

**DAS AKUTE NIERENVERSAGEN AUF OPERATIVEN
INTENSIVSTATIONEN – EVALUATION NEUER
FRÜHPRÄDIKTOREN UND VERLAUFSPARAMETER**

THOMAS CHRISTIAN ROHLFING



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

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

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 2006

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.

1st Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Das Akute Nierenversagen auf Operativen Intensivstationen –
Evaluation neuer Frühprädiktoren und Verlaufsparmeter**

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

vorgelegt von Thomas Christian Rohlfing geb. Müller
aus Homburg (Saar)

Gießen 2005

Aus der Abteilung Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie

Leiter: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. G. Hempelmann
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. G. Hempelmann

Gutachter: Frau Prof. Dr. med. E. Roeb

Tag der Disputation: 01.06.2006

1	EINLEITUNG	1
1.1	DAS RENALE FUNKTIONSSYSTEM	2
1.1.1	Anatomie und Physiologie der Niere	2
1.1.2	Anatomie und Physiologie des Nierenkörperchens	2
1.1.3	Anatomie und Physiologie des Tubulus	3
1.2	DAS AKUTE NIERENVERSAGEN	7
1.3	PARAMETER DES AKUTEN NIERENVERSAGENS	8
1.3.1	Kreatinin (Krea)	9
1.3.2	Harnstoff (HST)	10
1.3.3	Totalprotein (TP)	10
1.3.4	Immunglobulin G (IgG)	11
1.3.5	Angiotensinase A (ATA)	11
1.3.6	N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG)	11
1.3.7	Alanin-Aminopeptidase M (AAP)	12
1.3.8	Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)	12
1.3.9	Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)	13
1.3.10	E-Selectin	13
2	FRAGESTELLUNG	15
3	PATIENTEN UND METHODEN	17
3.1	PATIENTENAUSWAHL	17
3.2	MATERIAL UND METHODEN	19
3.2.1	Bestimmung von Kreatinin (Krea) in Serum und Urin	21
3.3.2	Bestimmung von Harnstoff (HST) im Serum	21
3.3.3	Bestimmung von Totalprotein (TP) im Urin	21
3.3.4	Bestimmung von Immunglobulin G (IgG) in Serum und Urin	22
3.3.5	Bestimmung der Kreatinin-Clearance (KrCl)	23
3.3.6	Bestimmung von Angiotensinase A (ATA) im Urin	23
3.3.7	Bestimmung von N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) im Urin	24
3.3.8	Bestimmung von Alanin-Aminopeptidase M (AAP) im Urin	25
3.3.9	Bestimmung von Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) in Serum und Urin	26
3.3.10	Bestimmung von löslichem Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) in Serum und Urin	28
3.3.11	Bestimmung von löslichem E-Selectin (sE-Selectin) in Serum und Urin	30

3.3	STATISTIK	32
4	ERGEBNISSE	35
4.1	EVALUATION VON MESSPARAMETERN IM URIN IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS FRÜHPRÄDIKTOREN	36
4.1.1	Totalprotein (TP)	36
4.1.2	Immunglobulin G	37
4.1.3	Kreatinin-Clearance (KrCl)	38
4.1.4	Angiotensinase A (ATA)	39
4.1.5	N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG)	40
4.1.6	Alanin-Aminopeptidase M (AAP)	41
4.1.7	Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)	42
4.1.8	Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)	43
4.1.9	Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)	44
4.2	EVALUATION VON MESSPARAMETERN IM SERUM IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS FRÜHPRÄDIKTOREN	45
4.2.1	Kreatinin (Krea)	45
4.2.2	Harnstoff (HST)	46
4.2.3	Immunglobulin G (IgG)	47
4.2.4	Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)	48
4.2.5	Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)	49
4.2.6	Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)	50
4.3	TESTGÜTEKRITERIEN FÜR DIE EIGNUNG DER PARAMETER ALS FRÜHPRÄDIKTOREN	51
4.3.1	Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter	51
4.3.2	Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter	52
4.3.3	Positive Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter	52
4.3.4	Negative Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter	53
4.3.5	Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	53
4.3.6	Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	54
4.3.7	Positive Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	54
4.3.8	Negative Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	55

4.4	EVALUATION VON URINPARAMETERN IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS VERLAUFSPARAMETER	55
4.4.1	Totalprotein (TP)	56
4.4.2	Immunglobulin G (IgG)	57
4.4.3	Kreatinin-Clearance (KrCl)	58
4.4.4	Angiotensinase A (ATA)	59
4.4.5	N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG)	60
4.4.6	Alanin-Aminopeptidase M (AAP)	61
4.4.7	Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)	62
4.4.8	Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)	63
4.4.9	Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)	64
4.5	EVALUATION VON SERUMPARAMETERN IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS VERLAUFSPARAMETER	65
4.5.1	Kreatinin (Krea)	65
4.5.2	Harnstoff (HST)	66
4.5.3	Immunglobulin G (IgG)	67
4.5.4	Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)	68
4.5.5	Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)	69
4.5.6	Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)	70
4.6	TESTGÜTEKRITERIEN DER ALS VERLAUFSPARAMETER IN FRAGE KOMMENDEN LABORPARAMETER	71
4.6.1	Sensitivität der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	71
4.6.2	Spezifität der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	72
4.6.3	Positive Prädiktion der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	72
4.6.4	Negative Prädiktion der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	73
5	DISKUSSION	74
5.1	FUNKTIONSPARAMETER DES AKUTEN NIERENVERSAGENS	74
5.1.1	Kreatinin und Kreatinin-Clearance	74
5.1.2	Harnstoff	75
5.1.3	Totalprotein	76
5.1.4	Immunglobulin G	77
5.1.5	Angiotensinase A	78
5.1.6	N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase	79

Inhaltsverzeichnis	Seite
5.1.7 Alanin-Aminopeptidase M	79
5.1.8 Alpha-1-Mikroglobulin	80
5.1.9 Intercellular Adhesion Molecule-1	82
5.1.10 E-Selectin	85
5.2 VERGLEICH DER PARAMETER	87
6 ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY	92
7 LITERATURVERZEICHNIS	94
8 ANHANG	103
8.1 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	103
8.2 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	105
9 ERKLÄRUNG	108
10 DANKSAGUNG	109
11 LEBENSLAUF	110

1 EINLEITUNG

Das akute Nierenversagen – insbesondere im Rahmen eines Multiorganversagens – gehört auch heute noch zu den häufigen komplizierenden Zuständen bei schweren Krankheitsbildern. Bei 50-60% aller Patienten mit akutem Nierenversagen verläuft die Gesamtkrankheit letal [GOBÉ et al., 1999]. Zudem verursacht die Behandlung eines akuten Nierenversagens hohe zusätzliche Kosten.

Einer der Gründe für die hohe Letalität ist, dass ein beginnendes Nierenversagen häufig erst spät erkannt wird, da die bisher standardmäßig verwandten Nierenfunktionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum erst zu einem relativ späten Zeitpunkt des Verlaufs der Nierenschädigung ansteigen, wodurch eine Therapie erst verzögert einsetzen kann [DEHNE et al., 1998].

Aus diesem Grund erscheint es wünschenswert, prognostisch geeignetere Nierenfunktionsparameter als die bisher gebräuchlichen nutzen zu können: Frühprädiktoren sollten möglichst zeitig eine sichere Abschätzung ermöglichen, ob Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens im Verlauf der Liegedauer entwickeln werden. Verlaufsp Parameter sollten idealerweise leicht zu untersuchen, hochsensitiv und -spezifisch für akute Nierenschädigung und wenig störanfällig durch extrarenale Vorgänge sein. Ferner sollten geeignete Parameter auch eine Verbesserung der Nierenfunktion durch therapeutische Maßnahmen rasch anzeigen können.

In mehreren Studien aus der Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen wurden einige zum Teil vielversprechende Monitorparameter der Nierenfunktion, wie beispielsweise N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Angiotensinase A (ATA), Alanin-Aminopeptidase M (AAP) und Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), untersucht und diskutiert [DEHNE et al., 1999]. Andere Studien haben gezeigt, dass an akuten Entzündungsreaktionen, wie sie auch in der Frühphase eines akuten Nierenversagens gefunden werden, Integrine und Selectine in besonderem Maße beteiligt sind und frühzeitig nachgewiesen werden können [ADAMS et al., 1989, 1996, 1997]. Die besondere Rolle von ICAM-1 und E-Selectin als Hauptvertreter dieser Gruppe wurde in letzter Zeit in mehreren Studien herausgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass das akute Ischämie-Reperfusion-Nierenversagen zum Großteil durch apoptotische Vorgänge im Bereich des proximalen Tubulus ausgelöst und unterhalten wird. Eingeleitet werden diese Vorgänge durch eine postischämische Expression von ICAM-1 und E-Selectin

im Bereich des peritubulären Kapillarplexus, was zu einem vermehrten Einstrom von T-Zellen und Makrophagen führt, wodurch eine apoptotische Kaskade ausgelöst wird.

In dieser Arbeit wurden zehn Urin- und Serumparameter laborchemisch untersucht und in Hinblick auf ihre klinische Eignung als Frühprädiktions- und Verlaufsparemeter des akuten Nierenversagens bei Patienten auf operativen Intensivstationen untereinander verglichen.

Zur Einführung in das Thema werden im folgenden Kapitel zunächst die anatomischen und physiologischen Verhältnisse des renalen Funktionssystems dargestellt. Gleichzeitig erfolgt die Vorstellung der von uns untersuchten Parameter in ihrem physiologischen Kontext.

1.1 DAS RENALE FUNKTIONSSYSTEM

1.1.1 Anatomie und Physiologie der Niere

Makroskopisch gliedert sich die Niere in das Nierenmark (medulla renalis) und die Nierenrinde (cortex renalis). Das Nierenmark besteht aus 12-18 Markpyramiden (pyramides renales), die in paralleler Lagerung Tubulusanteile und Sammelrohre enthalten.

Die Basis der Markpyramiden richtet sich gegen die Nierenoberfläche, während ihre zugespitzten Enden, die Markpapillen (papillae renales), in die Kelche des Nierenbeckens hineinragen. Die Nierenrinde erscheint wie eine Kappe über die Basis der Markpyramiden gestülpt. Sie enthält neben Tubulusanteilen vor allem die Nierenkörperchen (corpuscula renalia), die sich wiederum in Glomerulum, Bowman-Kapsel, Gefäß- und Harnpol untergliedern. Mikroskopisch besteht die Niere aus Nephronen, Sammelrohrsystem und interstitiellem Bindegewebe.

Die Nephronen sind die architektonischen und funktionellen Baueinheiten der Niere, die sich über Mark und Rinde erstrecken. Jedes Nephron besteht aus einem Nierenkörperchen und dem dazu gehörigen Nierentubulus. Beide Nieren zusammen enthalten etwa 2-2,5 Millionen Nephronen.

1.1.2 Anatomie und Physiologie des Nierenkörperchens

Kern des Nierenkörperchens (siehe Abbildung 1.1) ist das Glomerulum, ein kompliziert gebautes Kapillarknäuel zwischen einer zuführenden Arteriole (vas afferens) und einer abführenden Arteriole (vas efferens). Zu- und abführende Arteriole liegen in der Regel dicht

beieinander und bilden den Gefäßpol (polus vascularis) des Nierenkörperchens. Diesem gegenüber liegt der Harnpol (polus tubularis). Umschlossen wird das Glomerulum von einer Kapsel, dessen inneres (viscerales) Blatt den Kapillaren aufliegt und dessen äußeres (parietales) Blatt, die sogenannte Bowman-Kapsel, das Nierenkörperchen von der Umgebung absetzt.

Am Gefäßpol des Glomerulums liegt der juxtaglomeruläre Apparat, der der Autoregulation der Niere dient, aber auch extrarenale Vorgänge steuert. Zu ihm gehören die Polkissen, die Macula densa sowie extraglomeruläre Mesangiumzellen.

Nach Eintritt des vas afferens am Gefäßpol teilt sich das Gefäß in zwei bis fünf Äste auf, aus denen etwa 30-40 Glomerulumkapillaren hervorgehen.

Elektronenmikroskopisch besteht deren Wand aus einem durch Fenestrationen durchbrochenen dünnen Endothel sowie aus einer geschlossenen, relativ dicken Basalmembran. Sie verhindert physiologischerweise den Durchtritt hochmolekularer Plasmabestandteile mit einem Molekulargewicht von über 400 kDa, wie beispielsweise Immunglobulin G, wohingegen zum Beispiel die von uns untersuchten Parameter Kreatinin (Krea, 113 kDa), Harnstoff (HST, 60 kDa) und Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG, 33 kDa) frei filtriert werden.

Die Basalmembran ist auf der dem Kapselraum zugewandten Seite von stark verzweigten Podozyten bedeckt. Deren Fortsätze bilden auf der Basalmembran aber keinen geschlossenen Überzug. Vielmehr bestehen zwischen den Fußfortsätzen Lücken, deren Weite offenbar funktionsbedingt wechselt. Diese Filtrationsschlitze stellen die letzte Barriere für den Durchtritt harnpflichtiger Substanzen dar.

Das Glomerulumfiltrat (Primärharn) wird in den Raum zwischen parietalem und viszeralem Blatt als eiweißfreies Ultrafiltrat des Blutplasmas abgegeben und gelangt am Harnpol in das Tubulussystem.

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von etwa 120-125 ml/min für beide Nieren entstehen etwa 180 Liter Primärharn, wovon im Tubulussystem, auf das ich im folgenden näher eingehe, etwa 178 Liter wieder reabsorbiert werden.

1.1.3 Anatomie und Physiologie des Tubulus

Die Tubuli bestehen aus verschiedenen Abschnitten, die sich aufgrund ihres Kalibers und morphologischer Kriterien voneinander unterscheiden lassen. Sie werden bezeichnet als Hauptstück (proximaler Tubulus), Überleitungsstück (intermediärer Tubulus) und Mittelstück

(distaler Tubulus). Die anatomischen Verhältnisse sind in Abbildung 1.1 schematisiert dargestellt.

Das Hauptstück besteht aus einem gewundenen (pars convoluta proximalis) und einem gestreckten Teil (pars recta proximalis). Das Überleitungsstück teilt sich auf in einen dünnen absteigenden (pars descendens) und einen dünnen aufsteigenden Schenkel (pars ascendens).

Das Mittelstück besteht aus einem gestreckten (pars recta distalis) und einem gewundenen Anteil (pars convoluta distalis). Die pars recta proximalis, das Überleitungsstück und die pars recta distalis gehören funktionell zusammen und werden auch als Henle-Schleife bezeichnet. Vor der Einmündung des Tubulus in das Sammelrohr folgt noch ein Verbindungsstück (Tubulus conjugens). Alle gewundenen Tubulusabschnitte liegen in der Rinde, während alle geraden Tubulusabschnitte im Mark und in den Markstrahlen liegen. Histologisch wird das Hauptstück von einem einschichtigen, in den verschiedenen Abschnitten unterschiedlich gestalteten hochdifferenzierten Epithel ausgekleidet, das starken Einfluss auf die Harnzusammensetzung nimmt.

Die jeweiligen histologischen und (patho-)physiologischen Besonderheiten der einzelnen Tubulusabschnitte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tubulusabschnitt	Histologische und (patho-)physiologische Besonderheiten
Pars convoluta proximalis	<p>Relativ große, hochprismatische Epithelzellen, apikaler Bürstensaum mit zahlreichen Bürstensaumenzymen, unter anderem Beta-NAG, AAP und ATA, die bei lokaler Schädigung vermehrt in den Urin abgegeben werden.</p> <p>Im Bereich des peritubulären Kapillarendothels werden im Falle einer Schädigung durch proinflammatorische Zytokine die Substanzen ICAM-1 und E-Selectin exprimiert und in ihren löslichen Formen (sICAM-1 beziehungsweise sE-Selectin) in den Primärharn abgegeben.</p>
Pars recta proximalis	<p>Niedrigeres Epithel mit längeren Mikrovilli. Rückresorption von Wasser, Glukose, Aminosäuren, Elektrolyten und Harnsäure, aktive Sekretion harnpflichtiger Substanzen. Hier erfolgt auch die praktisch vollständige Reabsorption des glomerulär filtrierte Alpha-1-Mikroglobulins und dessen lysosomaler Abbau.</p>

Henle-Schleife (Pars descendens, Pars ascendens, Pars recta distalis)	Pars descendens mit sehr niedrigem Epithel ohne Bürstensaum, Pars ascendens ebenfalls flach aber mit parazellulären Transportwegen. Die Pars recta distalis besteht aus relativ hohen, miteinander intensiv verzahnten Zellen ohne Bürstensaum, aber mit Mikrovilli. Die Henle-Schleife dient der Wasserresorption und der Harnkonzentrierung. Im dicken Teil der Schleife werden Na^+ - und Cl^- -Ionen aktiv ins Interstitium transportiert, was einen Wasserausstrom im dünnen Teil zur Folge hat.
Pars convoluta distalis	Die Zellen ähneln denen der Pars recta distalis, insbesondere findet sich hier ebenfalls eine ausgeprägte Zellverzahnung. In diesem Tubulusabschnitt erfolgt unter dem Einfluss von Aldosteron eine Resorption von Na^+ - und Cl^- -Ionen sowie eine Sekretion von K^+ -Ionen.

Tab. 1.1: Histologische und (patho-)physiologische Besonderheiten der einzelnen Tubulusabschnitte.

Die anschließenden Sammelrohre werden von einem kubischen Epithel ausgekleidet und zeigen deutliche Zellgrenzen. Nach distal nimmt der Sammelrohrdurchmesser zu, gleichzeitig werden die Zellen höher und schließlich hochprismatisch. Unter dem Einfluss des antidiuretischen Hormons (ADH) erfolgt hier die fakultative Wasserrückresorption und damit die endgültige Konzentrierung des Harns auf die übliche Harnmenge von ein bis zwei Liter pro Tag.

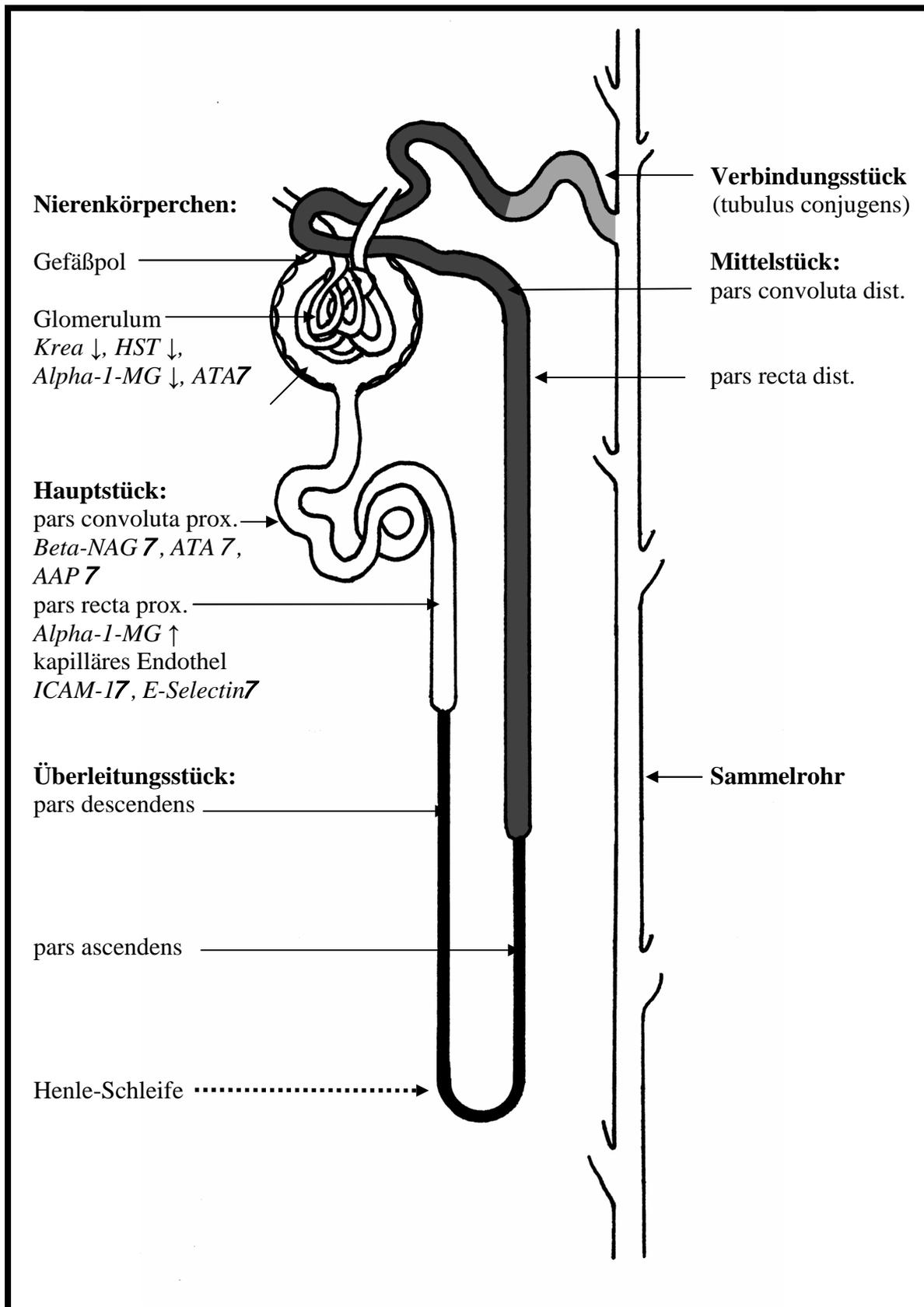


Abb. 1.1: Schematische Darstellung eines Nephrons mit Lokalisation der untersuchten Parameter
 ↓ = Ausscheidung physiologisch, 7 = Ausscheidung pathologisch, ↑ = Reabsorption

1.2 DAS AKUTE NIERENVERSAGEN

Das akute Nierenversagen ist eine plötzlich eintretende Störung mit (fast) völligem Erliegen zunächst der Ausscheidungs- und später auch der hormonellen Funktion der Nieren.

Es existieren drei Formen: Das intrarenale Nierenversagen, das postrenale Nierenversagen und das prärenale Nierenversagen.

Als Ursachen eines intrarenalen Nierenversagens kommen eine perakut verlaufende Glomerulonephritis oder Pyelonephritis sowie Zerstörung von Nierengewebe durch Nephrotoxine in Frage.

Das postrenale Nierenversagen entsteht durch Verlegung der ableitenden Harnwege, zum Beispiel bei massiver Hämolyse oder Muskelzelluntergang mit Konzentration von Proteinen im Tubuluslumen.

Die größte Bedeutung auf operativen Intensivstationen erlangt jedoch das prärenale Nierenversagen durch Volumenmangel beziehungsweise Nierenischämie. Dieses ist die bei weitem häufigste Form des akuten Nierenversagens [GOBÉ et al., 1999] und tritt insbesondere postoperativ beziehungsweise posttraumatisch auf.

Beim Schock ist die Niere besonders gefährdet, da sie bei der Zentralisation des Kreislaufs zu den „peripheren Organen“ zählt, das heißt, ihre Durchblutung wird bis auf ein Zehntel der Normaldurchblutung herabgesetzt. Die dadurch bedingte relative Ischämie führt zur Schädigung der Niere. Zunächst kommt es zu einer Schädigung der Tubuluszellen, die sich bei Reperfusion eigentlich wieder erholen könnten. Durch überschießende Apoptose kann es jedoch insbesondere im Bereich des proximalen Tubulus zu massivem Zelluntergang kommen, was in einer Fehlregulation begründet zu sein scheint. Hierbei spielt wahrscheinlich die durch ICAM-1 und E-Selectin vermittelte Zelladhäsion eine Kernrolle. Am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass zum einen ein Mangel an diesen Faktoren, zum anderen deren gezielte Blockade ein Ischämie-Reperfusionen-Nierenversagen verhindern kann [BURNETANEY/ RABB, 2003]. Im distalen Tubulusbereich scheinen die Zellen gegenüber einer solchen überschießenden Apoptose resistenter zu sein.

Je nach Ausmaß der Schädigung kann sich die Nierenfunktion nach der initialen Oligurie und der oftmals folgenden polyurischen Phase entweder normalisieren oder es kann sich das Vollbild einer Urämie mit Versagen der Niere als Ausscheidungs-, Regulations- und endokrines Organ entwickeln.

1.3 PARAMETER DES AKUTEN NIERENVERSAGENS

Das diagnostische Basisprogramm bei akutem Nierenversagen umfasst neben der klinischen Untersuchung die Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr, röntgenologische Untersuchungen von Thorax (fluid lung?) und Abdomen (Konkremente?), Sonografie der Nieren und ableitenden Harnwege (Schwellung? Stauung?) und kardiozirkulatorisches Monitoring (unter anderem Messung des zentralvenösen Drucks). Zudem werden Urin- (spezifisches Gewicht, Osmolarität, Elektrolyte und Proteine) und Serumparameter bestimmt.

Im Serum werden im klinischen Alltag insbesondere Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Diese haben jedoch den Nachteil, dass sie erst zu einem relativ späten Zeitpunkt des Verlaufs der Nierenschädigung ansteigen, wodurch die Therapie erst verzögert einsetzen kann.

Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren weitere, zum Teil vielversprechende Laborparameter der Nierenfunktion, wie beispielsweise Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP) und Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) diskutiert.

In mehreren Studien [ADAMS et al., 1989, 1996, 1997; HOGG/ LANDIS, 1993; PATARROYO/ MAKGOBA, 1989; SPRINGER, 1990; STEWART et al., 1995, 1996] wurde zudem auf die besondere Rolle von Adhäsionsmolekülen für das akute Ischämie-Reperfusion-Nierenversagen eingegangen, wobei GEARING et al. 1992 erstmals lösliche Formen dieser Adhäsionsmoleküle im Serum nachweisen und 1993 weiter charakterisieren konnten.

Bisher scheiterte eine Einführung der Hauptvertreter beider Gruppen, lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin) als Monitorparameter der Nierenfunktion jedoch an einigen Problemen: Die Höhe der Serumspiegel dieser beiden Stoffe im Verlauf korrelierte schlecht mit den im histologischen Präparat gefundenen pathologischen Veränderungen [JANSSEN et al., 1994; ROTHLEIN et al., 1993].

ADAMS und NASH stellten 1996 bei Untersuchungen nach Lebertransplantationen fest, dass die Reliabilität von in der Galle gemessenem sICAM-1 wesentlich höher war als von im Serum gemessenem. Daraus ergab sich die Überlegung, ob analog zur Situation in der Leber eine Bestimmung von sICAM-1 im Urin möglicherweise verlässlichere Aussagen über den Zustand der Niere erlaubt als eine Bestimmung im Serum [BECHTEL et al., 1994]. Bezogen auf das akute Nierenversagen stellte sich die Frage, ob eine Bestimmung von

sICAM-1 und sE-Selectin im Urin ein effektiveres Monitoring bei betroffenen oder gefährdeten Patienten ermöglichen könnte.

Bei der Suche nach möglichst effektiven Frühprädiktoren und Verlaufsparemtern des akuten Nierenversagens wurden daher die genannten Parameter in dieser Untersuchung den konventionellen Parametern Kreatinin und Harnstoff gegenüber gestellt.

Die einzelnen untersuchten Parameter werden im Folgenden charakterisiert.

1.3.1 Kreatinin (Krea)

Kreatinin (Krea) ist ein spontanes, nicht enzymatisches Abbauprodukt von Phosphokreatin im Muskel. Die Produktionsrate ist proportional zur Muskelmasse und bleibt demzufolge bei gleichbleibender Muskelmasse relativ konstant. Kreatinin wird unverändert in den Nierenglomerula filtriert und ausgeschieden. Physiologischerweise wird es in den Nierentubuli weder rückresorbiert noch sezerniert. Dies ist insofern bedeutsam, als die Bestimmung der Kreatinin-Clearance (KrCl) somit eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ermöglicht.

$$KrCl [ml / min] = \frac{Kreatinin \text{ im Urin } [mg / dl] \times Urinvolumen [ml] \times 1,73 [m^2]}{Kreatinin \text{ im Serum } [mg / dl] \times Sammelzeit [min] \times KOF [m^2]}$$

KOF = Körperoberfläche

Formel zur Berechnung der Kreatinin-Clearance (KrCl) [MASAREI, 1975].

Ab einem Serumspiegel von über 2mg/dl wird Kreatinin jedoch in den Tubuli aktiv sezerniert. Die Abschätzung der GFR mittels Kreatinin-Clearance ist dann nicht mehr möglich.

Der Serumspiegel des Kreatinins erhöht sich erst, wenn das Glomerulumfiltrat um mehr als die Hälfte vermindert ist (sogenannter Kreatinin-blinder Bereich). Die Bestimmung von Kreatinin im Serum ist deshalb in den Frühstadien von Nierenerkrankungen keine wertvolle Hilfe [KELLER, 1991]. Zudem scheint eine enge Korrelation zwischen GFR und Kreatinin nur bei ausgeglichener Flüssigkeitsbilanz gegeben, welches bei traumatisierten Patienten initial oft nicht vorliegt [WESTHUYZEN et al., 2003].

1.3.2 Harnstoff (HST)

Harnstoff (HST) ist ein Protein, das in der Leber als ungiftiges Abbau- und Ausscheidungsprodukt des toxischen Ammoniak synthetisiert und über die Niere ausgeschieden wird. Sein Molekulargewicht ist so niedrig, dass die meisten Membranen für Harnstoff frei durchlässig sind. Harnstoff wird durch die Glomerula filtriert und von den Tubuli passiv sezerniert und rückresorbiert. Ein Anstieg der Serumkonzentration des Harnstoffs lässt somit auf eine Verminderung der glomerulären Filtrationrate schließen.

Die Serumkonzentration von Harnstoff ist jedoch über die glomeruläre Funktion hinaus stark von weiteren Faktoren abhängig: Proteinzufuhr, Stoffwechsellage, Leberfunktion, Nierendurchblutung und Diurese. Aufgrund der dadurch bedingten großen Variationsbreite übersteigt der Serumspiegel des Harnstoffs die obere Normgrenze erst, wenn das Glomerulumfiltrat um mehr als drei Viertel vermindert ist. Die Aussagekraft von Veränderungen der Harnstoffkonzentration im Blut für die Einschätzung der Nierenfunktion ist somit noch geringer als die des Kreatinins [KELLER, 1991].

1.3.3 Totalprotein (TP)

Das Totalprotein (TP) im Urin ist die Gesamtmenge aller im Urin erscheinenden Eiweiße.

Seine Bestimmung ist ein Basistest bei der Erkennung und Verlaufskontrolle von Proteinurien. Erst eine genauere Differenzierung der einzelnen Proteine lässt jedoch eine Interpretation der Schädigung und die Zuordnung zu einem Krankheitsbild zu, zumal auch durch körperliche Tätigkeit oder Orthostase eine passagere Hyperproteinurie auftreten kann [CASTENFORS et al., 1967; MAHURKAR et al., 1975]. Es existieren verschiedene Untersuchungsverfahren, die auf unterschiedlichen Prinzipien beruhen und verschiedene Proteinarten in unterschiedlichem Ausmaß erfassen. Insbesondere die niedermolekularen Proteine werden oft nur unvollständig erfasst [McELDERRY et al., 1982]. Ein Normalwert in der Gesamteiweißbestimmung schließt daher eine tubulo-interstitielle Nierenschädigung nicht aus, so dass zusätzlich zur Gesamteiweißbestimmung eine Harneiweißelektrophorese erfolgen oder ein tubulärer Marker im Harn quantitativ bestimmt werden sollte [BOESKEN, 1975; BOESKEN et al., 1989].

1.3.4 Immunglobulin G (IgG)

Das Immunglobulin G (IgG) ist ein sehr großes Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von 150kDa. Nach dem weniger als halb so großen Albumin ist es das Plasmaprotein mit der zweithöchsten Konzentration.

Albumin und IgG werden physiologischerweise praktisch nicht glomerulär filtriert. Eine gesteigerte Ausscheidung von Albumin im Urin deutet daher immer auf eine glomeruläre Dysfunktion hin. Die Bestimmung von IgG im Urin dient der Differenzierung zwischen einer sogenannten selektiven Proteinurie, bei der lediglich kleinere Eiweißmoleküle ausgeschieden werden, und einer nicht selektiven Proteinurie, bei der auch große Eiweißmoleküle wie das IgG ausgeschieden werden. Eine solche nicht selektive Proteinurie ist immer Ausdruck einer schweren Störung der glomerulären Funktion [HEMMINGSEN et al., 1976].

1.3.5 Angiotensinase A (ATA)

Die Angiotensinase A (ATA) ist ein Glykoprotein des Glomerulum und proximalen Tubulus. Sie ist ein glomeruläres Markerenzym mit einer möglichen Rolle im intrarenalen Renin-Angiotensin-System und somit in der Steuerung der Nierendurchblutung. Angiotensinase A gilt hierbei als Marker derjenigen Glomerula, die eine schwere Schädigung überstanden haben [SCHERBERICH et al., 1992].

Ihre Aktivität korreliert gut mit der Reduktion der glomerulären Filtrationsrate [JUNG et al., 1992].

1.3.6 N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG)

N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) ist ein Bürstensaumenzym des proximalen Tubulus [BUAMAH et al., 1982]. Es ist pH- und temperaturstabil. Dieses auch im Serum vorhandene Enzym [TUCKER et al., 1975] wurde umfassend untersucht [LEABACK/WALKER, 1961; METZ et al., 1986; TRINCHIERI et al., 1990]. Es stellte sich bei allen Untersuchungen als gute Screeningmethode besonders bei proximal-tubulärer Schädigung heraus [HALMAN et al., 1986].

Erhöhte Werte wurden bei Diabetikern und Patienten mit arterieller Hypertonie auch ohne andere erkennbare Nierenschädigungen nachgewiesen. Einige Untersucher konnten den

prädiktiven Wert nicht endgültig bestätigen [ALDERMAN et al., 1983; SIEBERS et al., 1987]. Übereinstimmend wird das Bürstensaumenzym von den meisten Autoren jedoch als Indikator einer geringgradigen und potentiell reversiblen Tubulusschädigung angesehen, da bereits kurzfristig einwirkende Noxen (Gentamicin, Antiphlogistika) zu erhöhten Beta-NAG-Werten führen können [WEBER/ VERWIEBE, 1992]. COSTIGAN et al. konnten 1996 belegen, dass die im Rahmen einer Nierenschädigung gefundenen erhöhten Urinwerte der N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase aus einer vermehrten Produktion im proximalen Tubulus stammen.

1.3.7 Alanin-Aminopeptidase M (AAP)

Die Alanin-Aminopeptidase M (AAP) ist die Haupt-Aminopeptidase vom Bürstensaum des proximalen Tubulus. Sie kommt in den Mikrovilli des Tubulus in einem Multienzymkomplex vor [SCHERBERICH/ MONDORF, 1983; BUAMAH et al., 1982].

Obwohl sie altersabhängig ist und einer zirkadianen Rhythmik unterliegt, ist sie als Nachweis einer Nierenschädigung beim Menschen gut interpretierbar. Bei Schädigung des proximalen Tubulus geht die Enzymkonzentration mit dem Grad der Schädigung konform, eine gleichbleibend hohe Konzentration zeigt eine fortlaufende Schädigung an. Umgekehrt zeigt eine fallende Konzentration eine Besserung an [NAGY et al., 1981; MARCHEWKA et al., 2001]. Die Urinenzymspiegel dieses auch im Serum vorkommenden Enzyms sind hierbei sensitiver als die Gewebekonzentrationen in der Niere [FLANDROIS et al., 1989].

Bei chronischer Niereninsuffizienz besteht eine schlechte Korrelation zwischen dem Enzym und herkömmlichen Markern, wie zum Beispiel Kreatinin. Allerdings zeigen sich Änderungen der Enzymkonzentration im Urin bereits bei kleineren Veränderungen der Nierenfunktion, die von der Kreatininkonzentration im Serum nicht erfasst werden [SOEZIMA et al., 1989].

1.3.8 Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)

Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) ist ein in der Leber synthetisiertes Protein, das sich im Serum an Immunglobulin A (IgA) bindet. Es scheint eine Rolle bei der humoralen und zellulären Immunreaktion zu spielen [WEBER/ VERWIEBE, 1992].

Es hat aufgrund seiner Eliminationseigenschaften (freie glomeruläre Filtration, praktisch vollständige Reabsorption im proximalen Tubulus und lysosomaler Abbau) einen

hohen Stellenwert bei der Beurteilung der tubulären Nierenfunktion. Alpha-1-MG ist im Vergleich mit anderen, ähnlich eliminierten Proteinen, auch im sauren Urinmilieu keinem nennenswerten Abbau unterworfen. Somit ist zur genauen Quantifizierung der Alpha-1-MG-Ausscheidung keine umständliche Alkalisierung des Sammelurins erforderlich, was zu dessen zunehmender Bedeutung in der Nierenfunktionsdiagnostik beiträgt [YU et al., 1983].

Den hohen Aussagewert des Alpha-1-MG im Urin als Indikator einer rein tubulären Proteinurie konnten WEBER et al. 1985 in einer groß angelegten Studie belegen.

1.3.9 Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)

Das Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) ist ein Zelloberflächenglykoprotein aus der Immunglobulin-Übergruppe. Es wird auf manchen Geweben konstant exprimiert, auf anderen durch proinflammatorische Zytokine induziert [DUSTIN et al., 1986; MARLIN/ SPRINGER, 1987; ROTHLEIN et al., 1988].

ICAM-1 ist zum einen an der Adhäsion von Leukozyten beteiligt [MARLIN/ SPRINGER, 1987; SMITH et al., 1989], zum anderen wurde gezeigt, dass ICAM-1 in besonderem Maße an der Granulozytenextravasation durch das Endothel hindurch beteiligt ist und somit eine Hauptrolle bei Entzündungsvorgängen spielt [SMITH et al., 1989].

Seine Bedeutung als Parameter einer Nierenschädigung wurde unter anderem von COSIMI et al. untersucht, die 1990 herausfanden, dass ICAM-1 bei Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen in hohem Maße im Bereich des peritubulären Kapillarendothels exprimiert wird. Nachfolgende Untersuchungen stellten seine Kernrolle für die Entstehung des akuten Nierenversagen heraus. Die Messung von ICAM-1 erschien in besonderem Maße geeignet, eine Nierenschädigung anzuzeigen, zumal es bereits mehrere Tage vor dem Auftreten klinischer Symptome histologisch nachweisbar ist [ADAMS/ NASH, 1996].

1.3.10 E-Selectin

E-Selectin ist ein Zelloberflächenglykoprotein. Es wird nach Stimulation durch Zytokine vorübergehend auf vaskulären Endothelzellen exprimiert [BEVILACQUA et al., 1987].

Nach Aktivierung zeigt es eine Spitzenexpression nach vier Stunden sowie einen Rückgang der Expression nach 24 Stunden. An E-Selectin binden neutrophile Granulozyten, Monozyten und ein Untertyp der T-Gedächtniszellen [PICKER et al., 1991; SHIMIZU et al., 1991; BEVILACQUA et al., 1989].

Die Verteilung von E-Selectin in gesundem und krankem Gewebe wurde mit Hilfe immunhistochemischer Methoden untersucht, wobei die Expression von E-Selectin in Fällen von reaktiver Lymphadenitis, Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen besonders hoch war [RUCO et al., 1990].

Die Expression von E-Selectin ist strikt auf Endothelzellen beschränkt. Erhöhte Spiegel von sE-Selectin könnten daher einen spezifischen Marker für Endothelschädigung oder -aktivierung darstellen [GEARING et al., 1992; NEWMAN, 1993].

Bezogen auf die Niere bedeutet dies, dass E-Selectin im Fall einer Schädigung insbesondere des peritubulären Kapillarendothels exprimiert wird, bei Gesunden aber nicht nachweisbar ist, was GAUER et al. 1997 gleichzeitig für E-Selectin und ICAM-1 belegten.

Die initiale Vermutung, E-Selectin könne auch in einer löslichen, nicht membrangebundenen Form vorliegen, entstand aus der Beobachtung, dass zytokinaktivierte Endothelzellen in Kulturen eine gewisse Menge an E-Selectin in das Kulturmedium sezernieren [NEWMAN, 1993].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass messbare Spiegel von löslichem E-Selectin (sE-Selectin) im Serum gesunder Individuen und erhöhte Spiegel bei verschiedenen entzündlichen und anderen Erkrankungen gefunden werden können [NEWMAN, 1993; BANKS et al., 1993; CARSON et al., 1993]. Seine wichtige Rolle bei Zelladhäsionsvorgängen wurde in mehreren Studien gezeigt [LO et al., 1991; HOGG/LANDIS, 1993]. Dass es neben ICAM-1 eine Hauptrolle in der Entstehung des akuten Ischämie-Reperfusion-Nierenversagens spielt, konnte 1999 durch GOBÉ et al. gezeigt und im Jahr 2000 durch SINGBARTL et al. bestätigt werden.

Ähnlich wie bei sICAM-1 korreliert aber auch beim sE-Selectin der Serumspiegel schlecht mit den gefundenen pathologischen Veränderungen [JANSSEN et al., 1994; ROTHLEIN et al., 1993], so dass als Parameter der Nierenschädigung der Versuch eines Nachweises des sE-Selectin im Urin nahe liegend erschien.

2 FRAGESTELLUNG

Wie eingangs erwähnt, gehört das akute Nierenversagen – insbesondere im Rahmen eines Multiorganversagens – zu den häufigen komplizierenden Zuständen bei schweren Krankheitsbildern. Bei 50-60% aller Patienten mit akutem Nierenversagen verläuft die Gesamtkrankheit letal [GOBÉ et al., 1999]. Zudem verursacht die Behandlung eines akuten Nierenversagens hohe zusätzliche Kosten. Die standardmäßig bestimmten Laborparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum haben den Nachteil, dass sie erst zu einem relativ späten Zeitpunkt des Verlaufs der Nierenschädigung ansteigen.

Diese Arbeit dient daher der Suche nach aussagekräftigeren Urin- und Serumparametern zur Untersuchung der Nierenfunktion. Diese sollten möglichst leicht zu untersuchen, hochsensitiv und -spezifisch für akute Nierenschädigung, wenig störanfällig durch extrarenale Vorgänge und frühzeitig nachweisbar sein.

Vor diesem Hintergrund entstand die Überlegung, dass hinsichtlich der Organspezifität und der möglichst geringen extrarenalen Störanfälligkeit am ehesten Parameter geeignet erscheinen, die bei einer Schädigung in der Niere selbst gebildet werden, frühzeitig in den Urin oder das Serum abgegeben werden und somit einer einfachen Bestimmung zugänglich sind.

In dieser Arbeit wurden folgende Urin- und Serumparameter in Hinblick auf ihre Eignung als Frühprädiiktions- und Verlaufparameter des akuten Nierenversagens untersucht und den bisher gebräuchlichen Parametern Kreatinin (Krea), Harnstoff (HST), Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG) und Kreatinin-Clearance (KrCl) gegenüber gestellt:

Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin).

Im Einzelnen wurden folgende Fragen näher untersucht:

1. Können signifikante Veränderungen der Parameter Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin) bei Patienten mit akutem Nierenversagen gegenüber sonst vergleichbaren Patienten ohne akutes Nierenversagen nachgewiesen werden? Gibt es Parameter, die eine frühe Risikoabschätzung hinsichtlich der Entwicklung eines akuten Nierenversagens im Sinne einer Frühprädiktion ermöglichen? Als geeigneter Parameter zu Frühprädiktion wurde ein Parameter angesehen, der möglichst früh im Verlauf signifikante Veränderungen bei Patienten mit akutem Nierenversagen im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe zeigte.
2. Wie hoch ist die diagnostische Wertigkeit der untersuchten Parameter in Hinblick auf ihre Testgütekriterien?
3. Ist einer oder sind mehrere der untersuchten Parameter den bisher gebräuchlichen Parametern zur Überwachung des Verlaufs der Nierenfunktion, insbesondere in der Akutphase des Nierenversagens, überlegen? Als geeigneter Parameter zur Überwachung des Verlaufs wurde ein Parameter angesehen, der möglichst unabhängig von systemischen Faktoren positive wie negative Veränderungen der Nierenfunktion möglichst zeitnah abbilden konnte.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 PATIENTENAUSWAHL

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen (32/94) wurden nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien 33 Patienten der Operativen Intensivstation des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen im Zeitraum von November 1995 bis Juli 1997 untersucht:

Eingeschlossen wurde jeder Patient der Operativen Intensivstation des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen über 18 Jahre mit einer Liegedauer von mindestens neun Tagen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits vor Aufnahme auf die Operative Intensivstation eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen. Hierzu zählten insbesondere eine chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin im Serum $> 2\text{mg/dl}$), ein ausgeprägter arterieller Hypertonus, ein bekannter Diabetes mellitus sowie eine toxische oder traumatische Nierenschädigung.

Das akute Nierenversagen wurde in Anlehnung an KRETZ et al., 1995, definiert als Abfall der Kreatinin-Clearance auf Werte unter 40 ml/min beziehungsweise als Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 1,3 mg/dl/24h bei gleichbleibender Urinmenge (polyurisches/normourisches Nierenversagen).

Patienten, die diese Kriterien im Verlauf erfüllten, wurden der Gruppe der Patienten mit Nierenversagen zugeteilt. Alle anderen Patienten wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen.

Hinsichtlich der zur Aufnahme auf die Intensivstation führenden Erkrankungen waren beide Gruppen vergleichbar, ebenso hinsichtlich des Verlaufs der intensivmedizinischen Behandlung, wobei diejenigen Patienten, die ein akutes Nierenversagen entwickelten, ab dem Tag dessen klinischen Beginns (TX) jeweils täglich hämofiltriert wurden. Die Kreislaufparameter der Patienten waren im Beobachtungszeitraum weitgehend stabil, insbesondere traten schwere Komplikationen zusätzlich zu der Grundkrankheit abgesehen vom akuten Nierenversagen in diesem Zeitraum nicht auf.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv.

ID	Initialen	Geschl	Alter	Aufnahme	Liegedauer	Diagnose	ANV	TX	Tod
1	M.R.	w	43	27.11.95	14	Sepsis	Nein	-	Nein
2	H.P.	m	67	29.11.95	9	Aspiration	Nein	-	Ja
3	M.B.	m	34	01.12.95	10	Trauma	Nein	-	Nein
4	E.T.	m	71	05.01.96	9	Trauma	Ja	5	Ja
5	I.G.	w	21	25.01.96	10	Trauma	Nein	-	Nein
6	V.S.	m	42	30.01.96	9	Trauma	Ja	5	Ja
7	B.L.	w	21	06.02.96	10	Trauma	Nein	-	Nein
8	K.E.	m	44	29.02.96	15	Trauma	Nein	-	Nein
9	F.B.	m	70	04.03.96	9	Trauma	Nein	-	Nein
10	H.W.	m	23	03.04.96	13	Trauma	Nein	-	Nein
11	G.V.	m	47	06.05.96	10	Trauma	Nein	-	Nein
12	N.H.	m	17	06.05.96	11	Trauma	Nein	-	Nein
13	H.W.	m	33	02.06.96	9	Trauma	Nein	-	Nein
14	G.A.	m	39	04.06.96	24	Trauma	Ja	6	Ja
15	S.M.	m	23	06.06.96	14	Trauma	Ja	4	Nein
16	K.B.	m	68	16.10.96	50	Trauma	Ja	5	Ja
17	T.L.	w	18	16.10.96	41	Trauma	Nein	-	Nein
18	C.B.	w	40	17.10.96	13	Aspiration	Nein	-	Nein
19	S.K.	m	60	17.10.96	16	Sepsis	Ja	6	Ja
20	W.B.	m	71	25.10.96	9	Tumor	Ja	4	Nein
21	P.H.	m	35	26.10.96	14	Trauma	Nein	-	Ja
22	A.A.	m	33	26.10.96	28	Trauma	Nein	-	Nein
23	J.S.	m	64	31.10.96	11	Tumor	Ja	4	Ja
24	F-C.U.	m	46	04.11.96	15	Tumor	Ja	5	Ja
25	D.R.	m	54	04.11.96	10	Trauma	Nein	-	Nein
26	G.C.	m	63	11.11.96	9	Trauma	Ja	5	Nein
27	J.B.	m	60	03.12.96	11	Tumor	Nein	-	Ja
28	B.F.	m	34	11.12.96	19	Trauma	Nein	-	Nein
29	M.M.	m	37	13.12.96	10	Trauma	Nein	-	Nein
30	W.D.	m	54	20.12.96	10	Trauma	Nein	-	Nein
31	A.B.	m	38	20.12.96	16	Trauma	Ja	6	Ja
32	K.E.	m	53	05.07.97	9	Trauma	Nein	-	Nein
33	G.K.	m	29	05.07.97	11	Trauma	Nein	-	Nein

Tab. 3.1: Tabellarische Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten. ID = Identifikationsnummer, Geschl. = Geschlecht, m = männlich, w = weiblich, Aufnahme = Aufnahmedatum, Liegedauer = Liegedauer in Tagen auf der Intensivstation, ANV = Akutes Nierenversagen, TX = Tag des klinischen Beginns des akuten Nierenversagens.

3.2 MATERIAL UND METHODEN

Täglich wurden von den ausgewählten Patienten 10 ml Blut aus einem vorhandenen arteriellen Zugang sowie 10 ml Sammelurin entnommen, von der Intensivstation innerhalb weniger Minuten ins Studienlabor gebracht und dort zentrifugiert. Danach erfolgte die Aliquotierung in 1ml-Eppendorfgefäße beziehungsweise im Falle von AAP in ein 10ml-Reagenzglas, dem 3448µl Glycerin 87% zugesetzt wurde. Daraufhin wurden die Probengefäße bei -20°C eingefroren beziehungsweise im Falle von ATA bei 4°C gekühlt aufbewahrt. Nach etwa zehn Tagen wurden die Proben derjenigen Patienten verworfen, die die Intensivstation nach weniger als neuntägiger Liegedauer wieder verlassen hatten, die übrigen Proben wurden auf Raumtemperatur gebracht und alle Parameter für jeden Liegetag laborchemisch ausgewertet. Der schematische Ablauf der Probengewinnung und –verarbeitung ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

Zur Evaluation der untersuchten Parameter in Urin und Serum in Hinblick auf Ihre Eignung als Frühprädiktoren des akuten Nierenversagens wurden die Messwerte der einzelnen Urin- und Serumparameter jeweils am Tag nach Aufnahme (TnA), an Tag 7 (T 7) sowie am Tag vor Entlassung (TvE) dargestellt und miteinander verglichen. Der Abnahmezeitpunkt an Tag 7 wurde gewählt, weil dieser Tag zum einen rechnerisch die Hälfte der durchschnittlichen Liegedauer markierte, zum anderen eine auf repräsentative Tage des Verlaufs fokussierte Darstellung sowie eine übersichtlichere Gestaltung der Ergebnisse ermöglichte. Ein Überblick über die zunächst tageweise Auswertung hatte gezeigt, dass die weitere Auffächerung der Ergebnisse in einzelne Verlaufstage keine zusätzliche Aussage erbringen konnte.

Die Untersuchung auf die Eignung der untersuchten Parameter als Verlaufsparemeter erfolgte durch Vergleich der Werte an den beiden Tagen vor (T-2, T-1) und nach Auftreten des akuten Nierenversagens (T+1, T+2) sowie am Tag des Beginns des akuten Nierenversagens (TX) zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens. Der Zeitpunkt TX wurde auf den Tag festgelegt, an dem die Kreatinin-Clearance (KrCl) erstmals den unteren Normwert von 40 ml/min unterschritt oder es bei konstanter Urinmenge erstmals zu einem Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 1,3 mg/dl/24h kam.

Dieser Zeitpunkt lag recht einheitlich um den fünften Liegetag (vgl. Tab. 3.1), so dass die Vergleichswerte in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens durch die Werte an den Liegetagen drei bis sieben gewonnen wurden.

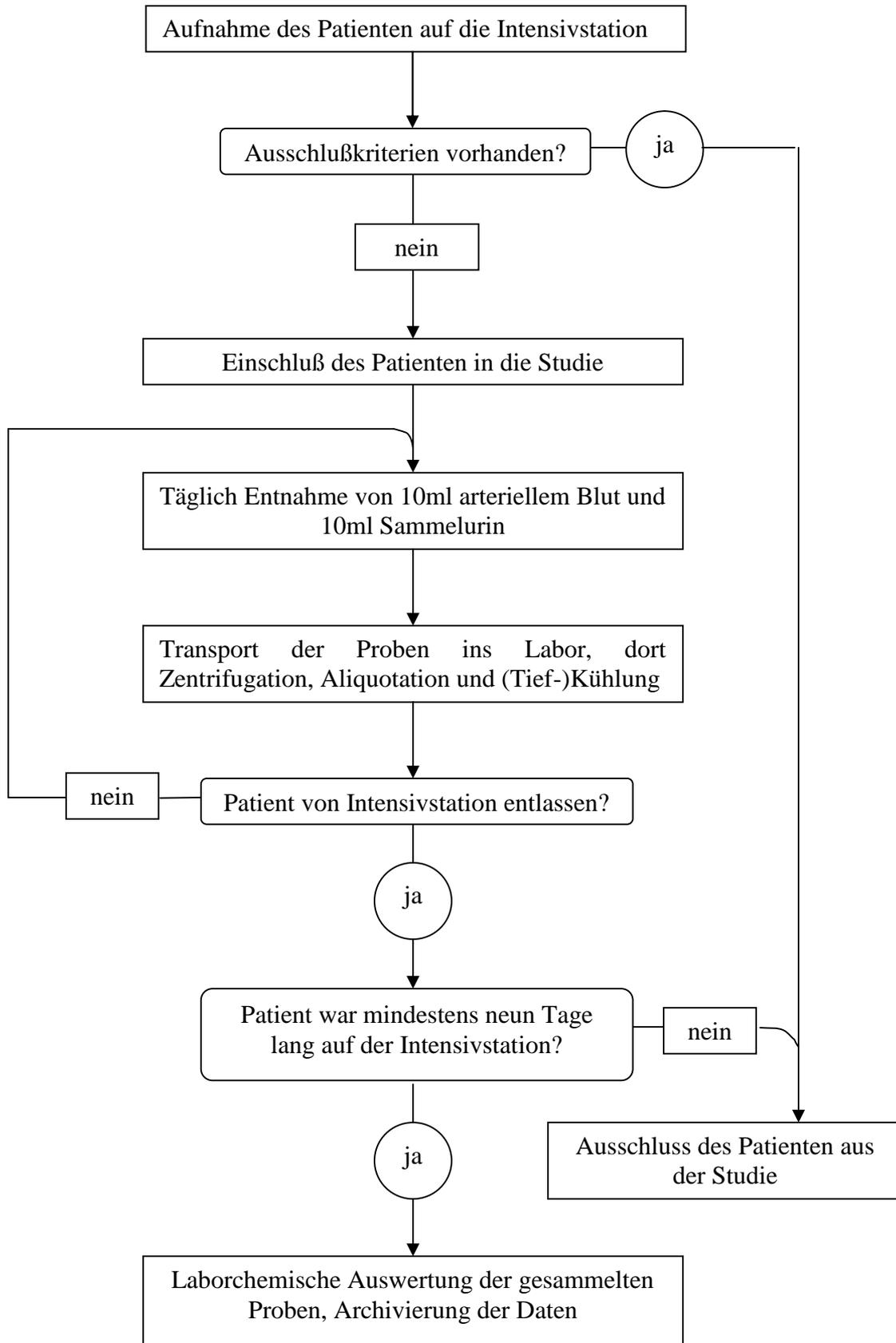


Abb. 3.1: Schematische Darstellung der Probengewinnung und -verarbeitung

Im folgenden Abschnitt werden die für die Bestimmung der einzelnen Urin- und Serumparameter angewandten Untersuchungsmethoden dargestellt.

3.2.1 Bestimmung von Kreatinin (Krea) im Serum und Urin

Messmethode: Untersuchung von Serumkreatinin im Rahmen der täglichen Routinelaboruntersuchungen durch das Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen Leiter: Prof. Dr. Dr. Katz
Die Bestimmung von Kreatinin im Urin erfolgte im Studienlabor aus 24h-Sammelurin mittels Nephelometrie, die Methodik ist im Unterkapitel 3.2.11 „Bestimmung der Kreatinin-Clearance“ beschrieben.

Referenzwert: bis 1,2 mg/dl (Serum)

3.2.2 Bestimmung von Harnstoff (HST) im Serum

Messmethode: Die Untersuchung erfolgte ebenfalls durch das Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Referenzwert: 10 – 50 mg/dl

3.2.3 Bestimmung von Totalprotein (TP) im Urin

Messmethode: Nephelometrische Messung mit dem im Studienlabor vorhandenen Behring Nephelometer BN 100. Die Nephelometrie ist ein quantitatives analytisches Verfahren, mit dem die Trübung von Flüssigkeiten (feine Niederschläge) oder Gasen (zum Beispiel Rauch) anhand des Streulichtes in einem bestimmten Winkel zum Primärstrahl gemessen wird (= Tyndallometrie). Besonders geeignet ist die Nephelometrie für Plasmaproteinbestimmungen in spezifischen Immunsereen, wobei das Licht an den – in einem bestimmten Verhältnis zwischen Antigen und Antikörper – entstehenden Immunkomplexen gestreut wird.

- Durchführung:** Die zuvor zentrifugierten und aliquotierten Proben wurden aus dem Gefrierschrank genommen und aufgetaut. Dann wurde das Nephelometer entsprechend der Bedienungsanleitung mit Proben, N-Proteinstandardlösung und Kontrolllösung, N-Reaktionspuffer und N-Diluens beschickt. Danach wurde das Programm zur Bestimmung von Totalprotein gestartet. Der Rest wurde vom Gerät selbsttätig durchgeführt. Zunächst stellte das Nephelometer Verdünnungsreihen des N-Proteinstandards mit N-Diluens her und nahm darauf eine Mehrpunktkalibrierung vor. Daraus wurde eine für die verwendete Charge gültige interne Referenzkurve erstellt. Daraufhin wurden alle Patientenproben automatisch mit N-Diluens in einem bestimmten Verhältnis verdünnt und gemessen. Parallel erfolgte die Messung von kalibriertem Standardserum, das als Kontrolle mitlief. Zuletzt erfolgte die Ausgabe der Ergebnisse auf einen angeschlossenen Drucker.
- Referenzwert:** bis 150 mg/l

3.2.4 Bestimmung von Immunglobulin G (IgG) in Serum und Urin

- Messmethode:** Nephelometrische Bestimmung mit dem im Studienlabor vorhandenen Behring Nephelometer BN 100.
- Durchführung:** Die zuvor zentrifugierten und aliquotierten Proben wurden aus dem Gefrierschrank genommen und aufgetaut. Dann wurde das Nephelometer entsprechend der Bedienungsanleitung mit Proben, N-Proteinstandardlösung und Kontrolllösung, N-Reaktionspuffer und N-Diluens beschickt. Danach wurde das Programm zur Bestimmung von Immunglobulin G gestartet. Der Rest wurde vom Gerät selbsttätig durchgeführt. Zunächst stellte das Nephelometer Verdünnungsreihen des N-Proteinstandards mit N-Diluens her und nahm darauf eine Mehrpunktkalibration vor. Daraus wurde eine für die verwendete Charge gültige interne Referenzkurve erstellt. Daraufhin wurden alle Patientenproben automatisch mit N-Diluens in einem bestimmten Verhältnis verdünnt und gemessen. Parallel erfolgte die Messung von kalibriertem Standardserum, das als Kontrolle mitlief. Zuletzt erfolgte die Ausgabe der Ergebnisse auf einen angeschlossenen Drucker.
- Referenzwert:** Urin: bis 5 mg/dl, Serum: 700 bis 1600 mg/dl.

3.2.5 Bestimmung der Kreatinin-Clearance (KrCl)

Messmethode: Zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance wurde Kreatinin in 24h-Sammelurin im Studienlabor mittels Nephelometrie bestimmt und dem im Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen bestimmten Serumkreatininwert gegenübergestellt.

Durchführung: Das Behring Nephelometer BN 100 wurde entsprechend der Bedienungsanleitung mit den zuvor zentrifugierten und aliquotierten Urinproben, N-Proteinstandardlösung und Kontrolllösung, N-Reaktionspuffer und N-Diluens beschickt. Danach wurde das Programm zur Bestimmung von Kreatinin im Urin gestartet. Der Rest wurde vom Gerät selbsttätig durchgeführt. Zunächst stellte das Nephelometer Verdünnungsreihen des N-Proteinstandards mit N-Diluens her und nahm darauf eine Mehrpunktkalibration vor. Daraus wurde eine für die verwendete Charge gültige interne Referenzkurve erstellt. Daraufhin wurden alle Patientenproben automatisch mit N-Diluens in einem bestimmten Verhältnis verdünnt und gemessen. Parallel erfolgte die Messung von kalibriertem Standardserum, das als Kontrolle mitlief. Zuletzt erfolgte die Ausgabe der Ergebnisse auf einen angeschlossenen Drucker. Die Berechnung erfolgte mittels der Formel von MASAREI, 1975 (siehe Kap. 1.3.1).

Referenzwert: (60-)80-120 ml/min (je nach Lebensalter). Bei Werten unter 60 ml/min spricht man von renaler Dysfunktion, bei Werten unter 40 ml/min kann von einer schweren Funktionsstörung ausgegangen werden (z.B. ANV).

3.2.6 Bestimmung von Angiotensinase A (ATA) im Urin

Messmethode: Photometrische Bestimmung, Testkombination (Merck-Biochem.)

Durchführung: Die zuvor zentrifugierten und aliquotierten Proben wurden aus dem Kühlschrank entnommen. Dann wurde eine TRIS/HCL-Pufferlösung (60mmol/l, pH 7,7) angesetzt. Hierzu wurden 0,727g Trishydroxymethylaminomethan (Merck-Biochem. Nr. 8382) in 90ml destilliertem Wasser gelöst. Der pH-Wert, gemessen mit einer Glaselektrode, wurde durch Titration mit 1mol/l HCl auf 7,7 (bei 37°C) eingestellt.

Schließlich wurde der Pufferansatz mit destilliertem Wasser auf 100ml aufgefüllt. Als Substrat wurde L-Alpha-Glutamyl-4-Nitroanilid (16,6mmol/l) genutzt. Hierzu wurden 94,8mg L-Glutaminsäure-1 (4-Nitroanilid) (Merck-Biochem. Nr. 24656) in 0,5ml einer 2mol/l HCl gelöst und der Substratansatz mit destilliertem Wasser auf 20ml aufgefüllt. Vor der eigentlichen Messung wurden Puffer, Probe und Substrat auf 37°C angewärmt. Dann wurden 800µl Puffer, 100µl Probe und 100µl Substrat in Halbmikroküvetten (Durchmesser = 1cm) pipettiert und die Absorption nach Abgleich gegen eine mit destilliertem Wasser gefüllte Halbmikroküvette im Photometer bei 405nm für zehn Minuten gemessen. Lag hierbei die Aktivität höher als 0,25, wurden die Proben mit 0,154mol/l NaCl verdünnt und die Messreihe erneut durchgeführt. Die Berechnung der Messwerte erfolgte durch Multiplikation der Absorptionsänderung pro Minute mit dem Faktor 1010. Bei Verdünnung wurde der erhaltene Wert noch mit den entsprechenden Verdünnungsfaktoren multipliziert.

Referenzwert: 0,91 – 2,27 U/l

3.2.7 Bestimmung von N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) im Urin

Messmethode: Photometrische Bestimmung, Testkombination (Boehringer Mannheim Biochemica Nr. 875 406).

Durchführung: Die zuvor zentrifugierten und aliquotierten Proben wurden aus dem Kühlschrank entnommen. Dann wurde ein Citratpuffer angesetzt, indem die der Test-Kombination beigegefügte Puffersubstanz, bestehend aus Zitronensäure und Kaliumcitrat, in 55ml bidestilliertem Wasser gelöst wurde. Als Substrat diente 3-Kresolsulfonphthaleinyl-N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminid, das zusammen mit Natriumsalz und Borax in 55ml des Pufferansatzes gelöst wurde. Vor der eigentlichen Messung wurden Puffer, Probe und Substrat auf 37°C angewärmt. Dann wurden 1ml Substratlösung und 0,05ml Urinprobe in Mikroküvetten (Durchmesser = 1cm) pipettiert und die Absorption nach Abgleichen gegen eine mit destilliertem Wasser gefüllte Mikroküvette im Photometer bei 580nm für 15 Minuten gemessen.

Berechnung:
$$\text{Beta} - \text{NAG [U/l]} = \frac{1000 \cdot 3,05}{40,67 \cdot 0,05 \cdot 15} \cdot E_{\text{Probe}}$$

$$E_{\text{Probe}} = \text{Extinktion der Probe}$$

Referenzwert: bis 6,3 U/l

3.2.8 Bestimmung von Alanin-Aminopeptidase M (AAP) im Urin

Messmethode: Photometrie, Testkombination (Boehringer Mannheim Biochemica Nr. 875 406).

Probenvorbereitung: Zur Vorbereitung der Proben wurden 6552µl 24h-Sammelurin mit 3448µl Glycerin 87% zu einer Endkonzentration von 30% (v/v) versetzt. Daraus ergab sich eine Verdünnung um den Faktor 1,526. Der pH wurde auf 7,0 eingestellt, dann wurden die Proben bei -20°C eingefroren.

Durchführung: Die Proben wurden aus dem Gefrierschrank entnommen und aufgetaut. Danach erfolgte eine PD10-Gelfiltration mit einem Verdünnungsfaktor von 1,6. Hierzu wurden PD10-Gelsäulen mit 20ml NaCl befüllt. Nach Einstellen des Equilibriums wurden 2,5ml der Probe zugefügt und die Gelsäulen mit 4ml NaCl gespült. Die gefilterten Proben wurden anschließend wieder aufgefangen. Nun wurde ein Triethanolamin-Puffer (100mmol/l, pH 7,6) angesetzt. Hierzu wurden 1,856g Triethanolaminhydrochlorid (Merck-Biochem. Nr. 8357) in 90ml destilliertem Wasser gelöst. Daraufhin wurde der pH-Wert durch Zugeben von 100mmol/l NaOH, gemessen mit einer Glaselektrode, auf 7,6 eingestellt und der Pufferansatz mit destilliertem Wasser auf 100ml aufgefüllt. Als Substrat diente L-Alanin-4-Nitroanilid 8mmol/l. Es wurde durch Auflösen von 19,64mg L-Alanin-4-Nitroanilid-Hydrochlorid (Merck-Biochem. Nr. 1014) in 7ml destilliertem Wasser hergestellt, der pH-Wert wurde durch Zugeben von 100mmol/l NaOH, gemessen mit einer Glaselektrode, auf 7,6 eingestellt und der Substratansatz mit destilliertem Wasser auf 10ml aufgefüllt. Vor der eigentlichen Messung wurden Puffer, Probe und Substrat auf 25°C angewärmt. Dann wurden je 350µl Puffer, 100µl Probe und 50µl Substrat in Halbmikroküvetten (Durchmesser 0,5cm) pipettiert und die

Absorption nach Abgleichen gegen eine leere Halbmikroküvette im Photometer bei 450nm für vier Minuten gemessen.

Berechnung:
$$AAP[U/l] = \frac{\Delta A \cdot 5 \cdot 10^3}{\Delta t \cdot 9,9}$$

$\Delta A = \text{Absorptionsänderung}$, $\Delta t = \text{Zeitänderung}$

Umrechnung:
$$AAP[U/mmolKrea] = \frac{AAP[U/l] \cdot 11,3}{Krea[mg/dl]}$$

Referenzwert: < 0,07 U/mmol Kreatinin.

3.2.9 Bestimmung von Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) in Serum und Urin

Messmethode: synELISA, Testkombination (elias, Code Nr. 8396).

Durchführung: Der zentrifugierte und aliquotierte Sammelurin beziehungsweise das Serum wurden die Proben mit dem im Testkit enthaltenen „sample diluent“ im Verhältnis 1:50 verdünnt. In jeden „well“ einer mit einem wandständigen Antikörper gegen die erste Domäne des Alpha-1-MG beschichteten Mikrotiterplatte (MTP1) wurden 20µl Probe oder Standard sowie 100µl Probenpuffer pipettiert. Nun wurde die mit einem Anti-Alpha-1-MG-IgG-Konjugat beschichtete synELISA-Pinplatte im ersten Waschpufferbad (WPB1) gewaschen, dann in MTP1 eingetaucht und zehn Minuten inkubiert. Während der Inkubationszeit der MTP1 wurden in jeden „well“ der zweiten Mikrotiterplatte (MTP2) 100µl Enzympuffer mit Enzymkonjugat pipettiert. Die synELISA-Pinplatte wurde aus MTP1 entnommen, in WPB1 und WPB2 gewaschen, dann in MTP2 eingetaucht und zehn Minuten inkubiert. In der Zwischenzeit wurden in jeden „well“ der dritten Mikrotiterplatte 200µl Enzymsubstrat mit H₂O₂ pipettiert. Die synELISA-Pinplatte wurde aus MTP2 entnommen, in WPB2 und WPB3 gewaschen, dann in MTP3 eingetaucht und fünf Minuten lichtgeschützt inkubiert. Nun wurde die synELISA-Pinplatte aus MTP3 entnommen und verworfen, in jeden „well“ der MTP3 wurden 50µl einer 4M H₂SO₄ pipettiert, die MTP3 zehn Minuten stehen gelassen. Die optische Dichte jedes „wells“ wurde photometrisch bei 492nm gemessen. Die Resultate wurden anhand von Standardkurven berechnet (Abb. 3.2).

Referenzwert: Serum: < 45 mg/l, Urin: < 12 mg/l im Urin.

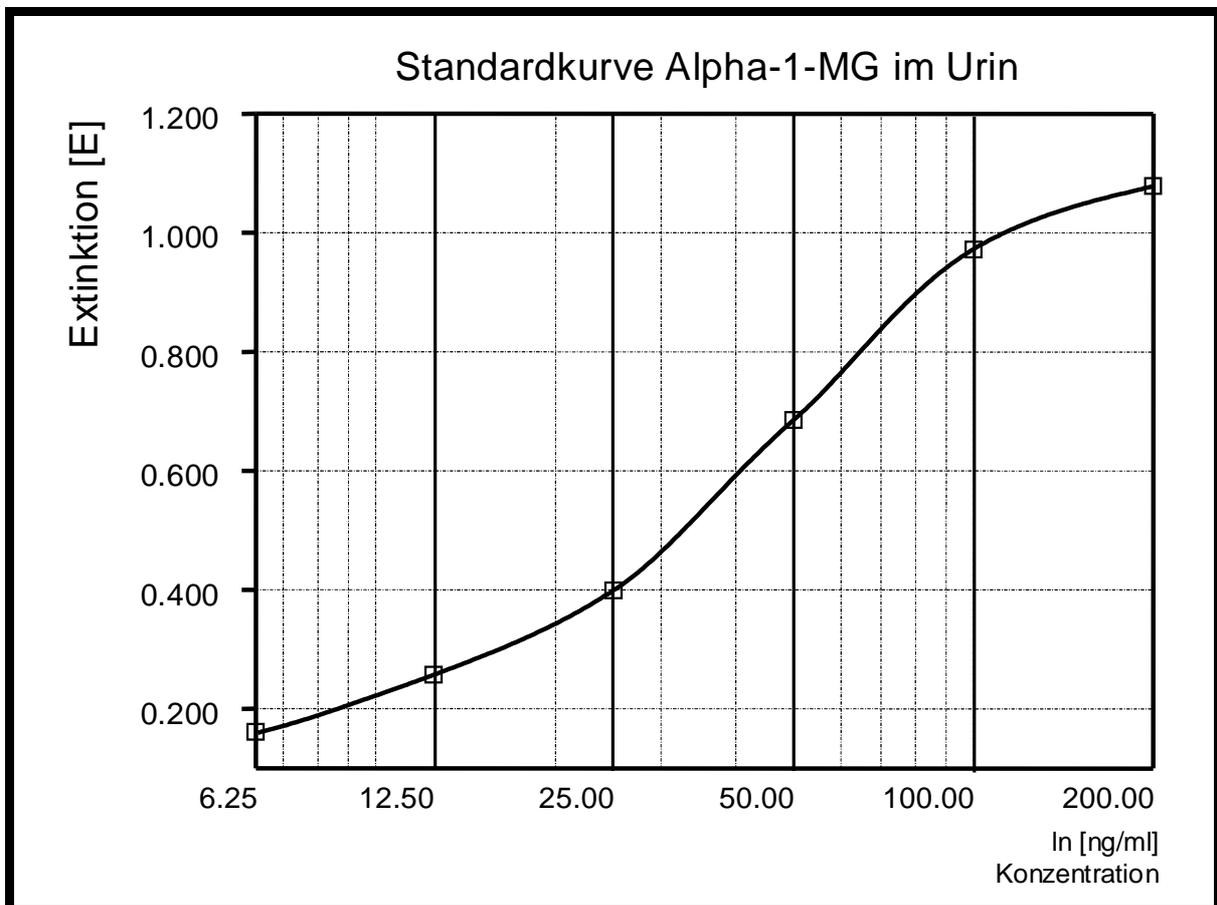
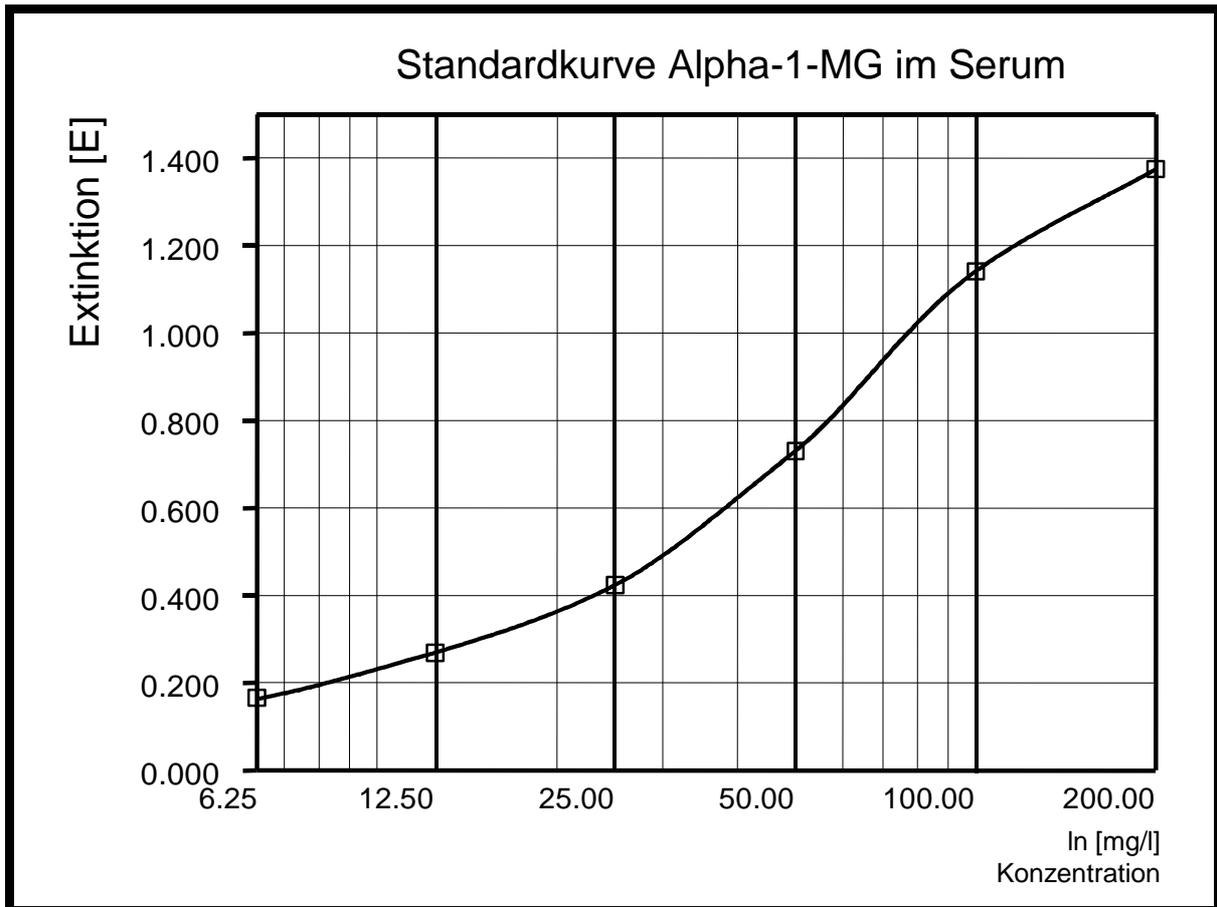


Abb. 3.2: Standardkurven zur photometrischen Bestimmung von Alpha-1-MG in Serum und Urin.

3.2.10 Bestimmung von löslichem Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) in Serum und Urin

Messmethode: ELISA, Testkombination (R&D Systems Nr. BBE 1B)

Durchführung: Nach dem Auftauen des vor dem Einfrieren zentrifugierten und aliquotierten Sammelurins beziehungsweise Serums wurden die Proben mit dem im Testkit enthaltenen „sample diluent“ im Verhältnis 1:20 verdünnt. Danach wurden in jeden „well“ einer mit einem wandständigen Antikörper gegen die erste Domäne des sICAM-1 beschichteten Mikrotiterplatte 100µl verdünntes Anti-sICAM-1-HRP-Konjugat sowie 100µl Standard, Probe oder Kontrollserum pipettiert, die Platte wurde versiegelt und eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurden die „wells“ sechs mal mit dem beigefügten Waschpuffer gewaschen. Nach dem Waschvorgang wurde der Restinhalt der „wells“ aspiriert, je 100µl spezifisches Substrat (Tetramethylbenzidin) pro „well“ zugesetzt und die Platte erneut versiegelt. Nun trat durch Reaktion des Substrates mit den durch Brückenbildung entstandenen wandständigen Antikörperkomplexen eine Farbreaktion (gelber Farbstoff) ein. Nach einer Inkubationszeit von einer halben Stunde wurde Essigsäure als Stopplösung zugegeben und die optische Dichte jedes „wells“ photometrisch bei 450nm und zur Korrektur bei 620nm gemessen. Die Resultate wurden anhand von Standardkurven berechnet (Abb. 3.3).

Referenzwert: Serum: 114,7 – 306,4 ng/ml.

Urin: Ein standardisierter Referenzwert liegt nicht vor, Durchschnittswert bei gesunden Probanden 0-8 ng/ml [TEPPO et al., 2001].

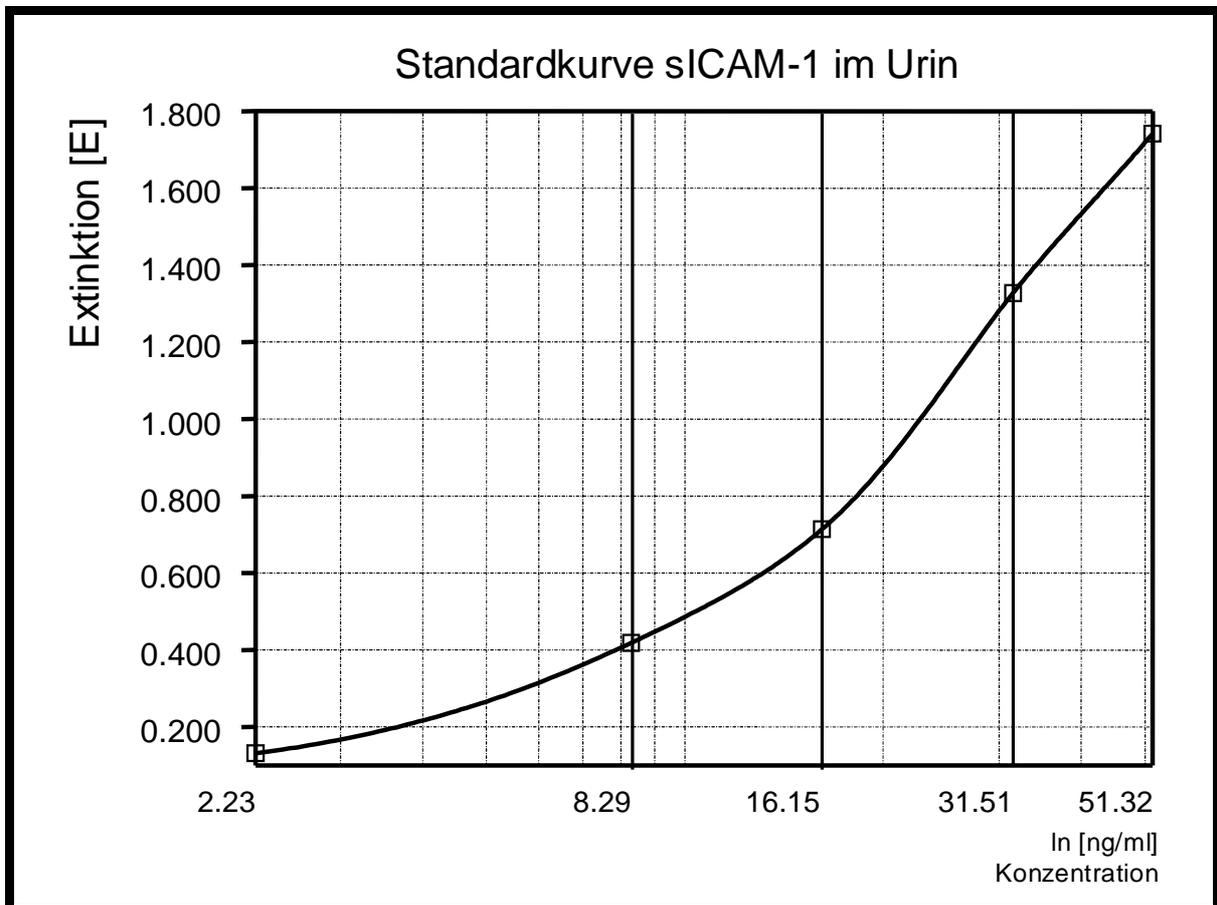
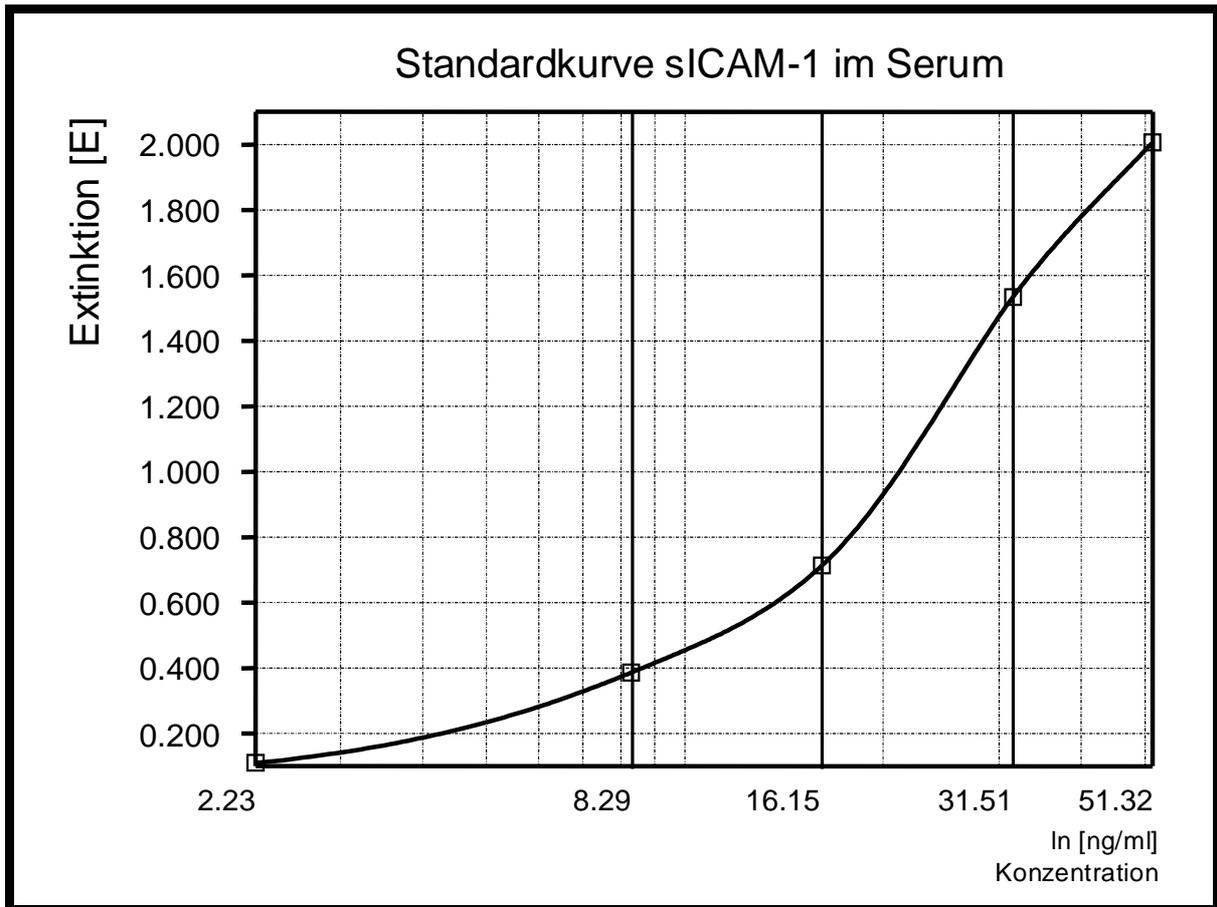


Abb. 3.3: Standardkurven zur photometrischen Bestimmung von sICAM-1 in Serum und Urin.

3.2.11 Bestimmung von löslichem E-Selectin (sE-Selectin) in Serum und Urin

- Messmethode:** ELISA, Testkombination (R&D Systems Nr. BBE 2B).
- Durchführung:** Nach dem Auftauen des vor dem Einfrieren zentrifugierten und aliquotierten Sammelurins beziehungsweise Serums wurden die Proben mit dem im Testkit enthaltenen „sample diluent“ im Verhältnis 1:20 verdünnt. Danach wurden in jeden „well“ einer mit einem wandständigen Antikörper gegen die erste Domäne des sE-Selectin beschichteten Mikrotiterplatte 100µl verdünntes Anti-sE-Selectin-HRP-Konjugat sowie 100µl Standard, Probe oder Kontrollserum pipettiert, die Platte wurde versiegelt und eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurden die „wells“ sechs mal mit dem beigefügten Waschpuffer gewaschen. Nach dem Waschvorgang wurde der Restinhalt der „wells“ aspiriert, je 100µl spezifisches Substrat (Tetramethylbenzidin) pro „well“ zugesetzt und die Platte erneut versiegelt. Nun trat durch Reaktion des Substrates mit den durch Brückenbildung entstandenen wandständigen Antikörperkomplexen eine Farbreaktion (gelber Farbstoff) ein. Nach einer Inkubationszeit von einer halben Stunde wurde Essigsäure als Stopplösung zugegeben und die optische Dichte jedes „wells“ photometrisch bei 450nm und zur Korrektur bei 620nm gemessen. Die Resultate wurden anhand von Standardkurven berechnet (Abb. 3.4).
- Referenzwert:** Serum: 29,14 – 63,36 ng/ml. Ein standardisierter Referenzwert für sE-Selectin im Urin liegt nicht vor.

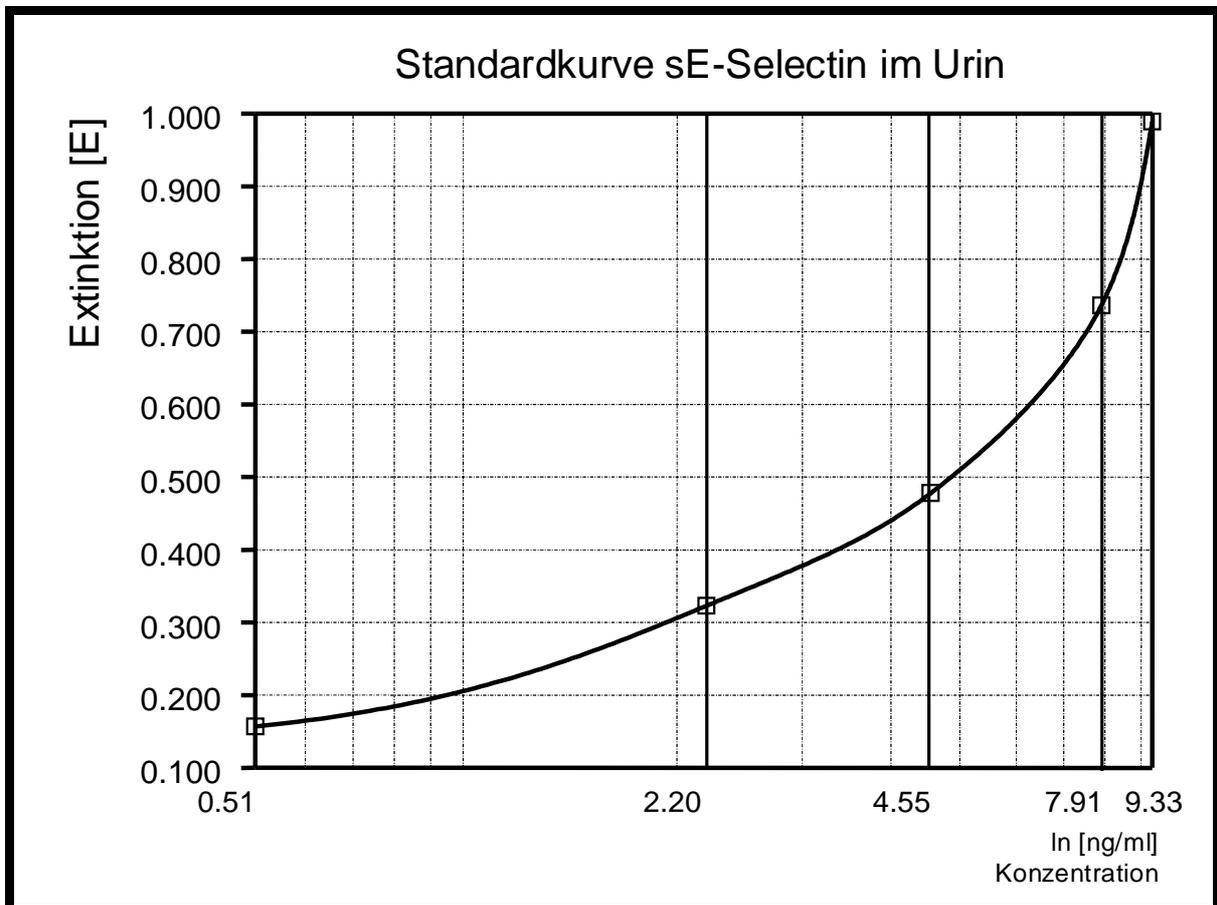
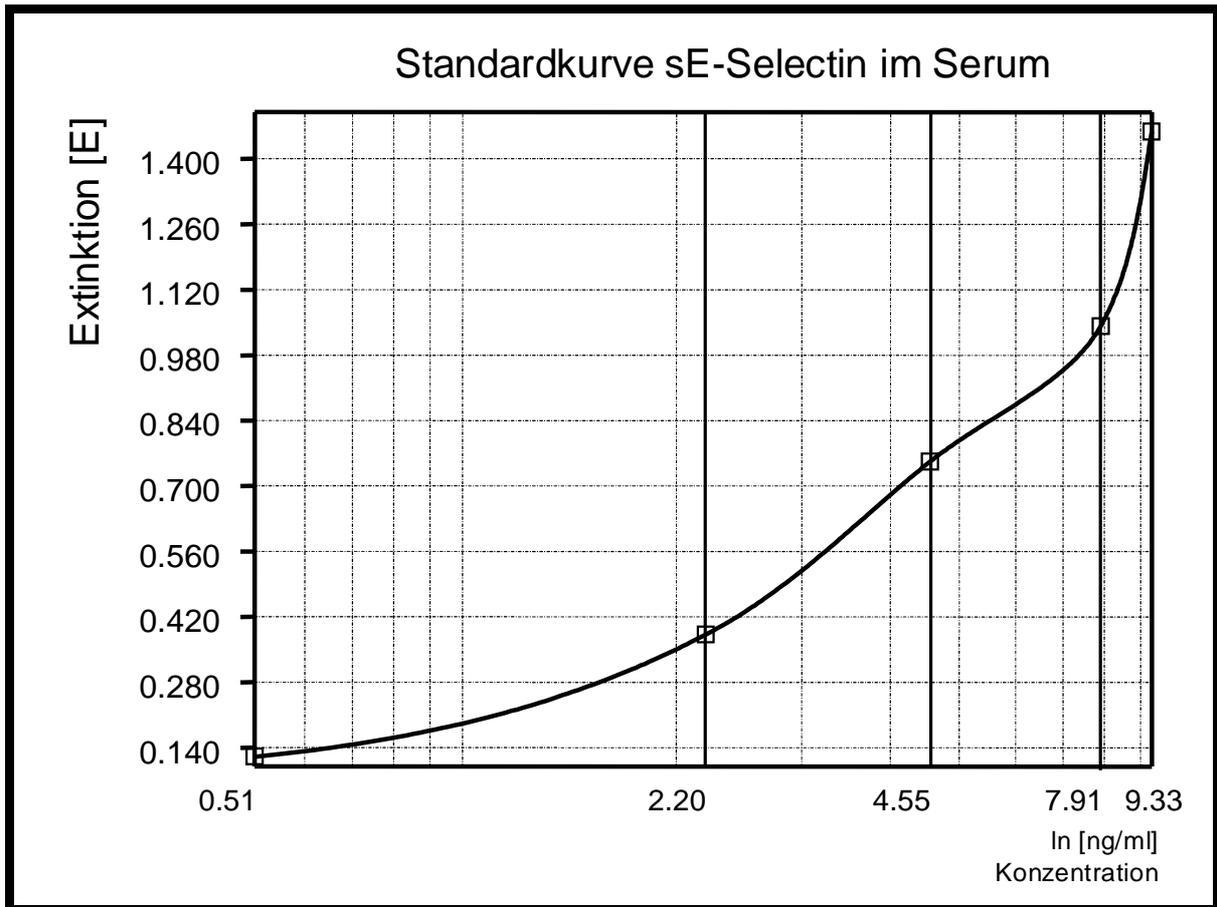


Abb. 3.4: Standardkurven zur photometrischen Bestimmung von sE-Selectin in Serum und Urin.

3.3 STATISTIK

Die Datenerfassung und -verwaltung erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2000.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows. Die Grafiken wurden mit PlotIt 3.2 und Microsoft PowerPoint 2000 erstellt.

Für alle Parameter wurde zunächst die deskriptive Statistik durchgeführt. Dabei wurden Mittelwerte (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (standard errors of means, SEM) bestimmt. Alle Parameter wurden mittels des Fisher-Tests auf Normalverteilung untersucht.

Der Vergleich der Parameter an den jeweiligen Liegetagen zwischen der Patientengruppe mit akutem Nierenversagen und der Patientengruppe ohne akutes Nierenversagen erfolgte bei sE-Selectin im Urin, dem einzigen nicht normalverteilten Parameter, mittels der modifizierten Form des T-Tests für unverbundene, nichtnormalverteilte Stichproben, bei allen anderen Parametern mittels des T-Tests für unverbundene, normalverteilte Stichproben.

Alle Testungen erfolgten zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Des Weiteren wurden für alle Parameter die Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, positive und negative Prädiktion berechnet.

Die Untersuchung auf die Eignung der untersuchten Parameter als Verlaufsparemeter erfolgte durch Vergleich der Werte an den beiden Tagen vor (T-2, T-1) und nach Auftreten des akuten Nierenversagens (T+1, T+2) sowie am Tag des Beginns des akuten Nierenversagens (TX) zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (hier Tag 5 ± 2).

Zur statistischen Analyse wurde auch hier der T-Test für unverbundene Stichproben verwandt. Alle Testungen erfolgten zweiseitig, das Signifikanzniveau wurde wiederum auf $p < 0,05$ festgelegt.

T-Test für unverbundene Stichproben (Student's t-test)

Der T-Test für unverbundene Stichproben dient zur Klärung der Frage, ob zwei unabhängige Stichproben (\bar{x}_A und \bar{x}_B) aus Grundgesamtheiten stammen, die die gleichen Lageparameter (μ_A und μ_B) haben. Da die Varianzen der Grundgesamtheiten nicht bekannt sind, werden sie aus den Varianzen (s_A und s_B) der Stichproben geschätzt und zum Stichprobenumfang in Beziehung gebracht. Die Anzahl der Freiheitsgrade ergibt sich hierbei aus der Anzahl n_A+n_B der unabhängigen Beobachtungen minus der Anzahl der Parameter, die geschätzt aus der Stichprobe in die Stichprobenfunktion eingehen. Da die t-Verteilung symmetrisch ist und zweiseitig getestet wird, kann zur Vereinfachung der Betrag des errechneten Ergebnisses der Teststatistik betrachtet werden. Die sich ergebende Formel ist nachfolgend dargestellt.

$$t = \left| \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_B) - (\mu_A - \mu_B)}{\sqrt{\frac{(n_A - 1) \cdot s_A^2 + (n_B - 1) \cdot s_B^2}{n_A + n_B - 2} \cdot \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}} \right|$$

Sensitivität

Die Sensitivität eines Tests $P(T^+|K^+)$ gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass bei Vorliegen einer Krankheit (K^+) das Testergebnis positiv ausfällt (T^+). Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$P(T^+ / K^+) = \frac{P(T^+ \cap K^+)}{P(K^+)}$$

Spezifität

Die Spezifität eines Tests $P(T^-|K^-)$ gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass bei Nichtvorliegen einer Krankheit (K^-) das Testergebnis negativ ausfällt (T^-). Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$P(T^- / K^-) = \frac{P(T^- \cap K^-)}{P(K^-)}$$

Positive Prädiktion:

Der positive Vorhersagewert $P(K^+|T^+)$ eines Tests gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass bei positivem Testergebnis (T^+) eine Krankheit tatsächlich vorliegt (K^+). Sie wird berechnet, indem das Produkt aus Sensitivität und Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung ($P(K^+)$, Prävalenz) durch die Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis dividiert wird. Es ergibt sich demnach die nachstehende Formel.

$$P(K^+ / T^+) = \frac{P(K^+ \cap T^+)}{P(T^+)} = \frac{P(T^+ / K^+) \cdot P(K^+)}{P(T^+)}$$

Negative Prädiktion:

Der negative Vorhersagewert $P(K^-|T^-)$ eines Tests gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass bei negativem Testergebnis (T^-) eine Krankheit tatsächlich nicht vorliegt (K^-). Sie wird berechnet, indem das Produkt aus Spezifität und Wahrscheinlichkeit für das Nichtvorliegen einer Erkrankung ($P(K^-)$, 1-Prävalenz) durch die Wahrscheinlichkeit für ein negatives Testergebnis dividiert wird. Es ergibt sich folgende Formel:

$$P(K^- / T^-) = \frac{P(K^- \cap T^-)}{P(T^-)} = \frac{P(T^- / K^-) \cdot P(K^-)}{P(T^-)}$$

4 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit in grafischer und tabellarischer Form mit jeweils einer kurzen textlichen Zusammenfassung präsentiert.

Zunächst werden die Ergebnisse der Evaluation der untersuchten Parameter in Urin und Serum in Hinblick auf Ihre Eignung als Frühprädiktoren des akuten Nierenversagens behandelt. Dazu werden die Ergebnisse der Urinparameter und dann die Ergebnisse der Serumparameter jeweils am Tag nach Aufnahme (TnA), an Tag 7 (T 7) sowie am Tag vor Entlassung (TvE) dargestellt.

Anschließend folgen die entsprechenden Testgütekriterien, die am Tag nach Aufnahme mittels einer Vierfeldertafel berechnet wurden.

Danach erfolgt die Vorstellung der Ergebnisse der Evaluation der untersuchten Parameter in Hinblick auf ihre Eignung als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion unter dem Aspekt der möglichst frühzeitigen Erkennung eines beginnenden akuten Nierenversagens.

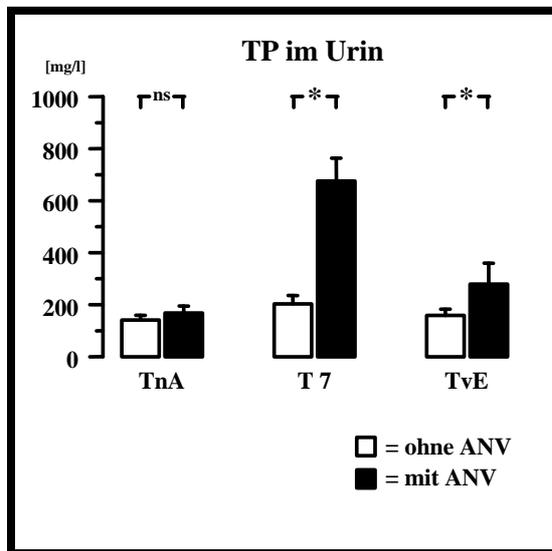
Hierzu werden die Ergebnisse der Urin- und Serumparameter im Zeitraum von zwei Tage vor (T-2) bis zwei Tage nach (T+2) erstmaliger klinischer Manifestation des Nierenversagens angeführt (TX), jeweils zusammen mit den Ergebnissen in der Vergleichsgruppe.

Zuletzt erfolgt die Darstellung der entsprechenden Testgütekriterien. Hier werden nur die Parameter aufgeführt, bei denen sich in der Verlaufsbeobachtung signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe ergeben haben.

Die Berechnung der Testgütekriterien erfolgte an dem Tag, an dem erstmals ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe auftrat.

4.1 EVALUATION VON MESSPARAMETERN IM URIN IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS FRÜHPRÄDIKTOREN

4.1.1 Totalprotein (TP)



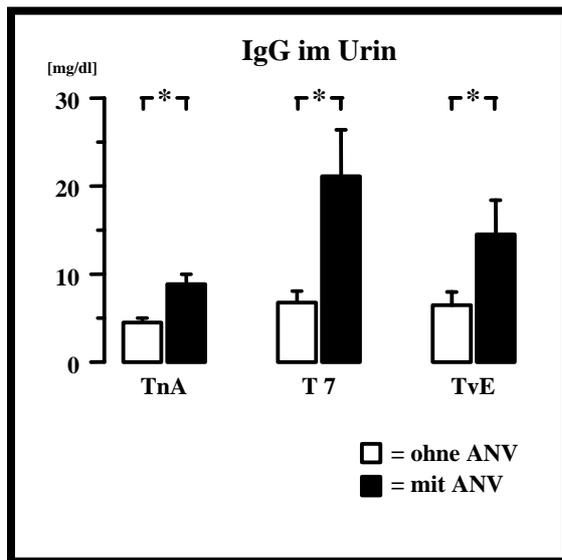
Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Totalprotein im Urin in beiden Patientenkollektiven ähnliche Werte. Am Tag 7 zeigten sich bei den Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens signifikant höhere Messwerte, während die Werte in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens sich nur unwesentlich veränderten. Am Tag vor Entlassung blieb der Unterschied bei in beiden Gruppen niedrigeren Absolutwerten signifikant.

Abb. 4.1: Totalprotein (TP) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	141,41	17,93	168	26,73	0,222
T7	203,05	32,21	675,91	87,95	< 0,001
TvE	159,09	23,79	279,36	80,74	0,013

Tab. 4.1: Totalprotein (TP) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.2 Immunglobulin G (IgG)



Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Immunglobulin G im Urin im Patientenkollektiv mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe. Am Tag 7 zeigte sich dieser Unterschied noch deutlicher. Auch am Tag vor Entlassung blieben die Werte in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens signifikant höher als in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens.

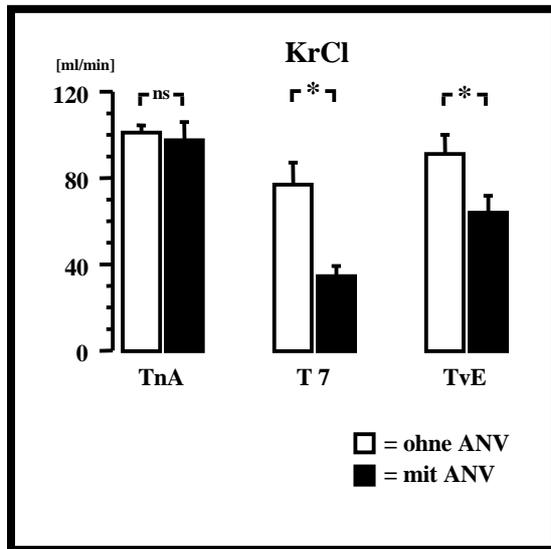
Abb. 4.2: Immunglobulin G (IgG) im Urin in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).

* = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	4,5	0,51	8,87	1,12	< 0,001
T 7	6,76	1,29	21,13	5,27	< 0,001
TvE	6,47	1,5	14,51	3,9	0,009

Tab. 4.2: Immunglobulin G (IgG) im Urin in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.3 Kreatinin-Clearance (KrCl)



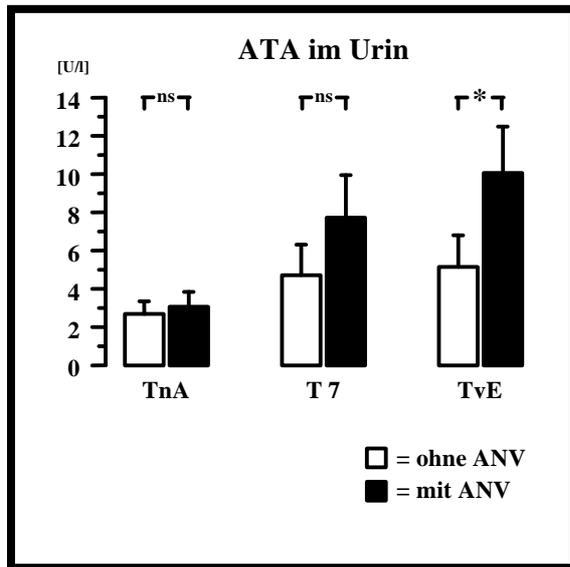
Am Tag nach Aufnahme zeigte sich die Kreatinin-Clearance in beiden Patientenkollektiven ähnlich. Am Tag 7 zeigte sich bei den Patienten mit akutem Nierenversagen ein deutlicher Abfall in den pathologischen Bereich, während die Werte in der Vergleichsgruppe zwar ebenfalls niedriger waren, aber noch normwertig blieben. Am Tag vor Entlassung war der Unterschied bei insgesamt wieder gestiegenen Werten weiter signifikant

Abb. 4.3: Kreatinin-Clearance (KrCl) in ml/min jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	101,26	3,34	97,8	8,43	0,364
T 7	77,2	10,2	34,75	4,78	< 0,001
TvE	91,4	8,84	64,18	7,84	0,02

Tab. 4.3: Kreatinin-Clearance (KrCl) in ml/min jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.4 Angiotensinase A (ATA)



Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Angiotensinase A im Urin in beiden Patientenkollektiven vergleichbare Werte.

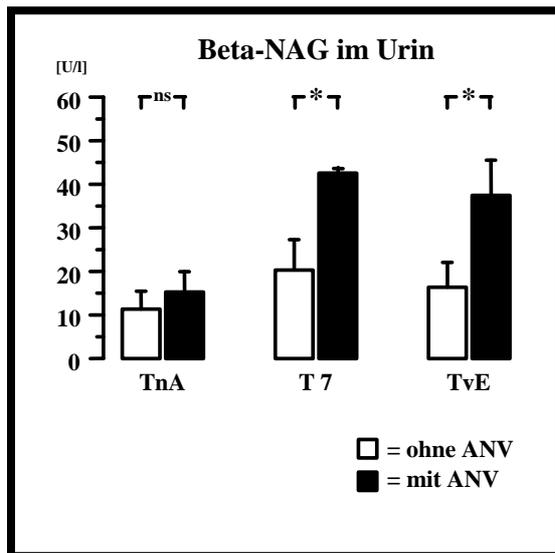
Am Tag 7 ergaben sich in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens tendenziell höhere Werte, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Am Tag vor Entlassung fanden sich bei den Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens dann signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens.

Abb. 4.4: Angiotensinase A (ATA) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	2,69	0,66	3,06	0,78	0,59
T 7	4,72	1,59	7,72	2,22	0,09
TvE	5,15	1,65	10,06	2,42	0,01

Tab. 4.4: Angiotensinase A (ATA) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.5 N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG)



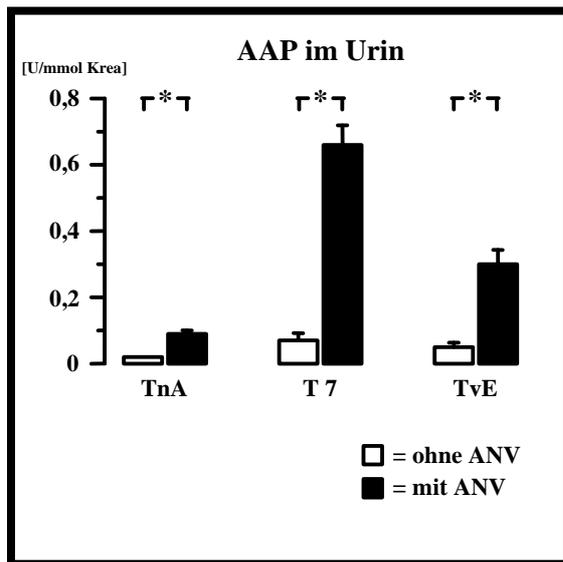
Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase im Urin in beiden Patientenkollektiven vergleichbare Werte. Am Tag 7 ergab sich ein signifikanter Unterschied, wobei das Patientenkollektiv mit akutem Nierenversagen deutlich höhere Werte zeigte. Dieser signifikante Unterschied war auch am Tag vor Entlassung bei leicht gesunkenen Absolutwerten noch festzustellen.

Abb. 4.5: N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	11,35	4,1	15,26	4,68	0,413
T7	20,3	6,98	42,55	0,48	0,001
TvE	16,36	5,69	37,44	8,08	0,007

Tab. 4.5: N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.6 Alanin-Aminopeptidase M (AAP)



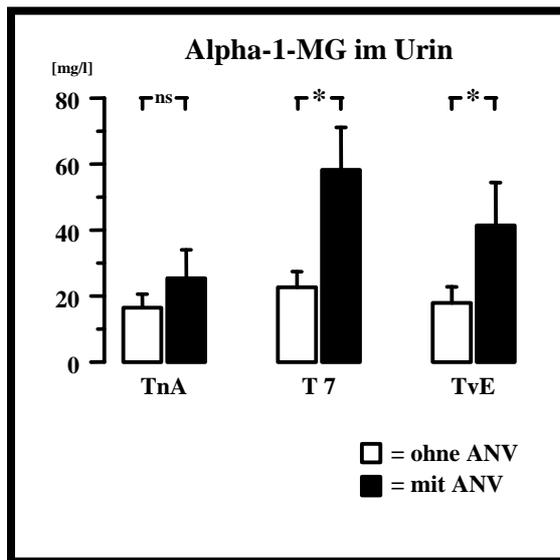
Bereits am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Alanin-Aminopeptidase M im Urin im Patientenkollektiv mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Kontrollgruppe. Am Tag 7 zeigten sich bei den Patienten mit akutem Nierenversagen dann sehr hohe Absolutwerte, während in der Gruppe ohne akutes Nierenversagens ein deutlich geringerer Anstieg zu verzeichnen war. Auch am Tag vor Entlassung blieb dieser Unterschied signifikant.

Abb. 4.6: Alanin-Aminopeptidase M im Urin in U/mmol Kreatinin jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
* = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	0,02	0,006	0,09	0,01	< 0,001
T 7	0,07	0,022	0,66	0,059	< 0,001
TvE	0,05	0,013	0,3	0,043	< 0,001

Tab. 4.6: Alanin-Aminopeptidase M im Urin in U/mmol Kreatinin jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.7 Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)



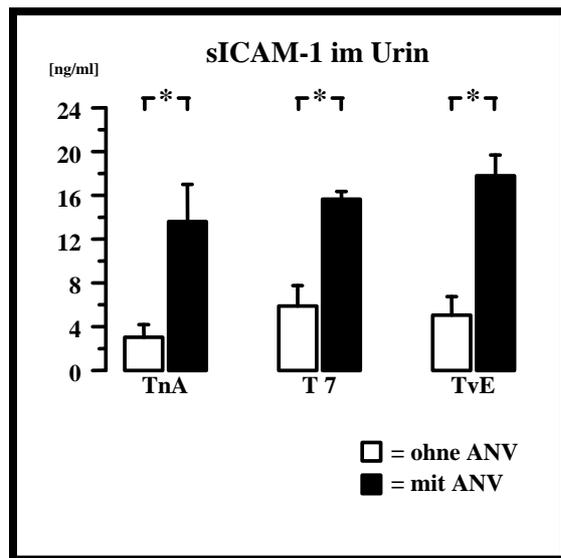
Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Alpha-1-Mikroglobulin im Urin in beiden Patientenkollektiven ähnliche Werte. Am Tag 7 zeigten sich bei den Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens signifikant höhere Werte, während die Werte in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens sich nur unwesentlich veränderten. Am Tag vor Entlassung blieb der Unterschied bei etwas gesunkenen Absolutwerten signifikant.

Abb. 4.7: Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	16,5	4,09	25,44	8,57	0,088
T 7	22,62	4,8	58,23	12,9	< 0,001
TvE	17,92	4,86	41,39	13,04	0,01

Tab. 4.7: Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.8 Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)



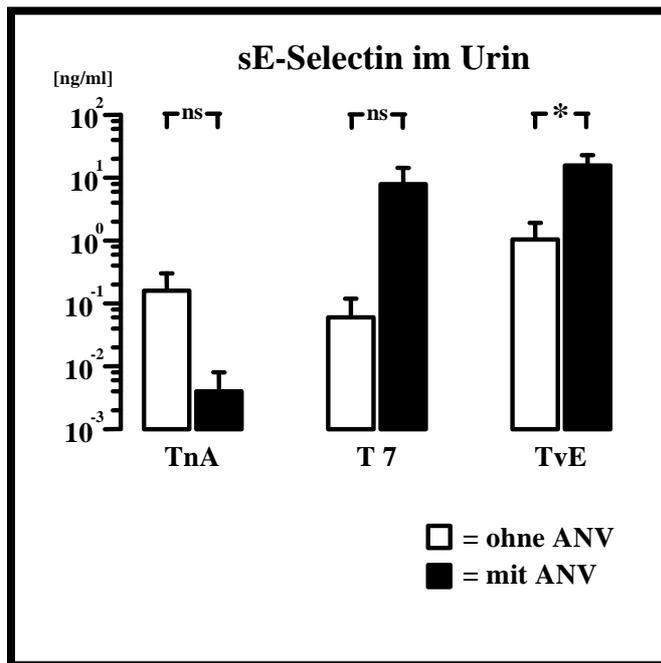
Bereits am Tag nach Aufnahme zeigten sich für sICAM-1 im Urin im Patientenkollektiv mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe, ebenso an Tag 7. Am Tag vor Entlassung zeigten sich in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens nochmals höhere Werte, während in der Vergleichsgruppe ein leichter Rückgang der Werte zu verzeichnen war.

Abb. 4.8: Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	3,03	1,16	13,59	3,42	< 0,001
T7	5,88	1,87	15,66	0,69	< 0,001
TvE	5,05	1,7	17,8	1,89	< 0,001

Tab. 4.8: Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.1.9 Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)



Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für lösliches E-Selectin im Urin in beiden Patientenkollektiven keine signifikant unterschiedlichen Werte.

Am Tag 7 waren die Mittelwerte in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens tendenziell, am Tag vor Entlassung dann signifikant höher als in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens.

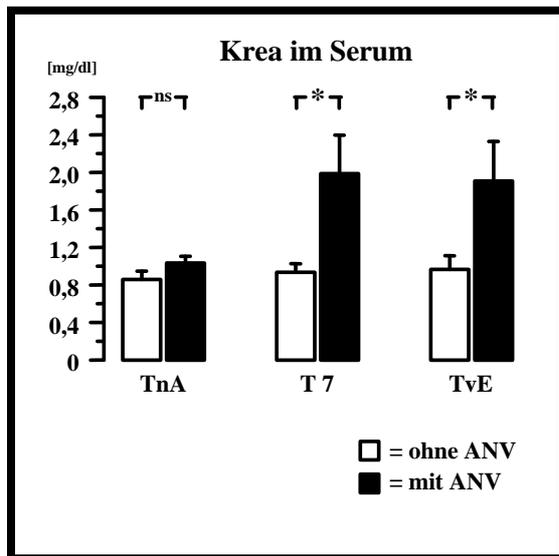
Abb. 4.9: Lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	0,16	0,14	0,004	0,003	0,18
T 7	0,06	0,05	7,9	6,5	0,28
TvE	1,04	0,87	15,7	7,14	0,04

Tab. 4.9: Lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.2 EVALUATION VON MESSPARAMETERN IM SERUM IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS FRÜHPRÄDIKTOREN

4.2.1 Kreatinin (Krea)



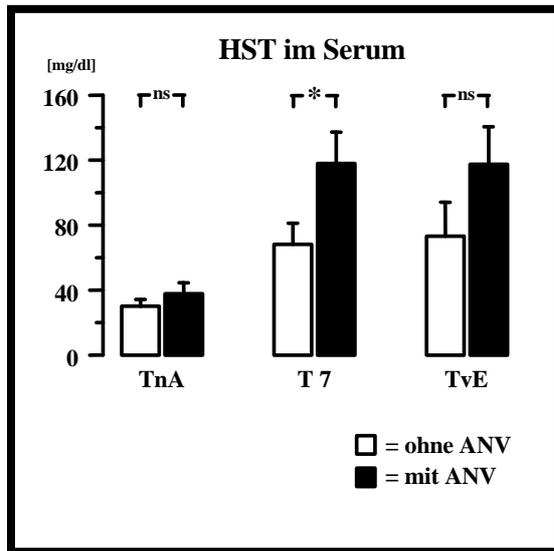
Am Tag nach Aufnahme zeigte sich das Kreatinin im Serum in beiden Patientenkollektiven ähnlich. Am Tag 7 zeigte sich bei den Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens ein deutlicher Anstieg, während die Werte in der Vergleichsgruppe sich kaum veränderten. Dieser Unterschied war signifikant. Auch am Tag vor Entlassung zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei etwa gleichen Werten wie an Tag 7.

Abb. 4.10: Kreatinin (Krea) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	0,86	0,09	1,04	0,07	0,06
T 7	0,94	0,09	1,99	0,41	0,001
TvE	0,96	0,15	1,91	0,42	0,001

Tab. 4.10: Kreatinin (Krea) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.2.2 Harnstoff (HST)



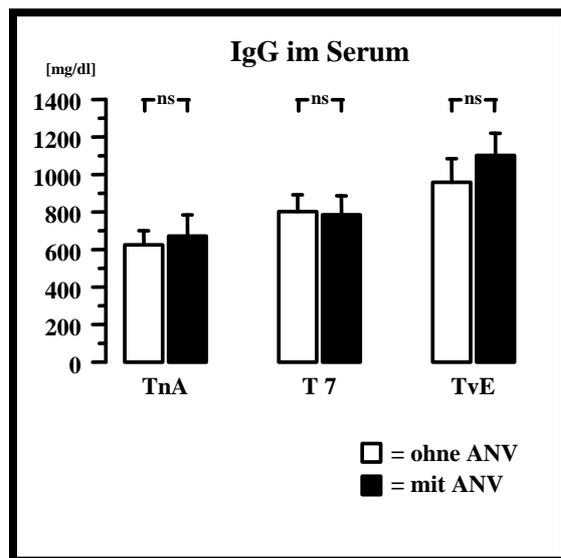
Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Harnstoff im Serum in beiden Patientenkollektiven ähnliche Werte. Am Tag 7 zeigte sich bei den Patienten mit akutem Nierenversagen ein deutlicher Anstieg, während die Werte in der Vergleichsgruppe weniger stark anstiegen. Dieser Unterschied war signifikant. Am Tag vor Entlassung zeigten sich zwar kaum veränderte Mittelwerte, der Unterschied war jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Abb. 4.11: Harnstoff (HST) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	30,16	4,08	37,38	6,8	0,21
T 7	68,19	12,98	117,94	19,32	0,004
TvE	73,24	20,87	117,49	23,09	0,07

Tab. 4.11: Harnstoff (HST) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.2.3 Immunglobulin G (IgG)



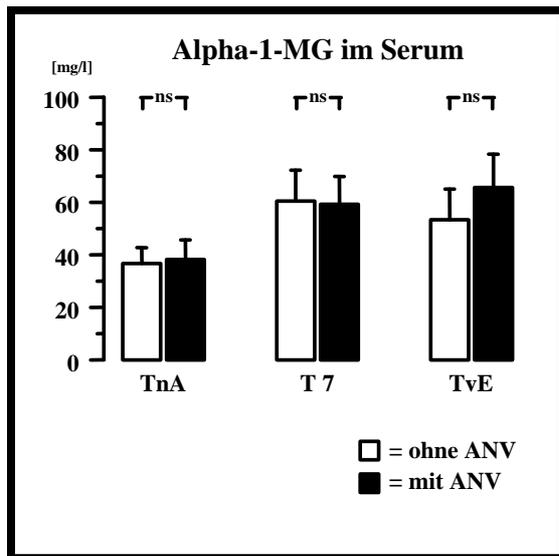
Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Immunglobulin G im Serum in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens ähnliche Werte wie in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens. Auch an den nachfolgenden Tagen ergaben sich bei zwar höheren Absolutwerten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Abb. 4.12: Immunglobulin G (IgG) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	625,32	74,85	672,15	112,71	0,56
T 7	802,78	88,62	785,85	100,13	0,85
TvE	958,3	125,76	1102,38	117,34	0,22

Tab. 4.12: Immunglobulin G (IgG) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.2.4 Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)



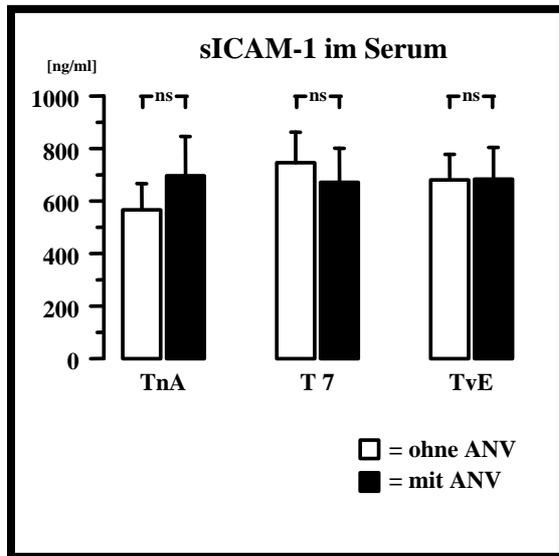
Am Tag nach Aufnahme zeigten sich für Alpha-1-Mikroglobulin im Serum in beiden Gruppen fast identische Werte. Auch an Tag 7 und am Tag vor Entlassung bestand bei etwas höheren Absolutwerten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abb. 4.13: Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) im Serum in mg/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). ns = nicht signifikant.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	36,75	5,98	38,25	7,4	0,80
T 7	60,47	11,77	59,25	10,6	0,91
TvE	53,37	11,67	65,65	12,67	0,27

Tab. 4.13: Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) im Serum in mg/l jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.2.5 Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)



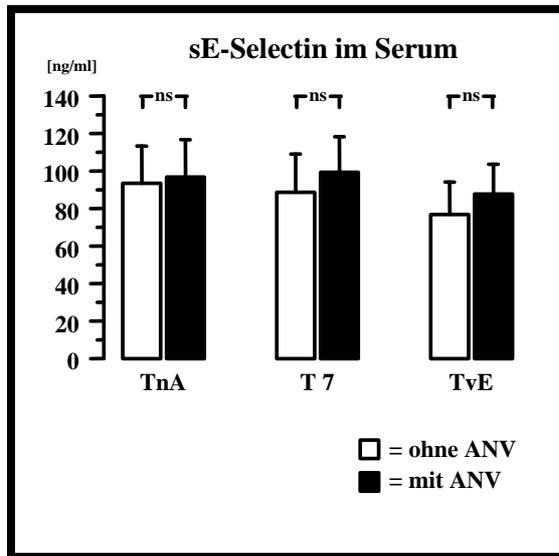
Weder am Tag nach Aufnahme noch an einem der anderen Liegetage zeigten sich für lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 im Serum in beiden Gruppen signifikant unterschiedliche Messwerte.

Abb. 4.14: Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV).
ns = nicht signifikant.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	566,51	99,84	696,49	149,63	0,22
T 7	746,18	115,85	671,52	129,35	0,47
TvE	680,48	97,23	683,91	120,51	0,97

Tab. 4.14: Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.2.6 Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)



Auch für lösliches E-Selectin im Serum zeigten sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten in der Gruppe mit und ohne akutes Nierenversagen.

Abb. 4.15: Lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. Verglichen wurden die Werte der Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). ns = nicht signifikant.

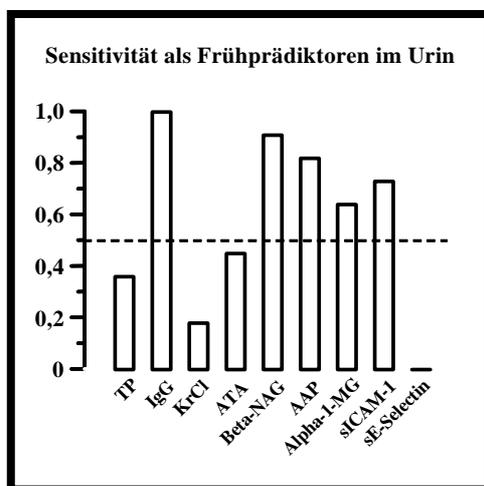
Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
TnA	93,49	19,86	96,8	19,96	0,85
T 7	88,69	20,36	99,33	18,95	0,54
TvE	76,87	17,27	87,72	15,89	0,49

Tab. 4.15: Lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit und ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens am Tag nach Aufnahme (TnA), am Tag 7 (T7) und am Tag vor Entlassung (TvE). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.3 TESTGÜTEKRITERIEN FÜR DIE EIGNUNG DER PARAMETER ALS FRÜHPRÄDIKTOREN

Dieses Kapitel dient der Darstellung der Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, positive und negative Prädiktion der untersuchten Parameter. Um die Eignung als Frühprädiktoren zu untersuchen, wurden die Testgütekriterien für die Urin- und Serumparameter am Tag nach Aufnahme mittels einer Vierfeldertafel berechnet.

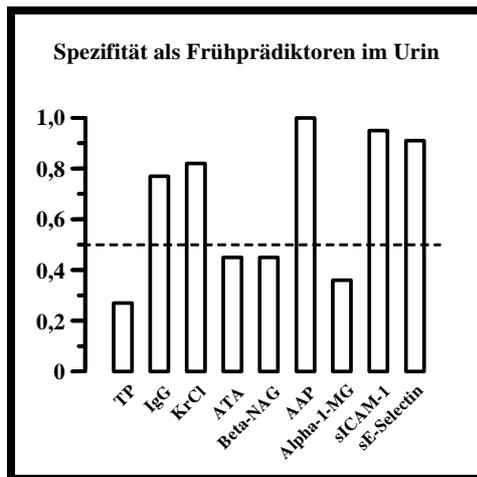
4.3.1 Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter



Parameter	Sensitivität
TP	0,36
IgG	1
KrCl	0,18
ATA	0,45
Beta- NAG	0,91
AAP	0,82
Alpha-1-MG	0,64
sICAM-1	0,73
sE-Selectin	0

Abb./Tab. 4.16: Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Kreatinin-Clearance (KrCl), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

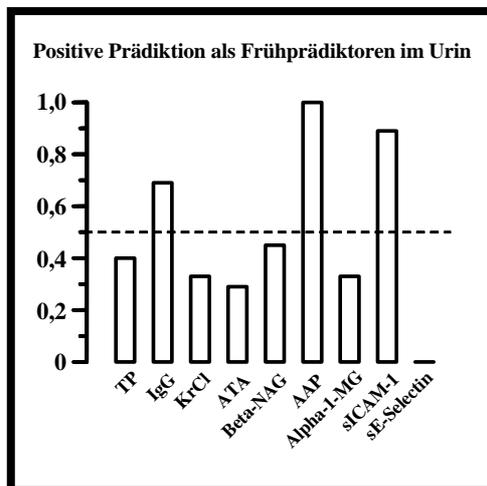
4.3.2 Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter



Parameter	Spezifität
TP	0,27
IgG	0,77
KrCl	0,82
ATA	0,45
Beta-NAG	0,45
AAP	1
Alpha-1-MG	0,36
sICAM-1	0,95
sE-Selectin	0,91

Abb./ Tab. 4.17: Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Kreatinin-Clearance (KrCl), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

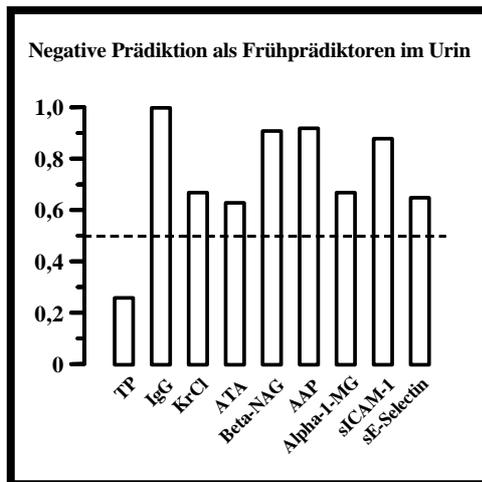
4.3.3 Positive Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter



Parameter	PP
TP	0,4
IgG	0,69
KrCl	0,33
ATA	0,29
Beta-NAG	0,45
AAP	1
Alpha-1-MG	0,33
sICAM-1	0,89
sE-Selectin	0

Abb./ Tab. 4.18: Positive Prädiktion (PP) der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Kreatinin-Clearance (KrCl), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

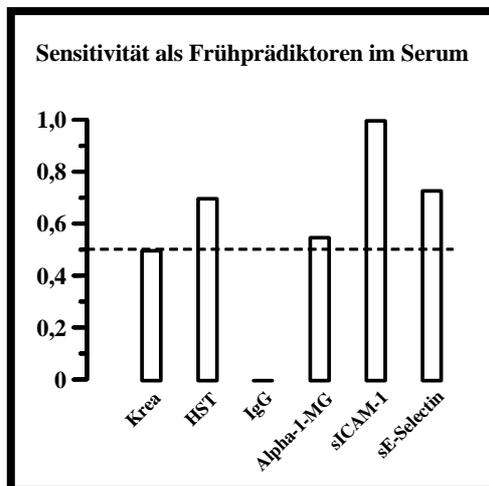
4.3.4 Negative Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter



Parameter	NP
TP	0,26
IgG	1
KrCl	0,67
ATA	0,63
Beta-NAG	0,91
AAP	0,92
Alpha-1-MG	0,67
sICAM-1	0,88
sE-Selectin	0,65

Abb./ Tab. 4.19: Negative Prädiktion (NP) der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Kreatinin-Clearance (KrCl), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

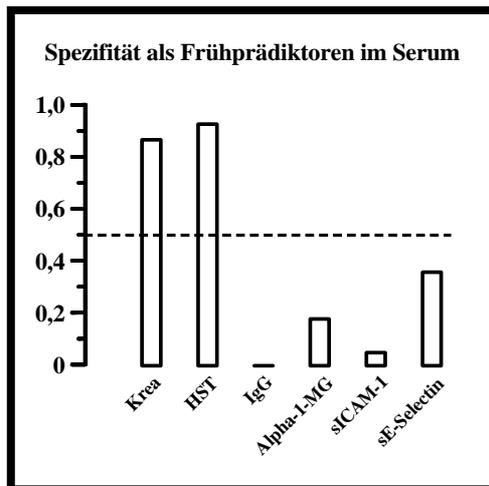
4.3.5 Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter



Parameter	Sensitivität
Krea	0,5
HST	0,7
IgG	0
Alpha-1-MG	0,55
sICAM-1	1
sE-Selectin	0,73

Abb./ Tab. 4.20: Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter Kreatinin (Krea), Harnstoff (HST), Immunglobulin G (IgG), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

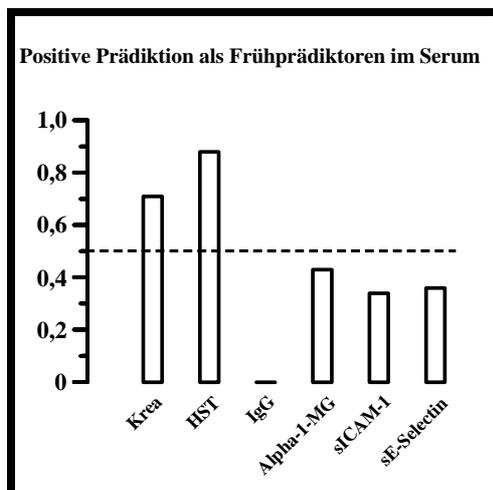
4.3.6 Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter



Parameter	Spezifität
Krea	0,87
HST	0,93
IgG	0
Alpha-1-MG	0,18
sICAM-1	0,05
sE-Selectin	0,36

Abb./ Tab. 4.21: Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter Kreatinin (Krea), Harnstoff (HST), Immunglobulin G (IgG), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

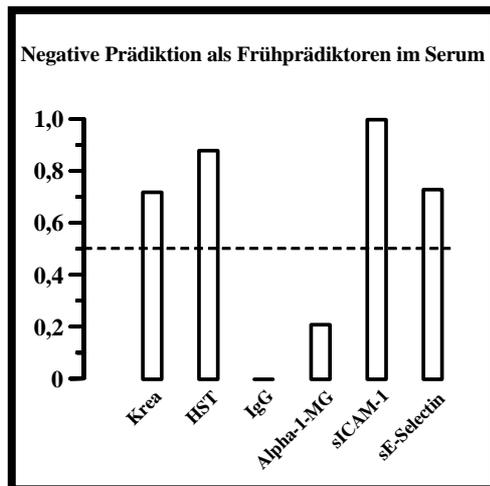
4.3.7 Positive Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter



Parameter	PP
Krea	0,71
HST	0,88
IgG	0,34
Alpha-1-MG	0,43
sICAM-1	0,34
sE-Selectin	0,36

Abb./ Tab. 4.22: Positive Prädiktion (PP) der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter Kreatinin (Krea), Harnstoff (HST), Immunglobulin G (IgG), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

4.3.8 Negative Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter



Parameter	NP
Krea	0,72
HST	0,88
IgG	0
Alpha-1-MG	0,21
sICAM-1	1
sE-Selectin	0,73

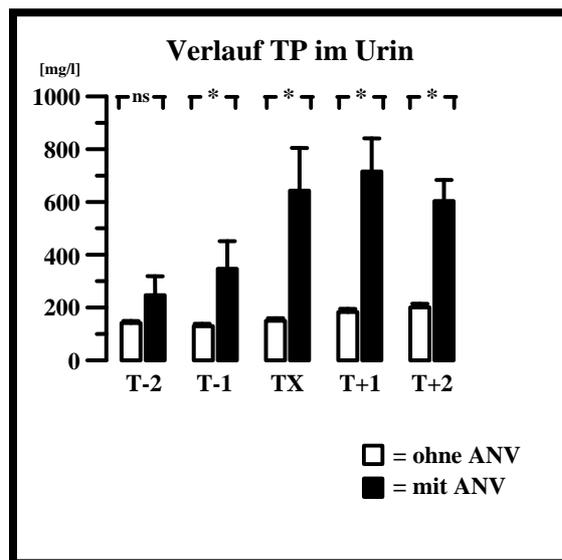
Abb./ Tab. 4.23: Negative Prädiktion (NP) der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter Kreatinin (Krea), Harnstoff (HST), Immunglobulin G (IgG), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin). Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am Tag nach Aufnahme.

4.4 EVALUATION VON URINPARAMETERN IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS VERLAUFSPARAMETER

Nachdem in den beiden vorangegangenen Kapiteln die Ergebnisse der Untersuchungen der Laborparameter in Serum und Urin in Hinblick auf die Eignung der untersuchten Parameter als **Frühprädiktoren** eines akuten Nierenversagens dargestellt wurden, werden in diesem Kapitel die Ergebnisse der Untersuchung auf Eignung als **Verlaufsparemeter** dargestellt.

Zu diesem Zweck wurden die Messwerte am Tag des klinischen Beginns des akuten Nierenversagens (TX) sowie an den beiden vorangehenden (T-2, T-1) und den beiden nachfolgenden Tagen (T+1, T+2) jeweils in der Gruppe mit akutem Nierenversagen und ohne akutes Nierenversagen miteinander verglichen. TX wurde in der Vergleichsgruppe als Tag 5 definiert (siehe Kapitel 3.3). Gleichzeitig wird das Signifikanzniveau der Teststatistik mit angegeben.

4.4.1 Totalprotein (TP)



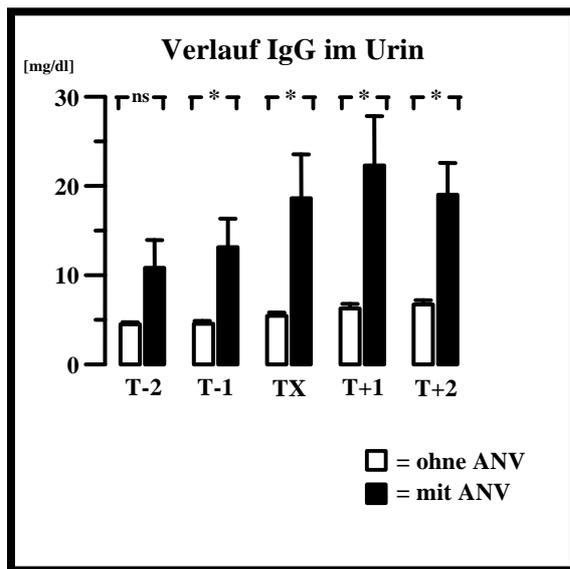
Für das Totalprotein (TP) im Urin zeigten sich ab dem Tag vor Auftreten des akuten Nierenversagens (T-1) in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen, wobei sich der Maximalwert am Tag nach dem klinischen Beginn des akuten Nierenversagens (T+1) einstellte. Danach gingen die Werte langsam zurück.

Abb. 4.24: Verlauf des Totalproteins (TP) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte.
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	141,41	7,65	246,91	71,84	0,104
T-1	128,82	3,42	347	104,27	0,019
TX	150,09	9,25	643,09	161,69	0,002
T+1	182,64	12,15	715,55	125,53	< 0,001
T+2	200,82	13,37	603,55	79,98	< 0,001

Tab. 4.24: Verlauf des Totalproteins (TP) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.2 Immunglobulin G (IgG)



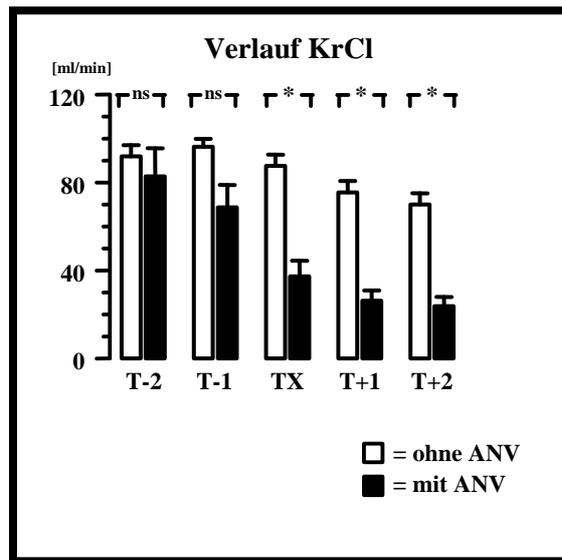
Für das Immunglobulin G (IgG) im Urin zeigten sich ab dem Tag vor Auftreten des akuten Nierenversagens (T-1) in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen, wobei sich der Maximalwert am Tag nach dem akuten Nierenversagen (T+1) einstellte. Danach gingen die Werte wieder langsam zurück.

Abb. 4.25: Verlauf des Immunglobulin G (IgG) im Urin in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte.
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	4,5	0,22	10,82	3,11	0,051
T-1	4,56	0,19	13,14	3,19	0,022
TX	5,45	0,36	18,63	4,91	0,011
T+1	6,27	0,51	22,29	5,54	0,006
T+2	6,71	0,48	19,01	3,56	0,005

Tab. 4.25: Verlauf des Immunglobulin G (IgG) im Urin in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.3 Kreatinin-Clearance (KrCl)



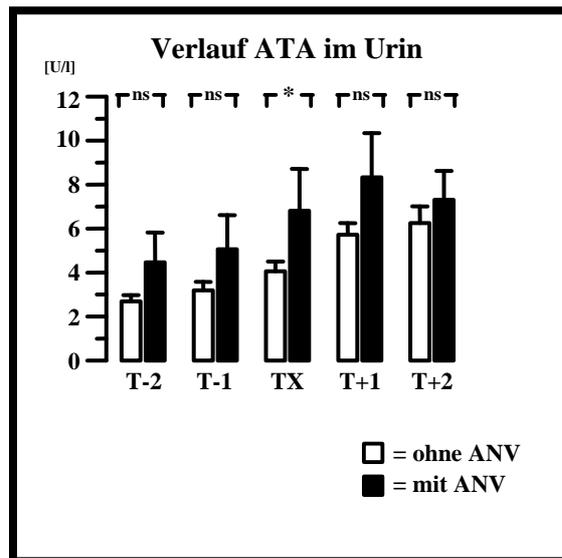
Bis zum Auftreten des akuten Nierenversagens zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Kreatinin-Clearance (KrCl). Nachfolgend wiesen die Patienten der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant niedrigere Werte als die der Gruppe ohne akutes Nierenversagen auf, wobei jedoch auch in dieser eine leichte Reduktion der Kreatinin-Clearance auffiel.

Abb. 4.26: Verlauf der Kreatinin-Clearance (KrCl) in ml/min jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	91,24	3,36	85,18	8,48	0,589
T-1	94,12	2,43	75,77	6,75	0,057
TX	88,34	3,39	54,83	4,76	0,015
T+1	80,28	3,49	47,47	3,09	< 0,001
T+2	76,64	3,39	45,81	2,79	< 0,001

Tab. 4.26: Verlauf der Kreatinin-Clearance (KrCl) in ml/min jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.4 Angiotensinase A (ATA)



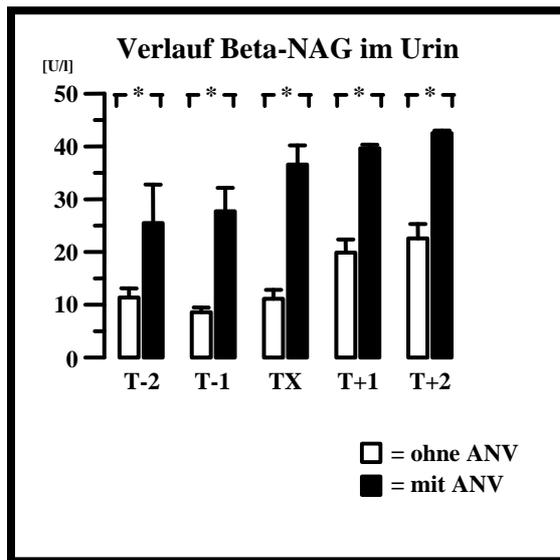
Für die Angiotensinase A (ATA) im Urin zeigten sich nur am Tag des klinischen Beginns des akuten Nierenversagens in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als bei den Patienten ohne akutes Nierenversagen, wobei der Maximalwert in der Gruppe der Patienten mit akutem Nierenversagen einen Tag nach Auftreten des akuten Nierenversagens erreicht wurde.

Abb. 4.27: Verlauf der Angiotensinase A (ATA) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	2,69	0,28	4,47	1,35	0,072
T-1	3,19	0,39	5,06	1,55	0,055
TX	4,06	0,44	6,81	1,9	0,013
T+1	5,72	0,53	8,33	2,01	0,076
T+2	6,25	0,76	7,31	1,31	0,357

Tab. 4.27: Verlauf der Angiotensinase A (ATA) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.5 N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG)



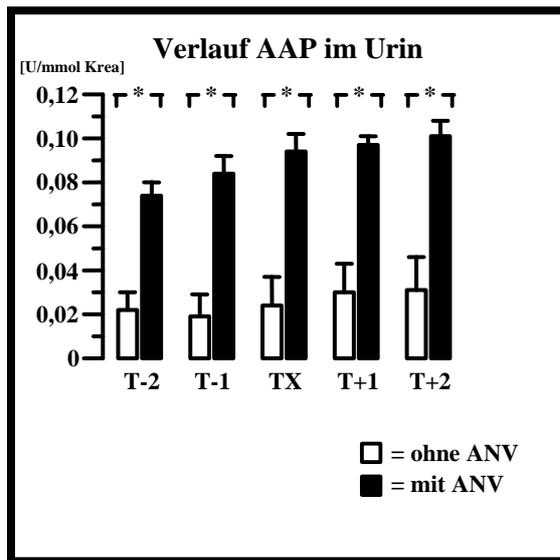
Für die N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) im Urin zeigten sich an allen dargestellten Liegetagen in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen, wobei sich insgesamt ein deutlicher Anstieg der Werte ab dem Vortag (T-1) des akuten Nierenversagens einstellte.

Abb. 4.28: Verlauf der N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte.
* = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	11,35	1,75	25,48	7,29	0,026
T-1	8,57	0,9	27,71	4,45	< 0,001
TX	11,1	1,71	36,58	3,6	< 0,001
T+1	19,88	2,47	39,66	0,67	< 0,001
T+2	22,57	2,71	42,51	0,5	0,001

Tab. 4.28: Verlauf der N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) im Urin in U/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.6 Alanin-Aminopeptidase M (AAP)



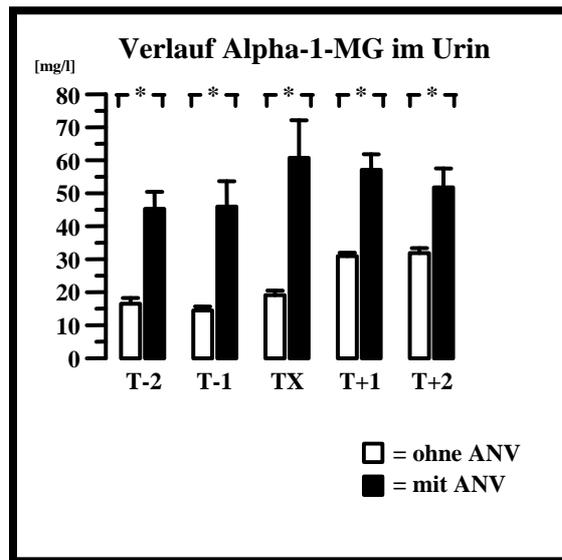
Für die Alanin-Aminopeptidase M (AAP) im Urin zeigten sich an allen dargestellten Liegetagen in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe, wobei sich in der Gruppe der Patienten mit akutem Nierenversagen insgesamt ein deutlicher Anstieg der Werte bis zum Zeitpunkt TX einstellte. Ab diesem Zeitpunkt blieben die Werte dann auf hohem Niveau praktisch konstant.

Abb. 4.29: Verlauf der Alanin-Aminopeptidase M (AAP) im Urin in U/mmol Kreatinin jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte.
* = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	0,022	0,008	0,074	0,006	< 0,001
T-1	0,019	0,01	0,084	0,008	< 0,001
TX	0,024	0,013	0,094	0,008	< 0,001
T+1	0,03	0,013	0,097	0,004	< 0,001
T+2	0,031	0,015	0,101	0,007	< 0,001

Tab. 4.29: Verlauf der Alanin-Aminopeptidase M (AAP) im Urin in U/mmol Kreatinin jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.7 Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)



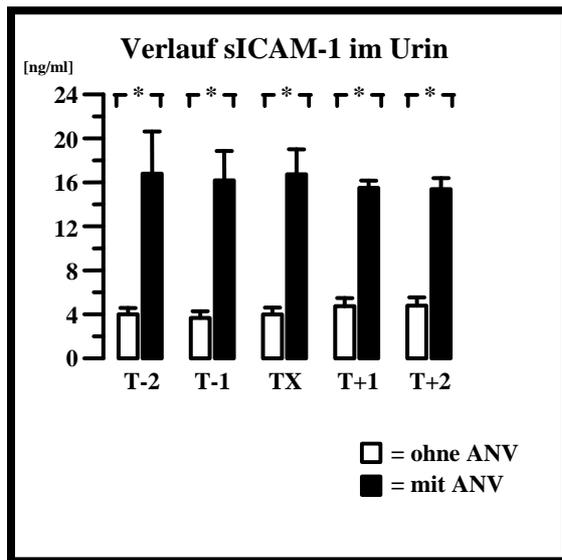
Für das Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG) im Urin zeigten sich an allen dargestellten Liegetagen in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen, wobei sich der Maximalwert in der Gruppe der Patienten mit akutem Nierenversagen am Tag des akuten Nierenversagens (TX) einstellte. Ab dem Tag des akuten Nierenversagens gingen die Werte dann langsam zurück.

Abb. 4.30: Verlauf des Alpha-1-Mikroglobulins (Alpha-1-MG) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte.
* = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	16,5	1,74	45,28	5,17	< 0,001
T-1	14,47	1,19	45,93	7,71	< 0,001
TX	19,09	1,39	60,73	11,38	< 0,001
T+1	30,97	0,99	57,1	4,73	< 0,001
T+2	31,88	1,49	51,82	5,72	0,001

Tab. 4.30: Verlauf des Alpha-1-Mikroglobulins (Alpha-1-MG) im Urin in mg/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.8 Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)



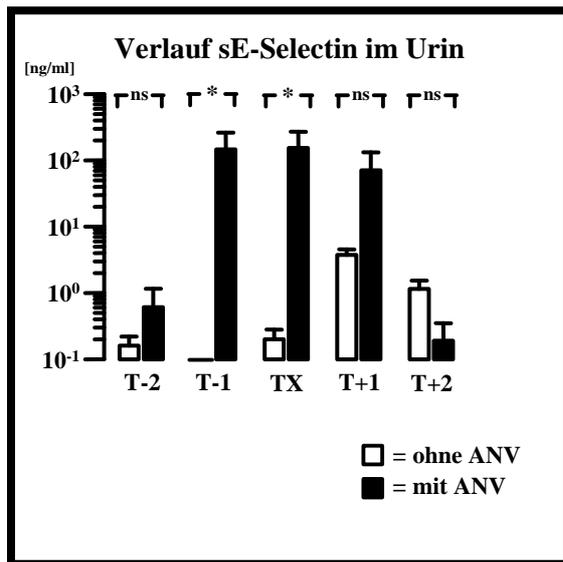
Für das lösliche Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Urin zeigten sich an allen dargestellten Tagen in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen, wobei sich die Werte im Beobachtungszeitraum nur wenig veränderten.

Abb. 4.31: Verlauf des löslichen Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	4	0,57	16,8	3,82	0,004
T-1	3,67	0,61	16,18	2,67	< 0,001
TX	3,99	0,62	16,73	2,27	< 0,001
T+1	4,73	0,74	15,51	0,65	< 0,001
T+2	4,78	0,76	15,39	1	< 0,001

Tab. 4.31: Verlauf des löslichen Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.4.9 Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)



Für das lösliche E-Selectin (sE-Selectin) im Urin zeigten sich am Tag vor Auftreten des akuten Nierenversagens (T-1) und am Tag des klinischen Beginns des akuten Nierenversagens (TX) in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen. An den übrigen Tagen gestaltete sich der Verlauf uneinheitlich mit hoher interindividueller Variationsbreite.

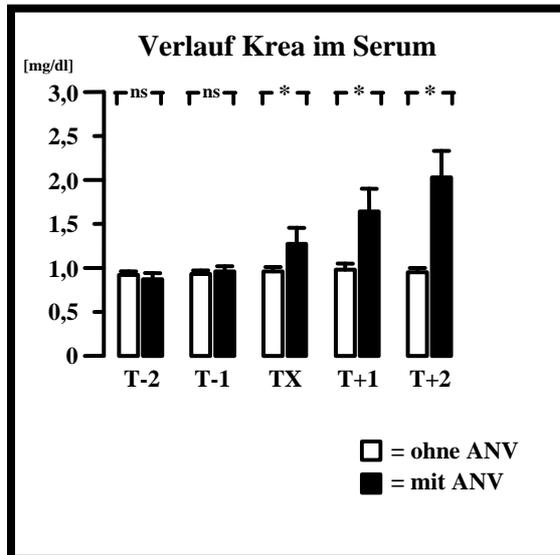
Abb. 4.32: Verlauf des löslichen E-Selectin (sE-Selectin) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	0,16	0,06	0,61	0,55	0,161
T-1	0	0	146,38	115,91	0,045
TX	0,2	0,08	153,97	115,97	0,047
T+1	3,76	0,79	70,95	61,35	0,081
T+2	1,15	0,39	0,19	0,16	0,128

Tab. 4.32: Verlauf des löslichen E-Selectin (sE-Selectin) im Urin in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.5 EVALUATION VON SERUMPARAMETERN IN HINBLICK AUF IHRE EIGNUNG ALS VERLAUFSPARAMETER

4.5.1 Kreatinin (Krea)



Für das Kreatinin (Krea) im Serum zeigten sich ab dem Tag des Beginns des akuten Nierenversagens (TX) in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen.

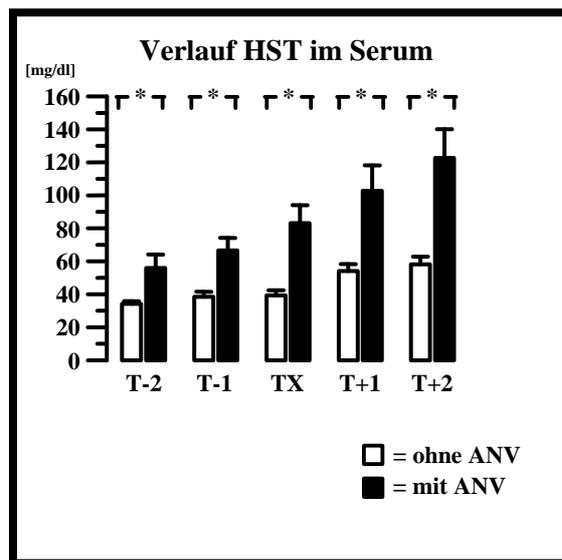
Die Mittelwerte in der Gruppe ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens blieben stets kleiner als 1mg/dl.

Abb. 4.33: Verlauf des Kreatinins (Krea) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte.
ns = nicht signifikant * = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	0,92	0,04	0,87	0,07	0,513
T-1	0,93	0,04	0,96	0,06	0,322
TX	0,96	0,05	1,25	0,22	0,025
T+1	0,98	0,07	1,64	0,26	0,008
T+2	0,95	0,05	2,03	0,3	0,001

Tab. 4.33: Verlauf Verlauf des Kreatinins (Krea) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.5.2 Harnstoff (HST)



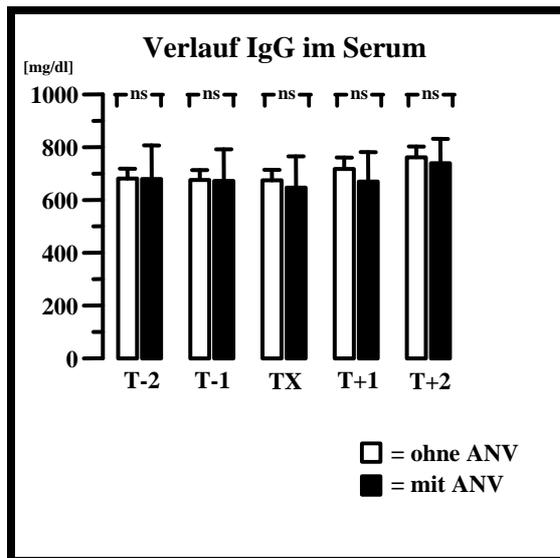
Für Harnstoff (HST) im Serum zeigten sich über den gesamten dargestellten Zeitraum in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen. In der Gruppe mit akutem Nierenversagen zeigte sich ein deutlicher Anstieg im Verlauf, während die Werte in der Gruppe ohne akutes Nierenversagen nur wenig anstiegen.

Abb. 4.34: Verlauf des Harnstoffs (HST) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte.
* = $p < 0,05$.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	34,19	1,64	55,98	8,19	0,001
T-1	38,44	3,11	66,58	7,59	< 0,001
TX	39,31	3,12	83,09	10,94	< 0,001
T+1	54,13	4,24	102,76	15,42	< 0,001
T+2	58,2	4,61	122,72	17,39	< 0,001

Tab. 4.34: Verlauf des Harnstoffs (HST) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.5.3 Immunglobulin G (IgG)



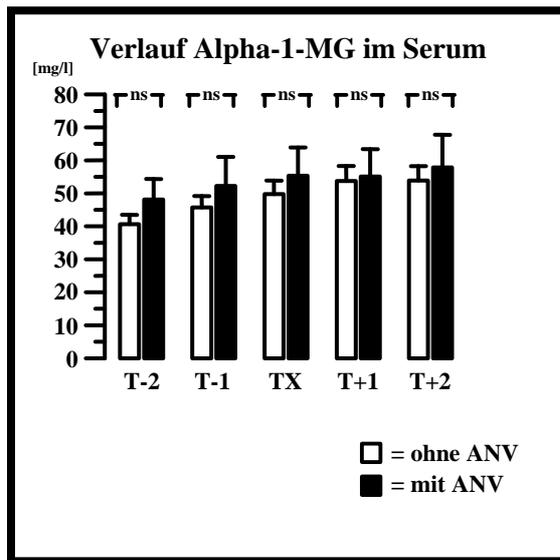
Auch hier für Immunglobulin G (IgG) im Serum zeigte sich im dargestellten Zeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Gruppe ohne akutes Nierenversagen. Auch ein Trend hinsichtlich eines Anstiegs oder Abfalls der Serumkonzentration in den beiden Gruppen war im Verlauf nicht erkennbar.

Abb. 4.35: Verlauf des Immunglobulin G (IgG) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. ns = nicht signifikant.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	681,24	37,19	679,74	126,71	0,954
T-1	676,05	37,28	672,38	119,19	0,779
TX	674,64	39,62	646,83	118,52	0,916
T+1	717,45	43,6	670,24	111,22	0,948
T+2	761,77	40,84	739,25	92,3	0,969

Tab. 4.35: Verlauf des Immunglobulin G (IgG) im Serum in mg/dl jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.5.4 Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG)



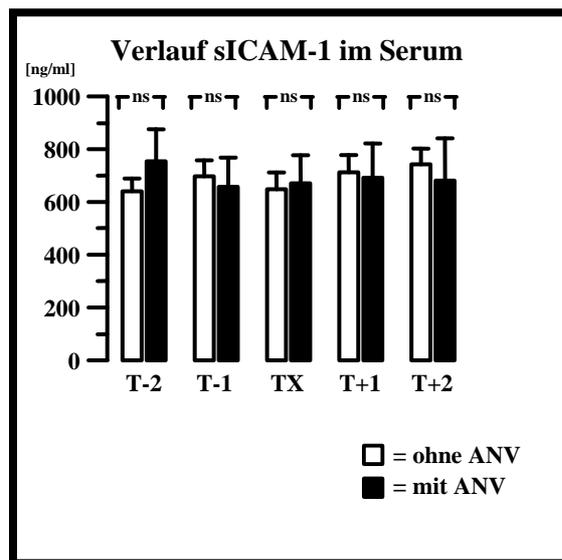
Ebenso wenig wie bei löslichem Interzellular Adhesion Molecule-1 und löslichem E-Selectin im Serum zeigte sich für Alpha-1-Mikroglobulin im dargestellten Zeitraum ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Gruppe ohne akutes Nierenversagen. Es zeigten sich lediglich tendenziell höhere Messwerte in der Gruppe mit akutem Nierenversagen sowie ein leichter Trend hinsichtlich eines Anstiegs im Verlauf.

Abb. 4.36: Verlauf des Alpha-1-Mikroglobulins (Alpha-1-MG) im Serum in mg/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. ns = nicht signifikant.

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	40,65	2,83	48,15	6,19	0,055
T-1	45,73	3,44	52,27	8,79	0,053
TX	49,78	4,08	55,37	8,52	0,057
T+1	53,73	4,59	55,08	8,32	0,087
T+2	53,89	4,37	57,84	9,92	0,066

Tab. 4.36: Verlauf des Alpha-1-Mikroglobulins (Alpha-1-MG) im Serum in mg/l jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.5.5 Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)



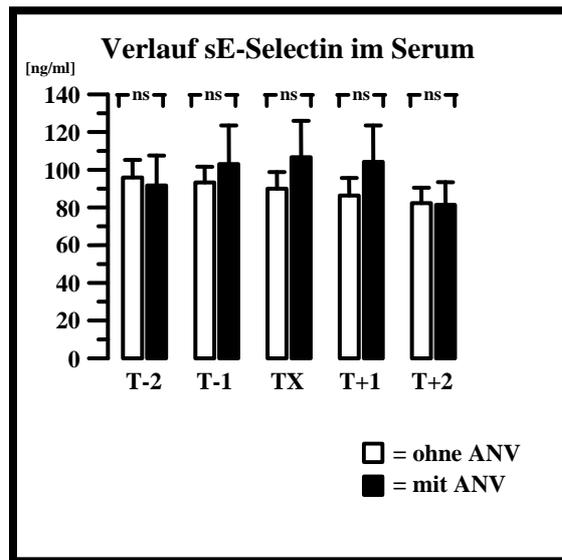
Für das lösliche Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Serum zeigte sich im dargestellten Zeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Gruppe ohne akutes Nierenversagen. Auch ein Trend hinsichtlich eines Anstiegs oder Abfalls der Serumkonzentration war nicht zu erkennen.

Abb. 4.37: Verlauf des löslichen Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. ns = nicht signifikant

Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	640,92	47,8	753,94	103,9	0,469
T-1	697,33	60,66	657,65	121,33	0,368
TX	648,28	63,61	670,92	110,25	0,777
T+1	712,19	65,5	692,08	105,85	0,798
T+2	742,6	59,6	680,73	129,5	0,576

Tab. 4.37: Verlauf des löslichen Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.5.6 Lösliches E-Selectin (sE-Selectin)



Auch für das lösliche E-Selectin (sE-Selectin) im Serum zeigte sich im dargestellten Zeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Gruppe ohne akutes Nierenversagen. Auch hier war - wie bei löslichem Interzellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1)- ein Trend hinsichtlich eines Anstiegs oder Abfalls der Serumkonzentration nicht zu erkennen.

Abb. 4.38: Verlauf des löslichen E-Selectin (sE-Selectin) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte. ns = nicht signifikant.

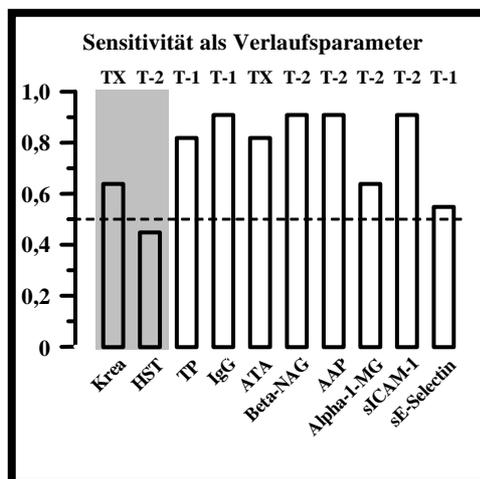
Liegetag	ohne ANV		mit ANV		p
	MW	SEM	MW	SEM	
T-2	95,96	9,27	91,65	15,89	0,716
T-1	93,3	8,37	102,98	20,52	0,741
TX	89,93	8,87	106,63	19,34	0,478
T+1	86,34	9,33	104,24	19,23	0,468
T+2	82,32	8,19	81,41	12,04	0,916

Tab. 4.38: Verlauf des löslichen E-Selectin (sE-Selectin) im Serum in ng/ml jeweils bei Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens (mit ANV) zwei Tage (T-2) und einen Tag (T-1) vor Auftreten des akuten Nierenversagens, am Tag des akuten Nierenversagens (TX) sowie einen Tag (T+1) und zwei Tage (T+2) nach Auftreten des akuten Nierenversagens. Verglichen wurden die Werte an den jeweiligen Tagen mit den Werten der Patienten ohne Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ohne ANV). Dargestellt sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM) sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese (p).

4.6 TESTGÜTEKRITERIEN DER ALS VERLAUFSPARAMETER IN FRAGE KOMMENDEN LABORPARAMETER

Nachdem in den beiden vorangegangenen Kapiteln die Ergebnisse der Untersuchungen der Laborparameter in Urin und Serum in Hinblick auf ihre Eignung als Verlaufsparemeter bei akutem Nierenversagen dargestellt wurden, dient dieses Kapitel der Darstellung der Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, positive und negative Prädiktion der untersuchten Parameter. Um die Eignung als Verlaufsparemeter zu untersuchen, wurden die Testgütekriterien für die Urin- und Serumparemeter am ersten Tag eines signifikanten Unterschieds der Messwerte zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe vor beziehungsweise am Tag der klinischen Manifestation des akuten Nierenversagens mittels einer Vierfeldertafel berechnet. Nicht dargestellt werden die Serumparemeter lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1, lösliches E-Selectin, Alpha-1-Mikroglobulin und Immunglobulin G, da sich bei diesen Parametern im Verlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten beider Gruppen ergeben hatte.

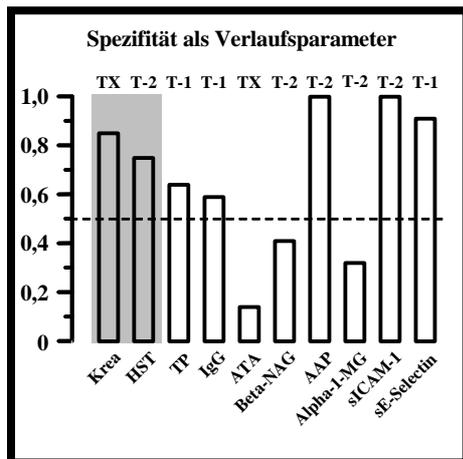
4.6.1 Sensitivität der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter



Parameter	Sensitivität	Tag
Krea	0,64	TX
HST	0,45	T-2
TP	0,82	T-1
IgG	0,91	T-1
ATA	0,82	TX
Beta-NAG	0,91	T-2
AAP	0,91	T-2
Alpha-1-MG	0,64	T-2
sICAM-1	0,91	T-2
sE-Selectin	0,55	T-1

Abb./ Tab. 4.39: Sensitivität der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter Kreatinin (Krea) und Harnstoff (HST) im Serum (grau unterlegt) sowie Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Urin. Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am ersten Tag eines signifikanten Unterschieds der Messwerte zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe vor beziehungsweise am Tag der klinischen Manifestation des akuten Nierenversagens. Der zugrundeliegende Tag (T-2,T-1, TX) ist für den jeweiligen Parameter mit angegeben.

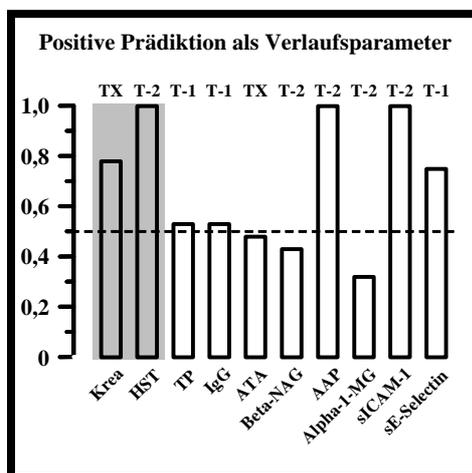
4.6.2 Spezifität der als Verlaufparameter in Frage kommenden Parameter



Parameter	Spezifität	Tag
Krea	0,85	TX
HST	0,75	T-2
TP	0,64	T-1
IgG	0,59	T-1
ATA	0,14	TX
Beta-NAG	0,41	T-2
AAP	1	T-2
Alpha-1-MG	0,32	T-2
sICAM-1	1	T-2
sE-Selectin	0,91	T-1

Abb./ Tab. 4.40: Spezifität der als Verlaufparameter in Frage kommenden Parameter Kreatinin (Krea) und Harnstoff (HST) im Serum (grau unterlegt) sowie Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Urin. Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am ersten Tag eines signifikanten Unterschieds der Messwerte zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe vor beziehungsweise am Tag der klinischen Manifestation des akuten Nierenversagens. Der zugrundeliegende Tag (T-2,T-1, TX) ist für den jeweiligen Parameter mit angegeben.

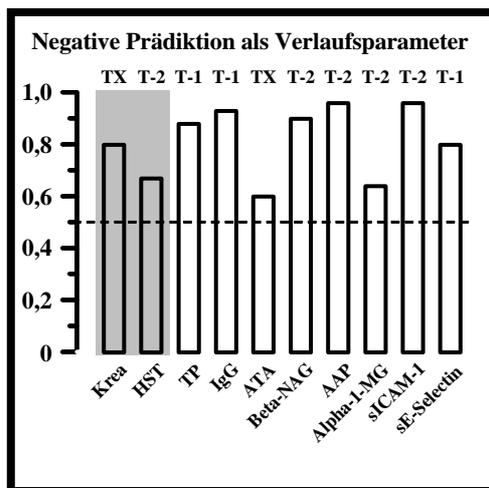
4.6.3 Positive Prädiktion der als Verlaufparameter in Frage kommenden Parameter



Parameter	PP	Tag
Krea	0,78	TX
HST	1	T-2
TP	0,53	T-1
IgG	0,53	T-1
ATA	0,48	TX
Beta-NAG	0,43	T-2
AAP	1	T-2
Alpha-1-MG	0,32	T-2
sICAM-1	1	T-2
sE-Selectin	0,75	T-1

Abb./ Tab. 4.41: Positive Prädiktion (PP) der als Verlaufparameter in Frage kommenden Parameter Kreatinin (Krea) und Harnstoff (HST) im Serum (grau unterlegt) sowie Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Aminopeptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Urin. Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am ersten Tag eines signifikanten Unterschieds der Messwerte zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe vor beziehungsweise am Tag der klinischen Manifestation des akuten Nierenversagens. Der zugrundeliegende Tag (T-2,T-1, TX) ist für den jeweiligen Parameter mit angegeben.

4.6.4 Negative Prädiktion der als Verlaufparameter in Frage kommenden Parameter



Parameter	NP	Tag
Krea	0,8	TX
HST	0,67	T-2
TP	0,88	T-1
IgG	0,93	T-1
ATA	0,6	TX
Beta-NAG	0,9	T-2
AAP	0,96	T-2
Alpha-1-MG	0,64	T-2
sICAM-1	0,96	T-2
sE-Selectin	0,8	T-1

Abb./ Tab. 4.42: Negative Prädiktion (NP) der als Verlaufparameter in Frage kommenden Parameter Kreatinin (Krea) und Harnstoff (HST) im Serum (grau unterlegt) sowie Totalprotein (TP), Immunglobulin G (IgG), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), Alanin-Amino-peptidase M (AAP), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin) im Urin. Dargestellt sind die mittels einer Vierfeldertafel errechneten Werte am ersten Tag eines signifikanten Unterschieds der Messwerte zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe vor beziehungsweise am Tag der klinischen Manifestation des akuten Nierenversagens. Der zugrundeliegende Tag (T-2,T-1, TX) ist für den jeweiligen Parameter mit angegeben.

5 DISKUSSION

Im ersten Teil der Diskussion werden die Messergebnisse der einzelnen Laborparameter zu Frühdiagnostik und Verlaufsbeobachtung des akuten Nierenversagens interpretiert und mit Ergebnissen anderer Untersucher verglichen.

Im zweiten Teil erfolgt die Gegenüberstellung der untersuchten Parameter mit den etablierten Parametern Kreatinin und Harnstoff. Ferner werden die Vor- und Nachteile der als Frühprädiktoren und Verlaufparameter geeignet erscheinenden Parameter diskutiert. Schließlich werden die nach dieser Studie am besten geeigneten Frühprädiktoren und Verlaufparameter zusammengestellt und mit den von anderen Untersuchern dazu vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden und Laborparametern verglichen.

5.1 FUNKTIONSPARAMETER DES AKUTEN NIERENVERSAGENS

5.1.1 Kreatinin und Kreatinin-Clearance

Kreatinin ist neben Harnstoff der etablierteste Parameter zur Überwachung der Nierenfunktion. Seine Hauptvorteile sind zum einen die hohe Spezifität, die sich auch in dieser Arbeit zeigte, zum anderen seine weitgehende Unabhängigkeit von äußeren Einflüssen und eine gute Korrelation zur glomerulären Filtrationsrate.

Allerdings wird Kreatinin ab einem Serumspiegel von 2mg/dl von den Tubuli aktiv sezerniert, so dass eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate durch Bestimmung der Kreatinin-Clearance dann nicht mehr exakt möglich ist [KELLER, 1991].

Aufgrund des sogenannten Kreatinin-blinden Bereichs steigt das Serumkreatinin im Verlauf einer Nierenschädigung zudem relativ spät an. Zudem ist die Korrelation zur glomerulären Filtrationsrate nach aktuellen Studienergebnissen aufgrund des oft unausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes bei posttraumatischen und postoperativen Intensivpatienten nur recht gering [DEHNE et al., 1998; WESTHUYZEN et al., 2003].

Kreatinin ist daher als Frühprädiktor eines drohenden akuten Nierenversagens ungeeignet, was auch anhand der Daten dieser Studie belegt werden konnte: Die Sensitivität am Tag nach Aufnahme betrug nur 0,5, die positive Prädiktion war mit 0,71 ebenfalls relativ niedrig (siehe S. 51/52). Es bestand an diesem Tag weder für Serumkreatinin noch für die Kreatinin-Clearance ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Entwicklung

eines akuten Nierenversagens und der Kontrollgruppe, was sich mit den Beobachtungen von WESTHUYZEN et al. deckt.

In dieser Studie diente die Bestimmung des Kreatinins in Serum und Urin primär der Berechnung der Kreatinin-Clearance. Serumkreatinin wurde außerdem zur Festlegung des Tags des klinischen Beginns eines akuten Nierenversagens (TX) herangezogen. Nach der in unserer Arbeit in Anlehnung an KRETZ et al., 1995, zugrundegelegten Definition war ein akutes Nierenversagen dann manifest, wenn die Kreatinin-Clearance auf Werte unter 40 ml/min fällt beziehungsweise es bei gleichbleibender Urinmenge zu einem Anstieg von Serumkreatinin um mindestens 1,3 mg/dl/24h über mehrere Tage kommt (polyurisches Nierenversagen). Der tatsächliche Beginn des akuten Nierenversagens liegt jedoch aufgrund des oben angesprochenen Kreatinin-blinden Bereiches deutlich, das heißt einige Tage vor dem Tag, an dem sich das akute Nierenversagen klinisch und in den konventionellen Laborparametern manifestiert (bei unseren Patienten vierter bis sechster Liegetag, siehe Tabelle 3.1, Seite 18).

5.1.2 Harnstoff

Harnstoff ist neben Kreatinin ein klinisch sehr etablierter Parameter zur Überwachung der Nierenfunktion, obgleich er einige Nachteile hat. Zum einen unterliegt er zahlreichen äußeren Einflüssen, zum anderen übersteigt der Serumspiegel des Harnstoffs die obere Normgrenze erst dann, wenn das Glomerulumfiltrat um mehr als drei Viertel vermindert ist. Die Aussagekraft von Veränderungen der Harnstoffserumkonzentration für die Abschätzung der Nierenfunktion ist somit noch weniger groß als die des Kreatinins [KELLER, 1991].

In unserer Arbeit zeigte sich am Tag nach Aufnahme zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Auch die Sensitivität als Frühprädiktor war mit 0,7 relativ niedrig (siehe S. 51). Aus diesen Beobachtungen lässt sich schließen, dass Harnstoff im Serum nur eingeschränkt zur Frühprädiktion eines akuten Nierenversagens geeignet ist, obgleich die Spezifität mit 0,93 und auch der positive und negative Vorhersagewert mit je 0,88 ausreichend hoch waren (siehe S. 52/53).

Hinsichtlich der Eignung als Verlaufsparemeter bestand, im Unterschied zum Kreatinin und trotz der oben angegebenen Einschränkungen, bereits zwei Tage vor TX ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Vergleichsgruppe ohne akutes Nierenversagen (siehe Abbildung 4.34).

Dieser Unterschied mit erhöhten Messwerten in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens muss jedoch nicht zwangsläufig bedeuten, dass Harnstoff in der Lage

ist, ein drohendes Nierenversagen frühzeitig anzuzeigen. Vielmehr ist Harnstoff ein Laborparameter, dessen Serumkonzentration, wie einleitend angesprochen, von vielen äußeren Einflüssen abhängig ist, wie Nierendurchblutung und Diurese, Proteinzufuhr, Stoffwechsellage (anabol oder katabol) und Leberfunktion, so dass eine Veränderung des Wertes verschiedenste Ursachen haben kann: da ein akutes Nierenversagen häufig in Zusammenhang mit anderen Organschädigungen vorkommt, erscheint es wahrscheinlich, dass die Leberfunktion zumindest bei einem Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Manifestation eines akuten Nierenversagens bereits vermindert ist. Zudem kommt es im Rahmen eines gravierenden Krankheitsgeschehens, wie es beim Multiorganversagen vorliegt, meist zu einer ausgesprochenen Katabolie [CHIMA et al., 1993; BARTELS, 1997], die ihrerseits ebenfalls eine Erhöhung des Serumharnstoffspiegels bewirkt.

Diese starke Abhängigkeit von äußeren Einflüssen ist auch als Grund für die mit 0,45 niedrige Sensitivität von Serumharnstoff als Verlaufsparemeter eines akuten Nierenversagens anzusehen (siehe Abbildung 4.20).

5.1.3 Totalprotein

Die Bestimmung des Totalproteins im Urin dient als Screeningverfahren zum Aufspüren einer Nierenfunktionsstörung, wobei es sich insgesamt um ein störungsanfälliges Verfahren handelt. Bei Vorliegen einer Eiweißerhöhung müssen weitere Untersuchungen, insbesondere eine Differenzierung der Proteine, durchgeführt werden, um die Proteinurie einem Krankheitsbild zuordnen zu können [MARHURKAR et al., 1975]. Auch schließt ein Normalwert für das Totalprotein eine Nierenschädigung nicht aus [BOESKEN, 1975].

In unserer Arbeit fand sich für Totalprotein im Urin am Tag nach Aufnahme kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Gruppe ohne akutes Nierenversagen (siehe Abbildung 4.1). Da auch die Testgütekriterien sehr niedrig waren, erscheint Totalprotein im Urin als Frühprädiktor eines Nierenversagens nicht geeignet (siehe S. 51-53).

Hinsichtlich seiner Eignung als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion zeigt Totalprotein im Urin zwar bereits einen Tag vor der klinischen Manifestation des akuten Nierenversagens in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Messwerte (siehe Abbildung 4.24). Wegen der eher niedrigen Spezifität und positiven Prädiktion, kombiniert mit der bekanntermaßen hohen Störanfälligkeit, ist es jedoch auch als Verlaufsparemeter zur engmaschigen Überwachung der Nierenfunktion nicht gut geeignet, zumal grundsätzlich tubuläre Marker den glomerulären hinsichtlich ihres früheren Anstiegs

und des ätiologischen Zusammenhangs zum akuten Ischämie-Reperfusionen-Nierenversagen überlegen sind.

5.1.4 Immunglobulin G

Immunglobulin G ist ein sehr großes Plasmaprotein, das ebenso wie das nur halb so große Albumin physiologischerweise praktisch nicht glomerulär filtriert wird. Tritt bei einer Proteinurie auch Immunglobulin G vermehrt im Urin auf, ist dies ein Zeichen einer schweren Störung der glomerulären Funktion [HEMMINGSEN et al., 1976].

In unserer Untersuchung wurde Immunglobulin G sowohl im Urin als auch im Serum bestimmt.

Ebenso wie bei der Untersuchung von löslichem Intercellular Adhesion Molecule-1 zeigte sich bei der Bestimmung von Immunglobulin G im Urin in der Gruppe mit späterer Entwicklung eines akuten Nierenversagens bereits am Tag nach Aufnahme signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 4.2), wobei sowohl die Sensitivität als auch die negative Prädiktion mit 1 maximal hoch waren. Die positive Prädiktion und die Spezifität waren jedoch niedriger als bei Alanin-Aminopeptidase M und löslichem Intercellular Adhesion Molecule-1 (siehe S. 51-53). Dennoch kommt Immunglobulin G im Urin als möglicher Frühprädiktor eines drohenden akuten Nierenversagens in Frage.

In der Untersuchung auf Eignung als Verlaufsparemeter zeigten sich einen Tag vor klinischer Manifestation des akuten Nierenversagens in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Messwerte im Urin als in der Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 4.25).

Die Testgütekriterien, insbesondere die Spezifität und die positive Prädiktion, zeigten im Vergleich zu anderen Verlaufsparemetern jedoch eher niedrige Werte, was die Eignung von Immunglobulin G als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion in Frage stellt (siehe Kapitel 4.6). Dies hat sicherlich damit zu tun, dass Immunglobulin G nur eine glomeruläre Schädigung anzuzeigen vermag, wobei gerade in der Frühphase eines akuten Nierenversagens jedoch wie oben angesprochen typischerweise eine tubuläre Schädigung vorherrscht und daher Parameter bevorzugt werden sollten, die zumindest überwiegend die proximal-tubuläre Funktion widerspiegeln.

Im Serum ergaben sich für Immunglobulin G zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedliche Messwerte zwischen beiden Gruppen, so dass eine Eignung von Immunglobulin G im Serum weder als Verlaufsparemeter noch als Frühprädiktor eines akuten Nierenversagens erkennbar ist.

5.1.5 Angiotensinase A

Die Angiotensinase A ist ein glomeruläres Markerenzym derjenigen Glomerula, die eine schwere Schädigung überstanden haben [SCHERBERICH et al., 1992]. Ihre Aktivität korreliert normalerweise gut mit der Reduktion der glomerulären Filtrationsrate [JUNG et al., 1992].

Die Angiotensinase A wurde – neben anderen Parametern – im Rahmen einer anderen Studie zur noninvasiven Frühdiagnostik des akuten Nierenversagens bei operativen Intensivpatienten untersucht [DEHNE et al., 1998]. Hierbei ergaben sich Hinweise darauf, dass die Angiotensinase A im Urin ein beginnendes akutes Nierenversagen frühzeitig anzeigen könnte, die positive Prädiktion war jedoch trotz guter Sensitivität und Spezifität nur gering.

In unserer Arbeit fand sich ab dem Tag nach Aufnahme in beiden Gruppen ein Anstieg der Werte, der in der Gruppe mit akutem Nierenversagen etwas größer war. In der Gruppe der Patienten ohne akutes Nierenversagen sistierten die Werte ab dem siebten Liegetag bei etwa 5 U/l, wohingegen sie bei den Patienten mit akutem Nierenversagen weiter anstiegen und am Tag vor Entlassung Werte um 10 U/l aufwiesen (siehe Abbildung 4.4). Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde jedoch erst am Tag vor Entlassung signifikant, so dass eine Eignung als Frühprädiktor eines akuten Nierenversagens nicht besteht.

Dies wird auch durch die in unserer Studie vergleichsweise niedrige Sensitivität und Spezifität bei ebenfalls geringer positiver und negativer Prädiktion gestützt (siehe S. 51-53).

Auch die Untersuchung von Angiotensinase A als Verlaufsparemeter durch Beobachtung der Urinspiegel um den Tag der klinischen Manifestation eines akuten Nierenversagens ergab für Angiotensinase A im Urin nur eine eingeschränkte Eignung. Lediglich zum Zeitpunkt des klinischen Beginns des akuten Nierenversagens fanden sich in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Spiegel von Angiotensinase A im Urin als in der Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 4.27), wobei die Sensitivität zwar ausreichend war, die Spezifität und auch die positive Prädiktion jedoch nur niedrig waren (siehe Kapitel 4.6).

Zusammenfassend erscheint die Messung der Angiotensinase A im Urin nicht als Frühprädiktor eines drohenden Nierenversagens und nur bedingt als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion geeignet. Im Vergleich mit anderen in Frage kommenden Verlaufsparemetern wie insbesondere Alanin-Aminopeptidase M und sE-Selectin sind diese hinsichtlich ihrer Aussagekraft der Angiotensinase A überlegen.

5.1.6 N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase

Die N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase wurde im Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen seit den Sechziger Jahren umfassend untersucht [LEABACK/WALKER, 1961; METZ et al., 1986; TRINCHIERI et al., 1990]. Sie stellte sich als guter Screeningparameter besonders bei proximal-tubulärer Schädigung heraus [HALMAN et al., 1986] und gilt übereinstimmend insbesondere auch als Indikator einer geringgradigen und potentiell reversiblen Tubulusschädigung [WEBER/ VERWIEBE, 1992].

In unserer Untersuchung fand sich am Tag nach Aufnahme zwischen beiden Gruppen noch kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 4.5). An diesem Tag waren auch die Spezifität und die positive Prädiktion niedrig. Eine Eignung der N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase als Frühprädiktor im engeren Sinne ergab sich daher nicht.

Geeigneter zeigte sich die N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion. Bereits zwei Tage vor dem klinisch fassbaren Beginn des akuten Nierenversagens fanden sich in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte im Urin als in der Vergleichsgruppe ohne akutes Nierenversagen, wobei sich dieser Trend bis zur Entlassung fortsetzte (siehe Abbildung 4.28). Im Bereich der Testgütekriterien zeigten die Sensitivität und negative Prädiktion gute Werte bei allerdings niedriger Spezifität und positiver Prädiktion (siehe Kapitel 4.6).

Insgesamt erwies sich die im folgenden näher charakterisierte Alanin-Aminopeptidase M jedoch als geeigneter, da sie zum einen die gleichen positiven Eigenschaften wie die N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase, zum anderen sehr gute Testgütekriterien aufweist (siehe S. 71-73).

5.1.7 Alanin-Aminopeptidase M

Die Alanin-Aminopeptidase M ist ein Bürstensaumenzym des proximalen Tubulus [SCHERBERICH/ MONDORF, 1983]. Bei Schädigung des proximalen Tubulus geht die Enzymkonzentration mit dem Grad der Schädigung konform. Eine gleichbleibend hohe Konzentration zeigt eine fortlaufende Schädigung an, umgekehrt zeigt eine fallende Konzentration eine Besserung an [MARCHEWKA et al., 2001]. Die Urinenzymspiegel sind hierbei sensitiver als die Serumenzymspiegel [FLANDROIS et al., 1989].

In unserer Untersuchung bestätigte sich der diagnostische Wert der Alanin-Aminopeptidase M insbesondere als Frühprädiktor eines drohenden akuten Nierenversagens, aber auch als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion.

Bereits am Tag nach Aufnahme fanden sich in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens signifikant höhere Urinenzymspiegel als in der Kontrollgruppe. Dieser Trend setzte sich über die gesamte Liegedauer fort, wobei sich eine sehr gute Korrelation zur Reduktion der Kreatinin-Clearance zeigte (siehe Abbildungen 4.3 und 4.6).

Hierbei zeigten sich eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität bei ebenfalls sehr hoher positiver und negativer Prädiktion, was die besondere Eignung als Frühprädiktor eines drohenden akuten Nierenversagens unterstrich (siehe S. 51-53).

Das frühe Anzeigen eines beginnenden akuten Nierenversagens, kombiniert mit der relativ niedrigen interindividuellen Varianz und der engen Korrelation zur Reduktion der Kreatinin-Clearance (siehe Abbildungen 4.24 und 4.29) lassen die Alanin-Aminopeptidase M im Urin ebenfalls als nützlichen Verlaufsparemeter der Nierenfunktion erscheinen. Auch die Testgütekriterien zeichneten sich durch eine hohe Sensitivität und negative Prädiktion bei maximaler Spezifität und positiver Prädiktion aus (siehe Kapitel 4.6). Nach den Untersuchungen von SINGBARTL et al. 2000 sowie TEPPPO et al. 2001 ist zum Zeitpunkt des Anstiegs der Alanin-Aminopeptidase M im Urin das Nierenversagen potentiell noch reversibel, so dass durch eine früh einsetzende Therapie eine durch unkontrollierte Apoptose ausgelöste irreparable Nierenschädigung möglicherweise verhindert werden kann.

Ein Nachteil dieses Parameters für den klinischen, insbesondere labormedizinischen Alltag, war bislang die recht aufwendige Probenvorbereitung. Der 24h-Sammelurin musste mit Glycerin versetzt, der pH-Wert auf exakt 7,0 eingestellt und die Probe zuletzt noch einer Gelfiltration unterzogen werden.

Seit kurzem ist nun ein Standard-ELISA-Test verfügbar (BioLegend®), der den Zeitaufwand minimiert und preislich (Stand Anfang 2005) bei unter zwei Euro pro Test liegt, was die Praktikabilität im klinischen Alltag deutlich verbessert.

5.1.8 Alpha-1-Mikroglobulin

Alpha-1-Mikroglobulin hat aufgrund seiner Eliminationseigenschaften (freie glomeruläre Filtration, praktisch vollständige Reabsorption im proximalen Tubulus und lysosomaler Abbau) einen hohen Stellenwert bei der Beurteilung der tubulären Nierenfunktion. Auch im sauren Urinmilieu ist es keinem nennenswerten Abbau unterworfen [WEBER et al., 1985; YU et al., 1983].

In dieser Arbeit fand sich am Tag nach Aufnahme kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (siehe Abbildung 4.7). Auch die Testgütekriterien waren sowohl im

Serum als auch im Urin insgesamt niedrig, was zusammenfassend eine Eignung als Frühprädiktor eines akuten Nierenversagens nicht erkennen lässt (siehe S. 51-53).

In der Untersuchung auf Eignung als Verlaufspareter zeigten sich für Alpha-1-Mikroglobulin im Urin bereits zwei Tage vor klinischer Manifestation des akuten Nierenversagens in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe, wobei sich dieser Trend über den gesamten Beobachtungszeitraum fortsetzte (siehe Abbildung 4.30). Dies deckt sich mit den Beobachtungen von TEPP0 et al., die im Jahr 2000 im Rahmen einer Studie bei Patienten nach Nierentransplantationen ebenfalls Alpha-1-Mikroglobulin im Urin untersuchten. Es zeigte sich, dass bei den Patienten, die im postoperativen Verlauf eine Abstoßungsreaktion entwickelten, zwischen einem und vier Tagen vor klinischer Manifestation der Abstoßung ein erheblicher Anstieg des Alpha-1-Mikroglobulin im Urin messbar war. TEPP0 et al. schlossen daraus, dass Alpha-1-Mikroglobulin im Urin ein geeigneter Pareter zur Abschätzung des Risikos einer Abstoßung sei. Methodisch wurde in dieser Untersuchung ein Radioimmunoassay genutzt, das aber ebenso wie die von uns verwandte Methode des synELISA auf einer doppelten Antikörperbindung basiert und sich von dieser letztlich nur in der Messung der Aktivität anstelle der Absorption unterscheidet.

Hinsichtlich der Testgütekriterien ergaben sich in unserer Untersuchung allesamt niedrige Werte (siehe Kapitel 4.6). TEPP0 et al. führen demgegenüber eine gute Korrelation zwischen Alpha-1-Mikroglobulin und der Reduktion der glomerulären Filtrationsrate an, wenn die Ergebnisse als Quotient aus Alpha-1-Mikroglobulin und Kreatinin ausgedrückt werden (mg/mmol Kreatinin). So wurde die Sensitivität mit 88,5%, die Spezifität mit 85,7% und die negative Prädiktion mit 95,1% angegeben. TEPP0 et al. gaben ferner an, dass zur Untersuchung möglichst der erste Morgenurin und nicht der 24-Stunden-Sammelurin herangezogen werden sollte, was im klinischen Alltag vorteilhaft wäre.

Im Serum ergaben sich in unserer Untersuchung während des gesamten Beobachtungszeitraums keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, so dass Alpha-1-Mikroglobulin im Serum weder als Frühprädiktor noch als Verlaufspareter geeignet erscheint (siehe Abbildung 4.36).

Zusammenfassend lässt sich die Eignung von Alpha-1-Mikroglobulin als Frühprädiktor aus unserer Untersuchung verneinen. Hinsichtlich der Eignung als Verlaufspareter zeigte Alpha-1-Mikroglobulin in einigen Studien [STEFANIDIS et al., 1996; TEPP0 et al., 2000] vielversprechende Ergebnisse, wobei Alpha-1-Mikroglobulin im

ersten Morgenurin bestimmt und der Messwert als Quotient aus Alpha-1-Mikroglobulin und Kreatinin betrachtet werden sollte.

Der Hauptvorteil des Alpha-1-Mikroglobulins ist gleichzeitig sein gravierendster Nachteil: Bereits eine Reduktion der tubulären Reabsorption um nur 0,1% führt zu einem dramatischen Anstieg der Ausscheidung von Alpha-1-Mikroglobulin in den Urin, eine Normalisierung der Messwerte erfolgt auch bei günstigem Verlauf sehr langsam und dauert im Mittel zwei bis drei Monate [TEPPO et al., 2000]. Der akute Nutzen therapeutischer Maßnahmen kann somit nicht abgebildet werden, was bei einem Verlaufsparemeter jedoch ein wichtiges Kriterium darstellt.

5.1.9 Intercellular Adhesion Molecule-1

Die Bedeutung des Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) als Parameter einer Nierenschädigung wurde 1990 von COSIMI et al. herausgestellt. 1997 konnten GAUER et al. nachweisen, dass ICAM-1 im Bereich der Niere tatsächlich nur bei Nierenschädigung exprimiert wird. Zudem ist es frühzeitig nachweisbar [ADAMS/ NASH, 1996]. Seine lösliche Form, sICAM-1, wurde 1992 erstmals im Serum nachgewiesen [GEARING et al., 1992].

Die Höhe der Serumspiegel korrelierte jedoch schlecht mit den im nephrohistologischen Präparat gefundenen pathologischen Veränderungen [ROTHLEIN et al., 1993]. Aufgrund der Beobachtungen von ADAMS et al., dass in der Galle gemessenes sICAM-1 bei Patienten mit Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation wesentlich besser mit den gefundenen histopathologischen Veränderungen korreliert als im Serum bestimmtes sICAM-1, erschien es nahe liegend, analog die Wertigkeit des sICAM-1 im Urin bei Patienten mit akutem Nierenversagen zu überprüfen. Eine 1994 von BECHTEL et al. vorgestellte Studie konnte diesbezüglich eine sehr gute Korrelation nachweisen.

In dieser Studie wurde daher sICAM-1 sowohl im Serum als auch im Urin hinsichtlich seiner Wertigkeit als Frühprädiktor und als Verlaufsparemeter einer Nierenschädigung untersucht.

Das lösliche ICAM-1 im Urin zeigte schon am Tag nach Aufnahme in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens signifikant höhere Messwerte als in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 4.8). Seine Bedeutung als möglicher Frühprädiktor eines drohenden akuten Nierenversagens wurde durch sehr hohe Spezifität, positive und negative Prädiktion bei ausreichender Sensitivität am Tag nach Aufnahme unterstrichen (siehe Kapitel 4.3).

Im Serum zeigte sich demgegenüber zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit akutem Nierenversagen und der Kontrollgruppe (siehe S. 49).

Dies deckt sich zum einen mit den oben angegebenen Studien, zum anderen zeigt es, dass der Anstieg des sICAM-1 im Urin im hier untersuchten Kollektiv nicht auf Veränderungen des Serumspiegels von sICAM-1, sondern tatsächlich auf einer Nierenschädigung beruht.

In unserer Untersuchung blieben die Werte von sICAM-1 im Urin in der Gruppe mit akutem Nierenversagen während der gesamten Liegedauer signifikant höher als in der Kontrollgruppe (siehe Abbildungen 4.8 und 4.31), wobei auch die Messwerte in der Kontrollgruppe ihrerseits höher lagen als in der Literatur für gesunde Probanden angegeben.

Dies deckt sich mit einem weiteren Ergebnis einer von TEPPPO et al. 2001 vorgelegten Studie. Hier fanden sich bei nierentransplantierten Patienten mit späterer klinischer Manifestation einer Abstoßungsreaktion bereits im Vorfeld deutlich höhere Werte für sICAM-1 im Urin als bei der Vergleichsgruppe ohne Entwicklung einer Abstoßungsreaktion, wobei die erhöhten Werte auch hier über einen längeren Zeitraum konstant nachweisbar waren. Zugleich ergab sich eine hohe Korrelation zur Ausscheidung von IL-2R im Urin, einem Lymphozytenaktivationsmarker. Die von TEPPPO et al. benutzte Untersuchungstechnik deckt sich mit der von uns angewandten, indem ebenfalls ein Enzymimmunoassay zur Bestimmung von sICAM-1 im Urin genutzt wurde. Die gemessenen Enzymspiegel lagen sowohl bei den Patienten ohne Abstoßungsreaktion wie auch bei denen mit einer späteren Abstoßung in den gleichen Bereichen wie in unserer Untersuchung. TEPPPO et al. zeigten ebenfalls, dass die posttransplantatorischen (also postischämischen) Konzentrationen von sICAM-1 gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe um etwa das zweifache höher lagen, was sich ebenfalls mit unseren Beobachtungen deckt.

Hierbei ist interessant, dass die Menge an ausgeschüttetem sICAM-1 nicht direkt mit der Menge an zellulär exprimiertem ICAM-1 korreliert. LHOTTA et al. hatten dies 1997 in einer Untersuchung ebenfalls festgestellt und daraus abgeleitet, dass die Bestimmung von sICAM-1 im Urin nicht geeignet zur Abschätzung des Nierenfunktionszustands sei.

Tatsächlich wurde in aktuellen Untersuchungen dargestellt, dass die Konzentration von sICAM-1 im Urin im Gegensatz zur Menge an membranständigem ICAM-1 offenbar unabhängig von der Stimulation durch IL-6 und somit nicht unmittelbarer Ausdruck einer endothelialen Entzündungsreaktion ist. Da die Tubulusepithelzellen im Urin sehr stabil sind, ist auch eine vermehrte Freisetzung von sICAM-1 aus zerstörten, ICAM-1-tragenden Epithelzellen eher unwahrscheinlich. Vielmehr scheint zu Beginn einer postischämischen

Nierenschädigung eine entzündungsunabhängige Endotheldysfunktion zu bestehen, was JACOBSON et al. 2002 zeigen konnten. So zeigte sich im Bereich des peritubulären Kapillarplexus zwar eine vermehrte Expression von ICAM-1 und auch eine vermehrte Ausschüttung von sICAM-1 in den Urin, es waren jedoch in dieser Phase relativ wenig Zellestrukturen im Bereich des proximalen Tubulusepithels auszumachen.

Zur biologischen Rolle des sICAM-1 legten TEPPPO et al. eine protektive Funktion nahe, indem sICAM-1 quasi als inerte „Antikörper“ die Bindungsstellen für ICAM-1 an LFA-1- und MAC-Liganden von T-Zellen blockiert. Vor diesem Hintergrund ist es interessant, dass sICAM-1 bei aktivierten T-Zellen eine 200-fach höhere Affinität zu diesen Liganden gegenüber dem nichtaktivierten Ruhezustand zeigt [LOLLO et al., 1993].

Wie bereits 1999 von GOBÉ et al. gezeigt wurde, spielt ICAM-1 zusammen mit E-Selectin eine Kernrolle bei der Entstehung und Steuerung von apoptotischen Vorgängen im Rahmen der Entwicklung eines akuten Nierenversagens. Die Beobachtungen von TEPPPO et al. sprechen in diesem Zusammenhang für eine Regelfunktion von sICAM-1 zur Verhinderung unkontrollierter Apoptose und der damit einhergehenden irreversiblen Zerstörung von Nierengewebe.

Hieraus ergeben sich zum einen diagnostische Ansätze, indem die Urinkonzentration von sICAM-1 das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung anzeigt, zum anderen wurde bereits erfolgreich gezeigt, dass eine Blockierung von membrangebundenem ICAM-1 durch inerte Antikörper den Verlauf einer Abstoßungsreaktion deutlich günstig beeinflussen und zum Teil Abstoßungsreaktionen komplett verhindern kann [HAUG et al., 1993]. Zudem konnte gezeigt werden, dass ICAM-1-defiziente Mäuse gegen postischämisches Nierenversagen geschützt sind [KELLY et al., 1996].

Hieraus könnten sich auch für die Therapie des posttraumatischen, also meist postischämischen, akuten Nierenversagens auf operativen Intensivstationen neue, vielversprechende Ansätze ergeben.

Als Verlaufsparemeter der Nierenfunktion erscheint sICAM-1 im Urin im Gegensatz zu seiner hohen Aussagekraft als Frühprädiaktor zur Risikoabschätzung hinsichtlich eines drohenden Nierenversagens jedoch weniger gut geeignet, da sich um den Tag des klinischen Beginns des akuten Nierenversagens (TX) herum keine wesentlichen Veränderungen seiner Konzentration zeigte (siehe Abbildung 4.31), was sich ebenfalls mit den Beobachtungen von TEPPPO et al. im Rahmen der oben angegebenen Untersuchung 2001 deckt.

Die Bestimmung von sICAM-1 im Urin zu Beginn des stationären Aufenthaltes könnte jedoch dazu dienen, den Patienten bei erhöhten Werten einer Risikogruppe für die

Entwicklung eines akuten Nierenversagens zuzuordnen und dann seine Nierenfunktion mit Hilfe geeigneter Verlaufsparemeter, auf die im weiteren Verlauf noch näher eingegangen wird, zu überwachen. Außerdem sind Patienten mit einem Mangel an sICAM-1 aus oben genannten Gründen gefährdeter für die Entwicklung eines besonders schweren Verlaufs eines Nierenversagens, so dass auch ein relativer Mangel an sICAM-1 im Urin diagnostisch wertvoll sein kann.

Zu Praktikabilität und Kosten der Messung ist anzumerken, dass der Preis für einen Test derzeit (Anfang 2005) bei etwa zwei Euro liegt. Es handelt sich hierbei um einen üblichen ELISA-Test, der in praktisch allen kleineren Laboratorien problemlos durchzuführen ist. Der Zeitaufwand ist hierbei mit dem Zeitaufwand für einen HIV-Test vergleichbar.

5.1.10 E-Selectin

E-Selectin wird als Zelloberflächenglykoprotein nach Stimulation durch Zytokine vorübergehend auf Endothelzellen exprimiert [BEVILACQUA et al., 1987]. Nach Aktivierung zeigt es eine Spitzenexpression nach vier Stunden sowie einen Rückgang der Expression nach 24 Stunden [PICKER et al., 1991; BEVILACQUA et al., 1989].

Seine lösliche Form, sE-Selectin, wurde 1993 erstmals im Serum nachgewiesen [NEWMAN, 1993]. Da E-Selectin im Bereich des Nierenepithels nur bei einer Schädigung exprimiert wird [GEARING et al., 1992; NEWMAN et al., 1993], erschien es denkbar, dass erhöhte sE-Selectin-Spiegel im Urin eine Nierenschädigung möglicherweise frühzeitig anzeigen könnten.

In der vorliegenden Untersuchung konnte dies hinsichtlich der Eignung als Verlaufsparemeter bestätigt werden. Einen Tag vor Anstieg des Serumkreatinins (T-1) zeigten sich in der Gruppe mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens für sE-Selectin im Urin schlagartig signifikant höhere Werte als in der Vergleichsgruppe, die nach Abschluss der akuten Phase ebenso schnell wieder abfielen (siehe Abbildung 4.32). Da die gleichzeitig im Serum ermittelten sE-Selectin-Werte derartige Schwankungen nicht aufwiesen (siehe Abbildung 4.38), ist anzunehmen, dass die Ursache tatsächlich in einer vermehrten Expression von E-Selectin auf Nierenendothelzellen liegt und nicht Zeichen einer systemischen Mehrausschüttung ist. In Analogie zu den Befunden bei sICAM-1 ist als Ort der größten Konzentration der proximale Tubulusabschnitt anzunehmen, da E-Selectin und ICAM-1 funktionell synergistisch wirken. Dies konnte von SINGBARTL und LEY 2000 durch immunhistochemische Untersuchungen belegt werden. Die größten Konzentrationen von E-Selectin zeigten sich im Bereich des peritubulären Kapillarplexus. Neben der

Lokalisation des Hauptexpressionsortes von E-Selectin wurde in dieser Studie allgemein die Rolle des E-Selectin in der Entstehung des akuten Ischämie-Reperfusionen-Nierenversagens am Tiermodell untersucht. Bei Mäusen mit und ohne E-Selectin-Defizienz wurde eine Nierenischämie erzeugt und die Reaktion der Nieren immunhistochemisch zu definierten postoperativen Zeitpunkten untersucht. Die E-Selectin-defizienten Mäuse zeigten eine gute Erholung der Nierenfunktion, wohingegen die Hälfte der normalen, nichtdefizienten Mäuse ein akutes Nierenversagen entwickelten. In einer zweiten Untersuchungsreihe wurden 50 Prozent der Wildtyp-Mäuse nach der artifiziellen renalen Ischämiephase mit einem Antikörper gegen E-Selectin behandelt. Die so behandelten Mäuse zeigten ebenfalls eine sehr gute Erholung der Nierenfunktion. SINGBARTL und LEY leiteten aus ihren Ergebnissen ab, dass die prophylaktische Gabe von Antikörpern gegen E-Selectin nach renaler Ischämie die Entstehung eines akuten Nierenversagens auch beim Menschen verhindern und somit eine potentielle therapeutische Perspektive bieten könnte.

Dieser mögliche Therapieansatz sollte vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse beim Menschen durch therapeutische Studien untersucht werden, da gerade das posttraumatische akute Nierenversagen zum Großteil als Ischämie-Reperfusionen-Nierenversagen und somit im Gegensatz zum chronischen Nierenversagen analog zu dem von SINGBARTL und LEY im Tiermodell untersuchten Schädigungsmechanismus abläuft.

Hinsichtlich der Testgütekriterien zeigte sE-Selectin in unserer Untersuchung eine sehr gute Spezifität, eine gute negative Prädiktion und eine ausreichende positive Prädiktion bei allerdings niedriger Sensitivität. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die interindividuelle Ausprägung der sE-Selectin-Expression im Urin in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht normalverteilt war, wodurch sich hohe Standardfehler der Mittelwerte ergaben. Die Festlegung eines validen Normbereichs ist aus unseren Daten daher nicht möglich. Hier sollten Untersuchungen an größeren Kollektiven von gesunden und kranken Probanden durchgeführt werden, um mit der Festlegung eines Normbereichs die klinische Brauchbarkeit als Verlaufparameter zu verbessern.

Als Frühprädiktor eines drohenden Nierenversagens erscheint sE-Selectin nicht geeignet. Am Tag nach Aufnahme findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, so dass – im Gegensatz zu sICAM-1 – keine Zuordnung der Patienten zu einer Gruppe mit höherem oder niedrigerem Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens möglich ist (siehe Abbildung 4.9).

Im Serum zeigte sich für sE-Selectin über den gesamten Verlauf der stationären Überwachung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe

Abbildung 4.15). Die Bestimmung von sE-Selectin im Serum erscheint daher nicht geeignet zur Beurteilung der Nierenfunktion oder zur Risikoabschätzung im Sinne einer Frühprädiktion.

Ebenso wie lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) beruht die Untersuchung von löslichem E-Selectin auf dem Prinzip des ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), das typischerweise auch für den HIV-Test verwandt wird. Die Kosten liegen für einen Test derzeit (Anfang 2005) bei etwa 1,50 Euro, also verhältnismäßig niedrig. Der Zeitaufwand ist auch hier mit dem eines HIV-Tests vergleichbar.

5.2 VERGLEICH DER PARAMETER

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Suche nach Monitorparametern der Nierenfunktion auf operativen Intensivstationen sowie nach Frühprädiktoren eines akuten Nierenversagens, die den bisher gebräuchlichen Parametern Serumkreatinin und Serumharnstoff überlegen sind.

Im vorangegangenen Kapitel wurden die Ergebnisse der einzelnen Parameter dargestellt und mit den Ergebnissen anderer Autoren gegenüber gestellt.

Dieses Kapitel dient dem Vergleich der untersuchten Parameter mit den etablierten Parametern Kreatinin und Harnstoff sowie dem Vergleich der als Frühprädiktoren und Verlaufparameter geeignet erscheinenden Parameter untereinander. Zudem werden andere im Rahmen aktueller Studien untersuchte Nierenfunktionsparameter hinsichtlich ihrer Wertigkeit mit den in unserer Arbeit untersuchten Laborparametern betrachtet.

Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Konkordanz zu aktuellen Untersuchungen bezüglich der Pathogenese des Ischämie-Reperfusion-Nierenversagens gelegt, welches in der Literatur einheitlich als die weitaus häufigste Form eines akuten Nierenversagens auf operativen Intensivstationen beschrieben wird.

Zunächst werden die Ergebnisse unserer Untersuchung von Kreatinin und Harnstoff dargestellt, die als Nierenfunktionsparameter klinisch am häufigsten Verwendung finden. Beide zeigten sich als Frühprädiktoren eines drohenden Nierenversagens ungeeignet, da sie erst im späteren Verlauf des Nierenversagens ansteigen und somit keine prophylaktischen Maßnahmen ermöglichen. Bei Kreatinin zeigte sich deutlich später als bei anderen, insbesondere tubulären, Nierenfunktionsparametern ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Nierenversagen und der Gruppe ohne Nierenversagen. Dies ist zum einen sicherlich durch den sogenannten Kreatinin-blinden Bereich bedingt, zum anderen geht nach aktuellem Kenntnisstand der glomerulären Funktionsstörung im Falle des Ischämie-

Reperfusionen-Nierenversagens zunächst eine proximal tubuläre Funktionsstörung voraus, die Kreatinin als rein glomerulärer Marker nicht abbilden kann. Neben diesem späten Anzeigen der Nierenfunktionsstörung ergab sich bei zwar hoher Spezifität eine nur geringe Sensitivität. Auch für Harnstoff ist aus der Literatur bekannt, dass sein Serumspiegel erst bei deutlicher Reduktion der glomerulären Filtrationsrate ansteigt. In unserer Studie zeigte sich demgegenüber zwischen der Gruppe mit Nierenversagen und der Vergleichsgruppe bereits zwei Tage vor Anstieg des Kreatinins (T-2) ein signifikanter Unterschied in der Serumharnstoffkonzentration. Allerdings zeigten die Testgütekriterien auch hier eine nur geringe Sensitivität, wobei bei Serumharnstoff zudem die Spezifität geringer war als bei Serumkreatinin. Dies liegt sicherlich an der ausgesprochen hohen Störanfälligkeit des Serumharnstoffspiegels durch diverse Einflussfaktoren, auf die in Kapitel 5.1.2 bereits näher eingegangen wurde.

Zusammengefasst sind Serumharnstoff und Serumkreatinin als Frühprädiktoren eines drohenden Nierenversagens nicht und als Verlaufspareter der Nierenfunktion trotz ihrer weiten klinischen Verbreitung nur mäßig geeignet.

In dieser Arbeit haben sich andere Parameter diesen etablierten Parametern gegenüber deutlich überlegen gezeigt: eine grundsätzliche Eignung als **Frühprädiktoren** eines drohenden Nierenversagens wiesen die Urinparameter Alanin-Aminopeptidase M (AAP), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und Immunglobulin G (IgG) auf.

Letzteres hat gegenüber den beiden anderen untersuchten Parametern den Nachteil einer nur geringen positiven Prädiktion, wohingegen sICAM-1 und AAP hinsichtlich ihrer Testgütekriterien fast gleichwertig waren und sowohl eine sehr hohe Spezifität als auch eine sehr hohe positive und negative Prädiktion zeigten. Zudem ist IgG ein Parameter, der überwiegend eine glomeruläre Schädigung anzuzeigen vermag, wobei die aktuelle Studienlage übereinstimmend zeigt, dass die proximal tubuläre Schädigung bei akutem Ischämie-Reperfusionen-Nierenversagen die Hauptkomponente der Nierenschädigung darstellt. Daher sollten generell tubuläre Marker bevorzugt werden. Dies wird durch eine Untersuchung von WESTHUYZEN et al. vom März 2003 gestützt. In dieser Arbeit wurden bestimmte tubuläre Markerenzyme hinsichtlich ihrer Eignung als Frühprädiktoren eines akuten Nierenversagens bei Patienten der operativen Intensivstation untersucht. Der Studienaufbau glich dem unseren, indem ebenfalls beginnend mit dem Tag der Aufnahme auf die Intensivstation von jedem Patienten Urin und Serum gewonnen und auf bestimmte Enzyme untersucht wurde. Die Patienten wurden wie in unserer Untersuchung nachträglich der Gruppe mit akutem Nierenversagen und ohne akutes Nierenversagen zugeordnet und die

Urinenzym Spiegel zwischen den Gruppen verglichen. Als tubuläre Markerenzyme, die jeweils im Urin bestimmt wurden, fanden die N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG), die alkalische Phosphatase (AP) und die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) Verwendung. Es zeigte sich, dass die Bestimmung von tubulären Markerenzymen im Urin generell sehr nützlich zur Abschätzung des individuellen Risikos eines akuten Nierenversagens im Rahmen des Aufenthaltes auf der operativen Intensivstation ist. Desweiteren zeigte sich von den untersuchten Parametern besonders die Gamma-Glutamyltransferase als Frühprädiktor geeignet, wobei der positive Vorhersagewert mit 0,67 und der negative Vorhersagewert mit 1 angegeben wurde. Da die von uns untersuchten Parameter sICAM-1 und AAP im Urin neben einer geringeren systemischen Störanfälligkeit eine deutlich höhere positive Prädiktion bei zumindest im Falle von AAP fast gleich hoher negativer Prädiktion zeigten, sollten diese jedoch gegenüber den von WESTHUYZEN et al. empfohlenen Parametern bevorzugt werden, wenn die Bestimmungsmöglichkeiten im örtlichen Labor dies zulassen (Verfügbarkeit von ELISA und Photometrie). Sind diese Möglichkeiten nicht gegeben, kann auf die allerdings systemisch störanfälligere Methode der Bestimmung von Gamma-Glutamyltransferase im Urin, die WESTHUYZEN et al. empfehlen, zurückgegriffen werden.

Als **Verlaufparameter** der Nierenfunktion zeigten sich mehrere Urinparameter grundsätzlich geeignet. Besonderes hervorzuheben sind hier die Alanin-Aminopeptidase M (AAP), lösliches E-Selectin (sE-Selectin) und lösliches ICAM-1 (sICAM-1). Die im Serum untersuchten Laborparameter zeigten mit Ausnahme der oben angegebenen Parameter Harnstoff und Kreatinin keine Eignung als Verlaufparameter. AAP und sICAM-1 im Urin zeigten bei der Verlaufsbeobachtung bereits zwei Tage vor klinischer Manifestation des akuten Nierenversagens sowie über den gesamten Verlauf signifikant höhere Messwerte in der Gruppe mit akutem Nierenversagen als in der Vergleichsgruppe. Beide Parameter zeigten zudem sehr hohe Werte für die Testgütekriterien. Für AAP spricht die gegenüber sICAM-1 engere Korrelation zur Reduktion der Kreatinin-Clearance und damit der glomerulären Filtrationsrate, für sICAM-1 spricht die einfachere laborchemische Bestimmung und die Konkordanz zu aktuellen Untersuchungen, wonach sowohl ICAM-1 als auch E-Selectin eine Kernrolle in der Entstehung des akuten Nierenversagens und in dessen Verlauf spielen [BURNE-TANEY/ RABB, 2003].

Die alleinige Bestimmung von sICAM-1 und sE-Selectin im Urin zur Abschätzung des Risikos eines akuten Nierenversagens reicht jedoch nicht aus, um den tatsächlichen Funktionszustand insbesondere des proximalen Tubulus abzubilden. Dies liegt daran, dass sowohl sICAM-1 als auch sE-Selectin nach aktuellen Erkenntnissen [TEPPO et al., 2000;

SINGBARTL/ LEY, 2000] neben ihrem diagnostischen Wert protektive Funktionen haben. Insbesondere TEPPPO et al. konnten in mehreren Untersuchungen zeigen, dass ein hoher sICAM-1/ICAM-1-Quotient das Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens senken kann und dass schwere Verläufe vor allem bei Patienten mit einem Mangel an sICAM-1 auftreten. Es ist daher möglich, dass gerade die Patienten, die niedrige Spiegel an sICAM-1 und sE-Selectin im Urin aufweisen, besonders gefährdet in Hinblick auf Entwicklung eines postischämischen Nierenversagens sind. Wenn gleichzeitig ein anderer tubulärer Marker der Nierenfunktion hohe Werte zeigt, könnten diese Patienten erkannt und zu einem frühen Zeitpunkt therapiert werden. Diese Therapie könnte beispielsweise in der Gabe von Antikörpern gegen membrangebundenes ICAM-1 und/ oder E-Selectin bestehen, die dann biologisch die gleiche Funktion wie sICAM-1 beziehungsweise sE-Selectin übernehmen. Alternativ wäre auch eine Therapie mit rekombinantem sICAM-1 oder sE-Selectin denkbar, wodurch der bestehende Mangel ausgeglichen werden könnte. Entsprechende klinische Studien stehen für Patienten mit akutem Nierenversagen noch aus, in der pathophysiologisch ähnlichen Situation [LIEN et al., 2003] bei Patienten mit Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen haben sich vielversprechende Ergebnisse gezeigt [HAUG et al., 1993].

Besonders geeignet als ein solcher Indikator der proximal tubulären Funktion zeigte sich in unserer Arbeit die Alanin-Amino-peptidase M, da ihre Konzentration im Urin mit dem Grad der proximal tubulären Schädigung konform geht, so dass auch eine Erholung der Zellen des proximalen Tubulus abgebildet wird und somit die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen überprüft werden kann. Der zum Zeitpunkt unserer Labormessungen noch bestehende Nachteil der komplizierteren Untersuchungstechnik ist mittlerweile durch das Vorliegen eines Standard-ELISA-Tests ausgeräumt, wodurch die klinische Brauchbarkeit deutlich verbessert wurde. Auch Alpha-1-Mikroglobulin im Urin wird als sehr gut geeignet zur Erkennung einer proximal tubulären Schädigung angesehen [TEPPPO et al., 2000]. Nachteilig ist hier jedoch insbesondere die fehlende Abbildung therapeutischer Effekte.

Wie bereits angesprochen, ist auch die Bestimmung von sE-Selectin im Urin zur Abschätzung des Risikos eines akuten Nierenversagens sinnvoll. Zum einen führt ein Mangel an sE-Selectin zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Ischämie-Reperfusion-Nierenversagens [SINGBARTL/ LEY, 2000], zum anderen zeigt es bei Endothelaktivierung im peritubulären Kapillarplexus eine Spitzenexpression nach vier Stunden sowie einen Rückgang der Expression 24 Stunden nach einer Schädigung und ist damit in der Lage, auch geringfügige Änderungen der proximal tubulären Funktion sehr schnell anzuzeigen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die interindividuelle Ausprägung der sE-Selectin-Expression im Urin in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht normalverteilt war, wodurch sich hohe Standardfehler der Mittelwerte ergaben. Die Festlegung eines validen Normbereichs ist aus unseren Daten daher nicht möglich. Hier sollten Untersuchungen an größeren Kollektiven von gesunden und kranken Probanden durchgeführt werden, um einen Normbereich festlegen zu können und damit die klinische Brauchbarkeit als Verlaufsparemeter zu verbessern.

Ebenfalls als geeigneter Verlaufsparemeter der Nierenfunktion stellte sich in unserer Untersuchung die N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) dar. Bereits zwei Tage vor dem klinisch fassbaren Beginn des akuten Nierenversagens fanden sich in der Gruppe mit akutem Nierenversagen signifikant höhere Werte im Urin als in der Vergleichsgruppe ohne akutes Nierenversagen, wobei sich dieser Trend bis zur Entlassung fortsetzte. Die Sensitivität und negative Prädiktion zeigten gute Werte bei allerdings im Vergleich zu Alanin-Aminopeptidase M deutlich niedrigerer positiver Prädiktion und Spezifität.

6 ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem akuten Nierenversagen, das nach wie vor zu den häufigen Begleiterkrankungen auf operativen Intensivstationen gehört. Ein akutes Nierenversagen kann zum einen das Outcome der Patienten erheblich verschlechtern, zum anderen ist seine Behandlung äußerst kostenintensiv.

Ein besonderes Gewicht unserer Untersuchung lag auf der Frage, ob es Nierenfunktionsparameter gibt, die den bisher routinemäßig verwandten Parametern Kreatinin und Harnstoff hinsichtlich Frühprädiktion und Verlaufsbeobachtung überlegen sind.

Dazu wurde eine prospektive und retrolektive Studie durchgeführt. Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus den Patienten der operativen Intensivstation des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten wurden täglich Blut- und Urinproben gewonnen. Aus diesen Proben wurden dann jeweils folgende Parameter bestimmt und den etablierten Parametern Kreatinin und Harnstoff gegenübergestellt: Im Urin wurden Totalprotein (TP), Angiotensinase A (ATA), N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase (Beta-NAG) und Alanin-Aminopeptidase M (AAP), in Serum und Urin Immunglobulin G (IgG), Alpha-1-Mikroglobulin (Alpha-1-MG), lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) und lösliches E-Selectin (sE-Selectin) bestimmt. Ferner wurde die Kreatinin-Clearance berechnet. Es stellte sich heraus, dass es tatsächlich mehrere Parameter gibt, die den bisher in der klinischen Routine genutzten Parametern deutlich überlegen sind.

Als Frühprädiktor eines akuten Nierenversagens zeigte sich insbesondere die Alanin-Aminopeptidase A (AAP) im Urin in der Lage, bereits am Aufnahmetag Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens im Lauf des Aufenthaltes auf einer operativen Intensivstation mit hoher diagnostischer Sicherheit zu erkennen.

Weitere diagnostisch wegweisende Urinparameter sind sICAM-1 und sE-Selectin, da ihr Vorhandensein im Urin frühzeitig auf eine proximal tubuläre Schädigung und somit auf ein drohendes akutes Nierenversagen hinweist. Immunglobulin G im Urin ließ zwar eine grundsätzliche Eignung als Frühprädiktor erkennen, zeigte sich als praktisch rein glomerulärer Marker jedoch unterlegen. Zudem zeigte sich sE-Selectin im Urin in der Lage, insbesondere kurzfristige Störungen der proximal tubulären Nierenfunktion schnell anzuzeigen und danach rasch wieder in den Normbereich zurückzukehren, so dass es als Verlaufparameter gut geeignet erscheint.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen hoffen, dass durch die Bestimmung von AAP, sICAM-1 und sE-Selectin im Urin in Kombination mit möglichen neuen Therapieansätzen (wie Gabe von Antikörpern gegen ICAM-1 oder E-Selectin beziehungsweise Therapie mit rekombinantem sICAM-1 und sE-Selectin) ein effektiveres Nierenprotektions-Management bei postoperativen und posttraumatischen Intensivpatienten erreicht und so die derzeit noch hohe Inzidenz des akuten Nierenversagens auf Operativen Intensivstationen in Zukunft deutlich gesenkt werden kann.

This study deals with acute renal failure (ARF), which is one of the most common complicating diseases in operative intensive care units. It affects the patients' outcome as well as the cost of treatment. Currently, most frequently the renal function is evaluated by measuring creatinine and urea levels in serum. One central aspect of our investigation is whether other parameters in serum and urine might prove more effective in either monitoring of renal function or early prediction of a threatening acute renal failure.

Hence we made a prospective and retrolective study on patients who were treated in the operative intensive care unit of the Giessen university hospital. Blood and urine samples were taken on a daily basis and the following parameters were measured and compared to the established parameters of creatinine and urea: in urine, we measured total protein (TP), angiotensinase A (ATA), N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (Beta-NAG) and alanine-aminopeptidase M (AAP), in serum and urine we evaluated immunoglobuline G (IgG), alpha-1-microglobuline (Alpha-1-MG), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble E-selectin (sE-Selectin). Furthermore the creatinine clearance was calculated. We found out that several of the tested parameters prove to be more effective in monitoring renal function than creatinine and urea. As an early predictor of acute renal failure, urinary AAP is able to identify patients at risk of ARF from the first day of intensive treatment. Further diagnostically helpful markers in urine are sICAM-1 and sE-Selectin, since they prove able to indicate proximal tubular damage in an early stage and thus might help to prevent a resulting ARF. IgG in urine displayed a certain useability as an early predictor of ARF too, but as a glomerular marker was inferior to the parameters mentioned above. Especially urinary sE-Selectin was able to quickly indicate short-term renal impairment as well as normalization of renal function, thus appering to be a good monitoring parameter.

The regular measurement of AAP, sICAM-1 and sE-Selectin in urine, combined with promising therapeutic options (e.g. therapy with recombiant sE-Selectin and sICAM-1), should help achieve a better regime of renal protection in operative intensive care patients.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Adams DH, Shaw J, Hubscher SG, Rothlein R, Neuberger JM.

Intercellular Adhesion Molecule-1 on liver allografts during rejection.

Lancet 1989; (2): 1122-5

Adams DH, Mainolfi Elizabeth, Elias E, Neuberger JM, Rothlein R.

Detection of circulating Intercellular Adhesion Molecule-1 after liver transplantation-evidence of local release within the liver during graft rejection.

Transplant 1993; **55(1)**: 83-7

Adams DH, Nash GB.

Disturbance of leukocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology.

Br J Anaesth 1996; **77**: 17-31

Adams DH, Hutchinson IV.

Microchimerism and graft intolerance: cause or effect?

Lancet 1997; **349**: 1336-7

Alderman MH, Melcher L, Drayer DE, Reidenberg MM.

Increased excretion of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy.

N Engl J Med 1983 Nov 17; **309(20)**: 1213-7

Banks RE, Gearing AJ, Hemingway IK, Norfolk DR, Perren TJ, Selby PJ.

Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignancies.

Br J Cancer 1993 Jul; **68(1)**:122-4

Bartels H.

Acute renal failure.

Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 1997; **114**: 185-7

Bechtel U, Scheuer R, Landgraf R, König A, Feucht HE.

Assessment of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sELAM-1) and complement cleavage products (sC4d, sC5b-9) in urine. Clinical monitoring of renal allograft recipients.

Transplantation 1994 Oct 27; **58(8)**: 905-11

Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick Donna L, Cotran RS, Gimbrone MA Jr.

Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule.

Proc Natl Acad Sci USA 1987; **84**: 9238-42

Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA Jr., Seed B.

Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule 1: An Inducible Receptor for Neutrophils Related to Complement Regulatory Proteins and Lectins.

Science 1989; **243**: 1160-4

Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori Gianna, Cecconi O.

Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease.

Annu Rev Med 1994; **45**: 361-78

Boesken WH.

Discelectrophoretic molecular weight analysis of urinary proteins. A contribution to the clinical diagnostic differentiation and the pathophysiology of proteinuria.

Contrib Nephrol 1975; **1**: 143-55

Boesken WH, Effenberger C, Krieger HP, Jammers W, Stierle HE.

Die Rolle der fraktionierten Beta-2-Mikroglobulin-Clearance in Diagnostik und Prognoseabschätzung von Nierenerkrankungen.

Klin Wochenschr 1989; **67 Suppl 17**: 31-6

Buamah PK, Howell A, Whitby H, Harpur ES, Gescher A.

Assessment of renal function during high-dose cis-platinum therapy in patients with ovarian carcinoma.

Cancer Chemother Pharmacol 1982; **8(3)**: 281-4

Burne-Taney Melissa J, Rabb H.

The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury.

Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; **12**: 85-90

Carson CW, Beall LD, Hunder GG, Johnson CM, Newman W.

Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma, and systemic lupus.

J Rheumatol 1993 May; **20(5)**: 809-14

Castenfors J, Mossfeldt F, Piscator M.

Effect of prolonged heavy exercise on renal function and urinary protein excretion.

Acta Physiol Scand 1967 Jun; **70(2)**: 194-206

Chima CS, Meyer L, Hummell AC, Bosworth C, Heyka R, Paganini EP, Werynski A.

Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition.

J Am Soc Nephrol 1993; **3**:1516-21

Cosimi AB, Conti D, Delmonico FL, Preffer FI, Wee SL, Rothlein R, Faanes R, Colvin RB.

In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts.

J Immunol 1990; **144**: 4604-12

Costigan MG, Rustom R, Bone JM, Shenkin A.

Origin and significance of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in renal patients with proteinuria.

Clin Chim Acta 1996 Nov 29; **255(2)**: 133-44

Dehne MG, Sablotzki A, Muhling J, Papke G, Kuntzsch U, Hempelmann G.

Noninvasive Frühdiagnostik des akuten Nierenversagens bei operativen Intensivpatienten.

Anaesthesist 1998; **47(3)**: 193-201

Dehne MG, Muhling J, Papke G, Nopens H, Kuntzsch U, Hempelmann G.

Unrecognized renal damage in critically ill patients.

Ren Fail 1999; **21(6)**: 695-706

Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA.

Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1).

J Immunol 1986 Jul 1; **137(1)**: 245-54

Flandrois C, Feldmann D, Baltassat P, Benessiano J, Berny C, Coullioud D, Coulhon-Brunet MP, Donsimoni R, Gravagna B, Berni C.

Evaluation of enzymuria as a tracer in nephrotoxicity: results of a multicenter study.

Ann Biol Clin (Paris) 1989; **47(6)**: 340-5

Gauer S, Yao J, Schoecklmann HO, Sterzel RB.

Adhesion molecules in the glomerular mesangium.

Kidney Int 1997; **51**: 1447-53

Gearing AJH, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ.

Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance.

Ann N Y Acad Sci 1992 Dec 4; **667**: 324-31

Gearing AJH, Newman W.

Circulating adhesion molecules in disease.

Immunol Today 1993; **14**: 506-12

Gobé Glenda C, Willgoss D, Hogg Nicole, Schoch Estelle, Endre Z.

Cell survival or death in renal tubular epithelium after ischemia-reperfusion injury.

Kidney Int 1999; **56**: 1299-304

Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (Hrsg.).

Principles of Critical Care.

McGraw-Hill, 1992

Halman J, Miller J, Fowler JS, Price RG.

Renal toxicity of propyleneimine: assessment by non-invasive techniques in the rat.

Toxicology 1986 Oct; **41(1)**: 43-59

Haug CE, Colvin RB, Delmonico FL, Auchincloss H Jr, Tolckoff-Rubin N, Preffer FI, Rothlein R, Norris S, Scharschmidt L, Cosimi AB.

A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD 54) mAb in renal allograft recipients.

Transplantation 1993; **55**: 766

Hemmingsen L, Jensen H, Skaarup P.

The urinary excretion of ten plasma proteins in long-term renal transplant patients.

Acta Med Scand 1976; **199(4)**: 311-6

Hogg Nancy, Landis RC.

Adhesion molecules in cell interactions.

Curr Opin Immunol 1993; **5**: 383-90

Jacobson SH, Egberg N, Hylander B, Lundahl J.

Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure.

Am J Nephrol 2002; **22(1)**: 42-7

Janssen BA, Luqmani RA, Gordon C, Hemingway I, Bacon PA, Gearing AJH, Emery P.

Correlation of blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosus and vasculitis.

Br J Rheumatol 1994; **33**: 1112-6

Jung K, Mattenheimer H, Burchardt U (Hrsg.).

Urinary Enzymes in Clinical and Experimental Medicine.

Springer, Berlin-Heidelberg, 1992

Keller H (Hrsg.).

Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis.

Thieme, Stuttgart-New York, 2. Auflage 1991

Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, Bonventre JV.

Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury.

J Clin Invest 1996; **97**: 1056

Kretz F-J (Hrsg.).

Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Auflage 1995

Leaback DH, Walker PG.

Studies on glucosaminidase. 4. The fluorimetric assay of N-acetyl-beta-glucosaminidase.

Biochem J 1961 Jan; **78**: 151-6

Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI.

The effect of acute renal failure on mortality - a cohort analysis.

J Am Med Assoc 1996; **275**: 1489-94

Lhotta K, Schlogl A, Kronenberg F, Joannidis M, König P.

Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in serum and urine: correlation with renal expression of ICAM-1 in patients with kidney disease.

Clin Nephrol 1997 Aug; **48(2)**: 85-91

Lien YHH, Lai LW, Silva AL.

Pathogenesis of renal ischemia/reperfusion injury: lessons from knockout mice.

Life Sciences 2003 Aug; **74**: 543-52

Lo SK, Lee S, Ramos RA, Lobb R, Rosa M, Chi-Rosso G, Wright SD.

ELAM-1 stimulates the adhesive activity of leucocyte integrin CR3 on human neutrophils.

J Exp Med 1991; **173**: 1493-1500

Lollo BA, Chan KWH, Hanson EM, Moy VT, Brian AA.

Direct evidence for two affinity states for lymphocyte function-associated antigen 1 on activated T-cells.

J Biol Chem 1993; **268**: 1

Mahurkar SD, Dunea G, Pillay VK, Levine H, Gandhi V.

Relationship of posture and age to urinary protein excretion.

Br Med J 1975 Mar 29; **1(5960)**: 712-4

Marchewka Z, Kuzniar J, Dlugosz A.

Enzymuria and beta2-mikroglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies.

Int Urol Nephrol 2001; **33(4)**: 673-6

Marlin SD, Springer TA.

Purified Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Is a Ligand for Lymphocyte Function-Associated Antigen 1 (LFA-1).

Cell 1987; **51**: 813-9

Masarei JR.

Validity of corrections for Creatinine excretion and Creatinine clearance.

N Z Med J 1975 Sep 24; **82(548)**: 197-8

Matteucci E, Giampietro O.

To store urinary enzymes: how and how long?

Kidney Int 1994; **46(suppl. 47)**: S58-9

McElderry LA, Tarbit IF, Cassells-Smith AJ.

Six methods for urinary protein compared.

Clin Chem 1982 Feb; **28(2)**: 356-60

Metz U, Graben N, Maruhn D, Bock KD.

Urinary enzyme excretion after a single dose of phenacetin and paracetamol (acetaminophen) during antidiuresis and during water diuresis.

Clin Chim Acta 1986 Oct 31; **160(2)**: 151-5

Nagy A, Horpacsy G, Vecsei B, Baradnay G.

Urinary enzyme excretion after antibiotic therapy following colorectal surgery.

Wien Klin Wochenschr 1981 Oct 30; **93(20)**: 643-6

Newman W.

Soluble E-Selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock.

J Immunol 1993; **150**: 644-54

Patarroyo M, Makgoba MW.

Leucocyte adhesion to cells in immune and inflammatory responses.

Lancet 1989; **2(8672)**: 1139-42

Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC.

ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T-cells.

Nature 1991; **349**: 796-9

Rothlein R, Czajkowski M, O'Neill MM, Marlin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ.

Induction of ICAM-1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines.

J Immunol 1988; **141**: 1665-9

Rothlein R, Mainolfi Elizabeth A, Czajkowski M, Marlin SD.

A form of circulating ICAM-1 in human serum.

J Immunol 1991; **147**: 3788-93

Rothlein R, Kennedy C, Czajkowski M, Barton RW.

Generation and characterization of an anti-idiotypic antibody specific for intercellular adhesion molecule-1.

Int Arch Allergy Immunol 1993; **100**: 121-7

Ruco LP, Pomponi D, Pigott R, Stoppacciaro A, Monardo F, Uccini S, Boraschi D, Tagliabue A, Santoni A, Dejana E.

Cytokine production and endothelial cell activation in reactive lymphadenitis, Hodgkin's disease and in non Hodgkin lymphoma: an immunochemical study.

Am J Pathology 1990; **137**: 1163-71

Scherberich JE, Mondorf WA.

Assessment of drug nephrotoxicity by the excretion of tubule-specific membrane antigens and enzymes.

Z Gesamte Inn Med 1983 Nov 1; **38(21)**: 571-80

Scherberich JE, Wiemer J, Schoeppe W.

Biochemical and immunological properties of urinary angiotensinase A and dipeptidylaminopeptidase IV. Their use as markers in patients with renal cell injury.

Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992; **30(10)**: 663-8

Schmidt RF, Thews G (Hrsg.).

Physiologie des Menschen.

Springer, Berlin-Heidelberg, 26. Auflage 1995

Schumann G, Dati F.

Vorläufige Referenzbereiche für 14 Proteine im Serum nach Standardisierung immunchemischer Methoden unter Bezug auf das internationale Referenzmaterial.

Lab Med 1995; **19**: 401

Shimizu Y, Shaw S, Graber N, Gopal TV, Horgan KJ, Van Seventer GA, Newman W.

Activation independent binding of human memory T-cells to ELAM.

Nature 1991; **349**: 799-802

Siebers RW, Lim CW, Maling TJ.

Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and albumin: no increase in mild hypertension.

Clin Chem 1987 Jun; **33(6)**: 1075

Singbartl K, Ley K.

Protection from ischemia-reperfusion induced severe acute renal failure by blocking E-Selectin.

Crit Care Med 2000; **28(7)**: 2507-14

Smith CW, Marlin SD, Rothlein R, Toman C, Anderson DC.

Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with Intercellular Adhesion Molecule-1 in facilitating transendothelial migration of human neutrophils in vitro.

J Clin Invest 1989; **83**: 2008

Soezima A, Suzuki M, Fukutomi K, Nakabayasi K, Kitamoto K, Nagasawa T.

Clinical investigation of urinary activity of NAG and AAP in patients with various types of primary glomerulonephritis. [Abstract]

Nippon Jinzo Gakkai Shi 1989 Apr; **31(4)**: 321-6

Springer TA.

Adhesion receptors of the immune system.

Nature 1990; **346**: 425-34

Stefanidis I, Heintz B, Stöcker G et al.

Association between heparan sulfate proteoglycan excretion and proteinuria after renal transplantation.

J Am Soc Nephrol 1996; **7**: 2670

Stewart Mairi P, Thiel M, Hogg Nancy.

Leukocyte integrins.

Curr Opin Cell Biol 1995; **7**: 690-6

Stewart Mairi P, Cabañas C, Hogg Nancy.

T Cell Adhesion to Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Is Controlled by Cell Spreading and the Activation of Integrin LFA-1.

J Immunol 1996; **156**: 1810-7

Teppo Anna-Maija, Honkanen E, Ahonen J, Gronhagen-Riska C.

Changes of urinary alpha1-microglobulin in the assessment of prognosis in renal transplant recipients.

Transplantation 2000 Oct 27; **70(8)**: 1154-9

Teppo Anna-Maija, von Willebrand E, Honkanen E, Ahonen J, Gronhagen-Riska C.

Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) after kidney transplantation: the origin and role of urinary sICAM-1?

Transplantation 2001 Apr 27; **71(8)**: 1113-9

Trinchieri A, Zanetti G, Tombolini P, Mandressi A, Ruoppolo M, Tura M, Montanari E, Pisani E.

Urinary NAG excretion after anesthesia (sic!)-free extracorporeal lithotripsy of renal stones: a marker of early tubular damage.

Urol Res 1990; **18(4)**: 259-62

Tucker SM, Boyd PJ, Thompson AE, Price RG.

Automated assay of N-acetyl-beta-glucosaminidase in human urine.

Clin Chim Acta 1975 Jul 23; **62(2)**: 333-9

Weber MH, Scholz P, Stibbe W, Scheler F.

α 1-Mikroglobulin in Urin und Serum bei Proteinurie und Niereninsuffizienz.

Klin Wochenschr 1985; **63**: 711-7

Weber MH, Verwiebe R, Janning G, Scheler F.

Application of urinary indicator proteins in the non-invasive assessment of glomerulo-tubular lesions in patients with chronic glomerulonephritis and rheumatoid arthritis.

Klin Wochenschr 1989; **67(suppl. 17)**: 48-51

Weber MH, Verwiebe R.

Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction.

Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992 Oct; **30(10)**: 683-91

Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ.

Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit.

Nephrol Dial Transplant 2003; **18**: 543-51

Yakata M, Sugita O, Sakai T, Uchiyama K, Wada K.

Urinary enzyme determination and its clinical significance. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. [Abstract]

Rinsho Byori 1983; **56**: 90-101

Yu H, Cooper EH, Settle JA, Meadows T.

Urinary protein profiles after burn injury.

Burns Incl Therm Inj 1983 May; **9(5)**: 339-49

8 ANHANG

8.1 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

		Seite
Tab. 1.1	Histologische und (patho-)physiologische Besonderheiten der einzelnen Tubulusabschnitte	11
Abb. 1.1	Schematische Darstellung eines Nephrons mit Lokalisation der untersuchten Parameter	12
Tab. 3.1	Tabellarische Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Patienten	24
Abb. 3.1	Schematische Darstellung der Probengewinnung und –verarbeitung	26
Abb. 3.2	Standardkurven zur photometrischen Bestimmung von Alpha-1-MG in Serum und Urin	33
Abb. 3.3	Standardkurven zur photometrischen Bestimmung von sICAM-1 in Serum und Urin	35
Abb. 3.4	Standardkurven zur photometrischen Bestimmung von sE-Selectin in Serum und Urin	37
Abb./ Tab. 4.1	Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 im Urin	42
Abb./ Tab. 4.2	Lösliches E-Selectin im Urin	43
Abb./ Tab. 4.3	Angiotensinase A im Urin	44
Abb./ Tab. 4.4	N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase im Urin	45
Abb./ Tab. 4.5	Alanin-Aminopeptidase M im Urin	46
Abb./ Tab. 4.6	Alpha-1-Mikroglobulin im Urin	47
Abb./ Tab. 4.7	Totalprotein im Urin	48
Abb./ Tab. 4.8	Immunglobulin G im Urin	49
Abb./ Tab. 4.9	Kreatinin-Clearance	50
Abb./ Tab. 4.10	Kreatinin im Serum	51
Abb./ Tab. 4.11	Harnstoff im Serum	52
Abb./ Tab. 4.12	Lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 im Serum	53
Abb./ Tab. 4.13	Lösliches E-Selectin im Serum	54
Abb./ Tab. 4.14	Alpha-1-Mikroglobulin im Serum	55
Abb./ Tab. 4.15	Immunglobulin G im Serum	56
Abb./ Tab. 4.16	Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter	57
Abb./ Tab. 4.17	Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter	58

	Seite
Abb./ Tab. 4.18 Positive Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter in	58
Abb./ Tab. 4.19 Negative Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Urinparameter	59
Abb./ Tab. 4.20 Sensitivität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	59
Abb./ Tab. 4.21 Spezifität der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	60
Abb./ Tab. 4.22 Positive Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	60
Abb./ Tab. 4.23 Negative Prädiktion der als Frühprädiktoren in Frage kommenden Serumparameter	61
Abb./ Tab. 4.24 Verlauf lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 im Urin	62
Abb./ Tab. 4.25 Verlauf lösliches E-Selectin im Urin	63
Abb./ Tab. 4.26 Verlauf Angiotensinase A im Urin	64
Abb./ Tab. 4.27 Verlauf N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase im Urin	65
Abb./ Tab. 4.28 Verlauf Alanin-Aminopeptidase M im Urin	66
Abb./ Tab. 4.29 Verlauf Alpha-1-Mikroglobulin im Urin	67
Abb./ Tab. 4.30 Verlauf Totalprotein im Urin	68
Abb./ Tab. 4.31 Verlauf Immunglobulin G im Urin	69
Abb./ Tab. 4.32 Verlauf Kreatinin-Clearance	70
Abb./ Tab. 4.33 Verlauf Kreatinin im Serum	71
Abb./ Tab. 4.34 Verlauf Harnstoff im Serum	72
Abb./ Tab. 4.35 Verlauf lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1 im Serum	73
Abb./ Tab. 4.36 Verlauf lösliches E-Selectin im Serum	74
Abb./ Tab. 4.37 Verlauf Alpha-1-Mikroglobulin im Serum	75
Abb./ Tab. 4.38 Verlauf Immunglobulin G im Serum	76
Abb./ Tab. 4.39 Sensitivität der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	77
Abb./ Tab. 4.40 Spezifität der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	78
Abb./ Tab. 4.41 Positive Prädiktion der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	78
Abb./ Tab. 4.42 Negative Prädiktion der als Verlaufsparemeter in Frage kommenden Parameter	79

8.2 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ΔA	Absorptionsänderung
Δt	Zeitänderung
AAP	Alanin-Aminopeptidase M
Abb.	Abbildung
ADH	antidiuretisches Hormon
Alpha-1-MG	Alpha-1-Mikroglobulin
ANV	akutes Nierenversagen
ATA	Angiotensinase A
Beta-NAG	N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase
BMI	Body Mass Index
$^{\circ}C$	Grad Celsius
Cl^{-}	Chlorid-Ionen
cm	Zentimeter
dist.	distalis
dl	Deziliter
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
g	Gramm
Geschl.	Geschlecht
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
HRP	Horseradish Peroxidase
H_2SO_4	Schwefelsäure
HST	Harnstoff
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
ID	Identifikationsnummer
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL-2R	Interleukin 2R
IL-6	Interleukin 6
K^{+}	Kalium-Ionen
kDa	Kilodalton

KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KrCl	Kreatinin-Clearance
Krea	Kreatinin
l	Liter
LFA-1	Lymphocyte Function-Associated Antigen 1
m	männlich
M	Molar
m ²	Quadratmeter
MAC	Leukozytenadhäsionsrezeptor von Integrinen
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MTP	Mikrotiterplatte
MW	Mittelwert
Na ⁺	Natrium-Ionen
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
ns	nicht signifikant
p	Signifikanzniveau
prox.	proximalis
SEM	standard error of means
sE-Selectin	lösliches E-Selectin
sICAM-1	lösliches Intercellular Adhesion Molecule-1
synELISA	synchronous enzyme-linked immunosorbent assay
Tab.	Tabelle
TP	Totalprotein
T-1	einen Tag vor klinischer Manifestation des akuten Nierenversagens
T-2	zwei Tage vor klinischer Manifestation des akuten Nierenversagens
TX	Tag der klinischen Manifestation des akuten Nierenversagens
T+1	einen Tag nach klinischer Manifestation des akuten Nierenversagens
T+2	zwei Tage nach klinischer Manifestation des akuten Nierenversagens

U	Unit
w	weiblich
WPB	Waschpufferbad
μ l	Mikroliter

9 ERKLÄRUNG

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.“

9 DANKSAGUNG

Danken möchte ich an erster Stelle Herrn PD Dr. med. Marius Dehne für die fortwährende und vielfältige Unterstützung bei meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Gunter Hempelmann danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die wissenschaftliche Betreuung bei der Umsetzung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Frau Dr. med. E. Seidlmayer aus der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen für ihre freundlichen und stets hilfreichen Korrekturvorschläge im Rahmen der abschließenden Überarbeitung meiner Dissertation.

Ich danke außerdem allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Studienlabors sowie dem Personal der Operativen Intensivstation für ihre Hilfe bei der Probengewinnung beziehungsweise Anleitung bei der Probenverarbeitung.

Meinen Eltern danke ich für ihren unablässigen Beistand während meines gesamten Studiums und darüber hinaus.

Nicht zuletzt danke ich meiner Ehefrau für ihre wertvollen Anmerkungen, Tipps und Korrekturen während der Erstellung der Arbeit.

10 LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Thomas Christian Rohlfing (geb. Müller)
Geburtsdatum	22.02.1972
Geburtsort	Homburg (Saar)
Familienstand	verheiratet mit Dr. med. Friederike Rohlfing
Eltern	Dr. med. Illo Müller (geb. Schmidt) und Dr. med. Jens-Peter Müller

SCHULBILDUNG

1978 – 1982	Grundschule Niederhadamar
1982 – 1991	Fürst-Johann-Ludwig-Schule Hadamar
Juni 1991	Allgemeine Hochschulreife

STUDIUM

August 1993	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der JLU Gießen
August 1995	Ärztliche Vorprüfung
August 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2001	Approbation

BERUF

2000 – 2002	Zunächst als Arzt im Praktikum, danach als Assistenzarzt am Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Fachabteilung Neurologie
2002 – 2005	Standortsanitätszentrum Schwanewede, Tätigkeit als Truppenarzt
seit Mai 2005	Facharztweiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

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

ISBN 3-8359-5051-7



9 7 8 3 8 3 5 9 5 0 5 1 1