

**HEIKE BAUMGARTEN**

---

Neutrophil Gelatinase-assoziiertes Lipocalin zur  
frühen Detektion des akuten Nierenversagens  
nach kardiochirurgischer Operation

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



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Neutrophil Gelatinase-assoziiertes Lipocalin zur frühen  
Detektion des akuten Nierenversagens nach  
kardiochirurgischer Operation**

**INAUGURALDISSERTATION**

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

vorgelegt von

**Heike Baumgarten**

aus Siegen

Gießen 2017

Aus der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Abteilung Kardiologie

Direktor Prof. Dr. Christian W. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Nef

Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Sander

Tag der Disputation: 7. Februar 2018

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

*It always seems impossible until it's done.*

-Nelson Mandela-

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Anatomie und Physiologie der Niere.....	2
1.2 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens .....	3
1.2.1 Das prärenale Nierenversagen .....	3
1.2.2 Das intrarenale Nierenversagen.....	4
1.2.3 Das postrenale Nierenversagen .....	5
1.3 Besonderheit des kardiochirurgisch-assoziierten Nierenversagens .....	6
1.3.1 Endogene und Exogene Toxine .....	8
1.3.2 Metabolische Faktoren.....	9
1.3.3 Ischämie, Reperfusion und oxidativer Stress .....	9
1.3.4 Neurohumorale Aktivierung.....	11
1.3.5 Inflammation .....	11
1.4 Risikofaktoren für das kardiochirurgisch-assoziierte akute Nierenversagen.....	13
1.5 Diagnostik des akuten Nierenversagens .....	14
1.5.1 Die Definition des akuten Nierenversagens .....	14
1.5.1.1 Die RIFLE-Klassifikation.....	15
1.5.1.2 Die Acute Kidney Injured Network (AKIN)-Klassifikation .....	16
1.5.1.3 Die KDIGO-Klassifikation.....	16
1.6 Konventionelle Biomarker zur Diagnostik des akuten Nierenversagens .....	17
1.6.1 Serum-Kreatinin und eGFR.....	17
1.6.2 Harnstoff.....	18
1.7 Neue Biomarker zur Diagnostik des akuten Nierenversagens .....	19
1.7.1 Neutrophil Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL).....	20
1.7.2 Cystatin C.....	21
1.7.3 Weitere Biomarker .....	22
1.8 Die Therapie des akuten Nierenversagens.....	23
<b>2. Ziele der Studie</b> .....	25

<b>3. Patienten und Methodik</b> .....	26
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
3.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf .....	26
3.2.1 Präoperative Datenerfassung.....	26
3.2.2 Prozedurale Datenerfassung .....	26
3.2.3 Postoperative Datenerfassung .....	27
3.2.4 Verlaufsbeobachtung .....	27
3.3 Labormessungen .....	28
3.3.1 Bestimmung von NGAL und Cystatin C .....	28
3.3.2 Urinausscheidung und Liegedauer auf der Intensivstation.....	29
3.4 Datenschutz.....	29
3.5 Statistische Analyse .....	30
<b>4. Ergebnisse</b> .....	31
4.1 Patienten mit und ohne CSA-AKI.....	31
4.1.1 Baseline und prozedurale Charakteristika .....	31
4.1.2 Labormessungen der Gesamtkohorte.....	32
4.1.2.1 Kreatinin und Harnstoff.....	32
4.1.2.2 Urin-NGAL.....	32
4.1.2.3 Cystatin C.....	32
4.2 Patienten mit CSA-AKI .....	34
4.2.1 Baseline und prozedurale Charakteristika .....	34
4.2.2 Labormessungen .....	35
4.2.2.1 Kreatinin und Harnstoff.....	35
4.2.2.2 NGAL.....	37
4.2.2.3 Cystatin C.....	39
4.2.2.4 Diuresemenge und Liegedauer auf der Intensivstation .....	41
4.3 Ergebnisse der Nachbeobachtung.....	43
<b>5. Diskussion</b> .....	44

5.1 Akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen .....	44
5.2 Diagnose des CSA-AKI mit konventionellen Biomarkern .....	47
5.3. Diagnostik des ANV mit NGAL .....	49
5.4 Diagnose des ANV mit Cystatin C .....	52
5.5 Diuresemenge und Liegedauer Intensivstation .....	53
5.6 Langzeitmortalität bei Auftreten eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen .....	55
5.7 Limitationen .....	57
<b>6. Schlussfolgerung .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>8. Summary .....</b>	<b>61</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>11. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>12. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>13. Erklärung zur Dissertation .....</b>	<b>73</b>
<b>14. Danksagung .....</b>	<b>74</b>

## 1. Einleitung

In Deutschland unterziehen sich jährlich ca. 65.000 Patienten einer kardiochirurgischen Operation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM)<sup>1</sup>. Die demographische Entwicklung führt zu einem kontinuierlichen Anstieg des Lebensalters mit daraus resultierender Multimorbidität der Patienten<sup>2-4</sup>. Somit nimmt die Anzahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Indikation zur aorto-koronarer Bypass-Operation und/oder Herzklappenoperation zu.

Die Verschlechterung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen (ANV) ist mit einer Inzidenz von bis zu 48% eine häufige Komplikation nach kardiochirurgischer Operation<sup>5-7</sup>. Die daraus resultierende erhöhte Verlaufsmortalität ist auch nach Erholung der Nierenfunktion über Jahrzehnte nachweisbar<sup>5</sup>.

Die diagnostische Herausforderung des ANV besteht darin, dass es primär asymptomatisch ist. Aus diesem Grund basiert die Diagnose neben der Mengemessung der Urinausscheidung auf Biomarkern. Jedoch weisen die bisher verwendeten Biomarker Kreatinin und Harnstoff eine mangelnde Sensitivität und Spezifität in den ersten Stunden nach der Operation auf<sup>8</sup>. Aus diesem Grund ist die Evaluierung neuer Biomarker zur früheren Detektion des ANV von großem klinischem Interesse.

Neutrophil Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL), ausgeschüttet von distalen Tubuluszellen und sezerniert mit dem Urin, ist ein Biomarker zur frühen Detektion des ANV<sup>9</sup>. Allerdings sind existierende Daten uneinheitlich und mit variierenden Prädiktionen für das kardiochirurgisch-assoziierte Nierenversagen<sup>9-11</sup>.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Messung und Evaluation der diagnostischen Wertigkeit der NGAL- und Cystatin C-Konzentrationen nach kardiochirurgischer Operation zur Diagnose des ANV innerhalb von 4 Tagen sowie eine daraus resultierende Verwendung für die Prädiktion der Verlaufsmortalität während einer Nachbeobachtung von 9 Monaten.

### 1.1 Anatomie und Physiologie der Niere

Die Niere liegt als paariges Organ im Retroperitoneum und ist jeweils über die rechte und linke A. renalis mit dem arteriellen Gefäßsystem verbunden. Innerhalb von ca. 3 Stunden wird das gesamte Extrazellulärvolumen in den Nieren filtriert und der entstehende Primärharn im weiteren Verlauf konzentriert. Die Ureteren führen den filtrierten und konzentrierten Harn in die Blase ab<sup>12-14</sup>.

Makroskopisch gliedert sich die Niere in Kortikalis und Medulla. Der überwiegende Anteil, ca. 90%, des renalen Blutflusses kommen der Rinde zu. In dieser finden sich ungefähr 80 % der Glomeruli, die restlichen 20% liegen juxtamedullär. Glomeruli sind Bestandteil eines Nephrons, welches als funktionelle Einheit für die Filtration, Konzentration und Sekretion des Harns verantwortlich ist. In den Glomeruli wird der Primärharn gefiltert. Hiernach erfolgt die Ableitung in den proximalen Tubulus, wo die Rückresorption von wichtigen Elektrolyten stattfindet. Vom proximalen Tubulus fließt der Harn zur weiteren Konzentrierung in die Henle'sche Schleife. Im distalen Tubulus erfolgt dann die weitere Konzentration unter hormonellem Einfluss von Anti-Diuretischem-hormon (ADH) und Aldosteron.

Die renalen Aufgaben gliedern sich in mehrere Bereiche. Zum einen ist die Exkretion von toxischen Substanzen wie Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin und Fremdstoffen von zentraler Bedeutung. Zum anderen ist die Regulation des Wasser-, Elektrolyt-, Mineral- und Säure-Basen-Haushaltes die Hauptaufgabe der Niere. Außerdem nimmt die Niere Anteil an der Blutdruckregulation. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist eine zentrale Komponente zur Beurteilung der Nierenfunktion. Diese ist jedoch direkt schlecht messbar, da sie die Menge des gefilterten Primärharns von den Glomeruli beider Nieren in einer definierten Zeiteinheit angibt. Aus diesem Grund wird zur Beurteilung das Serum-Kreatinin hinzugezogen. Kreatinin kommt im Blutserum vor und entspricht einer Substanz, welche frei filtriert, nicht rückresorbiert, nicht sezerniert und weder im Tubuluslumen gebildet noch abgebaut werden kann. Kreatinin gelangt nur durch Filtration in das Tubuluslumen und wird mit dem Urin ausgeschieden. Kommt es zu einer Abnahme der GFR, steigt die Kreatininkonzentration im Serum und verhält sich somit antiproportional zur GFR.<sup>12,13</sup>

## 1.2 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens

Die Gefahr des ANV ist hauptsächlich durch mangelnde Regulierung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes begründet. In den ersten 1-3 Tagen des ANV kommt es zu Oligurie (weniger als 500 ml Urin/Tag) bis Anurie. In der oligurischen Phase sind Hyperhydratation, je nach zugeführter Flüssigkeitsmenge, und Hyperkaliämie lebensbedrohlich. An diese Phase schließt sich bei Erholung der Nierenfunktion und konsekutiver Zunahme der GFR ein polyurisches Intervall an. Hierbei ist die Rückresorption von Elektrolyten weiterhin gestört. In der polyurischen Phase können Wasser, Natrium, Bikarbonat und Kalium vermehrt ausgeschieden werden, was wiederum das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht.<sup>15</sup>

Das akute Nierenversagen (ANV) wird anhand der Ätiologie in prä-, intra- und postrenal unterschieden.

### 1.2.1 Das prärenale Nierenversagen

Beim prärenalen Nierenversagen ist die Funktionsstörung durch eine verschlechterte Durchblutung einer primär intakten Niere bedingt. Die glomerulären und renal tubulären Strukturen sind zunächst noch intakt. Das prärenale ANV ist mit ca. 60 % die häufigste Form und in der Regel reversibel. Bei länger bestehender Minderperfusion der Niere folgt auf das akute prärenale Nierenversagen das ischämische Nierenversagen. Das ischämische Nierenversagen kommt aufgrund eines Sauerstoff- und Substratmangels zustande und führt zu einer Schädigung der Tubuluszelle mit nachfolgender Abnahme der Resorptions- und Sekretionsfähigkeit. Durch die Störung der Homöostase kommt es zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Hierbei entsteht ein circulus vitiosus durch die Vasokonstriktion, insbesondere der Vasa afferentia. Die häufigsten Ursachen für das prärenale ANV sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Prärenales Nierenversagen	
Volumendepletion	z.B. Blutung, Flüssigkeitsverluste
Systemische Vasodilatation	z.B. Sepsis, Anaphylaxie, Leberversagen, Intoxikation
Vermindertes Herzzeitvolumen	z.B. Linksherzsinsuffizienz, Pulmonale Hypertonie, Lungenembolie, Mechanische Beatmung
Renale Vasokonstriktion	z.B. Sepsis, Lebererkrankung, Hyperkalziämie, Noradrenalin
Pharmakologische Beeinflussung der renalen Autoregulation	z.B. ACE- Hemmer, NSAR

*Tabelle 1 Ursachen des prärenalen Nierenversagens*

### 1.2.2 Das intrarenale Nierenversagen

Das intrarenale, renale oder intrinsische Nierenversagen ist begründet durch eine strukturelle Schädigung von Glomeruli und/oder Tubuluszellen. Diese kann bedingt sein durch entzündliche Erkrankungen, z.B. interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis, Vaskulitiden, toxische Schädigungen durch Medikamente oder durch tubuläre Verstopfung, z.B. Leichtketten bei Plasmozytom, Urate bei Hyperurikämie. Zusätzliche Mechanismen, die ein ANV fördern, sind eine Verlegung der glomerulären Filter durch Fibrin und Erythrozytenaggregate, eine Verlegung der Tubuluslumina durch Zellabschilferungen oder Schwellung der Tubuluszellen sowie eine intravasale Stase durch Thrombose. Die häufigsten Ursachen für das intrarenale ANV sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Intrarenales Nierenversagen		
Tubuluszellschädigung	Ischämie	
akute Tubulusnekrose (ATN)	Medikamente/ Toxine	z.B. Antibiotika, Zytostatika, Kontrastmittel
	endogene Toxine	z.B. Myoglobin, Hämoglobin, Bence-Jones- Protein, Harnsäure
Akute tubulointerstitielle Erkrankungen	allergische interstitielle Nephritis	
	infektiöse Nephritis	
	akute zelluläre Transplantatabstoßung	
Glomeruläre Erkrankungen	akute Glomerulonephritis	
Veränderungen der kleinen Nierengefäße	Vaskulitis	
	Transplantatabstoßung	
	maligne Hypertonie	Prä-/Eklampsie
	Sklerodermie	
	Koagulopathien	z.B. hämolytisch-urämisches Syndrom, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom, Hyperviskositätssyndrom
Erkrankungen der großen Nierengefäße	Nierenarterien	Thrombembolien, Stenosen, Vaskulitiden
	Nierenvene	Thrombosen

Tabelle 2 Ursachen des renalen Nierenversagens

### **1.2.3 Das postrenale Nierenversagen**

Die seltenste Form ist das postrenale Nierenversagen. Hierbei führt eine Abflussbehinderung des Urins zu einer Stase und damit zu einem ANV. Diese Abflussbehinderung kann auf verschiedenen Ebenen, vom Ureter, über das Ostium urethrae internum, bis hin zur Urethra, zu finden sein. So sind auch die auslösenden Ursachen, wie Blasentumore, Blutgerinnsel, Prostatahypertrophie bis hin zur traumatischen Harnröhrenverlegung sehr vielfältig<sup>13</sup>.

### 1.3 Besonderheit des kardiochirurgisch-assoziierten Nierenversagens

Die Pathogenese des kardiochirurgisch- assoziierten Nierenversagens (CSA-AKI) ist vielschichtig und sehr komplex. Als relevante Faktoren werden gesehen:

- Endogene und exogene Toxine
- Metabolische Faktoren
- Ischämie und Reperfusion, oxidativer Stress
- Neurohumorale Aktivierung
- Inflammation

Diese Faktoren können sowohl prä-, intra- und postrenal wirken. Zu vermuten ist, dass nicht nur einer, sondern mehrere dieser Faktoren Einfluss auf das Entstehen eines Nierenversagens haben. Aufgrund mangelnder experimenteller Studien ist jedoch die individuelle Relevanz nicht geklärt.

Die vorgeschädigte Niere bei vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz ist deutlich vulnerabler für die Entwicklung eines CSA-AKI als eine gesunde Niere. Hierbei gilt es präoperativ eine Risikoabschätzung durchzuführen. Diese sollte nicht nur durch die alleinige Bestimmung des Serum-Kreatinin erfolgen, da ein normales Serum-Kreatinin eine relevante Nierenfunktionseinschränkung nicht ausschließt. Aus diesem Grund sollte die Risikoabschätzung durch die Bestimmung der GFR erfolgen<sup>16,17</sup>.

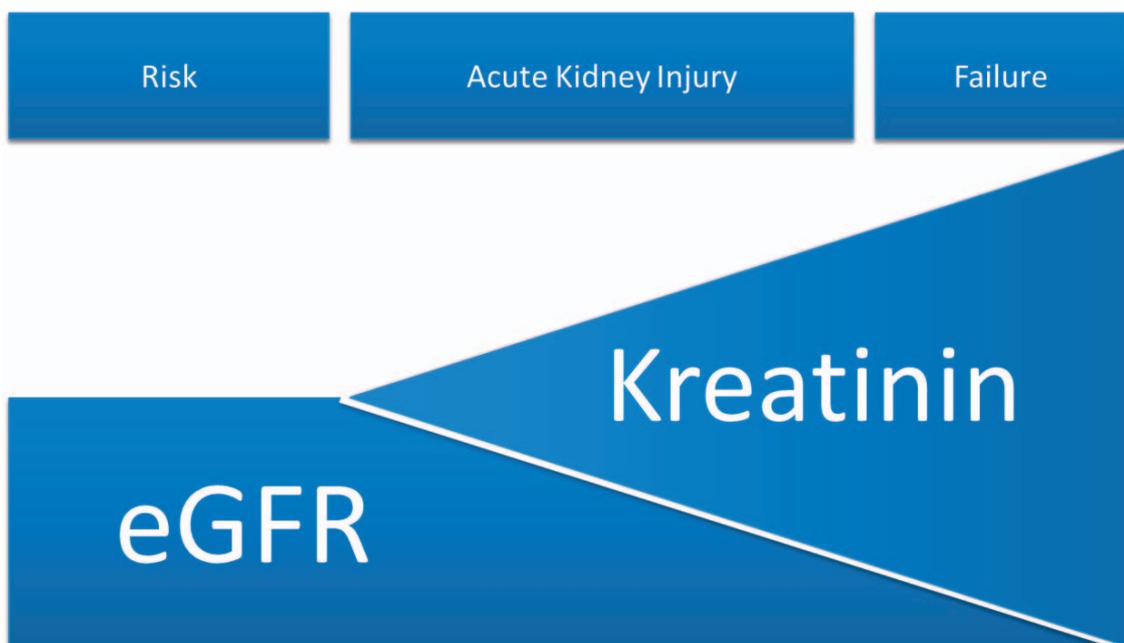


Abb. 1 Veränderung von eGFR und Kreatinin mit Zunahme der Nierenschädigung

Die Bestimmung der GFR erfolgt einerseits nach der allgemeinen Clearance-Formel ( $C = U \times V / P$ ), wobei U der Urinkonzentration des Kreatinin, V das Volumen eines Sammelurin und P dem Serum-Kreatinin entspricht. Zum anderen kann sie näherungsweise anhand der Formel nach Cockcroft und Gault ermittelt werden. Hierbei fließen in die Abschätzung der GFR das Alter, das Geschlecht und der Wert des Serum-Kreatinins mit ein<sup>18</sup>. Eine dritte Formel zur Abschätzung der GFR ist die Modification of Diet in Renal Disease-Formel (MDRD). Sie hat eine Studie zur Grundlage, die bei mehr als 1600 Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion die Auswirkung einer proteinarmen Diät untersuchte. In die MDRD-Formel gehen Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Serum-Kreatinin mit ein. Sie benötigt kein Gewicht, da sie auf eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> angewendet wird<sup>19</sup>.

Durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) kommt es zu Blutkontakt mit den eingesetzten Fremdoberflächen wie Kanülen und Oxygenator. Daraus resultiert eine Aktivierung proinflammatorischer Zytokine, wie z.B Interleukine und TNF- $\alpha$  mit sich ausbildender, systemischer Entzündungsreaktion. Diese Entzündungsreaktion führt zu einer erhöhten Endothelpermeabilität mit konsekutivem, generalisiertem Kapillarleck.

Ein prolongierter kardiopulmonaler Bypass mit verlängerter Verwendungsdauer der HLM kann jedoch insbesondere beim älteren Patienten mit erniedrigtem Herzminutenvolumen zu einer Persistenz der proinflammatorischen Wirkung und damit verbundenen postoperativen Organkomplikationen, wie das ANV, führen<sup>20-22</sup>.

Außerdem begünstigt die mechanische Schädigung von Erythrozyten, der Verlust des pulsatilen Blutflusses, die Komplement- und Gerinnungsaktivierung sowie die Entstehung von Mikroembolien die Entstehung des CSA-AKI. Dem postoperativen Monitoring kommt bei kardiochirurgischen Patienten eine besondere Bedeutung zu. Das umsichtige Flüssigkeitsmanagement mit Aufrechterhaltung der Nierenfunktion unter Optimierung der Hämodynamik sind in der postoperativen Phase eine der wichtigsten Elemente, um ein CSA-AKI zu erkennen und rechtzeitig zu behandeln<sup>23</sup>.

### 1.3.1 Endogene und Exogene Toxine

Die Hämolyse bei kardiochirurgischen Eingriffen mit konsekutiver Hämoglobinurie wird zum einen von der Dauer der HLM beeinflusst zum anderen sorgen aggressives Absaugen von Blut aus dem Operationssitus unter Luftkontakt und eine Perfusion mit hohem Kanüledruck für eine vermehrte Hämolyse<sup>23</sup>. Hämoglobin und Myoglobin werden zu den endogenen, nephrotoxischen Faktoren gezählt. Die toxische Auswirkung dieser Proteine wird über die eigene Häm-Gruppe vermittelt. In einer experimentell induzierten Rhabdomyolyse kommt es beispielsweise sowohl zu einer renalen Vasokonstriktion, welche durch Endothelin vermittelt und durch Inhibition von vasodilatierendem Stickoxids verstärkt wird. Diese renale Vasokonstriktion führt zu einer Ischämie. Zusätzlich kommt es durch freies Hämoglobin und Myoglobin, welches sich tubulär anreichert, zu einer vermehrten Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die wiederum renale Zytokine wie z.B. Interleukin-2, Interleukin-18 und Interferone aktivieren und die renalen Zellen direkt schädigen können<sup>24</sup>. Durch eine Alkalisierung des Harns mit Bikarbonat konnte unter der Annahme, dass ein niedriger Urin-pH zu einer Abmilderung des Toxizität von Myoglobin und Hämoglobin führt, eine deutliche Abnahme der Inzidenz von CSA-AKI beobachtet werden<sup>25</sup>.

Exogene Toxine, die zur Induktion einer Nierenschädigung führen können, sind in erster Linie NSAR, Antibiotika mit nephrotoxischem Potential und jodhaltiges Kontrastmittel<sup>26</sup>. Insbesondere im Hinblick auf die präoperative Diagnostik ist Röntgenkontrastmittel in diesem Kontext ein bedeutsamer Faktor. So ist eine signifikante Zunahme der Nierenfunktionsstörung zu beobachten, wenn am Operationstag Kontrastmittel verabreicht wurde<sup>27</sup>. Pathophysiologisch verringert sich der renale Blutfluss durch Kontrastmittelgabe und führt besonders im Bereich der juxtamedullären Nephrone zu einer Ischämie<sup>28,29</sup>. Hierbei waren sowohl die Menge, als auch die Dauer der Verabreichung von Bedeutung<sup>27</sup>.

### 1.3.2 Metabolische Faktoren

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten, die sich einer kardio-chirurgischen Operation unterziehen müssen. Diese Erkrankung ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein CSA-AKI, auch wenn sich die präoperative Kreatinin-Clearance im Normbereich befindet<sup>30,31</sup>. Unklar ist hier jedoch, inwiefern subklinische Veränderungen der Nierenstruktur, wie Störungen der glomerulären Membran oder Tubulusschäden ohne Abnahme der Filtrationsleistung von Bedeutung sind<sup>30</sup>. Hierbei ist nicht nur der präoperative, sondern auch der perioperative Blutzuckerspiegel von Bedeutung. Perioperative Hyperglykämien gehen mit einer erhöhten Rate von Nierenfunktionsstörungen einher und zwar nicht nur bei Patienten mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus, sondern auch bei Nichtdiabetikern<sup>32-34</sup>. Unklar ist hier, ob eine Hyperglykämie eine direkte Relevanz für die Pathophysiologie eines CSA-AKI hat oder ob sie lediglich ein Hinweis für einen anderen Mechanismus ist, der zu einem CSA-AKI führt. Gesichert gilt jedoch, dass eine akute Hyperglykämie proinflammatorische Effekte vermittelt<sup>32,35</sup>.

### 1.3.3 Ischämie, Reperfusion und oxidativer Stress

Die pathophysiologischen Mechanismen, die einer Nierenschädigung durch Ischämie und/oder Reperfusion zugrunde liegen, werden bei herzchirurgischen Patienten auf drei Grundsätze zurückgeführt: reduzierter, laminarer systemischer Blutfluss und die damit einhergehende arterielle Hypotonie sowie embolische Ereignisse. Der Einsatz der HLM bei kardiochirurgischen Operationen hat einen großen Einfluss auf den systemischen und renalen Blutfluss und damit auf die tubuläre und glomeruläre Funktionsleistung der Niere. Der reduzierte, nicht-pulsatile und hypotherme Blutfluss in der Niere bringt eine Reduktion der GFR und des renalen vaskulären Widerstandes mit sich<sup>36</sup>. Normalerweise unterliegt die Nierenperfusion einer Autoregulation, welche gewährleistet, dass die Filtrationsleistung bis zu einem Blutdruck von 80 mmHg nicht beeinträchtigt ist<sup>37</sup>. Der mittlere arterielle Blutdruck liegt während der Operation, insbesondere während der HLM, oftmals unter dieser Grenze. Die meisten Patienten leiden an Komorbiditäten, die die Autoregulation des renalen Blutflusses zusätzlich beeinträchtigen. Dadurch lässt sich bereits eine nachlassende Nierenleistung beobachten, obwohl der mittlere arterielle Druck sich noch im Normalbereich befindet<sup>37</sup>. CSA-AKI kann, wie neurologische Komplikationen auch, embolisch vermittelt sein. Neben Manipulationen an der zumeist arteriosklerotisch veränderten Aorta ascendens, kann intrakavitär verbleibende Luft embolisch zu Gefäßverschlüssen führen. Zudem bewirkt der intensive Blutkontakt mit den Fremdoberflächen der HLM eine vermehrte

Thrombenbildung durch Aktivierung der plasmatischen Gerinnung. Ein Kontakt der zunächst inaktiv im Plasma vorliegenden Gerinnungsfaktoren mit einer Fremdoberfläche, wie dem Kanülsystem der HLM, führt zu einer Aktivierung von Faktor XII. Der aktivierte Faktor XIIa wiederum bewirkt die Aktivierung von Faktor XI und die Umwandlung von Präkallikrein in Kallikrein, welches zusätzlich das Kininsystem aktiviert. Diese Aktivierung führt zur vermehrten Bildung von Bradykinin mit daraus resultierender, erhöhter Gefäßpermeabilität<sup>38,39</sup>.

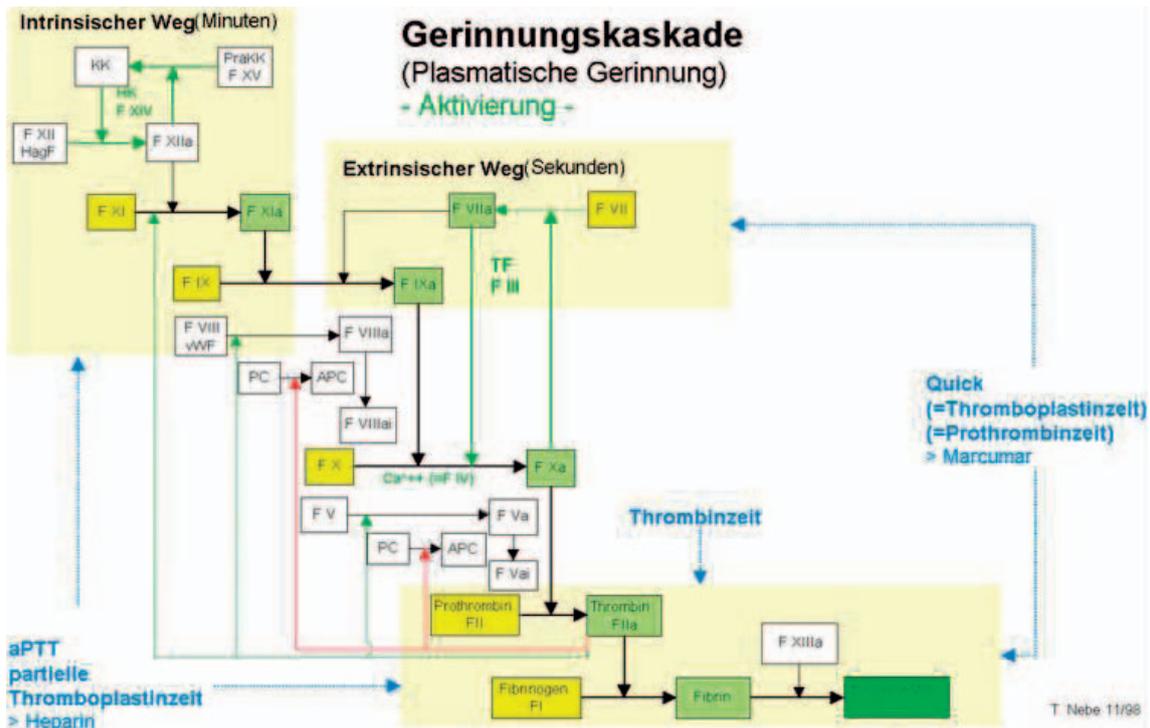


Abb. 2 Gerinnungskaskade

[www.umm.uni-heidelberg.de/inst/ikc/gerinnungskaskade.html](http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/ikc/gerinnungskaskade.html), Zugriff 16. September 2012

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität, deren Ursache in der vermehrten Freisetzung von Plasminogenaktivatoren zu suchen ist. Das gleichzeitige Auftreten von Hyperkoagulabilität und erhöhter Fibrinolyse kann letztendlich im Bild einer Verbrauchschoagulopathie mit disseminierter intravasaler Gerinnung und Mikrothrombosierung der kapillären Endstrecke von Organsystemen, wie beispielsweise das der Niere, enden.

### 1.3.4 Neurohumorale Aktivierung

Die Niere ist aufgrund ihrer zentralen Rolle in der Blutdruckregulation als Effektororgan durch Rezeptoren eng mit nervalen und hormonellen Systemen verknüpft. Die Rezeptoren sind für die Erfassung von Veränderungen des Blutvolumens, des Blutdrucks und letztlich auch des kardialen Schlagvolumens verantwortlich. Für die kurzfristige Regulation von Blutdruck und Volumenstatus sind sympathische Efferenzen, die über kardiopulmonale und arterielle Barorezeptoren vermittelt werden, verantwortlich. Eine erhöhte Sekretion von Renin und Aldosteron sowie freies Cortisol im Plasma führen zur Natriumretention und Kaliumverlust. Angiotensin II bewirkt neben einer vermehrten renalen Vasokonstriktion ebenfalls eine erhöhte Retention von Natrium. Die vermehrte Vasopressinsekretion steigert wiederum den renalen Gefäßwiderstand. Zusätzlich kommt es zu einem Anstieg von Epinephrin und Noradrenalin, welches zur Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes führt und damit zu einer renalen Minderperfusion. Diese neurohumorale Verknüpfung ist während der kardiochirurgischen Operation beeinträchtigt. In aller Regel wird während der Operation eine milde Hypothermie (34° Celsius Körperkerntemperatur) vorgenommen. Diese führt zur Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und dient zudem der zerebralen Protektion. Allerdings verringert sich damit, bedingt durch eine Vasokonstriktion, der renale kortikale Blutfluss und konsekutiv die GFR sowie die tubuläre Funktion.

### 1.3.5 Inflammation

Wie bei jedem chirurgischen Eingriff, kommt es auch bei herzchirurgischen Operationen zu einer perioperativen Inflammation. Neben Einsatz der HLM sind Thorakotomie und Gewebsverletzung hier als bedeutsamer Stimulus hinsichtlich einer systemischen und renalen Entzündungsreaktion zu sehen<sup>40</sup>.

Durch das Operationstrauma und durch die HLM kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 oder TNF- $\alpha$ <sup>40,41</sup>. Folge ist eine systemische, inflammatorische Reaktion mit Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Kapillarkontraktionen, die wiederum zu renaler Organdysfunktionen führen<sup>22</sup>. Zytokine werden bei intakter Nierenfunktion glomerulär filtriert und ausgeschieden. Bei jedoch eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer erhöhten Konzentration von Zytokinen. So haben dialysepflichtige Patienten einen signifikant höheren Plasmaspiegel von TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6<sup>42,43</sup>. Inwiefern sich die hohe Konzentration an Zytokinen im Rahmen herzchirurgischer Operationen genau auf die Nierenfunktion auswirkt, ist bisher nur ungenügend untersucht. Der Einsatz von

Leukozytenfiltern an der HLM zur Reduktion von Entzündungsreaktionen zeigte ebenfalls ein signifikant geringeres Auftreten von renaler Dysfunktion<sup>44</sup>. Die perioperative Gabe von Phosphodiesterasehemmern bewirkt durch die Hemmung des NF- $\kappa$ B eine verminderte Produktion von TNF- $\alpha$ <sup>45,46</sup>.

## **1.4 Risikofaktoren für das kardiochirurgisch-assoziierte akute Nierenversagen**

Es gibt eine Vielzahl von Studien und Meta-Analysen, welche die Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Nierenversagens nach kardiochirurgischer Operation untersucht haben<sup>7,16,30,47</sup>.

Neben dem Alter spielen die Komorbiditäten des Patienten eine wichtige Rolle. Hier ist in erster Linie eine präoperativ bestehende chronische Niereninsuffizienz zu nennen. Die chronische Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatininwerten von  $>1,5$  mg/dl ist ein unabhängiger Prädiktor für das Eintreten eines CSA-AKI und erhöht die Wahrscheinlichkeit für den postoperativen Bedarf einer Hämodialyse<sup>48,49</sup>. Weitere Risikofaktoren sind neben einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Adipositas, COPD, eine vorbestehende Linksherzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Ejektionsfraktion, am OP-Tag verabreichtes Kontrastmittel, das präoperative Vorhandensein einer intraaortalen Ballonpumpe vor der Operation<sup>50,51</sup>. Intraoperative Risikofaktoren sind die Dauer der Operation, die Dauer des extrakorporalen Bypasses und die aortale Klemmzeit. Mit Kombinationseingriffen aus Klappen- und Bypasschirurgie ist eine längere OP-Dauer mit verlängerter HLM- und Klemmzeit vergesellschaftet, so dass auch die Komplexität des Eingriffs ein Risikofaktor für das Auftreten eines CSA-AKI ist. Die Notwendigkeit einer Re-Operation mit Exploration des Operationsitus erhöht ebenfalls die Wahrscheinlichkeit des postoperativen CSA-AKI<sup>5,52,53</sup>. Die hierbei zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch können eine instabile Hämodynamik und ein vermehrter Blutverlust mit Transfusionsbedarf als Ursache in Frage kommen<sup>51,53</sup>.

## 1.5 Diagnostik des akuten Nierenversagens

Die Diagnose des ANV wird sowohl klinisch als auch laborchemisch gestellt. Im klinischen Alltag bedient man sich zum einen dem Wert des Serum-Kreatinins, da dieser jenseits seines Normbereichs von 0,5 bis 1,1 mg/dl<sup>54</sup> mit einer kompromittierten Nierenfunktion vergesellschaftet ist<sup>55</sup> und der eGFR zur Abschätzung der Nierenfunktion. Zur laborchemischen Diagnose des CSA-AKI bedarf es des Nachweises einer reduzierten GFR bzw. eines Kreatininanstieges gegenüber dem Ausgangswert um 0,3 mg/dl<sup>56,57</sup>.

Neben der laborchemischen Bestimmung von Kreatinin-Clearance und GFR ist die Messung der ausgeschiedenen Urinmenge ein weiterer kontinuierlich zu erhebender Parameter, der jedoch kaum Rückschlüsse auf die Filtrationsfunktion der Niere zulässt. Das Monitoring der Flüssigkeitsbilanz kann das rechtzeitige Erkennen einer Anurie oder Oligurie erleichtern und somit wichtige Hinweise auf ein beginnendes CSA-AKI geben. Harnstoff eignet sich ebenso wenig als Biomarker für ein ANV, da es sich, ähnlich wie das Kreatinin, erst bei einem deutlichen Funktionsverlust der Niere mit erhöhten Werten im Blut nachweisen lässt<sup>58,59</sup>.

Die genaue Abgrenzung zwischen einem akuten und einem chronischen Nierenversagen gelingt zumeist schon auf Grund anamnestischer Angaben. Hierbei stehen Symptome, welche auf eine länger bestehende Niereninsuffizienz Hinweis geben, im Mittelpunkt. Neben den Erkrankungen Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie, sind urämische Symptome wie Pruritus, Ödeme oder Hämaturie zu nennen. Unterstützt werden diese Angaben mit objektiven Befunden der Laborchemie (z.B. renale Anämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie) oder bildgebender Verfahren wie die Sonographie (z.B. bilaterale Schrumpfnieren).

### 1.5.1 Die Definition des akuten Nierenversagens

Das ANV ist definiert als eine akut auftretende Niereninsuffizienz. Leitsymptome sind die Abnahme der Harnsekretion mit daraus resultierender Oligurie, d.h. mit weniger als 500 ml Urin pro Tag oder Anurie mit weniger als 100 ml Urin pro Tag. Wobei bis zu 15 % des ANV auch mit einer normo- bzw. polyurischen Harnsekretion einhergehen können. Gemeinsames Leitsymptom ist der Anstieg der Retentionsparameter Serum-Kreatinin und Harnstoff.

Nachfolgend werden die aktuellen Einteilungen des ANV der verschiedenen Fachgesellschaften genannt.

### 1.5.1.1 Die RIFLE-Klassifikation

Anhand der RIFLE-Klassifikation ist die Definition des ANV relativ weit gefasst. In mehreren Konsenssitzungen wurde von der amerikanischen Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Gruppe die mit dem Akronym RIFLE versehene Klassifikation entwickelt. Diese basiert auf einer Zunahme der Serum-Kreatinin Konzentration, einer Abnahme der GFR und eines Rückgangs der Harnsekretion<sup>60-62</sup>. Die einzelnen Stadien der RIFLE-Klassifikation sind in der Tabelle 3 dargestellt. Der Begriff Acute Kidney Injury (AKI) wurde über dem Begriff des ANV gestellt, um das gesamte Spektrum der Nierenfunktion widerzuspiegeln, von kleinsten strukturellen Veränderungen bis zur Notwendigkeit einer Hämodialyse.

RIFLE Klassifikation		
Risk	Kreatininanstieg um das 1,5-fache oder Rückgang der eGFR um 25%	<0,5ml/kgKG/h über > 6 h
Injury	Kreatininanstieg um das 2-fache oder Rückgang der eGFR um 50%	<0,5ml/kgKG/h über > 12 h
Failure	Kreatininanstieg um das 3-fache oder Rückgang der eGFR um 75% <u>oder</u> Kreatininanstieg auf 4 mg/dl	< 0,3 ml/kgKG/h über > 24 h
Loss	Verlust der Nierenfunktion über mehr als 4 Wochen	
Endstage Kidney Disease	Terminale Niereninsuffizienz über mehr als 3 Monate	

Tabelle 3 RIFLE Klassifikation (AKI innerhalb von 7 Tagen)

### 1.5.1.2 Die Acute Kidney Injured Network (AKIN)-Klassifikation

Eine sich an die RIFLE-Klassifikation anlehrende Klassifikation ist die nach AKIN, welche von der gleichnamigen Gruppe (Acute Kidney Injury Network) erarbeitet wurde<sup>57</sup>. Die ersten drei Stadien stimmen mit denen der RIFLE-Klassifikation überein, jedoch definiert diese einen kürzeren Zeitraum, in der das ANV auftreten kann. Des Weiteren liegt der Grenzwert des Kreatininanstiegs vom Ausgangswert zum Peak niedriger. Die einzelnen Stadien der AKIN-Klassifikation sind in der Tabelle 4 wiedergegeben.

Stadium	Serum-Kreatinin	Urinausscheidung
1	Kreatinin Anstieg um 1,5 oder Anstieg um > 0,3mg/dl	<0,5ml/kgKG/h über > 6 h
2	Kreatinin Anstieg um 2,0 mg/dl	<0,5 ml/kgKG/h über >12 h
3	Kreatinin Anstieg um 3,0 mg/ dl oder Anstieg auf > 4,0 mg/dl	<0,3ml/kgKG/h über > 24 h oder Anurie >12 h

Tabelle 4 AKIN Kriterien

### 1.5.1.3 Die KDIGO-Klassifikation

Die Leitlinie der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) definiert das ANV wie folgt<sup>63</sup>:

- Anstieg des Serum-Kreatinins um >0,3 mg/dl innerhalb von 48 h
- Anstieg des Serum-Kreatinins um das 1,5 fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen
- Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h über 6 h

Sobald einer der o.g. drei Punkte zutrifft, ist von einem ANV auszugehen. Das Ziel der KDIGO ist es, eine einheitliche Definition des ANV für Klinik und Praxis zu erstellen. Die Stadieneinteilung nach KDIGO ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Stadium	Serum-Kreatinin	Urinausscheidung
1	1,5-1,9- facher Anstieg oder >0,3mg/dl	<0,5 ml/kgKG/h für >12 h
2	2,0-2,9- facher Anstieg	<0,3 ml/kgKG/h für >12 h
3	3,0- facher Anstieg oder Anstieg Serumkreatinin >4,0 mg/dl oder Hämofiltration	Anurie für >12 h

Tabelle 5 Stadieneinteilung der KDIGO

## 1.6 Konventionelle Biomarker zur Diagnostik des akuten Nierenversagens

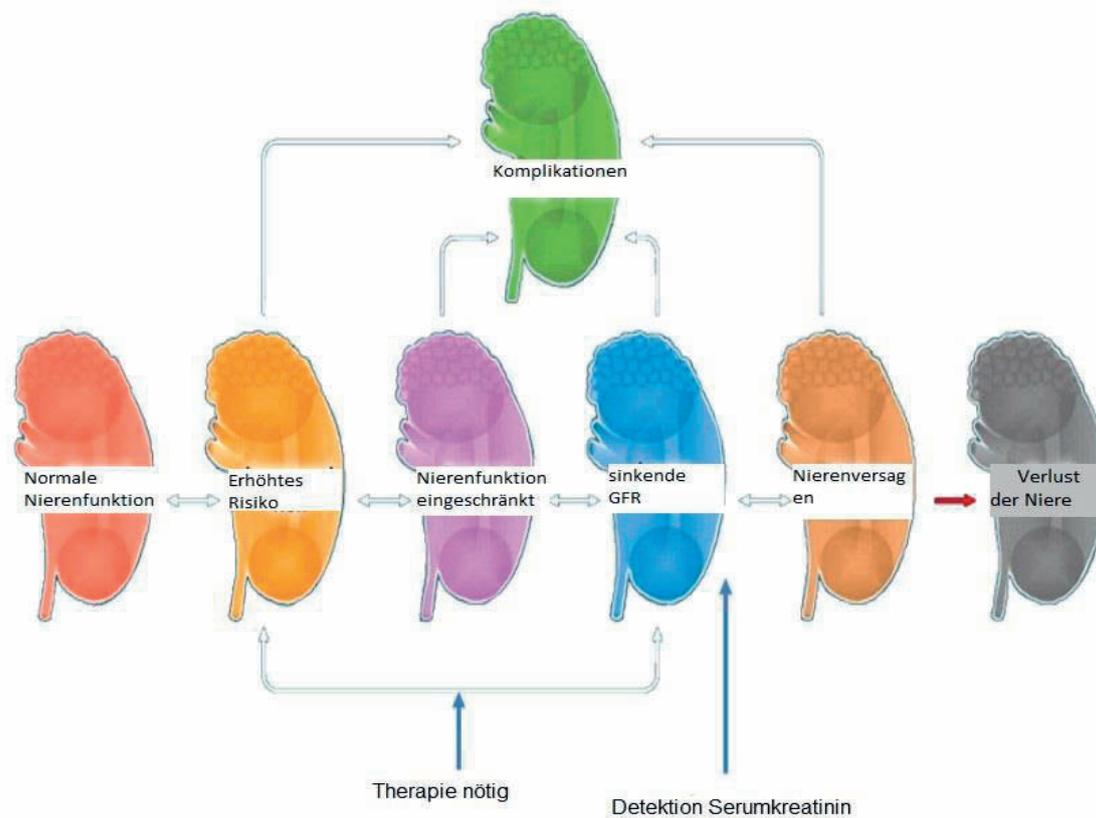


Abb. 3: Zeitlicher Ablauf des Funktionsverlustes der Niere, modifiziert nach Valdy, et al. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463-493

### 1.6.1 Serum-Kreatinin und eGFR

Kreatinin entsteht im Muskelstoffwechsel und dient als ein im Plasma bereits vorhandener Indikator für die glomeruläre Filtrationsleistung. Bei konstanter Kreatininproduktion verhält sich die Konzentration umgekehrt proportional zur GFR. Es existiert jedoch ein starker Kompensationsmechanismus der Niere, so dass der obere Normwert des Kreatinins bereits mit einem Abfall der GFR von 40-50% einhergehen kann<sup>12,64</sup>. Die Serum-Kreatininkonzentration ist jedoch äußerst ungenau, um die wahre Nierenfunktion abzubilden, es sei denn, die GFR ist bereits auf ein Viertel der normalen Rate abgesunken (Normwert 85-135 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> KÖF)<sup>47,65</sup>. Im Stadium des ANV reflektiert der Konzentrationsanstieg des Serum-Kreatinins erst viel zu spät die eigentliche morphologische Nierenschädigung<sup>66,67</sup>. Das Serum-Kreatinin im ANV steigt verspätet an und ist somit ein inadäquater Biomarker zur Detektion von akuten Veränderungen der Nierenfunktion. Dennoch gilt es, verbunden mit der eGFR, als bisheriger Goldstandard zur Diagnose des ANV<sup>68,69</sup>.

### 1.6.2 Harnstoff

Ammoniak fällt in großen Mengen beim Abbau von Aminosäuren an und wird in der Leber mittels Bicarbonat zu Harnstoff synthetisiert. Harnstoff dient ebenso wie das Kreatinin als inerte Parameter, der mit dem Urin ausgeschieden, jedoch im proximalen Tubulus, der Henle'schen Schleife und Teilen des Sammelrohrs wieder passiv resorbiert wird. Die osmotische Wirksamkeit des Harnstoffs wird zunächst für die Konzentrierung des Primärharns benötigt. Im weiteren Verlauf wird der Harnstoff aber mit dem Urin ausgeschieden<sup>12</sup>.

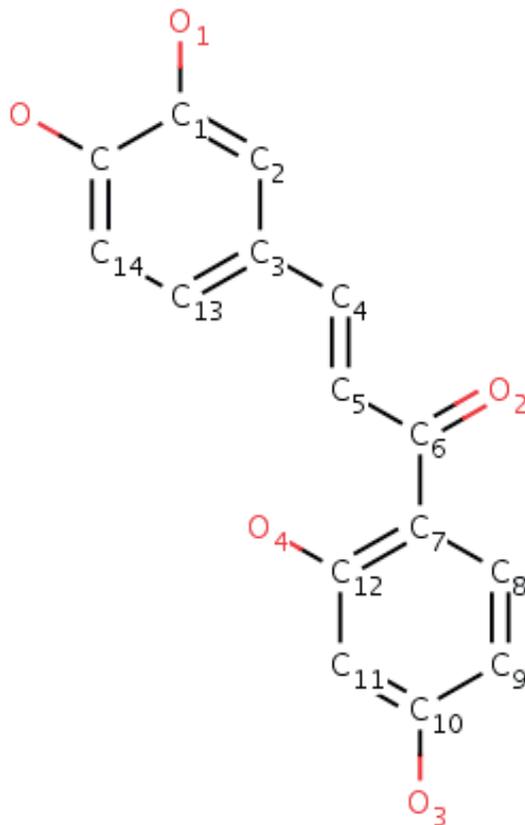


Abb. 4 Harnstoff, [www.pdb.org](http://www.pdb.org), Zugriff 22. März 2015

Der Harnstoffspiegel hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die Größe des Glomerulumfiltrates und der Harnstoffrückdiffusion kann zwischen 40 und 70% schwanken. Als extrarenale Faktoren beeinflussen die Eiweißzufuhr und Katabolismus die Serumkonzentration des Harnstoffs. Ähnlich dem Serumkreatinin steigt die Harnstoffkonzentration erst bei einem Absinken des Glomerulumfiltrats von weniger als 25 % über die Normgrenze von 50 mg/dl (8,3 mmol/l)<sup>54,55,58</sup>.

## **1.7 Neue Biomarker zur Diagnostik des akuten Nierenversagens**

Die Diagnose des CSA-AKI stellt eine Herausforderung dar, da es zumeist asymptomatisch ist und eine Detektion mit gängigen Biomarkern wie Serumkreatinin und Harnstoff keine Frühdiagnose innerhalb der ersten Stunden nach der Operation möglich macht. Tierversuche haben gezeigt, dass eine Prävention des ANV möglich ist, wenn es früh erkannt wird und bevor das Serumkreatinin ansteigt<sup>8</sup>. Die Identifizierung und Validierung neuer Biomarker für die Frühphase einer akuten Nierenschädigung ist ein weiterer Schritt, um ein auftretendes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Operationen frühzeitig zu erkennen und durch adäquate Therapie die postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrate zu senken.

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl verschiedener Biomarker zur Diagnostik des ANV untersucht, wovon mit dem Urin ausgeschiedenes Neutrophil Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) und Cystatin C das größte Potential in der frühzeitigeren Detektion des CSA-AKI aufweisen<sup>9,11,70-74</sup>.

### 1.7.1 Neutrophil Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL)

NGAL (Neutrophil Gelatinase assoziiertes Lipocalin) ist ein kleines Protein (178 Aminosäuren) aus der Lipocalin-Familie und wird von tubulären Zellen exprimiert. Zunächst wurde humanes NGAL als 25 kDA großes, kovalent an die Granula von neutrophilen Granulozyten gebundenes Protein erkannt. Urin-NGAL ist ein protease-resistentes Polypeptid und wird vom distalen Tubulus sezerniert und mit dem Urin ausgeschieden oder in das Plasma sezerniert. Ungefiltert wird es letztendlich im proximalen Tubulus durch Endozytose absorbiert und mit dem Urin ungefiltert ausgeschieden. NGAL kann somit sowohl im Plasma, als auch im Urin nachgewiesen werden.

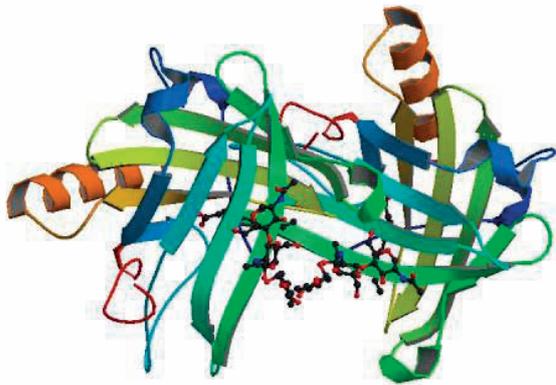


Abb. 5: Proteinstruktur NGAL, [www.pdb.org](http://www.pdb.org), Zugriff 22. März 2015

NGAL ist verantwortlich für das Wachstum und die Differenzierung renal tubulärer Epithelialzellen und übt einen bakteriostatischen Effekt im distalen Urogenitaltrakt aus. Hierbei beeinflusst es die bakteriell siderophor vermittelte Eisenaufnahme, da es selbst ein siderophorer Eisenkomplex ist und somit zu einer Verringerung der bakteriellen Schädigung des proximalen Tubulus führt<sup>75,76</sup>. NGAL wird in verschiedenen menschlichen Geweben wie Lunge, Magen, Niere oder Colon exprimiert<sup>77</sup>. Ein erhöhtes Vorkommen von NGAL konnte in verletzten Epithelien nachgewiesen werden, wie z.B. im Sputum von Asthmapatienten oder derer mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung<sup>78</sup>.

Ein rascher Anstieg der NGAL Konzentration im Urin nach ischämischer Nierenschädigung konnte schon 2003 im Tiermodell beobachtet werden. Mishra et. al. zeigten eine Hochregulation der NGAL mRNA nach ischämischer Schädigung der Niere

im Mausmodell. Ein Zusammenhang der NGAL Konzentration im Urin und der Schwere und Dauer der renalen Ischämie wurde hier bewiesen<sup>9</sup>. NGAL, als früh ansteigender Parameter zur Prädiktion des ANV, konnte bei pädiatrischen Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterzogen, nachgewiesen werden. Bereits 2 Stunden nach kardiopulmonalem Bypass wurden erhöhte NGAL- Konzentrationen im Urin gemessen. Der NGAL Anstieg im Serum konnte, ähnlich wie dem des Kreatinins, erst 1-3 Tagen nach der Operation dokumentiert werden. Somit zeigt sich Urin-NGAL als vielversprechender Biomarker zur Prädiktion des akuten Nierenversagens. Auch bei Erwachsenen, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterzogen, wurden NGAL Konzentrationen untersucht. So zeigten Haase et al, dass bereits unmittelbar nach dem Eintreffen der Patienten auf der Intensivstation erhöhte Werte von NGAL im Serum gemessen werden konnten und dieses mit der Schwere des ANV korreliert. Auch subklinisches Auftreten von ANV ohne signifikanten Anstieg von Serumkreatinin ging mit einer erhöhten NGAL-Konzentration einher<sup>58,79,80</sup>.

### 1.7.2 Cystatin C

Cystatin C ist ein 13 kD großer, endogener Proteaseninhibitor, welcher aus 120 Aminosäuren besteht. Es wird konstant von allen kernhaltigen Zellen produziert und in der Blutbahn nicht metabolisiert. Cystatin C wird vom glomerulären Apparat frei filtriert, reabsorbiert und katabolisiert. Eine Sekretion durch die renalen Tubuli findet nicht statt<sup>79</sup>.

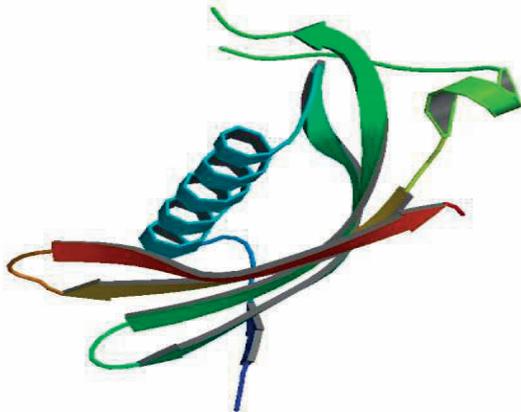


Abb. 6: Proteinstruktur Cystatin C, [www.pdb.org](http://www.pdb.org), Zugriff 22. März 2015

Cystatin C wird in einer stabilen Syntheserate produziert und ist somit unabhängig von Akute-Phase-Reaktionen, Lebererkrankungen, Muskelmasse, Geschlecht oder Alter<sup>81</sup>. Es wird von extrarenalen Faktoren kaum beeinflusst. Jedoch führen eine manifeste Hypothyreose, die Therapie mit Glukcokortikoiden und Autoimmunerkrankungen zu einer Erhöhung, eine unbehandelte Hyperthyreose zu einer

Erniedrigung der Cystatin C Konzentration. Da es komplett filtriert und nicht tubulär sezerniert wird, steht die Serumkonzentration in direktem Zusammenhang mit der Filtrationsleistung der Niere. Die Konzentration im Harn wird in direktem Zusammenhang mit tubulärer Dysfunktion und tubulointerstitiellen Erkrankungen gebracht<sup>82</sup>. Cystatin als Prädiktor für ein akutes Nierenversagen ist gut untersucht. Neben pädiatrischen Patienten wurden auch bei Erwachsenen, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterzogen, Cystatin C Konzentrationen gemessen, jedoch sind die Daten inkonsistent<sup>83,84</sup>. Haase et al beschrieben 2009 eine Überlegenheit des Cystatin C gegenüber dem Serumkreatinin<sup>79</sup>. Bagshaw et al beschrieben in einem 2010 veröffentlichten Review eine höhere Sensitivität des Cystatin C gegenüber dem Serumkreatinin. Allerdings zeigten Daten, dass Cystatin C wenig aussagekräftig für primäre Endpunkte wie Hämodialyse oder Tod ist<sup>85</sup>. Auch die Schwere des CSA-AKI konnte nicht durch Cystatin C differenziert werden<sup>86</sup>.

### **1.7.3 Weitere Biomarker**

#### Interleukin 18

Tierversuche haben bereits präklinisch gezeigt, dass Interleukin 18 (IL-18) ein Mediator für die akute Tubulusnekrose bei Mäusen darstellt<sup>67,70</sup>. Parikh et al. beschrieben, dass IL-18 im Urin als sensitiver und spezifischer Biomarker für das Auftreten eines ANV nutzbar ist und einen Grad der strukturellen Schädigung der Niere widerspiegelt<sup>71,72</sup>.

#### KIM-1

Das Kidney-Injury-Molecule 1 (KIM-1) ist ein epitheliales Zelladhäsionsmolekül, welches in geringer Menge in einer gesunden Niere exprimiert ist. Eine Erhöhung findet sich bei Nieren von Ratten und Mäusen mit ischämisch induzierten Nierenversagen. Eine erhöhte Konzentration im Urin findet sich bei akuter Tubulusnekrose<sup>73</sup>, ferner gilt es als ein früher Marker zur Detektion einer Abstoßung nach Nierentransplantation<sup>74</sup>.

## 1.8 Die Therapie des akuten Nierenversagens

Die Therapie des ANV beinhaltet neben der zu therapierenden Grunderkrankung die symptomatische Therapie und, wenn nötig, ein Nierenersatzverfahren, wie beispielsweise die kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration (CVVH). Allem voran steht jedoch die Prävention des ANV.

Zur Prävention des ANV ist die Gewährleistung eines ausreichenden renalen Blutflusses und entsprechenden Perfusionsdruckes notwendig. Hierfür ist eine patientenadaptierte Flüssigkeitstherapie mit kristalloiden und kolloidalen Volumenersatzmitteln, als auch mit Blutprodukten unerlässlich. Die Bilanzierung der Flüssigkeitsgabe ist notwendig, um die Folgen einer Hyperhydratation (z.B. Lungenödem) bei eingeschränkter Nierenfunktion in Kombination mit einer Anurie zu verhindern.

Der Einsatz von nephrotoxischen Medikamenten, wie beispielsweise nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Aminoglykosiden sollte kritisch hinterfragt und streng indiziert sein. Die Dosierung der applizierten Medikamente sollte entsprechend der eingeschränkten Nierenfunktion angepasst werden<sup>55</sup>.

Der Säure-Base-Haushalt und die Elektrolytkonzentrationen sollten ausgeglichen sein, um akute Komplikationen wie eine Hyperkaliämie zu vermeiden. Prä- und postrenale Ursachen des ANV müssen ausgeschlossen werden, eine ausreichende Ernährung der Patienten mit ANV sollte sichergestellt und unterstützt werden. Allgemeine intensivpflegerische Maßnahmen und die gezielte Suche nach Infektionsquellen sind nötig<sup>87</sup>.

Immer wieder werden medikamentöse Therapieansätze, wie z.B. die niedrig dosierte Gabe von Dopamin bei einem beginnenden ANV diskutiert, die sich teilweise hartnäckig im klinischen Alltag behaupten, obwohl ihre Wirksamkeit durch klinische Studien widerlegt worden ist<sup>88-90</sup>.

Bei der Therapie des ANV nach kardiochirurgischen Operationen sollte zunächst die Optimierung des Herzzeitvolumens im Vordergrund stehen. Postoperative Rhythmusstörungen, wie beispielsweise Vorhofflimmern, sollten unbedingt behandelt werden, da durch einen stabilen Sinusrhythmus eine bessere Hämodynamik erzielt werden kann. Hypovolämie ist ebenfalls zu vermeiden, da sie zu einer Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens führt. Die Kontraktilität des Myokards sollte mittels positiver inotroper Substanzen (z.B. Dobutamin, Phosphodiesterasehemmer) gesteigert werden. Da Inotropika oft auch eine Vasodilatation zur Folge haben, ist eine Kombination mit einer  $\alpha$ -Adrenergen Substanz (z.B. Norepinephrin) zu empfehlen<sup>91</sup>. Der Einsatz von Diuretika wie Furosemid und Mannitol kann ein ANV nicht verhindern<sup>92,93</sup>. Trotz optimaler

konservativer Therapie ist bei vielen Patienten, je nach Untersuchung 5-12%, der Einsatz einer Nierenersatztherapie unumgänglich<sup>94</sup>. Die Indikation zur Akutdialyse besteht nur bei vital gefährdenden Komplikationen, wie Hyperkaliämie, einer schweren metabolischen Azidose, einer klinisch relevanten Hyperhydratation aber auch bei Manifestation einer schweren Urämie. Der Zeitpunkt kann unterschiedlich angesetzt werden. Gettings et al. zeigten ein verbessertes Überleben für Traumapatienten mit ANV, die sich früh einer CVVH-Therapie unterzogen. Als früh wurde eine Harnstoffkonzentration <60 mg/dl definiert<sup>95</sup>. Elahi et al. untersuchten diese Fragestellung bei kardiochirurgischen Patienten. Es besteht eine höhere Überlebensrate, wenn der Beginn der CVVH-Therapie bereits bei einem Absinken der Stundenurinproduktion von <100 ml/h in acht aufeinanderfolgenden Stunden nach der Operation initiiert wird. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein deutlicher Vorteil gegenüber den Patienten besteht, bei denen eine CVVH-Therapie erst nach Konzentrationsanstieg von Kreatinin und Harnstoff begonnen wird<sup>94,96,97</sup>. Die Frage nach der Intensität der Nierenersatztherapie im ANV konnten Ronco und Kollegen im Jahr 2000 beantworten. In dieser Studie untersuchten sie die Auswirkung verschiedener Umsatzvolumina auf die Sterblichkeit. Sie konnten zeigen, dass das Umsatzvolumen von 35 ml/kg KG/h mit einer verbesserten Überlebensrate korreliert<sup>98</sup>. Dennoch liegt die Mortalitätsrate des herzchirurgisch-assoziierten Nierenversagens, abhängig von der untersuchten Kohorte, zwischen 30% und 80%<sup>52,99,100</sup>. Diese hohe Mortalitätsrate macht die Notwendigkeit zur frühzeitigeren Detektion und Therapie des CSA-AKI deutlich.

## **2. Ziele der Studie**

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der NGAL-Konzentration 4h nach kardiochirurgischer Operation unter Einsatz der HLM als Prädiktor für das Auftreten eines CSA-AKIs gemäß der KDIGO-Klassifikation innerhalb von 4 Tagen nach stattgehabter Operation im Vergleich zur Standarddiagnostik durch Bestimmung des Serumkreatinins. Somit soll untersucht werden, ob NGAL und Cystatin C gegenüber den im klinischen Alltag bestimmten Biomarker überlegen sind. Des Weiteren ermöglicht das Erheben von prozeduralen Charakteristika die weitere Analyse von Einflussfaktoren auf das Auftreten eines CSA-AKI. Das sekundäre Ziel der Studie ist das Abschätzen der Mortalitätsprädiktion von NGAL innerhalb einer 9-monatigen Verlaufsbeobachtung aufgrund eines stattgehabten CSA-AKI.

## **3. Patienten und Methodik**

### **3.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Im Zeitraum von Oktober 2010 bis August 2011 wurden 141 Patienten, welche sich einer elektiven, kardiochirurgischen Operation unterzogen, in die Untersuchung eingeschlossen. Hierbei handelte es sich zumeist um eine aortokoronare Bypassoperation mit HLM und/oder um einen operativen Herzklappenersatz (Aorten- und Mitralklappe). Nach vorhergehender Aufklärung über den Ablauf und das Ziel der Studie wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Die Patientendaten wurden für die Studie pseudonymisiert gespeichert. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Landes Hessen bewilligt (FF 57/2010).

Alle Patienten, welche ihr schriftliches Einverständnis für die Studienteilnahme gaben wurden eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien wurden die fehlende Einverständniserklärung, eine Notfalloperation, eine bestehende chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR  $< 30,0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und sowie die kurzfristige Änderung des Operationsverfahrens ohne HLM (sog. Off-pump) gewählt.

### **3.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf**

#### **3.2.1 Präoperative Datenerfassung**

Zum Aufnahmezeitpunkt wurden bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Hierzu wurde das Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht ebenso festgehalten wie Vorerkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, familiäre Disposition bzgl. einer koronaren Herzkrankheit und Nikotinabusus. Allgemeine Laborparameter wie Blutbild, klinische Chemie mit den Retentionsparametern Kreatinin und Harnstoff sowie den Leberenzymen und Cholestaseparametern ebenso wie eine Infektionsserologie und Schilddrüsenmarker wurden von allen Patienten präoperativ erfasst. Zusätzlich komplettierte eine Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen sowie eine Echokardio- und Koronarangiographie die präoperative Diagnostik.

#### **3.2.2 Prozedurale Datenerfassung**

Der kardiochirurgische Eingriff wurde nach dem gegenwärtigen Stand der Operationstechnik durchgeführt. Neben der OP-Dauer, die vom Hautschnitt bis zum

Abschluss der Hautnaht gerechnet wird erfolgte die das Erheben von extrakorporaler Zirkulationsdauer und Aortenabklemmzeit.

#### **3.2.3 Postoperative Datenerfassung**

Nach stattgehabter Operation wurden alle Patienten auf die Intensivstation und nachfolgend auf die Intermediate Care und Normalstation verlegt. Bis zum Verlegen der Patienten auf die Normalstation wurde regelmäßig die Urinausscheidungsmenge durch die betreuende Pflegekraft in den Patientenunterlagen dokumentiert. Im Rahmen der Arbeit erfolgte die tägliche Bestimmung von Serum-Kreatinin, Harnstoff und eGFR bis zum 4. postoperativen Tag. Das CSA-AKI wurde anhand der KDIGO-Klassifikation definiert. Die Behandlung der Patienten mit CSA-AKI erfolgte in Abhängigkeit des Stadiums der KDIGO-Klassifikation entweder konservativ durch Optimierung der Flüssigkeitsbilanz mit intravenöser Verabreichung von kristalloider Flüssigkeit und/oder Schleifendiuretika wie z.B., Furosemid intravenös oder bei Versagen dieser durch eine Nierenersatztherapie mittels kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration (CVVH). Patienten mit CSA-AKI im Stadium 1 wurden Patienten im Stadium 2 und 3 gegenüber gestellt. Patienten mit CSA-AKI im Stadium 2 und 3 wurden zusammengefasst, da sich zum einen die absolut statistisch relevante Anzahl der Patienten somit erhöhen ließ und zum anderen die Schwere des akuten Nierenversagens ausschlaggebend für die klinische Therapie ist.

#### **3.2.4 Verlaufsbeobachtung**

Eine Nachbetrachtung der Patienten wurde nach 9 Monaten durchgeführt. Bei 15% der Patienten konnte kein persönliches Verlaufsinterview in der Klinik durchgeführt werden. Diese Patienten wurden mittels eines Telefoninterviews befragt. Konnten die Patienten aufgrund eines Umzuges oder Todesereignisses nicht mehr ausfindig gemacht werden, wurden Verwandte bzw. der Hausarzt telefonisch interviewt. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde die Verschlechterung der Nierenfunktion beziehungsweise der Tod des Patienten erfasst.

### 3.3 Labormessungen

Bei allen Patienten wurden zusätzliche studienbedingte Blut- und Urinproben zu drei unterschiedlichen, perioperativen Zeitpunkten abgenommen. Die Proben wurden unmittelbar vor der geplanten Operation sowie im Verlauf von vier Stunden und vier Tagen nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation abgenommen. Es wurden zu jedem Abnahmezeitpunkt zwei Serumröhrchen à 7,5 ml (S-Monovette® Gel-Plasma, Firma Sarstedt, Nümbrecht) sowie ein Urinröhrchen à 10 ml (Urin-Monovette®, Firma Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Die Patienten-Proben sind unmittelbar nach Abnahme weiterverarbeitet worden, das Serum nach vorheriger Zentrifugation bei 3000 G für 10 min. und der Mittelstrahlurin nativ, und bei -80°Celsius bis zur Analyse von NGAL, Cystatin C sowie Kreatinin und Harnstoff tiefgefroren.

Kreatinin und Harnstoff wurden im Labor der Kerckhoff-Klinik bestimmt. Die GFR wurde mit Hilfe der standardisierten Cockcroft-Gault Formel, basierend auf der Serum-Kreatininkonzentration, berechnet.

#### 3.3.1 Bestimmung von NGAL und Cystatin C

NGAL und Cystatin C wurden in der vorliegenden Arbeit mittels Immunoassay bestimmt. Ein Immunoassay ermöglicht die Quantifizierung einer unbekanntes Konzentration eines Stoffes innerhalb einer Probe. Im Prinzip lassen sich mittels Immunoassay alle Substanzen bestimmen, gegen die ein Antikörper erzeugt werden kann. Der Antikörper geht mit dem zu bestimmenden Molekül eine Antigen-Antikörper-Reaktion ein. Das Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) basiert auf einer Markierung des Antikörpers mit einem Enzym, Die katalysierte Reaktion dient als Nachweis für das Vorhandensein eines Antigens und kann photometrisch nachgewiesen werden.<sup>101,102</sup>

NGAL wurde im Urin mit einem standardisierten, chemilumineszierendem Mikropartikel-Immunoassay mit Hilfe des ARCHITECT i2000SR® Analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) gemessen. Mit dem Assay können NGAL-Werte Konzentrationen bis 1500 ng/ ml aus einer Probe von 57 µl detektiert werden. Nach Auskunft des Herstellers rangiert die untere Detektionsgrenze zwischen 0,7-1,0 ng/ml. Die Messungengenauigkeit des Assays liegt bei < 10% des Variationskoeffizienten (VK).

Cystatin C wurde im Serum ebenfalls mit einem standardisierten, partikelverstärkenden turbidimetrischem Immunoassay (Particle-Enhanced Turbidimetric Immunassay, PETIA) unter Verwendung des ARCHITECT c8000 Analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) gemessen. Die untere Detektionsgrenze für diesen Assay liegt bei 0,05 mg/l.

Die Testgenauigkeit liegt bei < 5,0% (VK) für Konzentrationen  $\leq 1,0$  mg/l und < 4,0% (VK) für Konzentrationen > 1,0 mg/l. Nach Herstellerangaben liegt der Referenzbereich für Patienten über 50 Jahren zwischen 0,40 bis 0,99 mg/l.

#### **3.3.2 Urinausscheidung und Liegedauer auf der Intensivstation**

Die Menge des ausgeschiedenen Urins wurde für jeden Patienten individuell erfasst. Aufgrund individueller Dokumentationspraktiken konnte kein Stundenurin erhoben werden. Die Bilanz für 24 h wird jeweils um 6.00 Uhr am Morgen berechnet. Angaben für die Urinmenge beziehen sich für den Operationstag auf den Zeitraum von Aufnahme auf die Intensivstation bis zum Morgen (6.00 Uhr) des darauffolgenden Tages. In den darauffolgenden postoperativen Tagen wurde die Urinmengen über 24 h von 6.00 Uhr bis 6.00 Uhr dokumentiert. Diese Daten konnten jedoch nicht für alle Patienten gewonnen werden, da aufgrund individueller postoperativer Verläufe der Patienten der seit der Operation liegende Blasendauerkatheter teilweise schon am 2. Postoperativen Tag entfernt werden konnte.

Die Liegedauer auf der Intensivstation berechnet sich sowohl aus dem Aufenthalt im High Care Bereich als auch aus der Liegedauer des Intermediate Care (IMC) Bereichs. Beide Bereiche sind zu einer Intensivmedizinischen Einheit (IME) vereint. Die Liegedauer wird in Tagen angegeben.

#### **3.4 Datenschutz**

Eine Einverständniserklärung zur Speicherung der persönlichen Daten in pseudonymisierter Form sowie für die Untersuchung von Biomarkern wurde von allen Patienten im Rahmen einer standardisierten Aufklärung eingeholt. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgte unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze.

### 3.5 Statistische Analyse

Jedes Ereignis im Sinne eines CSA-AKI, welches nach Studieneinschluss auftrat, wurde in die statistische Analyse einbezogen. Bei Follow-up Verlust eines Patienten erfolgte die Nachbeobachtung bis zum letzten Kontakt. Kategorische Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten ausgedrückt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder gegebenenfalls als Median und Quartilsabstand angegeben. Die Werte wurden nach dem Test für Normalverteilung mittels unpaarigem Student's T-Test verglichen. Ansonsten wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Test benutzt. Fisher's exact Test oder Chi-Quadrat Test wurde für kategorische Variablen mit nominalem Skalenniveau, und der Wilcoxon oder Mann-Whitney U Test für solche mit ordinalem Skalenniveau. Hinsichtlich des Endpunktes Mortalität wurde eine univariate Cox Regressionsanalyse durchgeführt. Folgende univariate Prädiktoren wurden diesbezüglich getestet: Alter, Geschlecht, Arterielle Hypertonie, BMI, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, familiäre Prädisposition, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, OP-Dauer, Aortenklemmzeit, Dauer der extrakorporalen Zirkulation, eGFR, Cystatin C-, Kreatinin- und Harnstoff Serumkonzentration und NGAL Urinkonzentration zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten. Für die Kalkulation der Hazard Ratio (HR) erfolgte eine multivariate Cox Regressionsanalyse. Univariate Prädiktoren mit einem  $P \leq 0,10$  wurden in der multivariaten Cox Regressionsanalyse getestet. Für die klinischen Endpunkte wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet und Unterschiede vom Log-Rank Test abgeschätzt. Alle Daten wurden mittels SPSS 15.0 Software analysiert. Ein zweiseitiger P-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten mit und ohne CSA-AKI

Insgesamt konnten 141 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten, welche innerhalb von 4 Tagen nach stattgehabter Operation ein CSA-AKI gemäß der von der KDIGO festgelegten Kriterien entwickelten, wurden der Gruppe mit CSA-AKI (n=47) zugeteilt. Die übrigen Patienten, welche kein CSA-AKI entwickelten (n=97), wurden den Patienten mit CSA-AKI gegenübergestellt und verglichen.

#### 4.1.1 Baseline und prozedurale Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika für beide Gruppen sind in der Tabelle 6 aufgeführt. Patienten in der Gruppe mit CSA-AKI waren signifikant älter mit einem Durchschnittsalter von 73,9 ( $\pm 7,8$ ) Jahre im Gegensatz zum Durchschnittsalter von 68,1 ( $\pm 10,8$ ) Jahren in der Gruppe ohne CSA-AKI. Für alle anderen erhobenen Parameter, wie den kardiovaskulären Risikofaktoren, der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie der gesamten OP-Dauer, der HLM Zeit und der Aortenabklemmzeit konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. (Tabelle 6)

Variable	kein CSA-AKI	CSA-AKI	P-Wert
Alter (Jahre)	68,1 $\pm$ 10,8	73,9 $\pm$ 7,8	<0,01
Männer n (%)	69 (73,4)	28 (59,6)	0,12
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n(%)			
-Arterielle Hypertonie	83 (88,3)	44 (93,6)	0,49
-Hypercholesterinämie	65 (69,1)	31 (73,8)	0,84
-Diabetes mellitus II	31 (33,0)	18 (38,3)	0,57
-Rauchen	11 (11,7)	10 (21,3)	0,07
-Adipositas	33 (35,1)	20 (42,3)	0,34
-Familiäre Disposition	15 (16,0)	7 (14,9)	>0,99
LVEF (%)	52,8 $\pm$ 11,4	50,5 $\pm$ 12,9	0,31
OP Zeit (min.)	201,0 (172,3-247,0)	205,0 (177,0-252,0)	0,76
HLM Zeit (min.)	99,0 (75,0-129,3)	103,0 (76,0-123,3)	0,66
Aortenabklemmzeit (min.)	71(49-92)	61(51-89)	0,42

Tabelle 6 Baseline und prozedurale Charakteristika

#### 4.1.2 Labormessungen der Gesamtkohorte

##### 4.1.2.1 Kreatinin und Harnstoff

In den präoperativ abgenommenen Proben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Serum-Kreatininkonzentration in der Gruppe mit und ohne CSA-AKI (81,3 µmol/L IQR [63,6-103,4] vs. 75,6 µmol/L IQR [65,4-94,8]; P=0,43).

Auch die bestimmten Harnstoffwerte waren ohne Unterschiede in beiden Gruppen (43,5 mg/dl IQR[31,3-58,0] vs. 37,0 mg/dl IQR[28,0-51,0]; P= 0,21).

In der zweiten Probenabnahme 4 h nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit CSA-AKI ein deutlich erhöhter Anstieg des Serum-Kreatinins (71,6 µmol/L IQR [60,1-80,0] vs. 84,9 [57,4-110,5]; P<0.01 bei gleichzeitig signifikantem Abfall der eGFR (115,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [±58,3] vs. 94,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [± 44,2]; P=0.0001. zusätzlich wurden in der Gruppe mit CSA-AKI 4 h postoperativ deutlich erhöhte Harnstoffkonzentrationen gemessen ( 35,0 mg/dl [ IQR 28,0- 43,3] vs. 43 mg/dl [ 39,0-64,0]; P< 0,001.

##### 4.1.2.2 Urin-NGAL

Die Messungen von NGAL im Urin zeigten in den präoperativen Proben relativ identische Konzentrationen in beiden Gruppen (7,7 ng/ml IQR[ 3,8-27,6] vs. 7,9 ng/ml IQR [3,3-24,2]; P=0,57). 4 Tage nach der Operation fanden sich keine Unterschiede in der NGAL Konzentration in den Gruppen mit und ohne CSA-AKI (20,9 ng/ml IQR [11,6-56,8] vs. 29,4 ng/ml [15,9-58,2]; P=0,44). Allerdings zeigte die Gruppe ohne CSA-AKI einen deutlichen Anstieg der NGAL Konzentration im Urin nach 4 Tagen im Vergleich zum präoperativen Wert (29,4 ng/ml IQR [15,9-58,2] vs. 7,9 ng/ml IQR [3,3-24,2]; P<0,001).

##### 4.1.2.3 Cystatin C

Cystatin C wurde als zweiter Biomarker aus dem Serum bestimmt. In den Baseline Bestimmungen fand sich ein leicht signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, bei der später ein CSA-AKI auftrat und der Gruppe ohne CSA-AKI (0,98 mg/L IQR [0,84-1,2] vs. 0.86 mg/L IQR [0,74-1,07]; P=0,01). 4 Stunden nach der Operation mit HLM stieg die Konzentration von Cystatin C in der Gruppe mit CSA-AKI (0,98 mg/L IQR[0,79-1,19] vs. 0,78 mg/L IQR[0,63-0,91]); P<0,001) signifikant an. Auch 4 Tage postoperativ ließ sich eine höhere Cystatin C Konzentration im Serum in beiden Gruppen signifikant gegenüber den Baseline-Werten messen. *Tabelle 7*

#### 4. Ergebnisse

Variable	Kein CSA-AKI n=94	CSA-AKI n=47	P-Wert
<b>Baseline-Labor</b>			
NGAL (ng/ml)	7,9 (3,3-24,2)	7,7 (3,8-27,6)	0,57
Cystatin C (mg/L)	0,86 (0,74-1,07)	0,98 (0,84-1,2)	0,01
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	101,2 ± 40	88,2 ± 37,1	0,03
Kreatinin (µmol/L)	75,6 (65,4-94,8)	81,3 (63,6-103,4)	0,43
Harnstoff (mg/dl)	37,0 (28,0-51,0)	43,5 (31,3-58,0)	0,21
<b>4 Stunden nach HLM</b>			
NGAL (ng/ml)	3,8 (1,4-13,1)	8,9 (2,7-34,0)	0,01
Cystatin C (mg/L)	0,78 (0,63-0,91)	0,98 (0,79-1,19)	<0,001
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	115,9 ± 58,3	94,9 ± 44,2	0,001
Kreatinin (µmol/L)	71,6 (60,1-80,0)	84,9 (57,4-110,5)	<0,01
Harnstoff (mg/dl)	35,0 (28,0-43,3)	43,0 (39,0-64,0)	<0,001
<b>4 Tage nach HLM</b>			
NGAL (ng/ml)	29,4 (15,9-58,2)	20,9 (11,6-56,8)	0,44
Cystatin C (mg/L)	1,07 (0,86-1,28)	1,4 (1,1-1,9)	<0,001
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	83,7 ± 31,0	56,4 ± 38,3	<0,001
Kreatinin (µmol/L)	73,8 (60,9-91,7)	122,9 (86,6-188,3)	<0,001
Harnstoff (mg/dl)	44,0 (32,0-58,0)	87,0 (55,5-113,0)	<0,001

*Tabelle 7 Labormessungen der Gruppe mit und ohne CSA-AKI*

## 4.2 Patienten mit CSA-AKI

Ein nach der KDIGO (*Tabelle 5*) definiertes ANV entwickelten 33% der Patienten (n=47). Bei 47 Patienten, die ein ANV gemäß KDIGO Kriterien entwickelten, wurden zwei weitere Untergruppen gebildet und miteinander verglichen. 28 Patienten entwickelten ein CSA-AKI vom Stadium 1. Dieses Stadium ist charakterisiert durch eine 1,5-1,9 fache Erhöhung des Serum-Kreatinins und oder durch eine Abnahme der Diurese um mehr als 0,5 ml/kgKG/h für mehr als 12 h. Ein CSA-AKI vom Stadium 2 (2,0-2,9-facher Anstieg des Serum-Kreatinins und oder Abnahme der Diurese auf weniger als 0,3 ml/kgKG/h für mehr als 12 h) und Stadium 3 (3-facher Anstieg des Serum-Kreatinins oder absoluter Serum-Kreatininwert von mehr als 4,0 mg/dl und oder Anurie über mehr als 12h, s. *Tabelle 5*) entwickelten insgesamt 19 Patienten.

### 4.2.1 Baseline und prozedurale Charakteristika

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei den Baseline Charakteristiken Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder gesamte OP-Dauer. Signifikant unterschiedlich war jedoch die Dauer der HLM. So konnte in der Gruppe mit Stadium 1 eine durchschnittliche HLM Zeit von 88 Minuten (65,5-116,0) dokumentiert werden. In der Gruppe mit Stadium 2 und 3 hingegen war die durchschnittliche HLM Zeit mit 111,5 Minuten (102,0.-152,0),  $P < 0,01$ , signifikant länger. Die Aortenabklemmzeit war zwar in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3 länger, jedoch nicht signifikant gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1.

Variable	CSA-AKI Stadium 1	CSA-AKI Stadium 2 und 3	P-Wert
Alter	73,6 ±6,9	74,3 ± 9,1	0,75
Männer n (%)	16 (57,1%)	12 (63,2%)	0,77
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n(%)			
Arterielle Hypertonie	26 (92,6)	18 (94,7)	0,51
Hypercholesterinämie	19 (35,7)	12 ( 63,2)	0,72
Diabetes mellitus II	10 (35,7)	8 (42,1)	0,55
Rauchen	5 (17,9)	5 ( 26,3)	0,55
Adipositas	12 (42,9)	8 ( 42,1)	>0,99
Familiäre Disposition	3 (10,7)	4 ( 21,1)	0,39
LVEF (%)	52,1 ± 11,7	52,7± 13,1	0,36
OP Zeit (min.)	200 (168-240,3)	238 (177-262)	0,14
HLM Zeit (min.)	88,0 (116-65,5)	111,5 ( 102-152)	<0,01
Aortenabklemmzeit (min.)	59 (49-85)	71 (56-92)	0,21

*Tabelle 8 Prozedurale Charakteristika*

## 4.2.2 Labormessungen

### 4.2.2.1 Kreatinin und Harnstoff

Präoperativ zeigten sich bei den Kreatinin- und Harnstoffwerten der Patienten mit CSA-AKI Stadium 1 keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerten der Gruppe, die ein CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 entwickelten.

So lag der mittlere Kreatininwert präoperativ in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 bei 80,4  $\mu\text{mol/l}$  (64,8-105,6  $\mu\text{mol/l}$ ). In der Gruppe mit Stadium 2 und 3 lag der durchschnittliche präoperative Kreatininwert bei 81,3  $\mu\text{mol/l}$  (63,6-123,8  $\mu\text{mol/l}$ ), ( $P=0,75$ ). In den Messungen 4 h postoperativ konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gemessen werden. Hier lag der durchschnittliche Kreatininwert bei Patienten, die ein CSA-AKI Stadium 1 entwickelten, bei 77,8  $\mu\text{mol/l}$  (57,5-123,9  $\mu\text{mol/l}$ ). Patienten mit einem CSA-AKI Stadium 2 und 3 hatten mit 99,0  $\mu\text{mol/l}$  (71,2-123,8  $\mu\text{mol/l}$ ) einen höheren, jedoch nicht signifikant höheren Serum-Kreatininwert ( $P=0,19$ ). Am 4. postoperativen Tag lagen die Kreatininwerte von Patienten mit CSA-AKI Stadium 1 bei 108,3  $\mu\text{mol/l}$  (77,6-132,2  $\mu\text{mol/l}$ ). Im Gegensatz dazu stiegen die Werte bei Patienten mit einem CSA-AKI Stadium 2 und 3 bei 188,3  $\mu\text{mol/l}$  (114,0-268,7  $\mu\text{mol/l}$ ) und lagen somit signifikant höher ( $P<0,01$ ).

In den präoperativen Harnstoffmessungen konnten gegenüber der Gruppe mit einem CSA-AKI Stadium 1 keine Unterschiede zur Gruppe mit einem CSA-AKI Stadium 2 und 3 gemessen werden (42,0 mg/dl IQR[27,8-58,0 mg/dl] vs. 43,5 mg/dl [32,8-66,3 mg/dl],  $P=0,78$ ). 4 h postoperativ lagen die Harnstoffkonzentrationen in der Gruppe mit ANV Stadium 1 gering niedriger als in der Gruppe mit Stadium 2 und 3 (46,0 mg/dl IQR [34,3-73,0 mg/dl] vs. 67 mg/dl [37,0-97,0 mg/dl];  $P=0,87$ ). 4 Tage postoperativ stiegen die Harnstoffkonzentrationen in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3 signifikant höher an als in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 (113 mg/dl IQR [92,5-172,3 mg/dl] vs. 60mg/dl IQR[51,0-96,0 mg/dl];  $P<0,001$ ).

#### 4. Ergebnisse

	CSA-AKI Stadium 1 n= 28	CSA-AKI Stadium 2 und 3 n=19	P-Wert
<b>Baseline</b>			
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	80,4 (64,8-105,6)	81,3 (63,6-123,8)	0,75
Harnstoff (mg/dl)	42,0 (27,8-58,0)	43,5 (32,8-66,3)	0,78
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	92,9 $\pm$ 40,8	81,1 $\pm$ 30,5	0,34
<b>4-6 h nach HLM</b>			
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	77,8 (57,5-123,9)	99,0 (71,2-123,8)	0,19
Harnstoff (mg/dl)	46,0 (34,3-73,0)	67 (37,0-97,0)	0,87
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	101,6 $\pm$ 45,4	85,2 $\pm$ 41,4	0,11
<b>4 Tage nach HLM</b>			
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	108,3 (77,6-132,2)	188,3 (114,0-268,7)	<0,01
Harnstoff (mg/dl)	60,0 (51,0-96,0)	113,0 (92,5-172,3)	<0,001

Tabelle 9 Labormessungen der Patienten mit CSA-AKI

Für Kreatinin betrug der Youden-Index 1,416 und konnte aus einer Spezifität von 0,710 und Sensitivität von 0,706 errechnet werden. Für Kreatinin betragen der positive prädiktive Wert (PPW) 0,280 und der negative prädiktive Wert 0,938 (Abbildung 7).

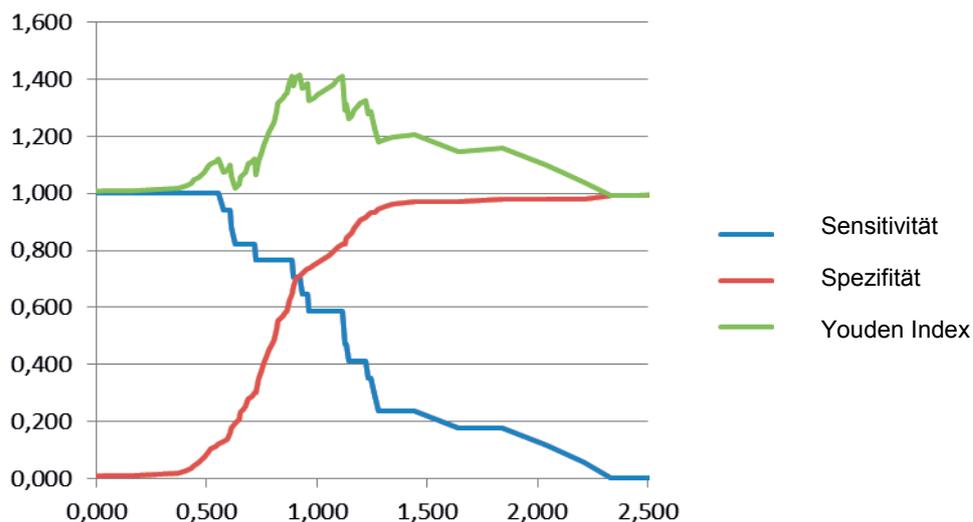


Abbildung 7 Sensitivität, Spezifität und Youden-Index Kreatinin

**4.2.2.2 NGAL**

NGAL im Urin zeigte bereits präoperativ bei den Patienten, die im Verlauf ein CSA-AKI vom Stadium 1 entwickelten, einen geringeren Wert als gegenüber den Konzentrationen der Patienten im einem CSA-AKI Stadium 2 und 3 (5,4 ng/ml IQR[2,7-12,7 ng/ml] vs. 14,4 ng/ml IQR[8,2-42,1 ng/ml];  $P < 0,01$ ). Im weiteren Verlauf vergrößerte sich die Differenz der Konzentration von NGAL im Urin bereits 4 h postoperativ bei Patienten im Stadium 1 im Vergleich zu den Konzentrationen der Patienten im Stadium 2 und 3 deutlich (4,4 ng/ml (1,4-11,3 ng/ml) vs. 43,5 ng/ml (6,3-85,1 ng/ml);  $P < 0,001$ ). Im weiteren postoperativen Verlauf kam es zu einem Abfall der NGAL Konzentrationen im Urin in beiden Gruppen, so dass am 4. Postoperativen Tag kein signifikanter Unterschied mehr gemessen werden konnte (15,1 ng/ml (11,3-43,7 ng/ml) CSA-AKI Stadium 1 vs. 35,9 ng/ml (13,5-83,3 ng/ml) CSA-AKI Stadium 2 und 3;  $P = 0,14$ ).

	CSA-AKI Stadium 1 n= 28	CSA-AKI Stadium 2 und 3 n=19	P- Wert
<b>Baseline</b>			
NGAL (ng/ml)	5,4 (2,7-12,7)	14,4 (8,2-42,1)	<0,01
<b>4 h postoperativ</b>			
NGAL (ng/ml)	4,4 (1,4-11,3)	43,5 (6,3-85,1)	<0,001
<b>4 Tage postoperativ</b>			
NGAL (ng/ml)	15,9 (11,3-43,7)	35,9 (13,5-83,3)	0,14

*Tabelle 10 NGAL Konzentrationen der Gruppe mit CSA-AKI*

Für NGAL ergaben sich aus einer Sensitivität von 0,842 und einer Spezifität von 0,880 ein Youden Index von 1,722. Somit liegt der PPW bei 0,553 und der NPW bei 0,969 (Abbildung 8).

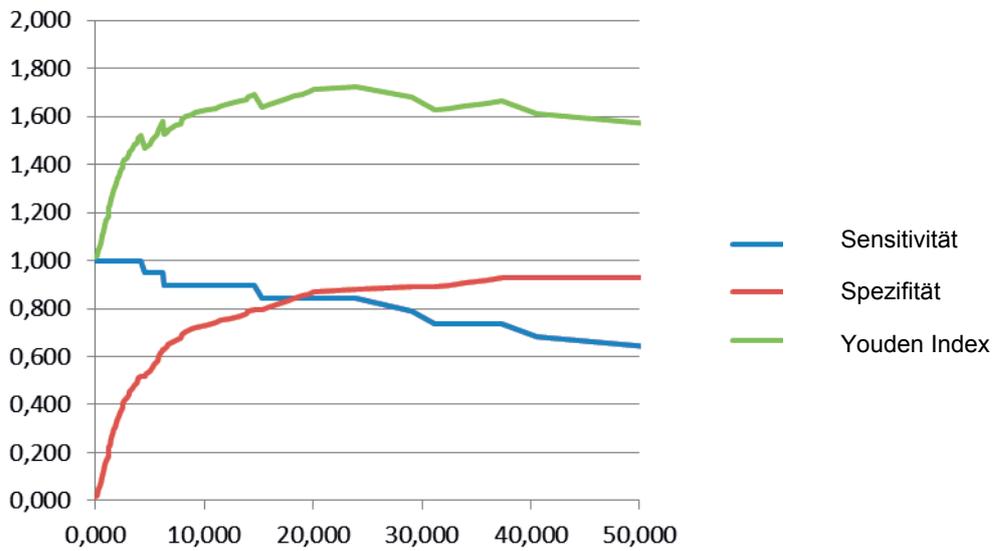


Abbildung 8 Sensitivität, Spezifität und Youden-Index NGAL

### 4.2.2.3 Cystatin C

Die präoperativen Cystatin C Konzentrationen unterschieden sich in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 nicht von den Konzentrationen der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3 ([0,94mg/l [0,80-1,18 mg/l]) vs. 0,99 mg/l [0,89-1,33 mg/l]; P =0,18).

Jedoch zeigte sich eine leicht signifikant höhere Konzentration in der Gruppe mit ANV Stadium 2 und 3 gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 1 (1,14 mg/L IQR[0,91-1,45] vs. 0,87 mg/L IQR [0,71-1,11]; P=0,03) in den Messungen 4 h postoperativ. Am 4. postoperativen Tag wurden in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 deutlich niedrigere Konzentrationen von Cystatin C als in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3 gemessen (1,2 mg/l [1,07-1,47 mg/l] vs. 2,12 mg/l [1,76-2,47 mg/l]; P<0,001).

	CSA-AKI Stadium 1 n= 28	CSA-AKI Stadium 2 und 3 n=19	P- Wert
<b>Baseline</b>			
Cystatin C (mg/l)	0,94 (0,80-1,18)	0,99 (0,89-1,33)	0,18
<b>4-6 h postoperativ</b>			
Cystatin C (mg/l)	0,87 (0,71-1,11)	1,14 (0,91-1,45)	0,03
<b>4 Tage postoperativ</b>			
Cystatin C (mg/l)	1,2 (1,07-1,47)	2,12 (1,76-2,47)	<0,001

Tabelle 11 Cystatin C Konzentrationen der Gruppe mit CSA-AKI

Die Sensitivität von Cystatin C wurde mit 0,611 und die Spezifität mit 0,867 berechnet. Hierfür ergeben sich ein positiver prädiktiver Wert (PPW) von 0,440 und ein negativer prädiktiver Wert (NPW) von 0,929. Es errechnet sich ein maximaler Youden Index von 1,478 (Abbildung 9).

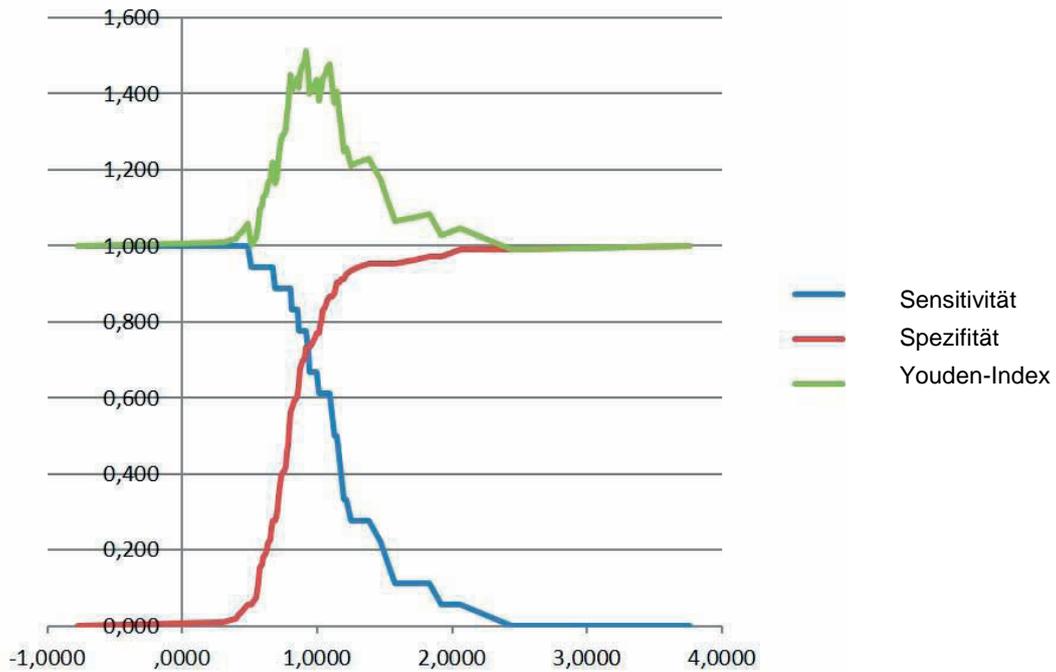


Abbildung 9 Sensitivität, Spezifität und Youden-Index Cystatin C

#### 4.2.2.4 Diuresemenge und Liegedauer auf der Intensivstation

Die Menge der Urinausscheidung unterschied sich am Operationstag nicht signifikant in der Gruppe mit CSA-AKI gegenüber der Gruppe ohne CSA-AKI (3505 ml [2833-4593 ml] vs. 3775 ml [2880-4735 ml];  $P=0,5$ ). Am ersten postoperativen Tag lag die Diuresemenge jedoch in der Gruppe der Patienten mit CSA-AKI signifikant unter der Diuresemenge der Gruppe, die ein CSA-AKI entwickelten (2400 ml [2833-4593 ml] vs. 3115 ml [2600-3704 ml];  $P=0,003$ ). Im weiteren postoperativen Verlauf jedoch zeigte sich hier kein Unterschied mehr und die Diuresemengen in der Gruppe mit CSA-AKI waren nicht signifikant erniedrigt.

Die Liegedauer auf der Intensivstation war in der Gruppe ohne CSA-AKI niedriger als in der Gruppe mit CSA-AKI. Patienten ohne CSA-AKI wurden am ersten postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt und hatten somit eine Liegedauer von weniger als 24 h auf der Intensivstation.

	Kein CSA-AKI n=94	CSA-AKI n=47	P- Wert
Diuresemenge OP Tag (ml)	3775 (2880-4735)	3505 (2833-4593)	0,5
Diuresemenge 1. postop. Tag (ml)	n=80; 3115 (2600-3704)	n=40; 2400 (2000-3198)	0,003
Diuresemenge 2. postop. Tag (ml)	n=71; 3300 (2500-4300)	n=38; 2750 (2075-4575)	0,15
Diuresemenge 3. postop. Tag (ml)	n=36; 3300 (2588-4900)	n=26; 4105 (2860-5050)	0,34
Liegedauer Intensivstation (Tage)	1,0 (1,0-1,0)	1 (1-4)	0,01

Tabelle 12 Diuresemenge der Gruppe mit CSA-AKI gegenüber der Gruppe ohne CSA-AKI

Am Operationstag war die Diuresemenge in der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 gegenüber der Gruppe ohne CSA-AKI nicht signifikant erniedrigt. In der Gruppe der Patienten, die ein CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 entwickelten, konnte eine deutlich verminderte Diuresemenge gegenüber den Patienten ohne CSA-AKI am 1. Postoperativen Tag ermittelt werden (2635 ml [1668-3775 ml] vs. 3115 ml [2600-3704 ml];  $P=0,008$ ). Diese zeigte jedoch im weiteren postoperativen Verlauf keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Diuresemenge zur Gruppe ohne CSA-AKI.

Insgesamt war auch in dieser Gruppe die Liegedauer auf der Intensivstation deutlich verlängert.

#### 4. Ergebnisse

	Kein CSA-AKI n=94	CSA-AKI Stadium 2 und 3 n=19	P- Wert
Diuresemenge OP Tag (ml)	n= 94 3775 (2880-4735)	n = 19; 3545 (3070-4470)	0,7
Diuresemenge 1. postop. Tag (ml)	n=80; 3115 (2600-3704)	n=16; 2635 (1668-3765)	0,008
Diuresemenge 2. postop. Tag (ml)	n=71; 3300 (2500-4300)	n=16; 3115 (1925-4853)	0,74
Diuresemenge 3. postop. Tag (ml)	n=36; 3300 (2588-4900)	n=16; 3625 (2442-6065)	0,84
Liegedauer Intensivstation (Tage)	1,0 (1,0-1,0)	n=19; 4 (1-10)	<0,0001

*Tabelle 13 Diuresemenge der Gruppe ohne CSA-AKI gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI des Stadiums 2 und 3*

Im Vergleich der Diuresemengen innerhalb der Gruppe mit CSA-AKI zeigt sich, dass die Diuresemenge in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 am Operationstag nicht signifikant erhöht ist gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3. Am ersten postoperativen Tag ist die Diuresemenge in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 signifikant erniedrigt (2305 ml [2023-3775 ml] vs. 3115 ml [2600-3704 ml]; P=0,006). In den darauffolgenden postoperativen Tagen zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr. Ebenso konnten sich die Liegezeiten auf der Intensivstation nicht signifikant voneinander unterscheiden.

	CSA-AKI Stadium 1 n=28	CSA-AKI Stadium 2 und 3 n=19	P-Wert
Diuresemenge OP Tag (ml)	n=28 3435 (2703-4615)	n = 19; 3545 (3070-4470)	0,6
Diuresemenge 1. postop. Tag (ml)	n=24 2305 (2023-3198)	n=16; 2635 (1668-3765)	0,006
Diuresemenge 2. postop. Tag (ml)	n=22 2660 (2075-4275)	n=16; 3115 (1925-4853)	0,13
Diuresemenge 3. postop. Tag (ml)	n=13 4400 (3800-4950)	n=16; 3625 (2442-6065)	0,17
Liegedauer Intensivstation (Tage)	n=28 1 (1-1)	n=19; 4 (1-10)	0,98

*Tabelle 14 Diuresemenge der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3*

### 4.3 Ergebnisse der Nachbeobachtung

Das nach 9 Monaten durchgeführte Follow-up ergab, dass die Mortalität bei den Patienten, die ein CSA-AKI erlitten, deutlich höher war (9 [19.1%] vs. 3[3.2%]; LogRank 10.9;  $P < 0.01$ ).

Vergleicht man die Patienten, die ein CSA-AKI Stadium 1 hatten mit der Gruppe ohne postoperatives ANV, so zeigt sich hier kein Unterschied bezüglich der Mortalität.

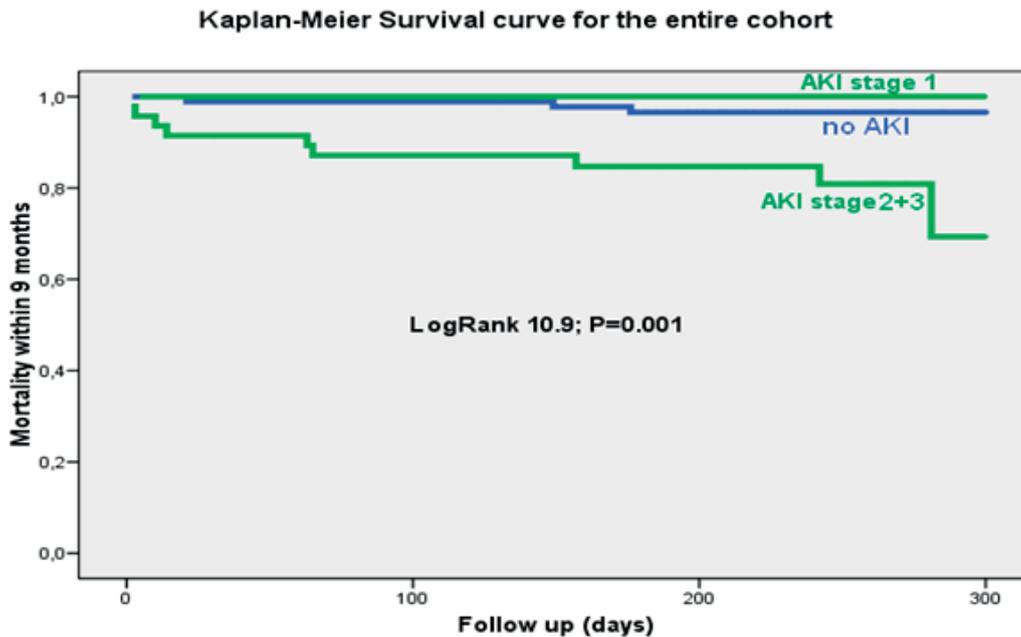


Abb. 10 Überleben der gesamten Kohorte

Nach Anwendung der Cox-Regressionsanalyse konnte errechnet werden, dass Patienten, die ein schwereres CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 erlitten, ein höheres Mortalitätsrisiko hatten (HR 19,8; 95% CI 3,68-107,1;  $P < 0,001$ ). Patienten dieser Gruppe hatten ebenfalls eine längere HLM-Zeit (HR 1,01; 95% CI 0,99-1,02;  $P=0,06$ ) und bereits am ersten Tag nach der Operation einen deutlichen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (HR 1,01; 95% CI 1,002-1,02;  $P=0,01$ ).

Prädiktion der Mortalität				
Variable	HR	CI	95%	P-Wert
		unteres	oberes	
ANV Stadium 2 + 3	19,84	3,68	107,1	<0,001
HLM Zeit	1,01	0,99	1,02	0,06
eGFR 1. postoperativer Tag	1,01	1,002	1,02	0,01
Kreatinin 1. postoperativer Tag	1,39	0,20	9,69	0,74
CystatinC 4 h nach HLM HLM	1,73	0,11	26,5	0,69
NGAL 4 h nach HLM	0,99	0,99	1,0	0,72

Tabelle 15 Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall

## 5. Diskussion

### 5.1. Akutes Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung in den kommenden Dekaden nimmt auch die Zahl der älteren Patienten zu, die zunehmend unter kardiovaskulären Erkrankungen sowie begleitend unter einer chronischen Niereninsuffizienz leiden<sup>2,103</sup>. Zusätzlich stieg in den letzten Jahrzehnten die Anzahl der Patienten, die sich einer Dialysebehandlung unterziehen mussten, stetig<sup>104</sup>. Hauptsächlich sind Patienten über 65 Jahre betroffen. Diese Gruppe macht auch den größten Anteil der Patienten aus, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterziehen müssen<sup>104</sup>. Dies bestätigt sich auch in dieser Arbeit, in der das Durchschnittsalter der Patienten ohne ANV über 65 Jahre und das Alter der Patienten mit ANV über 70 Jahren liegt. In verschiedensten Studien rangiert die Inzidenz des postoperativen ANV zwischen 7,7 % bis zu 43 %<sup>7,47,100,105</sup>. Diese große Spanne lässt sich durch die Anwendung unterschiedlicher Klassifikationen erklären. So definierten Mangano et al. in ihrer Studie einen postoperativen Maximalwert des Serum-Kreatinins von 177,0 µmol/l und/oder einen absoluten Anstieg um 62,0 µmol/l zwischen prä- und postoperativem Serum-Kreatininwert als renale Dysfunktion. Hier lag die Inzidenz bei 7,7%<sup>47</sup>. Hobson et al. veröffentlichten 2009 Daten von fast 3000 retrospektiv untersuchten Patienten, bei denen die RIFLE-Klassifikation zur Definition des ANV angewandt wurde. Hier trat bei 43 % aller Patienten gemäß der RIFLE-Klassifikation ein ANV auf<sup>99</sup>.

Die Einführung der RIFLE-, AKIN- und zuletzt die im Jahre 2012 neu festgelegte KDIGO-Klassifikation wie in Abschnitt 1.5 ausführlich beschrieben, sollten die Definition eines ANV vereinheitlichen und Daten somit vergleichbarer machen. Vereinzelt wurde die Anwendbarkeit der einzelnen Klassifikationen bei kardiochirurgisch-assoziiertem, postoperativen ANV bereits untersucht. So zeigten Englberger et al. 2011, dass die Anwendung der AKIN-Kriterien häufiger zur Diagnose eines ANV führt. Auch wenn die Schwere des ANV mit der AKIN-Klassifikation aufgrund des 48h Zeitfensters öfters falsch hoch eingeschätzt werden kann<sup>106</sup>. Die im Jahre 2012 erstellten Leitlinien der KDIGO Gruppe vereinheitlichen die Definition des ANV. Somit soll eine Verbesserung bezüglich der Prophylaxe und Diagnose sowie der Therapie des ANV erzielt werden<sup>69,107</sup>.

Das ANV nach kardiochirurgischen Operationen (CSA-AKI) ist mit einer höheren Mortalitätsrate vergesellschaftet. Dies beinhaltet sowohl die intrahospitale Mortalität als auch die Langzeitmortalität. Des Weiteren konnten viele Studien belegen, dass das Auftreten von ANV mit einer längeren Krankenhausverweildauer insgesamt, eine

verlängerten Intensivliegedauer und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist<sup>5,47,66,99,105</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass ein ANV nach einem kardiochirurgischem Eingriff anhand der KDIGO-Kriterien bei 47 Patienten (33,3%) diagnostiziert wurde. Jedoch ist die allgemeine Datenlage in Bezug auf das CSA-AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen gemäß der KDIGO Kriterien noch gering. Machado et al. publizierten 2013 eine Arbeit, in der retrospektiv 1175 Patienten untersucht wurden. Hier lag das Auftreten eines CSA-AKI bei 42 %<sup>108</sup>.

Patienten mit CSA-AKI waren in dieser Arbeit mit einem Durchschnittsalter von 73,9 Jahren signifikant älter (*Tabelle 6*). Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Studien<sup>7,66,99,109</sup>.

Ferner sind Operationsdauer und Dauer des Einsatzes der HLM als Risikofaktoren für das Auftreten eines CSA-AKI zu sehen und in der Literatur ausführlich beschrieben<sup>5,6,47,110-112</sup>. Im Vergleich der Patientenkohorte mit CSA-AKI zur Kohorte ohne CSA-AKI war die OP- und HLM-Dauer jedoch nicht signifikant erhöht. Die durchschnittliche OP-Dauer lag in der Kohorte ohne CSA-AKI bei 201 Minuten, während die OP-Dauer bei Patienten mit CSA-AKI im Mittel bei 205 Minuten lag. Innerhalb der Kohorte mit CSA-AKI gab es keine signifikant längere OP Dauer bei den Patienten mit einem CSA-AKI Stadium 1 gegenüber Patienten mit einem ANV Stadium 2 und 3. Jedoch war der Einsatz der HLM in der Gruppe mit ANV Stadium 1 kürzer (88 Minuten) als in der Gruppe mit ANV Stadium 2 und 3 (115,5 Minuten) (*Tabelle 8*), so dass man in der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 von einem komplexeren Eingriff ausgehen kann. Dies bestätigen auch andere Studien. Bei Machado et al. liegen die mittleren HLM Zeiten im Stadium 1 bei 97 Minuten, im Stadium 2 bei 103 Minuten und im Stadium 3 bei 121 Minuten<sup>108</sup>. Auch eine große Metaanalyse von Kumar et al. mit mehr als 12000 Patienten haben die HLM-Dauer als Risikofaktor für ein CSA-AKI definiert<sup>113</sup>. In beiden genannten Studien wurde die Dauer der Aortenklammung nicht berücksichtigt. Karim et al. erhoben die Daten von 100 Patienten. Eine Dauer von mehr als 70 Minuten HLM-Zeit und von mehr als 60 Minuten Aortenabklemmzeit wurde als Risikofaktor für das Auftreten eines CSA-AKI gemäß der AKIN Kriterien identifiziert<sup>110</sup>. In den in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Aortenabklemmzeit in der Gruppe mit CSA-AKI gegenüber der Gruppe ohne CSA-AKI. Und auch innerhalb der Gruppe mit CSA-AKI fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, welche ein leichteres CSA-AKI vom Stadium 1 entwickelten, gegenüber den Patienten mit einem CSA-AKI vom Stadium 2 und 3. Jedoch war in dieser Gruppe eine leicht verlängerte Aortenabklemmzeit zu beobachten,

welche im Durchschnitt 71 Minuten betrug und somit die Daten von Karim et al. bestätigen.

## 5.2. Diagnose des CSA-AKI mit konventionellen Biomarkern

Bereits 1986 beschrieben Myers et al. den Zusammenhang von akutem Nierenversagen, kardialer Funktion und Dynamik der Kreatinin-Clearance<sup>114</sup>. Serum-Kreatinin ist aktuell der als Goldstandard verwendete Biomarker im klinischen Alltag. Mit der zusätzlichen Bestimmung der eGFR und Harnstoff im Blut gehört er zur akzeptierten Standarddiagnostik der Nierenfunktion. Die in Studien gängigen Einteilungen und Kriterien des ANV wie RIFLE, AKIN oder KDIGO bewerten ausnahmslos die Dynamik der Serum-Kreatininkonzentration unter Berücksichtigung des ausgeschiedenen Urinvolumens<sup>7,56,69,108,115,116</sup>. Als Nachteil des Serum-Kreatinins wird das verspätete Ansteigen bei Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen angeführt<sup>66,117</sup>. Ebenso gilt Serum-Kreatinin als ein von multiplen Faktoren wie z.B. Alter, Muskelmasse oder Geschlecht beeinflussbarer Marker. Dennoch ist Serum-Kreatinin zurzeit der Goldstandard zur Bestimmung der Nierenfunktion im klinischen Alltag. Es ist leicht und günstig zu bestimmen, in der Labordiagnostik etabliert und essentiell zur klinischen Einschätzung der Nierenfunktion.

In multiplen Studien zeigt sich, dass präoperativ erhöhtes Serum-Kreatinin ein unabhängiger Risikofaktor zur Prädiktion von Mortalität nach kardiochirurgischen Operationen darstellt<sup>99,118,119</sup>. Leider ist die Datenlage in Bezug auf das absolute Niveau des Serum-Kreatinins inhomogen<sup>56,61</sup>. Die gängigen Klassifikationen wie die der KDIGO, RIFLE- Kriterien und AKIN Klassifikation beziehen das Serum-Kreatinin immer mit ein. Eine große Metaanalyse von Englberger et al. mit der Fragestellung, ob RIFLE oder AKIN Kriterien für kardiochirurgische Patienten genauer ein ANV detektieren, zeigte, dass die AKIN Klassifikation mehr Patienten mit ANV diagnostiziert. So hatten fast 10% der Patienten nach AKIN Definition ein ANV Stadium 1, wohingegen die RIFLE Kriterien hier noch kein ANV definierten. Des Weiteren wird postuliert, dass aufgrund des engen Zeitfensters der AKIN Klassifikation (*Tabelle 4*), eine falsch hohe Zahl an Patienten mit ANV diagnostiziert wird, und Patienten, welche im späteren postoperativen Verlauf ein ANV entwickeln, nicht erfasst werden. Beide Klassifikationen sind signifikante Prädiktoren in Bezug auf Mortalität, verlängerte Beatmungsdauer, Aufenthalt auf der Intensivstation und des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Letztendlich scheint die RIFLE Klassifikation (*Tabelle 3*) für kardiochirurgische Patienten geeigneter, da diese Klassifikation die eGFR berücksichtigt und die Schwankungen der eGFR die Klassen R und I sensitiver detektiert, wohingegen die Klasse F sensitiver durch die Schwankungen des Serum-Kreatinins diagnostiziert wird<sup>109</sup>.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen in der Gruppe der Patienten mit CSA-AKI die Baseline-Kreatininwerte keinen signifikanten Unterschied zur Gruppe ohne CSA-AKI.

Lediglich die eGFR ist in der Gruppe mit CSA-AKI leicht signifikant erniedrigt. Kreatinin und eGFR sind in der frühen postoperativen Phase 4 h nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation bereits signifikant in der Gruppe mit CSA-AKI im Vergleich zur Gruppe ohne erhöht bzw. erniedrigt (*Tabelle 7*). Noch deutlicher sind die Ergebnisse nach 4 Tagen. Hier zeichnet sich eine deutliche Erhöhung bei den Messungen von Kreatinin, eGFR und Harnstoff in der Gruppe mit CSA-AKI ab. Diese Ergebnisse sprechen für das Festhalten an Serum-Kreatinin und eGFR als Verlaufsmarker zur Diagnose eines postoperativen CSA-AKI. Zum einen sind diese Marker im klinischen Alltag fest verankert, zum anderen besitzen sie einen betriebswirtschaftlichen Vorteil in der gängigen Labordiagnostik, da die Bestimmung von NGAL oder Cystatin C derzeit fünffach höher ist als die Bestimmung von Serum-Kreatinin.

Bei der isolierten Betrachtung der Patienten mit CSA-AKI jedoch zeichnet sich ein anderes Bild ab. Im Baseline Labor finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit CSA-AKI Stadium 1 und der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3. In der frühen postoperativen Phase zeigen weder Serum-Kreatinin und eGFR noch Harnstoff einen signifikanten Unterschied in den Gruppen zueinander, so dass die im klinischen Alltag verwendeten Marker für die Beurteilung des Schweregrades des CSA-AKI nicht brauchbar erscheinen. Da nach 4 Tagen postoperativ die Biomarker in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3 gegenüber den Werten in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 noch deutlich erhöht sind, bestätigt sich hier die Aussage, dass Kreatinin und Harnstoff erst verspätet ansteigen und somit als Marker zur Risikostratifizierung eines ANV nicht unbedingt geeignet sind.

Letztendlich konnte gezeigt werden, dass die konventionellen Biomarker zur Diagnose eines CSA-AKI genutzt werden können, sie aber in der frühen postoperativen Messung keine Aussagekraft über den Schweregrad des ANV treffen können.

### 5.3. Diagnostik des ANV mit NGAL

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, dass NGAL als Biomarker für die frühe Risikostratifizierung des ANV nach kardiochirurgischen Operationen geeignet ist. Die NGAL Konzentration im Urin steigt bereits bei kleinen Schädigungen des Nierenparenchyms an, was in vielen Studien gezeigt werden konnte<sup>9,10,120,121</sup>. Jedoch gibt es weitere Faktoren, die die Schädigung der Tubuli beeinflussen. Der Grad der Hydratation des Patienten nach einer Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist eine Variable. Der Grad der Hydratation hat Einfluss auf die Nierenfunktion und die Diuresemenge, somit ist die Schädigung der Niere und ein konsekutives Nierenversagen durch Volumenmangel begünstigt. So zeigt sich in den Baselinemessungen, dass in der Gruppe ohne CSA-AKI die NGAL Konzentration im Urin präoperativ nicht geringer ist, als in der Gruppe mit CSA-AKI. Ursache dafür könnte eine präoperative Therapie mit Diuretika sein. In den Messungen 4 h postoperativ sind die Konzentrationen deutlich geringer, so dass man von einer stärkeren Hydratation als gegenüber den Patienten mit einem CSA-AKI ausgehen muss<sup>122</sup>. NGAL als Marker der Tubuluzellschädigung hängt auch von diesen Faktoren ab. Insbesondere der Einsatz der HLM hat größeren Einfluss auf den Grad der Hydratation. Ist das Primingvolumen zum Füllen der Herz-Lungen-Maschine noch standardisiert, kann aber in Abhängigkeit von Hb-Wert, Hämatokrit, Größe und Gewicht des Patienten sowie linksventrikulärer Pumpfunktion des Herzens eine Hämodilution durchgeführt werden. Neben dem applizierten Volumen durch Priming und Hämodilution wird mit zunehmender HLM-Zeit durch Diurese, Perspiratio oder Absaugung verlorenes Volumen durch kristalloide Lösungen ersetzt. Dies erfolgt nicht standardisiert und nach Ermessen von Chirurg, Anästhesist und Kardiotechniker. In diesem Zusammenhang ist die Dauer der extrakorporalen Zirkulation ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines CSA-AKI vielfach beschrieben<sup>16,51,79,123</sup>. Hämodynamische Messungen wie invasiv gemessener arterieller Blutdruck, PA-Drücke und ZVD spiegeln die Hyperhydratation nicht exakt wider. Durch die HLM entstehen Kapillarlecks, welche durch ein Abfall des onkotischen Drucks und Vasodilatation verursacht werden. Intraoperativ besteht weiter ein nicht messbarer Volumenverlust, welcher in die Volumenbilanz nicht einberechnet werden kann. Somit führt dieser Aspekt weiterhin zu der Notwendigkeit eines „real-time“-Markers zur Verlaufsbestimmung der Nierenfunktion, da Serumkreatinin und eGFR dies nicht widerspiegeln. Der kardiale Auswurf ist in den ersten Stunden nach der Operation meistens vermindert, so dass eine zufriedenstellende Hämodynamik sowohl von der Vorlast, als auch von der Gabe von positiv inotropen Medikamenten abhängig ist und die Gabe von Flüssigkeiten zum Aufrechterhalten des intravasalen Füllungsdruckes unabdingbar ist. Insgesamt muss

eine adäquate, intravasale Füllung erreicht werden, die einen optimalen kardialen Auswurf und eine ausreichende Durchblutung der anderen Organe sichert. Bei steigendem Volumenbedarf, der oft durch eine Kombination von kapillaren Leckagen und eine gute Diurese bedingt ist, sollte man von einer übermäßigen Volumensubstitution absehen und im zweiten Schritt ein Sympathomimetikum, am ehesten Norepinephrin, substituieren. Dieses Erhöht den renalen Blutfluss, hat jedoch keine Auswirkungen auf GFR und Diurese.

Der unterschiedliche Grad der Hydratation, welcher als Schlüsselfaktor für das Auftreten eines CSA-AKI nach kardiochirurgischen Operationen gilt, kann als Erklärung dafür dienen, dass NGAL im Urin in der vorliegenden Arbeit nicht die Aussagekraft erreicht, die in der Arbeit von Mishra et al. gezeigt werden<sup>9,121</sup>. Präoperativ zeigten sich keinerlei signifikanten Unterschiede in der Gruppe mit und ohne CSA-AKI. Auch 4 Stunden postoperativ war NGAL nur gering signifikant in der Konzentration der Gruppe mit CSA-AKI erhöht (*Tabelle 7*). Bei genaueren Betrachtung der Messwerte in der Gruppe mit CSA-AKI zeigt sich jedoch, dass bereits in den präoperativen Messungen die Gruppe, die später ein CSA-AKI des Stadiums 2 und 3 entwickelte eine deutlich signifikant höhere NGAL Konzentration vorlag. Hier zeigt sich eine Überlegenheit gegenüber den konventionellen Biomarkern und untermauert die These, dass NGAL ein geeigneter Biomarker zur Risikostratifizierung des CSA-AKI ist. Ferner bestätigen die vorliegenden Daten die von Prabhu et al., wo gezeigt werden konnte, dass NGAL im Urin ein Prädiktionswert für das akute Nierenversagen schon 4 h nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation besitzt<sup>10</sup>.

NGAL als Biomarker für die Diagnose eines CSA-AKI nach kardiochirurgischen Operationen ist in dieser Arbeit ein früher, sensitiver Marker zur Prädiktion eines CSA-AKI des Stadiums 2 oder 3, wohingegen ein CSA-AKI des Stadiums 1 nicht vorhergesagt werden konnte. Im klinischen Alltag sind die Patienten mit schwereren Stadien eines CSA-AKI diejenigen, welche frühzeitig detektiert und behandelt werden sollten, um so ihr Outcome zu verbessern<sup>94,96</sup>. NGAL zeigt in den hier erarbeiteten Daten schon in der frühen postoperativen Kontrolle einen signifikanten Anstieg im Vergleich zu den Baseline- Werten, wohingegen Serum-Kreatinin und eGFR noch nicht signifikant angestiegen bzw. abgefallen sind.

NGAL ist bislang sehr gut untersucht und bleibt aktuell der vielversprechendste frühe Biomarker zur Detektion eines CSA-AKI<sup>124</sup>. NGAL wird von geschädigten Tubuluszellen exprimiert und wird nach renaler Ischämie hochreguliert, um Erneuerungsprozesse zu induzieren. Dies ist der entscheidende Unterschied zum Serum-Kreatinin, welches bekanntermaßen erst nach Einschränkung der Nierenleistung kumuliert und somit

erhöht gemessen werden kann<sup>9,79,121</sup>. NGAL als Biomarker für CSA-AKI ist schlussendlich im Nachweis deutlich teurer als die Bestimmung von Serum-Kreatinin und eGFR, so dass eine Aufnahme in die gängige klinische Diagnostik bei fehlenden, noch nicht klinisch erforschten Therapieoptionen, erschwert ist. Jedoch gibt es bereits Untersuchungen, welche den Kostenvorteil eines frühzeitig durch NGAL detektierten und therapierten ANV nach kardio-chirurgischen Operationen gegenüber der konventionellen Diagnostik mit Kreatinin und eGFR gezeigt hat<sup>125</sup>.

#### 5.4 Diagnose des ANV mit Cystatin C

In den erarbeiteten Daten der hier vorliegenden Population lag bereits bei den Baseline-Messungen in der Gruppe mit CSA-AKI eine leicht signifikant erhöhte Konzentration von Cystatin C vor. Dies deckt sich mit den Daten, die sich in der Literatur finden lassen<sup>87,126,127</sup>. Auch schon früh nach der Operation und auch 4-6 Tage postoperativ sind die gemessenen Werte unserer Studienpopulation erhöht.

Limitationen zeigt Cystatin C in den von uns erhobenen Daten in den Untergruppen der Patienten mit CSA-AKI. Demzufolge ist die Konzentration von Cystatin C in den Baseline-Messungen der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 nicht signifikant erniedrigt gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 2 und 3. Hier zeigt sich eine Überlegenheit von NGAL gegenüber Cystatin C. 4 Stunden postoperativ wird in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3 eine leicht erhöhte Konzentration von Cystatin C gemessen, jedoch zeigt sich hier auch ein deutlich signifikant erhöhter Anstieg von NGAL gegenüber Cystatin C. 4 Tage nach der Operation ist Cystatin C in der Gruppe mit CSA-AKI des Stadiums 2 oder 3 ebenso noch deutlich erhöht, wohingegen NGAL schon wieder abgefallen ist. Somit lässt sich die Aussage treffen, dass NGAL in der frühen postoperativen Phase für Patienten, welche ein schwerwiegenderes CSA-AKI entwickeln, der aussagekräftigere Marker ist.

Letztendlich ist die Datenlage für den prognostischen Wert von Cystatin C noch inkonsistent<sup>85</sup>. So zeigten Shlipak et al. in einer prospektiven, randomisierten Studie von über 1000 Patienten, dass Cystatin C bestimmt vor der Operation eine hohe Aussagekraft für die Risikostratifizierung eines CSA-AKI besitzt, jedoch keine Assoziation zu Endpunkten wie Dialysepflichtigkeit oder Tod mitbringt<sup>128</sup>. Koyner et. al zeigten ebenso, dass Cystatin C zwar in der unmittelbaren postoperativen Phase signifikant ansteigt und auch mit erhöhtem Auftreten von CSA-AKI assoziiert ist, jedoch sich auch hier keine Hinweise auf Endpunkte wie Dialyse und Tod gezeigt werden konnten, so dass diese Arbeitsgruppe Cystatin C als nur bedingt brauchbar bezeichnet<sup>129</sup>.

### 5.5 Diuresemenge und Liegedauer Intensivstation

Die Diuresemenge nach kardiochirurgischen Operationen kann weit variieren und ist multifaktoriell abhängig. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten konnten zeigen, dass Patienten, die ein CSA-AKI entwickelten, am ersten postoperativen Tag geringere 24 h Volumina ausschieden als Patienten, die kein CSA-AKI erlitten. Generell deckt sich das mit den anderen Untersuchungen, die die Menge der Urinausscheidungen mit in die Diagnose des akuten Nierenversagens einbezogen. Jedoch ist die Datenlage hierzu ausgesprochen dünn. Quan et al. untersuchten 4229 Patienten, die sich nicht kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen. Hier zeigte sich ein Anstieg für die Inzidenz des akuten Nierenversagens, wenn die Diuresemenge zusätzlich zum Serumkreatinin betrachtet wurde. Auch hatten Patienten mit einer geringeren Diurese eine höhere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen zu versterben und eine längere Krankenhausverweildauer<sup>130</sup>. Schlussendlich wird die Diuresemenge aber nur in wenigen Studien, welche das CSA-AKI untersuchen, mit einbezogen, obwohl nicht nur Biomarker sondern auch die Diuresemenge in den gängigen Klassifikationen Berücksichtigung findet. So gibt es Untersuchungen bei kritisch kranken Patienten einer Intensivstation die zeigen, dass bei der Anwendung der RIFLE Kriterien das Auftreten eines akuten Nierenversagens unterschätzt wird, wenn man die Urinmenge nicht in der Klassifikation berücksichtigt<sup>131</sup>. Diese Daten unterstreichen, dass die Diagnose eines akuten Nierenversagens von Biomarkern allein durch die Bewertung der klinischen Situation des Patienten ergänzt werden sollte. Petäjä et al. veröffentlichten Daten, welche die KDIGO Kriterien unter der Berücksichtigung der Diuresemenge betrachteten. Es konnte gezeigt werden, dass die Klassifizierung der KDIGO durch Diuresemenge unter Vernachlässigung des Serumkreatinins mit einer höheren 2,5 Jahres Mortalität assoziiert ist<sup>132</sup>. Eine ebenfalls erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines CSA-AKI und Tod einhergehend mit verminderter Urinausscheidung beschreiben Engoren et al. in einer retrospektiven Analyse von über 4000 kardiochirurgischen Patienten. Hier entwickelten 25% ein CSA-AKI, definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0,3 mg/dl oder um mehr als 50% über dem Baseline Wert bis zum postoperativen Tag. Verminderte Urinausscheidung von weniger als 0,2 ml/kgKG/h war mit einer erhöhten Mortalität verbunden, obwohl kein CSA-AKI, definiert durch einen Anstieg des Serumkreatinins, auftrat<sup>133</sup>. Unsere Daten konnten zeigen, dass die Patienten, welche ein CSA-AKI entwickelten, am ersten postoperativen Tag eine signifikant geringere Urinmenge ausschieden. Jedoch war die Urinmenge in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 am ersten postoperativen Tag geringer als in der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3. Dies kann durch die polyurische Phase des akuten Nierenversagens

erklärt werden. Karim et al. konnten in ihrer Untersuchung keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die intra- und postoperativ ausgeschiedenen Urinvolumina ermitteln und Patienten mit einem CSA-AKI vom Stadium 2 nach AKIN waren in dieser Untersuchung nicht oligurisch. Eine genauere Differenzierung auf die Stundenurinausscheidung pro Kilogramm Körpergewicht wurde in der hier vorliegenden Untersuchung nicht durchgeführt, da sich diese Arbeit auf die frühe Diagnose des CSA-AKI durch NGAL und Cystatin C fokussiert und die Dokumentation, insbesondere in den späteren postoperativen Tagen, nicht mehr die stündliche Diuresemenge beinhaltete.

## **5.6 Langzeitmortalität bei Auftreten eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen**

Das ANV nach kardiochirurgischen Operationen ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet und gilt als unabhängiger Prädiktor<sup>7,118,134</sup>. Schon 1998 beschrieben Chertow et. al in einer großen, retrospektiven Studie von mehr als 40000 Patienten eine Mortalität derer, die nach kardiochirurgischen Operationen eine ANV entwickelten, von über 60 %<sup>5</sup>. Nicht nur die schwereren Stadien des CSA-AKI sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Mehrere Studien zeigten, dass milde Anstiege von Serum-Kreatinin und Stadien des CSA-AKI mit einer erhöhten Mortalität einhergehen<sup>118,134</sup>. Ebenso wurde die Dauer des CSA-AKI als Faktor für das Langzeitüberleben beschrieben<sup>135,136</sup>. So untersuchten Swamithan et al. den Zusammenhang einer frühen Erholung der Nierenfunktion auf das Langzeitüberleben und konnten zeigen, dass ein Abfall des Serum-Kreatinins innerhalb von 24 h nach dem maximalen Wert postoperativ mit einer geringeren Spätmortalität assoziiert ist<sup>137</sup>. Hobson et. al beobachteten mehr als 2000 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren und konnten über diesen Zeitraum eine erhöhte Mortalität selbst für die Patienten, welche ein ANV nach kardiochirurgischer Operation erlitten und sich komplett davon erholten, nachweisen. In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die präoperativ keine chronische Niereninsuffizienz hatten. Die Überlebensrate lag bei 44% im Vergleich zu einer 10 Jahres Überlebensrate von 63% der Patienten ohne ANV<sup>99</sup>. Lassnigg et al. beobachteten prospektiv über 46 Monate mehr als 3000 Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterzogen. Patienten, die postoperativ ein erniedrigtes Serumkreatinin hatten, wiesen die geringste Mortalität auf. Des Weiteren konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass schon ein geringer Anstieg des Serumkreatinins mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist. Machado et al. untersuchten retrospektiv mehr als 2000 Patienten, von denen 42 % ein ANV gemäß der Kriterien der KDIGO entwickelten. Hier zeigte sich, dass die 30-Tages-Mortalität der Patienten ohne CSA-AKI bei 7,1% lag und vergleichsweise niedriger war als bei den Patienten mit ANV des Stadiums 1 (8,2%) und deutlich niedriger als bei den Patienten mit ANV vom Stadium 2 (31%) und 3 (55%). Sie definierten in ihrer Arbeit somit ein CSA-AKI als unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte 30 Tages Mortalität<sup>108</sup>.

Mit Hilfe der Cox Regressionsanalyse der hier erhobenen Daten konnte errechnet werden, dass das CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 mit einer höheren Mortalität innerhalb von 9 Monaten vergesellschaftet ist. NGAL stieg in dieser Gruppe bereits signifikant 4 Stunden nach Beendigung der Operation an, so dass NGAL hier auch einen Rückschluss auf die Prognose zulässt.

Jedoch konnte bei den hier erhobenen Daten in Bezug auf die Langzeitmortalität kein signifikanter Unterschied der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 1 zur Gruppe ohne CSA-AKI herausgearbeitet werden (*Abbildung 2*). Da sich die frühen NGAL Konzentrationen in diesen beiden Gruppen auch nicht signifikant unterschieden, zeigt NGAL lediglich bei schwereren Formen (Stadium 2 und 3) des CSA-AKI eine prognostische Wertigkeit. Präoperativ erhöhtes NGAL wurde als unabhängiger Prädiktor für erhöhte Langzeitmortalität von Moledina et al. identifiziert. Jedoch ließ sich dies nicht für die postoperativen NGAL Messungen bestätigen. Im Unterschied zu den hier erarbeiteten Daten wurde NGAL im Plasma gemessen, wodurch sich die unterschiedlichen Ergebnisse erklären lassen<sup>138</sup>. Garcia-Alvarez et al. untersuchten die Konzentration von NGAL im Urin bei kardiochirurgischen Patienten und konnten nur eine limitierte prädiktive Wertigkeit feststellen. Da die meisten Patienten mit CSA-AKI in dieser Studie eine deutlich erhöhte HLM-Zeit durchliefen, stellten sie die prognostische Wertigkeit von NGAL im Urin ebenfalls in Frage. Da durch eine lange HLM Zeit eine systemische Inflammation und somit eine Hochregulation von NGAL erfolgt, wird primär die extrakorporale Zirkulation als unabhängiger Risikofaktor eines CSA-AKI gesehen<sup>123</sup>. Um die Relevanz von NGAL in der Diagnose des CSA-AKI weiter zu prüfen, müssen vorher die Zusammenhänge zwischen der Anwendung einer extrakorporalen Zirkulation, der daraus resultierenden Immunantwort und deren Mechanismen weiter erforscht werden.

### 5.7 Limitationen

Diese Arbeit ist eine Studie, welche an einem einzelnen Zentrum durchgeführt wurde. Alle Patienten, die elektiv zu einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine in unser Zentrum aufgenommen wurden, wurden in die Studie eingeschlossen, sofern sie alle Einschlusskriterien erfüllten. Somit sind das Patientenkollektiv, die Grunderkrankung sowie die Art der Operation sehr inhomogen, bilden aber das durchschnittliche Patientenkollektiv einer herzchirurgischen Klinik in Deutschland ab. Die Arbeit fokussiert sich auf den Wert von neuen Biomarkern zur frühzeitigen Diagnose und Prädiktion des CSA-AKI. Aufgrund der komplexen Mechanismen, die ein CSA-AKI bei herzchirurgischen Patienten bedingen, wurden lediglich zum Vergleich die in der gängigen Praxis etablierten Biomarker hinzugezogen. Hieraus ergeben sich weitere Fragestellungen, die in dieser Arbeit jedoch nicht bearbeitet wurden. Die Grunderkrankung, genaue Flüssigkeitsbilanz, hämodynamische Parameter und der daraus resultierende Katecholamingabe wurden nicht betrachtet, da diese Arbeit ihren Schwerpunkt auf die Identifizierung des CSA-AKI durch Biomarker legt. Eine weitere Limitation ergibt sich durch die Anwendung der KDIGO Kriterien zur Diagnose des CSA-AKI. Durch das Vorhandensein unterschiedlicher Diagnosekriterien, etabliert durch unterschiedlichste Verbände und Arbeitsgemeinschaften, sind Studien zum CSA-AKI schwer vergleichbar. Letztendlich sind weitere Arbeiten zur Prävention und Therapie des komplexen Krankheitsbildes des CSA-AKI notwendig, um den Nutzen der unterschiedlichen Biomarker für die Prädiktion, Diagnose und Therapie des CSA-AKI zu beweisen.

## 6. Schlussfolgerung

Das ANV nach kardiochirurgischen Operationen unter Einsatz der HLM ist eine der häufigsten Komplikationen, die postoperativ auftreten können. Zudem ist es vergesellschaftet mit einer längeren Liegedauer auf der Intensivstation und schlussendlich mit erhöhter Mortalität. Es ist multifaktoriell beeinflusst, somit spielen neue Biomarker, welche weniger durch äußere Faktoren beeinflusst werden als Kreatinin und Harnstoff, eine nicht unerhebliche Rolle in der frühen Identifikation und Risikostratifizierung für Patienten, die ein CSA-AKI entwickeln. Leider sind die Daten noch inkonsistent. Zum einen wird Kreatinin und Harnstoff als etablierte, kostengünstige Marker weiterhin eine tragende Rolle spielen. Zum anderen sind NGAL und Cystatin C teurer in der Bestimmung und konnten trotz weitreichender Untersuchungen den Stellenwert von Kreatinin und Harnstoff noch nicht mindern. In dieser Arbeit konnte NGAL als Marker für die Prädiktion eines schwereren CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 identifiziert werden. Ausgeschiedene Urinvolumina ergänzen die Biomarker in der Diagnosestellung des CSA-AKI. Schlussendlich ist das ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen eine Komplikation, deren Therapie seit vielen Jahren unverändert ist. Ausgleich von Volumenverlust, Bestimmung des Grades der Hydratation des Patienten, hämodynamische Stabilisierung und die Gabe von Schleifendiuretika sind hier die Säulen der Therapie. Die Hämofiltration als invasivstes Verfahren steht am Ende. Auch hier gibt es vielfache Untersuchungen, ob und wann die Hämofiltration am besten eingesetzt wird. Hier sind die bislang veröffentlichten Daten noch uneinheitlich. Letztendlich bedarf es für die Bestimmung der Wertigkeit von NGAL und Cystatin C weitere prospektive, randomisierte Studien. Auch die unterschiedlichen Therapieansätze des ANV machen weitere Studien mit großen Patientenzahlen nötig.

## 7. Zusammenfassung

Jährlich werden in Deutschland mehr als 80000 Operationen mit HLM durchgeführt. Die demographische Entwicklung zeigt eine deutliche Zunahme der Lebenserwartung in Deutschland, somit steigt auch die Anzahl der kardiovaskulären Erkrankungen. Die Zahlen der Leistungsstatistik der DGTHG verzeichnen eine deutliche Zunahme der Patienten über 80 Jahre. Mehr als die Hälfte aller Patienten, die sich in Deutschland einer herzchirurgischen Operation unterziehen, sind über 70 Jahre alt. Begleiterkrankungen stellen ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen dar.

Eine häufige, postoperative Komplikation stellt das ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen dar. Es ist ursächlich komplex. Pathophysiologische Mechanismen, welche das Auftreten von CSA-AKI begünstigen, sind nicht nur Toxine wie z.B. Medikamente oder Kontrastmittel. Auch spielen Veränderungen in der renalen Hämodynamik, insbesondere bei Operationen mit HLM, eine große Rolle. So wird beispielsweise die Art des Eingriffs und die damit verbundene Dauer der extrakorporalen Zirkulation als Risikofaktor für das Auftreten eines kardiochirurgisch-assoziierten Nierenversagens identifiziert. Dies deckt sich mit den hier erarbeiteten Daten. Der Verlust der Autoregulation und erhöhte renale Vasokonstriktion sind hier als Ursache zu nennen. Daraus resultierend tritt eine tubuläre Dysfunktion auf, welche durch ein proinflammatorisches Milieu und eine verminderte Versorgung mit Sauerstoff noch getriggert wird. Somit sollten perioperativ immer modifizierbare Risikofaktoren bedacht werden. Hier ist zum einen die OP Methode zu nennen. Im Bereich der Koronarchirurgie ist eine Operation ohne Herz-Lungen-Maschine mit einem selteneren Auftreten von ANV vergesellschaftet. Auch zeigen viele Daten, dass die Zeit zwischen Koronarangiographie mit Kontrastmittel und der Operation, sofern es der Befund zulässt, von Bedeutung ist. Der arterielle Mitteldruck während der Operation sollte über 80 mmHg gehalten werden. Erhöhter Blutverlust, Re-Thorakotomien und Bluttransfusionen sind ebenso Risikofaktoren für das Auftreten eines CSA-AKI.

Insgesamt ist somit das ANV nach kardiochirurgischen Operationen eine multifaktoriell begünstigte Komplikation, welche eine genaue Risikostratifizierung nötig macht. Hierzu gibt es eine Vielzahl neuer Biomarker, die untersucht werden. Bei den derzeit im klinischen Alltag verwendeten Biomarkern Kreatinin und Harnstoff wird das verspätete Ansteigen als Hauptnachteil gesehen. In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv von 141 Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterzogen, fanden sich in der Gruppe mit CSA-AKI keine signifikant höheren Werte für Kreatinin und Harnstoff in den präoperativen Messungen. Lediglich die eGFR war in der Gruppe mit CSA-AKI signifikant erniedrigt. Auch in der isolierten Betrachtung der Gruppe

mit CSA-AKI vom Stadium 1 gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 fanden sich präoperativ keine erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerte. 4 Stunden postoperativ konnten in der Gruppe mit CSA-AKI signifikant höhere Werte von Harnstoff und Kreatinin nachgewiesen werden, jedoch fanden sich keine signifikanten Konzentrationen in der Gruppe mit CSA-AKI des Stadiums 1 gegenüber der Gruppe mit Stadium 2 und 3. Somit wurden in dieser Kreatinin, Harnstoff und eGFR als valide frühe Marker zur Identifikation eines CSA-AKI herausgearbeitet, lassen jedoch kein Schluss auf den Schweregrad des CSA-AKI zu.

NGAL als vielversprechender Biomarker zur Diagnose eines CSA-AKI war ebenfalls in den präoperativen Messungen nicht signifikant in der Gruppe mit CSA-AKI erhöht. Jedoch zeigt es in der Auswertung der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 einen deutlich erhöhten Ausgangswert gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 1. Somit ist NGAL vielversprechend für die Risikostratifizierung für ein CSA-AKI. Vergleichend ist auch 4 h nach der Operation der NGAL Wert in der Gruppe mit ANV vom Stadium 2 und 3 deutlich erhöht, so dass er die frühe Identifikation von schwerwiegenderen Stadien des CSA-AKI ermöglicht und so einen Vorteil gegenüber den konventionellen Biomarkern hat.

Cystatin C als weiterer in dieser Arbeit untersuchter Biomarker zeigt als einziger in den Baseline Untersuchungen der Gruppe mit CSA-AKI eine signifikant erhöhte Konzentration im Vergleich zu Kreatinin, Harnstoff und NGAL (*Tabelle 7*). 4 h postoperativ ist er ebenfalls deutlich in der Gruppe mit CSA-AKI erhöht. Bei genauerer Betrachtung der Gruppe mit CSA-AKI ist jedoch Cystatin C in der Gruppe mit Stadium 1 nicht signifikant niedriger als in der Gruppe der Patienten vom Stadium 2 und 3. Somit ist Cystatin C in dieser Arbeit kein Marker, der Rückschlüsse auf die Schwere des CSA-AKI zulässt. 4 h postoperativ ist er nur schwach signifikant erhöht in der Gruppe mit Stadium 2 und 3. Dementsprechend ist NGAL ein deutlich aussagekräftigerer Marker.

Urinvolumina waren am ersten postoperativen Tag bei Patienten mit einem CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 signifikant geringer als im Vergleich zu Patienten ohne CSA-AKI. Interessanterweise hatten Patienten, die ein CSA-AKI vom Stadium 1 am ersten postoperativen Tag eine geringere Urinausscheidung im Vergleich zu Patienten mit Stadium 2 und 3.

Im 9-Monats-Follow-up konnten wir nachweisen, dass Patienten, die ein CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 entwickelten, eine deutlich höhere Mortalität hatten als die Patienten, welche kein CSA-AKI oder ein CSA-AKI vom Stadium 1 entwickelten.

## 8. Summary

More than 80,000 operations employing heart-lung machines (HLM) are carried out in Germany every year. Demographic changes in Germany have shown a significant increase in life expectancy, and the incidence of cardiovascular disease has risen in parallel. Statistics from the DGTHG indicate a significant increase in the number of patients over 80 years of age. More than half of the patients undergoing cardiac surgery in Germany are over 70 years old. Age-associated co-morbidities represent an elevated risk for peri-operative complications.

Cardiac surgery associated kidney injury (CSA-AKI) is a common post-operative complication of cardiac surgery. Its origins are complex. Pathophysiological mechanisms that increase the risk of CSA-AKI include toxins such as medications or contrast agents. Changes in renal hemodynamics, especially during operations using ECC, also play an important role. For example, the type of procedure and the duration of extracorporeal circulation have been identified as risk factors for cardiac surgery-associated renal failure. The data presented here are consistent with these results. The loss of autoregulation and elevated renal vasoconstriction are contributing factors. These lead to tubular dysfunction, which is triggered by a pro-inflammatory milieu and a decreased oxygen supply. Thus, modifiable risk factors should always be considered peri-operatively. One of these is the choice of operative method. In coronary procedures, operations without ECC are associated with a lower incidence of CSA-AKI. Much data has shown that the time interval between coronary angiography using contrast agents and an operation is critical, as long as the results are compatible with allowing such an interval. The mean arterial pressure should be held at 80 mmHg during an operation. Significant loss of blood, repeated thoracotomy, and blood transfusions are also risk factors for CSA-AKI.

Taken together, these findings show that CSA-AKI following cardiac surgery is a multifactorial complication that necessitates precise risk stratification. To this end there are a number of new biomarkers that are being investigated. The delayed increase in creatinine and urea, two biomarkers that are used in daily clinical practice, is viewed as being a disadvantage. In the cohort of 141 cardiac surgical patients examined in the present work, none in the group with CSA-AKI had elevated pre-operative concentrations of these biomarkers. The only difference observed was that eGFR was significantly lower in this group. In the subgroup analysis there was also no difference in pre-operative values for creatinine and urea in patients with stage 1 CSA-AKI versus those with stage 2 or 3. Four hours post-operatively the levels of urea and creatinine were higher in the CSA-AKI group, but there was again no difference in the values of those with stage 1

versus those with stage 2 or 3. Thus, creatinine, urea, and eGFR can be viewed as early biomarkers for identification of CSA-AKI, but they do not allow the prediction of the severity of the condition.

NGAL, another biomarker for the diagnosis of CSA-AKI, was also not significantly elevated in pre-operative samples from the CSA-AKI group. In further analysis of the group with stage 2 or 3 CSA-AKI, however, baseline NGAL levels were significantly elevated in comparison with the group with stage 1 CSA-AKI. Thus, NGAL can be viewed as a promising biomarker for risk stratification of CSA-AKI. NGAL levels rose significantly 4 hours after the operation in the subgroup of patients with stage 2 or 3 CSA-AKI, demonstrating the advantage that NGAL has over other biomarkers in the early identification of severe stages of CSA-AKI.

Cystatin C, also investigated in this study, was the only biomarker that was significantly elevated at baseline as compared with creatinine, urea, and NGAL. Cystatin C was also significantly elevated 4 hours post-operatively in the group with CSA-AKI. Closer examination of the CSA-AKI group showed that cystatin C values were not significantly lower in the group with stage 1 CSA-AKI as compared with the group with stage 2 or 3 AKF, indicating that cystatin C is not a biomarker that allows conclusions about the degree of severity of CSA-AKI in this study. Cystatin C was only slightly elevated 4 hours after the operation for the group with stage 2 or 3 CSA-AKI; thus, NGAL is a more meaningful biomarker in this context.

At the 9-month follow-up, we observed that patients developing stage 2 or 3 CSA-AKI had a significantly higher mortality than patients with no CSA-AKI or stage 1 CSA-AKI.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
BUN	Blood Urea Nitrogen
COPD	Chronical Obstructive Pulmonary Disease
CSA-AKI	Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury
CVVH	Continous Veno-Venous Hemofiltration
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ECC	Extra Corporal Circulation
ELISA	Enzyme-Linked-Immunoabsorbent-Assay
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IL	Interleukin
KIM	Kidney Injury Molecule
mRNA	Messenger Ribonucleinacid
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor Kappa light chain enhancer of activated B-cells
NGAL	Neutrophil Gelatinase Assoziiertes Lipocalin
PPW	Positiver Prädiktiver Wert
TNF	Tumor Nekrose Faktor

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	RIFLE-Kriterien: Veränderung von eGFR und Kreatinin mit Zunahme der Nierenschädigung	Seite 6
Abbildung 2:	Gerinnungskaskade	Seite 10
Abbildung 3:	Stadien Funktionsverlust der Niere	Seite 17
Abbildung 4:	Harnstoff	Seite 18
Abbildung 5:	Proteinstruktur NGAL	Seite 20
Abbildung 6:	Proteinstruktur Cystatin C	Seite 21
Abbildung 7:	Youden-Index, Sensitivität und Spezifität Kreatinin	Seite 36
Abbildung 8:	Youden-Index, Sensitivität und Spezifität NGAL	Seite 38
Abbildung 9:	Youden-Index, Sensitivität und Spezifität Cystatin C	Seite 40
Abbildung 10:	Kaplan-Meier Kurve Überleben der gesamten Kohorte	Seite 43

**11. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Ursachen des prärenalen ANV	Seite 3
Tabelle 2	Ursachen des renalen ANV	Seite 4
Tabelle 3	RIFLE-Klassifikation	Seite 15
Tabelle 4	AKIN-Klassifikation	Seite 16
Tabelle 5	Stadieneinteilung des ANV der KDIGO	Seite 16
Tabelle 6	Prozedurale Charakteristika der Studienpopulation	Seite 31
Tabelle 7	Labormessungen der Gruppe mit und ohne CSA-AKI	Seite 33
Tabelle 8	Baseline und prozedurale Charakteristika der Gruppe mit CSA-AKI	Seite 34
Tabelle 9	Labormessungen Kreatinin, Harnstoff und eGFR der Gruppe mit CSA-AKI	Seite 36
Tabelle 10	NGAL Konzentrationen der Gruppe mit CSA-AKI	Seite 37
Tabelle 11	Cystatin C Konzentrationen der Gruppe mit CSA-AKI	Seite 39
Tabelle 12	Urinmenge der Gruppe mit CSA-AKI gegenüber der Gruppe ohne CSA-AKI	Seite 41
Tabelle 13	Urinmenge der Gruppe mit CSA-AKI vom Stadium 2 und 3 gegenüber der Gruppe ohne CSA-AKI	Seite 40
Tabelle 14	Urinmenge der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 1 gegenüber der Gruppe mit CSA-AKI Stadium 2 und 3	Seite 42
Tabelle 15	HR und 95% CI für die Prädiktion der Mortalität	Seite 44

## 12. Literaturverzeichnis

1. Beckmann, A., *et al.* German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* (2015).
2. Gummert, J.F., *et al.* Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* **59**, 259-267.
3. Kraushaar, L.E. & Kramer, A. Are we losing the battle against cardiometabolic disease? The case for a paradigm shift in primary prevention. *BMC Public Health* **9**, 64 (2009).
4. Biermann, J., *et al.* [Influence of the demographic change on hospital admissions and costs in Germany]. *Med Klin (Munich)* **105**, 876-881.
5. Chertow, G.M., Levy, E.M., Hammermeister, K.E., Grover, F. & Daley, J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* **104**, 343-348 (1998).
6. Kuitunen, A., Vento, A., Suojaranta-Ylinen, R. & Pettila, V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* **81**, 542-546 (2006).
7. D'Onofrio, A., *et al.* RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail* **16 Suppl 1**, S32-36.
8. Devarajan, P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* **17**, 1503-1520 (2006).
9. Mishra, J., *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* **365**, 1231-1238 (2005).
10. Prabhu, A., Sujatha, D.I., Ninan, B. & Vijayalakshmi, M.A. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Vasc Surg* **24**, 525-531.
11. Parikh, C.R., *et al.* Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* **22**, 1748-1757.
12. Silbernagl S, K.R. *Lehrbuch der Physiologie*, (2000).
13. Silbernagl S, L.F. *Taschenatlas Pathophysiologie*, (Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2009).
14. Lippert, H. *Lehrbuch Anatomie*, (Urban & Fischer Verlag (2000), 2000).
15. Kasper, e.a. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (McGraw Hill Medical).
16. Wijeyesundera, D.N., Karkouti, K., Beattie, W.S., Rao, V. & Ivanov, J. Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* **104**, 65-72 (2006).
17. Luciani, R., *et al.* Preoperative creatinine clearance as a predictor of short-term outcomes after cardiac surgery: a cohort study for the comparison between the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease formulae. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* **11**, 271-275.
18. Cockcroft, D.W. & Gault, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31-41 (1976).
19. Levey, A.S., *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* **130**, 461-470 (1999).
20. Asimakopoulos, G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* **16**, 353-360 (2001).
21. Laffey, J.G., Boylan, J.F. & Cheng, D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* **97**, 215-252 (2002).

22. Levy, J.H. & Tanaka, K.A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **75**, S715-720 (2003).
23. Vercaemst, L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol* **40**, 257-267 (2008).
24. Holt, S. & Moore, K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* **8**, 72-76 (2000).
25. Haase, M., *et al.* Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* **37**, 39-47 (2009).
26. Pannu, N. & Nadim, M.K. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* **36**, S216-223 (2008).
27. Ranucci, M., *et al.* Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol* **101**, 1112-1118 (2008).
28. Mockel, M., *et al.* Acute renal haemodynamic effects of radiocontrast media in patients undergoing left ventricular and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* **23**, 1588-1594 (2008).
29. Heyman, S.N., Rosenberger, C. & Rosen, S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **20 Suppl 1**, i6-11 (2005).
30. Carson, J.L., *et al.* Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* **40**, 418-423 (2002).
31. Doddakula, K., *et al.* Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **6**, 314-318 (2007).
32. Ascione, R., Rogers, C.A., Rajakaruna, C. & Angelini, G.D. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* **118**, 113-123 (2008).
33. Doenst, T., *et al.* Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **130**, 1144 (2005).
34. Ouattara, A., *et al.* Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* **103**, 687-694 (2005).
35. Esposito, K., *et al.* Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* **106**, 2067-2072 (2002).
36. Lema, G., *et al.* Effects of extracorporeal circulation on renal function in coronary surgical patients. *Anesth Analg* **81**, 446-451 (1995).
37. Abuelo, J.G. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* **357**, 797-805 (2007).
38. Heimark, R.L., Kurachi, K., Fujikawa, K. & Davie, E.W. Surface activation of blood coagulation, fibrinolysis and kinin formation. *Nature* **286**, 456-460 (1980).
39. Khuri, S.F., *et al.* Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* **104**, 94-107 (1992).
40. McGuinness, J., Bouchier-Hayes, D. & Redmond, J.M. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery. *Surgeon* **6**, 162-171 (2008).
41. Hill, G.E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth* **12**, 21-25 (1998).

42. Baker, R.C., Armstrong, M.A., Allen, S.J. & McBride, W.T. Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. *Br J Anaesth* **88**, 330-334 (2002).
43. Tripepi, G., Mallamaci, F. & Zoccali, C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* **16 Suppl 1**, S83-88 (2005).
44. Tang, A.T., *et al.* Leukodepletion reduces renal injury in coronary revascularization: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* **74**, 372-377; discussion 377 (2002).
45. Boldt, J., Brosch, C., Lehmann, A., Suttner, S. & Isgro, F. The prophylactic use of the beta-blocker esmolol in combination with phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac surgery patients. *Anesth Analg* **99**, 1009-1017, table of contents (2004).
46. Boldt, J., *et al.* Prophylactic use of the phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac surgery patients: effect on hemodynamics, inflammation, and markers of organ function. *Intensive Care Med* **28**, 1462-1469 (2002).
47. Mangano, C.M., *et al.* Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* **128**, 194-203 (1998).
48. Boyle, J.M., *et al.* Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis* **48**, 787-796 (2006).
49. Durmaz, I., *et al.* Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* **118**, 306-315 (1999).
50. Ranucci, M., *et al.* Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery and Coronary Angiography on the Same Day. *Ann Thorac Surg*.
51. Karkouti, K., *et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* **119**, 495-502 (2009).
52. Conlon, P.J., *et al.* Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* **14**, 1158-1162 (1999).
53. Moulton, M.J., Creswell, L.L., Mackey, M.E., Cox, J.L. & Rosenbloom, M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* **111**, 1037-1046 (1996).
54. Herold, G. *Innere Medizin*, (2010).
55. Jorres, A.J. Acute renal failure: pathogenesis, diagnosis and conservative treatment. *Minerva Med* **93**, 85-93 (2002).
56. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L. & Palevsky, P. 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* **8**, R204-212 (2004).
57. Mehta, R.L., *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* **11**, R31 (2007).
58. Haase-Fielitz, A., *et al.* Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med* **37**, 553-560 (2009).
59. Koyner, J.L., *et al.* Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* **74**, 1059-1069 (2008).
60. Kellum, J.A., Bellomo, R. & Ronco, C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol* **156**, 10-16 (2007).
61. Bellomo, R., Kellum, J.A. & Ronco, C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* **33**, 409-413 (2007).
62. Bellomo, R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* **21**, 223-237 (2005).
63. Global, K.K.D.I. & Group., O.K.A.K.I.W. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138. & 2012 KDIGO

- 6.
64. Levey, A.S., Perrone, R.D. & Madias, N.E. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* **39**, 465-490 (1988).
65. Klinker R, S.S. *Lehrbuch der Physiologie*, (Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 1996).
66. Rosner, M.H. & Okusa, M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**, 19-32 (2006).
67. Murray, P.T., Le Gall, J.R., Dos Reis Miranda, D., Pinsky, M.R. & Tetta, C. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr Opin Crit Care* **8**, 519-525 (2002).
68. Ryckwaert, F., Boccard, G., Frappier, J.M. & Colson, P.H. Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* **30**, 1495-1498 (2002).
69. Wang, H.E., Jain, G., Glasscock, R.J. & Warnock, D.G. Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*.
70. Haase, M., Bellomo, R. & Haase-Fielitz, A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a superior biomarker for detection of subclinical acute kidney injury and poor prognosis. *Biomark Med* **5**, 415-417.
71. Coll, E., *et al.* Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* **36**, 29-34 (2000).
72. Parikh, C.R., *et al.* Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* **70**, 199-203 (2006).
73. Huang, Y. & Don-Wauchope, A.C. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets* **10**, 260-271.
74. Martensson, J., Martling, C.R. & Bell, M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth* **109**, 843-850.
75. Mori, K., *et al.* Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* **115**, 610-621 (2005).
76. Mishra, J., *et al.* Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* **15**, 3073-3082 (2004).
77. Kjeldsen, L., Cowland, J.B. & Borregaard, N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* **1482**, 272-283 (2000).
78. Xu, S. & Venge, P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* **1482**, 298-307 (2000).
79. Haase, M., *et al.* Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* **88**, 124-130 (2009).
80. Haase, M., *et al.* The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* **57**, 1752-1761.
81. Abrahamson, M., Jonsdottir, S., Olafsson, I., Jensson, O. & Grubb, A. Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: identification of the disease-causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. *Hum Genet* **89**, 377-380 (1992).
82. Grubb, A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* **38 Suppl 1**, S20-27 (1992).
83. Zappitelli, M., *et al.* Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Int* **80**, 655-662 (2011).
84. Heise, D., Waeschle, R.M., Schlobohm, J., Wessels, J. & Quintel, M. Utility of cystatin C for assessment of renal function after cardiac surgery. *Nephron Clin Pract* **112**, c107-114 (2009).

85. Bagshaw, S.M. & Bellomo, R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* **16**, 533-539 (2010).
86. Heise, D., Rentsch, K., Braeuer, A., Friedrich, M. & Quintel, M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and alpha1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* **39**, 38-43 (2011).
87. Herget-Rosenthal, S., van Wijk, J.A., Brocker-Preuss, M. & Bokenkamp, A. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem* **40**, 946-951 (2007).
88. Lameire, N., Van Biesen, W. & Vanholder, R. Acute renal failure. *Lancet* **365**, 417-430 (2005).
89. Kellum, J.A. & J, M.D. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* **29**, 1526-1531 (2001).
90. Holmes, C.L. & Walley, K.R. Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. *Chest* **123**, 1266-1275 (2003).
91. Bellomo, R., Chapman, M., Finfer, S., Hickling, K. & Myburgh, J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* **356**, 2139-2143 (2000).
92. Uchino, S., *et al.* Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* **32**, 1669-1677 (2004).
93. Mehta, R.L., Pascual, M.T., Soroko, S. & Chertow, G.M. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama* **288**, 2547-2553 (2002).
94. Elahi, M.M., Lim, M.Y., Joseph, R.N., Dhannapuneni, R.R. & Spyt, T.J. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* **26**, 1027-1031 (2004).
95. Gettings, L.G., Reynolds, H.N. & Scalea, T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* **25**, 805-813 (1999).
96. Elahi, M., Asopa, S., Pflueger, A., Hakim, N. & Matata, B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* **35**, 854-863 (2009).
97. Demirkilic, U., *et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* **19**, 17-20 (2004).
98. Ronco, C., *et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* **356**, 26-30 (2000).
99. Hobson, C.E., *et al.* Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* **119**, 2444-2453 (2009).
100. Coppolino, G., Presta, P., Saturno, L. & Fuiano, G. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Nephrol*, 0.
101. Kjeldsen, L., Koch, C., Arnljots, K. & Borregaard, N. Characterization of two ELISAs for NGAL, a newly described lipocalin in human neutrophils. *J Immunol Methods* **198**, 155-164 (1996).
102. al, L.G.e. *Biochemie und Pathobiochemie*, (Springer, Berlin Heidelberg, 1998).
103. Foley, R.N., Parfrey, P.S. & Sarnak, M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* **32**, S112-119 (1998).
104. Waikar, S.S., Liu, K.D. & Chertow, G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**, 844-861 (2008).
105. Englberger, L., *et al.* Increased risk of acute kidney injury in patients undergoing tricuspid valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* **43**, 993-999 (2013).

106. Englberger, L., *et al.* Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* **15**, R16.
107. Feldkamp, T., Bienholz, A. & Kribben, A. [Acute kidney injury]. *Dtsch Med Wochenschr* **136**, 194-197.
108. Machado, M.N., Nakazone, M.A. & Maia, L.N. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS One* **9**, e98028 (2014).
109. Englberger, L., *et al.* Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* **15**, R16 (2011).
110. Karim, H.M., Yunus, M., Saikia, M.K., Kalita, J.P. & Mandal, M. Incidence and progression of cardiac surgery-associated acute kidney injury and its relationship with bypass and cross clamp time. *Ann Card Anaesth* **20**, 22-27 (2017).
111. D'Onofrio, A., *et al.* RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes. *Congest Heart Fail* **16 Suppl 1**, S32-36 (2010).
112. Moguel-Gonzalez, B., *et al.* Acute kidney injury in cardiac surgery. *Rev Invest Clin* **65**, 467-475 (2013).
113. Kumar, A.B., Suneja, M., Bayman, E.O., Weide, G.D. & Tarasi, M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **26**, 64-69 (2012).
114. Myers, B.D. & Moran, S.M. Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* **314**, 97-105 (1986).
115. Global, K.K.D.I. & Group., O.K.A.K.I.W. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138. & 2012 KDIGO
- 6.
116. Khwaja, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* **120**, 179-184.
117. Murray, P.T., *et al.* A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**, 864-868 (2008).
118. Lassnigg, A., *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* **15**, 1597-1605 (2004).
119. Hall, I.E., *et al.* Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**, 2740-2749 (2011).
120. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther* **5**, 463-470 (2007).
121. Mishra, J., *et al.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* **14**, 2534-2543 (2003).
122. Marathias, K.P., *et al.* Preoperative intravenous hydration confers renoprotection in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. *Artif Organs* **30**, 615-621 (2006).
123. Garcia-Alvarez, M., *et al.* Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short- or Long-Term Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **29**, 1480-1488 (2015).
124. Clerico, A., Galli, C., Fortunato, A. & Ronco, C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* **50**, 1505-1517 (2012).
125. Shaw, A.D., Chalfin, D.B. & Kleintjens, J. The economic impact and cost-effectiveness of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiac surgery. *Clin Ther* **33**, 1713-1725 (2011).

126. Herget-Rosenthal, S., *et al.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* **66**, 1115-1122 (2004).
127. Vassalos, A., *et al.* Cystatin C: influence of perfusion and myocardial injury on early (<24 h) renal function after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* **21**, 1185-1191 (2011).
128. Shlipak, M.G., *et al.* Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* **58**, 366-373 (2011).
129. Koyner, J.L., *et al.* Urinary cystatin C and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* **61**, 730-738 (2013).
130. Quan, S., *et al.* Prognostic implications of adding urine output to serum creatinine measurements for staging of acute kidney injury after major surgery: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* **31**, 2049-2056 (2016).
131. Wlodzimirow, K.A., *et al.* A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* **16**, R200 (2012).
132. Petaja, L., *et al.* Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery by Complete KDIGO Criteria Predicts Increased Mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (2016).
133. Engoren, M., Brown, R.R. & Dubovoy, A. A retrospective analysis of the effect of blood transfusion on cerebral oximetry entropy and acute kidney injury. *Perfusion* **32**, 35-43 (2017).
134. Lassnigg, A., *et al.* Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* **36**, 1129-1137 (2008).
135. Brown, J.R., Kramer, R.S., Coca, S.G. & Parikh, C.R. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* **90**, 1142-1148 (2010).
136. Brown, J.R., Kramer, R.S., Coca, S.G. & Parikh, C.R. The prognostic value of using the duration of acute kidney injury in cardiac surgery: an example using two antifibrinolytics. *J Extra Corpor Technol* **43**, 227-231 (2011).
137. Swaminathan, M., *et al.* Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* **89**, 1098-1104 (2010).
138. Moledina, D.G., *et al.* Association of Perioperative Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels with 3-Year Mortality after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One* **10**, e0129619 (2015).

### 13. 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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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 einer Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 14. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Holger Nef für die Vergabe des Themas und für seine konstruktive und fruchtbare Kritik, die mich ermutigt hat, diese Arbeit fertigzustellen.

Ganz besonderen Dank gilt Herrn PD Dr. med. Christoph Liebetrau. Er hat mich exzellent betreut, stand mir immer mit seinem Rat zur Seite und ist für mich seit 10 Jahren ein außerordentlich geschätzter Kollege und Freund.

Ich danke allen Patienten, die sich einverstanden erklärten, an dieser Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenso danke ich all meinen Kollegen und den Mitarbeitern in der Kerckhoff-Klinik, die mich beim Sammeln und Analysieren der Proben unterstützt haben.

Ich danke meinem Chef, Herrn Professor Dr. med. Thomas Walther, der mich während meines beruflichen Werdegangs stets motiviert und gefördert hat.

Meiner Familie möchte ich für den bedingungslosen Rückhalt danken, der mich immer begleitet und aufgefangen hat.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
**STAUFBENGRING 15**  
**D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6663-5



9 783835 196635