

Prävalenz, Vorhersage, Früherkennung und Relevanz des
akuten Nierenversagens nach herzchirurgischen
Eingriffen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Sina Kristin Herzberg, geb. Möller
aus Bad Nauheim

Gießen (2022)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-
Universität Gießen

Zentrum für Chirurgie,
der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Böning

2. Gutachter: PD Dr. Birk

Tag der Disputation: 04.04.2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| Abbildungsverzeichnis | VII |
| Tabellenverzeichnis..... | VIII |
| Formelverzeichnis | IX |
| | |
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Definition ANV | 1 |
| 1.1.1 Prärenales ANV..... | 2 |
| 1.1.2 Intrarenales ANV | 3 |
| 1.1.3 Postrenales ANV | 4 |
| 1.2 Diagnostik des ANV | 4 |
| 1.2.1 Inulin-Clearance | 5 |
| 1.2.2 Kreatinin-Clearance | 6 |
| 1.2.3 Cockcroft-Gault-Formel..... | 8 |
| 1.2.4 MDRD-Formel..... | 8 |
| 1.2.5 CKD-EPI-Formel | 9 |
| 1.2.6 Cystatin C..... | 10 |
| 1.2.7 Serum-Kreatinin..... | 10 |
| 1.2.8 Quantitative Urinausscheidung | 12 |
| 1.3 Klassifikation des ANV..... | 12 |
| 1.3.1 RIFLE-Kriterien..... | 13 |
| 1.3.2 AKIN-Kriterien | 15 |
| 1.3.3 KDIGO-Kriterien | 15 |
| 1.3.4 AKIN, RIFLE und KDIGO Kriterien im Vergleich | 16 |
| 1.4 ANV nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM..... | 18 |
| 1.4.1 Risikofaktoren für ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM..... | 18 |
| 1.5 Eingriffe an der HLM..... | 21 |
| 1.5.1 Kardioplegie | 21 |
| 1.5.2 Funktionsprinzip der HLM..... | 21 |
| 1.5.3 HLM und Inflammation | 24 |
| 1.5.4 Hämodynamik an der HLM | 27 |
| 1.5.5 Perioperative Noxen..... | 30 |

| | |
|--|-----------|
| 1.6 Score-Systeme zur Vorhersage von ANV nach herzchirurgischen Eingriffen | 31 |
| 1.6.1 Cleveland Clinic Score..... | 31 |
| 1.6.2 Leicester Score | 34 |
| 1.7 Neue Biomarker zur frühen Detektion von ANV | 36 |
| 1.8 Fragestellung | 40 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN | 41 |
| 2.1 Studiendesign | 41 |
| 2.2 Studienpopulation..... | 41 |
| 2.3 Ethikvotum | 41 |
| 2.4 Herzchirurgische Eingriffe mit HLM..... | 42 |
| 2.5 Studienablauf..... | 42 |
| | 43 |
| 2.5.1 Präoperative Risikoevaluation für postoperatives ANV mit CCS und LS..... | 43 |
| 2.5.2 Postoperative Bestimmung der Urinmarker TIMP-2 und IGFBP7..... | 44 |
| 2.6 Laboranalyse | 45 |
| 2.7 Datenerhebung..... | 47 |
| 2.8 Baseline Charakteristika, prä-, intra- und postoperativ erhobene Daten..... | 47 |
| 2.9 Postoperatives Monitoring für die Entwicklung eines ANV..... | 55 |
| 2.10 Endpunkte der Studie | 55 |
| 2.11 Statistik..... | 56 |
| 3. ERGEBNISSE..... | 57 |
| 3.1 Präoperative Charakteristika und postoperatives ANV..... | 58 |
| 3.2 Intraoperative Charakteristika und postoperatives ANV | 60 |
| 3.2.1 Art der Prozedur in Bezug auf das Auftreten eines ANV | 60 |
| 3.2.2 Intraoperativ gemessene Zeiten in Bezug auf das Auftreten eines postoperativen ANV | 61 |
| 3.3 Abhängigkeit des Outcomes von postoperativen ANV | 66 |

| | |
|--|-----|
| 3.3.1 Prävalenz des ANV nach präoperativer Risikoabschätzung | 66 |
| 3.3.2 Postoperatives ANV und Krankenhausmortalität | 67 |
| 3.3.3 Postoperativ erhobene Parameter in Bezug auf die Entwicklung eines ANV | 68 |
| 3.4 Vorhersage von ANV mithilfe der Risikoscore-Systeme CCS und LS | 70 |
| 3.5 Vorhersage und Früherkennung von ANV durch Messung von TIMP-2 und IGFBP7 | 71 |
| 4. DISKUSSION | 76 |
| 4.1 Prävalenz und Diagnostik von ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen | 76 |
| 4.2 Postoperatives ANV und Mortalität | 81 |
| 4.3 Vorhersage von ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen durch die Risikoscore-Systeme LS und CCS | 84 |
| 4.4 Wertigkeit und Vorhersage durch [TIMP-2]*[IGFBP7] | 88 |
| 4.4.1 Vorhersagekraft von „Nephrocheck“ | 89 |
| 4.4.2 Optimaler Zeitpunkt zur Messung des „Nephrocheck-Tests“ | 91 |
| 4.5 Limitationen der Studie | 97 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 100 |
| 6. SUMMARY | 101 |
| 7. LITERATURVERZEICHNIS | 102 |
| 8. ANHANG | 108 |
| Publikationen und Kongressbeiträge | 108 |
| Danksagung | 109 |
| Erklärung zur Dissertation | 110 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| ACB | AORTOKORONARER BYPASS |
| ACE-HEMMER | ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYM-HEMMER |
| ACT | ACTIVATED CLOTTING TIME (= AKTIVIERTE GERINNUNGSZEIT) |
| ACVB | AORTOKORONARER VENEN-BYPASS |
| ADH | ANTIDIURETISCHES HORMON |
| ADMIS | ADMISSION (= ZULASSUNG) |
| AHB | ANSCHLUSSHEILBEHANDLUNG |
| AI | AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ |
| AKI | ACUTE KIDNEY INJURY (= AKUTES NIERENVERSAGEN) |
| AKIN | ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK |
| ANOVA | ANALYSIS OF VARIANCE (= VARIANZANALYSE) |
| ANV | AKUTES NIERENVERSAGEN |
| ARF | ACUTE RENAL FAILURE (= AKUTES NIERENVERSAGEN) |
| AS | AORTENKLAPPENSTENOSE |
| ASD | ATRIUMSEPTUMDEFEKT |
| AUC | AREA UNDER THE CURVE (= FLÄCHE UNTER DER KURVE) |
| BMI | BODY-MASS-INDEX (= KÖRPERMASSEINDEX) |
| CABG | CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT (= KORONARARTERIELLER BYPASS) |
| CATHET | CATHETER |
| CCS | CLEVELAND CLINIC SCORE |
| CDK | CYCLIN-DEPENDENT KINASE (= CYCLIN ABHÄNGIGE KINASE) |
| CNI | CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ |
| CKD-EPI | CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABERATION |
| COPD | CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (= CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG) |
| CRP | C-REAKTIVES PROTEIN |
| CSA-AKI | CARDIAC SURGERY ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY (= AKUTES NIERENVERSAGEN NACH HERZCHIRURGIE) |
| CT | COMPUTERTOMOGRAPHIE |
| DNA | DESOXYRIBONUKLEINSÄURE |
| ECMO | EXTRAKORPORALE MEMBRANOXYGENIERUNG |
| EF | EJEKTIONSFRAKTION |
| eGFR | ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE (= GESCHÄTZTE GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE) |
| EK | ERYTHROZITENKONZENTRAT |
| ESKD | END STAGE KIDNEY DISEASE (= NIERENVERSAGEN IM ENDSTADIUM) |
| ESRD | END-STAGE RENAL DISEASE (= NIERENVERSAGEN IM ENDSTADIUM) |
| FFP | FRESH FROZEN PLASMA |
| GFR | GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE |
| HAES | HYDROXYETHYLSTÄRKE |
| HLM | HERZ-LUNGEN-MASCHINE |

| | |
|--------|---|
| HZV | HERZZEITVOLUMEN |
| I.V. | INTRAVENÖS |
| IABP | INTRAORTALE BALLONPUMPE |
| ICU | <i>INTENSIVE CARE UNIT</i> (= INTENSIVSTATION) |
| IDDM | <i>INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS</i> (= INSULINABHÄNGIGER DIABETES MELLITUS) |
| IGFBP7 | INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-BINDING PROTEIN 7 |
| IL-10 | INTERLEUKIN-10 |
| IL-18 | INTERLEUKIN-18 |
| IL-6 | INTERLEUKIN-6 |
| KDIGO | KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES |
| KHK | KORONARE HERZKRANKHEIT |
| KIM-1 | KIDNEY INJURY MARKER-1 |
| KM | KONTRASTMITTEL |
| L-FABP | LIVER FATTY ACID-BINDING PROTEIN |
| LS | LEICESTER SCORE |
| LVAD | <i>LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE</i> (= LINKSVENTRIKULÄRES HERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEM) |
| LVEF | LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION |
| MDRD | <i>MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE</i> (= DIÄTISCHE EINFLÜSSE VON NIERENERKRANKUNGEN) |
| MI | MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ |
| MKE | MITRALKLAPPEN-ERSATZ |
| MKR | MITRALKLAPPEN-REKONSTRUKTION |
| MS | MITRALKLAPPENSTENOSE |
| MW | MITTELWERT |
| N2 | STICKSTOFF |
| NGAL | NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN |
| NIDDM | <i>NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS</i> (= INSULINUNABHÄNGIGER DIABETES MELLITUS) |
| NPV | <i>NEGATIVE PREDICTIVE VALUE</i> (= NEGATIV PRÄDIKTIVER WERT) |
| NSAR | NICHTSTEROIDALE ANTIPHLOGISTIKA |
| NYHA | NEW YORK HEART ASSOCIATION |
| P.O. | <i>PER OS</i> (= ORALE APPLIKATIONSFORM) |
| PAVK | PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT |
| PCO2 | KOHLENDIOXIDPARTIALDRUCK |
| PI | PULMONALKLAPPENINSUFFIZIENZ |
| PI-GST | PI-GLUTATHIONE S-TRANSFERASE, |
| PO2 | SAUERSTOFFPARTIALDRUCK |
| PPV | <i>POSITIVE PREDICTIVE VALUE</i> (= POSITIV PRÄDIKTIVER WERT) |
| PS | PULMONALKLAPPENSTENOSE |
| RAAS | RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM |
| RIFLE | RISK, INJURY, FAILURE, LOSS UND END-STAGE RENAL DISEASE |
| SCREAT | <i>SERUM CREATININE CONCENTRATION</i> (= SERUM-KREATININKONZENTRATION) |

| | | |
|-----------|--|---|
| SD | | STANDARD DEVIATION (= STANDARDABWEICHUNG) |
| SENS | | SENSITIVITÄT |
| SIRS | SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (= SYSTEMISCH-INFLAMMATORISCHES SYNDROM) | |
| SNS | | SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM (= SYMPATHISCHES NERVENSYSTEM) |
| SPEZ | | SPEZIFITÄT |
| TI | | TRIKUSPIDALKLAPPENINSUFFIZIENZ |
| TIMP-2 | | TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASES-2 |
| TK | | THROMBOZYTENKONZENTRAT |
| TKR | | TRIKUSPIDALKLAPPEN-REKONSTRUKTION |
| TNF-ALPHA | | TUMOR NEKROSEFAKTOR ALPHA |
| TS | | TRIKUSPIDALKLAPPENSTENOSE |
| UO | | URINE OUTPUT (= URINAUSFUHR) |
| VHF | | VORHOFFLIMMERN |
| Z.N. | | ZUSTAND NACH |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1: BEZIEHUNG ZWISCHEN SERUM-KREATININWERT UND GFR | 11 |
| ABBILDUNG 2: RIFLE-KRITERIEN | 14 |
| ABBILDUNG 3: TOTALER HERZ-LUNGEN-BYPASS | 22 |
| ABBILDUNG 4: SCHEMA DER EXTRAKORPORALEN ZIRKULATION | 23 |
| ABBILDUNG 5: PATHOPHYSIOLOGISCHES MODELL DER ENTSTEHUNG EINES ANV NACH KARDIOCHIRURGISCHEM EINGRIFF MIT HLM..... | 25 |
| ABBILDUNG 6: INFLAMMATION UND HLM | 27 |
| ABBILDUNG 7: BERECHNUNG LEICESTER SCORE..... | 35 |
| ABBILDUNG 8: AUC DER VON KASHANI ET AL. NEU DEFINIERTEN BIOMARKER [TIMP-2]*[IGFBP7] IM VERGLEICH ZU BEREITS BESTEHENDEN BIOMARKERN..... | 37 |
| ABBILDUNG 9: MODELL ZUR BETEILIGUNG DER NEUEN BIOMARKER [TIMP-2]*[IGFBP7] IN DER ENTSTEHUNG EINES ANV..... | 39 |
| ABBILDUNG 10: ÜBERSICHT ÜBER DEN STUDIENABLAUF | 43 |
| ABBILDUNG 11: MESSPRINZIP DES „NEPHROCHECK-TESTS“ | 45 |
| ABBILDUNG 12: „NEPHROCHECK-TESTGERÄT“ MIT TESTKASSETTE..... | 46 |
| ABBILDUNG 13: ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄUFIGKEIT UNTERSCHIEDLICHER STADIEN VON POSTOPERATIVEM ANV | 58 |
| ABBILDUNG 14: POSTOPERATIVES ANV STADIUM 2-3 BERECHNET BIS EINSCHLIEßLICH DEM 6. POSTOPERATIVEN TAG IN BEZUG AUF DIE INTRAOPERATIVEN ZEITEN..... | 63 |
| ABBILDUNG 15: POSTOPERATIVES ANV STADIUM 3 BERECHNET BIS EINSCHLIEßLICH DEM 6. POSTOPERATIVEN TAG IN BEZUG AUF DIE INTRAOPERATIVEN ZEITEN | 64 |
| ABBILDUNG 16: FRÜHES POSTOPERATIVES ANV STADIUM 2-3 BERECHNET BIS EINSCHLIEßLICH DEM 1. POSTOPERATIVEN TAG IN BEZUG AUF INTRAOPERATIVE ZEITEN..... | 65 |
| ABBILDUNG 17: PRÄVALENZ DES POSTOPERATIVEN ANV UND DARSTELLUNG DER PERIOPERATIVEN GFR- VERLÄUFE IN BEZUG AUF DIE VERSCHIEDENEN STADIEN DES ANV | 67 |
| ABBILDUNG 18: KRANKENHAUSMORTALITÄT IN PROZENT BEZOGEN AUF DIE ENTWICKLUNG EINES POSTOPERATIVEN ANV UND DESSEN UNTERTEILUNG IN 3 STADIEN NACH KDIGO | 68 |
| ABBILDUNG 19: VORHERSAGE VON ANV DURCH DIE RISIKOSCORE-SYSTEME CCS UND LS | 71 |
| ABBILDUNG 20: VORHERSAGE VON ANV DURCH MESSUNG DER [TIMP-2]*[IGFBP7]-KONZENTRATION VIER STUNDEN POSTOPERATIV IM URIN BIS EINSCHLIEßLICH DEM 6. POSTOPERATIVEN TAG | 74 |
| ABBILDUNG 21: VORHERSAGE FRÜHES ANV DURCH MESSUNG DER [TIMP-2]*[IGFBP7]- KONZENTRATION VIER STUNDEN POSTOPERATIV IM URIN BIS EINSCHLIEßLICH DEM 1. POSTOPERATIVEN TAG..... | 75 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| TABELLE 1: BEEINFLUSSENDE FAKTOREN AUF DIE KREATININ-BILDUNG | 7 |
| TABELLE 2: GEGENÜBERSTELLUNG DER EINTEILUNG EINES ANV NACH RIFLE, AKIN UND KDIGO | 16 |
| TABELLE 3: RENALE RISIKOFAKTOREN NACH KARDIOCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN | 19 |
| TABELLE 4: BERECHNUNG CLEVELAND CLINIC SCORE | 32 |
| TABELLE 5: HÄUFIGKEIT EINES ANV MIT NOTWENDIGKEIT EINER DIALYSE THERAPIE NACH DEM CCS..... | 33 |
| TABELLE 6: STADIENEINTEILUNG DER CHRONISCHEN NIERENKRANKHEIT NACH GFR | 48 |
| TABELLE 7: KLASSIFIKATION DER NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)..... | 49 |
| TABELLE 8: PRÄOPERATIV ERHOBENE DATEN | 50 |
| TABELLE 9: INTRAOPERATIV ERHOBENE DATEN..... | 52 |
| TABELLE 10: POSTOPERATIV ERHOBENE DATEN..... | 53 |
| TABELLE 11: PRÄOPERATIVE CHARAKTERISTIKA IN BEZUG AUF DIE ENTWICKLUNG UND DEN SCHWEREGRAD EINES POSTOPERATIVEN ANV | 59 |
| TABELLE 12: ART DER PROZEDUR UND AUFTRETEN EINES ANV BIS EINSCHLIEßLICH DEM 6. POSTOPERATIVEN TAG..... | 61 |
| TABELLE 13: INTRAOPERATIVE CHARAKTERISTIKA IN BEZUG AUF DIE ENTWICKLUNG EINES POSTOPERATIVEN ANV | 62 |
| TABELLE 14: POSTOPERATIVE PARAMETER IN BEZUG AUF DIE ENTWICKLUNG EINES ANV UND DESSEN STADIEN | 69 |
| TABELLE 15: [TIMP-2]*[IGFBP7]-KONZENTRATION IM URIN IN BEZUG AUF KEIN ANV UND ANV STADIUM 1,2 UND 3 | 73 |

Formelverzeichnis

| | |
|---|----|
| FORMEL 1: FORMEL ZUR BERECHNUNG DER KREATININ-CLEARANCE | 6 |
| FORMEL 2: COCKCROFT-GAULT-FORMEL..... | 8 |
| FORMEL 3: MDRD-FORMEL | 8 |
| FORMEL 4: CKD-EPI-FORMEL | 10 |

1. Einleitung

Die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ANV) nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist häufig [1], [2]. In den bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen wurde eine erhöhte Mortalität und Morbidität bei Patienten mit postoperativen ANV beobachtet [3]. Verlängerte Krankenhausaufenthalte und höhere Behandlungskosten sind die Folge. Eine spezifische Behandlung des ANV fehlt. Eine frühzeitige Diagnose des ANV bzw. die Identifikation von Hoch-Risikopatienten wäre wünschenswert.

In der vorliegenden Arbeit wurde über zwölf Monate der Anteil der Patienten bestimmt, der im Untersuchungszeitraum von 01.08.2015 - 31.07.2016 nach herzchirurgischen Eingriffen mit HLM während des Aufenthaltes auf Intensivstation an einem ANV erkrankte. Darüber hinaus wurde ein Modell zur Früherkennung und präoperativer Vorhersage eines möglichen postoperativ auftretenden ANV untersucht. Ein speziell entwickelter Labortest mit dem Ziel der Früherkennung eines ANV wurde im Rahmen dieser Arbeit auf seine Effektivität überprüft.

1.1 Definition ANV

ANV ist definiert als „akut einsetzende, rasche Abnahme der Nierenfunktion, die über Tage anhält und prinzipiell reversibel ist“ [4]. Leitsymptom ist die Oligurie oder Anurie. Als Oligurie wird eine Urinausscheidung von weniger als 500 ml/d bezeichnet, eine Anurie besteht bei einer Urinausscheidung von < 100 ml/d. Bis zu 30 % des ANV verlaufen normo- oder polyurisch. In diesem Fall ist das routinemäßig angewandte Diagnostikkriterium der Anstieg des Serum-Kreatinins [4]. Die Folgen eines ANV gehen mit der Retention harnpflichtiger Substanzen bis hin zu einer Urämie einher, zudem entstehen Störungen im Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt [4]. Die resultierenden Symptome zeigen sich klinisch in einer Überwässerung im Sinne eines Lungenödems, eines Hirnödems oder einer arteriellen Hypertonie. An Elektrolytstörungen und Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind insbesondere die Entwicklung einer Hyperkaliämie und einer metabolischen Azidose zu nennen.

Die Pathophysiologie des ANV lässt sich in drei Gruppen unterteilen:

1. Prärenales ANV
2. Intrarenales ANV
3. Postrenales ANV

1.1.1 Prärenales ANV

Pathophysiologisch liegt dem prärenalen ANV eine renale Minderperfusion zugrunde, wodurch es zu einem Funktionsverlust der Nieren kommt. Durch eine Verminderung des effektiven Blutvolumens wird reaktiv das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert. Im Fall einer Hypovolämie wird mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der koronaren und zerebralen Durchblutung die Ausschüttung von Katecholaminen und von antidiuretischen Hormon (ADH) gesteigert. Diese hormonelle Gegenregulation bewirkt eine Vasokonstriktion sowie eine Salz- und Wasserretention. Im Fall einer systemischen Hypotension greifen autoregulatorische Mechanismen möglicherweise nicht mehr adäquat. Die renale Autoregulation bei gesunden Erwachsenen verliert in der Regel ab einem systolischen Blutdruck von 80 mmHg ihre Funktion [5].

Mehrere Faktoren bestimmen die autoregulatorische Fähigkeit der Niere. Hierzu zählen unter anderem ein langjährig bestehender Hypertonus, Arteriosklerose und ein höheres Lebensalter. Ebenso können durch Medikamenteneinnahme die renalen Autoregulationsmechanismen gehemmt und das Risiko für die Entwicklung eines prärenalen Nierenversagens erhöht werden. In der Literatur wird das Auftreten eines prärenalen ANV als häufigste Ursache des ANV beschrieben und tritt im Vergleich zur intrarenalen und postrenalen Genese mit einer Häufigkeit von 60 % auf [4].

Ursachen bzw. Risikofaktoren für die Entstehung eines prärenalen ANV nach [4]:

- Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens bedingt durch unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder durch erhöhte Flüssigkeitsverluste, zum Beispiel bei Dehydratation, Blutverlust, Erbrechen, Diarrhö, akuter Pankreatitis, der Einnahme von Diuretika
- Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) und des arteriellen Mitteldrucks beispielsweise im Rahmen unterschiedlicher Entitäten eines Kreislaufschocks
- Zytokin-vermittelte renale Vasokonstriktion, zum Beispiel bedingt durch ein hepatorenales Syndrom
- Medikamente, zum Beispiel nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) und Angiotensin-II-Inhibitoren

Definitionsgemäß besteht bei einem prärenalen Nierenversagen kein Parenchymschaden. Die Nierenfunktionseinschränkung ist reversibel, sobald die Ursache beseitigt und die renale Hämodynamik wiederhergestellt ist. Besteht ein prärenales Nierenversagen jedoch

über einen längeren Zeitraum, so kann im Verlauf ein ischämischer Schaden im Tubulussystem mit Tubulusnekrose auftreten. Dies kennzeichnet den Übergang eines prärenalen Nierenversagens in ein intrarenales Nierenversagen [5].

1.1.2 Intrarenales ANV

Ein intrarenales ANV hat multiple Ursachen und ist bedingt durch einen Zellschaden in der Niere. Intrarenal entsteht das morphologische Korrelat einer Tubulusnekrose. Durch Ablösen des Epithels von der Basalmembran entsteht eine Obstruktion in den Tubuli. Nephrotoxische Substanzen können diesen Prozess verstärken. In 35 % der Fälle eines ANV ist die Ursache intrarenal [4].

Zugrundeliegende mögliche Ursachen des intrarenalen ANV nach [4]:

1. Entstehung einer akuten Tubulusnekrose:
 - Ischämisch (z.B. bei Sepsis, postoperativ)
 - Medikamentös-toxisch
 - Röntgenkontrastmittel
 - Pigment-Nephropathie durch Hämolyse oder Rhabdomyolyse (bei Trauma, Drogenabusus, Alkoholentzugsdelir, exzessiver körperlicher Belastung, Lipidsenker u.a.)
 - Tubuläre Verstopfungen (durch erhöhte Anzahl an Leichtketten bei Plasmozytom, Urate bei Hyperurikämie und Tumorlysesyndrom, Oxalate bei Glykolvergiftungen)
 - Hepatorenales Syndrom
2. Makrovaskuläre Erkrankungen:
 - Vaskulitis
 - Atheroembolien
 - Thromboembolien
 - Aortendissektion
3. Mikrovaskuläre Erkrankungen:
 - Rapid-progressive Glomerulonephritis
 - Cholesterinembolie-Syndrom
 - Thrombotische Mikroangiopathien (Disseminierte intravasale Gerinnung, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Hämolytisch-urämisches

Syndrom, HELLP-Syndrom¹, Nierenbeteiligung bei systemischer Sklerose)

- IgA-Nephritis

4. Interstitiell:

- Akute tubulointerstitielle Nephritis
- Allergische Reaktion (z.B. durch Rifampicin u.a.)
- Infektion (Pyelonephritis, Nierenabszess)
- Infiltration (Lymphom, Leukämie)

Diese Aufteilung stellt die Ursachen des intrarenalen Nierenversagens in Anlehnung an [4] und [5] dar.

1.1.3 Postrenales ANV

Ein postrenales ANV ist in der Regel durch eine Abflussbehinderung im Bereich der Nierenbecken, Harnleiter, Blase oder Urethra gekennzeichnet und entweder angeboren oder erworben. Ein postrenales ANV liegt in 5 % der Fälle von ANV vor [4].

Ursachen eines postrenalen ANV nach [4]:

1. Angeborene Fehlbildungen im Bereich der Nieren, Harnleiter, Blase und Urethra
2. Erworbene Abflussbehinderung im Bereich der Nierenbecken, Harnleiter, Blase oder Urethra
3. Maligne Tumoren
4. Gynäkologische Erkrankungen und/oder operative Komplikationen
5. Fehlplatzierte oder verstopfte Harnblasenkatheter
6. Medikamentös induziert (Anticholinergika, Neuroleptika) bei vorbestehender Abflussbehinderung (z.B. bei Prostataadenom)

1.2 Diagnostik des ANV

Neben der Unterteilung nach dem Ort der Nierenschädigung und nach zugrundeliegenden Ursachen werden verschiedene Stadien des ANV unterschieden, die jedoch nicht immer in der exakten Reihenfolge ablaufen.

1. Initialphase: asymptomatische Nierenschädigung, die Urinproduktion kann

¹ Komplikation in der Schwangerschaft. Das Akronym „HELLP“ steht für *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* (= Hämolyse, erhöhte Leberwerte und Thrombozytopenie).

gegebenenfalls bereits abnehmen.

2. Phase des manifesten Nierenversagens: fortbestehende Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit progredientem Anstieg der Retentionsparameter. Je nach Diurese wird unterschieden zwischen einem oligurischen und nicht-oligurischen Verlauf. Hauptgefahren sind Hyperhydratation, Entwicklung eines Lungenödems, Hirnödem, Hyperkaliämie, metabolische Azidose, Urämie.
3. Polyurische Phase: gesteigerte Harnproduktion durch Normalisierung der glomerulären Filtration, während die tubulären Rückresorptionsmechanismen jedoch noch gestört sind. Komplikationen in dieser Phase sind Verlust von Wasser und Elektrolyten (Dehydratation, Hyponatriämie und Hypokaliämie).
4. Restitutionsphase: Normalisierung der Nierenfunktion und Harnproduktion. In einigen Fällen bleibt die Nierenfunktion dauerhaft geschädigt [4].

Da Nierenerkrankungen insbesondere in den frühen Stadien asymptomatisch verlaufen können, sind Tests erforderlich, die eine Veränderung der Nierenfunktion erfassen. Die Bestimmung der GFR ist die genaueste und empfindlichste Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion [7], [8]. Ziel der Diagnostik ist die Detektion eines Abfalls der GFR. „Die GFR ist definiert als die Menge (Volumen in ml) an Plasma, die in einer bestimmten Zeit (Minute) durch die Glomeruli (etwa 1.000.000 pro Niere) filtrierte wird“ [7]. Zur Bestimmung der GFR dienen verschiedene Messmethoden. Die GFR kann zum einen mithilfe einer Näherungsformel berechnet, zum anderen mithilfe der Messung der Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

Die Clearance bezeichnet ein fiktives Plasmavolumen, welches innerhalb einer Zeiteinheit durch Harnbildung von einer bestimmten Substanz befreit wird [4]. Zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates eignen sich Stoffe, die glomerulär filtrierte, tubulär aber nicht wesentlich sezerniert noch rückresorbiert werden [4]. Da kaum ein Stoff im Körper frei filtrierte wird, setzt die genaue Bestimmung der GFR den Einsatz exogener Stoffe voraus.

1.2.1 Inulin-Clearance

Zur Bestimmung der GFR mittels exogener Stoffe eignet sich beispielsweise die Markersubstanz Inulin, welche im Glomerulus frei filtrierte und durch die Niere weder sezerniert noch rückresorbiert wird. Nachteil der exogenen Zufuhr von Inulin ist die

Tatsache, dass Inulin schwer zu messen ist und der Patient zur Bestimmung der Inulin-Clearance zusätzlich kontinuierliche Infusionen und Blutentnahmen benötigt. Daher wird die Bestimmung der Inulin-Clearance in der klinischen Praxis in der Regel nicht mehr durchgeführt und dient nur noch zur Bestimmung der GFR im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen [8].

1.2.2 Kreatinin-Clearance

Um endogene Marker zu nutzen, bietet sich die Messung der Kreatinin-Clearance an. Hierzu kann das körpereigene Kreatinin, welches im Muskelgewebe durch den Abbau von Kreatin entsteht, herangezogen werden. Die Plasmakonzentration von Kreatinin unterliegt nur geringen Schwankungen und wird, idealisiert betrachtet, von der Niere weder rückresorbiert noch sezerniert. Somit dient die Berechnung der Kreatinin-Clearance der Bestimmung der GFR [4], [8], [5].

Die Kreatinin-Clearance wird nach folgender Formel berechnet:

$$C_{\text{Kreatinin}}(\text{ml/min}) = \frac{(\text{Kreatinin})_{\text{Harn}} * \text{Urinvolumen in 24 h}}{(\text{Kreatinin})_{\text{Serum}} * \text{Sammelzeit in Minuten}}$$

Formel 1: Formel zur Berechnung der Kreatinin-Clearance

(modifiziert nach [4])

Abkürzungen: C: Clearance, h: Stunde, min: Minute, ml: Milliliter

Die Kreatininkonzentration im Harn kann labordiagnostisch aus 24-h-Sammelurin und die Serum-Kreatininkonzentration per Blutabnahme bestimmt werden. Da das Sammeln von 24-h-Urin aufwändig ist und zudem erhebliche Fehlerquellen birgt, bleibt dieses Verfahren in der klinischen Routine besonderen Indikationen vorbehalten [8]. Zudem übersteigt genau genommen die Kreatinin-Clearance die GFR, da Kreatinin in geringen Mengen von den proximalen Tubuluszellen sezerniert werden kann. Bei einer GFR im Normbereich ist die tubuläre Sekretion von Kreatinin gering, bei einer sehr eingeschränkten GFR nimmt der Anteil des tubulär sezernierten Kreatinins stark zu, so dass bei diesem Verfahren die GFR erheblich überschätzt werden kann. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu beheben, besteht in der Messung der Harnstoff-Clearance. Harnstoff wird in der Niere im Gegensatz zu Kreatinin tubulär rückresorbiert, so dass eine Messung der Harnstoff-Clearance die GFR unterschätzt. Bildet man den

Mittelwert aus Kreatinin- und Harnstoff-Clearance hebt sich der Fehler wieder auf [9]. Nichtsdestotrotz gibt es weitere Ungenauigkeiten bezüglich der Verwendung von Kreatinin. Kreatinin wird nicht bei allen Menschen in gleich hoher Form gebildet. Erheblichen Einfluss auf die Kreatinin-Bildung haben unter anderem Faktoren wie Muskelmasse, Einnahme von Medikamenten, Ernährung und Lebensalter (siehe Tabelle 1). Aus diesen Gründen variiert der Zusammenhang zwischen dem Serum-Kreatininspiegel und der GFR erheblich zwischen verschiedenen Personen und ebenfalls im Laufe der Zeit [8].

Tabelle 1: Beeinflussende Faktoren auf die Kreatinin-Bildung

Beschreibung: Unter allen Faktoren scheinen der Anteil der Muskelmasse und Veränderungen der Muskelmasse den größten Einfluss auf eine Änderung der Serum-Kreatininkonzentration zu haben (modifiziert nach [8]).

Abkürzungen: AZ: Allgemeinzustand, Z.n.: Zustand nach

| Beeinflussende Faktoren auf die Kreatinin-Bildung | Effekt auf das Serum-Kreatinin |
|--|--|
| Alter | verringert |
| Weibliches Geschlecht | verringert |
| Ethnische Gruppe: - Dunkelhäutig - Hispanic - Asiatisch | - erhöht - verringert - verringert |
| Körperbau: - Muskulös - Z.n. Amputation - Adipös | - erhöht - verringert - keine Änderung |
| Chronische Erkrankung: - Malnutrition, Inflammation, AZ-Verschlechterung (z.B. bei Krebserkrankung, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, hospitalisierte Patienten) - Neuromuskuläre Erkrankung | - verringert - verringert |
| Diät - Vegetarische Diät - Einnahme von gekochtem Fleisch | - verringert - erhöht |

Wird die Kreatinin-Bildungsrate aus dem Körperbau des Patienten abgeschätzt, können Abweichungen durch eine unterschiedlich ausgeprägte Muskelmasse Berücksichtigung finden.

Hierzu dienen spezielle Berechnungsverfahren, die Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergröße zusätzlich zur Messung des Serum-Kreatinins in die Bestimmung der GFR miteinbeziehen. Solche berechneten Filtrationsraten werden als *estimated* (geschätzte) *GFR* (eGFR) bezeichnet. Ausgiebig untersucht und in großem

Umfang angewendet werden zwei kreatininbasierte Berechnungsformeln: die Cockcroft-Gault-Formel und die *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Gleichung.

1.2.3 Cockcroft-Gault-Formel

Die Cockcroft-Gault-Formel wurde 1973 mit den Daten von 249 Männern mit einer GFR zwischen 30 ml/min und 130 ml/min entwickelt [8].

$$\text{Kreatinin-Clearance(ml/min.)} = \frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Körpergewicht (kg)} * 0,85(\text{bei Frauen})}{\text{Serum-Kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) * 72}$$

Formel 2: Cockcroft-Gault-Formel

Beschreibung: Formel zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault (modifiziert nach [4]). Bei Frauen muss mit dem Faktor 0,85 multipliziert werden. Bei einem Serum-Kreatinin in der Einheit $\mu\text{mol/l}$ muss mit dem Faktor 0,82 anstatt mit dem Faktor 72 multipliziert werden.

Abkürzungen: dl: Deziliter, kg: Kilogramm, min: Minute, mg: Milligramm, ml: Milliliter

Das Ergebnis ist nicht auf die Körperoberfläche adjustiert. Die GFR wird aufgrund der tubulären Sekretion von Kreatinin überschätzt [8]. Vorteile der Formel sind die über Jahrzehnte durchgeführte Anwendung und die Untersuchung und erfolgreiche Anwendung bei geriatrischen Patienten.

1.2.4 MDRD-Formel

Die MDRD-Formel wurde 1999 unter Verwendung von Daten von 1.628 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung entwickelt. Vorteil der MDRD-Formel ist die Berücksichtigung der Körperoberfläche, wie unter Formel 3 ersichtlich wird.

$$\text{Geschätzte GFR (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = 186,3 * \text{Serum-Kreatinin}(e^{-1,154}) * \text{Alter}(e^{-0,203}) * (0,742 \text{ bei Frauen}) * (1,21 \text{ bei Farbigen})$$

Formel 3: MDRD-Formel

Beschreibung: Abschätzung der GFR nach der MDRD-Formel (modifiziert nach [5]). Bei konventionellen Einheiten des Serum-Kreatinins (mg/dl) beträgt der zu multiplizierende Faktor 186, bei Einheiten in $\mu\text{mol/l}$ beträgt der Faktor 32,788.

Abkürzungen: GFR: glomeruläre Filtrationsrate, m^2 : Quadratmeter, min.: Minute, ml: Milliliter

Die MDRD-Formel benötigt keine Angabe des Körpergewichtes, da sie die GFR für eine standardisierte Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ angibt. Diese Formel eignet sich für Patienten mit einer $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. In diesem Bereich korreliert die GFR besser mit der echten GFR. Oberhalb dieses Wertes ist die Genauigkeit der Formel deutlich niedriger, daher dient die Formel nicht zur Früherkennung einer Nierenfunktionseinschränkung [10].

Die Formel ist ungeeignet bei Kindern sowie bei Vorliegen von Anorexie und starker Adipositas. Zudem kann ein allmählicher Verlust von Muskulatur durch chronische Krankheit, die Einnahme von Glukokortikoiden oder Mangelernährung wesentliche Veränderungen der GFR mit geringen oder nicht feststellbaren Änderungen des Serum-Kreatinins maskieren [5]. Da die Formel ursprünglich für die Abschätzung der Nierenfunktion chronisch niereninsuffizienter Patienten entwickelt wurde, muss die Abbildung der renalen Situation von kritisch kranken Intensivpatienten als ungeeignet betrachtet werden [11].

Vorteile und Nachteile der beiden genannten Formeln sind Inhalt jahrzehntelanger Diskussion. Trotz zahlreicher Studien konnte keine eindeutige Empfehlung für eine der beiden Formeln ausgesprochen werden.

1.2.5 CKD-EPI-Formel

Eine weitere Formel zur Berechnung der Nierenfunktion ist die CKD-EPI-Formel, entwickelt von der „*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*“, einer Arbeitsgruppe des *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* in Bethesda, USA. Die Formel wurde auf Basis von 8.254 Patienten entwickelt und an einem Kollektiv von 3.896 Teilnehmenden validiert. Sie scheint die GFR in höheren Bereichen deutlich exakter einzuschätzen als die MDRD-Formel. Die MDRD-Formel unterschätzt die GFR im höheren Bereich ab etwa $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, während die CKD-EPI-Formel in diesem Bereich die GFR korrekter abschätzt [12].

Jedoch wurde die CKD-EPI-Formel nicht an Patienten > 70 Jahren evaluiert. Zudem kann keine Empfehlung für die Nutzung der CKD-EPI-Formel in der Detektion eines ANV ausgesprochen werden, da die Formel abgebildet unter Formel 4 bei schneller Änderung der Nierenfunktion nicht von Nutzen ist.

Von Relevanz ist die Formel bei Patienten mit beginnender Nierenerkrankung.

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Serum-Kreatinin}/k, 1)^a \times \max(\text{Serum-Kreatinin}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}}$$

Formel 4: CKD-EPI-Formel

Beschreibung: Abschätzung der GFR nach der CKD-EPI-Formel (modifiziert nach [12]).

Bei Frauen wird der Wert zusätzlich mit 1,018 multipliziert, bei Farbigen mit 1,159. Die oben genannte Formel bezieht sich auf eine Körperoberfläche von 1,73 m².

Abkürzungen: a: geschlechtsabhängiger Faktor a=-0,329 Frau, a=-0,411 Mann, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, k: geschlechtsabhängiger Faktor k=0,7 Frau, k=0,9 Mann, max: Maximum, min: Minimum

1.2.6 Cystatin C

Empfehlungen zufolge sollte die Abschätzung der GFR in der Prävention idealerweise auf Basis des Cystatin C erfolgen, das aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften eine noch zuverlässigere Aussage hinsichtlich des frühzeitigen Erkennens einer beginnenden Nierenerkrankung erlaubt [12].

Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Inhibitor, welcher vollständig glomerulär filtriert wird. Somit handelt es sich um ein Protein, welches sich zur Beurteilung der GFR eignet. Im Vergleich zur Messung des Kreatinins unterliegt die Messung von Cystatin C wenigen extrarenalen Einflüssen. Beeinflusst wird Cystatin C durch Hypo-, Hyperthyreoidismus und Hyperkortisolismus [11]. Bisher gibt es keine Empfehlung, Cystatin C als primären Marker zum Nachweis eines ANV heranzuziehen. Die *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) empfiehlt, Cystatin C nur in Zweifelsfällen als zusätzlichen Marker zu bestimmen. Cystatin C hat eine höhere Sensitivität bei geringer Einschränkung der GFR und ist unabhängig vom Körperbau. Von Vorteil ist die Bestimmung von Cystatin C demnach bei Patienten mit Sarkopenie, bei Patienten mit deutlich abweichenden Body-Mass-Index (BMI) und bei Kindern. Die Bestimmung von Cystatin C ist deutlich teurer im Vergleich zur Bestimmung von Kreatinin.

1.2.7 Serum-Kreatinin

Im klinischen Alltag wird am häufigsten das etablierte Serum-Kreatinin als schnell zur Verfügung stehender Surrogat-Parameter für die Abschätzung der GFR bestimmt. Jedoch birgt die Messung von Serum-Kreatinin zahlreiche Limitationen in Hinblick auf die Übertragbarkeit und Beurteilung des Schweregrades eines Nierenversagens. Wie in Abbildung 1 dargestellt steigt der Serum-Kreatininwert erst dann über die obere Normgrenze (1,1 mg/dl) an, wenn die GFR um bereits mehr als die Hälfte abgefallen ist.

Ein geringer, aber klinisch relevanter Anstieg des Kreatinins wird daher häufig unterschätzt, trotz seiner hohen Assoziation mit einer erhöhten Mortalität [11].

Erwähnenswert ist die Abhängigkeit der im Serum gemessenen Kreatininkonzentration vom Körperbau und der Körperkonstitution. Die Kreatininwerte sind bei Frauen, Kindern, schwächtigen Menschen und im Alter erniedrigt. Daher kann bei älteren Menschen mit Kreatininwerten im Normbereich die GFR bereits erniedrigt sein. Aufgrund unterschiedlicher Bildungsraten entspricht zum Beispiel ein Serum-Kreatinin in Höhe von 1,3 mg/dl bei einem 20-jährigen Mann einer GFR in Höhe von 75 ml/min, bei einer 80-jährigen Frau dagegen einer GFR von nur 50 ml/min. Vor diesem Hintergrund ist hervorzuheben, dass bereits ein leicht erhöhtes Serum-Kreatinin mit einer 70%igen Risikoerhöhung für vorzeitigen Tod verbunden ist [4].

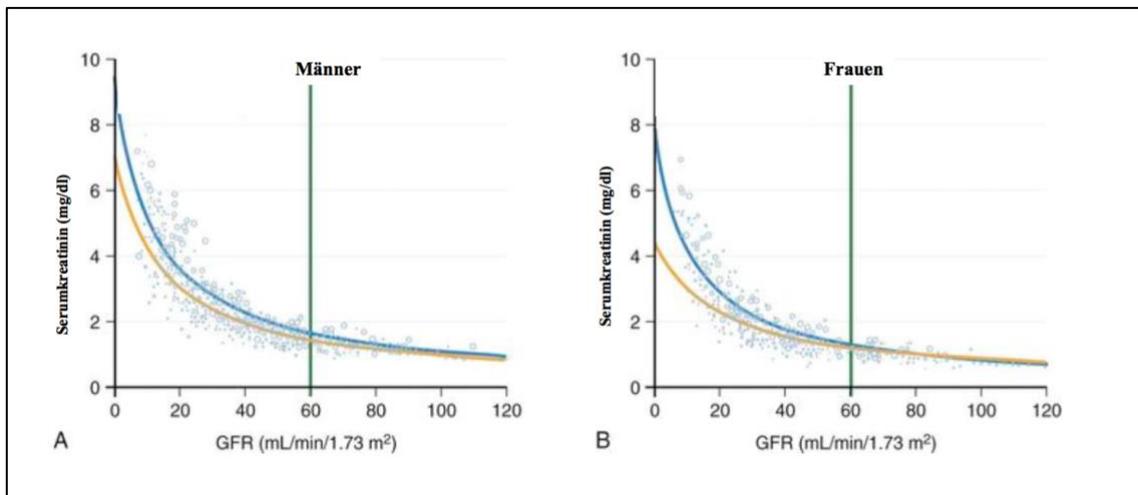


Abbildung 1: Beziehung zwischen Serum-Kreatininwert und GFR

Beschreibung: Links: in Bezug auf das männliche Geschlecht; rechts: in Bezug auf das weibliche Geschlecht. Die Kurven sind unterteilt nach Hautfarbe (blaue Linie: dunkle Hautfarbe, gelbe Linie: helle Hautfarbe). Erst eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate von 50 % führt zu einem Anstieg des Serum-Kreatinins (modifiziert nach [13]).

Abkürzungen: GFR: glomeruläre Filtrationsrate, min: Minute, ml: Milliliter

Als Surrogat-Parameter zeigt das Serum-Kreatinin somit eine limitierte Korrelation zur GFR, insbesondere bei kritisch kranken Patienten [14]. Es ist vielmehr der Verlauf bzw. die exakte Messung der Veränderung des Serum-Kreatinins, die es zu beobachten gilt, um eine Aussage über die Nierenfunktion treffen zu können (siehe Abschnitt 1.3). Hieraus ergibt sich der Nachteil der Beobachtungsdauer, da die Verlaufsbeobachtung eine zeitliche Verzögerung der Detektion und Diagnose einer Nierenfunktionsstörung beinhaltet.

1.2.8 Quantitative Urinausscheidung

Zur lückenlosen Überwachung wird standardisiert die Urinausscheidung als Marker der Nierenfunktion bzw. der Hämodynamik der Niere mitbeurteilt. Dieses Vorgehen wird insbesondere auf Intensivstationen durchgeführt und beinhaltet neben einem erhöhten zeitlichen Aufwand zur Messung der stündlichen Urinausscheidung im Idealfall die Anlage eines Blasenkatheters. Es zeigte sich, dass die Urinausscheidung ein sensitiver Marker in der Detektion von Veränderungen der renalen Hämodynamik darstellt. Der große Vorteil der Messung der Urinausscheidung liegt in der schnellen Antwort auf eine Nierenfunktionsstörung, schneller als es die Verlaufsbeobachtung des Serum-Kreatinins leisten kann [15]. Nichtsdestotrotz muss die Urinausscheidung als ein unspezifischer Parameter in der Beurteilung der Nierenfunktion gewertet werden [14]. Dies liegt darin begründet, dass die Diurese von zahlreichen Faktoren abhängig ist und aufgrund verschiedener Einflüsse erheblich variiert. Parameter wie zum Beispiel der intravasale Flüssigkeitsstatus, der arterielle Mitteldruck sowie die Gabe verschiedener Medikamente, z.B. Diuretika, spielen eine entscheidende Rolle.

Oligurie bzw. Anurie kann als Resultat einer deutlichen Hypovolämie auftreten, trotz intakter Nierenfunktion. Ebenso beeinflussende Faktoren sind Infektionen/Sepsis, Nierenerkrankungen in der Anamnese und die Einnahme von Medikamenten, insbesondere neben der Gabe von Diuretika auch die Gabe von nierentoxischen Medikamenten [11]. Die Aussagekraft der Urinausscheidung in Bezug auf die Diagnose ANV wird zudem dadurch limitiert, dass bei ca. 15-30 % der Patienten ein ANV primär normo- oder polyurisch verläuft, so dass ein ANV nicht an der Urinausscheidung erkennbar ist [4]. In diesen Fällen lässt sich ein ANV nur am Anstieg der Retentionsparameter erkennen [4].

Es zeigte sich, dass die Diurese trotz Verwendung verschiedener Klassifikationssysteme kein verlässlicher Früherkennungsmarker des ANV ist [16], [11], [15]. Nichtsdestotrotz wird in zahlreichen Studien, die sowohl „Serum-Kreatinin“ als auch „Urinausscheidung“ in der Diagnose des ANV nutzen, eine höhere Inzidenz in der Detektion von ANV angegeben, im Vergleich zu Studien, die lediglich „Serum-Kreatinin“ als Diagnosekriterium zugrunde legen [15].

1.3 Klassifikation des ANV

Die Definition und Einteilung des ANV ist seit Jahren Grundlage zahlreicher Diskussionen und beinhaltet bis zu 35 verschiedene Definitionsformen [17]. Diese

Tatsache macht es schwer, Informationen zu Inzidenz, Verlauf und Auftreten von ANV, die mithilfe verschiedener Studien und entsprechend verschiedenen Klassifikationssystemen generiert wurden, zu vergleichen. Durch die erstmals im Jahr 2004 stattfindende Konferenz der *Acute Dialysis Quality Initiative group* (ADQI) wurde versucht, die Definition eines ANV zu standardisieren.

1.3.1 RIFLE-Kriterien

Auf der Suche nach einer einheitlichen Klassifikation wurden im Jahr 2004 die RIFLE-Kriterien von der ADQI entwickelt. Hierbei erfolgt die Einteilung der Patienten nach standardisierten Kriterien in fünf verschiedene Stadien.

RIFLE ist ein Akronym und steht für *Risk, Injury, Failure, Loss* und *End-Stage Renal Disease* (ESRD). Letzteres wird durch die Dauer der Abhängigkeit von einer Nierenersatztherapie definiert (siehe Abbildung 2). Die Definition nach RIFLE erfolgt nach den Kriterien „Anstieg des Serum-Kreatinins“ und „Abnahme der Urinausscheidung“. Die Zuteilung zu einem Stadium erfolgt durch Erhöhung des Serum-Kreatinins und/oder durch die Änderung der Urinmenge. Entscheidend ist dabei, dass nach dem Kriterium eingeteilt wird, welches das höchste Stadium erreicht, das heißt die Kriterien, die zur schlechtesten Klassifikation führen, sollen Verwendung finden.

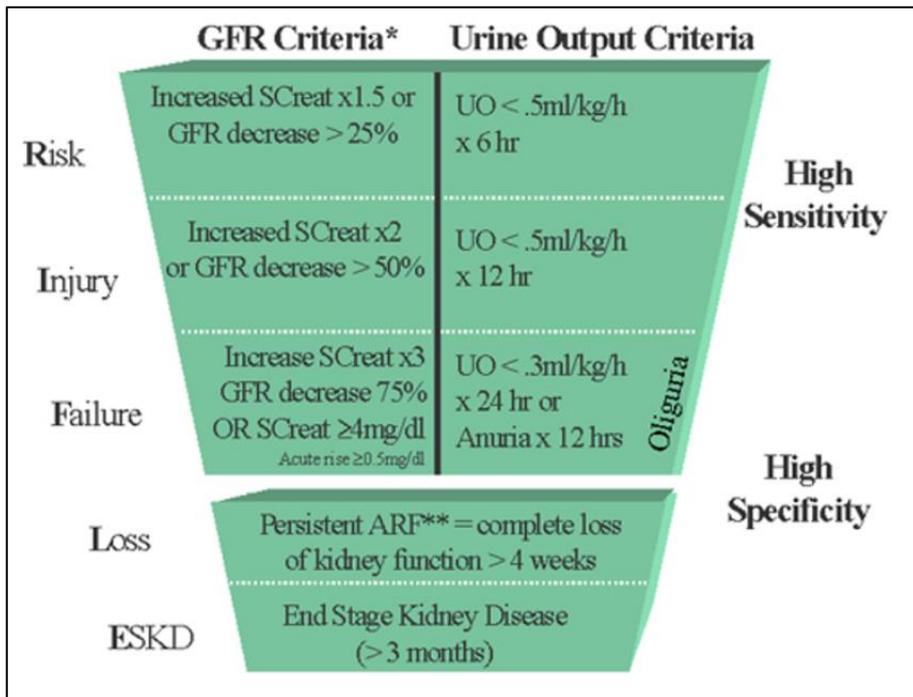


Abbildung 2: RIFLE-Kriterien

Beschreibung: Klassifikationssystem von Bellomo et al. zur Einteilung eines ANV in verschiedene Stadien. Dargestellt sind die zwei entscheidenden Kriterien GFR und Urinausscheidung, nach denen ein Patient einem Stadium zugeteilt wird [18].

Abkürzungen: ARF: acute renal failure, ESKD: End Stage Kidney Disease, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, SCreat: serum creatinine concentration, UO: Urine Output

Abbildung 2 illustriert die Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen RIFLE Kriterien. Die dargestellte Form in Abbildung 2 hat ein breites Dach und eine spitz zulaufende Basis, entsprechend einer auf dem Kopf stehenden Pyramide. Dies spiegelt den Fakt wider, dass mehr Patienten in einer milden Kategorie (Risk, Injury, Failure) eingeteilt werden, darunter fälschlicherweise auch Patienten, die kein ANV haben. Folglich wird in den Stadien Risk, Injury und Failure eine hohe Sensitivität gewährleistet und eine niedrige Spezifität akzeptiert. Eine hohe Sensitivität bietet den Vorteil, dass die Erkrankung mit hoher Sicherheit erfasst wird. Hierbei wird in Kauf genommen, dass Gesunde möglicherweise als falsch positiv gewertet werden. Im Kontrast dazu zeigt der weniger breite, eher spitz zulaufende Boden der Form eine hohe Spezifität. Diese wird gewährleistet durch die sehr strengen und spezifischen Kriterien zur Einteilung in die Kategorien Loss und ESKD. Eine hohe Spezifität hat den Vorteil, dass die in diese Kategorien eingeteilten Patienten mit hoher Sicherheit erkrankt sind. Im Fall einer hohen Spezifität kann es vorkommen, dass Patienten als falsch negativ gewertet werden [18].

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass zur Detektion einer Krankheit im ersten Schritt die Durchführung eines Suchtests sinnvoll erscheint. Ein Suchtest sollte eine hohe Sensitivität aufweisen, um möglichst alle kranken Patienten zu detektieren. Um die mit einer hohen Sensitivität verbundene falsch positiv Rate zu minimieren, bietet es sich an, im Anschluss an den Suchtest einen Bestätigungstest durchzuführen. Dieser sollte eine hohe Spezifität aufweisen, um jene, die sicher krank sind, zu bestätigen.

1.3.2 AKIN-Kriterien

Mit dem Ziel, die Sensitivität der RIFLE-Kriterien zu erhöhen, wurden die ANV-Kriterien durch das *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) 2006 modifiziert. Folgende Änderungen wurden mit der Etablierung der AKIN-Kriterien eingeführt: In der Klassifikation nach AKIN wurde ein Zeitfenster von 48 Stunden für die Diagnose ANV etabliert. LOSS und ESRD werden als Spätfolgen des akuten Nierenversagens in den AKIN-Kriterien nicht mehr berücksichtigt [11]. Zudem sind geringe Veränderungen des Serum-Kreatinins zur Diagnose eines ANV ausreichend. Auf die Nutzung der GFR wurde im Gegensatz zu den RIFLE-Kriterien verzichtet. Patienten, die eine Dialysetherapie benötigen, werden direkt in das Stadium 3 nach AKIN eingeteilt, somit reduziert sich die Definition auf drei Stadien. Folgende Definition liegt der Diagnose eines ANV nach AKIN zugrunde:

- Abrupt (innerhalb von 48 h) eintretende Reduktion der Nierenfunktion definiert als absoluter Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μ mol/l) oder
- Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 50 % (1,5-fach) des Ausgangswertes oder
- Reduktion der Urinausscheidung (nach Ausschluss einer Hypovolämie und einer Obstruktion)

1.3.3 KDIGO-Kriterien

Im März 2012 wurden die KDIGO-Leitlinien als Supplement im *Kidney International Journal* veröffentlicht [19]. Der internationale Verband KDIGO hat zum Ziel, eine international einheitliche Leitlinie zur Definition von ANV zu etablieren. Die Einteilung nach KDIGO ist derzeit klinisch die gebräuchlichste Klassifikation eines ANV. Die Schweregradeinteilung erfolgt in drei Stadien und stellt eine Modifikation der AKIN-Kriterien dar.

Nach KDIGO liegt ein akutes Nierenversagen vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Anstieg des Serum-Kreatinins um 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder
- 1,5-1,9-facher Anstieg des Serum-Kreatinins innerhalb von 7 Tagen oder
- Abfall der Urinmenge auf < 0,5 ml/kg KG/h über mindestens 6 Stunden

1.3.4 AKIN, RIFLE und KDIGO Kriterien im Vergleich

Im Vergleich der über die Zeit entwickelten Diagnosekriterien fällt auf, dass allen drei Definitionen die Messung von Serum-Kreatinin und Urinausscheidung zugrunde liegt.

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Einteilung eines ANV nach RIFLE, AKIN und KDIGO

Beschreibung: Alle drei Klassifikationssysteme werden nach den Kriterien Serum-Kreatinin und Urinausscheidung in verschiedene Stadien eingeteilt (modifiziert nach [20]).

Abkürzungen: AKIN: Acute Kidney Injury Network, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, h: Stunde, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, kg: Kilogramm, KG: Körpergewicht, RIFLE: Risk Injury Failure Loss End-stage kidney disease

**: Die RIFLE-Kriterien Loss und ESRD werden als Spätfolge des ANV in den AKIN-Kriterien nicht mehr berücksichtigt.*

| RIFLE | AKIN | KDIGO | Serum-Kreatinin | Urinausscheidung |
|-----------|-----------|-----------|--|---|
| Risk | Stadium 1 | Stadium 1 | <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1,5- bis 2- facher Anstieg des Serum-Kreatinins vom Ausgangswert (AKIN und RIFLE) - 1,5 – 1,9- facher Anstieg des Serum-Kreatinins innerhalb von 7 Tagen (KDIGO) - GFR-Abfall von > 25 % (RIFLE) - Anstieg des Serum-Kreatinins um > 0,3 mg/dl (≥ 26 µmol/l) innerhalb von 48 h (AKIN/KDIGO) | <ul style="list-style-type: none"> - < 0,5 ml/kgKG/h für > 6 h (AKIN/RIFLE) - < 0,5 ml/kgKG/h für 6 – 12 h (KDIGO) |
| Injury | Stadium 2 | Stadium 2 | <ul style="list-style-type: none"> - 2- bis 3- facher Anstieg des Serum-Kreatinins vom Ausgangswert (AKIN/RIFLE) - 2- bis 2,9- facher Anstieg des Serum-Kreatinins vom Ausgangswert (KDIGO) - GFR-Abfall von > 50% (RIFLE) | <ul style="list-style-type: none"> - < 0,5 ml/kgKG/h über > 12 h (AKIN/RIFLE) - < 0,5 ml/kgKG/h für ≥ 12 h (KDIGO) |
| Failure | Stadium 3 | Stadium 3 | <ul style="list-style-type: none"> - > 3- facher Anstieg des Serum-Kreatinins vom Ausgangswert (AKIN/RIFLE) - ≥ 3- facher Anstieg des Serum-Kreatinins vom Ausgangswert (KDIGO) - Anstieg des Serum-Kreatinins auf > 4mg/dl (≥ 354 µmol/l) (AKIN/RIFLE/KDIGO) - mit akutem Anstieg um > 0,5 mg/dl (44 µmol/l) (AKIN/RIFLE) - GFR-Abfall von > 75 % (RIFLE) - Dialysepflichtige Patienten werden direkt in das Stadium 3 eingeteilt (AKIN) - Beginn einer Nierenersatztherapie (KDIGO) - Patienten < 18 Jahre: Abfall der eGFR auf < 35 ml/min/1,73m² (KDIGO) | <ul style="list-style-type: none"> - < 0,3 ml/kgKG/h über 24 h oder - Anurie über 12 h (AKIN/RIFLE) - < 0,3 ml/kgKG/h ≥ 24 h oder - Anurie für ≥ 12 h (KDIGO) |
| Loss | -* | - | Dauerhafter Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen | |
| End-stage | -* | - | Dauerhafter Verlust der Nierenfunktion > 3 Monate | |

Im Vergleich der dargestellten RIFLE- und AKIN-Kriterien ergeben sich nur geringfügige Unterschiede, weshalb beide Systeme angewendet werden können. Zahlreiche Studien belegen einen engen Zusammenhang der RIFLE-Kriterien mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Neben Daten von Hoste et al. und Cruz et al. belegt eine Übersichtsarbeit von Ricci et al. anhand von 24 Studien einen Zusammenhang zwischen den Stadien der RIFLE-Kriterien und einer erhöhten Krankenhausmortalität. Die RIFLE-Klassifikation scheint ein guter Prädiktor für das Outcome darzustellen mit steigender Mortalität, je höher das RIFLE-Stadium ist. Bei der Mehrheit der aufgeführten Studien handelt es sich um retrospektiv durchgeführte Studien, die ausschließlich die Messung von Serum-Kreatinin durchführten. Lediglich 12 % der aufgeführten Studien nutzten die Messung von Serum-Kreatinin in Kombination mit der Messung der Urinausscheidung, so wie es in den RIFLE-Kriterien vorgesehen ist [21],[22],[23]. Sampaio et al. werten die Einteilung nach RIFLE an Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen als hilfreich und zeigen eine Assoziation zur 90-Tage-Mortalität auf [24]. Die AKIN-Kriterien als Weiterentwicklung der RIFLE-Kriterien modifizieren diese minimal. Sie beinhalten den Vorteil, dass ein kürzerer Beobachtungszeitraum (48 h anstatt 7 Tage) und eine niedrigere Schwelle des Serum-Kreatininanstieges akzeptiert werden, um ein ANV zu diagnostizieren. Damit wurde die Sensitivität des Tests erhöht. Epidemiologische Studien an mehr als 500.000 Patienten zeigen, dass sowohl RIFLE als auch AKIN zuverlässige Diagnostiktools in der Diagnose und Einteilung eines ANV sind [25]. Nichtsdestotrotz wurde in Studien, welche beide Klassifikationen miteinander verglichen, ein Unterschied in der Diagnosehäufigkeit von ANV gesehen [25]. In der Studie um Bastin et al. zeigt sich ein besserer Zusammenhang zwischen der AKIN-Klassifikation und der Krankenhausmortalität, als durch die RIFLE-Kriterien zu erzielen war [20]. Mit dem Ziel, die Klassifikationssysteme von ANV weiter zu vereinheitlichen und schlussendlich ein allgemein gültiges Konzept zu etablieren, wurden die KDIGO-Kriterien entwickelt. Zahlreiche Studien, die die drei Klassifikationssysteme miteinander verglichen, kamen zu keinem einheitlichen Ergebnis, welches System überlegen ist. In einer großen multizentrischen Studie von Birnie et al. konnte die prognostische Wertigkeit der KDIGO-Kriterien an Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen demonstriert werden [26]. Vorteil der KDIGO-Kriterien ist die Kombination der RIFLE- und AKIN-Kriterien. Sampaio et al. vergleichen in ihrer Studie die drei Klassifikationssysteme an 321 Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff zwischen 2011 und 2012 unterzogen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die KDIGO-

Kriterien den AKIN- und RIFLE-Kriterien in der prognostischen Power überlegen sind [24]. Kritisch anzumerken ist, dass sich alle drei Klassifikationssysteme als gemeinsames Element ausschließlich auf die Bestimmung des Serum-Kreatinins und die Bestimmung der Urinausscheidung konzentrieren. Somit verlassen sich alle drei Klassifikationssysteme auf zwei Marker, die fehlerbehaftet sind und die Nierenfunktion nicht direkt messen. Nichtsdestotrotz ist die Etablierung eines einheitlichen Konzepts zum Vorgehen in der Diagnostik des ANV hilfreich und weitreichend validiert [15].

1.4 ANV nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM

Das Auftreten von ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM ist je nach Definition und Erfassungsmodi mit einer Spannweite von 20 % bis 50 % beschrieben [2]. Bei etwa 1 % der Betroffenen kommt es zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen [11]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Assoziation wurde in der Literatur der Begriff „*cardiac surgery associated acute kidney injury*“ (CSA-AKI) (= akutes Nierenversagen nach Herzchirurgie) geprägt [11]. CSA-AKI ist ein multifaktorielles Geschehen. Es steht unter dem Einfluss von endogenen und exogenen nierenschädigenden Faktoren, sogenannte Nephrotoxine. Ebenso beeinflussen Hypoperfusion, metabolische und neurohumorale Faktoren den Prozess einer Nierenschädigung [11].

Ferner muss die Tatsache Beachtung finden, dass Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen, häufig bereits präoperativ über ein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil verfügen. Es existiert keine kausale Therapie des ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen. Der Einsatz eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens stellt lediglich eine supportive Therapie des ANV dar, um die Zeit bis zur renalen Regeneration zu überbrücken. Somit kommen primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen eine besondere Bedeutung zu. Die ANV-assoziierte Mortalität liegt zwischen 15 und 30 %. Bei 50 % der Überlebenden kommt es zur Erholung der Nierenfunktion [11].

1.4.1 Risikofaktoren für ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM

Zahlreiche Studien definierten in den letzten Jahrzehnten unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen ANV, auch bei präoperativ normaler Nierenfunktion. Beobachtet wurde, dass Operationen, die häufig mit einer akuten Nierenschädigung einhergehen, durch eine lange Operationsdauer mit großem Blutverlust und hypotoner Kreislaufsituation gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu

nicht-kardiochirurgischen Operationen erhöht sich das Risiko bei kardiochirurgischen Operationen mit HLM durch die Abklemmzeit der Aorta, durch hohe Raten an Bluttransfusionen und insbesondere durch die Notwendigkeit der Gabe von exogenen Vasopressoren [11]. Zudem spielen HLM-spezifische Faktoren, wie zum Beispiel der Kontakt von Blut mit Fremdoberfläche, die Entstehung von Scherkräften sowie unphysiologische Druck- und Flussmuster eine große Rolle hinsichtlich der Entstehung eines ANV. Infolgedessen wird eine Vielzahl an Mediatoren freigesetzt, die zur Entstehung eines systemisch inflammatorischen Syndroms (SIRS) beitragen. Je nach Dauer und Schwere kann postoperativ ein Organversagen resultieren.

Neben dem Einsatz der HLM ist das operative Trauma ebenso Ursache für die Entstehung einer Entzündungsreaktion. Mit dem Ziel, eine Übersicht über die zahlreichen Risikofaktoren zu generieren, um präventive Ansätze zu etablieren, definierten Pilarczyk et al. in ihrer Arbeit vermeidbare, modifizierbare und nicht modifizierbare renale Risikofaktoren, welche in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3: Renale Risikofaktoren nach kardiochirurgischen Eingriffen

Beschreibung: Die Risikofaktoren sind unterteilt in vermeidbare, modifizierbare, und nicht modifizierbare Faktoren (entnommen aus [11]).

Abkürzungen: COPD: chronic obstructive pulmonary disease, EF: Ejektionsfraktion, HAES: Hydroxyethylstärke, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

| Vermeidbare Faktoren | Modifizierbare Faktoren | Nicht modifizierbare Faktoren |
|--|--|--|
| Intravaskuläres Kontrastmittel | Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock | Notfalleingriff Kombinationseingriff |
| Nephrotoxische Medikamente | Hypovolämie und hypovolämischer Schock | Alter >80 Jahre |
| Kolloide (HAES- und Gelatine-lösungen) | Kardiogener Schock IABP | Chronische Herzinsuffizienz (EF <35%) |
| Herz-Lungen-Maschine – nichtpulsatiler Fluss – Hämodilution – Dauer | Abklemmzeit | Stenosierende pAVK, Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus |
| | Embolische Ereignisse | Anämie |
| | Rhabdomyolyse | COPD |
| | Hämolyse | |
| | Mechanische Beatmung | |
| | Intraabdominelle Druckerhöhung | |

Ziel der in Tabelle 3 aufgelisteten Unterteilung ist es, vermeidbare und modifizierbare Faktoren nach kardiochirurgischen Eingriffen deutlich zu machen, um eine schnellstmögliche Korrektur dieser Faktoren im klinischen Alltag zu erzielen. Zudem ist die Identifikation von nicht modifizierbaren Faktoren, die ein ANV auslösen können, entscheidend zur Detektion von Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines ANV. Hierzu zählen hohes Alter, Herzinsuffizienz mit niedriger Ejektionsfraktion (EF), Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und chronisch obstruktive Lungenkrankheit.

Entsprechend der Darstellung in Tabelle 3 handelt es sich bei Einsatz sowie Dauer der HLM um vermeidbare, bei der Aortenklemmzeit um modifizierbare und bei vorliegenden Kombinations- oder Notfalleingriffen um nicht modifizierbare Risikofaktoren. Daraus lässt sich ableiten, dass Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen ANV in dem Einsatz einer HLM, der Dauer der HLM und der Aortenklemmzeit sowie in der Komplexität und Dringlichkeit eines Eingriffes liegen.

Pilarczyk et al. fassen in ihrer Arbeit neben den in Tabelle 3 genannten Risikofaktoren Folgendes als komplizierende Faktoren für die Entstehung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Operationen zusammen [11]:

- Einsatz einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
- hochdosierte Vasopressor- und/oder Inotropikatherapie
- Sepsis
- Langzeitbeatmung

Eine häufig beschriebene Ursache für ein postoperatives ANV ist der Einfluss einer Minderdurchblutung der Niere während der Operation. Neben einer Ischämie als Ursache einer Nierenschädigung werden weitere Prozesse beschrieben, die in Verdacht stehen, durch den Einsatz einer HLM einen Nierenschaden zu begünstigen: Reperfusionssyndrom, Hämolyse, oxidativer Stress, Inflammation, Cholesterin-Embolie und Toxine [18].

Die Kanülierung der Aorta sowie ihre Abklemmung erhöhen die Gefahr von Atheroembolien bis in die Nierengefäße und die damit verbundene Gefahr der Ischämie und Inflammation. Bei Atheroembolien handelt es sich um eine Embolisation durch Cholesterinkristalle, die zu einem partiellen oder kompletten Verschluss mehrerer kleiner Nierenarterien führen kann. Durch eine stattfindende Fremdkörperreaktion kommt es im Laufe der Zeit zu Intimaproliferation, Riesenzellbildung und einer weiteren Verengung

des Gefäßlumens. Diese Veränderungen gehen mit einer subakuten Verschlechterung der Nierenfunktion einher [5].

1.5 Eingriffe an der HLM

Der Einsatz einer HLM wird bei Operationen notwendig, welche an einem nicht schlagenden Herzen durchgeführt werden. Dabei handelt es sich u. a. um aortokoronare Bypass-Operationen, Ersatz oder Rekonstruktion von Herzklappen, Eingriffe an der thorakalen Aorta, Korrektur kongenitaler Herzfehler, Herztransplantation und Implantation eines Assist-Device.

1.5.1 Kardioplegie

Soll der Eingriff am nicht schlagenden Herzen durchgeführt werden, gibt es verschiedene Techniken, das Herz zum Stillstand zu bringen. Hierzu zählt die medikamentöse Stilllegung des Herzens durch Einsatz einer Kardioplegielösung. Kardioplegie ist eine Methode, bei der das Herz mit einer meist kaliumreichen Flüssigkeit durchflutet wird, bis es zu einem elektromechanischen Arrest kommt. Durch den erzeugten Herzstillstand wird eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erzeugt [27]. Die Wirkungsweise der kaliumreichen Lösung beruht auf einer Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration. Die Folge ist eine dauerhaft polarisierte Zellmembran der Myokardzellen, wodurch die elektrische und die mechanische Herzaktivität vollständig unterbrochen wird.

Nach Erreichen des Sollflusses der HLM und nach Abklemmung der Aorta wird die Kardioplegielösung über verschiedene Zugangswege appliziert. Hierzu zählen u. a. die antegrade Kardioplegie über die Aortenwurzel, die antegrade Kardioplegie selektiv über die Koronarostien und die retrograde Kardioplegie über den Koronarsinus.

1.5.2 Funktionsprinzip der HLM

Die HLM sorgt während einer Herz-Operation für eine stabile Perfusion des Körpers mit oxygeniertem Blut. Nach Applikation der kardioplegischen Lösung werden die Funktion sowohl des stillgelegten Herzens als auch der Lunge durch die HLM übernommen.

Die HLM übernimmt das gesamte Blutvolumen über Kanülen und Schläuche aus dem rechten Vorhof oder den beiden großen Hohlvenen in ein venöses Reservoir. Von dort wird es nach Anreicherung mit Sauerstoff und Elimination von Kohlenstoffdioxid zurückgepumpt (extrakorporale Zirkulation) und über die Aorta ascendens oder seltener

über die Arteria femoralis in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurückgeführt (siehe Abbildung 3).

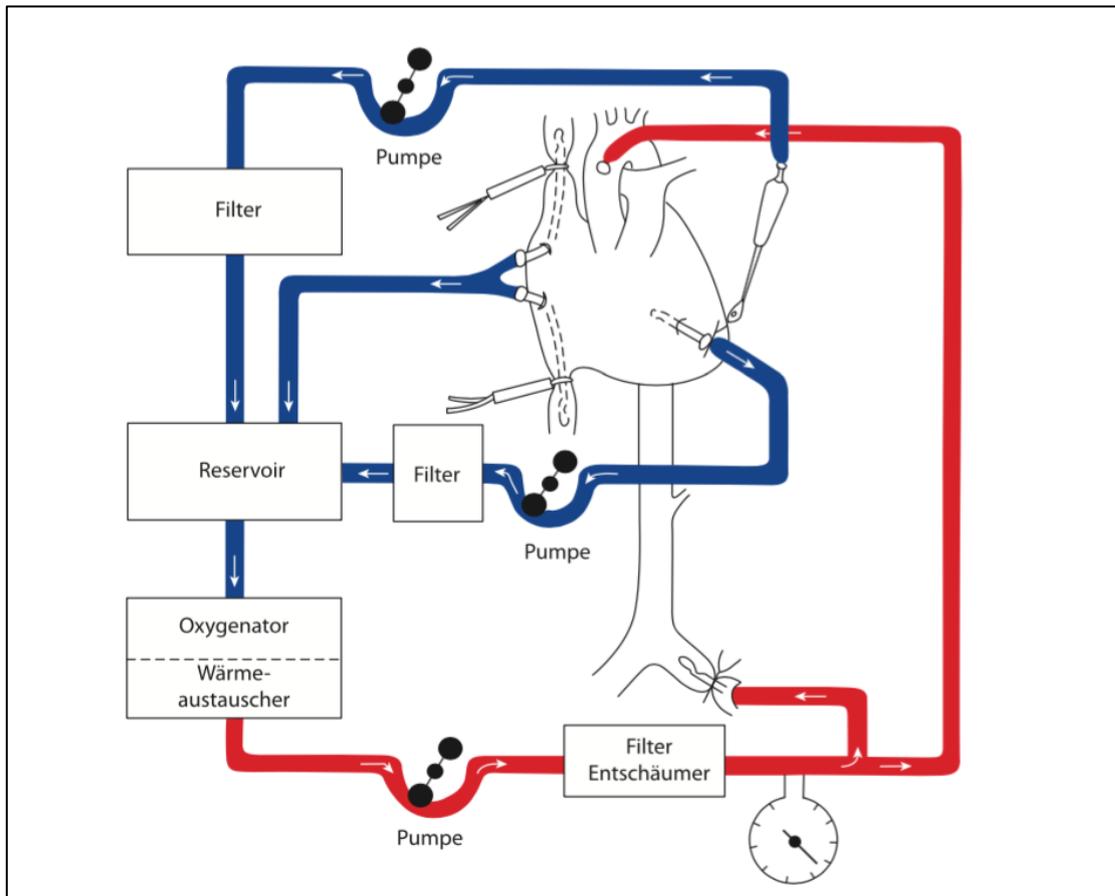


Abbildung 3: Totaler Herz-Lungen-Bypass

Beschreibung: Herz und Lunge sind aus der normalen Zirkulation ausgeschaltet. Die Pfeile geben die Richtung des Blutstroms an. Der arterielle Einstrom erfolgt entweder über die Aorta ascendens oder die Arteria femoralis (entnommen aus [28]).

Wesentliches Ziel sind die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes sowie die Aufrechterhaltung des Kreislaufes zur Gewährleistung der Organversorgung und Vermeidung einer Ischämie. Elemente, die zum Aufbau einer HLM gehören, sind: Pumpen, Oxygenatoren, Schläuche, Konnektoren, Filter, Wärmeaustauscher, Reservoir, Sensoren, Transducer und Monitore zur Steuerung des extrakorporalen Kreislaufes [29].

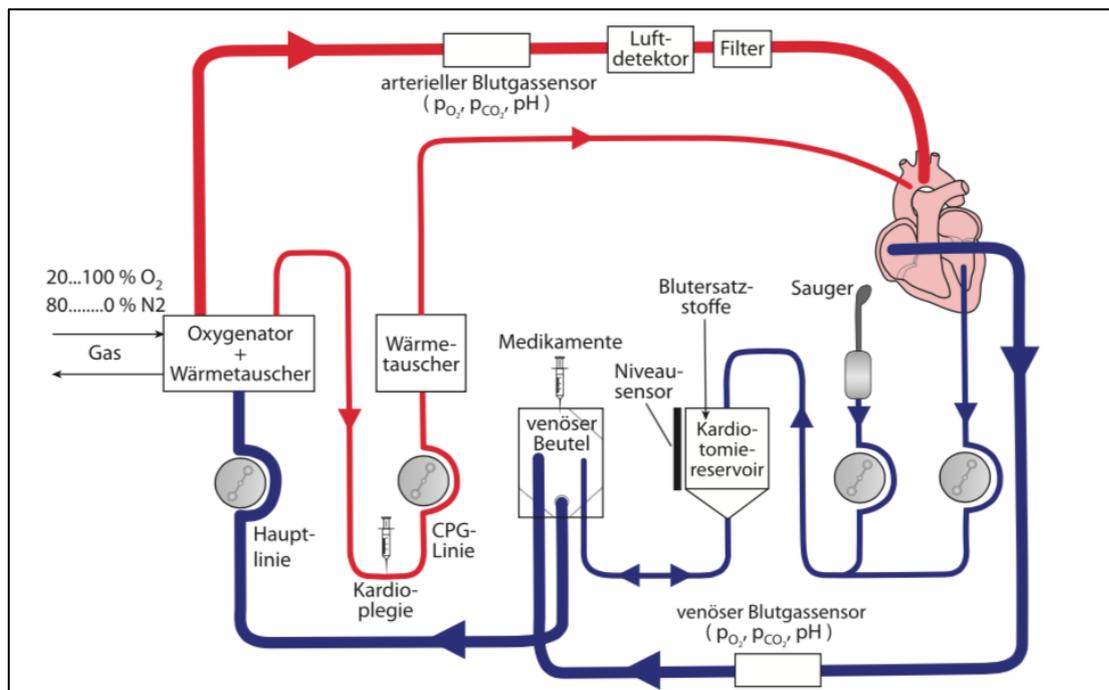


Abbildung 4: Schema der extrakorporalen Zirkulation

Beschreibung: Das venöse Blutvolumen wird über den Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und von Kohlendioxid befreit. Danach wird das sauerstoffreiche Blut zurück über die Aorta oder die A. femoralis in den Blutkreislauf des Patienten geleitet (entnommen aus [28]).

Abkürzungen: N₂: Stickstoff, O₂: Sauerstoff, P_{CO₂}: Kohlendioxidpartialdruck, P_{O₂}: Sauerstoffpartialdruck

Die blau gekennzeichneten Schläuche transportieren venöses Blut, welches aufgrund eines Gefälles passiv in die HLM einströmt. Zum Rücktransport des oxygenierten Blutes in den arteriellen Kreislauf, dargestellt als rot markierte Schläuche, ist der Einsatz einer Pumpe erforderlich. Diese Pumpe muss ein Mindestherzzeitvolumen gegen einen mäßigen Druckgradienten aufrechterhalten. Entscheidend ist dabei, dass das Blut bei diesem Pumpvorgang so wenig wie möglich traumatisiert wird. In der Regel werden Rollerpumpen eingesetzt, seltener werden Zentrifugalpumpen verwendet [28]. Durch die Rollerpumpe wird ein nicht-pulsatiler Blutfluss generiert. Der Blutfluss ist abhängig von Schlauchdurchmesser, Umdrehungsanzahl und Okklusion [29]. Zum Absaugen des Blutes aus dem linken Ventrikel werden zusätzlich eine Pumpe, der sogenannte Ventrikelsauger, sowie zum Absaugen des Blutes aus dem Operationsgebiet ein Kardiotomiesauger benötigt. Hierbei können aufgrund des Sogs beim Absaugen des Blutes Turbulenzen und dadurch bedingt eine Hämolyse entstehen. Neben dieser Schädigung kann es durch die ständige Einwirkung der Pumpen auf die Schläuche und deren innere Oberfläche zu einer Embolisierung von Plastikteilchen kommen. Integrierte Filter sollen Partikel und Mikroembolien, welche aus Erythrozytenfragmenten,

Aggregaten aus Thrombozyten und Leukozyten bestehen, zurückhalten. Ebenso sollen Gasbläschen zurückgehalten werden und mithilfe von Luftdetektoren angezeigt werden. Um Verstopfungen der Schläuche, Filter und Kanülen durch Gerinnung des Blutes zu vermeiden, wird die Blutgerinnung durch Heparin-Gabe vollständig aufgehoben. Hierfür wird vorzugsweise die Gabe von unfraktioniertem Heparin durchgeführt. Das Vorfüllvolumen der HLM wird ebenfalls mit Heparin versetzt. Mithilfe der aktivierten Gerinnungszeit „*activated clotting time*“ (ACT) wird der Zielbereich von mindestens 400-600 s für die Zeit der HLM regelmäßig überprüft.

1.5.3 HLM und Inflammation

Der Zusammenhang zwischen der Anlage einer HLM und Inflammation ist Inhalt zahlreicher Studien. Es konnte gezeigt werden, dass während der extrakorporalen Zirkulation die Aktivierung einer Vielzahl von Entzündungsmediatoren, Adhäsionsmolekülen und proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren stattfindet. Die Aktivierung von Thrombozyten, plasmatischer Blutgerinnung und Inflammationskaskaden entsteht beim Kontakt von Blut mit Fremdmaterial. Folge kann das Auslösen eines postoperativen SIRS sein. Je nach Stärke und Verlauf kann ein schweres SIRS in Organversagen resultieren. Diese Effekte führen zu zellulären Verletzungen und können letztendlich Auslöser eines akuten Nierenversagens beispielsweise als Erstmanifestation von Organversagen sein [30].

Weiterhin verstärken Ischämie und der Prozess der Reperfusion die Gewebeverletzung sowie die Entstehung von oxidativem Stress und damit den Prozess der Inflammation [31].

Durch Generierung eines nicht-pulsatilen Flussprofils und durch das Abklemmen der Aorta spielen Ischämie und Reperfusion bei herzchirurgischen Eingriffen mit Einsatz der HLM eine entscheidende Rolle. Ischämie und Reperfusion von Gewebe führt zur Freisetzung von oxidativen Reaktionsspezies, die eine Freisetzung von proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren bewirken. Zytokine führen zu einer Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten in das renale Parenchym. Thrombozyten werden aktiviert, es kommt zur Degranulation und Adhäsion an das Endothel. Parenchyminfiltration und Aktivierung von Immunzellen erhöhen die Gefahr der Entwicklung eines ANV und führen zu Fibrose.

Die Gruppe um O’Neal et al. beschreibt ein pathophysiologisches Modell, welches durch den Einsatz der HLM bei kardiochirurgischen Eingriffen folgende Veränderungen zur Folge haben können und die Entstehung eines ANV begünstigen:

1. Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die zur Lipidperoxidase-Reaktion führen
2. Ischämie
3. Leukozyten-Rekrutierung.

Diese durch den Einsatz einer HLM hervorgerufenen Veränderungen sind in Abbildung 5 dargestellt und tragen jeweils zur Entstehung eines ANV bei [31].

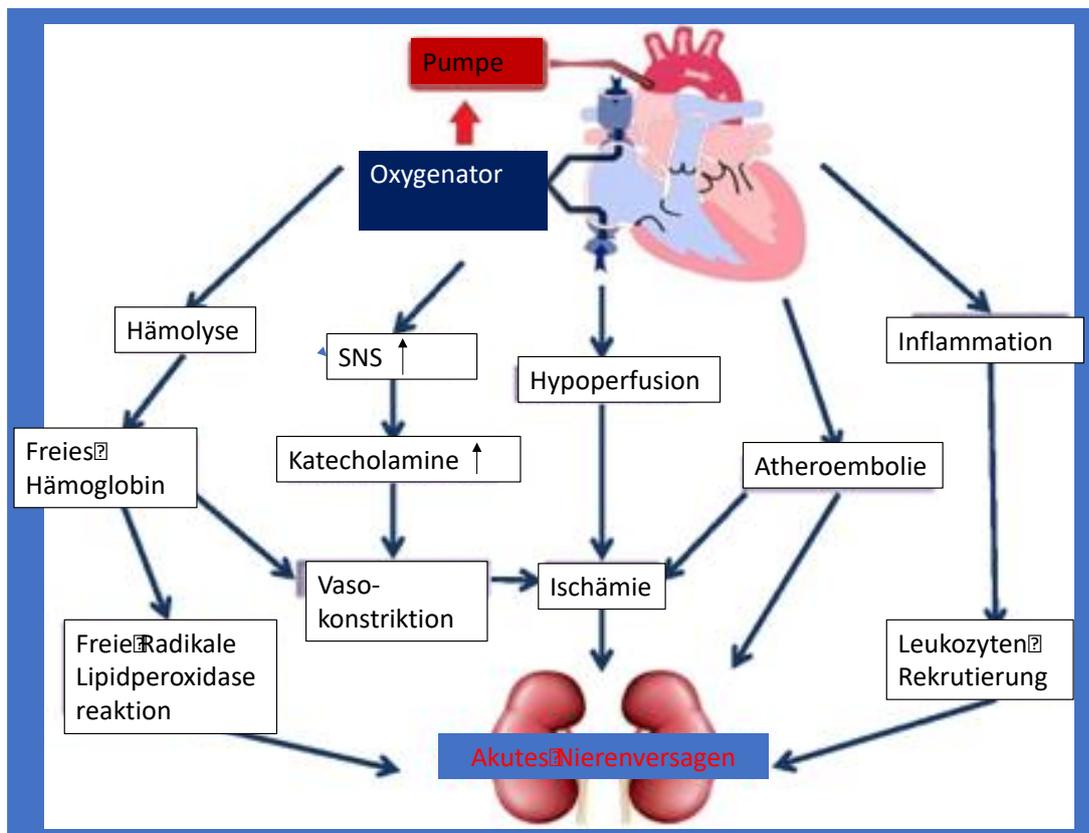


Abbildung 5: Pathophysiologisches Modell der Entstehung eines ANV nach kardiochirurgischem Eingriff mit HLM

Hämolyse, Aktivierung des sympathischen Nervensystems, Hypoperfusion, Atheroembolie und Inflammation können durch Auslösen verschiedener Kaskaden in einem ANV münden (modifiziert nach [31]).

Abkürzungen: SNS: sympathisches Nervensystem

In der Gruppe um Zhang et al. konnte in einer Kohorte von n = 960 Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten Entzündungsparametern

und der Entwicklung eines postoperativen ANV ermittelt werden. Gemessen wurden die Entzündungsparameter Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-10 (IL-10) [33].

In einer Übersichtsarbeit von Rosner et al. werden weitere Studien dargestellt, die bei Einsatz einer HLM erhöhte Level an inflammatorischen Zytokinen IL-6, IL-8 und TNF-alpha nachweisen konnten, mit einem Konzentrationsmaximum zwei bis vier Stunden nach Beendigung der HLM [30]. Das Resultat der generalisierten inflammatorischen Reaktion auf die renale Pathophysiologie ist bisher nicht bis ins Detail geklärt. Anhand von Tiermodellen konnten in einer nachgestellten Ischämie-Reperfusionssituation eine interstitielle Inflammation und ein Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen und reaktiven Sauerstoffspezies mit dem Resultat eines Tubulusschadens und letztendlich die Entwicklung einer renalen Fibrose demonstriert werden [30]. Abbildung 6 zeigt eine Übersicht über die beschriebenen Inflammationswege ausgelöst durch HLM mit dem Resultat eines ANV in Anlehnung an die Darstellung in der Übersichtsarbeit von Rosner et al. [30].

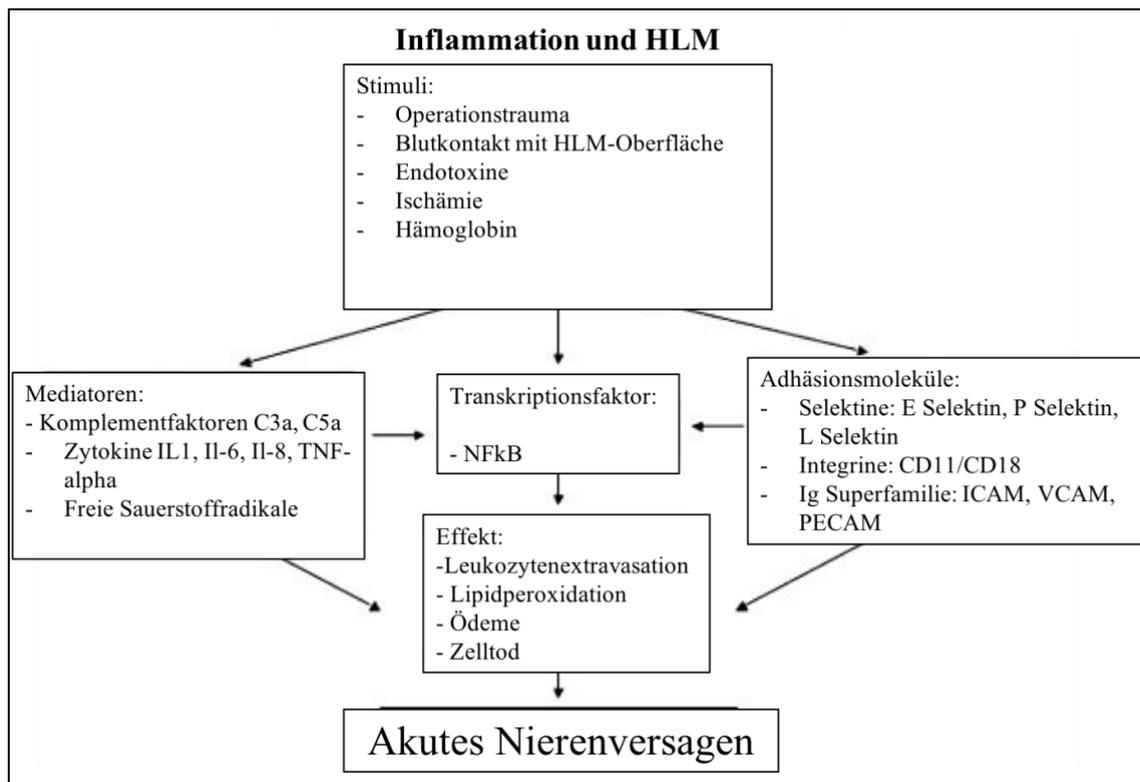


Abbildung 6: Inflammation und HLM

Beschreibung: Darstellung verschiedener Wege einer Inflammationsreaktion durch die extrakorporale Zirkulation und dessen Rolle in der Entstehung eines akuten Nierenversagens (modifiziert nach [30]).

Abkürzungen: E Selektin: Endothelial Selektin, HLM: Herz-Lungen-Maschine, ICAM: Intercellular adhesion molecule, Ig: Immunglobulin, IL: Interleukin, L Selektin: Lymphozyten Selektin, NFκB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells, PECAM: Platelet endothelial cell adhesion molecule, P Selektin: Platelet Selektin, TNF-alpha: Tumornekrosefaktor-alpha, VCAM: vascular cell adhesion molecule

1.5.4 Hämodynamik an der HLM

Während der extrakorporalen Zirkulation treten hämodynamische Veränderungen auf. Ein Abfall der renalen Perfusion kann je nach Dauer und Ausmaß zu einem signifikanten zellulären Schaden führen. Anhand des Sauerstoffminutenverbrauchs ist es möglich, den erforderlichen Blutfluss zu berechnen. Während der HLM wird ein Blutfluss von 1,8 bis 2,2 L/min/m² empfohlen [34]. Zusätzlich zur Flussrate ist der Perfusionsdruck unter HLM ein entscheidender Faktor hinsichtlich einer ausreichenden Sauerstoffversorgung jedes einzelnen Gewebeabschnitts. Der Perfusionsdruck wird bestimmt durch die Interaktion des Blutflusses und des Arterienwiderstandes. Der Widerstand ist in diesem Fall abhängig vom Reibungswiderstand, der aufgrund des stetigen nicht-pulsatilen Blutflusses durch die HLM generiert wird. Der Reibungswiderstand ist primär eine Funktion des

vasomotorischen Tonus und der Blutviskosität, welche wiederum von Temperatur und Hämatokrit abhängt. Beide Variablen verändern sich während des extrakorporalen Kreislaufs. Die Blutviskosität nimmt durch Induktion einer Hypothermie zu. Der vasomotorische Tonus ist durch Medikamente verändert, wodurch ebenfalls Veränderungen im Perfusionsdruck entstehen. Während der extrakorporalen Zirkulation wird die Aufrechterhaltung eines mittleren Perfusionsdrucks von 50 bis 70 mmHg empfohlen [30].

Es gibt zahlreiche Studien zur Hirnprotektion, die unter den oben genannten Bedingungen den Effekt auf die zerebrale Durchblutung untersuchten, insbesondere auch im Hinblick auf die stattfindende Autoregulation. Der Effekt auf die Autoregulation in der Niere ist weniger gut untersucht und dokumentiert. Die Autoren um Urzua et al. überprüften anhand einer kleinen Studiengruppe die Auswirkung eines höheren Perfusionsdrucks während HLM auf die Kreatinin-Clearance. Intraoperativ konnten dabei signifikante Verbesserungen der Kreatinin-Clearance innerhalb der Gruppe mit einem höheren Perfusionsdruck festgestellt werden. Postoperativ zeigte sich die Nierenfunktion bei allen Patienten im Normbereich, unabhängig davon, wie hoch der Perfusionsdruck während der HLM gehalten wurde [35]. Dies führt zu der Annahme, dass die renale Perfusion und Autoregulation aufrechterhalten werden, solange die oben angegebenen Mindestwerte nicht unterschritten werden. Es ist anzunehmen, dass die genannten Werte dem minimal nötigen Blutfluss entsprechen, der für die Gewährleistung einer normalen Organfunktion notwendig ist. Jede kleinste Störung kann zu Ischämie und zellulärem Stress führen.

Insbesondere sollten Patienten mit bereits präoperativer Hypertension oder chronisch reduzierter Nierenfunktion Beachtung finden, da hier eine Anpassung der hämodynamischen Steuerung erforderlich ist. Patienten mit arterieller Hypertonie benötigen einen höheren Fluss und einen höheren Perfusionsdruck, um die Organperfusion sicherzustellen. Zudem fehlen Studien, die den Effekt auf Patienten mit präoperativ chronischer Niereninsuffizienz untersuchen.

Die Autoren um Ricksten et al. zeigten in einer Übersichtsarbeit auf, dass der renale Sauerstoffverbrauch hoch ist, nämlich am zweithöchsten nach dem myokardialen Sauerstoffverbrauch [36]. Mit diesem Sachverhalt beschäftigte sich auch die Gruppe um Redfords et al. Die Gruppe um Redfords et al. untersuchte Patienten mit postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen bezüglich der renalen Sauerstoffversorgung im Vergleich zu Patienten ohne Entwicklung eines postoperativen ANV. Die Ergebnisse zeigen, dass in der Gruppe von Patienten, die postoperativ ein ANV entwickelten, eine

signifikante Einschränkung der renalen Oxygenierung stattgefunden hat. Dies wurde durch eine Kombination aus renaler Vasokonstriktion und tubulärer Natriumresorption bei hohem Sauerstoffbedarf erklärt [37]. Zudem konnten die Autoren bei sedierten und beatmeten Patienten nachweisen, dass die Niere zwei Drittel (10 ml/min) des Sauerstoffverbrauchs im Vergleich zum Myokard (15 ml/min) benötigt [37]. Der renale Blutfluss, welcher 20 % des kardialen Auswurfs beträgt, zeigte sich bei sedierten und intubierten Patienten dreifach höher im Vergleich zum myokardialen Blutfluss.

Es wird daher angenommen, dass ein akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen die Folge einer beeinträchtigten renalen Sauerstoffversorgung ist. Es fehlen jedoch Daten, die den exakten renalen Sauerstoffverbrauch, die renale Durchblutung, die glomeruläre Filtrationsrate und die renale Oxygenierung während der Durchführung einer HLM dokumentieren. Die Situation einer akuten Nierenschädigung ist mutmaßlich und basiert weitgehend auf experimentellen Studien.

Ein weiterer Aspekt der extrakorporalen Zirkulation, welcher hämodynamische Relevanz besitzt, ist die Verdünnung des Blutvolumens. Um eine Luftembolie zu verhindern, wird die HLM zu Beginn mit einem so genannten Primevolumen gefüllt. Dies sollte ca. ein Viertel des Herzzeitvolumens ausmachen. Dieses Volumen beträgt beim Erwachsenen entsprechend 1.000–1.500 ml. Hierfür wird eine Hämodilutionsperfusion benutzt, das heißt das Blut des Patienten wird bis zu einer bestimmten unteren Grenze verdünnt. Dies soll auf der einen Seite die Fließeigenschaften des Blutes verbessern und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten minimieren. Auf der anderen Seite ist eine Hämodilution mit einer geringeren Sauerstofftransportkapazität verbunden. Dies macht eine milde Hypothermie des Patienten erforderlich, wodurch der Sauerstoffbedarf der Organe vermindert wird. Die durchgeführte Hämodilution hat Auswirkungen auf Flüssigkeitsverschiebungen. Durch eine relativ verminderte Serumproteinkonzentration nimmt die transkapilläre Flüssigkeitsverschiebung in das Gewebe zu. Eine Zugabe onkotisch wirksamer Substanzen (zum Beispiel Mannit, Humanalbumin) soll dieser Flüssigkeitsverschiebungen entgegenwirken [28]. Die Autoren um Swaminathan et al. untersuchten die Nierenfunktion im Rahmen einer OP an der HLM in Abhängigkeit vom Hämatokrit. Demnach zeigten sich bei Patienten mit erniedrigten Hämatokritwerten postoperativ signifikant höhere Serum-Kreatininkonzentrationen. Der Grad, zu dem ein niedriger Hämatokrit zu einem Anstieg des Serum-Kreatinins führt, steigt proportional mit dem Körpergewicht an [38]. Eine weitere retrospektive Studie von Fang et al. beschreibt eine Assoziation zwischen einem niedrigen Hämatokrit während HLM und

postoperativ erhöhter Mortalität [39]. Ranucci et al. definieren in ihrer Studie einen Hämatokrit unter 25 % während HLM, ein low-output-Syndrom und die Gabe von Bluttransfusionen als Prädiktoren für eine schwere renale Dysfunktion nach kardiochirurgischen Eingriffen [40].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der kardiopulmonale Bypass durch die HLM komplexe und vielschichtige Auswirkungen auf renale pathophysiologische Prozesse haben kann. Hämodynamisch relevante Veränderungen haben einen Einfluss auf die renale Perfusion. Durch Hämodilution ist die Sauerstofftransportkapazität herabgesetzt, eine durchgeführte Hypothermie führt zu einem geringeren Sauerstoffverbrauch, jedoch auch zu einer erhöhten Blutviskosität. Es findet kein physiologischer pulsatile Fluss statt und der renale Sauerstoffverbrauch und -bedarf in Rinde und Medulla der Niere kann nicht exakt detektiert werden. Es kommt zu einer Dysregulation der Blutversorgung zwischen Rinde und Mark, wobei das Nierenmark vorbekannt sehr empfindlich auf eine vorübergehende Hypoxie mit dem Resultat einer Tubulusnekrose reagiert. Im Rahmen einer vorübergehenden renalen Hypoxie wird angenommen, dass selbst geringfügige Störungen in der Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf eine akute Nierenschädigung auslösen.

1.5.5 Perioperative Noxen

Hinsichtlich nephrotoxischer Substanzen ist zu unterscheiden zwischen endogenen und exogenen Noxen. Zu den endogenen Noxen zählt der im Folgenden beschriebene Vorgang der Hämolyse mit Freisetzung von Hämoglobin. Freigesetztes Hämoglobin kann insbesondere bei einem niedrigen pH-Wert $< 6,5$ im Tubulus präzipitieren und eine Passagestörung in den Nierentubuli verursachen. Therapeutisches Ziel ist die rasche und reichliche Volumengabe, um tubuläre Präzipitate auszuschwemmen, sowie die Alkalisierung des Harns mit Bikarbonat, um ein Ausfällen zu verhindern.

Der Einsatz der HLM kann hämolytische Prozesse fördern. Durch Beschädigung von Erythrozyten entsteht eine erhöhte Konzentration an freiem Hämoglobin und Eisen. Ein erheblicher Anstieg von freiem Hämoglobin begünstigt die Produktion von freien Radikalen und kann zu renal tubulären Schädigungen führen, was insgesamt mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang steht [41]. Weiterhin können zirkulierende labile Eisenatome die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies insbesondere im Nierenparenchym fördern.

In einer Fall-Kontroll-Studie von den Autoren um Billings et al. an Patienten mit ANV und risikoadaptierten Kontrollen, wiesen ANV-Patienten trotz ähnlicher ANV-Risikoprofile und identischer HLM-Dauer am Ende der HLM doppelt so viel plasmafreies Hämoglobin im Vergleich zu Patienten ohne ANV auf [42]. Diese Daten deuten darauf hin, dass Hämolyse und eine damit verbundene hohe Konzentration an freiem Hämoglobin durch Induktion nachfolgender schädigender Mechanismen oder durch direkte Wirkung zur Entwicklung eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen beitragen können. In der Studie konnte bestätigt werden, dass Operationen mit HLM mit der Freisetzung großer Mengen an Hämoglobin und geringeren Mengen an Myoglobin assoziiert sind. Patienten, die ein ANV entwickelten, zeigten höhere Spiegel an Hämoglobin und oxidativen Stress verglichen mit der Kontrollgruppe, welche kein ANV entwickelte [44].

Neben endogenen Noxen geht eine große Gefahr bezüglich der Entwicklung eines ANV von exogenen Noxen aus. Bereits präoperativ können im Rahmen eines Myokardinfarktes oder einer Herzinsuffizienz Medikamente verabreicht werden, die die renalen Autoregulationsmechanismen außer Kraft setzen. Nennenswert sind beispielsweise Wirkstoffe wie Diuretika, NSAR, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-Rezeptorblocker.

Darüber hinaus können folgende Medikamente nephrotoxische Wirkungen entfalten: Aminoglykoside, Amphotericin B, Vancomycin und intravasculäres KM [11]. Daher sollten die Notwendigkeit dieser Medikamente und die Möglichkeit von Alternativen überprüft werden. Sind die Medikamente indiziert, so ist eine Dosisanpassung individuell an die laborchemisch gemessene GFR vorzunehmen. Wenn möglich, sollten Dosisanpassungen entsprechender Wirkstoffe je nach laborchemisch bestimmbareren Wirkstoffspiegeln erfolgen. Vor Verwendung von KM sollen die Möglichkeit anderer bildgebender Verfahren überprüft und eine Umstellung auf kontrastmittelfreie Alternativen, falls möglich, durchgeführt werden. Da Patienten präoperativ häufig eine Koronarangiographie oder eine CT-Angiographie erhalten haben, ist die Häufigkeit der KM-Gabe bei dem vorliegenden Patientengut deutlich erhöht.

1.6 Score-Systeme zur Vorhersage von ANV nach herzchirurgischen Eingriffen

1.6.1 Cleveland Clinic Score

Der *Cleveland Clinic Score* (CCS) ist ein additiv berechnetes Verfahren mit Werten zwischen 0 und 17 Punkten. Die Gruppe um Thakar et al. [43] untersuchte über einen

Zeitraum von neun Jahren 33.217 Patienten, die sich zwischen April 1993 und Dezember 2002 einer kardiochirurgischen Operation an der Cleveland Clinic Foundation unterziehen mussten. Nach Ausschluss von 1540 Patienten wurden insgesamt 31.677 Patienten randomisiert und die eine Hälfte als Teststichprobe genutzt, die andere Hälfte als Validierungsgruppe.

Der primäre Endpunkt beinhaltete die Entwicklung eines postoperativen ANV mit Dialysepflicht. Mithilfe dieser Daten wurde ein Score entwickelt, der die Hauptrisikofaktoren für ein postoperatives ANV beinhaltet und gewichtet (siehe Tabelle 4). Ziel war es, einen präoperativen Score zur Vorhersage eines postoperativen ANV mit Dialysepflicht zu entwickeln.

Tabelle 4: Berechnung Cleveland Clinic Score

Beschreibung: Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen dialysepflichtigen ANV anhand eines additiven Punktesystems mit Werten zwischen 0 bis 17 (Tabelle entnommen aus [43]).

Abkürzungen: CABG: Coronary Artery Bypass Graft, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, IABP: Intraaortale Ballonpumpe

| Risk Factor | Points |
|--|--------|
| Female gender | 1 |
| Congestive heart failure | 1 |
| Left ventricular ejection fraction <35% | 1 |
| Preoperative use of IABP | 2 |
| COPD | 1 |
| Insulin-requiring diabetes | 1 |
| Previous cardiac surgery | 1 |
| Emergency surgery | 2 |
| Valve surgery only (reference to CABG) | 1 |
| CABG + valve (reference to CABG) | 2 |
| Other cardiac surgeries | 2 |
| Preoperative creatinine 1.2 to <2.1 mg/dl (reference to 1.2) | 2 |
| Preoperative creatinine ≥2.1 (reference to 1.2) | 5 |

^aMinimum score, 0; maximum score, 17.

Die Risikofaktoren Alter, Gewicht, Ethnizität, pAVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen wurden validiert, fanden jedoch nach Analyse keine Berücksichtigung in der finalen Version des Scores. In Tabelle 5 ist die Auswertung der Originalarbeit dargestellt. Betrachtet man die Auswertung in der Originalarbeit, wurde das maximale Testergebnis

von 17 Punkten von keinem Patienten erreicht. Weder in der Testgruppe noch in der Validierungsgruppe wurde ein Score von > 13 Punkten erreicht. Thakar et al. bildeten willkürlich vier Risikokategorien, um die Anzahl der Patienten in jeder Risikogruppe zu erhöhen. In Tabelle 5 wird deutlich: Je höher der Score, desto wahrscheinlicher ist eine postoperative Dialysepflicht. Ein Score von 13 Punkten wird in der Testgruppe von einem Patienten erreicht, in der Validierungsgruppe sind es zwei Patienten. Ein Score von 13 Punkten führte bei 100 % zu einer Dialysepflicht.

Tabelle 5: Häufigkeit eines ANV mit Notwendigkeit einer Dialysetherapie nach dem CCS

Beschreibung: Unterteilung in Testdatensatz und Validierungsdatensatz bezogen auf die jeweilige CCS-Punktzahl und Einteilung in Risikoscore - Kategorien in Bezug auf die Häufigkeit einer Dialysepflicht (entnommen aus [43]).

Abkürzungen: ARF: acute renal failure, CI: confidence interval

| ARF Score | Test Data Set | | | Validation Data Set | |
|-----------------|---------------|--------------|-------------|---------------------|--------------|
| | N | ARF-Dialysis | 95% CI | N | ARF-Dialysis |
| 0 | 2123 | 0.05% | 0–0.26 | 2243 | 0.13% |
| 1 | 2760 | 0.29% | 0.13–0.57 | 2755 | 0.33% |
| 2 | 3533 | 0.71% | 0.46–1.04 | 3521 | 0.57% |
| 3 | 2949 | 1.19% | 0.83–1.65 | 2724 | 1.03% |
| 4 | 1896 | 2.06% | 1.47–2.8 | 2000 | 2.30% |
| 5 | 1252 | 3.04% | 2.16–4.14 | 1254 | 2.63% |
| 6 | 685 | 6.42% | 4.71–8.53 | 674 | 8.01% |
| 7 | 323 | 9.6% | 6.67–13.35 | 314 | 9.87% |
| 8 | 173 | 9.83% | 5.83–15.27 | 185 | 14.05% |
| 9 | 82 | 21.95% | 13.56–32.46 | 99 | 17.17% |
| 10 | 40 | 12.5% | 4.19–26.8 | 46 | 19.57% |
| 11 | 14 | 21.43% | 4.66–50.08 | 18 | 38.89% |
| 12 | 7 | 57.14% | 18.41–90.1 | 4 | 25.00% |
| 13 | 1 | 100% | 2.5–100 | 2 | 100% |
| Risk categories | | | | | |
| 0–2 | 8416 | 0.4% | 0.28–0.56 | 8519 | 0.4% |
| 3–5 | 6097 | 1.8% | 1.5–2.2 | 5978 | 1.8% |
| 6–8 | 1181 | 7.8% | 6.3–9.5 | 1173 | 9.5% |
| 9–13 | 144 | 21.5% | 15.1–29.1 | 169 | 21.3% |

Es ist positiv anzumerken, dass der CCS ein einfach zu berechnendes Verfahren darstellt und die wesentlichen Risikofaktoren der Patienten abzudecken scheint. Insbesondere ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie eine COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung = *chronic obstructive pulmonary disease*) und eine vorherige Herzoperation finden Berücksichtigung. Negativ anzumerken ist, dass der Score lediglich einen Punkt für Herzinsuffizienz vergibt, unabhängig davon, in welchem NYHA-Stadium (*New York Heart Association*) sich der Patient befindet. Dieser Punkt wird jedoch ergänzt durch die Angabe, ob eine reduzierte EF unter 35 % vorliegt. Die Angabe des Serum-Kreatinins als Maßstab zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgt ohne Abfrage von

Körpergröße oder -gewicht. Da das Serum-Kreatinin in seiner Höhe in Zusammenhang mit der Muskelmasse steht, wäre eine zusätzliche Abfrage des Body-Mass-Index (BMI) denkbar. Darüber hinaus finden ausschließlich Notfalloperationen Berücksichtigung. Die Angabe, ob es sich um eine elektive oder dringliche Operation handelt, wird nicht verlangt. Positiv hervorzuheben ist die Vergabe der Punktzahl je nach Komplexität der Prozedur.

1.6.2 Leicester Score

Der *Leicester Score* (LS) wurde von der kardiochirurgischen Klinik in Leicester entwickelt, um eine präoperative Risikoabschätzung für die Entwicklung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen vornehmen zu können. In der durchgeführten multizentrischen Studie wurde ANV nach KDIGO definiert. Nach den Empfehlungen der Gruppe um Birnie et al. [26] wurde für jeden Patienten einen Tag vor dem kardiochirurgischen Eingriff der Score berechnet. Der entwickelte Score soll jedes Stadium eines postoperativen ANV anzeigen. Mithilfe einer frei zugänglichen online Plattform ist es möglich, den Risikoscore zu berechnen (<http://www.cardiacsurgeryleicester.com/our-research/acute-kidney-injury-risk-score-calculator/>) [26].

Acute Kidney Injury Risk Score

Age (years): <60, 60-74, ≥75

Sex: Male, Female

BMI (kg/m²): <20, 20-24.9, 25-29.9, 30-34.9, 35+

Smoking: Never, Ex Smoker, Current

Dyspnoea: NYHA 1, NYHA 2, NYHA 3, NYHA 4

Pre-op diabetes: No, Yes

Periph vascular: No, Yes

Hypertension: No, Yes

Haemoglobin (g/dL): <10, 10-11.9, 12+

GFR (µmol/L): <30, 30-59.9, 60-89.9, 90+

Cathet to surgery: Within 24hrs, >24hrs this admis, >24hrs prev admis

Triple vessel disease: No, Yes

Ejection fraction: Good, Moderate (Fair), Poor

Operative priority: Elective, Urgent, Emergency/Salvage

Cardiac Procedures: CABG only, Valve only, CABG+ valve, Other / Multiple

Risk Score Calculation:
0%

Abbildung 7: Berechnung Leicester Score

Beschreibung: Online-Rechner, der das individuelle Risiko der Entwicklung eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen in Prozent ermittelt (entnommen aus [26], abgerufen am 06.01.2018).

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, admis: admission, Cathet: Catheter, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, hrs: hours, NYHA: New York Heart Association, prev: previous

Als frei zugänglicher webbasierter Score ist es möglich, den LS von jedem Computer oder Mobilfunktelefon anzuwenden. Mit den in Abbildung 7 dargestellten Items wird eine Prozentzahl berechnet, die das Risiko abbildet, ein postoperatives ANV zu entwickeln. Insgesamt wurden 23 Risikoparameter in Hinblick auf die Entwicklung eines postoperativen ANV getestet. Dabei fällt positiv auf, dass Interventionen mitberücksichtigt werden, welche bereits präoperativ zu einer Erhöhung des Ausgangswertes von Kreatinin geführt haben können. Entscheidend ist zum Beispiel eine präoperativ zeitlich nahe dem Operationszeitpunkt durchgeführte Herzkatheter-Untersuchung mit Kontrastmittelbelastung (siehe Abbildung 7). Die Urinausscheidung als eigentlich geforderten Wert zur Berechnung des ANV nach KDIGO wurde nicht gemessen und fand somit keine Berücksichtigung in der Studie von Birnie et al. [26]. Ein zu nennender Pluspunkt des Scores besteht darin, dass bei Angabe der geplanten Prozedur exakt unterschieden wird zwischen einer isolierten Bypassoperation (*CABG² only*), einer

² CABG = coronary artery bypass graft (= koronararterieller Bypass).

isolierten Klappenoperation (*valve only*), einem kombinierten Bypass- und Klappeneingriff (*CABG + valve*) und anderen multiplen Prozeduren. Zudem findet als grundlegende Diagnose eine Drei-Gefäß-Erkrankung besondere Berücksichtigung in dem vorliegenden Score-System. Einen Schwachpunkt könnte man dagegen in der Tatsache sehen, dass der Score die Angabe der GFR fordert, anstatt des Serum-Kreatinins, wie es zum Beispiel im CCS der Fall ist (siehe Abschnitt 1.6.1). Die Angabe erfolgt in der Einheit $\mu\text{mol/l}$, wodurch in vielen Kliniken eine Umrechnung aus der dort bestimmten Einheit erforderlich wird. Zudem liegen der Berechnung der GFR unterschiedliche Methoden zugrunde. Es gibt keine Aussage dazu, mit welcher Methode die im Score anzugebene GFR berechnet werden soll. Ein weiterer Nachteil des Scores liegt darin begründet, dass der kardiovaskuläre Risikofaktor Diabetes mellitus lediglich mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten ist, wodurch eine Angabe zur Insulinpflichtigkeit fehlt. Die retrospektiv durchgeführte Studie wurde an Patienten getestet, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff mit und ohne HLM unterzogen, was einen Unterschied zu unserer Studie darstellt, in der lediglich kardiochirurgische Operationen mit HLM untersucht wurden.

1.7 Neue Biomarker zur frühen Detektion von ANV

Neue Biomarker sind zur Risikostratifizierung und zur frühzeitigen Diagnosestellung eines ANV erforderlich. Vergleichbar mit herzspezifischen Biomarkern wie es das Troponin zum einen in seiner Höhe, zum anderen in seinem charakteristischen Verlauf zur Diagnostik eines Myokardinfarktes bietet, ist es erforderlich, Biomarker mit hoher Spezifität für den Untergang von Nierengewebe zu implementieren. Aufgrund der Komplexität in der Entwicklung eines ANV erscheint es schwierig, Biomarker zu detektieren, die tubulären Stress anzeigen, bevor es zu einem irreversiblen Schaden im Tubulussystem gekommen ist [44].

Die Gruppe um Kashani et al. untersuchte in ihrem zweizeitigen Studienprogramm im ersten Schritt bis zu 340 Proteine bezüglich ihrer Vorhersagekraft für ein ANV. Im zweiten Schritt fand die Validierungsstudie statt, welche die beiden Proteine beurteilte, die im ersten Schritt hinsichtlich der Vorhersage eines ANV die beste Performance gezeigt hatten. Dabei handelt es sich um die Proteine TIMP-2 und IGFBP7 (siehe Abbildung 8). Primärer Endpunkt der Validierungsstudie war die Diagnose eines mittleren bis schweren ANV (KDIGO Stadium 2 bis 3), das innerhalb von zwölf Stunden

nach Aufnahme in die Studie auftrat. Aufnahmekriterien beinhalteten kritisch kranke Patienten mit den Ereignissen Sepsis, Schock, große Operationen oder Traumata.

Die Autoren stellten fest, dass die Multiplikation der zwei Parameter [TIMP-2]*[IGFBP7] einen höheren prädiktiven Wert für die Vorhersage eines ANV aufwies. Bei Patienten, bei denen ein ANV diagnostiziert wurde, konnten im Vergleich zu anderen Biomarkern signifikant höhere Werte von [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin detektiert werden. Die gemessene *area under the curve* (AUC) für die Entwicklung eines ANV (Stadium 2 oder 3) innerhalb von zwölf Stunden lag für die Multiplikation beider Proteine bei 0,80, wodurch eine signifikante Besserung gegenüber bisheriger Biomarker erreicht werden konnte [44].

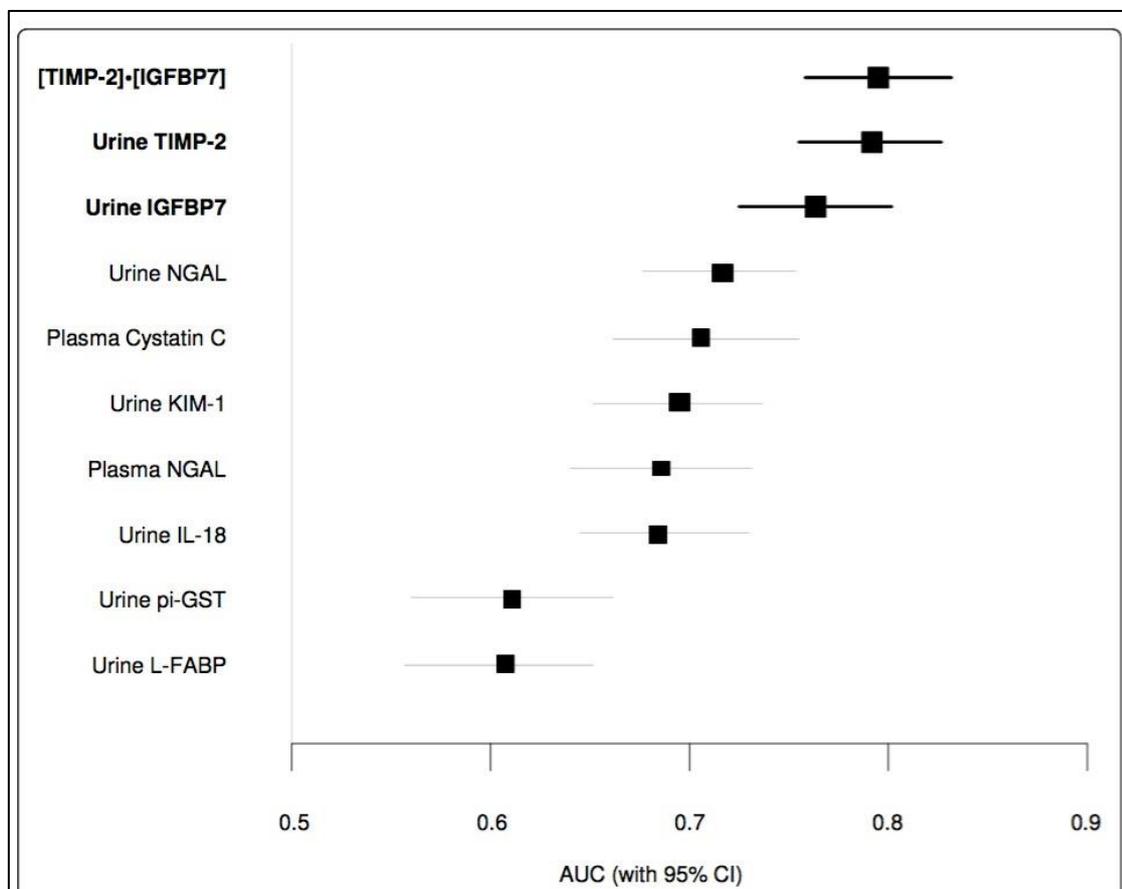


Abbildung 8: AUC der von Kashani et al. neu definierten Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] im Vergleich zu bereits bestehenden Biomarkern

Beschreibung: Die AUC für [TIMP-2][IGFBP7] ist höher im Vergleich zu bereits existierenden Biomarkern ($p < 0,002$), gemessen im Urin 12 h nach Aufnahme auf die ICU und in Bezug auf den Endpunkt KDIGO Stadium 2 oder 3 (entnommen aus [44]).*

Abkürzungen: IGFBP7: insulin-like growth factor-binding protein 7, IL-18: Interleukin-18, KIM-1: kidney injury marker-1, L-FABP: liver fatty acid-binding protein, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, pi-GST: pi-Glutathione S-transferase, TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases-2

Die Autoren beschreiben IGFBP7 und TIMP-2 als Proteine, die den G1-Zellzyklusarrest während einer sehr frühen Phase im Zellzyklus induzieren können (Abbildung 9) [44]. Tubuluszellen der Niere gehen nach Verletzung, Ischämie oder Sepsis für eine kurze Phase in den G1-Zellzyklusarrest über. Diese Phase schützt die DNA der beschädigten Zellen vor Teilung, bis der Schaden repariert ist oder die Zelle in die Apoptose übergeht. „*Markers of cell-cycle arrest such as TIMP-2 and IGFBP7 may signal that the renal epithelium has been stressed and has shut down function but may still be able to recover without permanent injury to the organ*“ [44]. Als Antwort auf einen Schaden in der Tubuluszelle und damit verbundenen Schaden der DNA wird angenommen, dass die Tubuluszelle IGFBP7 und TIMP-2 freisetzt. IGFBP7 erhöht die Konzentration von p53 und p21, während TIMP-2 die Freisetzung von p27 stimuliert. Diese „p-Proteine“ inhibieren die Effekte der Cyclin-abhängigen Proteinkinase-Komplexe (Cyclin D-CDK4, Cyclin E-CDK2), welche eine zentrale Funktion in der Regulation des Zellzyklus einnehmen. Dies resultiert in einer Aktivierung des G1-Zellzyklusarrestes zur Vermeidung einer Teilung der DNA von Zellen mit potentieller Schädigung [44].

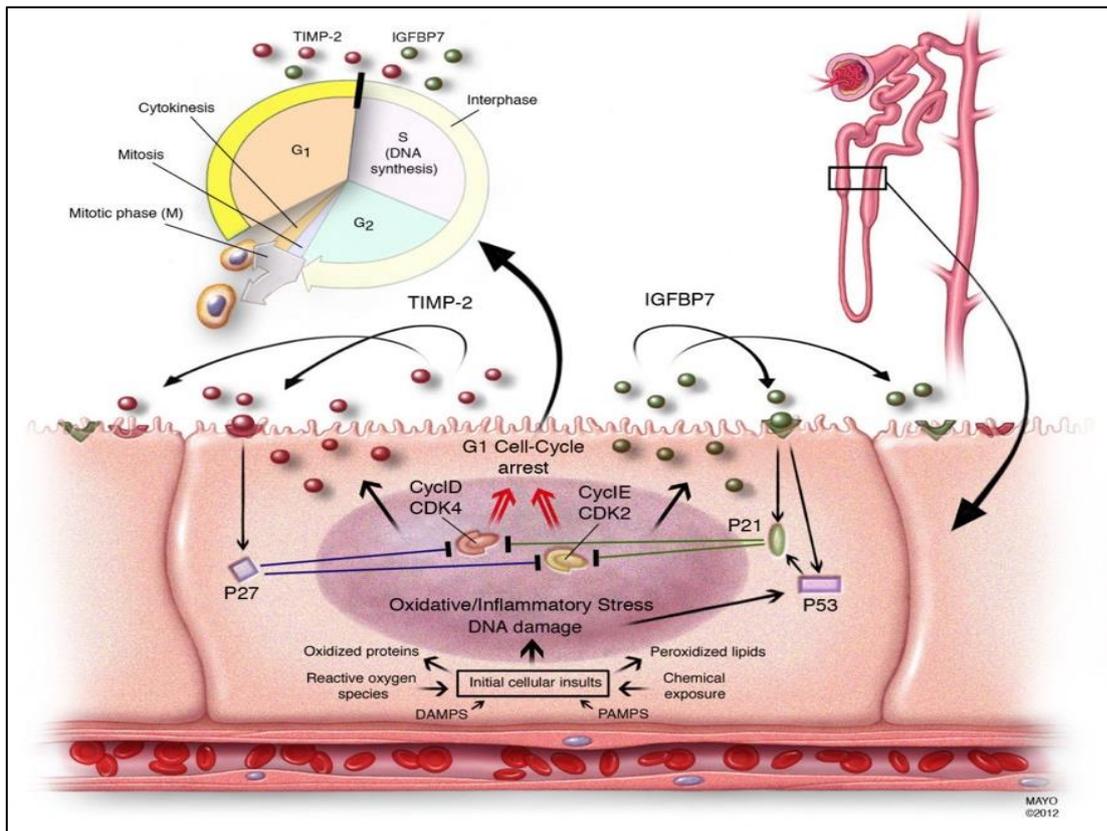


Abbildung 9: Modell zur Beteiligung der neuen Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] in der Entstehung eines ANV

Beschreibung: Tubuluszellen erleiden einen Schaden durch verschiedene Einflüsse. Als Antwort auf einen Schaden in der DNA werden die Proteine IGFBP7 und TIMP-2 aus den Tubuluszellen freigesetzt. IGFBP7 erhöht direkt die Konzentration von p53 und p21 (p53 ist ein Transkriptionsfaktor für die Bildung von p21 und wird neben IGFBP7 auch durch einen aufgetretenen DNA-Schaden aktiviert). TIMP-2 stimuliert die Expression von p27. Diese Effekte entstehen über autokrine und parakrine IGFBP7- und TIMP-2-Rezeptoren. Die p-Proteine p21 und p27 blockieren Cyclin-abhängige Proteinkinasekomplexe (Cyclin-CDK4 und Cyclin-CDK2), wodurch die Zelle in den G1-Zellzyklusarrest übergeht (entnommen aus [44]).

Abkürzungen: AKI: acute kidney injury, CDK: cyclin-dependent kinases, DAMP: damage-associated molecular pattern, DNA: Desoxyribonukleinsäure, IGFBP7: insulin-like growth factor-binding protein, PAMP: pathogen-associated molecular patterns, TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases-2

Basierend auf den Erkenntnissen von Kashani et al. wurde ein spezielles Analyseverfahren entwickelt, welches das Produkt der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] beinhaltet. Das Messverfahren der Proteine [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin wird seit September 2014 unter dem Markennamen „Nephrocheck“ von der Firma Astute Medical auf dem Markt angeboten. Dieses Analyseverfahren als sogenannter „Nephrocheck-Test“ (Astute Medical, San Diego, USA) soll bei kritisch kranken Patienten die Entwicklung eines ANV im Stadium 2 bis 3 innerhalb von zwölf Stunden vorhersagen können [44].

1.8 Fragestellung

Ein postoperatives ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine ist häufig. In der Literatur wird ein Auftreten von 30-50 % nach kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben [1], [2]. Postoperatives ANV ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität, weshalb es sich um eine relevante Komplikation handelt [45],[46],[47]. Warum ANV insbesondere nach kardiochirurgischen Eingriffen auftritt, ist nicht abschließend geklärt. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist multifaktoriell und beinhaltet perioperative Faktoren wie Inflammation, Hämolyse, Veränderungen der Nierenperfusion, oxidativer Stress, Ischämie und Reperfusion [31]. Zahlreiche Studien, die dieses komplexe Geschehen bisher untersuchten, konnten keine effektiven Maßnahmen etablieren, um die Prävalenz des postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen zu senken. Wenn Maßnahmen zur Vermeidung nicht greifen, ist ein frühzeitiges Detektieren der Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung eines ANV unabdingbar. Um ein ANV in einem frühen Stadium zu detektieren, ist die Bestimmung von Parametern notwendig, die ein ANV früher anzeigen, als es beispielsweise das Serum-Kreatinin oder die Bestimmung der Urinausscheidung kann.

Die Untersuchungen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden, basieren auf folgender primärer Fragestellung:

1. Wie zuverlässig kann ein postoperatives ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit präoperativen und früh postoperativen Methoden vorhergesagt werden?
 - a. mithilfe des Cleveland Clinic Score
 - b. mithilfe des Leicester Score
 - c. mit der Kombination aus a und b
 - d. mit der Kombination aus a und b ergänzt durch die Messung der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] aus dem Urin bei Hochrisikopatienten. Wieviel zusätzliche Testzuverlässigkeit bringt d gegenüber c?

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein gestaffeltes Konzept entwickelt. Nach präoperativer Einteilung in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe anhand der Risikoscore-Systeme CCS und LS erfolgte die postoperative Messung der oben genannten Biomarker im Urin ausschließlich in der Hochrisikogruppe.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive und deskriptive Beobachtungsstudie.

Das Ziel, einen Zusammenhang zwischen der Exposition „Herzoperation an der Herz-Lungen-Maschine“ und „Entwicklung eines postoperativen Nierenversagens“ zu beobachten, erschien durch dieses Studiendesign gegeben.

2.2 Studienpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden in einem definierten Zeitraum über ein Jahr vom 01.08.2015 bis 31.07.2016 erwachsene Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie an der Universitätsklinik in Gießen unterzogen, in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien waren:

- Patienten über 18 Jahre, die unter Zuhilfenahme der HLM operiert wurden
- Elektive und dringliche Operationen im Zeitraum vom 01.08.2015 bis 31.07.2016

Ausschlusskriterien waren:

- Präoperativ bestehende chronische Dialysepflicht
- Notfalloperationen
- Patienten unter 18 Jahren

2.3 Ethikvotum

Die Studie wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt und es wurde ein befürwortendes Votum ausgesprochen (Aktenzeichen 256/16). Da ausschließlich Überschussmaterial analysiert wurde, bestand keine Beratungspflicht. Personenbezogene Daten wurden nicht gespeichert. Daher mussten die Patienten nicht gesondert über die Analyse aufgeklärt werden und ihre Einwilligung in die Analyse erteilen. Die Studie ist in Einklang mit der Erklärung von Helsinki konstruiert und durchgeführt worden.

2.4 Herzchirurgische Eingriffe mit HLM

Alle elektiven und dringlichen herzchirurgischen Eingriffe, die mit HLM in der Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Gießen innerhalb des oben genannten Zeitraums durchgeführt wurden, erhielten Einzug in diese Studie. Zu diesen Eingriffen gehörten aortokoronare Bypass-Operationen (ACB), Herzklappenoperationen, z.B. Mitralklappenersatz und Aortenklappenersatz sowie Rekonstruktionen an der Herzklappe. Ebenso wurden chirurgische Eingriffe an der Aorta ascendens und dem Aortenbogen in diese Studie mit aufgenommen.

2.5 Studienablauf

Alle Patienten, die nach den oben genannten Kriterien in die Studie aufgenommen wurden, wurden in Hinblick auf die Entwicklung eines postoperativen ANV in eine Hochrisikogruppe und eine Niedrigrisikogruppe unterteilt. Diese Aufteilung erfolgte präoperativ mithilfe von zwei Score-Systemen, dem LS und dem CCS. Ausschließlich in der Gruppe der Hochrisikopatienten erfolgte vier Stunden postoperativ eine laborchemische Bestimmung der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] in einer Urinprobe.

Die postoperative Beobachtung der Patienten bezüglich der Entwicklung eines ANV erfolgte bis einschließlich dem sechstem postoperativen Tag, insofern die Patienten bis einschließlich dem sechstem postoperativen Tag auf Intensivstation verbrachten. Das Auftreten eines frühen ANV wurde bis einschließlich 24 h nach Nahtende definiert.

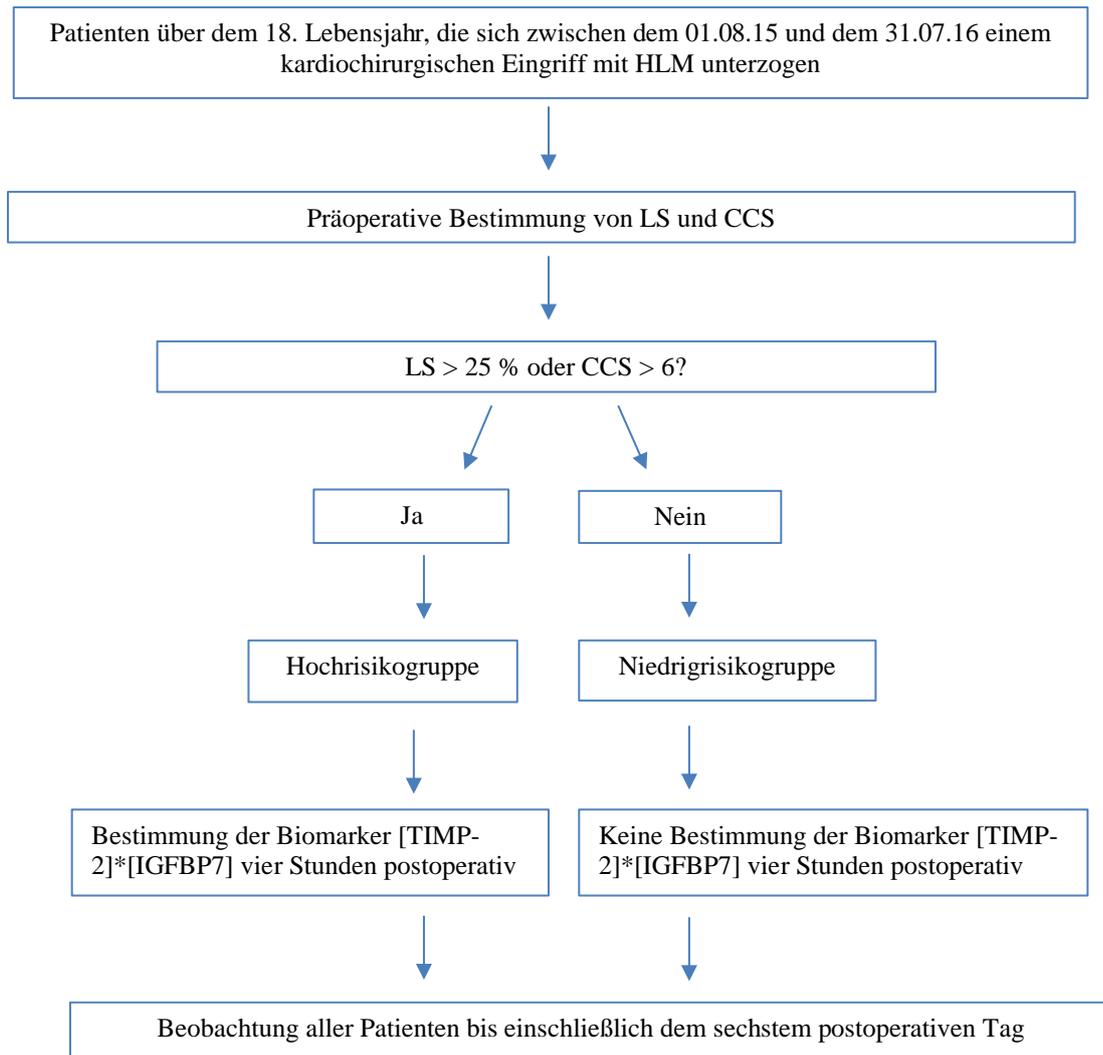


Abbildung 10: Übersicht über den Studienablauf

Beschreibung: Präoperative Einteilung in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe je nach Ergebnis des CCS und des LS. Im Unterschied zur Niedrigrisikogruppe werden in der präoperativ bestimmten Hochrisikogruppe die Biomarker im Urin vier Stunden postoperativ bestimmt.

Abkürzungen: CCS: Cleveland Clinic Score, HLM: Herz-Lungen-Maschine, LS: Leicester Score

2.5.1 Präoperative Risikoevaluation für postoperatives ANV mit CCS und LS

Jeder Patient, der in die Studie aufgenommen wurde, erhielt präoperativ eine Evaluation anhand von zwei Score-Systemen. Der CCS und der LS wurden am Abend vor der Operation für jeden Patienten berechnet. Patienten, die einen Wert von $> 25\%$ im LS oder von > 6 Punkten im CCS erreichten, wurden als Hochrisikopatienten für die Entwicklung eines postoperativen ANV definiert. Alle anderen Patienten wurden als Niedrigrisikopatienten in Hinblick auf die Entwicklung eines postoperativen ANV eingestuft.

Der *Cut-off* Wert > 6 wurde gewählt, da in der Originalstudie des CCS von Thakar et al. eine Unterteilung in vier unterschiedliche Risikogruppen je nach erzielten Punkten stattgefunden hat (Punktscore 0-2, 3-5, 6-8 und 9-13). Die erreichte Höchstpunktzahl lag bei 13. Ab einem Punktwert von > 6 zeigt sich in der Studie von Thakar et al. ein Anstieg der Häufigkeit für eine Dialysepflicht aufgrund eines ANV auf $> 5\%$ [43]. Es erschien daher sinnvoll, diesen Wert als *Cut-off* für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV auszuwählen. Vergleichbar wählten die Kollegen in der Studie von Zarbock et al. den *Cut-off*-Wert bei > 6 zur Einteilung in die Gruppe der Hochrisikopatienten für die Entwicklung eines ANV [49].

Den *Cut-off* Wert von $> 25\%$ im Leicester Score wählten wir in Anlehnung an die in der Studie von Birnie et al. empfohlene Grenze von 30% . Mit einem *Cut-off* Wert von 30% wurde für jedes Stadium ANV ein positiver prädiktiver Wert von 44% und ein negativer prädiktiver Wert von 85% erzielt. Wir wählten den *Cut-off* Wert bei $> 25\%$, um die Sensitivität in unserer Studie zu erhöhen.

2.5.2 Postoperative Bestimmung der Urinmarker TIMP-2 und IGFBP7

Bei allen Patienten, die präoperativ in die Gruppe der Hochrisikopatienten eingeteilt wurden, wurde vier Stunden postoperativ eine Urinprobe zur Durchführung des Labortests entnommen. Dazu diente Überschussmaterial von einer im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie routinemäßig entnommenen Urinprobe. Die Probe wurde aus dem Schlauch des einliegenden Dauerkatheters entnommen und nach Entnahme umgehend in das im gleichen Haus ansässige Zentrallabor gebracht.

Dort wurden die beiden Proteine mithilfe des „Nephrocheck-Labortests“ bestimmt. Vor Beginn der Studie wurde eine Einweisung des im Labor tätigen Personals auf das Gerät durchgeführt. Die Proben wurden innerhalb von einer Stunde analysiert. Falls der Test nicht innerhalb der ersten Stunde durchgeführt werden konnte, wurden die Proben umgehend zentrifugiert und bei einer Temperatur von 4°C gekühlt. Alle Proben wurden innerhalb von maximal 20 Stunden dem Test zugeführt. Es erfolgte keine Rückmeldung der Ergebnisse an das behandelnde Ärzteteam, so dass eine Anpassung der Therapie aufgrund des „Nephrocheck-Wertes“ vermieden wurde. Somit übten die Testresultate keinen Einfluss auf die weitere Behandlung aus.

Eine Limitation in der durchgeführten Studie liegt in der Anzahl der fehlenden „Nephrocheck-Messungen“. Von insgesamt 214 Patienten in der Hochrisikogruppe wurde bei 134 Patienten der „Nephrocheck-Test“ gemessen, daraus ergibt sich eine Zahl

fehlender Messungen von 80. Zugrundeliegende Gründe hierfür sind eine fehlende Abnahme des Urins zum Zeitpunkt vier Stunden postoperativ, fehlender umgehender Transport in das Labor, ein kurzfristiger Mangel an Testkassetten oder das unmittelbar postoperative Versterben eines Patienten.

2.6 Laboranalyse

Im klinisch-chemischen Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen wurde der Test nach den Anweisungen des Herstellers des „Nephrocheck-Testverfahrens“ mit einem immunologischen Kassettenassay, welches mithilfe eines fluoreszenzmarkierten Immunoassay funktioniert, durchgeführt. In Abbildung 11 ist das Messprinzip graphisch dargestellt. Nach Mischung des Urins im richtigen Mischverhältnis mit dem entsprechenden Puffer und Aufbringen auf die Testkassette muss diese in den „Nephrocheck-Analysator“ eingeführt werden. Das Ergebnis wird als Zahl auf dem Display nach 20 Minuten angezeigt und anschließend zur Dokumentation ausgedruckt.

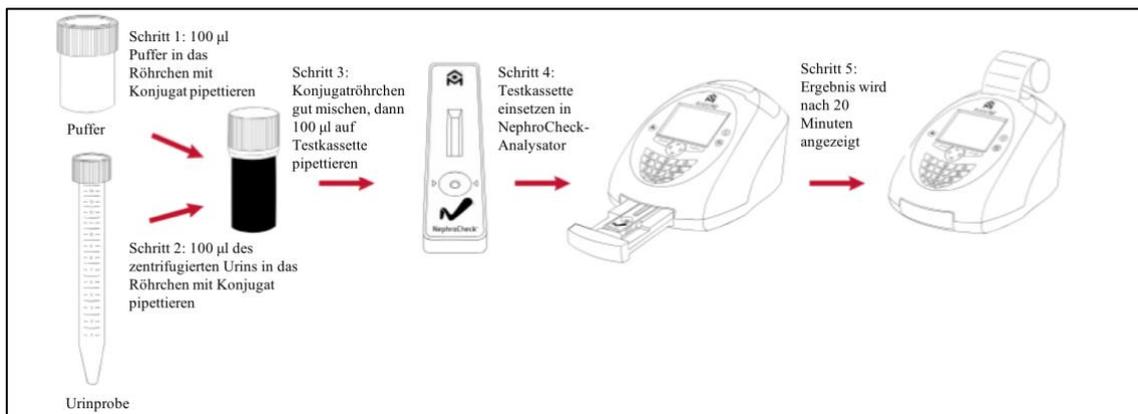


Abbildung 11: Messprinzip des „Nephrocheck-Tests“

(NephroCheck, Astute Medical, San Diego, USA)

Beschreibung: Prinzip der jeweiligen Messungen (in Anlehnung an [50], abgerufen am 11.05.2018).



Abbildung 12: „Nephrocheck-Testgerät“ mit Testkassette

Beschreibung: Mithilfe der dargestellten Testkassette wird der dimensionslose „Nephrocheck - Wert“ bestimmt und innerhalb von 20 Minuten auf dem Display angezeigt (Abbildung entnommen aus [50] am 26.12.2017).

Innerhalb kürzester Zeit ermittelt der Analysator den dimensionslosen „Nephrocheck-Wert“ als Produkt der gemessenen Konzentration der zwei Proteine [TIMP-2]*[IGFBP7]. Nach Herstellerangaben liegt der *Cut-off*-Wert für ein positives Testergebnis bei $> 0,3$ [50].

Jede Testkassette enthält zwei Erkennungszonen, die als interne Kontrollen dienen (eine positive und eine negative Kontrolle). Diese Kontrollen werden automatisch mit jeder Probe durchgeführt. Wenn die automatische Überprüfung dieser internen Kontrollen zeigt, dass die Ergebnisse des Kontrollwerts nicht innerhalb der vordefinierten Grenzen liegen, wird durch das Messgerät eine Fehlermeldung angezeigt und das Testergebnis nicht gemeldet. Zusätzlich zu diesen Kontrollen wurden regelmäßig externe Kontrollen durchgeführt. Entsprechend den Herstellerangaben wurden externe Kontrollen alle 30 Tage durchgeführt, zudem bei jedem neu begonnen Testpaket. Die elektronische Qualitätskontrolle wurde an jedem Tag vor der ersten Messung durchgeführt. Die Urinproben wurden nur dann gemessen, wenn die Kontrollen im Zielbereich waren. Jede „Nephrocheck-Testkarte“ enthält *Radio Frequency Identification* (RFID), um sicherzustellen, dass Informationen zu Verfallsdatum sowie chargenspezifische Informationen gespeichert werden.

2.7 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich aus den elektronischen und physischen Patientenakten im System der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des UKGM Gießen. Hierzu dienten die passwortgeschützten Patientendatenmanagementsysteme der Klinik (KAOS Desktop, Version 3.0.0.1, 2003, Abteilung für Klinische und Administrative DV, Gießen, Deutschland; KisData, IMESO, Version 7.8.5.3195, 2017, Abteilung für Klinische und Administrative DV, Gießen, Deutschland). Zur Gewinnung von Informationen dienten zudem Daten aus Arztbriefen, Operationsberichten und Protokollen der Intensivstation. Darüber hinaus wurden Daten aus vorherigen Befunden und Krankenakten in Papierform gesichtet. Die Informationen wurden pseudonymisiert in eine Studiendatenbank (Microsoft Excel Version 16.16.3, 2018, Microsoft, Washington, USA) übertragen und ausgewertet.

2.8 Baseline Charakteristika, prä-, intra- und postoperativ erhobene Daten

Es wurden prä-, intra- und postoperative patientenbezogene Parameter erhoben, die in den Tabellen 8-10 dargestellt sind. Die präoperativ erhobenen Daten in Tabelle 8 beinhalten grundlegende demographische Informationen sowie Vorerkrankungen und Informationen zur bisherigen Krankengeschichte des Patienten. Zudem wurden Parameter zur Berechnung des CCS und des LS erhoben (siehe 1.6.1 und 1.6.2), mit deren Hilfe präoperativ die Entscheidung zur postoperativen Abnahme der Urinprobe getroffen wurde. Eine präoperativ bestehende chronische Niereninsuffizienz wurde in Anlehnung an die präoperativ bestimmte GFR eingeteilt. In Tabelle 6 ist die Einteilung einer chronischen Niereninsuffizienz in fünf verschiedene Stadien nach Höhe der GFR dargestellt. In unserer Studie wurden die Stadien 3a und 3b als Stadium 3 zusammengefasst.

Tabelle 6: Stadieneinteilung der chronischen Nierenkrankheit nach GFR

Beschreibung: *KDIGO-Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung nach Bestimmung der GFR (modifiziert nach [5]).*

Abkürzungen: *GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, min: Minute*

| Stadium | GFR (ml/min/1,73 m²) | Nierenerkrankung |
|----------------|--|---|
| 1 | ≥ 90 | Normale Nierenfunktion |
| 2 | 60 – 89 | Leicht eingeschränkte Nierenfunktion |
| 3a | 30 – 59 | Leicht bis mittelgradig eingeschränkte Nierenfunktion |
| 3b | 30 – 44 | Mittelgradig bis schwer eingeschränkte Nierenfunktion |
| 4 | 15 – 29 | Schwer eingeschränkte Nierenfunktion |
| 5 | < 15 | Nierenversagen |

Eine präoperativ bestehende Herzinsuffizienz wurde nach den NYHA-Kriterien eingeteilt. Im präoperativen Anamnesegespräch wurde das NYHA-Stadium entsprechend der Tabelle 7 dokumentiert.

Tabelle 7: Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)

Beschreibung: Einteilung der Herzinsuffizienz in vier verschiedene Stadien, je nach Belastbarkeit und Beschwerden des Patienten (modifiziert nach [5]).

| Stadium | Definition |
|----------------|--|
| Stadium I | Patienten mit kardialer Erkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt weder übermäßig schnell zur Ermüdung noch zu Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris. |
| Stadium II | Patienten mit kardialer Erkrankung und geringer Einschränkung der körperlichen Belastung. Wohlbefinden in Ruhe. Bei normaler körperlicher Aktivität Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris. |
| Stadium III | Patienten mit kardialer Erkrankung und merklicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Wohlbefinden in Ruhe. Geringe Belastung führt zu Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris. |
| Stadium IV | Patienten mit kardialer Erkrankung, die körperlich ohne Beschwerden, aber nicht mehr belastbar sind. Symptome des Herzversagens oder Angina pectoris können schon in Ruhe vorhanden sein. Bei körperlicher Belastung verschlimmern sich die Beschwerden. |

Tabelle 8: Präoperativ erhobene Daten

Beschreibung: Präoperativ erhobene Parameter mit Einheit und jeweiliger Bedeutung.

Abkürzungen: ACVB: Aortocoronarer Venenbypass, ACB: Aortocoronarer Bypass, AI: Aortenklappeninsuffizienz, AKE: Aortenklappen-Ersatz, AKR: Aortenklappen-Rekonstruktion, ANV: akutes Nierenversagen, AS: Aortenklappenstenose, ASD: Atriumseptumdefekt, BMI: Body Mass Index, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, CCS: Cleveland Clinic Score, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus, KHK: Koronare Herzkrankheit, LS: Leicester Score, LVAD: Left Ventricular Assist Device, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI: Mitralklappeninsuffizienz, MKE: Mitralklappen-Ersatz, MKR: Mitralklappen-Rekonstruktion, MS: Mitralklappenstenose, NIDDM: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NYHA: New York Heart Association, PI: Pulmonalklappeninsuffizienz, PS: Pulmonalklappenstenose, TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz, TKR: Trikuspidalklappen-Rekonstruktion, TS: Trikuspidalklappenstenose

*Legende: * relevante Parameter zur Berechnung des EuroSCORE II nach [51].*

| Parameter | | Bedeutung/Einheit |
|------------------------------------|---|--|
| Demographische Daten | Alter* | bei OP |
| | Geschlecht* | männlich, weiblich |
| BMI | Größe | m |
| | Gewicht | kg |
| | BMI | kg/m ² |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | Arterielle Hypertonie | ja/nein |
| | Raucher | current/ex/nein |
| | Hyperlipoproteinämie | ja/nein |
| | Familiäre Disposition bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen | ja/nein |
| | Diabetes mellitus* | NIDDM/IDDM/nein |
| Eingriffsspezifische Informationen | 10. OP verschoben | ja-um wieviel Tage/nein |
| | 11. Geplanter Aorteneingriff | ja/nein |
| | 12. Gewicht der Intervention* | 1. isolierte CABG 2. isolierte non-CABG 3. zwei Prozeduren 4. drei oder mehr Prozeduren |
| | 13. Dringlichkeit der Intervention* | Elektiv/Dringlich |
| | 14. Diagnose | Freitext: KHK, MI, AI, AS, MS, TI, TS, PS, PI, Aneurysma der Aorta ascendens, |

| | | |
|----------------------------|---|---|
| | | Aortenwurzelaneurysma, akute Endokarditis, ischämische Kardiomyopathie, Prothesenthrombose, ASD |
| | 15. Eingriffsart | Freitext: ACB, ACVB, MKR, MKE, AKE, AKR, TKR, Aorten-Bogenersatz, Aorta-Ascendens-Ersatz, David-Operation, ASD-Verschluss, LVAD-Implantation |
| | 16. Zeitpunkt der Herzkatheter-Untersuchung | < 24 h präoperativ vs. > 24 h präoperativ |
| Berechnete Parameter | CCS | 1-17 Punkte |
| | LS | % |
| | „Nephrocheck“ | ja (CCS > 6, LS > 25 %)/nein |
| | EuroSCORE II | Logistische Berechnung aus * |
| Präoperatives Risikoprofil | Präoperativ Intensivstation | ja/nein |
| | LVEF* | Stadium: a: < 20 % b: 21-30 % hochgradig eingeschränkt c: 31-50 % mittelgradig eingeschränkt d: > 51 % leichtgradig eingeschränkt normal |
| | Aortenaneurysma* | ja/nein |
| | Niereninsuffizienz* | ja-Stadien nach präoperativer GFR in ml/min/1,73 m ² /nein a: ≥ 90 (Stadium 1) b: 60-89 (Stadium 2) c: 30-59 (Stadium 3a + 3b) d: 15-29 (Stadium 4) e: < 15 (Stadium 5) |
| | Vorherige Herz-OP* | ja/nein |
| | COPD* | ja/nein |
| | Akute Endokarditis | ja/nein |
| | Herzinsuffizienz* | ja –nach NYHA I-IV/nein a: Stadium I b: Stadium II c: Stadium III |

| | | |
|--|--------------------------------|--|
| | | d: Stadium IV |
| | Angina pectoris* | ja/nein |
| | Kürzlicher Myokardinfarkt * | ja - < 90 Tage/nein |
| | Pulmonale Hypertonie | ja/nein |
| | Extrakardiale Arteriopathie* | bei Vorliegen einer der folgenden Symptome/Erkrankungen: Claudicatio, Arteria carotis interna Verschluss oder Stenose von > 50 %, vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden (nach [51]) |
| | Neurologische Dysfunktion* | in Form einer schweren Beeinträchtigung der Mobilität aufgrund von muskuloskelettalen oder neurologischen Funktionsstörungen |
| | Präoperativ kritischer Status* | bei ventrikulären Tachykardien, Kammerflimmern, präoperative Reanimation, Notwendigkeit einer Beatmung noch vor Einleitung der Narkose, IABP, Katecholaminpflichtigkeit, ANV (Anurie oder Oligurie mit < 10 ml/h Urinausscheidung (nach [51]) |
| | Beatmet bei Aufnahme | ja/nein |
| | Präoperative Reanimation | ja/nein |
| | Vorhofflimmern | ja/nein |
| | Adrenalin prä-Op begonnen | ja/nein |
| | Noradrenalin prä-Op begonnen | ja/nein |
| | Milrinon prä-Op begonnen | ja/nein |
| | Dobutamin prä-Op begonnen | ja/nein |

Tabelle 9: Intraoperativ erhobene Daten

Abkürzungen: HLM: Herz-Lungen-Maschine

| Zeitpunkt | Parameter | Einheit/Bedeutung |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Intraoperativ erhobene Daten | Schnitt-Naht-Zeit | in Minuten |
| | HLM-Zeit | in Minuten |
| | Aortenklammzeit | in Minuten |

Tabelle 10: Postoperativ erhobene Daten

Beschreibung: Übersicht über die postoperativ erfassten Parameter erhoben aus dem Intensivdokumentationsprotokoll und der Patientenakte mit Laborwerten und Berechnungen eines postoperativ aufgetretenen ANV.

Abkürzungen: AHB: Anschlussheilbehandlung, CRP: C-reaktives Protein, d: Tag, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, EK: Erythrozytenkonzentrat, FFP: Fresh Frozen Plasma, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, h: Stunde, min: Minute, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, ICU: Intensive Care Unit, i.v.: intravenös, p.o.: per os, TK: Thrombozytenkonzentrat, VHF: Vorhofflimmern

| Zeitpunkt | Parameter | Einheit/Bedeutung |
|-----------------------------|--|--|
| Postoperativ erhobene Daten | Neu aufgetretenes VHF | Innerhalb von 24 h post-OP ja/nein |
| | Zeitpunkt Naht-Ende | Datum und Uhrzeit in h:min |
| | Dauer bis zur Vasopressorenfreiheit nach Nahtende | h:min |
| | Dauer bis zur Inotropikafreiheit nach Nahtende | h:min |
| | Extubationszeitpunkt | Datum und Uhrzeit in h:min |
| | Re-Intubation | ja/nein/nicht extubiert |
| | Invasive Beatmungsdauer nach Nahtende | h:min |
| | Dauer ICU-Aufenthalt nach Nahtende | h:min |
| | Gesamtdauer post-OP Krankenhausaufenthalt | in Tagen |
| | Verlegung nach | a: AHB b: nach Hause c: Tod d: in ein anderes Krankenhaus e: sonstiges |
| | Maximum Serum-Laktatwert post-OP bis einschließlich d6 | mmol/l |
| | IABP Anlage prä-OP | ja/nein |
| | IABP-Anlage intra-OP | ja/nein |
| | IABP-Anlage post-OP | ja/nein |
| | IABP-Dauer nach Nahtende | h |
| | ECMO post-OP | ja/nein |

| | | |
|--|--|---|
| | Dauer ECMO nach Nahtende | h |
| Laborwerte erhoben präoperativ bis einschließlich dem 6. postoperativen Tag, Bildung von Mittelwert und Maximalwert aus dem 1. – 6. postoperativen Tag | Serum-Kreatininwert | mg/dl |
| | Serum-Harnstoff | mg/dl |
| | GFR | ml/min |
| | CRP | mg/dl |
| | Leukozytenzahl | 1000/ μ l |
| | Hämoglobin | g/l |
| | Urinbeutelstand | Erfassung bei postoperativer Aufnahme auf die ICU, dann stündlich bis Entfernung des Blasenkatheters und maximal bis 48 h post-OP in ml |
| | Urinstundenportionen | Berechnung bezogen auf das Körpergewicht in kg innerhalb von 6 h in ml/(kgx6h) |
| | Dialysepflicht bei Entlassung | ja/nein |
| | Neue dauerhafte Dialysepflicht | ja/nein |
| | Vorübergehende Hämodialyse/Hämofiltration post-OP | ja/nein |
| | Akutes Nierenversagen post-OP berechnet nach KDIGO I-III | ja: a-c = I-III/ nein |
| | Zeitpunkt, zu dem ANV detektiert wurde | h post-OP |
| | Infektion post-OP | ja/nein |
| | Falls bekannt, Infektfokus | Freitext |
| | Zusätzliche Antibiose post-OP | ja/nein |
| | Welche Antibiose | Wirkstoff |
| | Kontrastmitteluntersuchung post-OP | ja/nein |
| | Furosemid Gesamtdosis bis 48 h post-OP | in mg (i.v. oder p.o.) |
| | Torasemid Gesamtdosis bis 48 h post-OP | in mg (i.v. oder p.o.) |

| | | |
|--|---|---|
| | Andere Diuretika Gesamtdosis bis 48 h post-OP | in mg (i.v. oder p.o.) |
| | Gesamt-Einfuhr bis 48 h post-OP | ml |
| | Transfusion EK | ja – Anzahl addiert aus intra- und postoperativer Gabe/nein |
| | Transfusion TK | ja – Anzahl addiert aus intra- und postoperativer Gabe/nein |
| | Transfusion FFP | ja – Anzahl addiert aus intra- und postoperativer Gabe/nein |
| | Ergebnis „Nephrocheck“ | dimensionsloser Wert |
| | Überleben bei Entlassung | ja/nein |
| | Tod zum Zeitpunkt der Abfrage | ja/nein |
| | Abfrage-/Todeszeitpunkt | Datum |
| | Zeit-OP bis Tod/Abfrage | in Tagen |

2.9 Postoperatives Monitoring für die Entwicklung eines ANV

Postoperativ wurde jeder Patient auf der kardiochirurgischen Intensivstation überwacht. Der bereits präoperativ gelegte Blasenkatheter verblieb dort in der Regel bis zum dritten postoperativen Tag. Auf der Überwachungsstation wurde die Urinausscheidung stündlich dokumentiert. Der Serum-Kreatininspiegel wurde direkt postoperativ und einmal täglich bis zum sechsten postoperativen Tag ermittelt. Die GFR, welche aus der Cockcroft-Gault-Formel berechnet wurde [52], wurde ebenfalls direkt nach der Operation und bis einschließlich dem sechsten postoperativen Tag bestimmt. Aus diesen Werten konnte mithilfe der KDIGO-Kriterien das Auftreten und das Stadium eines postoperativen Nierenversagens berechnet werden [15].

2.10 Endpunkte der Studie

Ziel der Studie war es, eine sinnvolle Kombination der beiden Risikoscore-Systeme LS und CCS mit der Messung der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin zu testen. Es wurde untersucht, ob ein präoperativ angewandter Risikoscore oder die Kombination zweier Risikoscore-Systeme die Entwicklung eines postoperativen ANV vorhersagen können.

Als primären Endpunkt definierten wir die Entstehung eines postoperativen ANV im Stadium 2-3 nach KDIGO einschließlich bis zum sechsten postoperativen Tag.

Neben der Definition des primären Endpunktes wurden in der vorliegenden Studie weitere Merkmale untersucht und als sekundäre Endpunkte der Studie definiert.

Sekundäre Endpunkte beinhalten das Auftreten eines postoperativen ANV in allen Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag, ANV in Stadium 3 bis zum sechsten postoperativen Tag, ein frühes ANV bis zum ersten postoperativen Tag sowie die Rate der Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit ANV im Vergleich zu Patienten ohne ANV.

2.11 Statistik

In dieser prospektiv durchgeführten Studie wurde eine Analyse unter Verwendung von SPSS Version 24 (IBM, Armonk, USA), GraphPad Prism Version 6 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) und RStudio (Version 1.1.423, RStudio inc., 2009-2018) durchgeführt. Patientendaten und -ergebnisse wurden verglichen zwischen Patienten, die kein ANV entwickelten, und Patienten, die ein ANV entwickelten. Außerdem wurden die Daten zwischen ANV-Patienten unterschiedlicher ANV-Stadien verglichen. Hierfür wurde der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und die Varianzanalyse (ANOVA) mit Post-hoc-Schefflé-Analyse für normalverteilte kontinuierliche Variablen verwendet. Die Werte werden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) ausgedrückt, sofern nicht anders angegeben. Die Testcharakteristika (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) von intraoperativ erhobenen Daten, LS, CCS und der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] als Prädiktoren für die Entwicklung eines ANV wurden durch Berechnung der *Receiver-Operating-Characteristic³-Curve* (ROC) bestimmt. Die Fläche unter der Kurve (AUC = *area under the curve*) und die Signifikanz der ROC-Kurven wurden berechnet. Verschiedene Cut-off-Punkte für die Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] (0,15, 0,30 und 2,0) wurden ausgewertet. Diese Werte wurden entsprechend der vorliegenden Literatur ausgewählt [53].

Das statistische Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ angenommen. Die Testgenauigkeit wurde entsprechend der berechneten AUC eingeteilt in gut (AUC > 0,75), ausreichend (AUC = 0,65 – 0,75) und schwach (AUC < 0,65).

³ Operationscharakteristik.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 613 erwachsene Patienten, die sich zwischen dem 01.08.2015 und 31.07.2016 einem kardiochirurgischen Eingriff mit HLM in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Gießen unterzogen, unter Beachtung der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in diese Studie eingeschlossen. Von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten entwickelten insgesamt 332 Patienten ein ANV gemäß der Kriterien nach KDIGO. Im Rahmen der vorliegenden Daten entspricht dieses Ergebnis einer Prävalenzrate des ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen von 54,2 %. Nach Aufteilung in die unterschiedlichen Schweregrade nach KDIGO ließen sich 276 Patienten dem Stadium 1, 20 Patienten dem Stadium 2 und 36 Patienten dem Stadium 3 zuordnen. Wenn ein postoperatives ANV auftrat, trat dies am häufigsten mit einem Stadium 1 auf. Abbildung 13 dient zur Veranschaulichung der Zuordnung der Population in die jeweilige Kategorie eines ANV. Gemäß den Ergebnissen der präoperativen Risikoevaluation nach CCS und LS teilte sich die Population in eine Hochrisikogruppe (n = 214) und eine Niedrigrisikogruppe (n = 399) auf. Aufgrund von fehlenden Messungen in 80 Fällen während der Datenerhebung konnte nur bei einem Teil der vorgesehenen Patienten der Hochrisikogruppe (n = 134) die Bestimmung von [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin erfolgen.

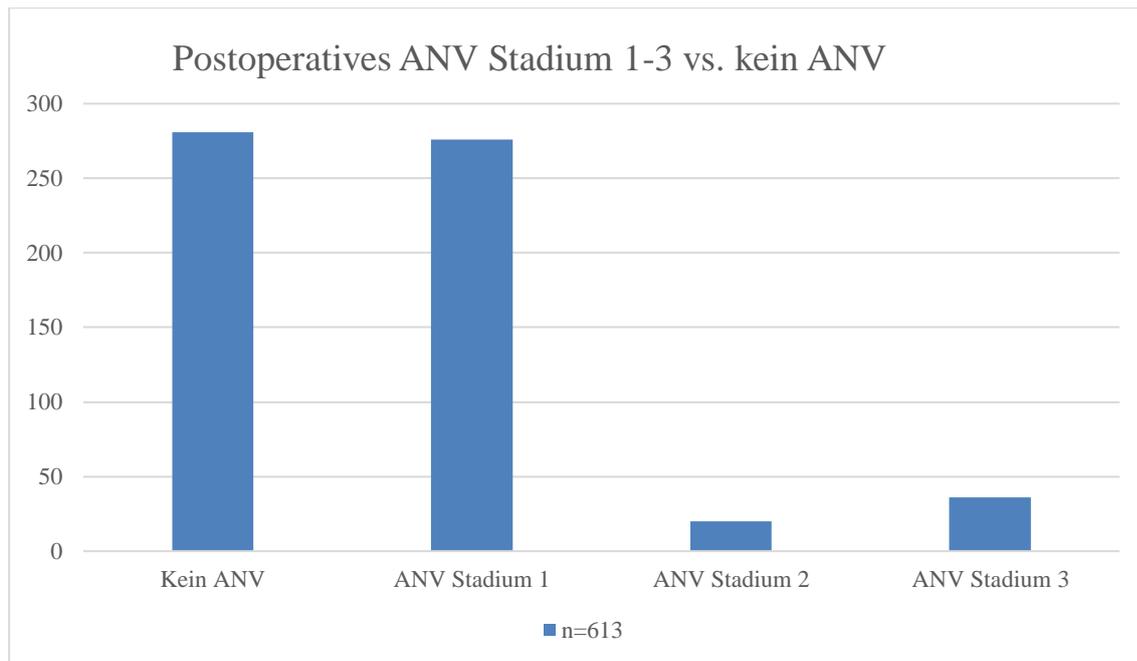


Abbildung 13: Übersicht über die Häufigkeit unterschiedlicher Stadien von postoperativem ANV

Beschreibung: Häufigkeitsverteilung des Auftretens von postoperativem ANV. Verglichen wurden die drei Stadien nach KDIGO sowie Patienten ohne Entwicklung eines ANV bis einschließlich dem 6. postoperativen Tag in Bezug auf die Gesamtpopulation (N = 613).

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen

3.1 Präoperative Charakteristika und postoperatives ANV

Der Einfluss der präoperativ erhobenen Charakteristika auf die Entwicklung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen differiert signifikant unter den einzelnen Variablen.

Das präoperative Vorliegen der Erkrankungen Diabetes mellitus (nicht-insulinpflichtig und insulinpflichtig) und einer pAVK führte zu einem häufigeren Auftreten eines postoperativen ANV mit einem höheren Schweregrad.

Patienten, die bereits präoperativ eine bestehende chronische Niereninsuffizienz (CNI) aufwiesen, entwickelten häufiger ein postoperatives ANV. Ferner führte ein höheres Stadium einer präoperativen CNI zu einer höheren Rate an ANV.

Hervorzuheben sind der CCS, der LS und der Euroscore II. Der Schweregrad des postoperativ auftretenden ANV zeigte sich signifikant erhöht, je höher das Ergebnis des jeweiligen Scores war.

In Tabelle 11 sind die erhobenen präoperativen Charakteristika in Bezug auf die Entwicklung eines postoperativen ANV und dessen Stadien dargestellt.

Tabelle 11: Präoperative Charakteristika in Bezug auf die Entwicklung und den Schweregrad eines postoperativen ANV

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

| Parameter* | Kein ANV <i>n=281</i> <i>(46)</i> | ANV Stadium1 <i>n=276</i> <i>(45)</i> | ANV Stadium2 <i>n=20</i> <i>(3.3)</i> | ANV Stadium3 <i>n=36</i> <i>(5.9)</i> | p-Wert |
|--|--|--|--|--|---------------|
| Alter [Jahre] | 65 ± 11 | 66 ± 11 | 68 ± 13 | 70 ± 11 | 0,88 |
| Weibliches Geschlecht | 82 (29) | 60 (22) | 9 (45) | 9 (25) | 0,05 |
| Body Mass Index [kg/m ²] | 27 ± 5,2 | 29 ± 5,3 | 30 ± 9,3 | 29 ± 5,4 | 0,23 |
| <i>Chronische Niereninsuffizienz (CNI)</i> | | | | | |
| CNI Stadium I (GFR > 90 ml/min.) | 119 (19,5) | 96 (15,7) | 8 (1,3) | 9 (1,5) | < 0,001 |
| CNI Stadium II (GFR 60-89 ml/min.) | 119 (19,5) | 131 (21,4) | 6 (1) | 13 (2,1) | |
| CNI Stadium III (GFR 30-59 ml/min.) | 40 (6,5) | 42 (6,9) | 5 (0,8) | 8 (1,3) | |
| CNI Stadium IV (GFR 15-30 ml/min.) | 2 (0,3) | 6 (1) | 1 (0,2) | 5 (0,8) | |
| CNI Stadium V (GFR < 15 ml/min.) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,2) | |
| <i>Diabetes mellitus</i> | | | | | |
| nicht insulinpflichtig | 42 (15) | 62 (23) | 4 (20) | 7 (19) | 0,01 |
| insulinpflichtig | 42 (15) | 28 (10.1) | 5 (25) | 10 (28) | |
| <i>Präoperative LVEF</i> | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| 21-30 % | 20 (7,1) | 27 (9,8) | 1 (5,0) | 3 (8,3) | 0,68 |
| 31-50 % | 28 (10) | 28 (10,1) | 1 (5,0) | 6 (17) | |
| > 50 % | 233 (83) | 221 (80) | 18 (90) | 27 (75) | |
| Extrakardiale Arteriopathie | 65 (23) | 72 (26) | 5 (25) | 16 (44) | 0,05 |
| <i>Dringlichkeit</i> | | | | | |
| Elektiv | 133 (48) | 128 (47) | 9 (45) | 15 (42) | 0,92 |
| Dringlich | 146 (52) | 144 (53) | 11 (55) | 21 (58) | |
| Arterielle Hypertonie | 260 (93) | 266 (96) | 20 (100) | 34 (94) | 0,16 |
| <i>Raucher</i> | | | | | |
| Aktiv | 80 (29) | 69 (25) | 2 (11) | 9 (25) | 0,196 |
| Ex | 42 (15) | 56 (21) | 3 (16) | 3 (8,3) | |
| <i>Geplante Operation</i> | | | | | |
| Isolierte CABG | 175 (62) | 161 (59) | 8 (40) | 17 (47) | 0,125 |
| Isolierte Non-CABG | 61 (22) | 49 (18) | 6 (30) | 8 (22) | |
| Zwei Prozeduren | 40 (14) | 60 (22) | 5 (25) | 11 (31) | |
| Drei oder mehr Prozeduren | 5 (1,8) | 5 (1,8) | 1 (5,0) | 0 | |
| Cleveland Clinic Score | 2,6 ± 1,6 | 2,7 ± 1,7 | 3,7 ± 2,1 | 4,0 ± 2,3 | < 0,01 |
| Leicester Score | 21 ± 14 | 24 ± 14 | 31 ± 19 | 39 ± 21 | < 0,01 |
| EuroSCORE II | 4,9 ± 6,9 | 5,8 ± 8,7 | 8,7 ± 9,0 | 12 ± 16 | < 0,01 |

* Kategorische Variablen: n (%); Kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± SD

3.2 Intraoperative Charakteristika und postoperatives ANV

3.2.1 Art der Prozedur in Bezug auf das Auftreten eines ANV

Die Prävalenz und der Schweregrad eines postoperativen ANV bis einschließlich dem sechsten postoperativen Tag unterscheidet sich je nach Prozedur signifikant.

Der im Untersuchungszeitraum am häufigsten durchgeführten Eingriff war die isolierte CABG-Operation, die bei mehr als der Hälfte der Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv erfolgte. Die meisten Patienten mit einer isolierten CABG entwickelten kein ANV oder ein ANV in Stadium 1. Die Patienten, die zwei Prozeduren

erhielten, entwickelten häufiger ein ANV im Stadium 1 als kein ANV. Die Art der Prozedur und das Auftreten eines ANV unterteilt nach den Stadien der KDIGO ist in der folgenden Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Art der Prozedur und Auftreten eines ANV bis einschließlich dem 6. Postoperativen Tag
 Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting
 *Kategorische Variablen: n (% innerhalb der Gruppe)

| Parameter* | Kein ANV | ANV Stadium 1 | ANV Stadium 2-3 | ANV Stadium 3 | p-Wert |
|--|-----------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------|
| Isolierte CABG (n=361) | 158 (43,8) | 161 (44,5) | 25 (6,9) | 17 (4,7) | 0.025 |
| Isolierte non- CABG (n=124) | 53 (42,7) | 49 (39,5) | 14 (11,3) | 8 (6,5) | |
| Zwei Prozeduren (n=116) | 29 (25) | 60 (51,7) | 16 (3,8) | 11 (9,5) | |
| Drei oder mehr Prozeduren (n=11) | 5 (45,5) | 5 (45,5) | 1 (9,1) | 0 (0) | |

Die wenigsten Patienten unserer Studienpopulation erhielten drei oder mehr Prozeduren. Kein Patient, der drei oder mehr Prozeduren erhielt, entwickelte ein ANV im Stadium 3. Dies ist aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Kategorie zu werten und lässt sich als Effekt der kleinen Zahl beschreiben.

3.2.2 Intraoperativ gemessene Zeiten in Bezug auf das Auftreten eines postoperativen ANV

Je länger die Dauer der Operationszeit, der HLM-Zeit und der Aortenklemmzeit war, desto mehr Patienten entwickelten ein postoperatives ANV in einem höheren Stadium. Dementsprechend entwickelten Patienten mit längerer Operationszeit, längerer HLM- und Aortenklemmzeit eher ein ANV im Stadium 2 und 3 als Patienten mit zeitlich kurzer Intervention. Dies wird in Tabelle 13 verdeutlicht.

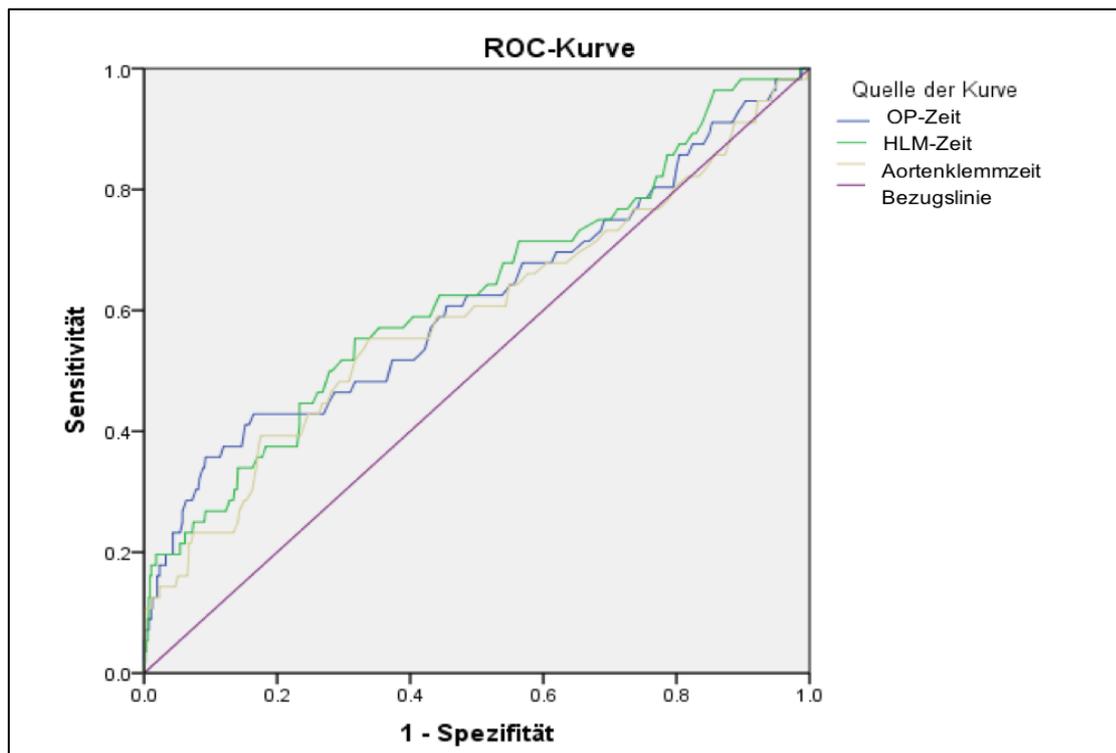
Tabelle 13: Intraoperative Charakteristika in Bezug auf die Entwicklung eines postoperativen ANV*Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, HLM: Herz-Lungen-Maschine*

| Parameter* | Kein ANV n = 281 (46) | ANV Stadium 1 n = 276 (45) | ANV Stadium 2 n = 20 (3,3) | ANV Stadium 3 n = 36 (5,9) | p- Wert |
|------------------------------|--|---|---|---|--------------------------|
| Operationszeit [Minuten] | 206 ± 54 | 206 ± 58 | 228 ± 82 | 269 ± 123 | < 0,01 |
| HLM - Zeit [Minuten] | 109 ± 47 | 109 ± 44 | 140 ± 84 | 154 ± 95 | < 0,01 |
| Aortenklemmzeit [Minuten] | 73 ± 32 | 70 ± 29 | 87 ± 53 | 94 ± 58 | < 0,01 |

* Mittelwert ± SD, (% innerhalb der Gruppe)

Bezüglich der Vorhersagemöglichkeit der intraoperativ erhobenen Zeiten auf die Entwicklung eines postoperativen ANV bis einschließlich dem sechsten postoperativen Tag ergeben sich folgende Ergebnisse: Für ein ANV bis zum sechsten postoperativen Tag ist eine Vorhersage aufgrund der Dauer der intraoperativen Zeit möglich mit einer ausreichenden AUC (Abbildung 14 und 15).

Eine Vorhersage für ein frühes ANV Stadium 1-3, welches innerhalb von 24 h postoperativ auftritt, ist nicht möglich. Hat ein Patient eine lange OP-Zeit, HLM-Zeit und Aortenklemmzeit, kann ein frühes ANV im Stadium 2-3 dagegen besser vorhergesagt werden. Insbesondere eine lange Aortenklemmzeit führt zu einer höheren Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein frühes postoperatives ANV (Abbildung 16).



| Test | Signifikanz | AUC |
|-----------------|-------------|-------|
| OP-Zeit | 0,005 | 0,613 |
| HLM-Zeit | 0,002 | 0,626 |
| Aortenklemmzeit | 0,025 | 0,591 |

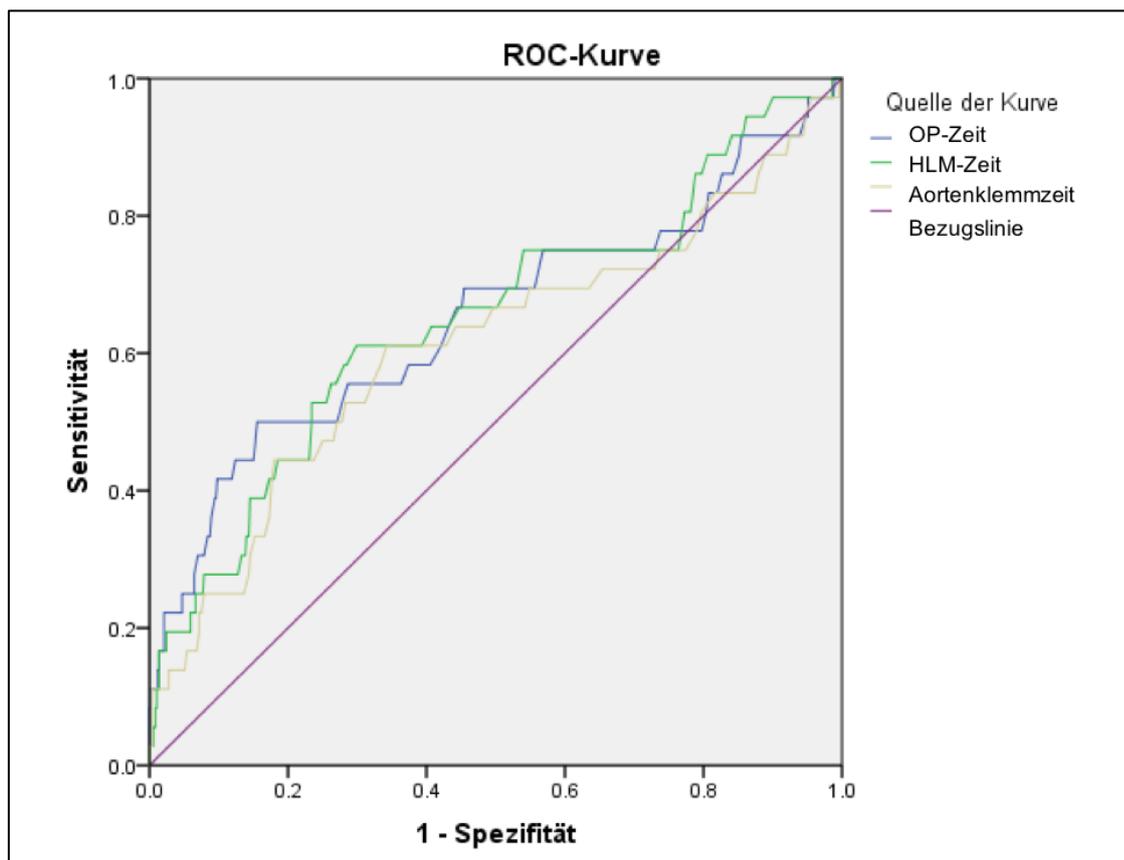
Abbildung 14: Postoperatives ANV Stadium 2-3 berechnet bis einschließlich dem 6. postoperativen Tag in Bezug auf die intraoperativen Zeiten

Beschreibung: Dargestellt sind die Dauer der OP-Zeit, der HLM-Zeit und der Aortenklemmzeit im Vergleich zur Bezugslinie.

Abkürzungen: HLM: Herz-Lungen-Maschine

Abbildung 14 zeigt in einer ROC-Kurve die Streuung der Sensitivität und Spezifität für die verschiedenen Operationszeiten in Bezug auf die Entwicklung eines postoperativen ANV in Stadium 2-3 bis einschließlich dem sechstem postoperativen Tag und die jeweils dazu berechnete AUC. Die in Abbildung 14 dargestellten intraoperativen Zeiten liegen durchgängig oberhalb der violetten Bezugslinie, somit handelt es sich nicht um einen reinen Zufallsprozess. Mit einer AUC von 0,626 zeigt sich die Performance der HLM-Zeit in Bezug auf die Entwicklung eines postoperativen ANV im Stadium 2-3 berechnet bis einschließlich dem postoperativen Tag 6 am höchsten im Vergleich zwischen den intraoperativen Zeiten. Die AUC für OP-Zeit und HLM-Zeit ist in ihrer Testgenauigkeit ausreichend. Der Einfluss der Aortenklemmzeit hat die niedrigste AUC.

Abbildung 15 illustriert die intraoperativen Zeiten in Bezug auf ein postoperatives Stadium 3 bis zum 6. postoperativen Tag. Die Dauer der OP-Zeit zeigt mit einer AUC von 0,651 eine ausreichende Testgenauigkeit in Bezug auf die Entstehung eines postoperativen ANV im Stadium 3 bis zum sechsten postoperativen Tag. Die Testgenauigkeit für die HLM-Zeit ist ebenfalls ausreichend. Ähnlich wie in Abbildung 14 für das ANV Stadium 2-3 ist die Testgenauigkeit der Aortenklemmzeit in Bezug auf das Stadium 3 am schwächsten.



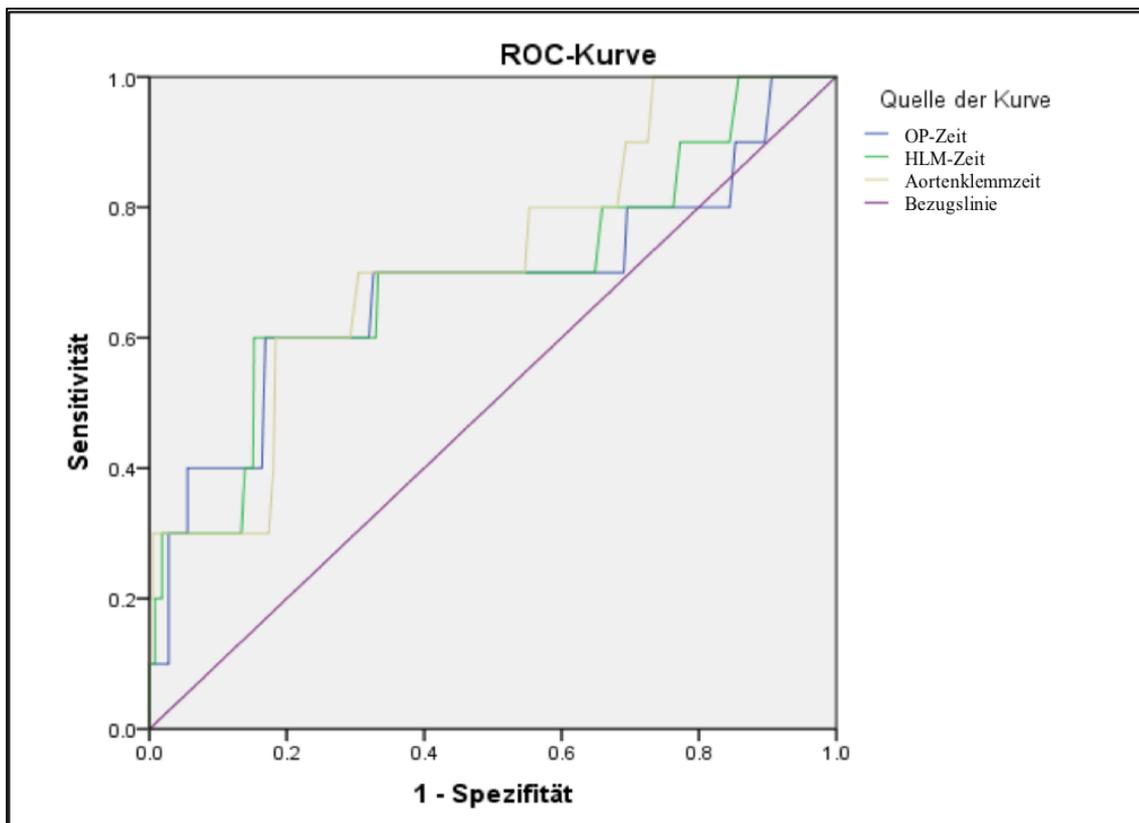
| Test | Signifikanz | AUC |
|-----------------|-------------|-------|
| OP-Zeit | 0,002 | 0,651 |
| HLM-Zeit | 0,003 | 0,649 |
| Aortenklemmzeit | 0,026 | 0,610 |

Abbildung 15: Postoperatives ANV Stadium 3 berechnet bis einschließlich dem 6. postoperativen Tag in Bezug auf die intraoperativen Zeiten

Beschreibung: Dargestellt sind die Dauer der OP-Zeit, der HLM-Zeit und der Aortenklemmzeit im Vergleich zur Bezugslinie.

Abkürzungen: HLM: Herz-Lungen-Maschine

Bezüglich eines frühen ANV im Stadium 2-3 (Abbildung 16) zeigen sowohl OP-Zeit als auch HLM-Zeit und Aortenklemmzeit eine $AUC > 0,65$ und damit eine ausreichende Vorhersagegenauigkeit. Die Dauer der Aortenklemmzeit hat in diesem Szenario die höchste Testgenauigkeit in Bezug auf die Entwicklung eines frühen postoperativen ANV Stadium 2-3.



| Test | Signifikanz | AUC |
|-----------------|-------------|-------|
| OP-Zeit | 0,052 | 0,679 |
| HLM-Zeit | 0,036 | 0,693 |
| Aortenklemmzeit | 0,018 | 0,719 |

Abbildung 16: Frühes postoperatives ANV Stadium 2-3 berechnet bis einschließlich dem 1. postoperativen Tag in Bezug auf intraoperative Zeiten

Beschreibung: Dargestellt sind die Dauer der OP-Zeit, der HLM-Zeit und der Aortenklemmzeit im Vergleich zur Bezugslinie.

Abkürzungen: HLM: Herz-Lungen-Maschine

3.3 Abhängigkeit des Outcomes von postoperativen ANV

3.3.1 Prävalenz des ANV nach präoperativer Risikoabschätzung

Insgesamt entwickelten 332 Patienten ein ANV, davon die Mehrheit ein ANV im Stadium 1 (n = 276; 45 %). Stadium 2 (n = 20; 3,3 %) und Stadium 3 (n = 36; 5,9 %) kamen weniger häufig vor.

29 Patienten (4,7 %) aller Studienteilnehmer benötigten postoperativ ein Dialyseverfahren. Vier dieser Patienten waren auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus dauerhaft dialysepflichtig.

Betrachtet man die Vorhersagbarkeit eines postoperativen ANV durch die Risikoscore-Systeme CCS und LS ergeben sich folgende Ergebnisse: Patienten, die präoperativ anhand der Risikoscore-Systeme LS und CCS in die Gruppe der Hochrisikopatienten eingeteilt wurden, entwickelten signifikant häufiger ein ANV als Patienten in der Gruppe mit niedrigem Risiko (66 % vs. 49 %; p = 0,001).

Patienten die postoperativ ein ANV im Stadium 2 oder Stadium 3 entwickelten konnten im Vorhinein häufiger der Hochrisikogruppe zugeordnet werden.

In Abbildung 17 A sind die unterschiedlichen Stadien eines ANV in Bezug auf die jeweilige Prävalenz dargestellt. Es erfolgte eine graphische Darstellung der Einteilung in die jeweiligen Risikogruppen gemäß CCS und LS.

Stadium 1 zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich häufig (Hochrisikogruppe 50 % vs. Niedrigrisikogruppe 45 %; p = 0,23). Stadium 2 (Hochrisikogruppe 4,5 % vs. Niedrigrisikogruppe 2,3 %; p = 0,035) und Stadium 3 (Hochrisikogruppe 9 % vs. Niedrigrisikogruppe 2,5 %; p < 0,001) traten signifikant häufiger in der Hochrisikogruppe auf im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe.

In Abbildung 17 B sind die perioperativen GFR-Verläufe in Bezug auf die Entwicklung eines ANV und die Aufteilung in dessen Stadien dargestellt. Es fällt auf, dass sich Veränderungen in der GFR-Konzentration in allen Stadien des ANV insbesondere ab Stunde 48 abzeichnen. Ab dem zweiten postoperativen Tag bleibt die Höhe der GFR bis zum vierten postoperativen Tag weitestgehend stabil.

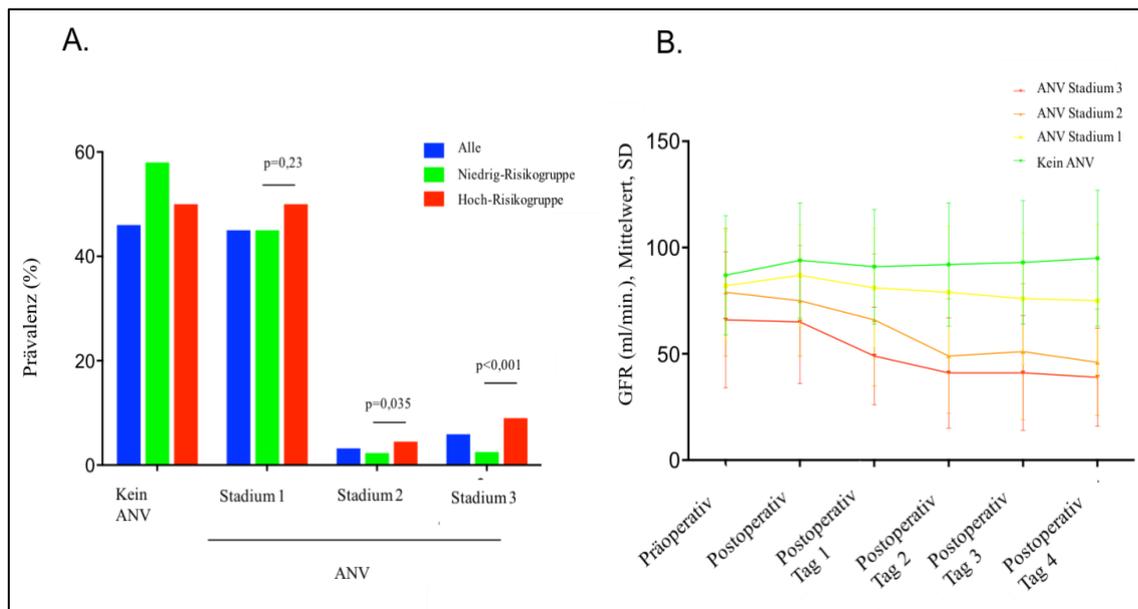


Abbildung 17: Prävalenz des postoperativen ANV und Darstellung der perioperativen GFR-Verläufe in Bezug auf die verschiedenen Stadien des ANV

Beschreibung: A. Prävalenz des postoperativen ANV im Vergleich Niedrigrisikogruppe (grüne Balken) vs. Hochrisikogruppe (rote Balken).

B. Perioperative GFR Verläufe bis zum postoperativen Tag 4 in Bezug auf die Entwicklung eines ANV separiert in Stadien nach KDIGO.

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, SD: Standard Deviation

Bezüglich der Berechnung eines frühen postoperativen ANV innerhalb von 24 Stunden ergaben sich folgende Ergebnisse. Bei insgesamt 166 (27 %) aller Patienten, die ein ANV entwickelten, konnte ein frühes ANV diagnostiziert werden. Davon ließen sich 155 Patienten (93 %) dem Stadium 1, zehn Patienten (6 %) dem Stadium 2 und ein Patient (0,6 %) dem Stadium 3 zuordnen.

Bezogen auf die Zuordnung in die jeweiligen Risikogruppen lässt sich sagen, dass 45 % aller Patienten, die der Hochrisikogruppe zugeordnet wurden, ein frühes ANV entwickelten.

3.3.2 Postoperatives ANV und Krankenhausmortalität

Patienten, die ein ANV entwickelten, hatten eine signifikant höhere Mortalität als Patienten ohne ANV (7,9 % vs. 1,8 %; $p = 0,001$).

Unterscheidet man die einzelnen Schweregrade eines ANV (siehe Abbildung 18), so wird deutlich: Je höher das ANV-Stadium war, desto höher war die Letalität.

Ausgenommen sind Patienten mit einem ANV in Stadium 1, welches nicht mit einer signifikant erhöhten Mortalität einhergeht (2,2 % vs. 1,8 %; $p = 0,98$).

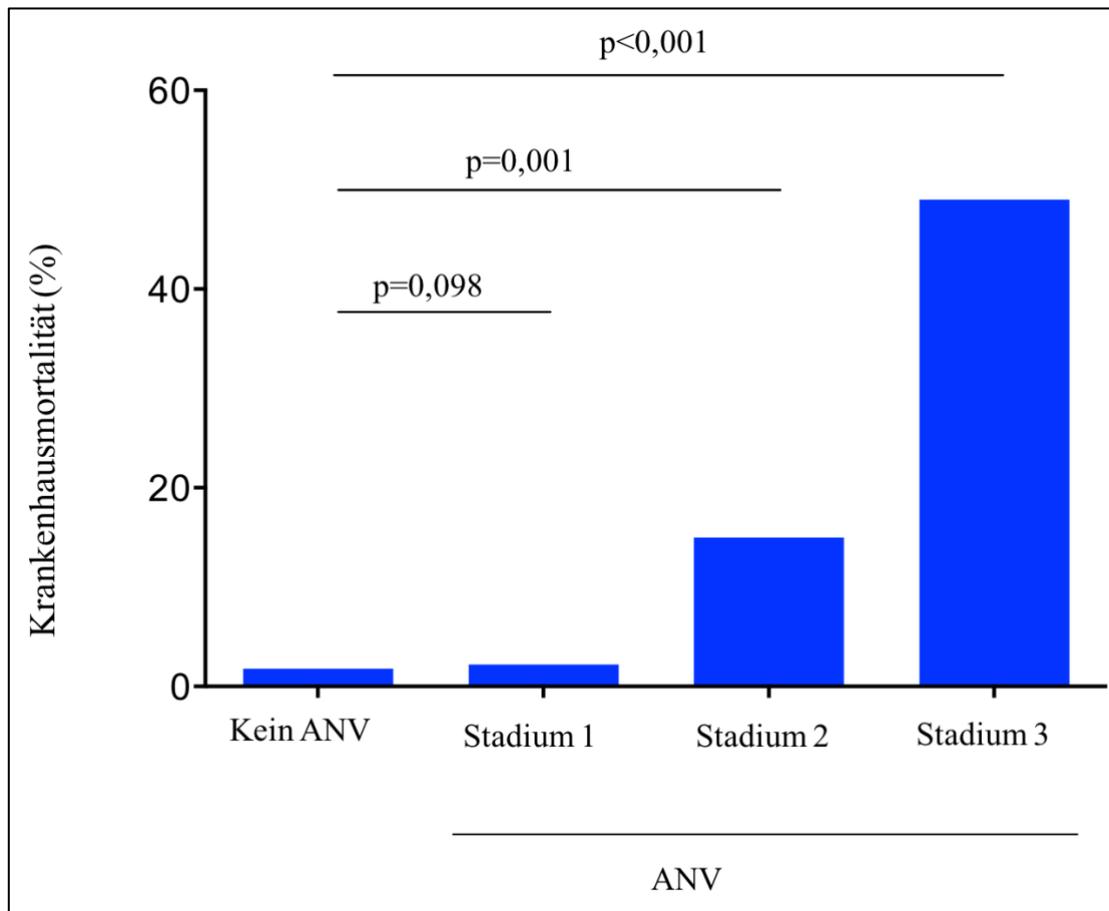


Abbildung 18: Krankenhausmortalität in Prozent bezogen auf die Entwicklung eines postoperativen ANV und dessen Unterteilung in 3 Stadien nach KDIGO

Beschreibung: Deutlich wird ein signifikanter Anstieg der Krankenhausmortalität ab Stadium 2 und insbesondere in Stadium 3.

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen

3.3.3 Postoperativ erhobene Parameter in Bezug auf die Entwicklung eines ANV

Hinsichtlich der postoperativ erhobenen Parameter lassen sich einige potenziell relevante Faktoren für die Entstehung eines postoperativen ANV erkennen.

Die Entwicklung einer Pneumonie, die Gabe eines zusätzlichen Antibiotikums, die Dauer der Katecholamintherapie, die Anzahl an Transfusionen, die Gabe von intravenösem Kontrastmittel, die Häufigkeit der Reintubation und eine fehlende Extubation, die Dauer der Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation erhöhen das Auftreten eines ANV. In Tabelle 14 sind die postoperativ erhobenen Parameter in Bezug auf die verschiedenen ANV-Stadien dargestellt. Bis auf das Merkmal des neu aufgetretenen

Vorhofflimmerns konnte bei allen Parametern eine signifikant höhere Ausprägung festgestellt werden, je höher das ANV-Stadium war.

Tabelle 14: Postoperative Parameter in Bezug auf die Entwicklung eines ANV und dessen Stadien

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, FFP: Fresh Frozen Plasma, ICU: engl. intensive care unit = Intensivstation, TK: Thrombozytenkonzentrat, VHF: Vorhofflimmern

| Parameter* | Kein ANV n=281 (46) | ANV Stadium 1 n=276 (45) | ANV Stadium 2 n=20 (3,3) | ANV Stadium 3 n=36 (5,9) | p-Wert |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Dauer postoperative Noradrenalingabe [h] | 30 ± 35 | 38 ± 61 | 319 ± 944 | 196 ± 218 | < 0,001 |
| Dauer postoperative Adrenalingabe [h] | 45 ± 48 | 54 ± 76 | 134 ± 146 | 150 ± 148 | < 0,001 |
| Dauer postoperative Beatmung [h] | 17 ± 27 | 16 ± 21 | 116 ± 261 | 29 ± 42 | < 0,001 |
| Dauer postoperativer Aufenthalt auf ICU [h] | 79 ± 84 | 95 ± 120 | 481 ± 999 | 322 ± 317 | < 0,001 |
| Neu aufgetretenes VHF | 47 (17) | 40 (15) | 5 (25) | 7 (19) | 0,57 |
| Reintubation | 11 (3.9) | 11 (4.0) | 6 (30) | 10 (28) | < 0,001 |
| Keine Extubation | 6 (2.1) | 15 (5.4) | 2 (10.0) | 19 (53) | |
| Entwicklung postoperative Pneumonie | 61 (22) | 90 (33) | 16 (80) | 28 (78) | < 0,001 |
| Zusätzliche Antibiotikagabe | 71 (25) | 95 (34) | 16 (80) | 30 (83) | < 0,001 |
| Transfusionen | | | | | |

| | | | | | |
|--|----------|----------|----------|-----------|---------|
| Erythrozyten | 0 (0-2) | 1 (0-3) | 6 (2-11) | 11 (5-18) | < 0,001 |
| FFP | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 2 (0-6) | 7 (0-17) | < 0,001 |
| TK | 0 (0-0) | 1 (0-0) | 1 (0-2) | 0 (0-2) | < 0,001 |
| Re-Exploration bei Blutung oder Tamponade | 4 (1,2) | 5 (1,9) | 1 (5,0) | 4 (10) | 0,014 |
| Kontrastmittelgabe innerhalb 48 h post- OP | 10 (3,6) | 12 (4,4) | 4 (21) | 9 (25) | < 0,001 |

* Kategorische Variablen: n (% innerhalb der Gruppe); Kontinuierliche Variablen: MW \pm SD; Median (Interquartilen Abstand)

3.4 Vorhersage von ANV mithilfe der Risikoscore-Systeme CCS und LS

Der LS war zuverlässig in der Vorhersage für alle Stadien eines postoperativen ANV. Die AUC war ausreichend.

Im Vergleich ist die Vorhersagemöglichkeit des CCS auf das Stadium 2 und 3 beschränkt. Ein ANV-Stadium 1-3 konnte durch den CCS nicht zuverlässig vorhergesagt werden (AUC: 0,545; $p = 0,055$). Die Kategorien ANV Stadium 2-3 sowie ein ANV Stadium 3 werden durch den CCS signifikant vorhergesagt (AUC Stadium 2-3: 0,669; $p < 0,001$; AUC Stadium 3: 0,67; $p < 0,001$). Die Testgenauigkeit ist ausreichend.

Der LS zeigte eine Signifikanz in der Vorhersage sowohl von ANV im Stadium 1-3 (AUC 0,601; $p < 0,001$) als auch in der Kategorie ANV Stadium 2-3 (AUC 0,708; $p < 0,001$) und ANV Stadium 3 (AUC 0,733; $p < 0,001$). Trotz der hohen Testgenauigkeit des LS in Stadium 2-3 und Stadium 3 wurde in keinem Stadium eine gute Testgenauigkeit gemäß der Definition der AUC-Gütekriterien erreicht (siehe Abschnitt 2.11). In Abbildung 19 sind die genannten Ergebnisse dargestellt.

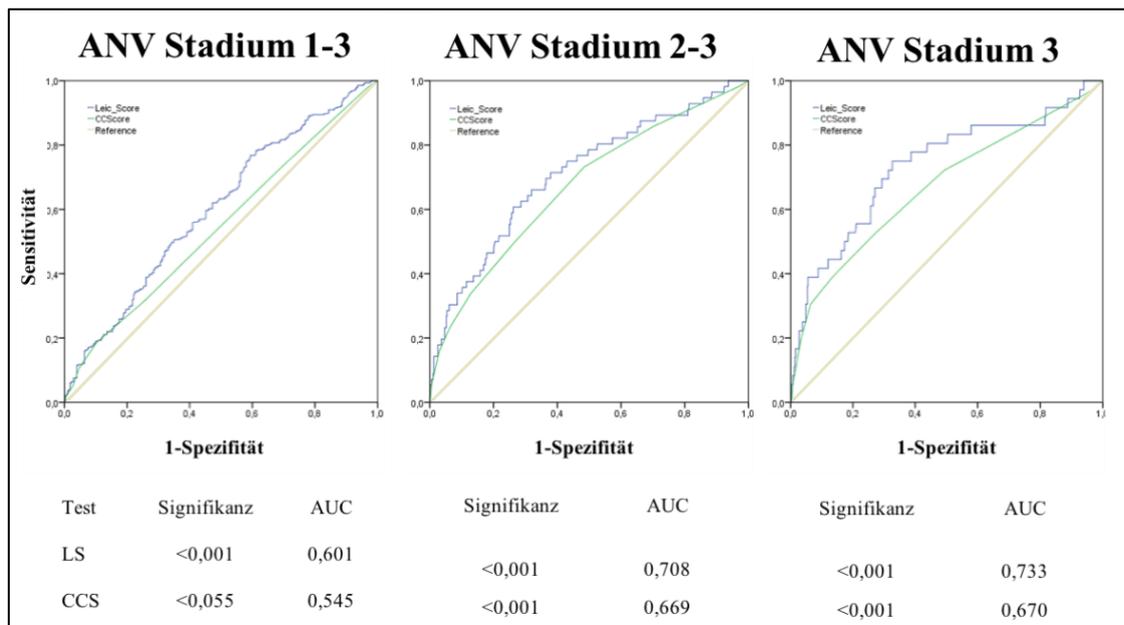


Abbildung 19: Vorhersage von ANV durch die Risikoscore-Systeme CCS und LS

Beschreibung: Dargestellt sind die ANV Stadien 1-3, ANV Stadien 2-3 und ANV Stadium 3 berechnet bis einschließlich dem 6. postoperativen Tag und die jeweilige Vorhersagbarkeit durch CCS und LS.

Abkürzungen: AUC: Area under the curve, CCScore/CCS: Cleveland Clinic Score, Leic_Score/LS: Leicester Score, Reference = Bezugslinie

3.5 Vorhersage und Früherkennung von ANV durch Messung von TIMP-2 und IGFBP7

Vier Stunden postoperativ wurde bei 134 Patienten aus der Hochrisikogruppe die [TIMP-2]*[IGFBP7]-Urinkonzentration gemessen.

Für die Entwicklung eines frühen postoperativen ANV Stadium 1-3 war der „Nephrocheck-Test“ in der Vorhersage zuverlässig. Die Mehrzahl der Patienten, welche ein ANV nach 24 h entwickelten (55 %), konnte mit dem „Nephrocheck-Test“ nicht zuverlässig vorhergesagt werden.

Die statistische Auswertung zeigt, dass Patienten, die ein postoperatives ANV entwickelten, mittels Messung der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration im Urin detektiert werden können.

Hinsichtlich eines ANV bis einschließlich dem sechsten postoperativen Tag wurden signifikant höhere Werte der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration im Urin der Gruppe der Patienten mit ANV im Stadium 2-3 gemessen im Vergleich zu Patienten ohne ANV im Stadium 2-3 (0,82 vs. 0,28; p = 0,013).

Ebenso signifikante Unterschiede zeigten sich im Vergleich der beiden Gruppen von Patienten mit ANV im Stadium 3 und ohne ANV im Stadium 3 (1,13 vs. 0,28; $p = 0,001$). Die in Tabelle 15 aufgeführten Daten zeigen somit einen Zusammenhang zwischen dem gemessenen Wert von [TIMP-2]*[IGFBP7] aus dem Urin und dem Schweregrad eines ANV. Demnach wurde bei Vorliegen eines höheren ANV-Stadiums eine höhere [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration gemessen. Dabei wird ein ANV, das sich bis zum sechsten postoperativen Tag entwickelte, von einem frühen ANV bis zum ersten postoperativen Tag isoliert dargestellt.

Betrachtet man die in Tabelle 15 dargestellten Cut-off-Werte genauer, so wird deutlich, dass ein ANV in allen Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag häufiger bei denjenigen Patienten auftrat, die eine [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration $> 0,3$ aufwiesen (Odds ratio 2,9; 95%-KI 1,1-7,6; $p = 0,034$). Die [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration für ein ANV Stadium 2 und 3 ist signifikant höher im Vergleich zu kein ANV und ANV Stadium 1. Kein Patient entwickelte ein ANV im Stadium 3 innerhalb von 24 h.

Tabelle 15: [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration im Urin in Bezug auf kein ANV und ANV Stadium 1,2 und 3

Beschreibung: Vergleich zwischen Patienten ohne ANV und mit ANV unterteilt in Stadium 1,2 und 3 bis zum 6. postoperativen Tag in Bezug auf die [TIMP-2][IGFBP7]-Ergebnisse; Werte sind angegeben als dimensionsloser Wert.*

Obere Tabelle: ANV bis zum 6. postoperativen Tag.

Untere Tabelle: frühes ANV bis zum 1. postoperativen Tag. Kein Patient entwickelte ein frühes ANV in Stadium 3.

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen

| ANV bis 6. Post-OP Tag | Kein ANV n=45 (34) | ANV Stadium 1 n=70 (53) | ANV Stadium 2 n=6 (5) | ANV Stadium 3 n=12 (9) | p-Wert |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| [TIMP-2]*[IGFBP7] | 0,22 ± 0,041 | 0,42 ± 0,11 | | | 0,22 |
| | 0,28 ± 0,035 | | 0,82 ± 0,51 | | 0,013 |
| | 0,28 ± 0,34 | | | 1.13 ± 0.76 | 0,001 |
| <hr/> | | | | | |
| Frühes ANV bis 1. Post-OP Tag | Kein ANV n=93 (70) | ANV Stadium 1 n=37 (28) | ANV Stadium 2 n=3 (2,3) | ANV Stadium 3 n=0 | p-Wert |
| [TIMP-2]*[IGFBP7] | 0,23 ± 0,030 | 0,63 ± 0,24 | | | 0,014 |
| | 0,28 ± 0,33 | | 3,23 ± 3,1 | | 0,001 |
| | n.a. | | | n.a. | |

*Mittelwert ± Standardabweichung, (% innerhalb der Gruppe)

Zur Beurteilung der Testgenauigkeit wurden ROC-Kurven erstellt, welche Folgendes verdeutlichen. Die Messung der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration war weder für den primären Endpunkt Vorhersage ANV Stadium 2-3 bis zum sechsten postoperativen Tag (AUC 0,58; p = 0,26) noch für den Endpunkt ANV Stadium 1-3 bis zum sechsten postoperativen Tag (AUC 0,573; p = 0,17) und ANV Stadium 3 bis zum sechsten postoperativen Tag (AUC 0,64; p = 0,12) signifikant in der Vorhersage.

Für die Entstehung eines frühen ANV bis zum ersten postoperativen Tag im Stadium 1-3 (Abbildung 21) ergaben die Untersuchungen anhand der ROC-Kurven einen guten prädiktiven Wert auf einem hohen Signifikanzniveau (AUC 0,63; p = 0,017).

In den Abbildungen 20 und 21 sind die verschiedenen Testcharakteristika für die Cut-off-Werte 0,15, 0,30 und 2,0 zusammengefasst.

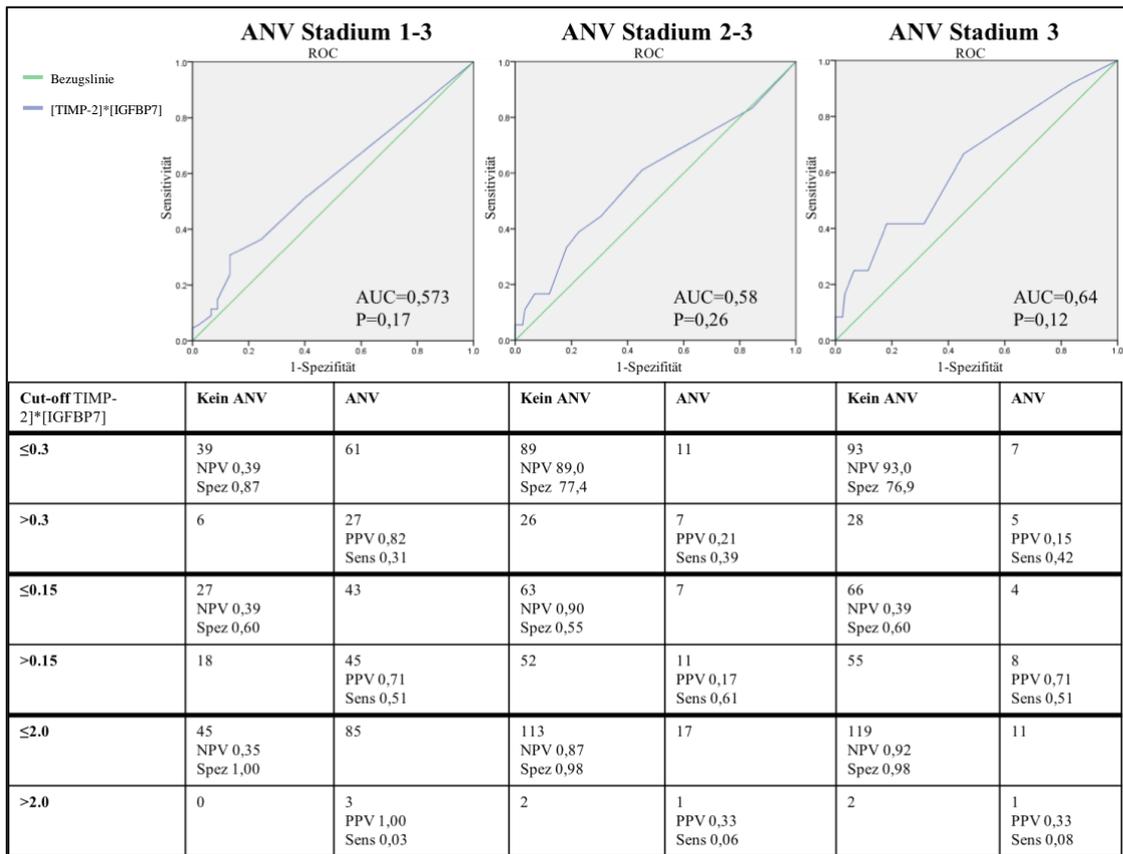


Abbildung 20: Vorhersage von ANV durch Messung der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration vier Stunden postoperativ im Urin bis einschließlich dem 6. postoperativen Tag

Beschreibung: Es wurden drei verschiedene Cut-off-Werte in Bezug auf die Entwicklung von ANV in den verschiedenen Stadien mit entsprechender Angabe der jeweiligen Sensitivität und Spezifität berechnet.

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, AUC: Area under the curve, NPV: negative predictive value (= negativ prädiktiver Wert), PPV: positive predictive value (= positiv prädiktiver Wert), ROC: Receiver Operating Characteristic, Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität

— Bezugslinie
 — [TIMP-2]*[IGFBP7]

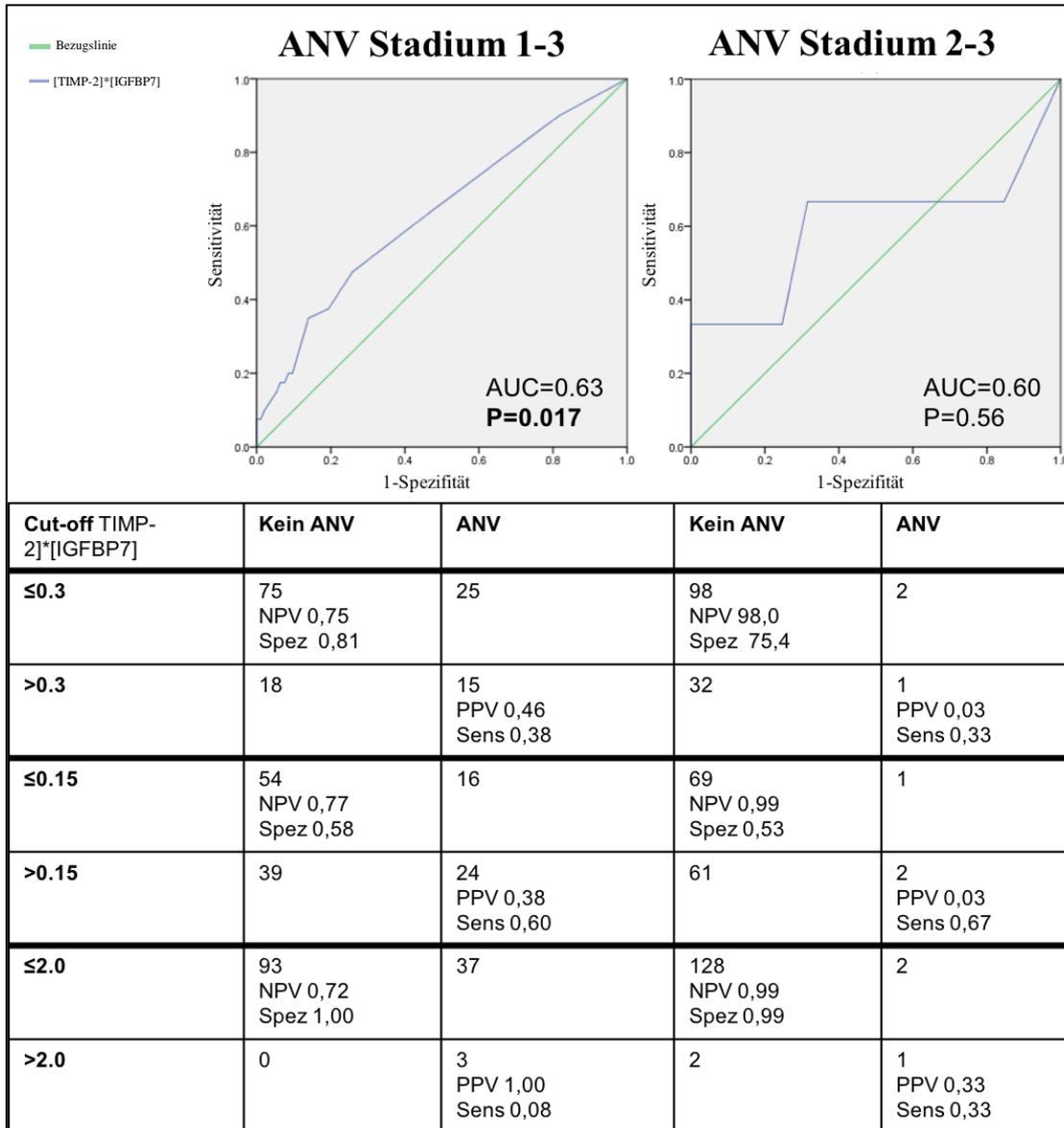


Abbildung 21: Vorhersage frühes ANV durch Messung der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration vier Stunden postoperativ im Urin bis einschließlich dem 1. postoperativen Tag

Beschreibung: Dargestellt sind die getesteten Cut-off-Werte mit entsprechender Angabe zur Spezifität, Sensitivität, negativen und positiven prädiktiven Wert.

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, AUC: Area under the curve, NPV: negative predictive value (= negativ prädiktiver Wert), PPV: positive predictive value (= positiv prädiktiver Wert), Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität

4. Diskussion

4.1 Prävalenz und Diagnostik von ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen

ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen ist häufig. Die vorherrschende Studienlage zu diesem Themengebiet zeigt eine signifikante Assoziation zwischen kardiochirurgischen Eingriffen und der Entwicklung eines postoperativen ANV [2], [20], [33]. Aufgrund des beschriebenen häufigen Auftretens eines ANV nach herzchirurgischen Eingriffen wurde in der Literatur der englische Begriff CSA-AKI (= *cardiac surgery-associated acute kidney injury*) geprägt.

Die Studien zu diesem Themengebiet beschreiben eine Spannweite in der Häufigkeit des Auftretens zwischen 5 % und 50 % [1], [2], [20].

In der vorliegenden Studie liegt die Prävalenz für die Entwicklung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM bei 54 %.

Vergleicht man die Studien der Autoren um Zanardo, Mangano und Hobson et al., variiert die Prävalenz für das Auftreten eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen zwischen 5 % und 43 %. Bei 1 bis 5 % der Patienten wurde eine Dialysepflicht beschrieben [54], [55], [46]. In unserer Studie wurde eine vorübergehende Dialysepflicht bei 4,7 % der Patienten mit ANV detektiert.

Um die in unserer Studie gemessene hohe Prävalenz von ANV zu begründen, ist es notwendig, unsere Vorgehensweise zur Messung eines postoperativen ANV im Vergleich zu den bisherigen Studien zu erörtern. Zur Klärung der Frage, warum die Prävalenz des ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen eine so große Spannweite aufweist, lassen sich folgende Einflüsse diskutieren: Ein-/Ausschlusskriterien der Studie, Risiko- und Eingriffsprofil und zugrunde gelegte Definition eines ANV.

Betrachtet man zuerst die verschiedenen Wege zur Diagnosestellung eines ANV, fällt eine Inhomogenität der Definitionskriterien auf.

Im Rahmen der Studie von Zanardo et. al. kam es bei 15 % der Patientenstichprobe nach kardiochirurgischen Eingriffen zu einer renalen Komplikation, welche als Anstieg des Serum-Kreatinins von 1,5-2,5 mg/dl zum Ausgangswert definiert wurde. Ab einem Serum-Kreatinin von 2,5 mg/dl bestand nach dieser Definition ein ANV, welches bei 3,7 % der Patienten detektiert wurde [54].

Mangano et al. beschreiben in ihrer 1998 durchgeführten Studie das Auftreten einer postoperativen renalen Dysfunktion nach elektiver Bypass-Operation mit einer Häufigkeit von 7,7 %, davon 1,4 % mit Dialysepflicht. Eine renale Dysfunktion wurde

definiert als ein Serum-Kreatininwert von 2 mg/dl oder ein Anstieg von 0,7 mg/dl über den Ausgangswert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer präoperativ bestehenden chronischen Niereninsuffizienz oder Patienten mit Risikofaktoren, zum Beispiel hohes Alter > 70 Jahre oder das Vorliegen einer zugrundeliegenden Erkrankung, wie beispielsweise ein Diabetes mellitus Typ I [58], [55]. Diese Beispiele demonstrieren die willkürlichen und uneinheitlichen Bestimmungen in der Diagnose eines ANV. Im Gegensatz zu den genannten älteren Arbeiten wurden in Studien aus dem letzten Jahrzehnt spezielle Klassifikationssysteme (u.a. RIFLE, AKIN, KDIGO) zur Diagnose eines ANV implementiert, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen Ergebnisse gewährleistet werden sollte. Uneinheitlichkeit besteht jedoch nach wie vor darin, welches Klassifikationssystem angewendet werden sollte [55],[56],[57],[58],[59]. In einer Studie von Lagny et al. im Jahr 2015 wurde eine Inzidenz für die Entwicklung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen von 49,9 % nach den Klassifikationssystem von RIFLE erhoben. Die Autoren veranschaulichen in ihrer Studie, dass im Vergleich der den RIFLE-Kriterien zugrundeliegenden Parameter, höchster Serum-Kreatininwert und Reduktion der Urinausscheidung, ein signifikanter Unterschied in ihrem Einfluss auf die Inzidenz und das Outcome eines ANV besteht. Das RIFLE-Kriterium Serum-Kreatinin identifizierte nur 9,7 % der Patienten mit ANV, wohingegen die Messung der Urinausscheidung ein ANV bei 40,2 % der Patienten diagnostizierte. Beide Kriterien zusammengenommen ergaben die oben genannte Inzidenz von 49,9 % [2]. Es stellt sich nun die Frage, inwieweit ANV mit diesen Kriterien zuverlässig diagnostiziert werden kann. Zudem ist entscheidend, wie oft und zu welchen Zeitpunkten Serum-Kreatinin und Urinausscheidung gemessen werden und über welchen Zeitraum. Kritisch betrachtet unterliegen beide Parameter dem Einfluss von multiplen Störfaktoren (siehe Kapitel 1), die richtigerweise kontrolliert werden müssen.

Gegenüberstellend erhoben Bastin et al. in ihrer 2013 durchgeführten Studie eine Inzidenz in Höhe von 25,9 % bzw. 24,9 % für die Entwicklung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen, definiert nach AKIN- und RIFLE-Kriterien [20]. Es wurden insgesamt 1.881 Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen hinsichtlich der Entwicklung eines ANV untersucht und sowohl nach RIFLE-, AKIN- und KDIGO-Kriterien definiert. Ein Faktor, der die niedrige Inzidenz von Bastin et al. erklären kann, ist die Tatsache, dass ausschließlich der Serum-Kreatininwert zur Diagnostik von ANV diente. Da es keine Möglichkeit gab, die Urinmengen sechs bzw. zwölf Stunden postoperativ bei allen Patienten zu messen, fand die Urinmengenausscheidung in der

Studie von Bastin et al. keine Beachtung in der Diagnostik des ANV. Dies mag die niedrige Inzidenz in dieser Studie erklären und aufzeigen, dass die Messung des Serum-Kreatininwertes kein alleiniges Diagnostiktool darstellen sollte.

Eine aktuelle Arbeit von Petäjä et al. kommt zu dem Ergebnis, dass ein Vorgehen nach den Kriterien der KDIGO zu einer besseren Vorhersage des Langzeitüberlebens nach kardiochirurgischen Eingriffen führt [56].

Gegenüberstellend zur Studie von Bastin et al. dokumentierten die Autoren um Petäjä et al. eine höhere Diagnoserate von ANV, wenn ausschließlich die Urinstundenportion gemessen wurden.

In unserer Studie wurde ANV nach den Kriterien der KDIGO definiert und es wurden sowohl der Serum-Kreatininwert als auch die Urinausscheidung als Diagnosekriterium zugrunde gelegt. Entsprechend kann für die hohe Prävalenz in unserer Studie die postoperativ durchgeführte Dokumentation der Urinstundenportionen entscheidend sein. In diesem Zusammenhang ist die Studie von Sampaio et al. nennenswert, welche die prognostische Power der drei aktuell empfohlenen Diagnosedefinitionen nach RIFLE, AKIN und KDIGO in Hinblick auf ein akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht. Die Autoren um Sampaio et al. stellen einen starken Unterschied in der Inzidenz für das Auftreten eines ANV je nach Diagnostiktool fest: Die Inzidenz variierte zwischen 15 % und 51 % (15 % mit RIFLE, 19 % mit KDIGO, 51 % mit AKIN) [24]. Im Hinblick auf die prognostische Wertigkeit definieren Sampaio et al. die KDIGO-Klassifikation als überlegen im Vergleich zu AKIN und RIFLE [24]. Da die Definition der KDIGO aktuell die meist anerkannte Klassifikation zur Diagnostik eines ANV ist, wurde das KDIGO-Klassifikationssystem in unserer Studie angewandt.

Kritisch anzumerken ist, dass Definitionen, die auf einer Bestimmung des Serum-Kreatinins und der quantitativen Urinausscheidung beruhen, keine zuverlässige frühe Diagnose eines ANV ermöglichen, da ein Anstieg des Serum-Kreatininwertes erst ab einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate um mindestens 50 % auftritt. Aufgrund dieses kreatininblinden Bereichs kann bei Diagnosestellung mittels Messung des Serum-Kreatininwertes der Untergang von Nierengewebe bereits stattgefunden haben, ohne dass dies in der Messung widerspiegelt wird. Daher ist bei Diagnosestellung mittels Serum-Kreatininwert bereits mit einem fortgeschrittenen renalen Schaden zu rechnen [9].

Darüber hinaus wird die gemessene Kreatinin-Konzentration durch verschiedene Faktoren beeinflusst (siehe Kapitel 1.2.2, Tabelle 1) [57]. Somit eignen sich die beiden Parameter nicht zur Früherkennung eines ANV.

In einer Studie von Meersch et al. aus dem Jahr 2014 wurde ANV nach herzchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu unserer Studie mit einer ähnlich hohen Prävalenz von 52 % beschrieben. Kritisch anzumerken ist, dass es sich in dieser Studie um eine sehr kleine Studiengruppe mit $n = 50$ Patienten handelt. Von den 50 Patienten entwickelten entsprechend 20 Patienten ein postoperatives ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen [58]. Bezüglich der Definition des Ausgangswertes von Serum-Kreatinin demonstriert die Studie um Meersch et al. einen aufwändigen Algorithmus. Der zugrundeliegende präoperative Ausgangswert des Serum-Kreatinins wurde wie folgt bestimmt: Wenn mindestens fünf Werte verfügbar waren, wurde der Median aller verfügbaren Werte von sechs Monaten bis zu einem Tag vor der Herzoperation verwendet. In allen anderen Fällen wurde der Kreatininwert, der einen Tag vor der Operation bestimmt wurde, genutzt. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass neben Unterschieden in der Definition des ANV zusätzlich eine Variation in der Definition des Ausgangswertes zwischen den Studien besteht. In unserer Studie wurde als Ausgangswert stets der am Vorabend vor der Operation gemessene Serum-Kreatininwert zugrunde gelegt.

Nennenswert ist, dass im Unterschied zu unserer Studie ausschließlich isolierte Bypass-Operationen Beachtung fanden. ANV wurde im Gegensatz zu unserer Studie nach den Kriterien von RIFLE und AKIN definiert, basierend auf den Parametern Serum-Kreatinin und Urinausscheidung.

Dieses Beispiel veranschaulicht die Notwendigkeit, das jeweilige Eingriffs- und Risikoprofil der Studie zu betrachten.

In der Studie von Hobson et al. wurde ANV nach Herz-Thorax-Eingriffen mit einer Häufigkeit von 43 % angegeben. Patienten mit einer präoperativ bestehenden chronischen Niereninsuffizienz wurden von der Studie ausgeschlossen. Neben kardiochirurgischen Eingriffen untersuchte die genannte Studie zusätzlich auch Patienten nach verschiedenen thoraxchirurgischen Eingriffen inklusive einer Lungentransplantation hinsichtlich der Entstehung eines postoperativen ANV. Die Autoren um Hobson et al. beobachteten einen signifikanten Unterschied zwischen den Operationsarten hinsichtlich der Entwicklung eines ANV definiert nach RIFLE. Die Häufigkeit des Auftretens eines postoperativen ANV variierte zwischen 33 % bei Patienten mit einem thoraxchirurgischen Eingriff und 59 % bei Patienten, die einen Aorteneingriff erhalten hatten [46].

Im Gegensatz zu unserer Studie wurde hier eine erheblich größere Variation an Eingriffen untersucht und nicht streng auf den Einsatz einer HLM geachtet, wodurch die Aussagekraft beeinflusst sein kann. Im Vergleich zu unserer Studie sind die präoperativen

Ausschlusskriterien bezüglich Alter und präoperativer chronischer Niereninsuffizienz strenger gewählt, da in unserer Arbeit ausschließlich eine präoperative Dialysepflicht zum Ausschluss führte und keine Altersbeschränkung nach oben gesetzt wurde. Zudem wurden Patienten mit präoperativ chronischer Niereninsuffizienz in unsere Studie eingeschlossen, wodurch das Risiko für die Entwicklung eines akut auf chronischen Nierenversagens postoperativ erhöht war. Betrachtet man den Einfluss präoperativer Charakteristika auf die Entwicklung eines postoperativen ANV unter Abschnitt 3.1, so wird deutlich, dass das Auftreten eines ANV und dessen Schweregrad signifikant höher waren bei denjenigen Patienten, die präoperativ die Vorerkrankungen chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und pAVK aufwiesen.

Nach unseren Ergebnissen ist die Art des Eingriffes, das heißt, welche Operation durchgeführt wurde, und der Vergleich zwischen einer Prozedur im Vergleich zu Kombinationseingriffen signifikant bezüglich der Prävalenz und dem Schweregrad eines postoperativen ANV. Hat ein Patient einen Einfacheingriff, ist die Prävalenz eines ANV geringer im Vergleich zu Kombinationseingriffen. Dieses Ergebnis ist erwartungsgemäß, da zwei oder mehr Prozeduren und Kombinationseingriffe eine längere OP-Dauer vorweisen, wodurch eine höhere Rate an postoperativen ANV anzunehmen war. Ergänzend ist anzunehmen, dass Patienten, die eine längere OP-Dauer oder mehrere Prozeduren benötigen, eine schwerere Grunderkrankung aufweisen und entsprechend präoperativ einen höheren Euroscore haben im Vergleich zu Patienten, die nur eine Prozedur oder eine kurze OP-Dauer benötigen.

Dies spiegelt sich wider in den intraoperativen Zeiten, deren Dauer signifikant mit dem Auftreten und dem Schweregrad eines ANV einhergeht. Je länger die Operationszeit, die HLM- und Aortenklemmzeit, desto signifikant höher war das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV und einen höheren Schweregrad. Zu diskutieren sind die hieraus ermittelten ROC-Kurven. Die berechnete AUC der intraoperativen Zeiten in Bezug auf ein ANV Stadium 2-3 und Stadium 3 bis zum sechsten postoperativen Tag liegt im Bereich einer ausreichenden Testgenauigkeit mit Signifikanz. Schlussfolgernd liegt kein Zufallsprozess vor. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass stets eine hohe Testgenauigkeit angestrebt werden sollte. Warum keine höhere Testgenauigkeit erreicht wurde, lässt sich nur spekulieren. Möglicherweise wäre es in diesem Zusammenhang von Interesse gewesen, die früh postoperative Sterberate zu berücksichtigen. Patienten, die innerhalb von 24 h postoperativ verstarben, wurden in unserer Studie nicht aufgeführt. Eine längere OP-Dauer kann, bedingt durch Länge der OP und ggf. Auftreten von

intraoperativen Komplikationen, zu einem schlechten postoperativen Überleben beitragen. Nichtsdestotrotz lässt sich mit unseren Ergebnissen die Aussage bestätigen, je länger die OP-Zeit, die HLM-Zeit und die Aortenklemmzeit, desto mehr Patienten entwickeln ein ANV in einem höheren Stadium.

Betrachtet man die Ergebnisse der OP-Zeiten in Bezug auf ein frühes ANV Stadium 1-3 bis zum ersten postoperativen Tag, sehen wir einen Zufallsprozess in der ermittelten ROC-Kurve. Eine mögliche Erklärung für dieses Testergebnis könnte darin liegen, dass ein ANV Stadium 1-3 zu weit gefasst ist. Die Einteilung in die verschiedenen Schweregrade eines ANV ist nach KDIGO eindeutig definiert, so dass eine Zusammenfassung verschiedener Schweregrade zu einem ANV-Stadium die Testgenauigkeit negativ beeinflussen kann. Das Ziel dieser Unterteilung war, die Gruppe der Patienten ohne ANV und die Gruppe der Patienten mit ANV miteinander zu vergleichen.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass unsere Studie auf der einen Seite ein breites Eingriffsprofil mit vielen komplexen Eingriffen und Kombinationseingriffen aufweist, auf der anderen Seite kennzeichnet unser Patientenkollektiv ein hohes Risikoprofil mit einem hohen Letalitätsrisiko.

In den Ergebnissen unter Abschnitt 3 ist der mittlere Euroscore-II-Wert für unser Patientenkollektiv mit 6,02 % angegeben. Dieser Wert kennzeichnet ein bereits präoperativ hohes Risikoprofil für Morbidität und Mortalität, welches definitionsgemäß ab einem Wert von ≥ 4 % erhöht ist. Da ein hoher Euroscore II signifikant mit der Entwicklung eines postoperativen ANV einhergeht, kann die in unserer Studie gemessene hohe Prävalenz zum Teil hierdurch erklärt werden.

Darüber hinaus wurde zur Detektion eines postoperativen ANV neben der Messung der Kreatininkonzentration die stündliche Urinausscheidung als Kriterium eines ANV gemessen und bewertet, wodurch eine höhere Prävalenz resultieren kann.

4.2 Postoperatives ANV und Mortalität

Die Entwicklung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität [45], verlängert die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation sowie den Gesamtaufenthalt im Krankenhaus und die damit verbundenen Kosten [44], [30].

Eine Studie, die den Zusammenhang eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit der Höhe der Mortalität anhand des postoperativen Verlaufs des Serum-

Kreatinins untersuchte, ist die im Jahr 2004 von den Autoren um Lassnigg et al. erhobene Untersuchung an einer Gesamtpopulation von $N = 4118$ Patienten. Die Autoren beschreiben eine vierfach erhöhte Mortalität bei Patienten mit ANV nach herzchirurgischen Bypassoperationen und Thoraxoperationen mit und ohne HLM [45]. Der primäre Endpunkt der prospektiv durchgeführten Studie war die 30-Tage-Mortalität nach Durchführung einer kardiochirurgischen Operation und ihr Zusammenhang zwischen Serum-Kreatinin-Ausgangswert vor der Operation und dem maximal gemessenen Serum-Kreatininwert innerhalb von 48 h postoperativ.

Eingeschlossen in die Studie wurden Erwachsene ab einem Alter von 18 Jahren, die eine kardiopulmonale Bypassoperation mit oder ohne HLM erhielten sowie Throxoperationen mit HLM. Die postoperative Mortalität war am höchsten bei denjenigen Patienten, deren Serum-Kreatinin im Vergleich zum Referenzwert um $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb von 48 h anstieg. Diese Beziehung wurde auch beibehalten, nachdem multiple Risikofaktoren in die Analyse miteinbezogen wurden. Am niedrigsten zeigte sich die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit einer leichten Abnahme des Serum-Kreatinins im frühen postoperativen Verlauf. Jede sogar minimale Zunahme, aber auch überraschenderweise eine tiefgreifende Abnahme, definiert als Abnahme um mehr als 0,3 mg/dl des Ausgangswertes, war mit einem wesentlich geringeren Überleben verbunden. Ein geringer Anstieg des Serum-Kreatinins (0-0,5 mg/dl) war bereits mit einer fast dreifachen Zunahme der 30-Tage-Mortalität assoziiert.

Im Unterschied zu den Erkenntnissen in der von Lassnigg et al. erhobenen Studie zeigte sich in unserer Arbeit die Krankenhausmortalität ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit einem ANV nach KDIGO in Stadium 2 und 3 signifikant erhöht. In Stadium 1 nach KDIGO, welches definiert ist als ein Anstieg des Serum-Kreatininwertes um 0,3 mg/dl innerhalb von 48 h, sahen wir in unserer Studie keinen signifikanten Anstieg der Krankenhausmortalität innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Übereinstimmend mit der Studie von Lassnigg et al. besteht somit eine starke Assoziation zwischen einem hochgradigen Stadium von ANV und der 30-Tage-Mortalität.

Zusammenfassend zeigte sich in der Studie von Lassnigg et al. eine Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen von 5,2 % (212 Patienten der insgesamt 4.118 untersuchten Patienten). Im Vergleich zeigte sich in unserer Studie eine Mortalität von 7,9 % in der Gruppe der Patienten, die ein ANV entwickelten, im Vergleich zu einer Mortalität von 1,8 % in der Gruppe der Patienten ohne ANV.

Lassnigg et al. beschreiben ein ähnliches Ergebnis für die Gruppe der Patienten mit einem milden Abfall des Serum-Kreatinins. Hier betrug die Mortalität 2,1 %.

Kritisch anzumerken ist, dass weder in unserer Studie noch in der Studie von Lassnigg et al. Kriterien der Hämodynamik Berücksichtigung fanden. Hier wäre es wichtig gewesen, neben dem Serum-Kreatininwert auch den Hämatokritwert zu betrachten. Ein überraschender Abfall des Serum-Kreatininwertes, wie er in der Studie um Lassnigg et al. mit einem erhöhten Risiko der Mortalität verbunden war, könnte auf eine hohe Volumengabe zurückzuführen sein. Ein Verdünnungseffekt kann somit die Ergebnisse verfälschen. Nach Auswertung dieser Parameter beschreibt Lassnigg et al. genau diesen Effekt in der Gruppe, in der ein großer Abfall des Serum-Kreatinins zu verzeichnen war. Die Patienten erhielten mehr Transfusionen, hatten einen höheren präoperativen Serum-Kreatininwert und zeigten insgesamt eine erhöhte Komorbidität. Die Notwendigkeit der vorübergehenden Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe war erhöht, ebenso der Einsatz von Katecholaminen. Eine mögliche Erklärung, weshalb in unserer Studie Patienten mit ANV im Stadium 1 keine signifikant erhöhte Mortalität aufzeigen, kann darin zu finden sein, dass diese Patienten zum einen wenig Komorbiditäten aufwiesen und präoperativ keine höhergradige chronische Niereninsuffizienz vorlag. Zum anderen hatten die Patienten in dieser Gruppe eine kurze Operationsdauer, einen geringen Katecholaminbedarf und es traten kaum perioperative Komplikationen auf.

Interessanterweise zeigte sich im Gegensatz zur Frühmortalität innerhalb von 30 Tagen die von Lassnigg et al. beobachtete Spätmortalität gemessen über 28 Monate nicht mit einer frühen postoperativen Veränderung des Serum-Kreatinins verbunden. Wenn ein Patient den unmittelbar postoperativen Verlauf überlebte, hatten Änderungen des perioperativen Serum-Kreatinins keinen weiteren Effekt auf die Langzeitprognose. Hier wäre sicherlich eine Langzeitbeobachtung unseres Studienkollektivs sinnvoll.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen zur Langzeitmortalität von Lassnigg et al. zeigte die Studie von Hobson et al. ein erhöhtes Langzeitrisiko für Tod assoziiert mit dem Auftreten von postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen. Die Autoren um Hobson et al. konnten in ihrer Studie bei Patienten, die keine präoperative Niereninsuffizienz aufwiesen, eine unabhängige Korrelation zwischen dem Auftreten eines postoperativen ANV und einer erhöhten Langzeit-Mortalität nachweisen [46]. Patienten, die ein postoperatives ANV entwickelten und zum Zeitpunkt der Entlassung eine vollständige renale Erholung aufzeigten, hatten dennoch ein höheres Risiko, während des

Beobachtungszeitraums von zehn Jahren zu versterben, im Vergleich zu der Patientengruppe, die postoperativ kein ANV entwickelten.

4.3 Vorhersage von ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen durch die Risikoscore-Systeme LS und CCS

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit lautete: „Wie zuverlässig kann ein postoperatives ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen mit präoperativen und früh postoperativen Methoden vorhergesagt werden?“ In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der präoperativ durchgeführten Score-Systeme CCS und LS hinsichtlich ihrer Vorhersagbarkeit eines postoperativen ANV diskutiert.

Mit Ausnahme des CCS für das ANV Stadium 1-3 waren die Ergebnisse für LS und CCS signifikant in der Vorhersage für alle Stadien des ANV definiert nach KDIGO.

Insgesamt zeigt der LS eine etwas bessere Vorhersagbarkeit von Hochrisikopatienten in allen Stadien. Für die Kategorie ANV Stadien 1-3 sehen wir die geringste AUC von 0,601.

Der CCS war mit einer AUC von 0,545 ($p = 0,055$) nicht signifikant in Bezug auf die Vorhersagbarkeit von ANV in allen Stadien 1-3, die Vorhersage ist nach dem Zufallsprinzip zu werten. Dieses Ergebnis entspricht unseren Erwartungen in diesem Bereich, da der CCS ausschließlich für ein schweres ANV validiert wurde [43].

Dagegen ist die mäßige Leistung des LS im Bereich ANV Stadium 1-3, welches in der Originalstudie von Birnie et al. als „*any-stage AKI*⁴“ bezeichnet wird, überraschend. Das Ziel der Autoren um Birnie et al. war es, einen Risikoscore zu entwickeln, der insbesondere die Vorhersage eines weniger schweren ANV gewährleisten sollte. In der Originalarbeit von Birnie et al. wird für die Gruppe „*any-stage AKI*“ eine AUC von 0,74 erreicht [26]. Diese hohe Testgenauigkeit konnte in unserer Arbeit nicht nachvollzogen werden.

Bessere Ergebnisse zeigten die Score-Systeme in den Gruppen ANV Stadien 2-3 und ANV Stadium 3. Beide waren zuverlässig in der Vorhersage von ANV Stadium 2-3 und ANV Stadium 3. In den Stadien 2-3 war die Testgenauigkeit ausreichend, der LS-Score erreichte jeweils eine etwas höhere AUC als der CCS (LS: 0,708, $p < 0,001$). Der CCS war signifikant prädiktiv für ein ANV im Stadium 2-3 mit einer ausreichenden Testgenauigkeit (AUC 0,669, $p < 0,001$).

⁴ Akutes Nierenversagen jeden Schweregrades (AKI = *acute kidney injury* = akutes Nierenversagen).

Für die Vorhersage eines ANV Stadium 3 erreichten sowohl der CCS als auch der LS die höchste Testgenauigkeit (CCS: 0,67, LS: 0,733).

Ein Grund, weshalb der CCS im Vergleich schlechter abschnitt als der LS, könnte darin begründet sein, dass der CCS von den Autoren um Thakar et al. ursprünglich nur für die Vorhersage einer Nierenersatztherapie nach Herzoperationen validiert wurde [43].

Betrachtet man den CCS zur Prädiktion des ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen genauer, so ist Folgendes anzumerken. Die Gruppe um Thakar et al. definierte bei der Entwicklung des CCS eindeutige präoperative Risikofaktoren. Ein signifikanter Risikofaktor nach Thakar et al. ist ein präoperativ bestehender insulinpflichtiger Diabetes mellitus. Dieses Kriterium zeigte sich auch in unserer Studie als signifikanter Risikofaktor in Bezug auf die Entwicklung eines postoperativen ANV, wobei dies auch für einen nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus zu finden war.

Folgende Faktoren fanden keine Beachtung in der Berechnung des CCS: Alter, Gewicht, Ethnizität, pAVK und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Insbesondere die Faktoren Gewicht und Alter werden in Studien jedoch als Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen ANV beschrieben [2]. In diesem Kontext ist hervorzuheben, dass Alter und Gewicht auch in unserer Studie keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von ANV zeigten. Dagegen konnte im Rahmen unserer Untersuchungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorliegen einer pAVK, welche in den Kriterien der extrakardialen Arteriopathie zu finden ist, und der Entwicklung eines postoperativen ANV festgestellt werden.

Positiv anzumerken ist die Kohortengröße von Thakar et al. mit $N = 33.217$ Patienten. Basierend auf dieser großen Patientenzahl wurden die einzelnen Risikofaktoren quantifiziert und der CCS entwickelt. In der Originalstudie erreichte der CCS eine gute AUC von 0,81 für den primären Endpunkt Vorhersage einer postoperativen Dialysepflicht nach kardiochirurgischen Eingriffen [43]. Mehrere Studien kennzeichnen den CCS als gut validierten Score zur Detektion eines ANV. Nennenswert ist eine Studie von Crosina et al. aus dem Jahr 2017, deren Ergebnisse den CCS als gut validierten Score für die Entwicklung eines postoperativen ANV nach elektiven herzchirurgischen Operationen widerspiegeln, insbesondere für Patienten, die bereits präoperativ eine chronische Niereninsuffizienz aufwiesen. Die prospektiv durchgeführte Kohortenstudie erzielte insgesamt eine gute Performance für die Vorhersagekraft eines postoperativen ANV mit einer AUC von 0,72. Lediglich bei Patienten ohne präoperativ bestehender

chronischer Niereninsuffizienz zeigte der CCS in der genannten Studie eine weniger starke Leistung mit einer AUC von 0,60 [59].

Hier ergibt sich ein Kritikpunkt, den die Gruppe um Birnie et al. in ihrer Studie aufgriff. Viele bisher entwickelten Score-Systeme, unter anderem der CCS, können ausschließlich Patienten in einem hohen Stadium des ANV vorhersagen, das heißt Patienten mit einem schweren ANV und entsprechend der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Birnie et al. sahen diese Tatsache kritisch und entwickelten ein neues Risikoscore-System mit dem Ziel, eine Vorhersage für alle Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV in den Stadien 1-3 treffen zu können. Hierfür wurden an insgesamt drei großen britischen kardiochirurgischen Zentren (Bristol, Birmingham und Wolverhampton) klinische Daten von insgesamt 30.854 Patienten retrospektiv ausgewertet und mit bereits bestehenden Risikoscore-Systemen, unter anderem dem CCS, verglichen. Das Modell wurde mit den Datensätzen von Bristol und Birmingham entwickelt und extern mit den Wolverhampton-Daten validiert. Als Endpunkte dienten „*any-stage AKI*“ und „*stage 3 AKI*⁵“. ANV wurde nach den Kriterien der KDIGO definiert [26]. In der Originalstudie wurde im direkten Vergleich zum CCS eine bessere Diskrimination für „*any-stage AKI*“ ermittelt (Entwicklungsdaten erhoben in Bristol und Birmingham n = 16527: AUC LS 0,74 vs. AUC CCS 0,65; Validierungsdaten aus Wolverhampton n = 4468: AUC LS 0,74 vs. AUC CCS 0,7). Der LS zeigte auch für die Vorhersage von „*stage 3 AKI*“ eine gute Performance, allerdings konnte hier kein Vorteil gegenüber dem CCS detektiert werden (Entwicklungsdaten aus Bristol und Birmingham: AUC LS 0,79 vs. AUC CCS 0,74; Validierungsdaten aus Wolverhampton: AUC LS 0,79 vs. AUC CCS 0,78).

Es lässt sich hervorheben, dass für das ANV im Stadium 3 die Leistung des LS in unserer Kohorte (AUC 0,73) und der Validierungskohorte (AUC 0,79) vergleichbar waren. Insgesamt konnte in der Originalarbeit kein Vorteil in der Gruppe ANV Stadium 3 gegenüber anderen Score-Systemen festgestellt werden, so dass der webbasierte Kalkulator für die Kategorie „*any-stage-AKI*“ entwickelt wurde [26]. Die Stärke des LS für „*any-stage AKI*“ konnte in unserer Studie nicht abgebildet werden. Wie eingangs erwähnt, konnte der LS ein ANV im Stadium 1-3 vorhersagen, die AUC war hingegen per Definition schwach. Wir konnten eine Zunahme der AUC in den Bereichen eines

⁵ Akutes Nierenversagen Stadium 3 (AKI = *acute kidney injury* = akutes Nierenversagen).

ANV Stadiums 2 und 3 beobachten, so dass folglich der LS in unserer Studie keine ausreichende Stärke für die Vorhersage im Bereich ANV Stadium 1-3 aufzeigte.

Im Gegensatz zum CCS existieren wenige Studien, die den LS bisher untersuchten.

Negativ anzumerken ist, dass im LS lediglich die Vorerkrankung Diabetes mellitus abgefragt wird, dies jedoch nicht unterteilt wird in einen insulinabhängigen und nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus. Zudem wird anders als im CCS nicht der Wert des Serum-Kreatinins angewendet, sondern es werden die präoperativen GFR-Werte abgefragt. Diese wurden ebenso wie in unserer Klinik nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Die Berechnung der GFR ist in verschiedenen Kliniken uneinheitlich, da viele Maßstäbe zur Berechnung benutzt werden können, so dass die Angabe der GFR einen komplizierenden Faktor darstellen könnte. Eine weitere Limitation der Studie um Birnie et al. besteht darin, dass zur Berechnung eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Operationen zwar nach den Kriterien der KDIGO vorgegangen wurde, hierbei allerdings lediglich der Serum-Kreatininwert zur Berechnung zugrunde gelegt wurde.

Unsere Kriterien zur Einteilung der Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppe (LS > 25 %, CCS > 6) waren adäquat gewählt. Dieser Zusammenhang ist zu erkennen anhand der signifikant höheren Rate an Patienten, die ein ANV im Stadium 2 und 3 in der Hochrisikogruppe entwickelten im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe. Der Cut-off-Wert für den CCS von > 6 wurde von uns in Anlehnung an vorherige Studien gewählt. Ein Cut-off-Wert von > 6 Punkten zur Einteilung in eine Hochrisikogruppe wurde in mehreren vorherigen Studien ebenfalls erfolgreich angewendet [49], [58].

Werte aus der Originalstudie zeigen, dass der maximal je erreichte Wert aller Studienteilnehmer bei 13 Punkten lag [43]. Keiner der untersuchten Patienten erreichte eine höhere Punktzahl. Ein Cut-off-Wert zur Beurteilung von Hochrisikopatienten erschien daher ab einem Wert > 6 Punkten sinnvoll, da hiermit Patienten mit 50 % der Risikofaktoren erfasst werden.

Hervorzuheben ist eine Studie von Kiers et al. zum Vergleich von verschiedenen Vorhersagemodellen bezüglich des Auftretens eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen. Der CCS von Thakar et al. wurde als eines der drei besten Modelle zur Vorhersage eines postoperativen ANV bewertet. Kiers et al. veranschaulichten verschiedene Cut-off-Werte in Bezug auf ihre Sensitivität und Spezifität. Sie kamen abschließend zu dem Ergebnis, dass der optimale Cut-off bei einem Punktwert von 3 liegt mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 87 %. Der in unserer Studie

gewählte Cut-off bei 6 Punkten erreicht nach der Studie von Kiers et al. eine hohe Spezifität von 99,1 %, jedoch auf Kosten einer geringeren Sensitivität mit 38,9 % [60]. Die Benutzung eines Cut-off Wertes von > 25 % bezüglich des LS zeigte sich anhand unserer Ergebnisse als wegweisend. In der Originalstudie von Birnie et al. wird ein Cut-off-Wert für „*any-stage AKI*“ bei 30 % empfohlen. Dieser Cut-off-Wert zeigte einen positiven prädiktiven Wert von 44 % und einen negativen prädiktiven Wert von 85 % für ein ANV [26]. Mit dem Ziel, die Sensitivität zu erhöhen, entschieden wir uns zur Wahl des Cut-off-Wertes bei 25 %. Es ist zu diskutieren, ob mit einer anderen Einteilung eine bessere Diskriminierung erreicht worden wäre. Nichtsdestotrotz ist hervorzuheben, dass in unserer Studie mit den gewählten Cut-off-Werten ein signifikanter Unterschied im Auftreten eines ANV zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppe erreicht werden konnte (66 % vs. 49 %; $p = 0,001$).

4.4 Wertigkeit und Vorhersage durch [TIMP-2]*[IGFBP7]

Zur Klärung der Frage, wie viel zusätzliche Testzuverlässigkeit die Messung der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin zur Vorhersage eines postoperativen ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen bringt, wurden die Biomarker im Urin vier Stunden postoperativ ausschließlich in der Hochrisikogruppe gemessen.

Insgesamt zeigt sich in den durchgeführten Messungen eine Inhomogenität, die im Folgenden diskutiert wird.

Unsere Ergebnisse präsentieren auf der einen Seite, dass die Höhe des gemessenen „Nephrocheck-Wertes“ ein ANV in einem hohen Stadium vorhersagen kann. Auf der anderen Seite zeigt die dargestellte Testperformance unterteilt nach den verschiedenen Stadien des ANV nach KDIGO ein schwaches Bild mit fehlender Signifikanz.

Betrachtet man als erstes den gemessenen dimensionslosen Wert der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Proteine im Urin, so wird deutlich, dass eine höhere Konzentration von [TIMP-2]*[IGFBP7] bei Patienten mit ANV in einem höheren Stadium gemessen wird im Vergleich zu Patienten ohne ANV. In den Ergebnissen dargestellt unter Abschnitt 3.5 zeigen sich signifikant höhere [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentrationen in der Gruppe mit ANV bis zum sechsten postoperativen Tag, sowohl in der Gruppe der Patienten mit ANV im Stadium 2-3 (0,82 vs. 0,28 $p = 0,01$) als auch in der Gruppe der Patienten mit ANV im Stadium 3 (1,13 vs. 0,28 $p = 0,001$). Ausschließlich die Gruppe der Patienten mit einem ANV im Stadium 1-3 erreichte in diesem Szenario keine Signifikanz, trotz höheren Konzentrationen von [TIMP-2]*[IGFBP7] in der Gruppe der Patienten, die ein ANV im

Stadium 1-3 entwickelten, im Vergleich zu denjenigen, die kein ANV entwickelten (0,42 vs. 0,22 $p = 0,22$). Dies könnte darin begründet sein, dass ein ANV im Stadium 1 keine signifikant höhere [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration erzielt hat und die Zusammenfassung der drei verschiedenen Schweregrade in eine Gruppe zu weit gefasst ist.

Gegensätzlich zu dieser Vermutung wurden jedoch in der Gruppe frühes ANV, gemessen bis einschließlich dem ersten postoperativen Tag, signifikant höhere Konzentrationen von [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin bei Patienten mit ANV im Stadium 1-3 gemessen.

Auch für ein ANV im Stadium 2-3 vs. kein ANV konnte in der Gruppe frühes ANV eine signifikant höhere Konzentration von [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin gemessen werden (3,23 vs. 0,28 $p = 0,001$). Somit kann der „Nephrocheck-Wert“ ein frühes ANV zuverlässig vorhersagen.

Kein Patient entwickelte ein ANV Stadium 3 innerhalb von 24 Stunden. Ursächlich für diesen Zusammenhang könnte sein, dass ein schweres ANV aufgrund des verzögerten Anstiegs des Serum-Kreatinins in den ersten 24 Stunden noch nicht sichtbar ist.

Die dargestellten Ergebnisse bezüglich der Messung der Biomarker im Urin sind positiv zu werten, da bei Patienten mit einem schweren ANV im Vergleich zu Patienten ohne ANV oder mit einem ANV im Stadium 1 ein signifikant höherer „Nephrocheck-Wert“ gemessen werden konnte.

4.4.1 Vorhersagekraft von „Nephrocheck“

Trotz eingangs beschriebener guter Ergebnisse bezüglich der Konzentration der Proteine im Urin blieb die Testperformance von [TIMP-2]*[IGFBP7], dargestellt anhand von ROC-Kurven in den Abbildungen 20 und 21, hinter ihren Erwartungen.

Wir konnten in der vorselektierten Hochrisikogruppe bei einem Messzeitpunkt von vier Stunden postoperativ mit einer AUC von 0,573 ($p = 0,17$) keine signifikante Vorhersage durch [TIMP-2]*[IGFBP7] für ein ANV Stadium 1-3 bis zum sechsten postoperativen Tag erreichen. In den berechneten ROC-Kurven zeigte sich [TIMP-2]*[IGFBP7] weder für das Auftreten eines ANV Stadium 1-3 noch für ein ANV Stadium 2-3 (AUC 0,58, $p = 0,26$) und ANV Stadium 3 (AUC 0,64, $p = 0,12$) prädiktiv. Eine signifikante Vorhersage mithilfe des „Nephrocheck-Tests“ konnte in unserer Studie lediglich für das Auftreten ANV Stadium 1-3 bis zum ersten postoperativen Tag (AUC 0,63, $p = 0,017$) getroffen werden. Ein ANV Stadium 2-3 kann bis zum ersten postoperativen Tag nicht signifikant vorhergesagt werden. In unserer Studie entwickelten nur 45 % der Patienten in der

Hochrisikogruppe ein frühes ANV innerhalb von 24 h postoperativ. Die Mehrheit der Patienten mit postoperativen ANV trat später als 24 Stunden auf. Die Sensitivität und Spezifität für [TIMP-2]*[IGFBP7] gemessen vier Stunden postoperativ waren gering, obwohl verschiedene Cut-off-Werte getestet wurden, die zuvor in der Originalstudie von Kashani et al. empfohlen wurden. In Abbildung 20 ist eine Übersicht der verschiedenen Cut-off-Werte zu sehen. Erwartungsgemäß weist ein hoher Cut-off-Wert $> 2,0$ eine niedrige Sensitivität und eine hohe Spezifität auf. Ebenso ist der negativ prädiktive Wert beispielsweise im Stadium 3 hoch, da eine niedrige Prävalenz vorliegt. Der niedrigste getestete Cut-off-Wert liegt bei 0,15. Für diesen Wert wurde die höchste Sensitivität von 0,61 gemessen.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde in der Originalarbeit von Kashani et al. eine gute Performance mit einer AUC von 0,80 für die Vorhersage eines postoperativen ANV durch [TIMP-2]*[IGFBP7] erreicht [44]. In der sehr aufwendig durchgeführten multizentrischen Studie wurden insgesamt 340 Biomarker untersucht und bewertet und anschließend die zwei bedeutsamsten Biomarker [TIMP-2] und [IGFBP7] als Produkt in einem Zwei-Schritt-Verfahren validiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Entwicklung eines mittelschweren oder schweren ANV definiert nach KDIGO innerhalb eines Zeitraums von zwölf Stunden nach Probenentnahme.

Um zu beurteilen, warum der Test in unserer Arbeit schlechter abgeschnitten hat als in der Originalstudie, werden im Folgenden mögliche Unterschiede diskutiert.

In beiden Studien wurde ANV nach den Kriterien der KDIGO definiert. Diese Kriterien besagen jedoch nicht, zu welchem Zeitpunkt der Ausgangswert für Serum-Kreatinin definiert werden soll. Da im perioperativen Setting Einflussfaktoren wie beispielsweise die Gabe von Kontrastmittel im Rahmen einer präoperativ durchgeführten Herzkatheteruntersuchung oder ein stattgehabter Herzinfarkt mit der Folge einer eingeschränkten Herzpumpfunktion die Nierenfunktion negativ beeinflussen können, bleibt es letztlich unklar, welcher Ausgangswert präoperativ als repräsentativer Referenzwert zur Abbildung der Nierenfunktion gewählt werden sollte. In der Originalarbeit wurden die Referenzwerte für Serum-Kreatinin wie folgt erhalten: Wenn mindestens fünf Werte verfügbar waren, wurde der Median aller verfügbaren Werte von sechs Monaten bis sechs Tage vor der Einschreibung auf die Intensivstation verwendet. In den anderen Fällen wurde der niedrigste Wert in den fünf Tagen vor Aufnahme auf die Intensivstation ausgewählt. Wenn Serum-Kreatinin nicht vor der Aufnahme bestimmt worden war, wurde der Serum-Kreatininwert zum Zeitpunkt der Registrierung auf der

Intensivstation verwendet. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Studie strikt der Wert am Tag vor der Operation verwendet. War eine dringliche Operation notwendig, wurde der zuletzt erhobene Laborwert vor der Operation ausgewählt.

Bei der Erhebung des Referenzwertes ergibt sich ein entscheidender Unterschied zwischen den Studien, so dass Abweichungen in der Auswertung bzw. Beobachtung der Veränderung des Serum-Kreatininwertes in Bezug auf den Ausgangswert entstehen, wodurch das Stadium des ANV nach KDIGO, in das der Patient eingeteilt wird, variiert. Ein weiterer erheblicher Unterschied zu unserer Studie liegt in der Auswahl der Patientenkohorte. Die Gruppe von Kashani et al. untersuchte ausschließlich intensivstationäre Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines ANV aufzeigten. Die Untersuchung wurde dementsprechend an einer heterogenen Gruppe kritisch kranker Patienten mit der Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung vorgenommen und nicht, wie es in unserer Studie der Fall war, an Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit HLM. Der sogenannte „Nephrocheck-Test“ wurde folglich nicht für kardiochirurgische Eingriffe validiert.

4.4.2 Optimaler Zeitpunkt zur Messung des „Nephrocheck-Tests“

Hinsichtlich der Untersuchung ANV nach kardiochirurgischen Operationen existiert neben unserer Studie eine begrenzte Anzahl an weiteren Studien, die den „Nephrocheck-Test“ ebenfalls bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen untersuchten.

Eine davon ist die Arbeit von Meersch et al. Die Arbeitsgruppe prüfte in ihrer 2014 veröffentlichten Studie den „Nephrocheck-Test“ an Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen an der Universität Münster. 50 Patienten, die sich dort zwischen Juni 2013 und September 2013 einem herzchirurgischen Eingriff mit HLM unterzogen, wurden hinsichtlich der Vorhersage eines postoperativen ANV durch Messung von [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin untersucht. Der „Nephrocheck-Test“ wurde präoperativ sowie vier, zwölf, und 24 Stunden postoperativ bestimmt und das Auftreten eines ANV nach den Kriterien der KDIGO ermittelt. 52 % (n = 26) entwickelten ein ANV, wobei nicht unterschieden wurde, in welchem Stadium. Dabei wurden neun Patienten mithilfe des Serum-Kreatininwertes und 17 Patienten durch die Messung der Urinausscheidung diagnostiziert. Die Gruppe um Meersch et al. kam zu dem Ergebnis, dass Patienten, die kein ANV entwickelten, auch keinen signifikanten Anstieg der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration im Vergleich zum präoperativ gemessenen Ausgangswert zeigten. Ferner konnten die Autoren nachweisen, dass die Patienten, die ein postoperatives ANV

entwickelten, eine signifikant erhöhte [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration zu jedem Messzeitpunkt im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert aufzeigten [58]. Das Maximum wurde innerhalb von 24 Stunden postoperativ erreicht mit einer guten AUC von 0,84. Für den postoperativ erhobenen [TIMP-2]*[IGFBP7]-Wert nach vier Stunden wurde eine AUC von 0,81 erreicht. Der Cut-off bei 0,5 wurde von den Autoren mit einer sehr guten Sensitivität von 0,92 bei gleichzeitig hoher Spezifität von 0,81 bewertet. Nicht nur zur Diagnose von ANV, sondern auch zur Vorhersage der renalen Erholungstendenz durch den Abfall der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration konnte der „Nephrocheck-Test“ in dieser Studie ein gutes Ergebnis erzielen [58]. Vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie wurde eine höhere Konzentration von [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin gemessen bei Patienten mit ANV im Vergleich zu Patienten, die kein ANV entwickelten. Nichtsdestotrotz wurde eine gute Sensitivität erreicht, die mit den Daten unserer Studie nicht vergleichbar ist. Einen positiven Effekt könnte die in der Studie von Meersch et al. durchgeführte Messung eines präoperativen Ausgangswertes der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration erzielt haben, wodurch ein erheblicher Vorteil zur individuellen Verlaufsbeurteilung generiert wurde. Ein weiterer positiver Aspekt der genannten Studie ist die kontinuierliche Beurteilung einer möglichen zugrundeliegenden Hypovolämie bzw. die Beurteilung des Volumenstatus mittels echokardiographischer Untersuchung zum Ausschluss anderer Faktoren, die die Menge der Urinausscheidung beeinflussen [58].

Limitierend sind die mit $n = 50$ sehr niedrige Anzahl an Studienteilnehmern und ein kurzer Untersuchungszeitraum von vier Monaten. Die Studie wurde als *single-center* Studie durchgeführt. Zudem wurde postoperatives ANV nicht in verschiedene Stadien unterteilt. Insgesamt muss eine niedrige Repräsentativität postuliert werden. Letztlich bleibt es unklar, warum die Studie von Meersch et al. bessere Ergebnisse generieren konnte im Vergleich zu unserer Studie. Die Ergebnisse sollten anhand von multizentrischen Studien mit einer größeren Studienkohorte validiert werden. Möglicherweise ist der Test unter Studienbedingungen geeignet, hat jedoch in der Realität wenig Aussagekraft.

Neben der genannten Studie von Meersch et al. ist die Arbeit von Pilarczyk et al. erwähnenswert. Die Studie beschreibt eine exzellente Leistung von [TIMP-2]*[IGFBP7] vier Stunden postoperativ in einer nicht vorselektierten Population nach kardiochirurgischen Eingriffen [53]. Untersucht wurde der „Nephrocheck-Test“ nach isolierter Bypassoperation mit HLM an $n = 60$ Patienten über einen Zeitraum von Januar

2014 bis Oktober 2014. Endpunkt der Arbeit von Pilarczyk et al. war die Entwicklung eines postoperativen ANV in Stadium 2 und 3 nach KDIGO innerhalb von 48 Stunden postoperativ. Hierfür wurden [TIMP-2]*[IGFBP7]-Messungen nach vier Stunden, danach alle zwölf Stunden bis maximal dem vierten postoperativen Tag durchgeführt. Von den 60 untersuchten Patienten entwickelten 31,6 % ein postoperatives ANV, 10 % ein ANV im Stadium 2 oder 3. Pilarczyk et al. konnten vier Stunden nach Bypassoperation bereits einen signifikanten Anstieg der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Proteine im Urin bei denjenigen Patienten messen, die ein ANV in Stadium 2 oder 3 entwickelten, wobei der Serum-Kreatininwert mit einer Verzögerung von bis zu 48 Stunden postoperativ nicht angestiegen war. Mit einer Sensitivität von 0,89, einer Spezifität von 0,81 und einer AUC von 0,817 bei einem Cut-off-Wert von 0,817 war die postoperative Genauigkeit der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Messung signifikant besser in der Vorhersage eines ANV im Stadium 2 und 3 als die Messung des Serum-Kreatininwertes. Die Gruppe um Pilarczyk et al. kam zu dem Ergebnis, dass [TIMP-2]*[IGFBP7] einen repräsentativen Biomarker zur frühen Vorhersage eines schweren ANV bereits am ersten postoperativen Tag darstellt. In der Gruppe der Patienten ohne ANV und mit einem ANV in Stadium 1 wurde zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Anstieg in der Urinkonzentration von [TIMP-2]*[IGFBP7] gemessen. Ein Maximum der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration wurde am dritten postoperativen Tag beobachtet. Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe von Meersch et al. wurde in der Gruppe um Pilarczyk et al. keine Bestimmung eines präoperativen Ausgangswertes vorgenommen. Positiv zu bewerten sind die wiederholten Messungen von [TIMP-2]*[IGFBP7] zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie die Untersuchung anhand eines homogenen Eingriffsprofils. Negativ zu bewerten ist die insgesamt niedrige Studienpopulation. Insbesondere die Anzahl der Patienten mit einem ANV in Stadium 2 und 3 ist sehr gering. Ein ANV in Stadium 2 erreichte eine Person, ein ANV in Stadium 3 wurde bei fünf Patienten beobachtet (ANV Stadium 1: n = 13, Stadium 2: n = 1, Stadium 3: n = 5, kein ANV: n = 41). Alle Patienten mit ANV im Stadium 3 waren vorübergehend dialysepflichtig [53].

Blickt man auf die Ergebnisse in unserer Studie, so konnten wir ebenfalls eine signifikant höhere [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration in der Gruppe der Patienten messen, die ein ANV Stadium 2-3 und ein ANV Stadium 3 bis einschließlich dem sechsten postoperativen Tag entwickelten. In der Gruppe frühes ANV innerhalb von 24 Stunden detektierten wir signifikant höhere Konzentrationen im Urin der Patienten mit ANV im Stadium 1-3 und im Stadium 2-3 im Vergleich zu Patienten ohne ANV.

Nichtsdestotrotz konnten die Ergebnisse von Meersch et al. sowie von Pilarczyk et al. bezüglich der hohen Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage eines ANV in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Die Intention unseres gestaffelten Algorithmus war, durch klinische Vorselektion von Hochrisikopatienten eine bessere Test-Performance des „Nephrocheck-Tests“ zu erzielen. Außerdem sollte erreicht werden, dass der kostenintensive „Nephrocheck-Test“ nicht bei allen Patienten angewandt werden muss.

Die schwache Leistung von [TIMP-2]*[IGFBP7] in unserer Studie ist unerwartet. Vorselektion in eine Hochrisikogruppe erhöht die Vortestwahrscheinlichkeit für den spezifischen Endpunkt. Angesichts der dadurch gegebenen konstanten Sensitivität und Spezifität des Tests sollte sich der positiv prädiktive Wert des diagnostischen Tests erhöhen. Kritisch anzumerken ist die Tatsache, dass wir in unserer Studie keinen Ausgangswert präoperativ bestimmten und aufgrund dessen bei einer Messung vier Stunden postoperativ keinen Vergleichswert hatten. Die Tatsache, dass die [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentrationen in der Gruppe ohne ANV signifikant geringer waren als in der Gruppe mit ANV zeigt, dass die [TIMP-2]*[IGFBP7]-Messungen mit dem Auftreten eines ANV in Verbindung stehen.

Unser Ziel, ein postoperativ auftretendes ANV mithilfe des „Nephrocheck-Tests“ zu einem frühen Zeitpunkt sicher vorhersagen zu können, um frühzeitig bei diesen Patienten therapeutische Maßnahmen einleiten zu können, lässt sich nicht erreichen. Ideen, weshalb der „Nephrocheck-Test“ in unserer Studie schlechter abschneidet als in anderen Studien, basieren auf der fehlenden Bestimmung eines Ausgangswertes und fehlenden Wiederholungen der Messungen zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten.

Warum der „Nephrocheck-Test“ in unserer Studie eine schlechte Performance zeigt, kann möglicherweise durch eine inkomplette Messung von „Nephrocheck-Werten“ in der Hochrisikogruppe erklärt werden, wodurch die Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse gesenkt wird.

Der „Nephrocheck-Test“ wurde explizit für ein mittelschweres bis schweres postoperatives ANV validiert. In unserer Studie erreichte die Mehrzahl der Patienten ein ANV im Stadium 1. Aufgrund dessen erscheint es erklärbar, warum die Vorhersagekraft eines postoperativen ANV im Stadium 1-3 am schlechtesten abschnitt. Insbesondere bemerkenswert ist die Tatsache, dass in der Studie um die Gruppe von Kashani et al. ausschließlich Patienten ohne präoperativ bestehende chronische Niereninsuffizienz untersucht wurden. Hier ergibt sich ein grundlegender Unterschied zu unserer Studie.

Möglicherweise entsteht bei präoperativ gesunden Nieren eine schnellere molekulare Antwort auf eine Schädigung im Vergleich zu Nierengewebe, welches bereits vorgeschädigt ist. Aufgrund dieser Tatsache ist es schwierig, die Messergebnisse zu vergleichen, da von einer grundlegend unterschiedlichen Studienpopulation ausgegangen worden ist. Zudem ist der „Nephrocheck-Test“ nicht speziell für kardiochirurgische Operationen validiert worden. Stattdessen wurde in der Originalstudie beschrieben, dass beispielsweise TIMP-2 hervorragende Vorhersagekraft bei einem Sepsis-induzierten ANV besitzt.

Es wurde beschrieben, dass der „Nephrocheck-Wert“ ANV bis zu acht Stunden vor dem Abfall der Nierenfunktion anzeigen kann [61]. Unter der Annahme, dass das kardiochirurgische Verfahren das relevante nephrotoxische Ereignis ist, würde man erwarten, dass die Mehrheit des ANV bereits vier Stunden postoperativ begonnen hat und nur aufgrund der Verzögerung durch die Messung des Serum-Kreatinins Veränderungen der Nierenfunktion erst nach 48 Stunden auffallen. Trotz dieses Umstandes konnte [TIMP-2]*[IGFBP7] in unserer Studie vier Stunden postoperativ ein ANV nicht zuverlässig vorhersagen. Dies kann zu der Annahme führen, dass eine Veränderung im Sinne eines ANV zum Zeitpunkt von vier Stunden nach der Operation noch nicht begonnen hat. Folglich kann spekuliert werden, dass bei einigen Patienten Nierenschäden nicht während der Operation, sondern auch während der postoperativen Phase entstehen. Die Entzündungsreaktion zeigt variable Zeitverläufe, wodurch möglicherweise die Kinetik der Entwicklung eines ANV beeinflusst wird. Neben den intraoperativ verursachten Schäden können auch postoperative Ereignisse wie beispielsweise die Gabe von Diuretika, niedrige kardiale Auswurfraction, reduzierter mittlerer Blutdruck, Perikardtamponade, Infektionen, Notwendigkeit für Transfusionen, Antibiotikagabe und Kontrastmittelgabe die Nierenfunktion negativ beeinflussen und ein ANV verursachen. Interessante Ergebnisse lieferten die Autoren um Oezkur et al., die in ihrer prospektiven Kohortenstudie mit 150 Patienten ebenfalls ANV als Komplikation kardiochirurgischer Operationen untersuchten. Die Konzentration im Urin von [TIMP-2]*[IGFBP7] wurde präoperativ, direkt postoperativ, bei Aufnahme auf die Intensivstation und 24 Stunden postoperativ gemessen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Konzentration der beiden Proteine $> 0,3$ bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant mit der Inzidenz von ANV einhergeht. Die Sensitivität lag bei 0,6 mit einer Spezifität von 0,88. Die Gruppe um Oezkur et al. demonstriert in ihrer Studie eine signifikante Vorhersagbarkeit für die Entwicklung eines ANV, dies jedoch erst innerhalb von 48

Stunden postoperativ [62]. Das Auftreten von ANV wurde bis maximal 48 Stunden postoperativ berechnet und hierfür ein Anstieg des Serum-Kreatinins um $> 0,3$ innerhalb von 48 Stunden zugrunde gelegt. Das Messen einer präoperativen [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration zeigte sich nicht hilfreich in der Vorhersage von ANV.

Auch Wetz et al. untersuchten die Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] hinsichtlich ihrer Vorhersagbarkeit bzw. frühen Detektion eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen. Obwohl die Gruppe um Wetz et al. ähnlich wie die Gruppe um Meersch et al. vier verschiedene Messzeitpunkte festlegte (Baseline-Wert präoperativ, Operationsende, vier Stunden postoperativ, 1. postoperativer Tag 8.00 Uhr) konnte in der frühen postoperativen Phase ANV nicht durch [TIMP-2]*[IGFBP7] detektiert werden. „*On the day of surgery, the concentration did not significantly differ between patients classified as KDIGO 0 or KDIGO 1 or 2*“ [63]. Die vorgegebenen Cut-off-Werte 0,3 und 2,0 nach Kashani et al. wurden auch in der Studie um Wetz et al. nicht bestätigt. Signifikant höhere Konzentrationen des [TIMP-2]*[IGFBP7]-Wertes konnten Wetz et al. am ersten postoperativen Tag detektieren. Somit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass [TIMP-2]*[IGFBP7] hilfreich sein kann, um Patienten mit hohem Risiko für ANV am ersten postoperativen Tag aufzuzeigen, nicht jedoch zu einem früheren Zeitpunkt am Tag der kardiochirurgischen Operation. Die schlechte Performance in der frühen postoperativen Phase ist mit unseren Ergebnissen übereinstimmend. Interessanterweise wurde die Diskriminierung zwischen ANV und kein ANV ab dem ersten postoperativen Tag gemessen durch [TIMP-2]*[IGFBP7] stärker. Anzumerken ist, dass die Studienpopulation von Wetz et al. mit $n = 42$ Patienten gering ist [63]. Postoperatives Nierenversagen wurde bis zum zweiten postoperativen Tag berechnet. Kontrovers zu unserer Studie wurden andere Operationen als CABG und Kombinationen ausgeschlossen, ebenso Patienten mit präoperativer chronischer Niereninsuffizienz fanden keine Berücksichtigung.

Abschließend lassen sich folgende Erkenntnisse zusammenfassen: Zu welchem Zeitpunkt die Bestimmung der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] sinnvoll ist, um ANV vorhersagen zu können, bleibt unklar. Idealerweise sollte es ein früher postoperativer Zeitpunkt sein, um einen Vorteil gegenüber bisherigen Diagnosekriterien zu erreichen.

Das Hauptziel aller Ansätze zur Früherkennung von Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines ANV besteht darin, frühzeitig therapeutische Interventionen zu ermöglichen, um die Nierenfunktion zu erhalten. Somit kommt der primären und

sekundären Prävention des ANV mit Korrektur aller vermeidbaren und modifizierbaren Risikofaktoren eine entscheidende Rolle zu. Beispielsweise gibt es sogenannte von Groote et al. beschriebene „*care bundles*“⁶, deren Einsatz die Inzidenz eines ANV vermindern können. Durch die Anwendung dieser „*care bundles*“ konnte jedoch kein positiver Effekt auf das Outcome nachgewiesen werden. Die Strategien umfassen hauptsächlich die Vermeidung von nephrotoxischen Substanzen, stündliche Messung der Urinproduktion, die Vermeidung von Hyperglykämie für die ersten 72 Stunden nach der Operation, die Berücksichtigung von Alternativen zur Gabe von Radiokontrastmitteln, eine enge hämodynamische Überwachung einschließlich kontinuierlicher Kontrolle der Herzleistung mit Optimierung des Volumenstatus und der hämodynamischen Parameter, insbesondere die Gewährleistung eines ausreichend hohen Perfusionsdruck zur Aufrechterhaltung der Autoregulation der Niere [32] .

Der primäre Endpunkt Vorhersage eines ANV Stadium 2-3 bis einschließlich dem sechsten postoperativen Tag wurde anhand der Biomarker in unserer Studie nicht erreicht. Ein signifikantes Testergebnis wurde ausschließlich für die Entwicklung eines frühen ANV innerhalb von 24 h postoperativ für das Stadium 1-3 beobachtet. Positiv zu bewerten bleibt die Messung einer signifikant höheren Konzentration der Proteine [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin, je höher das Stadium des ANV war. Die geringe Sensitivität und Testgenauigkeit können aufgrund der fehlenden Daten und durch den Einfluss von Störfaktoren erklärt werden. Nichtsdestotrotz kann aufgrund der geringen Testperformance bei vorselektierten Hochrisikopatienten abschließend anhand der erhobenen Daten keine Empfehlung zur Nutzung des „Nephrocheck-Tests“ zur Vorhersage eines postoperativen ANV ausgesprochen werden. Vielmehr könnte die Messung als Risikomarker für einen möglicherweise auftretenden Nierenschaden dienen.

4.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Zu nennen sind willkürlich gewählte Cut-off-Werte des CCS und LS hinsichtlich der Einteilung in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe, beziehungsweise die Auswahl der Cut-off-Werte in Anlehnung an die Empfehlungen bisheriger Studien. Eine Empfehlung seitens der Originalstudie fehlt.

⁶ Maßnahmenbündel: Zusammenstellen von Versorgungsmaßnahmen die im Rahmen der Versorgung von Patienten mit derselben Erkrankung zusammen angewandt werden.

Nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die erwähnten Cut-off-Werte adäquat gewählt waren.

Störfaktoren, die die Entstehung eines akuten Nierenversagens postoperativ begünstigen, wurden nicht explizit eliminiert. Hierzu zählen insbesondere die Gabe von Diuretika, Volumengabe, Medikamentengabe, Kontrastmittelgabe und Transfusionen. Wichtig wäre die Erhebung des Volumenstatus jedes einzelnen Patienten, dies kann beispielsweise mittels echokardiographischer Überprüfung kontrolliert werden. Es ist möglich, dass die Entstehung eines postoperativen ANV hinsichtlich kardiochirurgischer Eingriffe überschätzt wird.

Schwierigkeiten in der frühen Detektion eines postoperativen ANV bestehen auch in der Unsicherheit, zu welchen exakten Zeitpunkten [TIMP-2]*[IGFBP7]-Messungen tatsächlich sinnvoll erscheinen. Limitierend in unserer Studie ist die Tatsache, dass ein präoperativ bestimmter Ausgangswert der Biomarker fehlt, anhand dessen eine postoperative Entwicklung gemessen werden kann. Zudem kann es von Vorteil sein, [TIMP-2]*[IGFBP7] an mehreren postoperativen Zeitpunkten zu bestimmen, um einen Verlauf zu kennzeichnen. In unserer Studie wurde [TIMP-2]*[IGFBP7] als Absolutwert zum Zeitpunkt vier Stunden postoperativ bestimmt. Wir entschieden uns für diesen Zeitpunkt, um den Vorteil einer frühzeitigen ANV Vorhersage durch den „Nephrocheck-Test“ zu testen. Daher handelten wir nach Herstellerangaben, welche durch Messung der [TIMP-2]*[IGFBP7]-Konzentration zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt ein ANV vorhersagen sollte.

Bezüglich der Datenerhebung, die im Rahmen der Anfertigung der vorliegenden Arbeit erfolgte, sind einige Punkte positiv hervorzuheben. Erwähnenswert ist die mit N = 613 Patienten große Stichprobe, an der die Datenerhebung durchgeführt wurde. Neben der großen Studienpopulation ist es von Vorteil, dass eine Verblindung des Personals bezüglich der Einteilung in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe stattgefunden hat. Die Zuordnung der eingeschlossenen Patienten in eine der jeweiligen Risikogruppen sowie die Ergebnisse der gemessenen Biomarker wurde den behandelnden Ärztinnen und Ärzten nicht rückgemeldet. Ferner positiv hervorzuheben ist die einheitliche Anwendung des KDIGO-Klassifikationssystems, welches exakt nach Vorgabe sowohl die Serum-Kreatininwerte als auch die Urinausscheidung berücksichtigte. Auch die Abnahme des „Nephrocheck-Wertes“ erfolgte streng vier Stunden postoperativ. Die Proben wurden direkt in das im Haus ansässige Zentrallabor gebracht, um einen Zeitverzug und die Gefahr einer fehlenden Kühlungsmöglichkeit zu minimieren.

Eine weitere nennenswerte Stärke unserer Studie ist das breite Risikoprofil unseres Patientenkollektivs. Durch die Aufnahme von Patienten mit präoperativ hohem Risikoprofil bezüglich Morbidität und Mortalität wird ein künstlich erschaffenes Studienkollektiv vermieden. Dies fördert ein hohes Maß an Transparenz und Realitätstreue, wodurch die Ergebnisse an Wert für den klinischen Alltag gewinnen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Vorhersage, die Früherkennung und die Therapie von ANV nach herzchirurgischen Eingriffen ist eine Herausforderung. Um Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV zu identifizieren, testeten wir prospektiv einen abgestuften Ansatz, indem präoperativ eine klinische Risikostratifizierung und postoperativ eine frühe Quantifizierung von Biomarkern im Urin für ANV kombiniert wurden.

Methoden: Alle Patienten, mit Ausnahme derjenigen unter chronischer Hämodialyse, die sich zwischen August 2015 und Juli 2016 einer geplanten Operation mit kardiopulmonalem Bypass unterzogen, wurden eingeschlossen. Zunächst wurden die Patienten präoperativ durch Berechnung des CCS und des LS stratifiziert. Bei Hochrisikopatienten (definiert als $LS > 25\%$ oder $CCS > 6$) wurde in einer zweiten Stufe die Urinkonzentration der Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] vier Stunden postoperativ bestimmt. Postoperatives ANV wurde bis zum 6. postoperativen Tag detektiert und anhand der KDIGO-Kriterien klassifiziert.

Ergebnisse: Postoperatives ANV trat bei 332 von 613 Patienten (54 %) auf. Bei Hochrisikopatienten trat ANV häufiger auf als bei Niedrigrisikopatienten (66 % vs. 49 %; $p = 0,001$). Die Krankenhausmortalität der Patienten mit ANV Stadium 2 (15 %) oder ANV Stadium 3 (49 %) war im Vergleich zu Patienten ohne ANV (1,8 %; $p = 0,001$) deutlich erhöht. Der LS war prädiktiv für alle Stadien von ANV (AUC 0,601; $p < 0,001$) mit einer geringen bis ausreichenden Genauigkeit, während CCS lediglich ein ANV im Stadium 2 oder 3 mit ausreichender Genauigkeit vorhersagen konnte (AUC 0,669; $p < 0,001$). Innerhalb der Gruppe der Hochrisikopatienten waren die Biomarker [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin innerhalb von 24 Stunden postoperativ signifikant prädiktiv für ANV in allen Stadien (AUC 0,63; $p = 0,017$). Für die Mehrheit der Patienten mit ANV (55 %), welches nach mehr als 24 Stunden nach der Operation auftrat, war [TIMP-2]*[IGFBP7] im Urin jedoch nicht signifikant prädiktiv.

Schlussfolgerung: Kardiochirurgisch assoziiertes ANV ist eine relevante und häufige Komplikation nach Herzoperationen. Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV können anhand klinischer Scores präoperativ identifiziert werden, jedoch mit geringer bis mittelmäßiger Genauigkeit. Aufgrund seiner schwachen Testleistung trägt die [TIMP-2]*[IGFBP7]-Quantifizierung im Urin vier Stunden postoperativ nicht zum prädiktiven Wert der klinischen Scores bei [64].

6. Summary

Background: Prediction, early diagnosis and therapy of CSA-AKI are challenging. We prospectively tested a staged approach to identify patients at high risk for CSA-AKI combining clinical risk stratification and early postoperative quantification of urinary biomarkers for AKI.

Methods: All patients, excluding those on chronic hemodialysis, undergoing scheduled surgery with cardiopulmonary bypass between August 2015 and July 2016 were included. First, patients were stratified by calculating the CCS and the LS preoperatively. In high-risk patients (defined as LS > 25 % or CCS > 6), urinary concentrations of biomarkers for AKI [TIMP-2]*[IGFBP7] were evaluated four hours postoperatively. CSA-AKI was observed until postoperative day 6 and classified using the KDIGO criteria.

Results: AKI occurred in 332 of 613 patients (54 %). In high-risk patients, AKI occurred more frequently than in low-risk patients (66 vs. 49 %; p = 0,001). In-hospital mortality after AKI stage 2 (15 %) or AKI stage 3 (49 %) compared with patients without AKI (1,8 %; p = 0,001) was increased. LS was predictive for all stages of AKI (AUC 0,601; p < 0,001) with a poor or fair accuracy, while CCS was only predictive for stage 2 or 3 AKI (AUC 0,669; p < 0,001) with fair accuracy. In high-risk patients, urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] was significantly predictive for all-stage AKI within 24 hours postoperatively (AUC 0,63; p = 0,017). However, for the majority of AKI (55 %), which occurred beyond 24 hours postoperatively, urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] was not significantly predictive. Sensitivity for all-stage AKI within 24 hours was 0,38 and specificity was 0,81 using a cutoff value of 0,3.

Conclusion: CSA-AKI is a relevant and frequent complication after cardiac surgery. Patients at high risk for CSA-AKI can be identified using clinical prediction scores, however, with only poor to fair accuracy. Due to its weak test performance, urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] quantification four hours postoperatively does not add to the predictive value of clinical scores [64].

7. Literaturverzeichnis

- [1] W. Reents *u. a.*, „Acute Kidney Injury After On-Pump or Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients“, *Ann. Thorac. Surg.*, Bd. 98, Nr. 1, S. 9–15, Juli 2014, doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.088.
- [2] M.-G. Lagny *u. a.*, „Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification“, *BMC Nephrol.*, Bd. 16, Nr. 1, Dez. 2015, doi: 10.1186/s12882-015-0066-9.
- [3] J. Hu, R. Chen, S. Liu, X. Yu, J. Zou, und X. Ding, „Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis“, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, Bd. 30, Nr. 1, S. 82–89, Jan. 2016, doi: 10.1053/j.jvca.2015.06.017.
- [4] G. Herold, *Innere Medizin*. Eigenverlag, 2015.
- [5] D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, und J. Loscalzo, *Harrisons Innere Medizin*, 19. Auflage., Bd. 1–3, 3 Bde. Thieme, 2016.
- [6] P. K. Moore, R. K. Hsu, und K. D. Liu, „Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018“, *Am. J. Kidney Dis.*, Bd. 72, Nr. 1, S. 136–148, Juli 2018, doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021.
- [7] W. Gerock, C. Huber, T. Meinertz, und H. Zeidler, *Die Innere Medizin*, 11. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2007.
- [8] L. A. Stevens, J. Coresh, T. Greene, und A. S. Levey, „Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 354, Nr. 23, S. 2473–2483, Juni 2006, doi: 10.1056/NEJMra054415.
- [9] Kuhlmann, *Nephrologie*, Bd. 5. Auflage. Thieme, 2008.
- [10] G. L. Myers, „Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program“, *Clin. Chem.*, Bd. 52, Nr. 1, S. 5–18, Jan. 2006, doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144.
- [11] K. Pilarczyk, G. Marggraf, H. Jakob, und S. Herget-Rosenthal, „Akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen“, *Z. Für Herz-Thorax-Gefäßchirurgie*, Bd. 26, Nr. 3, S. 173–180, Juni 2012, doi: 10.1007/s00398-012-0927-5.
- [12] A. S. Levey *u. a.*, „A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate“,

Ann. Intern. Med., Bd. 150, Nr. 9, S. 604–612, Mai 2009.

- [13] A. S. Levey, „A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 130, Nr. 6, S. 461, März 1999, doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
- [14] R. Bellomo, J. A. Kellum, und C. Ronco, „Defining acute renal failure: physiological principles“, *Intensive Care Med.*, Bd. 30, Nr. 1, S. 33–37, Jan. 2004, doi: 10.1007/s00134-003-2078-3.
- [15] A. Khwaja, „KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury“, *Nephron Clin. Pract.*, Bd. 120, Nr. 4, S. 179–184, 2012, doi: 10.1159/000339789.
- [16] R. L. Mehta *u. a.*, „Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury“, *Crit. Care*, Bd. 11, S. R31, März 2007, doi: 10.1186/cc5713.
- [17] „Summary of Recommendation Statements“, *Kidney Int. Suppl.*, Bd. 2, Nr. 1, S. 8–12, März 2012, doi: 10.1038/kisup.2012.7.
- [18] R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum, R. L. Mehta, und P. Palevsky, „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“, *Crit. Care*, Bd. 8, S. R204, Mai 2004, doi: 10.1186/cc2872.
- [19] A. Bienholz und A. Kribben, „KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung“, *Nephrol.*, Bd. 8, Nr. 3, S. 247–251, Mai 2013, doi: 10.1007/s11560-013-0752-1.
- [20] A. J. Bastin, M. Ostermann, A. J. Slack, G.-P. Diller, S. J. Finney, und T. W. Evans, „Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications“, *J. Crit. Care*, Bd. 28, Nr. 4, S. 389–396, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.jcrc.2012.12.008.
- [21] E. A. Hoste *u. a.*, „RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis“, *Crit. Care*, Bd. 10, Nr. 3, S. R73, 2006, doi: 10.1186/cc4915.
- [22] Z. Ricci, D. Cruz, und C. Ronco, „The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review“, *Kidney Int.*, Bd. 73, Nr. 5, S. 538–546,

- März 2008, doi: 10.1038/sj.ki.5002743.
- [23] D. N. Cruz *u. a.*, „North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the Problem with the RIFLE Criteria“, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 2, Nr. 3, S. 418–425, Mai 2007, doi: 10.2215/CJN.03361006.
- [24] M. C. Sampaio *u. a.*, „Comparison of Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery“, *Arq. Bras. Cardiol.*, Bd. 101, Nr. 1, S. 18–25, Juli 2013, doi: 10.5935/abc.20130115.
- [25] M. Joannidis *u. a.*, „Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database“, *Intensive Care Med.*, Bd. 35, Nr. 10, S. 1692–1702, Okt. 2009, doi: 10.1007/s00134-009-1530-4.
- [26] K. Birnie *u. a.*, „Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery“, *Crit. Care*, Bd. 18, Nr. 6, Dez. 2014, doi: 10.1186/s13054-014-0606-x.
- [27] M. Sarkar und V. Prabhu, „Basics of cardiopulmonary bypass“, *Indian J. Anaesth.*, Bd. 61, Nr. 9, S. 760–767, Sep. 2017, doi: 10.4103/ija.IJA_379_17.
- [28] Prof. Dr. med. R. Larsen, *Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- [29] R. Larsen, *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009.
- [30] M. H. Rosner und M. D. Okusa, „Acute kidney injury associated with cardiac surgery“, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, Bd. 1, Nr. 1, S. 19–32, Jan. 2006, doi: 10.2215/CJN.00240605.
- [31] J. B. O’Neal, A. D. Shaw, und F. T. Billings, „Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions“, *Crit. Care*, Bd. 20, Nr. 1, Dez. 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1352-z.
- [32] T. C. von Groote *u. a.*, „The AKI care bundle: all bundle components are created equal—are they?“, *Intensive Care Med.*, Bd. 48, Nr. 2, S. 242–245, Feb. 2022, doi: 10.1007/s00134-021-06601-0.
- [33] W. R. Zhang *u. a.*, „Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 26, Nr. 12, S. 3123–3132, Jan. 2015, doi: 10.1681/ASN.2014080764.
- [34] A. Parolari *u. a.*, „Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: oxygen delivery and hemodynamics“, *Ann. Thorac. Surg.*, Bd. 67, Nr. 5, S. 1320–1327,

Mai 1999.

- [35] J. Urzua *u. a.*, „Renal function and cardiopulmonary bypass: Effect of perfusion pressure“, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, Bd. 6, Nr. 3, S. 299–303, Juni 1992, doi: 10.1016/1053-0770(92)90144-V.
- [36] S.-E. Ricksten, G. Bragadottir, und B. Redfors, „Renal oxygenation in clinical acute kidney injury“, *Crit. Care*, Bd. 17, Nr. 2, S. 221, 2013, doi: 10.1186/cc12530.
- [37] B. Redfors, G. Bragadottir, J. Sellgren, K. Swärd, und S.-E. Ricksten, „Acute renal failure is NOT an “acute renal success”—a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidney injury:“, *Crit. Care Med.*, Bd. 38, Nr. 8, S. 1695–1701, Aug. 2010, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e61911.
- [38] M. Swaminathan, B. G. Phillips-Bute, P. J. Conlon, P. K. Smith, M. F. Newman, und M. Stafford-Smith, „The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery“, *Ann. Thorac. Surg.*, Bd. 76, Nr. 3, S. 784–791, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0003-4975(03)00558-7.
- [39] W. C. Fang *u. a.*, „Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery“, *Circulation*, Bd. 96, Nr. 9 Suppl, S. II-194–199, Nov. 1997.
- [40] M. Ranucci *u. a.*, „Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique“, *Perfusion*, Bd. 9, Nr. 5, S. 319–326, 1994, doi: 10.1177/026765919400900503.
- [41] L. Vercaemst, „Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm“, *J. Extra. Corpor. Technol.*, Bd. 40, Nr. 4, S. 257–267, Dez. 2008.
- [42] F. T. Billings, S. K. Ball, L. J. Roberts, und M. Pretorius, „Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response“, *Free Radic. Biol. Med.*, Bd. 50, Nr. 11, S. 1480–1487, Juni 2011, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.011.
- [43] C. V. Thakar, „A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 16, Nr. 1, S. 162–168, Dez. 2004, doi: 10.1681/ASN.2004040331.
- [44] K. Kashani *u. a.*, „Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury“, *Crit. Care*, Bd. 17, Nr. 1, S. R25, 2013, doi:

10.1186/cc12503.

- [45] A. Lassnigg *u. a.*, „Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 15, Nr. 6, S. 1597–1605, Jan. 2004, doi: 10.1097/01.ASN.0000130340.93930.DD.
- [46] C. E. Hobson *u. a.*, „Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery“, *Circulation*, Bd. 119, Nr. 18, S. 2444–2453, Mai 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011.
- [47] G. M. Chertow, E. M. Levy, K. E. Hammermeister, F. Grover, und J. Daley, „Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery 11Access the “Journal Club” discussion of this paper at <http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/22>The VA Continuous Improvement in Cardiac Surgery Program was initially supported by the Health Services Research and Development Service, Veterans Health Administration, and funded through VA Patient Care Services.“, *Am. J. Med.*, Bd. 104, Nr. 4, S. 343–348, Apr. 1998, doi: 10.1016/S0002-9343(98)00058-8.
- [48] „ResearchGate Link“. Zugegriffen: 9. Juli 2018. [Online]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/8162965_A_clinical_score_to_predict_acute_renal_failure_after_cardiac_surgery
- [49] A. Zarbock *u. a.*, „Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial“, *JAMA*, Bd. 313, Nr. 21, S. 2133, Juni 2015, doi: 10.1001/jama.2015.4189.
- [50] „Nephrocheck“. www.nephrocheck.com
- [51] „Euroscore II“. <http://www.euroscore.org/calc.html>
- [52] „Cockcroft D, W, Gault M, H, Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41“. Cockcroft D, W, Gault M, H, Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
- [53] K. Pilarczyk *u. a.*, „Urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery“, *Ann. Intensive Care*, Bd. 5, Dez. 2015, doi: 10.1186/s13613-015-0076-6.
- [54] G. Zanardo *u. a.*, „Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors“, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, Bd. 107, Nr. 6, S. 1489–1495, Juni 1994.

- [55] C. M. Mangano, „Renal Dysfunction after Myocardial Revascularization: Risk Factors, Adverse Outcomes, and Hospital Resource Utilization“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 128, Nr. 3, S. 194, Feb. 1998, doi: 10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00005.
- [56] L. Petäjä u. a., „Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery by Complete KDIGO Criteria Predicts Increased Mortality“, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, Bd. 31, Nr. 3, S. 827–836, Juni 2017, doi: 10.1053/j.jvca.2016.08.026.
- [57] M. Metra, G. Cotter, M. Gheorghiane, L. Dei Cas, und A. A. Voors, „The role of the kidney in heart failure“, *Eur. Heart J.*, Bd. 33, Nr. 17, S. 2135–2142, Sep. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs205.
- [58] M. Meersch u. a., „Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery“, *PLoS ONE*, Bd. 9, Nr. 3, März 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0093460.
- [59] J. Crosina u. a., „Improving the Prediction of Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury“, *Kidney Int. Rep.*, Bd. 2, Nr. 2, S. 172–179, März 2017, doi: 10.1016/j.ekir.2016.10.003.
- [60] H. D. Kiers u. a., „Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, Bd. 28, Nr. 2, S. 345–351, Feb. 2013, doi: 10.1093/ndt/gfs518.
- [61] J. A. Kellum und L. S. Chawla, „Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides“, *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, Bd. 31, Nr. 1, S. 16–22, Jan. 2016, doi: 10.1093/ndt/gfv130.
- [62] M. Oezkur u. a., „TIMP-2*IGFBP7 (Nephrocheck®) Measurements at Intensive Care Unit Admission After Cardiac Surgery are Predictive for Acute Kidney Injury Within 48 Hours“, *Kidney Blood Press. Res.*, Bd. 42, Nr. 3, S. 456–467, Juli 2017, doi: 10.1159/000479298.
- [63] A. J. Wetz u. a., „Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery?“, *Crit. Care*, Bd. 19, Nr. 1, S. 3, 2015, doi: 10.1186/s13054-014-0717-4.
- [64] P. Grieshaber u. a., „Predicting Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury Using a Combination of Clinical Risk Scores and Urinary Biomarkers“, *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, Feb. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1678565.

8. Anhang

Publikationen und Kongressbeiträge

Grieshaber P, Möller S, Arneth B, Roth P, Niemann B, Renz H, Böning A (2019)

Predicting Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury Using a Combination of Clinical Risk Scores and Urinary Biomarkers.

Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Feb 11. doi: 10.1055/s-0039-1678565

Poster auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 19. - 22.04.2017
in Mannheim

Can cardiac surgery-associated acute kidney injury be predicted more precisely by combining preoperative risk scores and early postoperative quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 excretion?

Danksagung

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für die Hilfe, das Verständnis und die Hartnäckigkeit bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ich danke meinem Mann für seinen Beistand bei der Durchführung und insbesondere Datenauswertung dieser Arbeit und seine Geduld und Hilfe bei der kritischen Überprüfung des Geschriebenen. Vielen Dank an Hannah Clausing, die zur Korrektur dieser Arbeit besonders beigetragen hat.

Insbesondere gilt mein Dank meinem Betreuer Priv. Doz. Dr. med. Philippe Grieshaber für seine Geduld und seine bedingungslose Hilfe und Verbesserung dieser Arbeit. Besonders erwähnenswert ist mein Doktorvater Prof. Dr. med. A. Böning, der die Bedingungen zur Durchführung dieser Arbeit geschaffen hat und mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte. Vielen Dank.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum: _____ Unterschrift: _____