ischämischen Insult aktiviert und induzieren dabei einen G1-Zyklus-Stillstand. Dadurch wird eine Zelle, deren DNA einen Schaden erlitten hat, an der Teilung gehindert. Die genauen Funktionen der Moleküle scheinen jedoch noch weit komplexer. Neben ihren antiproliferativen Eigenschaften werden ihnen auch Rollen in der Nephrogenese und Zellproliferation zugeschrieben (50).

5.6 Klinische Anwendbarkeit

Die genannten Biomarker wurden zum Großteil immer nur an sehr speziellen Patientenkohorten getestet. Die Studien repräsentierten Patienten mit relativ homogenen demographischen Umfeld und wenigen bis keinen Komorbiditäten. Dabei lieferten sie immer sehr eindrucksvolle und vielversprechende Ergebnisse. Bei Kwiatkowski et al., wo eine Gruppe nach kardiopulmunalen Bypass untersucht wurde, lieferte NGAL die besten Ergebnisse (51). Genc et al. bestätigte, dass KIM-1 bei Frühgeborenen als Marker für eine AKI gute Ergebnisse bringt (52). Aber auch im gemischteren Kohorten zeigten die neuen Marker gute Treffsicherheit. Du et al. verglichen KIM-1, NGAL und IL-18 an 252 Kindern, welche in einer pädiatrischen Notaufnahme aufgenommen wurden. Er wies den Markern „Area under the Curve“-Werte (AUC) zu, um sie zu vergleichen. Ein AUC-Wert reichte von 0 bis 1, wobei 1 den perfekten Marker darstellt. Ein Test mit dem Wert von 0,5 hat dieselbe Aussagekraft, wie ein Münzwurf oder willkürliches Raten, um herauszufinden, ob Patienten eine AKI haben. Als gute Tests werden jene gesehen, die einen AUC-Wert >0.75 haben. Die Vorhersagewerte für eine Injury nach pRIFLE Kriterien lag bei den untersuchten Markern bei 0,83 (NGAL), 0,77 (KIM-1) und 0,68 (IL-18) (53).

Besser schnitten die neuen Marker in Kombination mit einer Risiko-Stratifikationsbewertung ab. 2010 publizierte Goldstein et al. eine Definition für „renale Angina“ mit der Intention, Patienten nach ihrem Risiko für eine AKI zu kategorisieren. Die Verwendung neuer Biomarker hat nur dann einen wirklichen Nutzen, wenn man sie früh genug eingesetzt werden. Um den klinischen

Anwenden dies zu erleichtern, entwickelte Goldstein et al. den Renal angina Index (RAI). Es zeigte sich, dass es für eine AKI besondere Risikogruppen gibt. Es wurden drei Risikogruppen definiert: sehr hohes Risiko (Intubierte mit mindestens einem Inotropikum), hohes Risiko (Organ oder Knochenmarkstransplantierte) und moderates Risiko (Intensivpflicht). Für den RAI werden den verschiedenen Risikogruppen Punkte zugeordnet und dann mit dem Injury Score multipliziert, wie in Abbildung 5 dargestellt. Die Punkteanzahl reicht damit von 1 – 40, wobei ab einer Punkteanzahl von ≥ 8 das Kriterium „renale Angina“ erfüllt wird (54).

Basu et al. untersuchte die Kombination aus dem RAI und den neuen Biomarker an 214 Kindern, welche mit Sepsis auf einer Intensivstation aufgenommen wurden. Der RAI alleine lieferte für den Test auf eine schwere AKI (KDIGO >2) nach drei Tagen einen AUC Wert von 0,8. Kombiniert mit neuen Biomarkern steigerte sich der Wert auf 0,88. Bei Patienten, die zwar positive Biomarkerwerte hatten, deren RAI Index jedoch unter 8 war, ließ sich eine schwere AKI nach drei Tagen dennoch nicht vorhersagen. Dies unterstreicht die Annahme, dass eine Kombination von neuen Biomarkern und Risikostratifizierung sinnvoll erscheint. Diese Situation ist vergleichbar mit der Myokardinfarkt-Diagnostik. Während bei einem Patienten mit Brustschmerzen, kardialer Symptomatik, passenden Risikofaktoren und erhöhtem Troponin die Wahrscheinlichkeit eines Koronargeschehens sehr hoch ist, ist dies bei Patienten mit lediglich erhöhtem Troponin sehr unwahrscheinlich. Da sich eine AKI nicht durch Schmerzen äußert und im Anfangsstadium relativ symptomlos verläuft, kann ein Hilfsmittel wie der RAI ein hilfreiches Verfahren sein (55).

Viele der neuen Biomarker und Risikobewertungsmethoden sind vielversprechende Kandidaten zur Detektion und Früherkennung einer AKI. Sie müssen ihren Nutzen allerdings erst in größeren Studien mit heterogeneren Kohorten und im klinischen Alltag unter Beweis stellen.

Renal angina index (RAI) = Risk of AKI * Signs of injury

RISK	Risk	Score
	Moderate	1
	High	3
	Very High	5

X

INJURY	↓ eCCI	% FO	Score
	No change	<5%	1
	↓ 0-25%	≥5%	2
	↓ 25-50%	≥10%	4
	↓ ≥50%	≥15%	8

Abbildung 5: RAI Score; FO%= Fluid Overload modifiziert nach(55)

6 Management / Therapie

Das Um und Auf im Management der AKI ist die frühzeitige Erkennung und Diagnose. Eine rasche Intervention steigert die Chance auf eine Erhaltung der Nierenfunktion und verbessert das Langzeit Outcome. Um richtig zu intervenieren, ist es wichtig, sich auf die Suche nach dem auslösenden Faktor zu begeben. Nach ihm richtet sich die einzuleitende Therapie. Als Basisdiagnostik beziehungsweise Überwachung bei Patienten mit dem Verdacht auf beziehungsweise schon vorhandener AKI sollte die Monitorisierung der Flüssigkeitsbilanz, der Urinausscheidung und die regelmäßige Messung der SCr-, Harnstoff- und Elektrolytwerte veranlasst werden. Als Bildgebung sollte eine Sonographie der Nieren und der ableitenden Harnwege binnen 24 Stunden durchgeführt werden, um etwaige postrenale Ursachen ausschließen zu können. Das therapeutische Vorgehen ist in Abbildung 6 illustriert (46).

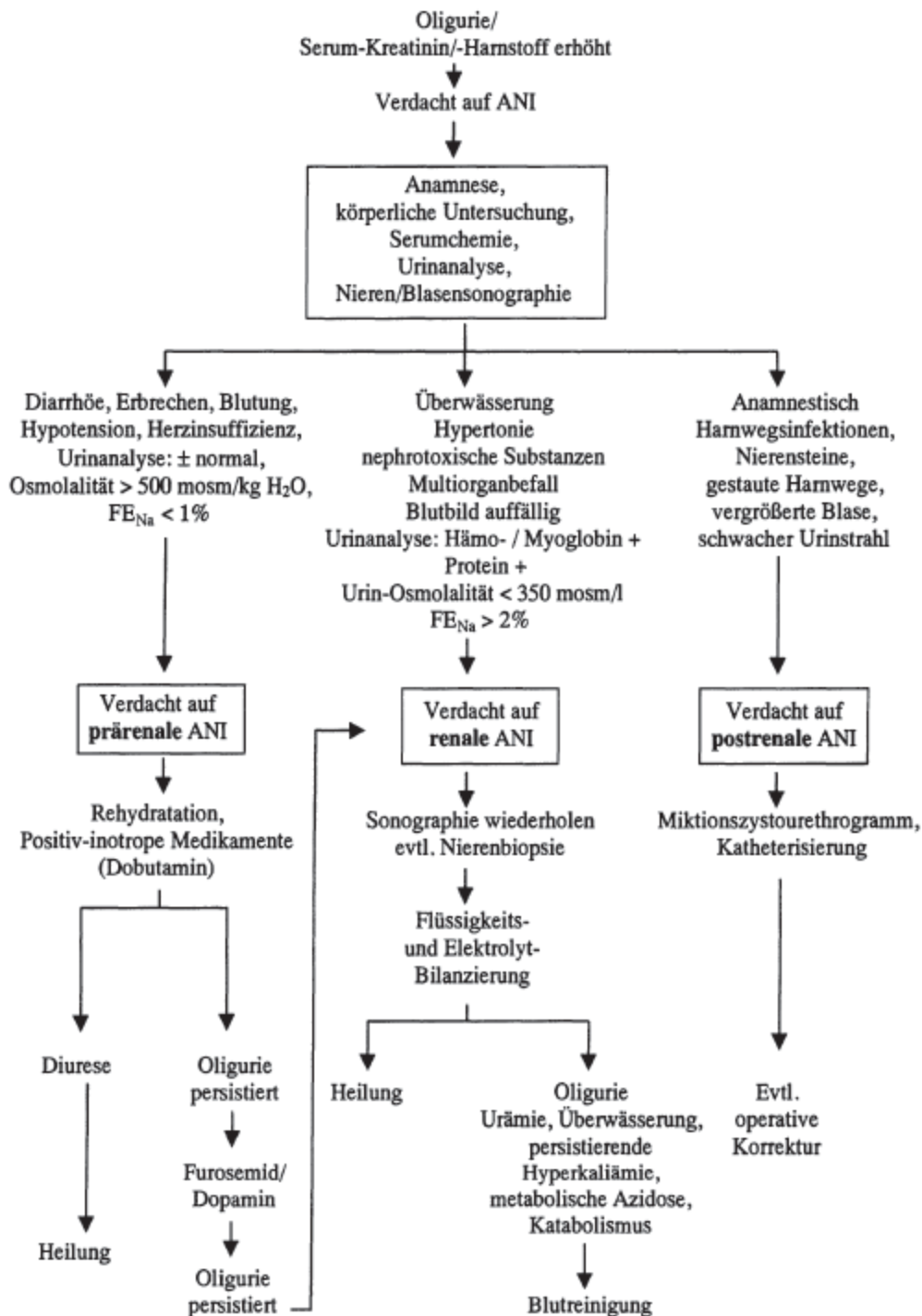


Abbildung 6 Therapeutische Vorgehen bei einer AKI modifiziert nach (45)

Es gibt im Moment noch keine einheitliche Guideline zur Behandlung einer AKI. Die derzeitigen therapeutischen Maßnahmen sind eher als unterstützende zu betrachten, da der Schaden in der Niere aufgrund mangelnder Früherkennung meist bereits entstanden ist. Die zu ergreifenden Maßnahmen beschränken sich daher auf (22, 56):

- Identifizierung der zugrundeliegenden Ursache
- Verhinderung einer weiteren Schädigung
- Reevaluierung nephrotoxischer Medikationen
- Beibehaltung und Überwachung der Elektrolyt und Flüssigkeits-Homöostase
- Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens
- Vermeidung von Flüssigkeitsüberschüssen
- Nahrungsmanagement
- medikamentöse Therapie mit Diuretika und Vasopressoren
- Nierenersatztherapie

6.1 Prävention

Nachdem es für eine AKI keine potentielle Therapie gibt und die Folgen eines schweren Nierenschadens fatal sein können, steht die Prävention einer AKI an erster Stelle. Vor allem sekundäre Nierenschäden durch prolongierte Ischämien oder nephrotoxische Substanzen sollten vermieden werden. Um die Patienten dabei zu unterstützen, werden Inotropika zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks eingesetzt. Zu geringes intravasales Volumen, z.B. bedingt durch eine Sepsis, muss ersetzt werden. Bei Patienten mit einer AKI oder hohem Risiko müssen Medikationen, welche potentiell nephrotoxisch sein können, reevaluiert werden. Eine Abwägung von Notwendigkeit und dem Risiko/Nutzen-Verhältnis muss erfolgen. Sollte es keine Alternative zu potentiell nephrotoxischen Medikationen geben, ist es unabdingbar, die Dosierungen an die Nierenfunktion anzupassen und mittels Serum-Spiegelmessungen zu überprüfen. Um etwaige Patienten, welche ein Risiko tragen, nicht zu übersehen, wird zusätzlich empfohlen, ein Frühwarnsystem, wie z.B. den PEWS (Pediatric Early Warning Score), zu verwenden (22, 56).

6.2 Flüssigkeitsmanagement

Eine AKI ist eine häufigere Komplikation des kritisch kranken Patienten. Um die Situation und das Outcome des Patienten durch Unter- oder Überwässerung nicht zu verschlimmern, muss ein genaues Augenmerk auf das Flüssigkeitsmanagement gelegt werden. Die Flüssigkeitsgabe ist dabei von der AKI auslösenden Ursache abhängig und zum Teil sehr unterschiedlich. Während

Patienten mit prärenalur Urämie oder Hypovolämie durchaus von großzügiger Volumengabe profitieren, um die Nierenfunktion zu erhalten beziehungsweise zu verbessern, ist bei einer ATN die Volumen Restriktion zumeist der bessere Weg, um einen Flüssigkeitsüberschuss zu vermeiden. Toxische Nierenschäden sowie interstitielle Nephritiden zeigen öfter eine Polyurie, welche den Patienten der Gefahr einer Hypovolämie und Elektrolytentgleisung aussetzt (22).

Das Flüssigkeitsmanagement kann in drei Phasen aufgeteilt werden. Die erste Phase ist die sogenannte „Wiederauffüllungs“-Phase. Ihr Ziel ist es, eine ausreichende Endorganperfusion wiederherzustellen. Als physiologische Zielendpunkte können dabei zentrale Venendruckwerte oder der Wedge-Pressure fixiert werden. Das Resultat sollte eine adäquate kardiale Auswurfsleistung sein. In der zweiten Phase wird auf die Beibehaltung der Flüssigkeitshomöostase geachtet. Ihr Ziel ist es, nach der Wiederauffüllung eine Überwässerung des Patienten zu vermeiden. Dazu ist es notwendig, den täglichen Flüssigkeitsbedarf zu erheben. Dazu gehören neben dem physiologischen Bedarf auch Flüssigkeiten wie intravenöse Ernährung, Medikamente und Blutprodukte.

Danach wird die restliche Homöostase-Kapazität des Patienten beurteilt. Hierfür werden die Verluste durch Urinausscheidung, Stuhl und etwaige Drains gemessen. Zusätzlich wird die restliche im Körper akkumulierte Flüssigkeit abgeschätzt. Um dies zu beurteilen, kann folgende Formel angewandt werden:

$$\text{Flüssigkeitsüberschuss \%} = (\text{Flüssigkeitseinfuhr L} - \text{Flüssigkeitsausfuhr L}) / \text{geschätztes Trockengewicht in kg} \times 100\% \quad (57)$$

Ein generell sicherer Weg ist es, den Flüssigkeitsbedarf mit 400ml/m^2 Körperoberfläche zuzüglich der Verluste durch Ausscheidung, Drains etc. bei Patienten mit normaler metabolischer Rate zu verwenden. Febrile Patienten benötigen mehr, beatmete durch geringere Verluste über die Beatmungsmaschine weniger. Eine Ausnahme bilden Patienten mit akutem Volumenmangel, welche deutlich mehr brauchen können (22). In der dritten Phase geht es um die Entfernung der gegebenenfalls überschüssigen Flüssigkeit. Dies geschieht durch Restriktion, Diuretika oder einer Nierenersatztherapie. Sie sollte dabei schnell genug entfernt werden, um eine drohende Beatmungspflicht zu verhindern beziehungsweise den Patienten von der Beatmung zu „wean“. Allerdings muss die Therapie langsam genug erfolgen, sodass hypotensive Zwischenfälle und Ischämien vermieden werden können. Während manche Patienten von

großzügigem Volumina profitieren (Sepsis, Volumenmangel), mehren sich die Hinweise, dass eine Überwässerung der Patienten ein deutlich schlechteres Outcome nach sich zieht (57). Früh durchgeführte Studien zeigten bei erwachsenen chirurgischen Patienten, die Flüssigkeit retinierten, einen höheren Bedarf an Blutprodukten, vermehrter Katecholaminpflicht und höherer Mortalität (58). Patienten mit ARDS hatten in überwässerten Zustand eine deutlich niedrigere Überlebenschance(59) und eine zurückhaltende Therapie brachte bei adulten Patienten mit Lungenschaden bessere Ergebnisse bei der Lungenfunktion (60). Auch bei pädiatrischen Patienten bestätigen Studien den negativen Effekt der Überwässerung. Arikan et al. beschrieb in seiner Studie eine direkte Assoziation von Überwässerung mit einem schlechteren Oxygenierungs-Index und schlechterem Outcome, unabhängig von Schweregrad der Erkrankung (61). Zudem konnte schon in mehreren Studien gezeigt werden, dass ein frühzeitiges Einschreiten mittels Nierenersatzverfahren das Outcome und die Mortalität verbessert. Untersucht wurde, wie sich das Einschreiten mittels Nierenersatztherapie bei einer Überwässerung von <10% versus <20% und >20% unterschied. Bei späterem Einschreiten stieg die Mortalität von 40% auf 60% (62). Ein neuer Ansatzpunkt in der Flüssigkeitstherapie ist die early goal-directed fluid Therapie (EGDFT). Sie besteht aus einer aggressiveren Volumengaben in der Anfangsphase, bis ein bestimmter physiologischer Endpunkt (z.B. zentraler Venendruck oder Wegde Pressure) erreicht ist, und reduziert dann die Infundierung. Studien bei Erwachsenen und Kindern mit septischen Schock zeigten mit dieser Therapie bessere Überlebensraten (63-65).

6.3 Elektrolytmanagement

Neben der engmaschigen Überwachung des Flüssigkeitshaushalts müssen auch die Elektrolyte genauestens kontrolliert werden. Drohende Entgleisungen könnten lebensbedrohliche Folgen mit sich ziehen.

6.3.1 Natrium

Die Substitution von Natrium richtet sich nach den Verlusten durch Urin und etwaige Drains. Bei Anurie wird kein Natrium mehr substituiert. Hyponatriämien sind bei einer AKI meist Zeichen einer Überwässerung, ergo handelt es sich um eine Verdünnungsnatriämie. Die Therapie besteht hier aus einer Flüssigkeitsrestriktion und nicht aus einer Natriumsubstitution, welche zu einer

Hypertension führen würde. Erst bei schweren Hyponatriämien $<120\text{mmol/L}$ und Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems ist eine Substitution indiziert. Diese erfolgt mit einer hypertonen 3%igen Natriumchlorid oder 4,5%igen Natriumbikarbonat-Lösung über die Dauer von zwei Stunden. Zielwert sind hierbei 125mmol/L . Mit folgender Formel lässt sich der Bedarf errechnen:

$$\begin{aligned} \text{Na-Substitution} &= (\text{Ziel Na-Spiegel} - \text{aktueller Na-Spiegel}) \\ &\times \text{kg Körpergewicht} \times 0,6 \text{ (Verteilungsvolumen Natrium)} \quad (45) \end{aligned}$$

6.3.2 Kalium

Bei verminderter Ausscheidungsleistung der Niere kommt es zu einer Hyperkaliämie. Hierbei ist es wichtig, jegliche Kaliumzufuhr soweit es geht zu unterbinden. Bei Niereninsuffizienten empfiehlt es sich, bei milden Hyperkaliämien $<6\text{mmol/L}$ die Verwendung eines Kalium-Austauscher-Harzes. Harze vom Kalzium-Typ tauschen dabei im Darm Kalzium gegen Kalium aus. Harze vom Natrium-Typ sind aufgrund der Gefahr einer Hypertonie nicht zu empfehlen. Ein Beispiel wäre Sorbitsterit, welches mit 1g/kg KG dosiert und alle sechs Stunden oral oder rektal verabreicht wird. Eine weitere Möglichkeit ist die Förderung des Kaliumeinstroms in die Zellen. Zur Anwendung kommen hier Schlepperlösungen wie Glukose/Insulin-Infusionen, z.B. $50\text{ml } 40\%$ iger Glukoselösung + 10IE Normalinsulin i.v. über eine halbe Stunde. Beta-2 Mimetika, wie Salbutamol ($1\text{-}5$, max. $10\text{ }\mu\text{g/kg KG i.v.}$), bewirken ebenfalls einen schnellen Kaliumeinstrom. Beim Ausgleich einer Azidose mittels Natriumbikarbonat wird ebenfalls Kalium in die Zelle geschifft. Dosierte wird mit $50\text{ – }100\text{ml}$ einer ein-molaren $8,4\%$ igen Infusion. Die Korrektur der Azidose bewirkt allerdings auch eine Erniedrigung des freien ionisierten Kalziums. Tetanien können hier die Folge sein. Die Einfuhr von Natrium kann wiederum eine Hypertonie auslösen. Kalium-Spiegel über 6mmol/L können Herzrhythmusstörungen auslösen und sind damit akut lebensbedrohlich. Um die depolarisierenden Eigenschaften des Kaliums auf die Zellmembran zu unterbinden, bietet sich Kalziumglukonat an. Es stabilisiert die Zellmembran, wenn auch nur von kurzer Dauer (ca. 30 min.) Dosierte wird mit $10\text{ml } 10\%$ igen Kalziumglukonat. Kontraindiziert ist Kalziumglukonat bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis und bei einer Hyperkalziämie. Die genannten Maßnahmen sind immer nur kurzfristige Methoden, um den Kalium-Spiegel zu senken. Eine effektive Entfernung des Kaliums ist meist nur durch eine Nierenersatztherapie zu

erreichen. Bei vorhandenen EKG-Veränderungen ist frühzeitig an ein solches Verfahren zu denken (37, 45).

6.3.3 Säure/Basen-Haushalt

Schwerwiegende metabolische Azidosen ($\text{pH} < 7,25$, Bikarbonat < 12) sollten über mehrere Stunden hinweg ausgeglichen werden. Da die Substitution von Basen mit Natriumbikarbonat aufgrund der Natriumzufuhr eine Hypertonie auslösen kann, sollte ein Spiegel von 20mmol/L nicht überschritten werden. Die zu substituierende Menge wird wie folgt errechnet: $((24 - \text{gemessenem } \text{HCO}_3) \times 0,5 \text{ kg KG}) / 2$. Sollte die Therapie nicht ausreichend anschlagen, muss dialysiert werden (45).

6.3.4 Kalzium Phosphat Magnesium

Eine Hypokalziämie resultiert meist aus einer Hyperphosphatämie. Kalzium in Form von Kalziumglukonat wird allerdings nur bei sich äußernden Symptomen und schweren Störungen substituiert. Eine Hyperphosphatämie kann durch eine phosphatarme Diät und Phosphat-Binder wie Kalziumkarbonat (10%ig 0,5/kg KG/h) behandelt werden. Dies führt gleichzeitig zu einer Besserung einer metabolischen Azidose ohne den hypertensiven Effekt des Natriums wie bei Natriumkarbonat (45).

6.4 Nahrungsmanagement

Kritisch kranke Kinder mit einer AKI sind einem hohen Risiko ausgesetzt, einen Protein / Energie-Mangelzustand zu erleiden. Grund dafür sind die durch die schwere Krankheit bedingten Veränderungen im Stoffwechsel. Der Körper ändert dabei über die neuroendokrine Achse den Stoffwechsel in der Leber, weg vom anabolen und hin zur erhöhten Energiebereitstellung und Synthese von Akut-Phase-Proteinen. Durch diese Änderung setzt der Körper eine größere Menge an Aminosäuren um, welche vorwiegend aus dem Skelettmuskel bezogen werden. Wird dem Körper dabei nicht genügend Protein und Energie zugeführt, kommt es zu einem Defizit und bei längerer Dauer zu einer Mangelernährung (66).

Castillo et al. zeigte, dass so ein Zustand als unabhängiger Faktor das Outcome verschlechtert und die Mortalität im Vergleich zu adäquat ernährten Kindern von 33% auf 51% stieg (67). Dass ein Kind auf einer Intensivstation in so einen Mangelzustand kommt, ist nicht unwahrscheinlich. Speziell in den ersten fünf Tagen ist das Risiko dafür am höchsten. Der Grund ist meist, dass aufgrund

schwerer Erkrankung eine enterale Ernährung kaum toleriert wird beziehungsweise aufgrund mangelnder Stabilität oder notwendiger Flüssigkeitsrestriktion nur sehr eingeschränkt möglich ist. Diagnostische Maßnahmen und Behandlungen können eine regelmäßige Fütterung / Ernährung ebenfalls behindern (68, 69).

Bei diesem Patientengut kann es durchaus eine Herausforderung sein, einen Mangelzustand überhaupt zu erkennen. Eine Überwässerung kann einen Verlust an Magermasse durchaus maskieren. Die Magermasse ist definiert als Körpermasse ohne Fettanteil. Eine genaue Beurteilung des Ernährungszustandes ist mitunter schwierig, weil es teilweise zu ungenau, zeitaufwendig und im klinischen Alltag kaum anwendbar ist. Klinische Parameter, wie Gewichtsveränderungen, können durch Überwässerung verfälscht werden. Die Messung des Mittelarmumfangs ist stark nutzerabhängig. Laborparameter wie Albumin und Transferrin sind bei schwerer Krankheit nur eingeschränkt nutzbar. Andere Methoden wie z.B. die Messung des Gesamtkörper-Kaliums und Harnstoffs werden derzeit nur in der Forschung angewandt.

Um ein Kind adäquat zu versorgen und einen Mangelzustand zu verhindern, muss der Gesamtenergiebedarf geschätzt werden. Goldstandard wäre hierbei eine indirekte Kalorimetrie. Die Gleichung von Schofield liefert allerdings ähnlich zufriedenstellende Ergebnisse. Sie bedient sich dabei der Größe, dem Gewicht und dem Alter der Patienten. Die in der Literatur angeführten Werte variieren dabei von Autor zu Autor sehr stark. Es werden Werte von 35-65kcal/kg KG für kritisch kranke Kinder angegeben. Die verabreichte Ernährung sollte diesen Wert um ca. 20-30% überschreiten, um den Bedarf zu decken, ohne das Risiko einer Unter- und Überversorgung mit Kalorien einzugehen. Die zugeführten Kalorien bestehen dabei idealerweise aus 20-25% Kohlenhydraten, 30-40% Lipiden und der Rest aus Proteinen (66).

Kritisch kranke Kinder mit AKI haben aufgrund des katabolen Metabolismus erhöhten Bedarf an Proteinen. Die ASPEN Guidelines empfehlen für kritisch kranke Kinder auf einer Intensivstation dabei folgende Richtwerte: 0–2 Jahre, 2–3 g/kg pro Tag; 2–13 Jahre, 1.5–2g/kg pro Tag; 13–18 Jahre, 1.5 g/kg pro Tag (70). Während einer Nierenersatztherapie müssen Proteinverluste, die durch das Verfahren entstehen, ebenfalls ersetzt werden. Deshalb sollte zum Zeitpunkt der Therapie die Proteinmenge um 20% erhöht werden. Wasserlösliche Vitamine

gehen vor allem bei der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren verloren. Ihr Spiegel sollte regelmäßig gemessen und gegebenenfalls ersetzt werden. Wenn möglich sollte die Zuführung der Nahrung enteral geschehen. Neben der geringeren Infektionsgefahr gibt es auch Hinweise, dass der enterale Weg einen positiveren Effekt auf die gastrointestinale Schleimhaut hat (66).

6.5 Medikamentöse Therapie

Zurzeit gibt es keine kausale medikamentöse Therapie bei einer AKI. Die derzeitigen Optionen beschränken sich auf unterstützende Maßnahmen. Einerseits werden Inotropika zur Unterstützung des Kreislaufs und damit einhergehend einer Erhaltung beziehungsweise Verbesserung des renalen Blutflusses eingesetzt (22). Lange Zeit wurde auch Dopamin in „Nierendosis“ oder „Low dose“ ($0.5-2 \mu\text{g/kg/min}$) verwendet. Beim Gesunden bewirkt es eine Dilatation der renalen Gefäße, steigert damit die GFR und fördert die Natriurese. In jüngsten Studien wurde allerdings gezeigt, dass bei Patienten mit AKI dieser Effekt nicht eintritt. Hier erhöhte Dopamin sogar den Gefäßwiderstand (71). Aufgrund fehlender Beweise für einen Benefit wird von einer Verwendung von Dopamin bei einer AKI abgesehen (56).

Ebenfalls sollte von einer routinemäßigen Verwendung von Schleifendiuretika abgesehen werden. Ihr Einsatz wird derzeit in Studien kontroversiell diskutiert. Für Kinder gibt es momentan keine repräsentativen Studien, daher wurden die Empfehlungen erwachsener Patienten übernommen. Konsens besteht derzeit nur über ein sehr limitiertes Einsatzspektrum. Dazu zählen die Behandlung eines Lungenödems, die Hypervolämie und Zeichen einer Überwässerung in der Flüssigkeitsbilanz. Bei hypovolämen Patienten ist von der Verwendung von Diuretika streng abzuraten. Es gibt aktuell auch keinen Hinweis, dass Diuretika eine AKI verhindern können (56).

6.6 Nierenersatztherapie

Sobald bei einer AKI schwere Elektrolyt- und Flüssigkeitsentgleisungen eintreten, ist eine Nierenersatztherapie das unterstützende Therapeutikum der Wahl. Die Hauptindikationen sind dabei die Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie in Begleitung mit Hypokalziämie, schwere metabolische Azidosen, Überwässerung, und die symptomatische Urämie. Daneben gibt es auch nicht renal bedingte Indikationen, wie z.B. die Prävention des Tumor-Lyse Syndroms oder die

Entfernung von Toxinen. Diese können Medikamente aber auch Metaboliten einer schweren Stoffwechselstörung sein. Es gibt mehrere Möglichkeiten einer Nierenersatztherapie - Die peritoneale Dialyse (PD), die intermittierende Hämodialyse (IHD) und die kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (continuous renal replacement therapy: CRRT). Alle Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile, welche in den folgenden Kapiteln näher erläutert werden. Tabelle 8 gibt dazu eine Übersicht (22).

Therapieverfahren	Vorteile	Nachteile
Peritoneal Dialyse	• Kein Gefäßzugang notwendig • Weniger Personal und Materialintensiv • Kontinuierliches Verfahren	• Weniger Effizient als IHD und CRRT • Ultrafiltration abhängig von Blutdruck, Katheter und dessen Platzierung beziehungsweise Funktion
Intermittierende Hämodialyse	• Kurze Behandlungszeiten • Genaue Ultrafiltration	• Gefäßzugang muss geschaffen werden • hämodynamische Schwankungen • Antikoagulation notwendig
Kontinuierliche Verfahren	• Genaue Ultrafiltration welche an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden kann • Geringere extrakorporale Volumina • Citratantikoagulation	• Gefäßzugang muss geschaffen werden

Tabelle 10 Vor- und Nachteile der Nierenersatzverfahren modifiziert nach (22)

6.6.1 Funktionsprinzipien der Dialyse

Bei allen Dialyseverfahren findet ein Stoffaustausch zwischen zwei Flüssigkeiten statt, die durch eine semipermeable Membran getrennt sind. Die physikalischen Prinzipien nach denen dies geschehen kann, sind die Diffusion und die Konvektion/Ultrafiltration (27).

6.6.1.1 Diffusion

Kleine Moleküle und Ionen verteilen sich in Flüssigkeiten aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung gleichmäßig. Trennt man nun zwei Flüssigkeiten mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Stoffes durch eine semipermeable Membran, findet so lange ein Nettoaustausch von Teilchen in die Flüssigkeit mit der niedrigeren Konzentration statt, bis die Konzentrationen ausgeglichen sind. Die Teilchen wandern also entlang eines

Konzentrationsgradienten. Größere Teilchen bewegen sich dabei langsamer durch die Membran als kleine Teilchen. Welche Stoffe die Membran dabei passieren können, hängt wiederum von der Größe der Poren in der Membran ab (27).

6.6.1.2 Konvektion / Ultrafiltration

Bei der Konvektion folgen die Moleküle nicht einem Konzentrationsgradienten, sondern einem Druckgradienten. Die Moleküle werden dabei entweder von einem positiven Druck durch die Membran „gepresst“ oder von einem negativen Druck auf der anderen Seite durch-„gesaugt“. Wird Wasser durch eine semipermeable Membran „gepresst“, nennt man dies Ultrafiltration. Nimmt das Wasser dabei Stoffe mit, wird dies als Konvektion bezeichnet. Welche Stoffe dabei die Membran passieren, ist wiederum von der Porengröße der Membran abhängig (27).

6.6.2 Peritoneal Dialyse

Bei der PD wird das Peritoneum als semipermeable Membran zur Dialyse genutzt. Über einen in den Abdominalraum eingebrachten Katheter wird das Dialysat infundiert. Aufgrund des Konzentrationsgefälles zwischen peritonealem Intravasalraum und intraabdominellen Dialysats werden Abfallstoffe aus dem Blut entfernt. Das eingebrachte Dialysat wird meist mit Dextrose hyperosmolar gemacht und entzieht durch den osmotischen Druck intravasale Flüssigkeit. Da ein Teil der Dextrose vom Körper aufgenommen und verstoffwechselt wird, sinkt der osmotische Druck mit Zeit. Ein kleiner Teil der Flüssigkeit wird durch Konvektion, bedingt durch den Blutdruck, abgegeben. Nach einer gewissen Zeit wird das eingebrachte Dialysat wieder abgelassen. Die Vorteile der PD sind ihre relativ einfache Anwendbarkeit. Es wird wenig spezielles Equipment und spezialisiertes Personal benötigt. Da das Peritoneum als Membran fungiert, ist kein Gefäßzugang erforderlich. Die Notwendigkeit einer Antikoagulation entfällt aufgrund des fehlenden extrakorporalen Kreislaufs ebenfalls. Der Flüssigkeitsentzug erfolgt im Gegensatz zur IHD langsamer und damit kreislaufschonender, was besonders bei kreislaufinstabilen Patienten ein Vorteil ist. Gleichzeitig ist das auch einer der Nachteile der PD. Es gibt Situationen, in denen eine raschere Eliminierung von Stoffen und Flüssigkeit erfordert ist, um Morbidität und Mortalität zu verringern. Dazu zählen akute Intoxikationen, Hyperkaliämie, schwere metabolische Entgleisungen und massive Überwässerung. In solchen Fällen ist die Hämodialyse die bessere Option.

Da Membraneigenschaften des Peritoneums nicht veränderbar sind, hängt die Clearance Rate, also die Menge an Stoff, die pro Zeiteinheit aus dem Blut entfernt wird, von den infundierten Volumina und deren Verweilzeit ab. Zu Beginn der Therapie wird mit niedrigen Dialysat Volumina gestartet. Als Starteinheit werden 10-20 ml/kg KG empfohlen. Die Dosis kann dann behutsam auf 40-50 ml/kg KG gesteigert werden. Es ist allerdings darauf zu achten, wie viel die Patienten tolerieren und ob Leckagen beziehungsweise Hernien auftreten. In diesem Fall müssen die Volumina wieder reduziert werden. Der zweite Einflussfaktor auf die Clearance ist die Verweilzeit des Dialysats und die Anzahl der Zyklen. Generell werden Verweilzeiten von einer Stunde empfohlen. Bei Neonaten und sehr kleinen Kindern kann die Zeit auf 15-30 Minuten reduziert werden. Die Anzahl der Zyklen kann und muss an die Bedürfnisse sowie das Ansprechen auf die Therapie angepasst werden. Die Komplikationen treten meist um den eingebrachten Katheter auf. Dieser kann abgeknickt oder durch Fibrinbeläge verlegt sein und somit den Fluss behindern. Dem kann man entweder mit dem Zusatz von Heparin in das Dialysat begegnen oder durch regelmäßiges „Flushen“. Sollte dies nicht den gewünschten Erfolg bringen, kann ein tissue-plasminogen Aktivator eingesetzt werden. Die letzte Option wäre eine chirurgische Revision.

Peritonitis ist ebenfalls ein PD assoziierte Komplikation. Eine prophylaktische antiinfektive Therapie gegen grampositive und negative Erreger wird daher empfohlen. Hier bietet sich z.B. Cefazolin mit 15-20mg/kg KG an. Trotz seiner Einfachheit und gewisser Vorteile wird die PD immer mehr von der Hämodialyse abgelöst. Zunehmende Verfügbarkeit der technischen Geräte und genauere Steuerung und Anpassung der Ultrafiltration spielen hierbei eine wesentliche Rolle (22, 27, 72).

6.6.3 Extrakorporale Verfahren

Die extrakorporalen Verfahren können in die intermittierende Hämodialyse (IHD) und kontinuierliche Verfahren (CRRT) eingeteilt werden. Ihnen gemeinsam ist, dass sie - vereinfacht - aus einem extrakorporalen Dialysekreislauf bestehen, der wiederum in zwei Kreisläufe unterteilt werden kann. Dabei zirkuliert in einem das Blut der Patienten und im anderen das Dialysat. Diese zwei Kreisläufe werden dann in entgegengesetzter Richtung aneinander vorbeigeführt und dabei durch

eine künstliche semipermeable Membran getrennt. In diesem Bereich findet nun der Stoffaustausch statt. Je nach Verfahren geschieht dies auf unterschiedliche Art und Weise. Alle Verfahren benötigen einen intakten Gefäßzugang. Da das Blut mit extrakorporalen Oberflächen in Kontakt kommt, besteht außerdem die Notwendigkeit einer Antikoagulation, da andernfalls das Risiko der Blutgerinnung bestünde. Eine Ausnahme davon kann bei der IHD gemacht werden (27).

6.6.3.1 Vaskuläre Zugang

Ein sicherer und großvolumiger Gefäßzugang ist essentiell für eine IHD und CRRT. Im akut Setting wird dieser mittels Katheter durchgeführt. Idealerweise sollte es sich dabei um einen Doppellumen Katheter handeln. Suffiziente Platzierungsorte sind hierbei die Femoral-, die Jugular- und Subclaviavenen. Hinsichtlich einer Stenose-Gefahr wird die Subclavia weniger oft punktiert, um einen eventuell später notwendigen Gefäßzugang nicht zu gefährden. Je größer der Durchmesser eines Katheters ist, desto höher kann auch der Blutfluss sein. Deshalb sollte der für die Patienten größtmögliche Katheter, der sicher platziert werden kann, verwendet werden. Eine Größenempfehlung, abhängig vom Gewicht, zeigt Tabelle 9 (22, 27, 72).

Gewicht	Katheter Größe	Platzierungsort
Neonat	Dual-Lumen 7 French	Interne/externe Jugular, Subclavia, Femoralvene
3–6 kg	Dual-Lumen 7 French	
6–15 kg	Dual-Lumen 8 French	
15–30 kg	Dual-Lumen 9–10 French	
> 30 kg	Dual- oder Triple-Lumen 11.5–12.5 French	

Tabelle 11 Größentabelle für Venöse Katheter modifiziert nach (73)

Aufgrund ihrer unkomplizierten Erreichbarkeit wird die Femoralvene mit 69% am häufigsten punktiert, gefolgt von der Subclavia (16%) und an letzter Stelle der Jugularvenen (8%). Die von Hack et al. durchgeführte Studie zeigte jedoch, dass juguläre Katheter deutlich länger offen blieben als femorale und subclaviculäre, unabhängig davon, welche Antikoagulationsmethode angewendet wurde. Von der Verwendung kleinerer Katheter wie z.B. 5-French sollte Abstand genommen werden, da diese, wie die Studie zeigte, nicht länger als 20 Stunden offenbleiben und somit keinen sicheren Zugang für eine CRRT bieten (74).

6.6.3.2 Antikoagulation

Die am häufigsten angewandten Methoden der Antikoagulation sind jene mit Heparin und Citrat. Die pädiatrische Studienlage, wo beide Methoden miteinander verglichen werden, ist gering. Die bisher größte Studie zu diesem Thema brachte hervor, dass beide Methoden in der Offenhaltung des Kreislaufs dieselbe Effektivität zeigen. Bei der Antikoagulation mit Heparin wird dieses in den Blutkreislauf infundiert. Die Patienten werden dadurch systemisch antikoaguliert. Zielwert ist dabei eine partielle Thromboplastin-Zeit von 1,5-2 über dem Normalwert und eine aktive Clotting Zeit von 180-220 s. Zu Beginn wird ein Heparin-Bolus mit 20-30 IE/kg KG gegeben, danach wird eine Infusion mit 5-20 IE/kg KG/h aufrechterhalten. Sollte Heparin z.B. durch eine Heparin induzierte Thrombozytopenie oder erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit kontraindiziert sein, kann als Alternative Citrat verwendet werden (22, 27).

Diese Methode hat den Vorteil, dass die Patienten nicht systemisch antikoaguliert werden. Dazu wird Citrat in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs gepumpt. Dort bindet es das ionisierte Kalzium, welches für eine normale Gerinnung notwendig ist. Um eine systemische Hypokalziämie zu verhindern, wird den Patienten über eine gesonderte Leitung Kalziumchlorid oder Kalziumglukonat zugeführt. Das Resultat ist eine solitäre regionale Antikoagulation im extrakorporalen Dialysekreislauf, wodurch das Blutungsrisiko eliminiert wird (72).

Für pädiatrische Patienten gibt es bereits sichere Citrat-Antikoagulationsprotokolle. Die Citratinfusionsrate sollte sich auf den 1,5-2-fachen Wert des Blutflusses belaufen um einen Wert von ca. 0,25- 0,4 mmol/L zu erreichen. Die Infusionsrate mit 0,8%igem Kalziumchlorid in isotoner Kochsalzlösung richtet sich nach der Citratinfusionsrate und sollte ca. den 0,5-fachen Wert betragen. Zielwerte sind hier die physiologischen Kalziumspiegel von 1,1-1,3 mmol/L (75).

Als Nebenwirkung kann es zu einem Citrat-Überschuss kommen. Dies ist der Fall, wenn die Citrat-Clearence niedriger ist als die Infusionsrate. Da Citrat in der Leber zu Bikarbonat abgebaut wird, haben leberinsuffiziente Patienten ein höheres Risiko, einen derartigen Überschuss zu erleiden. In solchen Fällen muss die Infusionsrate nach unten korrigiert werden. Bemerkbar macht sich ein Überschuss, durch steigende Gesamtkalzium-Spiegel bei gleichzeitiger Verminderung des ionisierten Kalziums (72).

Eine IHD ist theoretisch auch ohne Antikoagulation durchführbar. Dazu muss der Kreislauf regelmäßig mit Kochsalzlösung gespült werden, um ein Gerinnen des Blutes zu verhindern. Optische Kontrollen der Schläuche und Filter sowie die Filterdrücke müssen dabei engmaschig überwacht werden, um eventuelle Gerinnsel zeitnah zu erkennen. Generell wird diese Methode allerdings nicht empfohlen (27).

6.6.3.3 Intermittierende Dialyse

Bei der intermittierenden Dialyse wird das Blut der Patienten durch einen Hämofilter geleitet. Dieser Filter besteht in der Regel aus mehreren Hohlfasern, in deren Wänden sich Poren befinden. Durch diese Fasern strömt das Blut, während gleichzeitig Dialysat in entgegengesetzter Richtung daran vorbei geleitet wird. Aufgrund des Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Dialysat findet nun der Stoffaustausch statt. Er funktioniert also nach dem Prinzip der Diffusion. Gleichzeitig kann durch Anlegen eines Druckes, also durch Ultrafiltration, dem Blut Wasser entzogen werden (45).

Dieses Verfahren eignet sich vor allem für hämodynamisch stabile Patienten, bei denen eine rasche Entfernung von Stoffen und Wasser erwünscht ist. Dies betrifft Patienten mit schweren akuten Überwässerungen, schweren metabolischen und Elektrolyt-Entgleisungen, Intoxikationen und dem HUS. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass es eine effiziente Clearance niedermolekularer Stoffe in kurzer Zeit ermöglicht. Bei urämischen Patienten muss jedoch darauf geachtet werden, die Harnstoffspiegel nicht zu schnell zu senken, da es sonst zu einem Disäquilibriumsyndrom kommen kann. Wird der Harnstoffspiegel zu schnell gesenkt, strömt aufgrund des zu niedrigen osmotischen Drucks Wasser in die Zellen ein. Dies kann ein Hirnödem zur Folge haben. Sollte es dazu kommen, kann mittels gesteigerter Ultrafiltration und Mannitol gegengesteuert werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Patienten zwischen den Sitzungen diskonnektiert werden können. Dies macht es einfacher, weitere Tests und Untersuchungen durchzuführen. Der Nachteil ist, dass hämodynamisch instabile Patienten eine IHD Sitzung aufgrund des raschen Stoff- und Flüssigkeitsentzuges schlecht tolerieren. Hinzu kommt, dass zwischen den Sitzungen eine strikte Flüssigkeitskontrolle einzuhalten ist, welche es wiederum erschweren kann, eine adäquate

Nahrungssubstitution durchzuführen. Für solche Patienten sind kontinuierliche Verfahren besser geeignet (22).

Bei der IHD müssen mehrere Komponenten an ein pädiatrisches Setting angepasst werden. Je größer der Hämofilter, desto größer ist auch der theoretische Stofftransport pro Zeiteinheit. Da aber kritisch kranke meist zu schnelle Änderungen schlecht tolerieren, spielt die Größe oftmals eine untergeordnete Rolle. Wichtiger ist hier, vor allem bei kleinen Patienten, das extrakorporale Volumen so gering wie möglich zu halten, um Kreislaufinstabilitäten entgegen zu wirken. Die Hersteller bieten auch kleinere Schläuche an. Sollten all diese Maßnahmen nicht ausreichen und das extrakorporale Volumen mehr als 10 % des Gesamtblutvolumens ausmachen, muss der Dialysekreislauf „geprimed“, also vorausgefüllt, werden. Eine solche „Primer“-Lösung besteht aus einer Mischung von Erythrozyten, 5% Albumin und Kochsalzlösung. Je nach Anforderung und Zustand des Patienten kann dabei auch auf die Erythrozyten und/oder das Albumin verzichtet werden. Die Blutflussraten sind abhängig vom Gefäßzugang des Patienten. Im akuten Setting wird dieser durch einen zweilumigen Katheter bereitgestellt. Die zu erreichenden Flussraten sollten bei 6-8ml/kg KG/min beginnen und bis zu den Erwachsenen-Flussraten von 300-400 ml/min reichen. Die Dialysatflussrate richtet sich wiederum nach der Blutflussrate und sollte ca. das 1,5-fache betragen, um einen adäquaten Gradienten aufrecht zu erhalten. Standardmäßig sind hier oft 500ml/min eingestellt. Die Ultrafiltrationsrate sollte an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Jene Patienten, welche rasche Änderungen schlecht tolerieren, sollten auf ein kontinuierliches Verfahren umgestellt werden. Eine Alternative dazu wäre das SLED Protokoll. Bei der sustained low efficiency dialysis (SLED) werden niedrigere Flussraten verwendet, welche eine geringere Effizienz zur Folge haben. Kompensiert wird dies durch eine längere Sitzungsdauer (IHD: 5h, SLED:8-12h) (22, 27).

6.6.3.4 CRRT

Unter dem Begriff CRRT (continous renal replacement therapy) werden mehrere Verfahren zusammengefasst. Ihnen gemeinsam ist, dass die Patienten bei all diesen Verfahren, mit einer Ausnahme, kontinuierlich extrakorporal dialysiert werden. Die PD ist ebenfalls kontinuierlich, jedoch nicht extrakorporal. Grundsätzlich meint CRRTs entweder die kontinuierliche venovenöse

Hämodialyse (CVVHD), die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) oder die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF). Die CVVHD funktioniert im Prinzip gleich wie die IHD, mit dem Unterschied, dass diese kontinuierlich durchgeführt wird. Bei der CVVH werden mittels Konvektion Stoffe aus dem Blut gepresst. Die dabei durch Ultrafiltration entfernte Flüssigkeit wird zum großen Teil wieder ersetzt. Die CVVHDF kombiniert die Funktionsprinzipien der CVVHD und CVVH. Um bei allen drei Methoden eine negative Flüssigkeitsbilanz zu erreichen, wird diese mittels Ultrafiltration entfernt beziehungsweise weniger nachinfundiert als entzogen wurde (22).

Die Vorteile der kontinuierlichen Verfahren sind die langsamere und graduierende Entfernung von Stoffen und Flüssigkeit, wodurch sie wesentlich kreislaufschonender sind. Die daraus resultierenden niedrigeren osmotischen Druckdifferenzen zwischen Intra- und Extrazellulärraum beugen dabei dem Auftreten des Disäquilibriumssyndroms vor. Die bei der IHD zwischen den Sitzungen nötige Flüssigkeitsrestriktion entfällt bei den CRRTs. Dadurch wird es möglich, Flüssigkeiten wie Blutprodukte, Medikamente und Nahrungssupplemente zu infundieren, ohne eine positive Bilanz zu erzeugen. Die Filter und Schlauchgrößen sowie die Priming-Indikationen sind dieselben wie bei der IHD. Die Blutflussraten können ebenfalls wie bei der IHD gewählt werden. Da die Stoffclearance nicht von den Blutflussraten sondern von der Dialysat- und Ersatzflüssigkeitsrate abhängig ist, bieten höhere Blutflussraten hier keinen Vorteil. Die Komplikationen sind denen der IHD ähnlich. Zusätzlich können durch die Ersatzflüssigkeit Elektrolytstörungen und Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt auftreten. Wenn Membranen vom AN-94 Typ, welche aus Polyacrylonitrile bestehen, verwendet werden, kann es zum Auftreten des Bradykinin Releasing Syndrom (BRS) kommen. Gehäuft tritt es auf, wenn mit AN-69 Membranen ausgestattete Kreisläufe geprimed werden. Wenn Blut in Kontakt mit der Membran kommt, werden prä-Kalikrein und Hageman-Faktoren aktiviert, welche die Freisetzung von Bradykinin bewirken. Bradykinin ist ein potenter Vasodilatator. Bereits 5-10 Minuten nach Start einer Therapie kann es bei Patienten zu einer fulminanten Hypotonie kommen. Um dies zu verhindern, wird empfohlen, auf die Kombination von AN-69 Membranen und Primern zu verzichten oder andere Membranen, z.B. aus Polyarylethersulfone, zu verwenden. Hier ist das Problem, dass solche Membranen nicht in allen Maschinen eingesetzt werden

können oder nicht in für pädiatrische Zwecke adäquaten Größen vorhanden sind. Zusätzlich können an einen CRRT-Kreislauf, wenn nötig, auch Therapien wie eine extrakorporale Membranoxygenierung angeschlossen werden (22, 27, 72, 73). Eine mit 190 Patienten durchgeführte retrospektive Studie zeigt Hinweise, dass das Timing der Initiation einer CRRT-Einfluss auf die Mortalität der Patienten haben könnte. Die Mortalität derer, welche frühzeitig, also innerhalb von fünf Tagen, mittels CRRT unterstützt wurden, war niedriger als bei jenen, die später therapiert wurden (76).

7 Verlauf und Prognose

Patienten mit AKI haben ein höheres Risiko zu sterben als jene ohne. Das Risiko ist dabei abhängig von der auslösenden Ursache, den Begleiterkrankungen und dem Schweregrad der AKI (16, 22). Patienten, bei denen eine AKI im Rahmen einer Multisystemerkrankung auftritt, haben dabei eine höhere Mortalitätsrate als jene, bei denen die AKI das Resultat einer primären Nierenerkrankung ist. Ist der Grad der AKI so schwer, dass die Patienten auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen sind, erhöht sich die Mortalität auf bis zu 70 % (22, 27).

Auch hier haben Patienten, welche das Ersatzverfahren aufgrund einer singulären Nierenerkrankung benötigen, ein besseres Outcome als jene mit Multiorganbeteiligung. In der Studie von Symons et al. stieg die Mortalität von 30% auf 50% (77, 78).

Staffelt man die Überlebensraten nach angewandter CRRT Methode liegt die IHD mit 73-89% vor der PD (49-64%) und der CRRT (34-42%). Die besseren Überlebensraten bei der IHD sind aber wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass das Verfahren nur bei Patienten angewandt wird, die auch hämodynamisch stabil sind und dadurch generell ein besseres Outcome haben (79). Ein weiterer Einflussfaktor auf die Mortalität ist das Alter der Patienten. Bei Neonaten ist die Sterbewahrscheinlichkeit dreimal so hoch wie bei größeren Kindern (78).

Bisher ging man davon aus, dass bei gewissen Formen, wie der durch Toxine oder Hypoxie ausgelösten AKI, nur ein geringes Risiko bestand, Folgeschäden davon zu tragen. Neuere Studien zeigen jedoch, dass sich eine chronische Nierenerkrankung (CKK) lange nach der eigentlichen AKI entwickeln kann. Speziell Kinder und vor allem Neugeborene, die durch eine RPGN oder HUS Nephrone verloren haben, haben ein hohes Risiko für Spätkomplikationen (22).

Besonders anfällig ist die Niere, wenn sie noch nicht vollständig entwickelt ist. Die Niere ist erst mit der 34. Gestationswoche voll ausgebildet. Schädigungen vor diesem Zeitpunkt haben einen großen Einfluss auf die zukünftige Nephronenanzahl und folglich auf Prognosen. Generell kann man sagen, dass sich, unabhängig von der auslösenden Ursache eine aus einer AKI, eine CKK entwickeln kann (80). Einfluss darauf scheint auch die Schwere der AKI zu haben. Bei der bisher größten Follow-Up Studie entwickelten 10% der Patienten, die eine AKI durchgemacht hatten, eine CKK. Es wird daher empfohlen, bei allen Patienten, die eine AKI durchgemacht haben, unabhängig von der Ursache, regelmäßige Harn- und Blutdruckkontrollen durchzuführen, um spätere Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu verhindern (81).

8 Literaturverzeichnis

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, the Aw. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;8(4):R204-R12.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
3. Thomas ME, Blaine C, Dawney A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015;87(1):62-73.
4. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71(10):1028-35.
5. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international Supplement*. 2012;2:1-138.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
7. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(11):1832-43.
8. Kavaz A, Ozcakar ZB, Kendirli T, Ozturk BB, Ekim M, Yalcinkaya F. Acute kidney injury in a paediatric intensive care unit: comparison of the pRIFLE and AKIN criteria. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):e126-9.
9. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 10. United States: 2015 by the American Society of Nephrology.; 2015. p. 554-61.
10. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;97(1):202-10.
11. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Critical care medicine*. 2010;38(3):933-9.
12. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and Epidemiology of Acute Kidney Injury Varies with Definition Interpretation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(4):948-54.
13. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical Kidney Journal*. 2013;6(1):8-14.

14. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive care medicine*. 2014;40(10):1481-8.
15. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, Khemani RG. Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(8):703-10.
16. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
17. Basu RK, Devarajan P, Wong H, Wheeler DS. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):339-47.
18. Cao Y, Yi ZW, Zhang H, Dang XQ, Wu XC, Huang AW. Etiology and outcomes of acute kidney injury in Chinese children: a prospective multicentre investigation. *BMC urology*. 2013;13:41.
19. Jenssen GR, Hovland E, Bangstad HJ, Nygard K, Vold L, Bjerre A. The incidence and aetiology of acute kidney injury in children in Norway between 1999 and 2008. *Acta Paediatr*. 2014;103(11):1192-7.
20. Olowu WA. Acute kidney injury in children in Nigeria. *Clin Nephrol*. 83. Germany 2015. p. 70-4.
21. Zhou YM, Yin XL, Huang ZB, He YH, Qiu LR, Zhou JH. Risk factors and prognostic factors of acute kidney injury in children: A retrospective study between 2003 and 2013. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2015;35(6):785-92.
22. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology*: Springer; 2009.
23. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tato L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(2):232-4.
24. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2006;354(23):2443-51.
25. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daikha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9277):241-2.
26. Lip GY, Churchill D, Beevers M, Auckett A, Beevers DG. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9089):1446-7.
27. Kiessling SG, Goebel J, Somers MJG. *Pediatric Nephrology in the ICU*: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
28. Devarajan P. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. *Current opinion in pediatrics*. 2005;17(2):193-9.
29. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatric Nephrology*. 2016:1-11.
30. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(1):144-50.
31. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(12):2159-73.

32. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care*. 2016;20(1):135.
33. Zepeda-Orozco D, Ault BH, Jones DP. Factors associated with acute renal failure in children with rhabdomyolysis. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(12):2281-4.
34. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1844-54.
35. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Advances in chronic kidney disease*. 2014;21(1):18-26.
36. Ulinski T, Sellier-Leclerc A-L, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(7):1051-7.
37. Herold G. Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD-10 Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2016. 1004 S. p.
38. Resontoc LPR, Yap H-K. Renal vascular thrombosis in the newborn. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(6):907-15.
39. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-801S.
40. Andreoli S. Acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(2):253-63.
41. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014;7:231-9.
42. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):371-6.
43. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, Dorresteyn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1283-91.
44. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24(2):253-63.
45. Schäfer K, Mehls O. Pädiatrische Nephrologie: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
46. McCaffrey J, Dhakal AK, Milford DV, Webb NJ, Lennon R. Recent developments in the detection and management of acute kidney injury. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(1):91-6.
47. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol*. 2009;24(2):265-74.
48. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, Krawczeski CD, Li S, Thiessen-Philbrook HR, et al. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery. *JAMA pediatrics*. 2015;169(6):583-91.
49. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(1):147-55.

50. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R25.
51. Kwiatkowski DM, Goldstein SL, Krawczeski CD. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Biomarkers in medicine*. 2012;6(3):273-82.
52. Genc G, Ozkaya O, Avci B, Aygun C, Kucukoduk S. Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. *American journal of perinatology*. 2013;30(3):245-52.
53. Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(2):267-74.
54. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(5):943-9.
55. Basu RK, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Incorporation of biomarkers with the renal angina index for prediction of severe AKI in critically ill children. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(4):654-62.
56. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy. London: Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guideline Centre.; 2013.
57. Goldstein SL. Fluid management in acute kidney injury. *Journal of intensive care medicine*. 2014;29(4):183-9.
58. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1987;135(4):924-9.
59. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest*. 1991;100(4):1068-75.
60. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England journal of medicine*. 2006;354(24):2564-75.
61. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):253-8.
62. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(2):316-25.
63. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive care medicine*. 2008;34(6):1065-75.
64. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine*. 2008;36(1):296-327.
65. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2001;345(19):1368-77.

66. Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, Jha P, Kher V, Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. *Pediatr Nephrol.* 2016.
67. Castillo A, Santiago MJ, Lopez-Herce J, Montoro S, Lopez J, Bustinza A, et al. Nutritional status and clinical outcome of children on continuous renal replacement therapy: a prospective observational study. *BMC nephrology.* 2012;13:125.
68. Fiaccadori E, Parenti E, Maggiore U. Nutritional support in acute kidney injury. *Journal of nephrology.* 2008;21(5):645-56.
69. Sabatino A, Regolisti G, Maggiore U, Fiaccadori E. Protein/energy debt in critically ill children in the pediatric intensive care unit: acute kidney injury as a major risk factor. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation.* 2014;24(4):209-18.
70. Mehta NM, Compher C. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2009;33(3):260-76.
71. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(9):1669-74.
72. Sutherland SM, Alexander SR. Continuous renal replacement therapy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2007-16.
73. Goldstein SL. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. *Seminars in dialysis.* 2011;24(2):187-91.
74. Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN, Somers MJ, Baum M, Symons JM, et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *The International journal of artificial organs.* 2007;30(12):1116-21.
75. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2005;20(7):1416-21.
76. Modem V, Thompson M, Gollhofer D, Dhar AV, Quigley R. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children*. *Critical care medicine.* 2014;42(4):943-53.
77. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Bunchman TE, Benfield MR, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2007;2(4):732-8.
78. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2013;8(10):1661-9.
79. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(12):1067-71.
80. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69(1):184-9.

81. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(4):523-30.

