

Einfluss der postoperativen Volumenüberladung auf Diagnose  
und Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung nach  
Lungentransplantation

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Janine Sommerlad, geb. Bense

aus Magdeburg

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Medizinisches Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik und Poliklinik II

Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Hecker

Gutachter: Prof. Dr. med. Winfried Padberg

Tag der Disputation: 23.02.2024

## **Inhalt**

<b>Kapitel 1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Lungentransplantation.....	1
1.1.1	Geschichte der Lungentransplantation .....	1
1.1.2	Häufigkeit von Lungentransplantationen .....	2
1.1.3	Überleben nach Lungentransplantation.....	3
1.1.4	Indikation zur Lungentransplantation .....	3
1.1.5	Vorbereitung zur Lungentransplantation.....	4
1.1.5.1	Transplantationslistungsverfahren .....	4
1.1.5.2	Lungenallokations-Score .....	5
1.1.6	Komplikationen nach Lungentransplantation .....	7
1.1.6.1	Primäre Transplantatdysfunktion .....	7
1.1.6.2	Akute zelluläre Abstoßung.....	8
1.1.6.3	Infektionen .....	8
1.1.6.4	Chronische Transplantatdysfunktion .....	8
1.1.6.5	Tumorerkrankungen.....	9
1.1.6.6	Nephrologische Komplikationen .....	9
1.1.7	Immunsuppression .....	9
1.1.8	Nachsorgeuntersuchungen nach Lungentransplantation .....	10
1.2	Akute Nierenschädigung.....	11
1.2.1	Epidemiologie .....	11
1.2.2	Definition .....	12
1.2.3	Limitationen der AKI-Definition .....	14
1.2.4	Überwässerung und Flüssigkeitsbilanz in der postoperativen AKI-Entstehung .....	15
1.3	Transiente und persistente akute Nierenschädigung .....	15
1.4	Chronische Nierenerkrankung .....	16
1.5	Akute Nierenschädigung nach Lungentransplantation .....	17
1.6	Fragestellung.....	19
<b>Kapitel 2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>

2.1	Studiendesign .....	21
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie .....	21
2.3	Datenerhebung .....	22
2.4	Untersuchte Parameter .....	23
2.4.1	Demographische Daten .....	23
2.4.2	Immunologische Parameter .....	23
2.4.3	LTx-Indikation - Einteilung nach zugrundeliegender Lungenerkrankung .....	23
2.4.4	Komorbiditäten.....	24
2.4.5	Dringlichkeitsstatus .....	24
2.4.6	Präoperative Lungenfunktion .....	24
2.4.7	Präoperative Nierenparameter .....	26
2.4.8	Präoperative Hämodynamik .....	27
2.4.9	Präoperative zusätzliche Laborparameter .....	27
2.4.10	Präoperative Daten stationärer Patienten .....	28
2.4.11	Intraoperative Parameter .....	28
2.4.12	Postoperative Parameter.....	29
2.5	Diagnose und Stadieneinteilung einer akuten Nierenschädigung.....	29
2.6	Flüssigkeitsbilanzierung und Korrektur von Serumkreatinin .....	30
2.7	Einteilung in transiente und persistente akute Nierenschädigung .....	31
2.8	Schätzung der glomerulären Filtrationsrate .....	31
2.9	Überlebenszeit.....	32
2.10	Statistische Datenanalyse .....	32
2.11	Einhaltung ethischer Richtlinien .....	33
<b>Kapitel 3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	Prävalenz der AKI in der Gesamtkohorte .....	34
3.2	Vergleich der Kohorte bezugnehmend auf die AKI-Stadien .....	34
3.2.1	Demographische Charakteristika der Kohorte .....	35
3.2.2	Immunologische Charakteristika der Kohorte .....	35
3.2.3	LTx-Indikation .....	36
3.2.4	Komorbiditäten.....	38
3.2.5	Dringlichkeit.....	38
3.2.6	Lungenfunktionelle Parameter .....	39

3.2.7 Nierenparameter .....	40
3.2.8 Präoperative hämodynamische Parameter.....	42
3.2.9 Präoperative Parameter stationärer Patienten.....	42
3.2.10 Intraoperative Parameter .....	43
3.3 AKI-Prädiktionsfaktoren.....	45
3.3.1 Demographische und immunologische Charakteristika der Gesamtkohorte .....	45
3.3.2 LTx-Indikation, Komorbiditäten und Dringlichkeit.....	45
3.3.3 Lungenfunktionelle Parameter .....	46
3.3.4 Präoperative Nierenparameter .....	47
3.3.5 Präoperative hämodynamische und laborchemische Parameter .....	48
3.3.6 Intra- und postoperative Faktoren .....	49
3.4 Auftreten einer AKI nach Korrektur des Serumkreatinins .....	50
3.4.1 AKI-Prädiktoren für ein Unterschätzen der AKI ohne Korrektur.....	52
3.4.2 Vergleich korrekt erkannte AKI und unterschätzte AKI.....	58
3.5 Dauer der Nierenschädigung.....	60
3.5.1 Prädiktoren für eine persistente AKI.....	61
3.5.2 Überlebensanalyse transiente versus persistente AKI.....	65
3.6 Auswirkung der AKI-Dauer auf die langfristige Nierenfunktion.....	66
<b>Kapitel 4 Diskussion .....</b>	<b>67</b>
4.1 Inzidenz einer postoperativen akuten Nierenschädigung nach LTx .....	67
4.2 Studienkohorte, Demographie, Komorbiditäten .....	67
4.2.1 Alter und Indikation .....	67
4.2.2 Geschlechterverteilung.....	69
4.2.3 Diabetes mellitus .....	69
4.2.4 Arterielle Hypertonie.....	70
4.2.5 Pulmonale Hypertonie.....	70
4.2.6 Präoperative Nierenfunktion .....	70
4.2.7 Intraoperative Hämodynamik.....	71
4.2.8 Intraoperative Diuretikatherapie.....	72
4.2.9 Blutprodukte.....	72
4.2.10 ECMO-Therapie .....	72
4.3 Korrektur des Serumkreatinins .....	73

4.3.1	Auswirkung auf die Stadieneinteilung .....	73
4.3.2	Auswirkung auf die Prädiktionsfaktoren.....	74
4.3.3	Auswirkung auf das Langzeitüberleben.....	75
4.4	Transiente und persistente akute Nierenschädigung .....	77
4.4.1	Prädiktoren einer persistenten akuten Nierenschädigung .....	78
4.4.2	Überlebensanalysen nach transienter und persistenter akuter Nierenschädigung.....	79
4.5	Nierenfunktion nach akuter Nierenschädigung.....	80
4.6	Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	81
4.7	Fazit der Arbeit und klinische Relevanz .....	81
<b>Kapitel 5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>83</b>
<b>Kapitel 6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>84</b>
<b>Kapitel 7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>85</b>
<b>Kapitel 8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>88</b>
<b>Kapitel 9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>Kapitel 10</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>91</b>
<b>Kapitel 11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>110</b>
11.1	Ethikvotum der Studie .....	110
<b>Kapitel 12</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>111</b>
<b>Kapitel 13</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>112</b>

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird ohne jegliche Diskriminierungsabsicht auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten - sofern nicht gesondert gekennzeichnet - für alle Geschlechter.

## **Kapitel 1 Einleitung**

### **1.1 Lungentransplantation**

Die Lungentransplantation (LTx) ist eine Behandlungsoption für Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium. Dabei stellt dieses Verfahren für diese Patienten eine die Lebensqualität und bei einzelnen Erkrankungen auch die Überlebenszeit verbessernde Therapie dar, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind (Dierich et al. 2009).

#### **1.1.1 Geschichte der Lungentransplantation**

Die Anfänge der Lungentransplantationsgeschichte gehen auf den russischen Chirurgen Vladimir Demikhov zurück, der 1947 erste experimentelle Lungentransplantationen an Hunden durchführte (Langer 2011). Durch verbesserte chirurgische Verfahren sowie durch die Entwicklung der Herzlungenmaschine gelang James Hardy am 11. Juni 1963 die erste erfolgreiche Einzellungentransplantation am Menschen (Hardy et al. 1963). Der 58-jährige Transplantatempfänger litt an einem Lungenkarzinom sowie an einem Lungenemphysem und lebte nach dem Eingriff 18 Tage, bis er an Nieren- bzw. Multiorganversagen verstarb (Hardy et al. 1964).

In den nachfolgenden Jahren erreichte die Gesamtzahl an durchgeführten Transplantationen bis 1983 weltweit nur 40-45 Operationen (Margreiter 2016). Die meisten Patienten verstarben nur Stunden bis wenige Tage nach dem Eingriff, häufig aufgrund von inadäquater Immunsuppression sowie Wundheilungsstörungen im Bereich der Bronchialanastomose (Yeung und Keshavjee 2014). Lediglich im Jahr 1971 meldete Fritz Derom in Belgien ein Überleben von 10,5 Monaten nach LTx eines Patienten mit Silikose im Endstadium (Derom et al. 1971).

Erst durch die Verbesserung des immunsuppressiven Regimes mit der Verfügbarkeit von Ciclosporin seit 1978 konnte die Steroiddosis gesenkt und somit die Gefahr einer Anastomoseninsuffizienz reduziert werden (Calne et al. 1978). Auch eine Weiterentwicklung der technischen Verfahren, besonders in den Bereichen der Gefäß- und Bronchusanastomosierung sowie der Organkonservierungsverfahren, führten zu einer weiteren Etablierung der LTx an ausgewählten Zentren.

In diesem Zusammenhang ist vor allem die Arbeitsgruppe um J. Cooper an der University of Toronto, Kanada, hervorzuheben, welche vergleichsweise zufriedenstellende Langzeitergebnisse nach LTx erzielen konnte und den Patienten eine weitgehend normale Lebensqualität ermöglichte (Cooper et al. 1987). So ist die Technik der sequentiellen bilateralen LTx ebenfalls auf J. Cooper zurückzuführen, der dieses heutzutage am häufigsten verwendete Verfahren zusammen mit M. Pasque und der Washington University Group im Jahr 1989 einführte (Pasque et al. 1990).

### **1.1.2 Häufigkeit von Lungentransplantationen**

Die Anzahl der jährlich durchgeführten Lungentransplantationen stieg seit den späten achtziger Jahren kontinuierlich an und betrug laut der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) im Jahr 2017 weltweit 4.452 Operationen (Chambers et al. 2019). Für Deutschland sind die Zahlen in den letzten 10 Jahren, mit ca. 300 Transplantationen jährlich, relativ konstant (Eurotransplant Statistic Report Library). Dem Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zufolge wurden im Jahr 2021 in Deutschland an insgesamt 11 Transplantationszentren 283 Lungen transplantiert, demgegenüber stehen 381 Anmeldungen auf die Warteliste zur LTx (DSO-Jahresbericht 2021).

Die Ursachen für dieses Ungleichgewicht sind vielschichtig und können nicht nur in mangelnder Spendenbereitschaft gesehen werden. So trat im April 2019 eine Änderung des Transplantationsgesetzes in Kraft, welche eine Verbesserung der Zusammenarbeit und der Strukturen bei der Organspende ermöglichen soll. Beispielsweise wird eine Freistellung von Transplantationsbeauftragten gefordert, die sich in den Kliniken um den Organspendeprozess kümmern und zu mehr Achtsamkeit bei der Erkennung potentieller Organspender beitragen (TPG; BGBl. I S. 1626).

Im März 2022 trat zudem das „Gesetz zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende“ in Kraft, welches neben einer verbesserten Aufklärung auch die Möglichkeit einer Registrierung der persönlichen Entscheidung im Hinblick auf eine Organspende, in Form eines Registers, ermöglichen soll (TPG; BGBl. I S. 497). Ein zusätzlicher Ansatz könnte in der Erweiterung des Spenderpools durch Verwendung von Lungen sehr alter Spender nach sorgfältiger Auswahl bestehen (Hecker et al. 2017).

### **1.1.3 Überleben nach Lungentransplantation**

Die durchschnittliche Überlebensrate wird weltweit im Median mit 6,7 Jahren für Lungentransplantationen angegeben, die im Zeitraum von Januar 2010 bis Juni 2017 durchgeführt wurden und liegt damit immer noch weit hinter den Ergebnissen anderer solider Organtransplantationen (Chambers et al. 2019). Das Langzeitüberleben wird vor allem durch die chronische Lungenallograft-Dysfunktion (CLAD) limitiert, die sich bei etwa 50 Prozent (%) der Empfänger 5 Jahre nach der LTx entwickelt (Bos et al. 2020).

### **1.1.4 Indikation zur Lungentransplantation**

Die LTx kommt zum Einsatz, wenn trotz Ausschöpfung aller konservativer Behandlungsmöglichkeiten die Lebensqualität nachvollziehbar beeinträchtigt oder die Prognose ohne Transplantation absehbar begrenzt ist (Hartert et al. 2014). Zu den primären Indikationen für eine LTx gehörten im Zeitraum von Januar 1995 bis Juni 2018 weltweit die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) in 30,1 % der Fälle, die idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP) in 26,1 %, Mukoviszidose (engl. cystic fibrosis [CF]) in 15,2 %, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in 4,7 %, idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie (IPAH) in 2,9 %, interstitielle Lungenerkrankung (Nicht-IIP) in 5,7 %, Bronchiektasen in 2,7 %, Retransplantation in 4 % und Sarkoidose in 2,4 % der Fälle. Zu den seltenen Indikationen zählen u. a. Bindegewebserkrankungen (0,9 %), Lymphangiomeleiomyomatose (0,9 %) und pulmonale Hypertonie (PH) nicht IPAH (1,5 %) (Chambers et al. 2019).

Derzeit existieren prinzipiell vier chirurgische Möglichkeiten der LTx. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Lungenerkrankung kann der Eingriff als Einzellungen-Transplantation, Doppellungen-Transplantation oder kombinierte Herz-Lungen-Transplantation durchgeführt werden. Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit der Verpflanzung einzelner Lappen von Lebendspendern, dies wird jedoch nur an wenigen Zentren weltweit praktiziert (Hartert et al. 2014).

## **1.1.5 Vorbereitung zur Lungentransplantation**

### **1.1.5.1 Transplantationslistungsverfahren**

Der weltweite Mangel an Spenderorganen bedingt eine sorgfältige Indikationsstellung sowie Selektion aussichtsreicher LTx-Kandidaten durch die Transplantationszentren. Die ISHLT hat hierzu ihre Empfehlungen im November 2021 erneuert. Demnach sollte eine LTx für Erwachsene mit chronischer Lungenerkrankung im Endstadium in Betracht gezogen werden, wenn einerseits ein hohes Sterberisiko ( $> 50\%$ ) durch die Lungenerkrankung innerhalb von 2 Jahren ohne LTx besteht, andererseits aber eine hohe Wahrscheinlichkeit ( $> 80\%$ ) für ein 5-Jahres Überleben nach der LTx, eine suffiziente Transplantatfunktion vorausgesetzt, vorhergesagt werden kann. Für die einzelnen Lungenerkrankungen werden zudem unterschiedliche Kriterien für den Zeitpunkt der Vorstellung an einem LTx-Zentrum, der Evaluation und der Listung unterschieden (Leard et al. 2021).

Um eine LTx erfolgreich durchführen zu können, ist im Vorhinein eine intensive Evaluation der Patienten notwendig. Eine vollständige Listungsvorbereitung umfasst dabei die Beurteilung der Schwere der Lungenerkrankung, des Ernährungszustands, der körperlichen Kondition, der Schwere von Komorbiditäten, der psychosozialen Umstände und der gesundheitsbezogenen Verhaltensweisen, somit relevante Faktoren, die sich auf die Genesung und das langfristige Überleben auswirken könnten (Leard et al. 2021).

Zu den Listungsuntersuchungen im LTx-Verfahren gehören: Bodyplethysmographie, Messung der BGA in Ruhe und bei Belastung (Sauerstofffreiheit), Vorsorgeuntersuchungen in Fachbereichen u.a. Augenheilkunde, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Urologie, Gynäkologie, Dermatologie, Zahnheilkunde sowie die psychosoziale und psychiatrische Beurteilung. Des Weiteren wird folgende apparative und bildgebende Diagnostik durchgeführt: Stamm-Computertomographie bzw. Positronen-Emissions-Tomographie, Echokardiographie, ggf. Rechtsherzkatheter / Linksherzkatheter (obligat ab dem 45. Lebensjahr), Gastroskopie, Koloskopie, Venen- und Arterienduplex der Hals- und Leistengefäße sowie eine Knochendichtemessung (Dierich et al. 2009; Hartert et al. 2014).

Darüber hinaus schließt sich eine ausführliche laborchemische Diagnostik zur Evaluation von viralen und bakteriellen Infektionskrankheiten an, gefolgt von der Bestimmung der Blutgruppe und einer HLA-Typisierung zur Bewertung des individuellen immunologischen Risikos für den Organempfänger. Eine besondere Bedeutung kommt der Nierenfunktionsdiagnostik zu. Diese beinhaltet eine Messung von Retentionsparametern im Blutserum, eine mikroskopische Untersuchung des Urinsediments auf das Vorhandensein pathologischer Bestandteile sowie einen 24-Stunden-Sammelurin zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance und zur Quantifizierung einer möglichen Proteinurie oder Albuminurie (SOP Leistungsvorbereitung LTx).

Es gelten absolute und relative Kontraindikationen für eine LTx. Zu den absoluten Kontraindikationen gehören u.a. floride Infektionen, maligne Tumorerkrankungen (je nach Entität Rezidivfreiheit von 2 oder 5 Jahren gefordert), Suchtverhalten (einschließlich Nikotinkonsum) während der letzten 6 Monate, akutes Koronarsyndrom oder akute zerebrale Ischämie vor < 30 Tagen, akutes Leberversagen und schwere akute Nierenschädigung mit Dialyse. Die relativen Kontraindikationen beinhalten relevante Begleiterkrankungen, Kachexie, Adipositas, symptomatische Osteoporose mit Frakturen, bakterielle pulmonale Infektionen mit Mykobakterium abscessus, Burkholderia cenocepacia oder pulmonale Pilzinfektionen mit Lomentospora prolificans, kontinuierliche maschinelle Beatmung, Leberzirrhose mit relevanter Funktionseinschränkung, chronische Nierenerkrankung sowie psychosoziale Probleme (Hartert et al. 2014; Leard et al. 2021).

Die Ergebnisse der Leistungsvorbereitung werden von mindestens 5 stimmberechtigten Mitgliedern einer interdisziplinären Transplantationskonferenz bewertet. Entscheidungen hinsichtlich Eignung des Patienten, Aufnahme auf die Warteliste, Auswahl des geplanten Transplantationsverfahrens, Festlegung von Lungenvolumina unter Berücksichtigung individueller Größenkompatibilität, aber auch Ablehnung einer LTx werden von diesem Gremium getroffen und protokolliert (Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation 2017).

#### **1.1.5.2 Lungenallokations-Score**

Nach Aufnahme auf die Warteliste werden die Patienten in regelmäßigen Abständen ambulant untersucht, um die Indikation für eine LTx zu reevaluieren sowie den

Lungenallokations-Score (LAS) zu aktualisieren (Hartert et al. 2014). Der LAS stellt hierbei einen numerischen Wert dar, der verwendet wird, um der Verteilung gespendeter Lungen eine relative Priorität zuzuweisen (Egan und Edwards 2016). Er bewertet mehrere Parameter des Gesundheitszustands eines Patienten unter Berücksichtigung der vier medizinethischen Grundprinzipien, um die Organspende an Empfänger zu richten, die den größten Nutzen aus der LTx ziehen (Egan et al. 2006).

Die vier medizinethischen Grundprinzipien beinhalten (Das und Sil 2017):

- I. Selbstbestimmungsrecht des Patienten: Ein Patient hat das Recht, die Behandlung zu wählen / abzulehnen
- II. Patientenwohl: Der Arzt sollte im besten Interesse des Patienten handeln
- III. Prinzip der Schadensvermeidung: Eine Verpflichtung, dem Patienten nicht absichtlich Schaden zuzufügen
- IV. Soziale Gerechtigkeit: Betrifft die Verteilung der Gesundheitsressourcen („Wer bekommt was?“)

Bis 2011 erfolgte die Zuteilung der Spenderlungen innerhalb der Gruppe potentieller Empfänger der entsprechenden Körpergröße und Blutgruppe vor allem unter Beachtung der Dringlichkeit und danach unter Berücksichtigung der bereits auf der Warteliste verbrachten Zeit. Der Grad der Dringlichkeit wurde als transplantabel (T), dringlich (engl. urgent [U]) oder hochdringlich (engl. high urgent [HU]) klassifiziert (Gottlieb et al. 2017).

Aufgrund von Organmangel und hoher Wartelistensterblichkeit wurde das System in Deutschland im Dezember 2011 auf den im Jahr 2005 in den USA eingeführten LAS umgestellt. Dies führte zu einer Änderung in der Zusammensetzung der Transplantatempfänger mit weniger Patienten aus der Gruppe mit obstruktiven Lungenerkrankungen (z. B. COPD) und mehr Empfängern mit restriktiven Lungenerkrankungen (z. B. idiopathische Lungenfibrose) (Gottlieb et al. 2017).

Mehrere Studien konnten nach Einführung des LAS einen deutlichen Rückgang der Wartelistensterblichkeit zeigen (Gottlieb et al. 2017; Egan und Edwards 2016), wobei die Mortalität nach LTx trotz Eingriffen bei deutlich morbideren Patienten konstant geblieben ist (Takahashi und Garrity 2010).

Für die Zuteilung von Spenderorganen in acht europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien) ist die Stiftung Eurotransplant als Service-Organisation verantwortlich und arbeitet hierzu eng mit den Organspende-Organisationen, Transplantationszentren, Laboratorien und Krankenhäusern zusammen (Langer et al. 2012). Für die Vergabe der Spenderorgane wird zunächst nach Blutgruppe und Körpergröße alloziert, danach wird bei mehreren in Frage kommenden Patienten der höhere LAS-Wert berücksichtigt. Erst im Falle eines identischen Score wird die längere aktive Wartezeit herangezogen (Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation 2017).

### **1.1.6 Komplikationen nach Lungentransplantation**

Nach LTx erfolgt auf der Intensivstation die Stabilisierung der Atmungsfunktion, die Einleitung der Immunsuppression sowie die Umsetzung von antiinfektiv prophylaktischen Therapien. Eine frühe Mobilisation und Beginn der Physiotherapie, die Titration von Immunsuppressiva, ein wachsaues Flüssigkeitsmanagement und das Erlernen von Selbstüberwachungs- und Selbstmanagementstrategien bestimmen den weiteren Verlauf und dienen der Vermeidung bzw. der Früherkennung von postoperativen Komplikationen (Schuurmans et al. 2013).

Zu den frühen Komplikationen nach LTx zählen die primäre Transplantatdysfunktion, spendervermittelte Pneumonie oder Lungenentzündung anderer primärer infektiöser Herkunft, Probleme mit vaskulären und bronchialen Anastomosen und akute zelluläre Abstoßung oder die seltene antikörpervermittelte hyperakute Abstoßung (Castleberry et al. 2013; Christie et al. 2010; Dawson et al. 2012; Courtwright et al. 2019).

#### **1.1.6.1 Primäre Transplantatdysfunktion**

Die primäre Transplantatdysfunktion tritt akut in den ersten 72 Stunden nach LTx auf und stellt ein Lungenödem mit diffusen Alveolarschäden dar (Suzuki et al. 2013). Sie ist gekennzeichnet durch progressive Hypoxämie und radiologische Lungeninfiltrate, ähnlich dem akuten Atemnotsyndrom (Suzuki et al. 2013). Die primäre Transplantatdysfunktion entwickelt sich progressiv, reicht von leichten Funktionsstörungen bis hin zu schweren Lungenschäden und führt zu einer erhöhten Mortalität nach LTx (Yusen et al. 2013; Diamond et al. 2013).

### **1.1.6.2 Akute zelluläre Abstoßung**

Laut ISHLT-Bericht von Oktober 2019 tritt bei 26,6 % der Organempfänger mindestens eine Episode einer akuten zellulären Abstoßung (acute cellular rejection [ACR]) im ersten Jahr nach LTx auf (Chambers et al. 2019). Das Risiko einer ACR ist in den ersten 6 Monaten nach LTx am größten und nimmt mit der Zeit ab. Die Symptome einer ACR sind unspezifisch und ähneln denen einer opportunistischen Lungeninfektion (Benzimra et al. 2017). Zur Diagnose ist eine histopathologische Untersuchung von Lungengewebe, welche mittels transbronchialer Biopsie gewonnen wird, notwendig (Stewart et al. 2007).

### **1.1.6.3 Infektionen**

Infektionen können das Auftreten einer ACR begünstigen, stellen aber auch einzeln betrachtet eine ernstzunehmende Komplikation nach LTx dar und sind mit 33,1 % Haupttodesursache im ersten Jahr nach LTx (Chambers et al. 2019). Neben der Immunsuppression führt die Tatsache, dass die Lunge ständig der Umwelt und potentiellen Atemwegserregern ausgesetzt ist, zu einem erhöhten Infektionsrisiko (Hartert et al. 2014). In Abhängigkeit von der Zeit nach LTx ist das Risiko für nosokomiale Infektionen in den ersten 30 Tagen am höchsten, während das Risiko einer Reaktivierung latenter, opportunistischer Infektionen unter initialer hoher Immunsuppression am größten ist und danach mit Reduktion der Immunsuppression auf Erhaltungsniveau abnimmt (Sims und Blumberg 2011). Das Risiko für ambulant erworbene Infektionen steigt entsprechend der Exposition des Transplantatempfängers mit pathogenen Erregern (Sims und Blumberg 2011).

### **1.1.6.4 Chronische Transplantatdysfunktion**

Zu den späten Komplikationen nach LTx wird die chronische Transplantatdysfunktion (engl. chronic lung allograft dysfunction [CLAD]) gezählt. Sie stellt trotz Verbesserungen im Immunsuppressionsmanagement die Hauptursache für ein reduziertes Langzeitüberleben nach LTx dar (Evans et al. 2022; Schneck et al. 2022). Der häufigste Phänotyp der CLAD ist das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS), welches durch einen anhaltenden obstruktiven Rückgang der Lungenfunktion definiert wird (Chambers et al. 2019). Etwa 50 % der Lungentransplantatempfänger entwickeln ein BOS innerhalb von 5 Jahren nach der Transplantation, wobei das mediane

Überleben nach einer BOS-Diagnose 3-5 Jahre beträgt (Chambers et al. 2017). Die restriktive Allotransplantatdysfunktion ist ein zweiter Phänotyp der CLAD und mit einer schlechteren Prognose verbunden (Parulekar und Kao 2019).

#### **1.1.6.5 Tumorerkrankungen**

Nach LTx ist das Risiko für das Auftreten einer Tumorerkrankung erhöht, was auf die Notwendigkeit von Immunsuppression und die damit verbundenen erhöhten Infektionsrisiken, einschließlich Virusinfektionen, die für maligne Erkrankungen prädisponieren können, sowie die Unterdrückung der körpereigenen Antitumor-Aktivität zurückzuführen ist (Magruder et al. 2017).

#### **1.1.6.6 Nephrologische Komplikationen**

Nach LTx werden akute Nierenschädigung (engl. acute kidney injury [AKI]) und chronische Nierenerkrankung (engl. chronic kidney disease [CKD]) häufig beobachtet und führen insgesamt zu erhöhter Morbidität und Mortalität (Jing et al. 2021). Die regelmäßige Bestimmung der Talspiegel der Immunsuppressiva im Blut sowie die Anpassung der Dosis, eine frühzeitige Behandlung von Risikofaktoren einer CKD (z.B. arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus) und eine Vermeidung weiterer potentiell nephrotoxischer Medikamente zählen als präventive Maßnahmen in der Transplantationsnachsorge.

#### **1.1.7 Immunsuppression**

In der perioperativen Phase kann zunächst eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer möglichst schnellen und weitgehenden Immunsuppression erfolgen (Neurohr und Behr 2011). Die Therapie wird bislang nicht in allen Zentren angewendet, insgesamt ist jedoch ein Anstieg an Patienten zu verzeichnen, die eine Induktionstherapie erhalten, im Jahr 2017 waren es 80 % der Transplantatempfänger (Chambers et al. 2017). Für diese antikörperbasierte Therapie existieren zwei Substanzklassen, ein IL-2-Rezeptorantagonist (Basiliximab) sowie Substanzen, die auf die Lymphozyten Depletion abzielen (Alemtuzumab oder Polyklonale Anti-Lymphozyten- und Anti-Thymozyten-Antikörper) (Sweet 2013).

Als Prävention einer ACR ist eine adäquat eingestellte immunsuppressive Therapie als Erhaltungstherapie obligat, hierzu werden die meisten Lungentransplantatempfänger

lebenslang mit einem Immunsuppressionsschema, bestehend aus drei Medikamenten, behandelt, einem Kortikosteroid, einem Calcineurin-Inhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus) sowie einem Purinsynthesehemmer (Azathioprin oder Mycophenolat) (Afonso et al. 2015). Bei Auftreten einer Calcineurin-Inhibitor induzierten Nephrotoxizität oder einer Unverträglichkeit gegenüber Purinsynthesehemmer kann letztere durch einen *mammalian target of rapamycin* (mTOR-)-Inhibitor (Everolimus oder Sirolimus) ersetzt werden. Häufig entwickeln sich hierunter Wundheilungsstörungen, so konnten in den ersten Monaten nach LTx einige tödliche Verläufe aufgrund von Anastomosendehiszenzen beobachtet werden, so dass ein Einsatz dieser Wirkstoffklasse in den ersten 3 Monaten nicht empfohlen wird (Groetzner et al. 2004). Eine Studie aus dem Jahr 2019 konnte einen Vorteil bei der Kombination aus allen vier Wirkstoffklassen in Bezug auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate [eGFR]) im Vergleich zu einem 3-fach Therapieregime zeigen (Gottlieb et al. 2019).

Die Induktions- und Erhaltungsimmun-suppressionsstrategien variieren insgesamt stark zwischen den Zentren und ein allgemeingültiger Konsens über das ideale Management dieser Patientenpopulation existiert bisher nicht (Witt und Hachem 2013), soll aber in den nächsten Jahren entwickelt werden.

### **1.1.8 Nachsorgeuntersuchungen nach Lungentransplantation**

Die Nachsorge nach LTx verfolgt das Ziel, Komplikationen zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und präventiv zu behandeln (Dierich et al. 2009). Durch die Komplexität der Nachsorge sind regelmäßige Vorstellungen am Transplantationszentrum zur Durchführung von Lungenfunktions- und Laboruntersuchungen, von radiologischer Bildgebung sowie von regelmäßigen Surveillancebronchoskopien mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialer Biopsieentnahme zur Abstoßungsdiagnostik notwendig (Glanville 2013).

Die Lungenfunktion verbessert sich üblicherweise nach LTx, um nach drei bis sechs Monaten ein relativ stabiles Plateauniveau zu erreichen (Bartels et al. 2011). Um eine Verschlechterung der Transplantatfunktion frühzeitig detektieren zu können, führen die Organempfänger täglich eine ambulante Heimlungenfunktionsmessung durch (Schuurmans et al. 2013). Bei einer Verschlechterung der Lungenfunktion mit einem Abfall der Einsekundenkapazität (engl. forced expiratory volume in 1 second, [FEV1])

um  $\geq 10$  % vom Ausgangswert sollte umgehend Kontakt mit dem Transplantationszentrum zur weiterführenden, gegebenenfalls invasiven Diagnostik aufgenommen werden (Verleden et al. 2013).

## **1.2 Akute Nierenschädigung**

Die AKI beschreibt einen prinzipiell reversiblen Funktionsabfall der Niere, der innerhalb von Stunden bis Tagen auftritt und von einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (engl. glomerular filtration rate [GFR]) gekennzeichnet ist (Ostermann und Joannidis 2016). Zu den klinischen Folgen zählen die Kumulation harnpflichtiger Substanzen sowie Entgleisungen des Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushalts (Bellomo et al. 2012). Zudem kann es bei der akuten Nierenschädigung zur nachlassenden Diurese kommen, die zur Volumenüberladung beiträgt.

Der im klinischen Sprachgebrauch noch häufig verwendete Begriff „akutes Nierenversagen“ wird zunehmend durch den Begriff „akute Nierenschädigung“ ersetzt, da dieser das gesamte Spektrum zwischen einem milden Funktionsabfall bis hin zum schweren Nierenversagen beschreibt (Wallbach et al. 2019). Nicht nur manifeste Einschränkungen der Nierenfunktion, sondern auch Schädigungen ohne manifeste Funktionseinschränkung erhöhen die Mortalität signifikant, daher ist eine frühzeitige Diagnose zwingend erforderlich (Wallbach et al. 2019).

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die AKI ist mit steigender Inzidenz ein Krankheitsbild im klinischen Alltag, welches multifaktoriell bedingt in allen medizinischen Fachdisziplinen auftaucht (Kribben et al. 2003). Während ihres Klinikaufenthaltes entwickeln 10-15 % der hospitalisierten und mehr als 50 % der intensivmedizinischen Patienten eine AKI (Hoste et al. 2015; Al-Jaghbeer et al. 2018). Eine AKI führt zu einem erhöhten medizinischen Aufwand und zu Mehrkosten (Chawla et al. 2017). Daraus ergibt sich nicht nur ein medizinisches und ethisches Interesse, sondern auch eine ökonomische Relevanz (Weiss et al. 2019). Studien konnten zeigen, dass eine AKI während eines stationären Aufenthaltes und insbesondere die Einleitung einer Dialysetherapie zu einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit führt (Hoste et al. 2006), (Wu et al. 2014). Jährlich sterben schätzungsweise 2 Millionen Menschen weltweit an AKI (Chawla et al. 2017).

### 1.2.2 Definition

Die ersten standardisierten Kriterien für AKI wurden 2004 durch eine internationale Konsensus-Konferenz als RIFLE-Kriterien eingeführt (Bellomo et al. 2004). RIFLE steht dabei als Akronym für die fünf unterschiedlichen Stadien des Nierenversagens mit zunehmendem Schweregrad: Risk, Injury, Failure, Loss und End-Stage Renal Disease. Dieses Klassifizierungssystem basiert auf den Parametern Serumkreatinin und Urinausscheidung in Abhängigkeit der Dauer des Nierenfunktionsabfalls, wobei die Kriterien sowohl einzeln als auch gemeinsam erfüllt werden können (Bellomo et al. 2004).

Da bereits ein geringer Anstieg von Serumkreatinin zu einer schlechteren Langzeitprognose führt, wurden die RIFLE-Kriterien 2007 durch das Acute Kidney Injury Network in die AKIN-Kriterien modifiziert (Mehta et al. 2007). Auch hier wurden die Parameter Serumkreatinin und/oder Urinausscheidung zur Stadieneinteilung verwendet, so liegt bei beiden Klassifikationen eine AKI bei einem prozentualen Serumkreatininanstieg um das 1,5-fache des Ausgangswertes oder bei einer Abnahme der Diurese um  $< 0,5$  Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde (ml/kg KG/h) über mehr als 6 Stunden vor (Bagshaw et al. 2008).

Während bei den RIFLE-Kriterien der Anstieg des Serumkreatinins in den ersten 7 Tagen untersucht wird, ist das Zeitintervall bei den AKIN-Kriterien auf 48 Stunden reduziert. Zusätzlich wird bei der AKIN-Klassifizierung auch ein absoluter Anstieg des Serumkreatinins von 0,3 Milligramm pro Deziliter (mg/dl) innerhalb von 48 Stunden als AKI eingestuft (Mehta et al. 2007). Späte Verschlechterungen der Nierenfunktion werden somit nicht erkannt. Die in den RIFLE-Kriterien angeführte GFR findet bei der AKIN-Klassifizierung keine Anwendung mehr (Thomas et al. 2015). Der Beginn mit einer Nierenersatztherapie wurde in die Stufe 3 integriert, während die letzten beiden Stadien der RIFLE-Einteilung, welche Spätfolgen und kein akutes Stadium beschreiben, in der AKIN-Klassifizierung nicht mehr berücksichtigt wurden (Mehta et al. 2007).

Die Zusammenführung der AKIN- und RIFLE-Kriterien zu einer einheitlichen Definition, den KDIGO-Kriterien, wurde durch die internationale Organisation KDIGO (Kidney Disease - Improving Global Outcomes) im Jahr 2012 herausgegeben (KDIGO 2012). Der wesentliche Unterschied zu den AKIN-Kriterien ist die Erweiterung des Zeitraumes für den Serumkreatininanstieg von 48 Stunden auf 7 Tage (Koeze et al.

2017). Es werden bereits minimale Erhöhungen des Serumkreatinins als klinisch signifikante Ereignisse anerkannt (Kellum und Lameire 2013) und somit die Diagnosezeit verlängert, daher sind diese Kriterien zum am weitesten verbreiteten AKI-Diagnosestandard geworden (Khwaja 2012). Eine Gegenüberstellung der einzelnen AKI-Klassifikationen ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1 Klassifikationsschema der RIFLE-, AKIN- und KDIGO-Kriterien einer AKI**

Stadium	RIFLE	AKIN	KDIGO
<b>Stadium 1 / Risk</b>	Anstieg Serumkreatinin um das 1,5-fache vom Ausgangswert (innerhalb 7 Tage)	1,5 bis 2-facher Anstieg des Serumkreatinins (innerhalb 48 h)	1,5 bis 1,9-facher Anstieg des Serumkreatinins (innerhalb 7 Tage)
	<b>oder</b> GFR Abfall > 25 %	<b>oder</b> Anstieg Serumkreatinin $\geq$ 0,3 mg/dl (innerhalb 48 h)	<b>oder</b> Anstieg Serumkreatinin $\geq$ 0,3 mg/dl (innerhalb 48 h)
Urinausscheidung < 0,5 ml/kg KG/h für 6 h			
<b>Stadium 2 / Injury</b>	Anstieg Serumkreatinin um das 2-fache vom Ausgangswert	Anstieg Serumkreatinin um das 2 bis 3-fache vom Ausgangswert	Anstieg Serumkreatinin um das 2 bis 2,9-fache vom Ausgangswert
	<b>oder</b> GFR Abfall > 50 %		
Urinausscheidung < 0,5 ml/kg KG/h für 12 h			
<b>Stadium 3 / Failure</b>	Anstieg Serumkreatinin um das 3-fache vom Ausgangswert	Anstieg Serumkreatinin um das 3-fache vom Ausgangswert <b>oder</b> Anstieg Serumkreatinin auf 4 mg/dl (mit Anstieg $\geq$ 0,3 mg/dl)	Anstieg Serumkreatinin um das 3-fache vom Ausgangswert
	<b>oder</b> GFR Abfall > 75 % <b>oder</b> Serumkreatinin > 4 mg/dl bei einem akuten Anstieg $\geq$ 0,5 mg/dl	<b>oder</b> Beginn Dialyse	<b>oder</b> Anstieg Serumkreatinin auf 4 mg/dl (mit Anstieg $\geq$ 0,3 mg/dl innerhalb 48 h <b>oder</b> auf das 1,5-fache des Ausgangswertes <b>oder</b> Beginn Dialyse
Urinausscheidung < 0,3 ml/kg KG/h für 24 h <b>oder</b> Anurie für 12 h			
<b>Loss</b>	Vollständiger Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen		
<b>ESRD</b>	Nierenversagen mit Dialysebehandlung (> 3 Monate)		

Abkürzungen: ESRD - End Stage Renal Disease; GFR - engl. glomerular filtration rate, glomeruläre Filtrationsrate; h – lateinisch hora, Stunde; mg/dl - Milligramm pro Deziliter; ml/kgKG/h - Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde; % - Prozent

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Birkelo et al. (Birkelo et al. 2022)

### 1.2.3 Limitationen der AKI-Definition

Die zur Klassifizierung einer AKI nach KDIGO-Kriterien verwendeten Parameter Serumkreatinin und Urinausscheidung weisen wichtige Limitationen auf, die bei der Beurteilung der Nierenfunktion beachtet werden müssen. Serumkreatinin wird von zahlreichen nichtrenalen Faktoren beeinflusst, wie beispielsweise von Alter, Muskelmasse, Geschlecht, Ernährungszustand sowie von dem Volumenzustand des Patienten (Jones et al. 1998). Bei Vorliegen einer Sarkopenie oder Kachexie ist somit eine Überschätzung der Nierenfunktion möglich, gleiches gilt für den Verdünnungseffekt bei Überwässerung.

Ein Anstieg von Serumkreatinin ist zudem erst messbar, wenn eine Nierentubulusschädigung von mehr als 50 % eingetreten ist und somit die GFR unter 60 Milliliter pro Minute pro normierter Körperoberfläche ( $l/min/1,73\ m^2$ ) (Normwert  $> 90\ ml/min/1,73\ m^2$ ) sinkt. Dieser Anstieg wird erst nach 24-48 Stunden messbar, was zu einer verspäteten Diagnose der AKI führt (Wallbach et al. 2019). Der Bereich zwischen 60 bis  $90\ ml/min/1,73\ m^2$  ist somit nicht adäquat einschätzbar und wird daher auch als „kreatininblinder Bereich“ bezeichnet. Informationen bezüglich Schädigungsort oder Schädigungsmechanismus werden ebenfalls nicht durch einen Anstieg von Serumkreatinin geliefert (Bienholz und Kribben 2016). Präventive therapeutische Interventionen haben nur einen geringen Stellenwert, da sie erst eingeleitet werden können, wenn es bereits zu einer Schädigung der Niere gekommen ist, eine kausale Therapie der AKI ist daher nicht möglich (Bellomo et al. 2012).

Trotz limitierter Beurteilbarkeit bleibt Serumkreatinin in der klinischen Routinediagnostik aufgrund der einfachen Verfügbarkeit sowie geringer Kosten der wichtigste Biomarker für den Nachweis einer AKI (Reichel 2014). Neben fehlerhafter Bestimmung der Flüssigkeitsbilanzierung, vor allem in Situationen, die eine Mitarbeit des Patienten erfordert, kann das gewichtsbasierte Diuresekriterium bei adipösen Patienten fehlerbehaftet sein. In den European Renal Best Practice Guidelines von 2012 wurde daher empfohlen, zur Berechnung der Urinausscheidung das Idealgewicht zu verwenden, um eine Fehldiagnose zu vermeiden (Ostermann und Joannidis 2016).

### **1.2.4 Überwässerung und Flüssigkeitsbilanz in der postoperativen AKI-Entstehung**

In der perioperativen Phase, insbesondere bei großen chirurgischen Eingriffen, ist häufig eine Flüssigkeitstherapie zur Kreislaufstabilisierung notwendig, was eine Zunahme des Gesamtkörperwassers (engl. total body water, [TBW]) bewirken kann (Wiedemann et al. 2006). Eine Studie an nephrektomierten Hunden konnte zeigen, dass das Verteilungsvolumen von Serumkreatinin ungefähr dem TBW entspricht (Schloerb 1960). Serumkreatinin wird als Konzentration gemessen, so dass es durch Schwankungen im Volumen beeinflusst wird. Moran und Myers beschrieben, dass eine Zunahme des TBW einen Verdünnungseffekt für Serumkreatinin bewirkt und folglich durch eine geringere Serumkreatininkonzentration die Nierenfunktion unterschätzt wird (Moran und Myers 1985). Die Gruppe entwickelte computergestützt eine Formel zur Berechnung von Serumkreatinin, welche diesen Verdünnungseffekt durch Überwässerung berücksichtigt. Macedo et al. modifizierten diese Formel und wandten sie für eine große Studienkohorte von AKI-Patienten an, um zu prüfen, ob eine Korrektur des Serumkreatinins durch Berücksichtigung der kumulativen Flüssigkeitsbilanz eine zeitliche Verkürzung der Diagnosestellung einer AKI ermöglichen könnte (Macedo et al. 2010).

### **1.3 Transiente und persistente akute Nierenschädigung**

Die AKI-Klassifikationssysteme RIFLE, AKIN und KDIGO ermöglichen zwar eine Diagnosestellung und Graduierung einer AKI, berücksichtigen jedoch nicht die Dauer der Schädigung. Die Acute Disease Quality Initiative (ADQI) schlug in ihrer 16. Konsensuserklärung eine Einteilung der AKI-Dauer in transient (d. h. Rückkehr zum AKI-Stadium 0 innerhalb von 48 Stunden nach AKI-Beginn) und persistent (d. h. Fortsetzung der AKI durch Serumkreatinin- oder Urinausscheidungskriterien über 48 Stunden nach AKI-Beginn hinaus) vor (Chawla et al. 2017).

Die Gründe für eine frühe Umkehr einer AKI sind noch nicht ausreichend verstanden. Vanmassenhove et al. postulierten, dass eine transiente AKI eine vorübergehende Reduktion der Nierenfunktion ohne strukturelle Schädigung widerspiegelt, während es bei einer persistierenden AKI bereits zu strukturellen tubulären Schäden gekommen ist

(Vanmassenhove et al. 2014). Die Dauer einer AKI könnte jedoch auch das Erholungspotential der Niere widerspiegeln (Coca et al. 2010).

Der Zeitraum der Schädigung scheint eine prognostische Relevanz im Hinblick auf die Reversibilität der AKI zu haben. Coca et al. konnten mit einer großen prospektiven Studie von Diabetikern mit postoperativer AKI belegen, dass die Mortalitätsrate von Patienten mit AKI-Stadium 1 mit einer Dauer von > 7 Tagen auf das 2-fache der Mortalitätsrate von Patienten mit AKI-Stadium 3 anstieg, wenn dieses nur 2 Tage andauerte (Coca et al. 2010).

#### **1.4 Chronische Nierenerkrankung**

Die Folgen einer AKI sind sowohl kurz- als auch langfristig von Bedeutung und stellen einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD dar (Khwaja 2012). Der Begriff CKD steht für „chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)“ und hat die veraltete Bezeichnung „chronische Niereninsuffizienz“ weitgehend abgelöst. Die CKD beschreibt eine irreversible Einschränkung der Nierenfunktion, welche durch strukturelle und / oder funktionelle Abnormitäten der Niere gekennzeichnet ist (KDIGO 2012 CKD). Nach der KDIGO Leitlinie von 2012 ist eine CKD definiert als Abnahme der GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder bei Vorliegen von einem bzw. mehreren Anzeichen für eine strukturelle Schädigung der Niere, einschließlich einer Albuminurie über 30 mg/24 Stunden, über einen Zeitraum von länger als 3 Monaten. Weitere Anzeichen für eine strukturelle Schädigung stellen Pathologien im Urinsediment, persistierende Elektrolytstörungen, bildgebende strukturelle oder histologische Veränderungen der Niere und ein Zustand nach Nierentransplantation dar (KDIGO 2012 CKD).

Die CKD wird gemäß KDIGO nach steigendem Nierenfunktionsverlust nach der GFR in 5 Stadien (G1 bis G5) und nach progredienter struktureller Schädigung nach der Albuminurie in 3 Stadien (A1 bis A3) eingeteilt. Die Stadien G1, G2 und A1 erfüllen hierbei zwar nicht die Kriterien einer CKD, zeigen aber bereits einen langsamen Funktionsverlust (G1 und G2) bzw. eine beginnende strukturelle Schädigung (A1) an. Durch die Früherkennung einer AKI bei noch asymptomatischen Patienten können rechtzeitig therapeutische Interventionen und vor allem nephroprotektive Maßnahmen durchgeführt werden (Ammirati 2020). Die Stadieneinteilungen für eine CKD sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

**Tabelle 2 GFR-Stadien der CKD nach KDIGO-Kriterien**

GFR-Stadien	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Klinische Manifestation
<b>G 1</b>	> 90	Normale oder erhöhte GFR
<b>G 2</b>	60 - 89	Leichtgradig reduzierte GFR
<b>G 3a</b>	45 - 59	Mäßiggradig reduzierte GFR
<b>G 3b</b>	30 - 44	Mäßiggradig reduzierte GFR
<b>G 4</b>	15 - 29	Schwergradig reduzierte GFR
<b>G 5</b>	< 15 oder Anwendung eines Nierenersatzverfahren	Nierenversagen

Abkürzungen: GFR - engl. glomerular filtration rate, glomeruläre Filtrationsrate; ml/min/1,73m<sup>2</sup> - Milliliter pro Minute pro normierter Körperoberfläche

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO 2012 CKD)

**Tabelle 3 Albumin-Stadien der CKD nach KDIGO-Kriterien**

Albumin-Stadien	Albuminausscheidung (mg/24 Stunden)	Klinische Manifestation
<b>A 1</b>	< 30	Normale oder leicht erhöhte Albuminausscheidung
<b>A 2</b>	30 - 300	Mäßiggradig erhöhte Albuminausscheidung
<b>A 3</b>	> 300	Schwergradig erhöhte Albuminausscheidung

Abkürzungen: mg - Milligramm

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO 2012 CKD)

## 1.5 Akute Nierenschädigung nach Lungentransplantation

AKI ist eine häufige perioperative Komplikation, insbesondere nach bilateraler LTx, welche die Kurz- und Langzeitmortalität signifikant erhöht (Lertjitbanjong et al. 2019) (Atchade et al. 2020; Jing et al. 2021; Bennett et al. 2019; Botros et al. 2022). Nierenschädigungen nach LTx führen insgesamt zu längeren und häufigeren Krankenhausaufenthalten und belasten durch die entstehenden Kosten zusätzlich das Gesundheitssystem (Nguyen et al. 2017). Studien geben eine AKI-Inzidenz nach LTx

mit 33,3 % bis 69 % an (Jacques et al. 2012; Wehbe et al. 2012; Fidalgo et al. 2014a; Bennett et al. 2019; Rocha et al. 2005).

Zu den präoperativen Risikofaktoren zählen höheres Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, erhöhter pulmonalarterieller Druck, höheres Ausgangskreatinin, andere LTx-Indikation außer COPD, stationäre Behandlung vor LTx sowie extrakorporale Membranoxygenierung (engl. extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]) (George et al. 2012). Intraoperativ erhöhen Operationsdauer, Auswahl des Operationsverfahrens, ECMO-Anwendung, Blutverlust, erhöhter Flüssigkeitshaushalt, die Verwendung von vasoaktiven Medikamenten, Hypoxämie sowie schwere arterielle Hypotonie mit hämodynamischer Dekompensation das Risiko für das Auftreten einer AKI (Bennett et al. 2019; Sang et al. 2021).

Die Pathophysiologie der AKI nach chirurgischen Eingriffen wird auf komplexe singuläre oder akkumulierte pathogene Prozesse während der perioperativen Phase zurückgeführt (Milne et al. 2022). Zu den wichtigsten Mechanismen, welche die Nierenfunktion beeinflussen, zählen dabei Hypoperfusion und Inflammation (Meersch et al. 2017b). Die Niere reagiert sehr empfindlich und weist eine schlechte Toleranz gegenüber Hypotonie und Hypoxie auf (Haller und Schelling 2000). Eine große retrospektive Studie konnte hierbei feststellen, dass ein intraoperativer mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure [MAP]) von  $< 60$  Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) über 20 Minuten das Risiko für eine AKI signifikant erhöht (Sun et al. 2015).

Eine LTx geht häufig mit großen Blutverlusten mit der Folge einer signifikanten Anämie einher. Die hierdurch bedingte verminderte Sauerstoffversorgung des Gewebes begünstigt eine Nierenhypoxie. Es konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Anämie mit Hämoglobinspiegeln  $< 8$  mg/dl ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko für eine AKI darstellt (Walsh et al. 2013).

Postoperative Risikofaktoren finden sich meist durch Exposition mit nephrotoxischen Medikamenten, insbesondere Calcineurin-Inhibitoren (Walsh et al. 2013). Nach Angaben der ISHLT steigt die Inzidenz des Auftretens einer CKD mit der Dauer nach LTx kontinuierlich an und beträgt nach einem Jahr 5,6 %, nach fünf Jahren 16 % und nach zehn Jahren 24,6 % (Chambers et al. 2019).

Die KDIGO-Leitlinien empfehlen Präventionsstrategien für Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer AKI. Dieses Bündel umfasst das Absetzen und Vermeiden nephrotoxischer Wirkstoffe, die Vermeidung von Radiokontrastmitteln, die Optimierung von Volumenstatus und Perfusionsdruck, die Einhaltung von Normoglykämie, die Überprüfung der Serumkreatinin- und Urinausscheidung sowie eine hämodynamische Überwachung des Patienten (KDIGO 2012). Erste Studien mit allgemein- und kardiochirurgischen Patienten zeigten eine signifikante Reduktion im Auftreten einer AKI durch Implementierung des KDIGO-Bündels (Meersch et al. 2017a; Göcze et al. 2018).

Die einzige Therapiemöglichkeit der akuten Nierenschädigung besteht in einer Nierenersatztherapie. Die Dialysemodalitäten umfassen dabei intermittierende Hämodialyse sowie kontinuierliche und intermittierende Hämofiltration und Hämodiafiltration (Meersch et al. 2017b).

## **1.6 Fragestellung**

Das Auftreten einer AKI nach LTx stellt eine häufige Komplikation dar und ist mit erhöhtem Mortalitätsrisiko verbunden. Eine Evaluation präoperativer Risikofaktoren zur Verbesserung präventiver Maßnahmen sowie eine frühzeitige Diagnosestellung der AKI zur Einleitung therapeutische Maßnahmen sind dringend notwendig. Hierzu wurden in der vorliegenden Arbeit klinische Merkmale einer Kohorte von lungentransplantierten Patienten aus der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) am Standort Gießen evaluiert und auf Faktoren zur Früherkennung und Graduierung einer akuten postoperativen Nierenschädigung nach LTx retrospektiv untersucht.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, zu überprüfen, ob durch Modifizierung einfach zu bestimmender Biomarker der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer AKI nach LTx verbessert werden kann.

Hierzu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Besteht ein Unterschied in der Stadieneinteilung der AKI unter Verwendung von unkorrigiertem Serumkreatinin und korrigiertem Serumkreatinin unter

Berücksichtigung der Flüssigkeitsbilanz bzw. kann ein AKI übersehen werden bei fehlender Korrektur des Serumkreatinins?

2. Besteht ein Unterschied zwischen den prädiktiven Faktoren in Bezug auf das Auftreten einer AKI unter Verwendung von unkorrigiertem Serumkreatinin und korrigiertem Serumkreatinin?
3. Unterscheidet sich das Langzeitüberleben nach AKI unter Verwendung von korrigiertem und unkorrigiertem Serumkreatinin?

Ein weiteres Ziel der Arbeit besteht darin, die Dauer des Auftretens einer postoperativen AKI zu evaluieren und bezüglich des Langzeitüberlebens zu untersuchen.

Hierzu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich die Stadien der AKI im Hinblick auf transiente und persistente AKI?
2. Gibt es prädiktive Faktoren für eine persistente AKI?
3. Unterscheidet sich das Langzeitüberleben zwischen transienter und persistenter AKI?
4. Welche Auswirkung hat die Dauer einer AKI auf die langfristige Nierenfunktion?

## **Kapitel 2    Material und Methoden**

### **2.1    Studiendesign**

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden Daten von insgesamt 131 konsekutiven Patienten ausgewertet. Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, die im Zeitraum von 03/2005 bis 12/2018 am Zentrum Gießen transplantiert wurden und sich zur Nachsorge in der Abteilung für Pneumologie der Medizinischen Klinik II des UKGM am Standort Gießen befanden. Der Beobachtungszeitraum umfasst jeweils die Zeitspanne vor LTx mit maximal 365 Tagen bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. bis zum Datum der letzten Visite im vierten Quartal im Jahr 2021.

### **2.2    Ein- und Ausschlusskriterien der Studie**

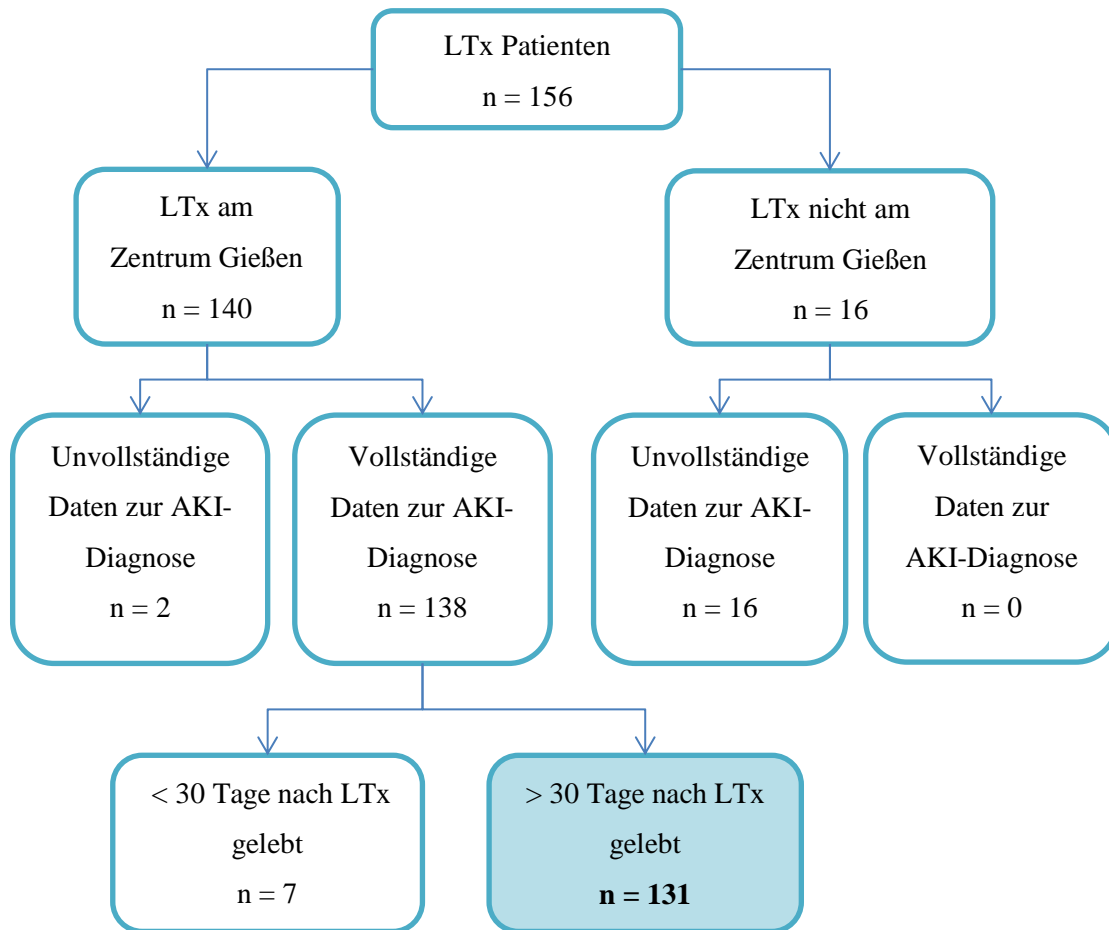
Einschlusskriterien:

In die Studie wurden alle Patienten in der Reihenfolge ihres Operationsdatums eingeschlossen, die im Zeitraum von 03/2005 bis 12/2018 eine LTx am LTx-Zentrum Gießen erhielten und vollständige Daten zur Diagnosestellung einer AKI aufwiesen.

Ausschlusskriterien:

Patienten, die weniger als 30 Tage nach LTx überlebt haben, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Von insgesamt 156 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 03/2005 bis 12/2018 in der Nachsorge nach LTx am LTx-Zentrum Gießen befanden, wurden 16 nicht am LTx-Zentrum Gießen transplantiert. Diese Patienten konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden, da nur unvollständige Daten zur AKI-Diagnose vorlagen. Von den 140 Patienten, die am Zentrum Gießen transplantiert wurden, konnten für 2 Patienten keine vollständigen Daten zur AKI-Diagnosestellung erhoben werden. Von den 138 Patienten mit vollständigen Daten zur AKI-Diagnose verstarben 7 Patienten in den ersten 3 Monaten nach LTx, so dass insgesamt 131 Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen werden konnten, wie in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1 Flussdiagramm zum Einschluss von Patienten in die Datenanalyse**

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; LTx - Lungentransplantation; n - Stichprobengröße

### 2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte u.a. aus der klinikinternen elektronischen Patientenakte KAOS sowie ab 2018 aus der elektronischen Patientenakte Meona (Firma Mesalvo GmbH, Freiburg) des UKGM am Standort Gießen und wurde in eine Tabelle des Computerprogrammes Windows®Excel 2020 (Microsoft corporation Redmond, Seattle, USA) übertragen. Intraoperative Parameter wurden aus dem Anästhesie-Informationssystem NarkoData (Firma Imeso-IT GmbH, Gießen) extrahiert. Für den postoperativen Zeitraum wurden die intensivmedizinischen Daten, u. a. Beatmungszeiten, Flüssigkeitsbilanzen sowie ECMO-Dauer, dem Online-Dokumentationssystem ICU-Data (Firma Imeso-IT GmbH, Gießen) und dem Kommunikationsmodul KIS-Data (Firma Siemens Medical Solutions GSD GmbH, Berlin) entnommen.

Die Dokumentation der patientenbezogenen Daten erfolgte aus datenschutzrechtlichen Gründen in anonymisierter Form. Hierfür erhielt jeder Patient eine Patienten-ID.

Die Daten wurden im Rahmen von stationärer Diagnostik während der Leistungsvorbereitung, bei ambulanten Routineuntersuchungen sowie im stationären Setting bei LTx erhoben. Zusätzliche Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden nicht durchgeführt.

## **2.4 Untersuchte Parameter**

### **2.4.1 Demographische Daten**

Demographische Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte extrahiert. Diese wurden jeweils im Rahmen der LAS-Aktualisierung erhoben, so dass sich eine Zeitspanne von höchstens 12 Wochen vor der LTx ergab. Für die Berechnung des Alters der Patienten am Tag der LTx wurde jeweils die Differenz zwischen dem Geburtsdatum der Patienten und dem LTx-Datum gebildet. Zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) wurde das Verhältnis des Gewichts in Kilogramm zu dem Quadrat der Größe in Metern ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) berechnet.

### **2.4.2 Immunologische Parameter**

Im Rahmen der Leistungsvorbereitung wurden für jeden Patienten die Blutgruppe und der Rhesusfaktor in der Blutbank des UKGM am Standort Gießen bestimmt. Diese Daten wurden ebenfalls der elektronischen Patientenakte entnommen.

### **2.4.3 LTx-Indikation - Einteilung nach zugrundeliegender Lungenerkrankung**

Die Patienten wurden bezüglich der zugrundeliegenden Lungenerkrankung im Endstadium in 4 Gruppen eingeteilt (Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation 2017):

- A- Obstruktive Lungenerkrankungen, z. B. COPD
- B- Vaskuläre Erkrankungen, z. B. PH
- C- Zystische Fibrose
- D- Fibrosierende Lungenerkrankungen (z. B. idiopathische Lungenfibrose)

Die Patienten der Gruppe B wurden in der Abteilung für Thoraxchirurgie in der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, welche zusammen mit dem UKGM am Standort Gießen das mittelhessische Transplantationszentrum bildet, transplantiert. Aufgrund der Tatsache, dass die dortigen Daten nur unvollständig zu erheben waren, wurde diese Patientengruppe von der Studie ausgeschlossen.

#### **2.4.4 Komorbiditäten**

Das Vorhandensein von Komorbiditäten wurde anhand von Diagnosen in Arztbriefen und in medikamentösen Therapieplänen in den elektronischen Patientenakten überprüft. Als Komorbidität wurde eine arterielle Hypertonie bei Vorliegen einer antihypertensiven Therapie angesehen. Ein Diabetes mellitus bestand als Komorbidität bei Einnahme oraler Antidiabetika bzw. bei Vorhandensein einer Insulintherapie. Das Vorliegen einer manifesten pulmonalen Hypertonie wurde nach Leitlinie als pulmonal-arterieller Mitteldruck (engl. mean pulmonary arterial pressure [mPAP])  $\geq 25$  mmHg in Ruhe definiert (Galiè et al. 2015).

Im Rahmen der Vorbereitungsuntersuchungen wurde bei Patienten ab einem Alter von 45 Jahren eine Koronarangiographie durchgeführt und auf das Vorliegen einer Koronarsklerose untersucht. Die Ergebnisse wurden aus den Katheterprotokollen der elektronischen Patientenakten extrahiert.

#### **2.4.5 Dringlichkeitsstatus**

Der Dringlichkeitsstatus der einzelnen Patienten wurde den Akten der LTx-Dokumentation entnommen. Die computergestützte Berechnung des LAS erfolgte dabei nach Eingabe der erforderlichen Daten auf der Homepage von Eurotransplant.

#### **2.4.6 Präoperative Lungenfunktion**

Die Daten in Bezug auf die präoperative Lungenfunktion sowie die des Sechs-Minuten-Gehtests (engl. six-minute walk test, [6MWT]) wurden im Rahmen der Untersuchung zur LAS-Aktualisierung, die maximal 12 Wochen vor LTx stattfand, erhoben und der elektronischen Patientenakte entnommen. Die spirometrischen Parameter sind mit dem MasterScreen™ Bodyplethysmograph der Firma CareFusion (Höchberg (Deutschland)) erhoben worden. Für die vorliegende Studie wurden die Parameter FEV1 und forcierte Vitalkapazität (engl. forced vital capacity [FVC]) verwendet. Die FEV1 entspricht dem

ausgeatmeten Volumen innerhalb der ersten Sekunde einer forcierten Expiration nach maximaler Inspiration. Die FVC bildet das gesamte ausgeatmete Lungenvolumen einer forcierten Expiration nach maximaler Inspiration ab.

Die Blutgasanalysen wurden mit POC Analysatoren ABL 6000 durchgeführt. Dieses invasive diagnostische Messverfahren dient zur Beurteilung der Gasverteilung von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut, angegeben als Partialdruckwerte. Eine BGA kann durch arterielle Punktion oder durch kapillare Punktion eines hyperämisierten Ohrläppchens erfolgen. Für die Auswertung wurde der titrierte Sauerstoffbedarf in Ruhe ermittelt, der benötigt wird, um einen Sauerstoffpartialdruck von mindestens 60 mmHg zu erreichen.

Bei insuffizienter Spontanatmung dient die maschinelle Beatmung zur Sicherstellung eines adäquaten Gasaustausches. Hierbei sind invasive von nichtinvasiven Beatmungsformen zu unterscheiden. Die invasive Beatmung setzt eine endotracheale Intubation oder eine Tracheotomie voraus, die nichtinvasive Atemunterstützung und Ventilation erfolgt mittels Gesichts- bzw. Nasenmaske und schließt die CPAP-Therapie (engl. Continuous Positive Airway Pressure, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck) sowie die BiPAP-Therapie (engl. Bilevel Positive Airway Pressure, biphasischer positiver Atemwegsdruck) ein. Bei der CPAP-Therapie wird die Spontanatmung des Patienten mit einem dauerhaften Überdruck während Ein- und Ausatmung aufrechterhalten. Im Gegensatz hierzu wird bei der BiPAP-Therapie der Druck während der Ausatemphase verringert, um so das Ausatmen zu erleichtern. Die Etablierung einer intermittierenden maschinellen Beatmung wurde aus Arztbriefen und Dokumentationen den elektronischen Patientenakten entnommen. Die invasive Beatmung wurde für die Gruppe der präoperativ stationären Patienten dem intensivmedizinischen Dokumentationssystem ICU Data entnommen.

Der 6MWT ist ein klinischer Belastungstest zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit unterhalb der anaeroben Schwelle. Der Patient läuft hierbei für eine Dauer von 6 Minuten auf einer geraden Ebene. Dabei wird die Sauerstoffsättigung jede Minute gemessen und dokumentiert, ebenso die Gesamtgehstrecke, der arterielle Blutdruck vor und nach der Belastung sowie die subjektiv empfundene Anstrengung des Patienten mit Hilfe der Borg-Skala (ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test 2002). Referenzwerte werden in der Literatur zwischen 400–700 Meter (m) angegeben. Eine

kürzlich durchgeführte Studie aus Italien mit 530 gesunden Probanden zeigte einen Mittelwert von 581 m (Cazzoletti et al. 2022).

#### 2.4.7 Präoperative Nierenparameter

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter erfolgte im Zentrallabor des UKGM am Standort Gießen. Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure wurden mit einer photometrisch-enzymatischen Methode auf einem ADVIA-Chemistry-XPT-Analysator der Firma Siemens gemessen. Die Bestimmung des Serumalbumins erfolgte turbidimetrisch, ebenfalls auf einem ADVIA-Chemistry-XPT-Analysator der Firma Siemens. Das Baseline-Serumkreatinin war das zuletzt ambulant ermittelte Serumkreatinin von maximal 3 Monaten vor der Transplantation. Das letzte Serumkreatinin wurde unmittelbar vor der LTx bestimmt.

Die Kreatinin-Clearance-Werte wurden aus einer 24-Stunden-Urinsammlung abgeleitet, die im Rahmen der Leistungsvorbereitung zur LTx durchgeführt wurde. Die Kreatinin-Clearance wurde wie folgt berechnet:

Urin-Kreatinin (mg/dl)  $\times$  Urinvolumen (ml)  $\times$  1,73 (m<sup>2</sup>) / 1440 min  $\times$  Serumkreatinin (mg/dl)  $\times$  Körperoberfläche (m<sup>2</sup>).

Die kombinierte Harnstoff-Kreatinin-Clearance wurde wie folgt berechnet:

[Urin-Kreatinin (mg/dl)  $\times$  Urinvolumen (ml)  $\times$  1,73 (m<sup>2</sup>) / 1440 min  $\times$  Serumkreatinin (mg/dl)  $\times$  Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)] + [Urin Harnstoff (mg/dl)  $\times$  Urinvolumen (ml) / 1440 min  $\times$  Serumharnstoff (mg/dl)] / 2.

Die Kreatinin-Clearance überschätzt tendenziell die GFR bei schwacher Nierenfunktion, die Harnstoff-Clearance hingegen unterschätzt die GFR tendenziell (KDIGO 2012). Um diese beiden Tendenzen auszugleichen, bildet man den Mittelwert.

Die eGFR wurde durch die elektronische Datenverarbeitung des Zentrallabors des UKGM am Standort Gießen bestimmt, unter Verwendung der CKD-EPI-Formel, die unter 2.8 ausführlich beschrieben wird. Standardmäßig werden hierbei alle Patienten als „nicht-schwarz“ klassifiziert.

Die Proteinurie wurde mit einer kolorimetrischen Methode mit Pyrogallolrot auf einem AU5800 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) gemessen.

Albuminurie wurde bestimmt mit einer immunoturbidimetrischen Methode auf einem Advia Centaur XPT Analysator.

Arztbriefe und medikamentöse Therapiepläne wurden für jeden Patienten hinsichtlich einer präoperativen Einnahme von Diuretika, hierzu zählten Schleifen- oder Thiazid-Diuretika, untersucht. Auch diese Daten wurden maximal 12 Wochen vor LTx im Rahmen der LAS-Aktualisierung reevaluiert.

Zu den potentiell nephrotoxischen Medikamenten zählten Vancomycin, Aminoglykoside, Colistin sowie die intravenöse Verabreichung jodhaltiger Kontrastmittel. Diese Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte bzw. dem intensivmedizinischen Dokumentationssystem ICU-Data extrahiert.

#### **2.4.8 Präoperative Häodynamik**

Ergaben sich während der listungsvorbereitenden Untersuchungen echokardiographische Hinweise auf das Vorliegen einer relevanten Rechtsherzbelastung, erfolgte die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Bestimmung des mPAP. Der gemessene Lungenkapillaren-Verschlussdruck (engl. pulmonary capillary wedge pressure [PCWP]) entspricht den Druckverhältnissen im kleinen Kreislauf und liegt normalerweise zwischen 5 und 15 mmHg. Erhöhte PCWP-Werte lassen auf eine postkapilläre PH schließen, welche beispielsweise bei Linksherzkrankungen auftritt. Die Daten für mPAP und PCWP wurde den Rechtsherzkatheterprotokollen der elektronischen Patientenakte entnommen.

#### **2.4.9 Präoperative zusätzliche Laborparameter**

Unmittelbar vor der LTx erfolgte für jeden Patienten die Erstellung eines Blutbildes mit dem Sysmex XN-10 Automated Hematology Analyzer. Die Parameter Hämoglobin (photometrische Bestimmung) sowie Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl (jeweils zytometrische Bestimmung) wurden als mögliche Prädiktoren in dieser Arbeit untersucht.

#### **2.4.10 Präoperative Daten stationärer Patienten**

Zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutdrucks bzw. Herzzeitvolumens werden im intensivmedizinischen Bereich intravenöse Katecholamine eingesetzt. Hierzu zählen Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin.

Bei schwerstem Lungenversagen stellt die ECMO-Therapie ein intensivmedizinisches Verfahren zum extrakorporalen Organersatz dar. Hierbei wird in der Regel durch zwei perkutan eingebrachte Kanülen das Blut des Patienten mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe durch einen Membranoxygenator befördert und anschließend zum Patienten zurückgeleitet. Dieses Verfahren kann als Überbrückung zur LTx bei Patienten, die sich auf der Warteliste rapide verschlechtern, eingesetzt werden, bevor ein Lungenspender zur Verfügung steht (Mattar et al. 2019). Die Anwendung einer ECMO-Therapie und die Verabreichung von Katecholaminen waren dem intensivmedizinischen Dokumentationssystem ICU-Data zu entnehmen.

#### **2.4.11 Intraoperative Parameter**

Intraoperative Parameter wurden aus dem Anästhesie-Informationen-Management-System NarkoData entnommen. Hierzu zählen: Schnitt-Naht-Zeit, Ischämiedauer, intraoperative ECMO-Therapie, kumulative Katecholamindosis sowie kumulative Furosemiddosis.

Die Schnitt-Naht-Zeit beinhaltet die Zeitspanne zwischen dem Hautschnitt und der letzten Naht des chirurgischen Eingriffs. Die Ischämiezeit beschreibt die Zeitspanne, in der das zu transplantierende Organ nicht durchblutet wird und somit keine Sauerstoffversorgung stattfindet. Die Ischämiezeit sollte für die Lunge 6 Stunden nicht überschreiten (Thabut et al. 2005). Die Daten wurden aus den Akten der LTx-Dokumentation extrahiert.

Zur Berechnung der Zeitspanne des  $MAP < 60$  mmHg wurden die Daten aus dem Anästhesie-Informationen-Management-System, welche alle drei Minuten dokumentiert wurden, entnommen. Die Anzahl der Werte  $< 60$  mmHg wurde addiert und anschließend mit 3 multipliziert, um somit die Gesamtzeit in Minuten zu berechnen.

Die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate sowie gefrorenen Frischplasmen wurde jeweils für die Dauer der OP addiert.

Erythrozytenkonzentrate werden bei großen Blutverlusten zum Ersatz von Erythrozyten eingesetzt, verloren gegangene Gerinnungsfaktoren werden durch gefrorenes Frischplasma ersetzt und bei Blutverlusten  $> 15\%$  des Gesamtblutvolumens wird der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten empfohlen (Raval et al. 2020).

Für die Berechnung der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz wurde jeweils die Summe der infundierten Blutprodukte sowie der kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen in Milliliter (ml) gebildet. Blutverluste und Urinausscheidung wurden ebenfalls addiert und von der Summe der Einfuhr subtrahiert.

#### **2.4.12 Postoperative Parameter**

Nach LTx wurde die tägliche kumulative Flüssigkeitsbilanz innerhalb von 7 Tagen berechnet. Hierzu wurde die Summe der täglichen Flüssigkeitsbilanzen der letzten 24 Stunden gebildet. Die Flüssigkeitsbilanzen waren den Intensivkurven der Patienten zu entnehmen. Perspiratio sensibilis durch Schweißsekretion und Perspiratio insensibilis durch Hautverdunstung und Atmung wurden nicht berücksichtigt.

### **2.5 Diagnose und Stadieneinteilung einer akuten Nierenschädigung**

In einem weiteren Schritt wurden alle Fälle einzeln durch einen erfahrenen Nephrologen der Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Klinik II des UKGM am Standort Gießen, der für den Großteil der klinischen Daten verblindet war, auf das Vorhandensein einer postoperativen AKI überprüft. Hierbei wurde AKI nach den KDIGO-Kriterien definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder  $\geq 1,5$ -fachen des Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen oder Urinausscheidung  $< 0,5$  ml/kg KG/h für 6 Stunden (KDIGO 2012). Serumkreatinin wurde mindestens täglich gemessen, bei mehrfachen Werten wurde die morgendliche Routinebestimmung für die Berechnungen verwendet. Die Urinausscheidung lag für jeden Patienten vor und wurde alle 12 Stunden bestimmt. Der Schweregrad der AKI wurde in 3 Stadien stratifiziert (KDIGO 2012):

Stadium 1: Anstieg des Serumkreatinins um  $> 0,3$  mg/dl oder um das 1,5–1,9-fache des Ausgangswertes oder eine Urinausscheidung  $< 0,5$  ml/kg KG/h für 6–12 aufeinanderfolgende Stunden.

Stadium 2: Anstieg des Serumkreatinins um das 2,0–2,9-fache des Ausgangswertes oder eine Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für > 12 aufeinanderfolgende Stunden.

Stadium 3 Serum-Kreatinin-Anstieg von > 4 mg/dl oder um > 3-fache des Ausgangswertes oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder Urinausscheidung < 0,3 ml/kg/h für > 24 aufeinanderfolgende Stunden oder Anurie für 12 Stunden.

Um statistisch signifikante Unterschiede darzustellen, wurden die Gruppen 2 und 3 in der Auswertung zusammengefasst.

## 2.6 Flüssigkeitsbilanzierung und Korrektur von Serumkreatinin

Die Wirkung der Flüssigkeitsansammlung auf das Serumkreatinin wurde bewertet, um den Schweregrad einer AKI abzuschätzen. Das Ausgangsgewicht zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur LTx lag hierbei vor. Die korrigierten Serumkreatinin-Werte wurden entsprechend der kumulativen täglichen Flüssigkeitsbilanz unter Verwendung folgender Formel berechnet (Macedo et al. 2010):

$$\text{Korrigiertes Serumkreatinin} = \text{Serumkreatinin} \times \text{Korrekturfaktor}$$

$$\text{Korrekturfaktor} = \frac{\text{Krankenhouseinweisungsgewicht (kg)} \times 0,6 + \Sigma(\text{tägliche kumulative Flüssigkeitsbilanz (l)})}{\text{Krankenhouseinweisungsgewicht (kg)} \times 0,6}$$

Die für die Flüssigkeitsbilanz korrigierten Serumkreatinin-Konzentrationen wurden entsprechend der KDIGO-Guidelines in die Schweregrade einer AKI eingeteilt und mit den ursprünglich ermittelten Stadien verglichen.

## **2.7 Einteilung in transiente und persistente akute Nierenschädigung**

Die Dauer der AKI wurde, wie im Konsensusbericht der ADQI-16 Arbeitsgruppe vorgeschlagen, in transiente AKI (d.h. Rückkehr zum AKI-Stadium 0 innerhalb von 48 Stunden nach AKI-Beginn) und persistente AKI (d.h. Fortsetzung der AKI durch Serumkreatinin oder Urinausscheidungs-Kriterium über 48 Stunden nach AKI-Beginn hinaus) eingeteilt (Chawla et al. 2017).

## **2.8 Schätzung der glomerulären Filtrationsrate**

Zur Überprüfung der Nierenfunktion im ersten Jahr nach LTx wurden die während regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen im Zentrallabor des UKGM am Standort Gießen bestimmten Serumkreatininwerte quartalsweise gemittelt und für die Schätzung der GFR verwendet. Hierzu wurden Pivot-Tabellen in Windows<sup>®</sup> Excel 2020 erstellt und der Mittelwert des Serumkreatinins bestimmt. Grundsätzlich existieren zwei verschiedene Formeln zur Berechnung der eGFR, welche jeweils auf dem Serumkreatininwert basieren. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Kreatiningleichung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) verwendet (Levey et al. 2009), da diese eine genauere Schätzung bei einer GFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweist, als die ältere und nicht mehr gebräuchliche Modification of Diet Renal Disease (MDRD)-Formel (Levey et al. 1999). Diese beiden Formeln sind jeweils für die ethnische Herkunft angepasst. Dies wurde 2021 vom National Institute for Health and Care (NICE) in Großbritannien kritisiert, da sich die Unterschiede zwischen den Ethnien vermutlich auf die durchschnittliche Muskelmasse zurückführen lassen und für Patienten mit gemischt ethnischen Hintergrund nicht anwendbar sind. In der vorliegenden Arbeit wurde noch die alte CKD-EPI-Formel angewendet, da die Auswertung bereits vor dieser wichtigen Änderung stattgefunden hatte.

CKD-EPI-Formel:

$$eGFR = 141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018 \text{ [wenn weiblich]} \\ \times 1,159 \text{ [wenn schwarze Ethnie]}$$

$S_{Cr}$  = standardisiertes Serumkreatinin in mg/dl

$\kappa$  = 0,7 (weiblich) bzw. 0,9 (männlich)

$\alpha$  = - 0,241 (weiblich) oder - 0,302 (männlich)

$\min(S_{Cr}/\kappa, 1)$  = Minimum von  $S_{Cr}/\kappa$  oder 1,0

$\max(S_{Cr}/\kappa, 1)$  = Maximum von  $S_{Cr}/\kappa$  oder 1,0

Alter = Lebensalter (Jahre)

## 2.9 Überlebenszeit

Für die Analyse der Überlebenszeiten nach AKI wurden alle Todesdaten von Verstorbenen sowie das Datum der jeweils letzten Vorstellung am LTx-Zentrum Gießen bis Ende 2021 aus der elektronischen Patientenakte ermittelt. Bei Todesfällen außerhalb des Krankenhauses wurden der Hausarzt oder Familienangehörige telefonisch kontaktiert, um Angaben zum klinischen Verlauf und zum Todesdatum zu erhalten. Zur Berechnung der Überlebenszeit bis Ende 2021 wurde jeweils die Differenz zwischen dem LTx-Datum und dem Todesdatum bzw. dem Datum der letzten Visite am LTx-Zentrum gebildet.

## 2.10 Statistische Datenanalyse

Statistische Berechnungen sowie die Erstellung von Tabellen und anderen graphischen Auswertungen erfolgten mit dem Computerprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics Version 29 for Windows, IBM corporation, Chicago, USA).

Deskriptive Statistiken wurden für numerische Variablen als Median mit Interquartilsabstand und für kategoriale Variablen als Stichprobengröße (n) in Prozent (%) der Gesamtkohorte angegeben. Die Patientenmerkmale wurden zwischen den Gruppen unter Verwendung von Mann-Whitney U-Tests für numerische Variablen und von Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen verglichen. P-Werte < 0,05 wurden als Hinweis auf statistische Signifikanz angesehen.

Die Korrelationsanalysen erfolgten anhand der binär logistischen Regressions-Analyse, die Effekte werden über Hazard Ratios (HRs) mit 95 % Konfidenzintervallen (CI) gezeigt. Zunächst wurde eine univariate Analyse für alle verfügbaren Variablen durchgeführt. Die Variablen mit einem Signifikanzniveau  $< 0,05$  wurden dann für die multivariate Analyse verwendet.

Kaplan-Meier-Schätzkurven dienen zur Überlebensanalyse und Visualisierung des Langzeitüberlebens. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen erfolgte mittels Log-Rank-Test.

Der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) wurde für unabhängige Stichproben verwendet, um zu testen, ob die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Stichproben verschieden waren.

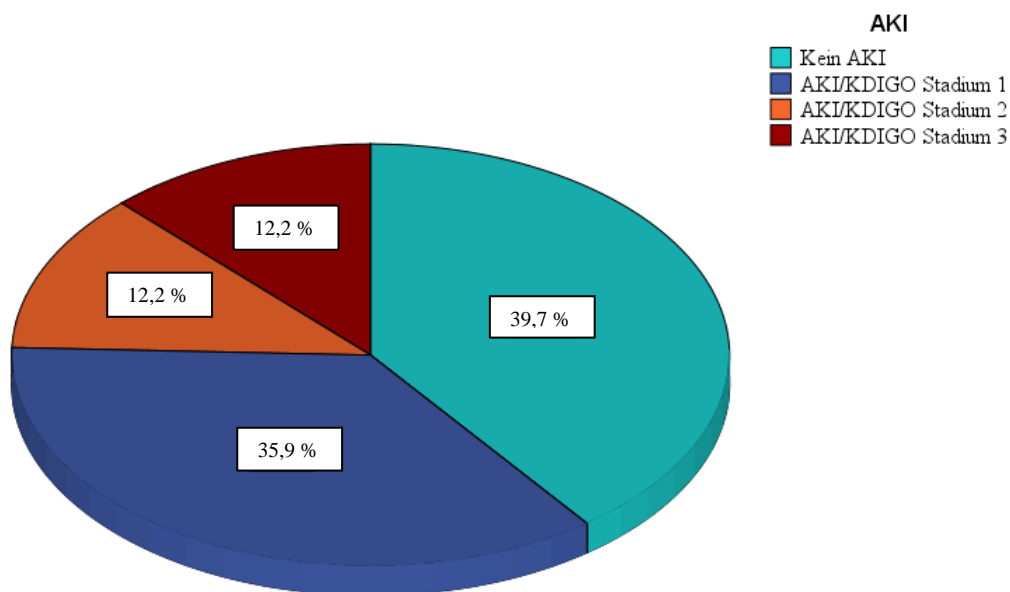
### **2.11 Einhaltung ethischer Richtlinien**

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen zustimmend bewertet (Ethikvotum: AZ 35/17) und ist im Einklang mit den ethischen Standards durchgeführt worden, wie sie 1975 im Rahmen der Deklaration von Helsinki und ihrer späteren Zusätze festgelegt wurden.

## Kapitel 3 Ergebnisse

### 3.1 Prävalenz der AKI in der Gesamtkohorte

Insgesamt wurden die Daten von 131 lungentransplantierten Patienten ausgewertet. Hierbei entwickelten 79 Patienten (60,3 %) eine postoperative AKI nach LTx. Die Gruppe mit AKI wurde gemäß KDIGO-Kriterien in 3 Gruppen eingeteilt. AKI-Stadium 1 trat in 47 Fällen (35,9 %), AKI-Stadium 2 in 16 Fällen (12,2 %) und AKI-Stadium 3 ebenfalls in 16 Fällen (12,2 %) auf. Die Verteilung der AKI-Stadien innerhalb der Patientenkohorte ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2 Postoperatives Auftreten einer AKI in der Gesamtkohorte**

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; KDIGO - Kidney Disease - Improving Global Outcomes; % - Prozent

### 3.2 Vergleich der Kohorte bezugnehmend auf die AKI-Stadien

Die Kohorte wurde nach präoperativen, intraoperativen und postoperativen Merkmalen charakterisiert, die nachfolgend ausführlich dargestellt werden. Statistisch signifikante Parameter, die für das Auftreten einer AKI relevant sind, werden in Abschnitt 3.3 behandelt.

### 3.2.1 Demographische Charakteristika der Kohorte

Das mediane Alter bei LTx betrug für die Gesamtkohorte 57,8 Jahre, der jüngste Patient war 21 Jahre, der älteste Patient 70 Jahre alt, 62 Patienten (47,3 %) waren männlich. Der BMI betrug in der Gesamtkohorte im Median 24,2 kg/m<sup>2</sup>, ohne wesentliche Unterschiede innerhalb der AKI-Stadien, und liegt somit nach Einteilung der Welt-Gesundheitsorganisation im oberen Normbereich, siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4 Demographische Charakteristika der Kohorte**

Demographische Parameter	Gesamt (n = 131)	Kein AKI (n = 52)	AKI St. 1 (n = 47)	AKI St. 2–3 (n = 32)
Alter in Jahren; Md. (IQR)	57,8 (49,8–61,4)	58 (52,5–61,6)	57,6 (50,9–61,2)	58,4 (49,5–63,3)
Geschlecht, männlich; n (%)	62 (47,3)	22 (42,3)	24 (51,1)	16 (50,0)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> ; Md. (IQR)	24,2 (20,2–26,5)	23,73 (19,8–26,0)	24,9 (20,3–27,1)	24,3 (20,6–27,0)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; kg/m<sup>2</sup> - Kilogramm pro Quadratmeter; Md. - Median; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.2.2 Immunologische Charakteristika der Kohorte

Die Kohorte wurde bezüglich der Merkmale Blutgruppe und Rhesusfaktor untersucht. Die Blutgruppe A wurde bei 61 Fällen (46,6 %), die Blutgruppe 0 bei 43 Fällen (32,8 %), die Blutgruppe B bei 19 Fällen (14,5 %) und die Blutgruppe AB bei 8 Fällen (6,1 %) gefunden. Einen positiven Rhesusfaktor wiesen in der Gesamtkohorte 116 Patienten (88,5 %) auf, einen negativen Rhesusfaktor 15 Patienten (11,4 %). Diese Verteilung ließ sich sowohl in der Gruppe mit AKI als auch bei Patienten ohne AKI wiederfinden und entspricht annähernd der weltweiten Rhesusfaktor-Verteilung. Die Daten bezüglich Blutgruppen und Rhesus-Faktoren sind in Tabelle 5 dargestellt.

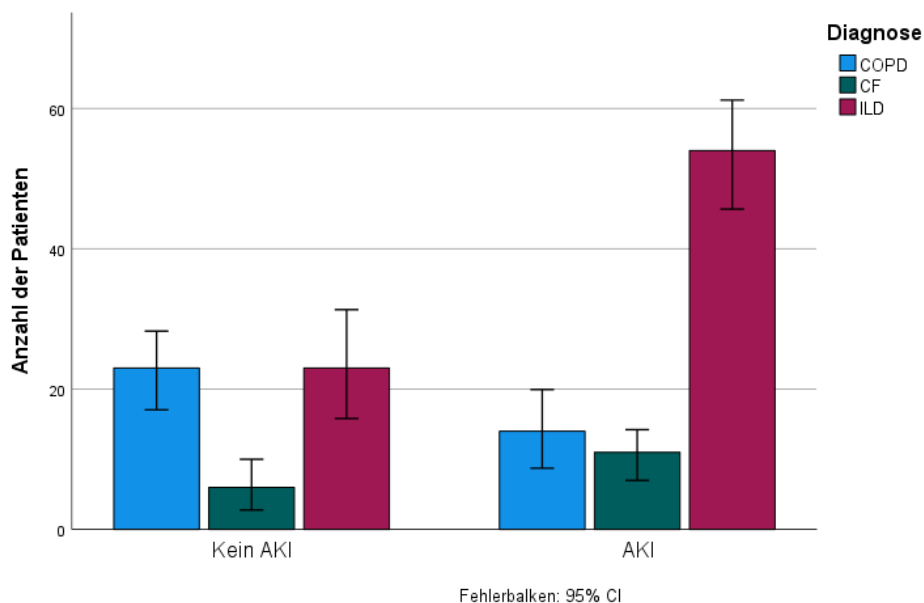
**Tabelle 5 Immunologische Charakteristika der Kohorte**

<b>Immunologische Parameter</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2–3 (n = 32)</b>
Blutgruppe; n (%)				
<i>O</i>	43 (32,8)	21 (40,4)	9 (19,1)	13 (40,6)
<i>A</i>	61 (46,6)	18 (34,6)	28 (59,6)	15 (46,9)
<i>B</i>	19 (14,5)	9 (17,3)	7 (14,9)	3 (9,4)
<i>AB</i>	8 (6,1)	4 (7,7)	3 (6,4)	1 (3,1)
Rhesus-Faktor; n (%)				
<i>Negativ</i>	15 (11,4)	8 (15,4)	3 (6,4)	4 (12,5)
<i>Positiv</i>	116 (88,5)	44 (84,6)	44 (93,6)	28 (87,5)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### **3.2.3 LTx-Indikation**

In dieser Arbeit teilten sich die Indikationen zur LTx wie folgt auf: In der Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen (engl. interstitial lung disease [ILD]) fanden sich 77 Patienten (58,8 %) wieder, in der Gruppe mit COPD 37 Patienten (28,8 %) und in der Gruppe der CF-Patienten waren es 17 (13 %). Eine AKI trat in der Gruppe mit COPD in 14 Fällen auf (37,8 % der COPD-Patienten), in der ILD-Gruppe waren es 54 Fälle (70,1 % der ILD-Patienten) und in der Gruppe der CF-Patienten waren es 11 Fälle (64,7 % der CF-Patienten). Das postoperative Auftreten einer AKI, aufgeteilt nach LTx-Indikationen, wird in der Abbildung 3 präsentiert.



**Abbildung 3 Postoperatives Auftreten einer AKI gruppiert nach LTx-Indikationen**

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CF- engl. cystic fibrosis, Zystische Fibrose; CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; COPD - engl. chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD - engl. interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Innerhalb der Gruppe mit COPD trat in 10 Fällen (21,3 %) ein AKI-Stadium 1 auf und in 4 Fällen (12,5 %) ein AKI-Stadium 2-3. In der Gruppe mit ILD trat eine AKI in Stadium 1 in 31 Fällen (66 %) und im Stadium 2-3 in 23 Fällen (71,9 %) auf. Die Verteilung der CF-Patienten war in den beiden Gruppen ausgeglichen. Die Daten zu den detaillierten Patientencharakteristika in Abhängigkeit des postoperativen Auftretens einer AKI sind in der Tabelle 6 abgebildet.

**Tabelle 6 AKI-Auftreten nach zugrundeliegender Lungenerkrankung**

LTx-Indikation - Zugrundeliegende Lungenerkrankung n (%)	Gesamt (n = 131)	Kein AKI (n = 52)	AKI St. 1 (n = 47)	AKI St. 2-3 (n = 32)
COPD	37 (28,2)	23 (44,2)	10 (21,3)	4 (12,5)
CF	17 (13)	6 (11,5)	6 (12,8)	5 (15,6)
ILD	77 (58,8)	23 (44,2)	31 (66)	23 (71,9)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CF - engl. cystic fibrosis, Zystische Fibrose; COPD - engl. chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD - engl. interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.2.4 Komorbiditäten

In der Gesamtpopulation lag bei 48 Patienten (36,6 %) eine PH vor. Davon entwickelten 15 Patienten (28,8 %) keine AKI. In AKI-Stadium 1 konnten 20 Patienten (42,6 %) und in AKI-Stadium 2-3 konnten 13 Patienten (40,6 %) eingeteilt werden. Eine präoperative arterielle Hypertonie fand sich bei 45 Patienten (34,4 %) in der Gesamtpopulation. Davon entwickelten 21 Patienten (44,7 %) ein AKI-Stadium 1 und 11 Patienten (34,3 %) ein AKI-Stadium 2-3. In 23 Fällen (17,6 %) war präoperativ ein Diabetes mellitus bekannt, davon entwickelten 17 Diabetiker (73,9 %) eine AKI. Eine koronare Herzerkrankung lag als Komorbidität bei 17 Patienten (13 %) vor, in 13 Fällen (76,5 %) kam es zum postoperativen Auftreten einer AKI. Die Komorbiditäten in Bezug auf das Vorhandensein einer AKI nach LTx sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7 Komorbiditäten in Bezug auf die AKI-Stadien**

<b>Komorbiditäten n (%)</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2-3 (n = 32)</b>
Pulmonale Hypertonie	48 (36,6)	15 (28,8)	20 (42,6)	13 (40,6)
Arterielle Hypertonie	45 (34,4)	13 (25,0)	21 (44,7)	11 (34,4)
Diabetes mellitus	23 (17,6)	6 (11,5)	10 (21,3)	7 (21,9)
Koronare Herzerkrankung	17 (13)	4 (7,7)	4 (8,5)	9 (28,1)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.2.5 Dringlichkeit

Nach Einführung des LAS ergab sich ein Median von 38 Punkten mit einem Interquartilsabstand (engl. interquartile range [IQR]) von 35,6 bis 47 Punkten. Für Patienten ohne AKI lag der Wert bei 36,6 Punkten, für Patienten mit AKI-Stadium 1 bei 37,2 Punkten und im AKI-Stadium 2-3 bei 41 Punkten.

Vor Einführung des LAS gab es in der Kohorte 8 Fälle (6,1 %) mit Status *transplantabel*, davon entwickelten 4 Patienten (8,5 %) nach LTx ein AKI-Stadium 1. Die Gruppe *dringlich* beinhaltete 13 Fälle (9,9 %), davon entwickelten 6 Patienten (18,8 %) ein AKI-Stadium 1. Den Dringlichkeitsstatus *hochdringlich* erhielten 19 Patienten

(14,5 %), davon entwickelten 10 Patienten (21,3 %) nach LTx ein AKI-Stadium 1 und 5 Patienten ein AKI-Stadium 2-3. Die Daten sind in Tabelle 8 abgebildet.

**Tabelle 8 Dringlichkeitsstatus in Bezug zu den AKI-Stadien**

<b>Dringlichkeitsstatus</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2–3 (n = 32)</b>
LAS <sup>a</sup> ; Md. (IQR)	38 (35,6–47)	36,6 (34–42,3)	37,2 (36–46)	41 (37–62)
Status <i>transplantabel</i> (prä-LAS Ära); n (%)	8 (6,1)	4 (7,7)	4 (8,5)	0 (0)
Status <i>dringlich</i> (prä-LAS Ära); n (%)	13 (9,9)	7 (13,5)	6 (12,8)	0 (0)
Status <i>hochdringlich</i> (prä-LAS Ära); n (%)	19 (14,5)	4 (7,7)	10 (21,3)	5 (21,3)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; LAS - Lungenallokations-Score; Md. – Median; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

Ergänzende Erklärungen zu der Tabelle:

<sup>a</sup> Der LAS ist ein numerischer Wert, der vom United Network for Organ Sharing verwendet wird, um der Verteilung zur Transplantation gespendeter Lungen eine relative Priorität zuzuweisen, und reicht von 0 bis 100, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Priorität anzeigt (Smits et al. 2018).

### 3.2.6 Lungenfunktionelle Parameter

Die lungenfunktionellen Parameter zeigten im Median eine FEV1 von 1 l/min mit einem IQR von 0,7–1,4 l/min. Für die Gruppe der Patienten mit AKI-Stadium 1 und Stadium 2-3 ist dieser Wert vergleichbar. In der Gruppe ohne AKI ergab sich ein Median von 0,8 l/min. Die FVC war im Median auf 1,45 l reduziert. Patienten ohne AKI (Median 1,43 l) und solche im AKI-Stadium 1 (Median 1,5 l) zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Für Patienten im AKI-Stadium 2-3 lag der Median bei 1,18 l.

Im Belastungsgehtest wurde im Median eine Strecke von 154 m zurückgelegt (IQR 47–265 m), diesbezüglich ergaben sich innerhalb der Gruppen mit AKI keine wesentlichen Unterschiede. Die Gruppe ohne AKI lag bei einem Median von 175 m.

Bezogen auf die Sauerstofflangzeittherapie ergab sich für die Gesamtkohorte und für die Gruppe der Patienten mit AKI im Median eine Sauerstoffflussrate von 3 l/min. In der Gruppe ohne AKI betrug diese im Median 2 l/min.

In 76 Fällen (58 %) war vor LTx eine nichtinvasive Beatmung etabliert. Diesbezüglich zeigte die Kohorte keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne AKI. Die lungenfunktionellen Parameter in Bezug zu den AKI-Stadien finden sich in Tabelle 9.

**Tabelle 9 Präoperative Parameter der Lungenfunktion bezogen auf die AKI-Stadien**

<b>Präoperative Lungenfunktion</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2–3 (n = 32)</b>
FEV1, l/min; Md. (IQR)	1,0 (0,7–1,4)	0,8 (0,6–1,2)	0,9 (0,6–1,6)	1,0 (0,8–1,3)
FVC, l; Md. (IQR)	1,45 (1,07–1,97)	1,43 (1,2–1,8)	1,5 (0,9–2,1)	1,18 (1,1–1,7)
6MWT, m; Md. (IQR)	154 (47–265)	175 (47–278)	150 (80–232)	153 (42–246)
Sauerstoffflussrate, l/min; Md. (IQR)	3 (2–5)	2 (1,4–4)	3 (1,6–5,7)	3 (2,0–6,0)
Nichtinvasive Beatmung; n (%)	76 (58)	29 (55,8)	27 (57,4)	20 (62,5)

Abkürzungen: 6MWT - engl. six-minute walk test, Sechs-Minuten-Gehtest; AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; FEV1 - engl. forced expiratory volume in 1 second, Einsekundenkapazität; FVC - engl. forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; l - Liter; l/min - Liter pro Minute; Md. – Median; m - Meter; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.2.7 Nierenparameter

In Tabelle 10 sind die präoperativen Nierenparameter in Bezug auf die AKI-Stadien dargestellt. Es zeigte sich in der Gesamtkohorte im Median ein Serumkreatinin von 0,7 mg/dl mit einem IQR von 0,6–0,9 mg/dl. Die eGFR zeigte einen Median von 107,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Patienten mit und ohne postoperativer AKI wiesen diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede auf.

Die Kreatinin-Clearance konnte bei insgesamt 115 Patienten bestimmt werden und lag im Median bei 95 ml/min. Auch hier konnten bezüglich des Auftretens einer AKI keine bedeutsamen Unterschiede ausgemacht werden. Die Harnstoff-Clearance ergab einen Median von 71,7 ml/min, ohne wesentliche Unterschiede bezüglich des Auftretens einer AKI. Eine Proteinurie wurde in 95 Fällen bestimmt und betrug im Median 91 mg/Tag.

Insgesamt wurde bei 36 Patienten eine Albuminurie untersucht, hier lag der Median bei 16 mg/Tag.

Nur 4 Patienten (3,1 %) nahmen vor LTx regelmäßig Diuretika ein, bei einem Patienten ließ sich eine AKI im Stadium 1 feststellen, was 2,1 % der Patienten in dieser Gruppe entspricht. Die Kohorte wurde hinsichtlich der Gabe von potentiell nephrotoxischen intravenösen Medikamenten untersucht: Vancomycin wurde 4 Patienten verabreicht, Colistin erhielten 2 Patienten und Aminoglykoside wurden nur einem Patienten infundiert, eine AKI trat insgesamt in 3 Fällen (3,8 %) auf.

**Tabelle 10 Präoperative Nierenparameter in Bezug auf die AKI-Stadien**

<b>Präoperative Nierenparameter</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2–3 (n = 32)</b>
Baseline Serumkreatinin, mg/dl; Md. (IQR)	0,7 (0,6–0,9)	0,7 (0,5–0,8)	0,8 (0,6–0,9)	0,6 (0,6–0,8)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; Md. (IQR)	107,3 (79,5–137,2)	109,5 (83,3–135,2)	100,6 (76,8–137,2)	107,7 (97,8–143,7)
Kreatinin-Clearance, ml/min (n = 115); Md. (IQR)	95 (71–125)	99 (79,5–131)	93 (71–118)	100,5 (59,8–118)
Kombinierte Kreatinin- und Harnstoff-Clearance ml/min; Md. (IQR)	71,7 (54,2–92,5)	74,3 (54,5–93,9)	65,1 (53,3–92,3)	71,8 (45,9–89,5)
Proteinurie, mg/Tag; Md. (IQR); (n = 95);	91 (59–175)	85 (61–127)	133 (72–200)	83 (54–128)
Albuminurie, mg/Tag; Md. (IQR); (n = 36)	16 (9–28)	12 (9–26)	21 (12–38)	21 (9–34)
Diuretika; n (%)	4 (3,1)	3 (5,8)	1 (2,1)	0 (0)
i.v. Aminoglykoside; n (%)	1 (0,8)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
i.v. Colistin; n (%)	2 (1,5)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,1)
i.v. Vancomycin; n (%)	4 (3,1)	3 (5,8)	1 (2,2)	0 (0)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; eGFR - engl. estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; i.v. - intravenös; Md. – Median; mg - Milligramm; mg/dl - Milligramm pro Deziliter; ml/min - Milliliter pro Minute; ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - Milliliter pro Minute pro normierter Körperoberfläche; n – Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.2.8 Präoperative hämodynamische Parameter

Die präoperative Hämodynamik zeigte im Median einen mPAP von 30 mmHg. Im Vergleich zu den Patienten ohne AKI (Median 26,5 mmHg) hatten die Patienten mit AKI einen leicht erhöhten mPAP, wobei sich die Stadien untereinander nicht wesentlich unterschieden (Median 30 mmHg bzw. 31 mmHg). Diese Tendenz ließ sich auch bei der Messung des PCWP feststellen, der im Median in der Gruppe ohne AKI mit 6 mmHg geringfügig niedriger ausfiel als in den Gruppen mit AKI (8 mmHg und 7 mmHg). Präoperative hämodynamische Parameter sind in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11 Hämodynamische Parameter der Rechtsherzkathetermessung in Bezug zu den AKI-Stadien**

<b>Präoperative Hämodynamik</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2–3 (n = 32)</b>
mPAP, mmHg; Md. (IQR)	30 (23–36,5)	26,5 (22,3–35,8)	30 (23–32)	31 (22,5–39,5)
PCWP, mmHg; Md. (IQR)	8 (5–10)	6 (6–9,75)	8 (6–10,5)	7 (5,5–9,5)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; Md. – Median; mmHg - Millimeter-Quecksilbersäule; mPAP - engl. mean pulmonary arterial pressure, pulmonal-arterieller Mitteldruck; n - Stichprobengröße; PCWP - engl. pulmonary capillary wedge pressure, Lungenkapillaren-Verschlussdruck; St. – Stadium

### 3.2.9 Präoperative Parameter stationärer Patienten

Die Tabelle 12 zeigt zusätzliche Parameter von präoperativ stationären Patienten, welche insgesamt 59 Fälle (45 %) betraf. Davon wurde bei 39 Patienten (49,4 %) eine AKI diagnostiziert, die Verteilung zwischen den AKI-Stadien war ausgeglichen. Eine invasive Beatmung erfolgte präoperativ bei 12 Patienten (9,2 %), davon konnte nach LTx bei 8 Patienten (10,1 %) eine AKI detektiert werden. Katecholamine erhielten 8 Patienten (6,1 %), bei 4 Patienten (5,1 %) trat eine AKI auf. Eine ECMO-Anwendung erfolgte in 7 Fällen (5,3 %), 5 Patienten (6,3 %) entwickelten nach der OP eine AKI.

**Tabelle 12** Ergänzende präoperative Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten inklusive Intermediate Care Station und Intensivstation

<b>Präoperative Parameter stationärer Patienten n (%)</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2–3 (n = 32)</b>
Stationäre Behandlung	59 (45)	20 (38,5)	21 (44,7)	18 (56,3)
Invasive Beatmung	12 (9,2)	4 (7,7)	5 (10,6)	3 (9,4)
Katecholamine	8 (6,1)	4 (7,7)	2 (4,3)	2 (6,3)
ECMO vor LTx	7 (5,3)	2 (3,8)	2 (4,3)	3 (9,4)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxygenierung; LTx - Lungentransplantation; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.2.10 Intraoperative Parameter

Eine bilaterale LTx wurde bei 121 Patienten (92,4 %) durchgeführt, 10 Patienten (7,6 %) erhielten eine Einzellungentransplantation. Die Schnitt-Naht-Zeit ergab bei Patienten mit und ohne AKI keine wesentlichen Unterschiede und lag im Median bei 344 min (IQR 299–399 min). Die Ischämiezeit lag im Median bei 345 min und war vergleichbar mit der Gruppe ohne AKI. Für die beiden Gruppen mit AKI (Stadium 1 und Stadium 2-3) war die Zeit annähernd gleich (Median 360 min) und lag nur geringfügig über dem Median der Gesamtkohorte. Eine intraoperative ECMO-Therapie wurde bei 32 Patienten (24,4 %) angewendet. Ein Drittel davon entwickelte postoperativ ein AKI-Stadium 2-3, was in dieser Gruppe 13 Patienten (40,6 %) ausmachte. Die Dauer des MAP < 60 mmHg betrug im Median für die Gesamtkohorte 36 min (IQR 15 – 72 min). Für Patienten ohne AKI lag der Median bei 25 min. Für die Gruppe der Patienten im AKI-Stadium 1 betrug der Median 45 min und im AKI-Stadium 2-3 betrug der Median 42 min. Intraoperative Daten sind in Tabelle 13 präsentiert.

**Tabelle 13 Intraoperative Parameter in Bezug auf die AKI-Stadien**

<b>Intraoperative Parameter</b>	<b>Gesamt (n = 131)</b>	<b>Kein AKI (n = 52)</b>	<b>AKI St. 1 (n = 47)</b>	<b>AKI St. 2–3 (n = 32)</b>
Einzellungen- Transplantation; n (%)	10 (7,6)	6 (11,5)	2 (4,3)	2 (6,3)
Schnitt-Naht-Zeit, min; Md. (IQR)	344 (299–399)	337 (294–392)	367 (320–429)	331 (290–414)
Ischämie-Zeit, min; Md. (IQR)	345 (260–390)	338 (253–380)	360 (273–401)	360 (270–405)
Intraoperative ECMO; n (%)	32 (24,4)	9 (17,3)	10 (21,3)	13 (40,6)
Dauer of MAP <60 mmHg, min; Md. (IQR)	36 (15–72)	25 (12–49)	45 (15–87)	42 (14–105)
Kumulative i.v. Furosemid- Dosis, mg; Md. (IQR)	0 (0-10)	0 (0-6,3)	10 (0-20)	0 (0-28,8)

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxygenierung; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; i.v. - intravenös; MAP - engl. mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck; Md. – Median; mg - Milligramm; min - Minute; mmHg - Millimeter-Quecksilbersäule; n - Stichprobengröße; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.3 AKI-Prädiktionsfaktoren

#### 3.3.1 Demographische und immunologische Charakteristika der Gesamtkohorte

In Tabelle 14 sind demographische Variablen dargestellt, welche das Auftreten einer AKI begünstigen können. Statistisch signifikante p-Werte konnten für keine der Variablen errechnet werden.

**Tabelle 14 Demographische und immunologische Variablen als AKI-Prädiktionsfaktoren**

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>Demographische Parameter</b>				
Alter	1,00 (0,96–1,03)	0,82	-	-
Männliches Geschlecht	0,72 (0,36–1,46)	0,36	-	-
Körperwicht	1,01 (0,99–1,04)	0,37	-	-
Körpergröße	0,75 (0,02–34,72)	0,88	-	-
Body mass index	1,07 (0,97–1,17)	0,18	-	-
<b>Immunologische Parameter</b>				
Blutgruppe	0,79 (0,63–1,42)	0,79	-	-
Rhesusfaktor	1,74 (0,59–5,12)	0,32	-	-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; HR - engl. Hazard Ratio, Gefahrenverhältnis; p - Signifikanzwert; % - Prozent

#### 3.3.2 LTx-Indikation, Komorbiditäten und Dringlichkeit

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Lungenerkrankung im Endstadium und der Wahrscheinlichkeit, nach LTx eine AKI zu entwickeln. Im Vergleich zur COPD erwies sich das Vorliegen einer ILD oder einer CF in der multivariaten Regression als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer AKI (siehe Tabelle 15). Die Komorbiditäten PH, arterielle Hypertonie sowie Diabetes mellitus zeigten zwar einen höheren Trend zum Auftreten einer AKI in der univariaten Analyse an, verfehlten jedoch die statistische Signifikanz.

**Tabelle 15** LTx-Indikation, Komorbiditäten und Dringlichkeitsstatus als AKI-Prädiktionsfaktoren

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>LTx-Indikation</b>				
Zugrundeliegende Lungenerkrankung im Endstadium	1,51 (1,15–1,98)	<b>0,003</b>		
COPD				
ILD			4,01 (1,01–15,87)	<b>0,048</b>
CF			4,32 (1,59–11,71)	<b>0,004</b>
<b>Komorbiditäten</b>				
Pulmonale Hypertonie	1,95 (0,92–4,12)	0,08		-
Arterielle Hypertonie	1,93 (0,90–4,12)	0,09		-
Diabetes mellitus	2,27 (0,83–6,19)	0,11		-
Koronare Herzkrankheit	0,97 (0,79–1,20)	0,81		-
<b>Dringlichkeitsstatus</b>				
LAS <sup>a</sup>	1,03 (1,00–1,06)	0,07		-
Status <i>transplantabel</i> (prä-LAS Ära)	2,29 (0,96–5,44)	0,06		-

Abkürzungen: CF - engl. cystic fibrosis, Zystische Fibrose; CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; COPD - engl. chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HR - engl. Hazard Ratio, Gefahrenverhältnis; ILD - engl. interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung; LAS - Lungenallokations-Score; LTx - Lungentransplantation; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Ergänzende Erklärungen zu der Tabelle:

<sup>a</sup> Der LAS ist ein numerischer Wert, der vom United Network for Organ Sharing verwendet wird, um der Verteilung zur Transplantation gespendeter Lungen eine relative Priorität zuzuweisen, und reicht von 0 bis 100, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Priorität anzeigt.

### 3.3.3 Lungenfunktionelle Parameter

Die in Tabelle 16 aufgeführten präoperativen Parameter der Lungenfunktion sowie der 6MWT und die Sauerstoffflussrate weisen keinen Unterschied im Hinblick auf das Auftreten einer postoperativen AKI auf. Lediglich der FEV1-Wert zeigt ein 1,8-faches Risiko für das Auftreten einer AKI an. Mit einem p-Wert von 0,08 wurde jedoch keine Signifikanz erreicht.

**Tabelle 16 Lungenfunktionelle Parameter als AKI-Prädiktionsfaktoren**

Prädiktor Präoperative Lungenfunktion	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
PO <sub>2</sub>	1,01 (0,98–1,03)	0,51	-	-
PCO <sub>2</sub>	1,00 (0,97–1,03)	0,83	-	-
Sauerstoffflussrate	1,05 (0,94–1,17)	0,41	-	-
FEV1	1,84 (0,93–3,65)	0,08	-	-
FVC	0,97 (0,53–1,76)	0,92	-	-
6MWT	1,00 (1,00–1,00)	0,26	-	-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; FEV1 - engl. forced expiratory volume in 1 second, Einsekundenkapazität; FVC - engl. forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; HR - engl. Hazard Ratio, Gefahrenverhältnis; p - Signifikanzwert; pCO<sub>2</sub> - engl. partial pressure of carbon dioxide, Kohlendioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub> - engl. partial pressure of oxygen, Sauerstoffpartialdruck; % - Prozent; 6MWT - engl. six-minute walk test, Sechs-Minuten-Gehtest

### 3.3.4 Präoperative Nierenparameter

Die präoperativen Nierenparameter zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang bezüglich einer postoperativen AKI, wie aus Tabelle 17 ersichtlich.

**Tabelle 17 Nierenparameter vor LTx als AKI-Prädiktionsfaktoren**

Prädiktor Präoperative Nierenparameter	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Baseline Serumkreatinin	4,23 (0,90–19,85)	0,07	-	-
Letztes Serumkreatinin	2,37 (0,65–8,68)	0,19	-	-
Serumnatrium	1,00 (0,90–1,10)	0,94	-	-
Harnsäurespiegel	1,13 (0,95–1,35)	0,18	-	-
Harnstoffspiegel	1,03 (1,00–1,05)	0,08	-	-
Serum-Albumin	0,96 (0,91–1,02)	0,22	-	-
Kreatinin-Clearance (n = 115)	0,99 (0,98–1,00)	0,12	-	-
eGFR	1,00 (0,99–1,00)	0,49	-	-
Proteinurie (n = 95)	1,00 (1,00–1,01)	0,22	-	-
Albuminurie (n = 36)	1,04 (0,98–1,10)	0,18	-	-
Potentiell nephrotoxische Medikation vor LTx <sup>a</sup>	1,12 (1,00–1,25)	0,06	-	-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; eGFR - engl. estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR - engl. Hazard Ratio, Gefahrenverhältnis; LTx - Lungentransplantation; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Ergänzende Erklärungen zu der Tabelle:

<sup>a</sup>Zu den Medikamenten gehörten Vancomycin, Aminoglykoside, Colistin oder intravenöse jodhaltige Kontrastmittel

### 3.3.5 Präoperative hämodynamische und laborchemische Parameter

Die Ergebnisse der univariaten Analyse hämodynamischer und laborchemischer Parameter sind in Tabelle 18 präsentiert und zeigen hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen AKI kein erhöhtes Risiko.

**Tabelle 18** Präoperative hämodynamische und laborchemische Parameter als AKI-Prädiktionsfaktoren sowie zusätzliche Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>Präoperative Hämodynamik</b>				
mPAP	0,99 (0,93–1,05)	0,67	-	-
PCWP	1,07 (0,91–1,26)	0,39	-	-
<b>Präoperative Laborwerte</b>				
Hämoglobin	1,00 (0,98–1,02)	0,86	-	-
Leukozytenzahl	1,07 (0,96–1,19)	0,20	-	-
Thrombozytenzahl	1,00 (1,00–1,00)	0,74	-	-
<b>Präoperative Parameter stationärer Patienten n = 59</b>				
Stationärer Status	0,65 (0,32–1,32)	0,24	-	-
Invasive Beatmung	1,21 (0,68–2,17)	0,51	-	-
ECMO	0,89 (0,26–3,03)	0,86	-	-
Katecholamin-Therapie	0,68 (0,16–2,87)	0,60	-	-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxygenierung; HR - engl. Hazard Ratio, Gefahrenverhältnis; mPAP - engl. mean pulmonary arterial pressure, pulmonal-arterieller Mitteldruck; n - Stichprobengröße; p - Signifikanzwert; PCWP - engl. pulmonary capillary wedge pressure, Lungenkapillaren-Verschlussdruck; % - Prozent

### 3.3.6 Intra- und postoperative Faktoren

In Tabelle 19 sind intraoperative Variablen dargestellt, welche das Auftreten einer AKI begünstigen können. Statistisch signifikante p-Werte konnten in der univariaten Analyse für folgende Variablen errechnet werden: Schnitt-Naht-Zeit, Dauer des MAP unter 60 mmHg und für die kumulative Dosis von intraoperativ verabreichtem Furosemid. Lediglich für den Parameter Furosemid konnte auch in der multivariaten Analyse statistische Signifikanz erreicht werden.

**Tabelle 19 Intraoperative Parameter als AKI-Prädiktionsfaktoren**

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>Intraoperative Parameter</b>				
Einzellungentransplantation	3,08 (0,74–12,92)	0,12		-
Schnitt-Naht-Zeit	1,01 (1,00–1,01)	<b>0,027</b>	1,00 (0,99–1,01)	0,80
Ischämiedauer	1,00 (1,00–1,01)	0,37		-
Intraoperative ECMO	2,35 (0,99–5,59)	0,052		-
Dauer von MAP < 60 mmHg	1,01 (1,00–1,02)	<b>0,048</b>	1,00 (0,99–1,01)	0,94
Kumulative Katecholamin Dosis	1,00 (1,00–1,00)	0,60		-
Kumulative i.v. Furosemid-Dosis	1,04 (1,01–1,07)	<b>0,007</b>	1,05 (1,01–1,10)	<b>0,015</b>
Perioperative Urinproduktion	1,00 (1,00–1,00)	0,67		-
Perioperativer Flüssigkeitshaushalt	1,00 (1,00–1,00)	0,21		-
Niedrigster Hämoglobin-Wert	1,00 (0,98–1,02)	0,86		-
Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate	1,10 (1,00–1,22)	0,06		-
Anzahl der transfundierten Thrombozyteneinheiten	1,26 (0,82–1,92)	0,30		-
Anzahl der transfundierten gefrorenen Frischplasma-Einheiten	1,12 (1,00–1,25)	0,06		-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxygenierung; HR - Hazard Ratio; i.v. - intravenös; MAP - engl. mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck; mmHg - Millimeter-Quecksilbersäule; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Eine positive Flüssigkeitsbilanz und eine Verminderung des mittleren Serumnatrium-Spiegels in Woche 1 nach LTx war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, eine AKI zu entwickeln. Ein erniedrigtes postoperatives Hämoglobin sowie ein erhöhtes Serumalbumin begünstigten hingegen in dieser Arbeit nicht das Auftreten einer AKI, wie Tabelle 20 zu entnehmen ist.

**Tabelle 20 Variablen an Tag 1 nach LTx**

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>Tag 1 Parameter nach LTx</b>				
Kumulative Flüssigkeitsbilanz	1,00 (1,00–1,00)	<b>0,005</b>	1,00 (1,00–1,00)	<b>0,015</b>
Hämoglobin	0,99 (0,96–1,02)	0,40		-
Serumnatrium	1,23 (1,11–1,37)	<b>&lt;0,001</b>	1,18 (1,06–1,33)	<b>0,015</b>
Serum-Albumin	0,91 (0,82–1,01)	0,09		-

Abkürzung: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; HR - Hazard Ratio; LTx - Lungentransplantation; p - Signifikanzwert; % - Prozent;

### 3.4 Auftreten einer AKI nach Korrektur des Serumkreatinins

Nach Korrektur des Serumkreatinin-Wertes nach Flüssigkeitsbilanzierung erhöhte sich in 27 Fällen (20,6 %) die AKI-Einteilung um eine Stufe, diese Fälle wurden unter Verwendung des unkorrigierten Serumkreatinins unterschätzt. In 9 Fällen (6,9 %) änderte sich die AKI nach Korrektur von Stufe 0 zu Stufe 1, diese Fälle wären als AKI übersehen worden. In 14 Fällen (10,7 %) verschlechterte sich die AKI nach Korrektur von Stufe 1 zu Stufe 2 und in 4 Fällen (3,1 %) wechselte sie von Stufe 2 zu Stufe 3. Bei keinem Patienten wurde zuvor eine AKI diagnostiziert, obwohl nach Korrektur keine AKI vorlag. Die Änderungen des AKI-Stadiums sind in Tabelle 21 und Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 21 Änderungen im AKI-Stadium bei Verwendung von korrigiertem Serumkreatinin

Unkorrigiertes AKI-Stadium	Änderung der AKI-Stufe nach Korrektur des Serumkreatinins			
	-1 Stadium	0	+1 Stadium	Gesamt
0	0	45	9	54
1	0	31	14	45
2-3	0	28	4	32
<b>Gesamt</b>	<b>0</b>	<b>102</b>	<b>27</b>	<b>131</b>

Abkürzungen: AKI- engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung

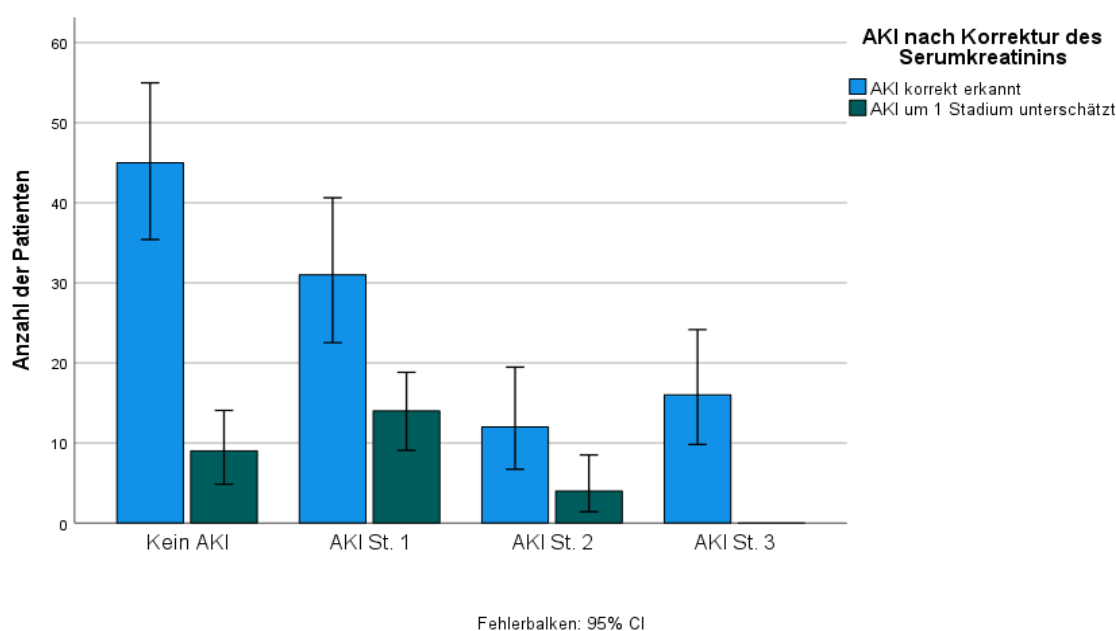
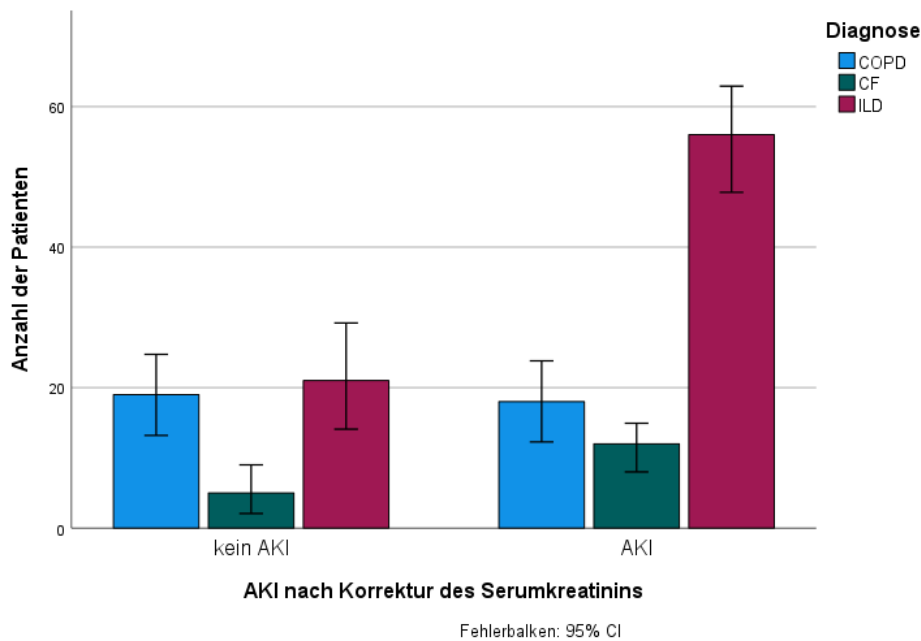


Abbildung 4 AKI-Auftreten nach AKI-Stadien für die Gruppen mit korrekt erkannter AKI und um ein Stadium unterschätzter AKI

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; St. - Stadium, % - Prozent.

Die zur Transplantation führende Lungenerkrankung hatte einen Einfluss auf das AKI-Auftreten, dies zeigte sich auch in der Gruppe mit korrigierter AKI, wie in Abbildung 5 dargestellt. Das höchste Risiko hatten Patienten mit der ET-Diagnosegruppe der ILD. In der Gruppe mit CF zeigte sich ebenfalls ein vermehrtes Auftreten einer AKI nach Korrektur des Serumkreatinins. Nur für die Gruppe mit COPD ließen sich diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede feststellen, diese diente als Referenzgruppe.



**Abbildung 5 Postoperatives Auftreten einer AKI nach Korrektur des Serumkreatinins und aufgeteilt nach LTx-Indikationen**

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CF - engl. cystic fibrosis, zystische Fibrose; CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; COPD - engl. chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD - engl. interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung; % - Prozent

### 3.4.1 AKI-Prädiktoren für ein Unterschätzen der AKI ohne Korrektur

Die Analyse der Patientenkohorte bezüglich AKI-Auftretens, korrigiert nach Flüssigkeitshaushalt, zeigte für die 27 Patienten mit unterschätztem AKI-Stadium keine Unterschiede bezüglich der untersuchten Parameter der demographischen und immunologischen Parameter, der LTx-Indikation, der Komorbiditäten, des Dringlichkeitsstatus sowie der Lungenfunktion vor LTx im Vergleich zu denen ohne Unterschätzung. Die Nierenfunktion vor LTx zeigte in der Gruppe mit unterschätztem AKI-Stadium im Median eine höhere eGFR als in der Gruppe mit korrekt bestimmter AKI. Für alle übrigen präoperativen Nierenparameter sowie für die potentiell nephrotoxische Medikation konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Daten sind in den Tabellen 22 und 23 dargestellt.

**Tabelle 22 Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - demographische und immunologische Parameter, LTx-Indikationen sowie Komorbiditäten**

<b>Prädiktor</b>	<b>Patienten mit unterschätztem AKI-Schweregrad (n = 27)</b>	<b>Patienten ohne Unterschätzung des Schweregrads der AKI (n = 103)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Demographische Parameter</b>			
Alter in Jahren; Md. (IQR)	59 (54–62)	58 (50–61)	0,59
Geschlecht, männlich; n (%)	16 (59,3)	46 (44,2)	0,16
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> ; Md. (IQR)	22,2 (19,2–26,0)	24,8 (20,8–26,7)	0,10
<b>Immunologische Parameter</b>			
Blutgruppe; n (%)			0,45
<i>O</i>	6 (22,2)	37 (35,6)	-
<i>A</i>	13 (48,1)	48 (46,2)	-
<i>B</i>	6 (22,2)	13 (12,5)	-
<i>AB</i>	2 (7,4)	6 (5,8)	-
Rhesusfaktor; n (%)			-
<i>Negativ</i>	2 (7,4)	13 (12,5)	0,46
<i>Positiv</i>	25 (92,6)	91 (87,5)	-
<b>LTx-Indikation; n (%)</b>			
Zugrunde liegende Lungenerkrankung			0,27
<i>COPD</i>	11 (40,7)	26 (25,2)	-
<i>CF</i>	3 (11,1)	14 (13,5)	-
<i>ILD</i>	13 (48,1)	64 (61,5)	-
<b>Komorbiditäten; n (%)</b>			
Pulmonale Hypertonie	9 (33,3)	39 (37,5)	0,69
Arterielle Hypertonie	9 (33,3)	36 (34,6)	0,90
Diabetes mellitus			-
Koronare Herzerkrankung			-

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CF - engl. cystic fibrosis, Zystische Fibrose; COPD - engl. chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD - engl. interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; kg/m<sup>2</sup> - Kilogramm pro Quadratmeter; Md. – Median; n - Stichprobengröße; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Ergänzende Erklärung zu der Tabelle:

Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

**Tabelle 23** Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - Dringlichkeitsstatus, präoperative Lungenfunktion sowie präoperative Nierenparameter

<b>Prädiktor</b>	<b>Patienten mit unterschätztem AKI-Schweregrad (n = 27)</b>	<b>Patienten ohne Unterschätzung des Schweregrads der AKI (n = 103)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Dringlichkeitsstatus</b>			
LAS <sup>a</sup> ; Md. (IQR)	43,5 (31,8–42,3)	37,1 (35–45,5)	0,09
Status vor-LAS Ära; n (%)			0,47
Status <i>Transplantabel</i> (prä-LAS Ära); n (%)	3 (33,3)	5 (16,1)	-
Status <i>Dringlich</i> (prä-LAS Ära); n (%)	3 (33,3)	10 (32,3)	-
Status <i>Hochdringlich</i> (prä-LAS Ära); n (%)	3 (33,3)	16 (51,6)	-
<b>Präoperative Lungenfunktion</b>			
FEV1, l/min; Md. (IQR)	0,8 (0,6–1,2)	1,0 (0,7–1,3)	0,18
FVC, l; Md. (IQR)	0,8 (0,4–1,1)	1,4 (1,1–1,9)	0,18
6MWT, m; Md. (IQR)	80 (26–277)	161 (85–250)	0,16
Sauerstoffflussrate, l/min; Md. (IQR)	3 (1–5)	3 (2–4)	0,55
Nichtinvasive Beatmung; n (%)	17 (63,0)	59 (56,7)	0,83
<b>Präoperative Nierenparameter</b>			
Serumkreatinin, mg/dl; Md. (IQR)	0,6 (0,5–0,8)	0,7 (0,5–0,9)	0,10
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; Md. (IQR)	113 (99–151)	106 (79–133)	<b>0,041</b>
Kreatinin-Clearance, ml/min; Md. (IQR) (n = 115)	98 (78–150)	95 (70–122)	0,13
Proteinurie, mg/Tag; Md. (IQR) (n = 95)	117 (80–189)	86 (57–1178)	0,32
Albuminurie, mg/Tag; Md. (IQR) (n = 36)	15 (11–30)	(9–28)	0,96
Diuretika; n (%)	1 (3,7)	3 (2,9)	0,95
i.v. Vancomycin; n (%)	1 (3,7)	3 (2,9)	0,95
i.v. Aminoglycoside; n (%)	0 (0)	1 (1)	0,95
i.v. Colistin; n (%)	0 (0)	2 (1,9)	0,95

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membran-oxygenierung; FEV1 - engl. forced expiratory volume in 1 second, Einsekundenkapazität; FVC - engl. forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; IQR – engl. interquartile range; Interquartilsabstand; l - Liter; l/min – Liter pro Minute; LAS - Lungenallokations-

Score; LTx – Lungentransplantation; Md. – Median; m – Meter; mmHg - Millimeter-Quecksilbersäule; mPAP - engl. mean pulmonary arterial pressure, pulmonal-arterieller Mitteldruck; n - Stichprobengröße; p – Signifikanzwert; PCWP - engl. pulmonary capillary wedge pressure, Lungenkapillaren-Verschlussdruck; % - Prozent; 6MWT - engl. six-minute walk test, Sechs-Minuten-Gehtest

Ergänzende Erklärungen zu der Tabelle:

Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

<sup>a</sup> Der LAS ist ein numerischer Wert, der vom United Network for Organ Sharing verwendet wird, um der Verteilung zur Transplantation gespendeter Lungen eine relative Priorität zuzuweisen, und reicht von 0 bis 100, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Priorität anzeigt.

Die präoperative Hämodynamik sowie Parameter von präoperativ stationären Patienten zeigten keinen statistischen Zusammenhang zwischen den AKI-Prädiktoren von korrekt erkannter AKI und unterschätzter AKI, wie in Tabelle 24 dargestellt.

**Tabelle 24** Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - präoperative Hämodynamik und Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten

<b>Prädiktor</b>	<b>Patienten mit unterschätztem AKI-Schweregrad (n = 27)</b>	<b>Patienten ohne Unterschätzung des Schweregrads der AKI (n = 103)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Präoperative Hämodynamik</b>			
<b>Md. (IQR)</b>			
Letzter mPAP, mmHg	27 (20–36)	27 (23–35)	0,69
Letzter PCWP, mmHg	7 (5–14)	8 (5–10)	0,75
<b>Präoperative Parameter stationärer Patienten (n = 59), n (%)</b>			
Stationärer Status	14 (51,9)	45 (43,3)	0,42
Katecholamine	3 (11,1)	5 (4,8)	0,22
Invasive Beatmung	2 (7,4)	10 (9,6)	-
ECMO vor LTx	2 (7,4)	5 (4,9)	0,14

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; eGFR - engl. estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IQR - engl. interquartile range; Interquartilsabstand; i.v. – intravenös; Md. – Median; mg – Milligramm; mg/dl - Milligramm pro Deziliter; ml/min - Milliliter pro Minute; ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - Milliliter pro Minute pro normierter Körperoberfläche; n – Stichprobengröße; p – Signifikanzwert; % - Prozent

Ergänzende Erklärung zu der Tabelle:

Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

Die intraoperativen Daten weisen überwiegend keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen auf. Lediglich Patienten mit unterschätztem AKI-Schweregrad zeigten eine statistisch signifikant höhere intraoperative Flüssigkeitsbilanz im Vergleich zu der Gruppe ohne Unterschätzung (siehe Tabelle 25).

**Tabelle 25 Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - intraoperative Parameter**

Intraoperative Parameter	Patienten mit unterschätztem AKI-Schweregrad (n = 27)	Patienten ohne Unterschätzung des Schweregrads der AKI (n = 103)	p-Wert
Einzellungentransplantation; n (%)	1 (3,7)	8 (7,7)	0,47
Schnitt-Naht-Zeit, min; Md. (IQR)	357 (327–429)	337 (295–397)	0,12
Ischämiedauer, min; Md. (IQR)	360 (259–406)	355 (270–390)	0,96
Intraoperative ECMO; n (%)	8 (30,8)	25 (24,3)	0,60
Dauer von MAP < 60 mmHg, min; Md. (IQR)	48 (15–85)	33 (15–66)	-
Kumulative i.v. Furosemid-Dosis, mg; Md. (IQR)	0 (0–10)	0 (0–10)	0,92
Perioperative Flüssigkeitsbilanz, ml; Md. (IQR)	2315 (1049-3718)	1290 (650-2400)	<b>0,018</b>
Niedrigstes Hämoglobin, g/l; Md. (IQR)	108 (96-116)	110 (94,75-118)	0,83
Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate; Md. (IQR)	3,5 (2-7,5)	3 (2-5,75)	0,31

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membran-oxygenierung; g/l - Gramm pro Liter; IQR - engl. interquartile range; Interquartilsabstand; i.v. - intravenös; MAP - engl. mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck; Md. - Median; mg - Milligramm; min - Minute; ml - Milliliter; mmHg - Millimeter-Quecksilbersäule; n - Stichprobengröße; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Ergänzende Erklärung zu der Tabelle:

Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

Die Korrektur des Serumkreatinins auf die Flüssigkeitsbilanz ergab in der weiteren Auswertung Sinn, nachdem festzustellen war, dass die Patienten mit korrigiertem AKI-

Stadium signifikant höhere Flüssigkeitsvolumina am 1. und 2. Tag nach LTx sowie eine höhere kumulative Flüssigkeitsbilanz in der 1. Woche nach LTx aufwiesen. Die Notwendigkeit einer Hämodialyse trat bei 7 Patienten (6,9 %) auf, erwartungsgemäß wurde bei diesen Patienten der Schweregrad der AKI nicht unterschätzt. Die Daten sind Tabelle 26 zu entnehmen.

**Tabelle 26 Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - Laborparameter und Bilanzierung nach LTx**

<b>Laborparameter und Flüssigkeits-Bilanzierung nach LTx</b>	<b>Patienten mit unterschätztem AKI-Schweregrad (n = 27)</b>	<b>Patienten ohne Unterschätzung des Schweregrads der AKI (n = 103)</b>	<b>p-Wert</b>
Tag 1 unkorrigiertes Serumkreatinin, mg/dl; Md. (IQR)	0,9 (0,6–1,0)	0,9 (0,7–1,1)	0,25
Tag 1 korrigiertes Serumkreatinin, mg/dl; Md. (IQR)	1,0 (0,7–1,1)	1,0 (0,7–1,2)	0,66
Tag 2 unkorrigiertes Serumkreatinin, mg/dl; Md. (IQR)	0,8 (0,7–1,2)	0,9 (0,7–1,3)	0,96
Tag 2 korrigiertes Serumkreatinin mg/dl; Md. (IQR)	1,0 (0,8–1,4)	1,0 (0,7–1,5)	0,49
Tag 1 Flüssigkeitsbilanz, ml; Md. (IQR)	2690 (1590–3960)	1570 (537–2620)	<b>0,003</b>
Tag 2 Flüssigkeitsbilanz, ml; Md. (IQR)	1475 (-251–2500)	489 (-501–1412)	<b>0,040</b>
Kumulative Flüssigkeitsbilanz in den ersten 7 Tagen, ml; Md. (IQR)	1157 (-1126–5235)	-74 (-2243–2251)	<b>0,047</b>
Tag 1 24-Stunden Urinausscheidung, ml; Md. (IQR)	2800 (1490–3500)	2495 (1725–3150)	0,94
Tag 2 24-Stunden Urinausscheidung, ml; Md. (IQR)	2470 (1958–3270)	2820 (2077–3460)	0,43
Dialysebedarf in den ersten 7 Tagen; n (%)	0 (0)	7 (6.9)	0,15

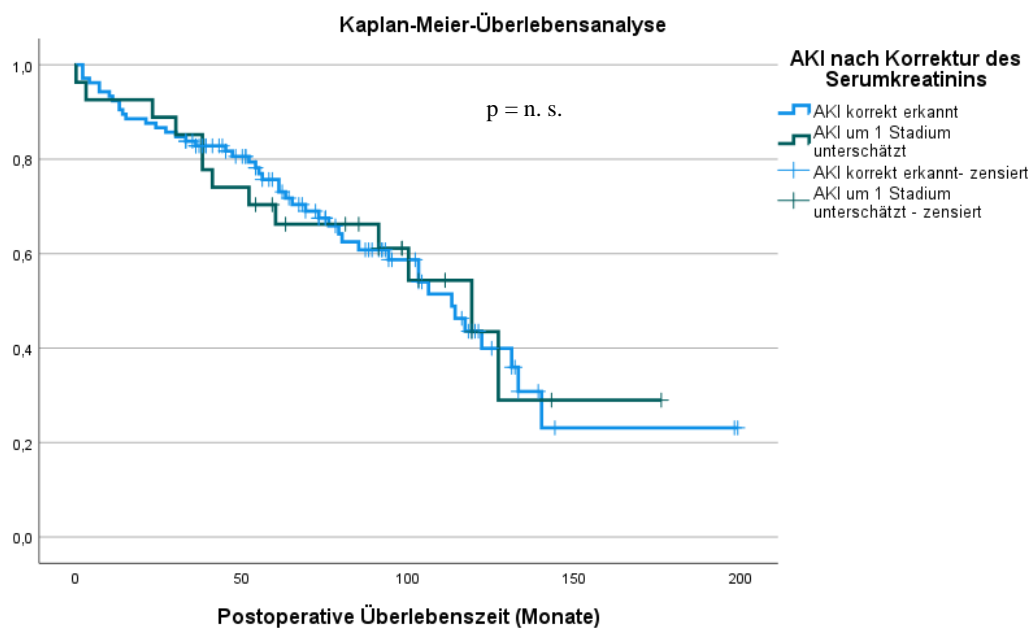
Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; IQR - engl. interquartile range; Interquartilsabstand; LTx - Lungentransplantation; Md. - Median; ml - Milliliter; mg/dl - Milligramm pro Deziliter; n - Stichprobengröße; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Ergänzende Erklärung zu der Tabelle:

Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

### 3.4.2 Vergleich korrekt erkannte AKI und unterschätzte AKI

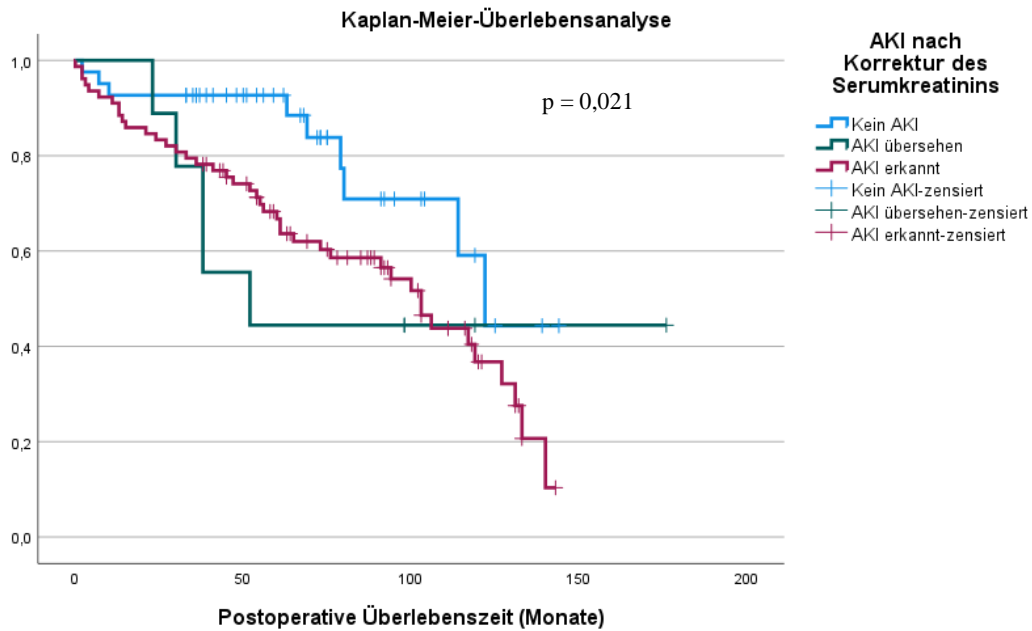
Die beiden AKI-Gruppen korrekt erkanntes AKI-Stadium sowie die Patientenkohorte mit unterschätztem AKI-Stadium zeigten keine Unterschiede in der Überlebenszeit ( $p=0,409$  im Log-Rank Test). Die Ergebnisse sind mittels Kaplan-Meier-Kurven in der Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6** Überlebensanalysen innerhalb der AKI-Kohorte zwischen korrekt erkannter AKI und um ein Stadium unterschätzter AKI

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; n. s. - nicht signifikant; p – Signifikanzwert

Ein signifikant geringeres Überleben wurde jedoch beobachtet, wenn keine AKI diagnostiziert wurde, obwohl nach Serumkreatinin-Korrektur eine AKI vorlag, wie in der Abbildung 7 dargestellt ( $p=0,021$  im Log-Rank Test).

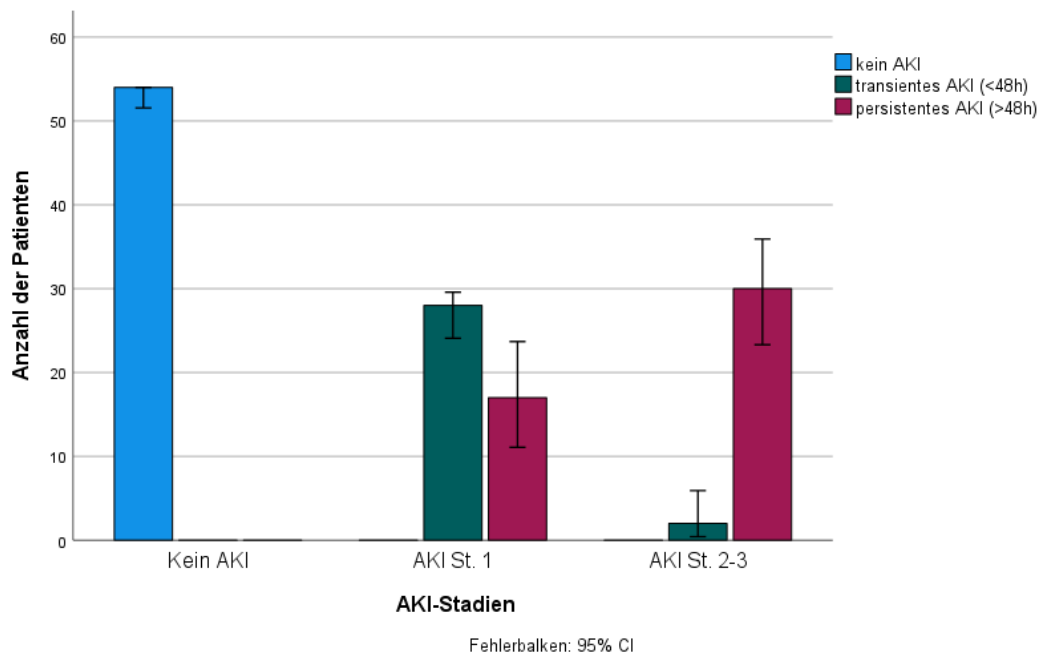


**Abbildung 7** Überlebensanalysen innerhalb der AKI-Kohorte zwischen nicht vorhandener AKI, korrekt erkannter AKI und übersehener AKI

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; p - Signifikanzwert

### 3.5 Dauer der Nierenschädigung

Patienten mit AKI nach LTx wurden in die Gruppen transiente AKI und persistente AKI, wie im ADQI-16 Konsensus vorgeschlagen, eingeteilt. Von den 79 AKI-Patienten wurde in 48 Fällen (60,8 %) eine persistente AKI gefunden. Im AKI-Stadium 1 wiesen 29 Fälle (61,7 %) eine transiente AKI auf und 18 Fälle (38,3 %) eine persistente AKI. Im AKI-Stadium 2-3 war in 2 Fällen (6,3 %) die AKI transient und in 30 Fällen (93,8 %) persistent, wie in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8 AKI-Stadieneinteilung für transiente und persistente AKI**

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; h - lateinisch hora, Stunde; St. - Stadium; % - Prozent

### 3.5.1 Prädiktoren für eine persistente AKI

Die Tabellen 27 bis 30 zeigen Prädiktoren für eine persistente AKI, identifiziert durch eine logistische Regressionsanalyse. In der univariaten Analyse konnte für folgende Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden: Weibliches Geschlecht, koronare Herzerkrankung bzw. Koronarsklerose, mechanische Beatmung, letzte Kreatinin-Clearance, letztes Serumnatrium, intraoperative kumulative Katecholamin-Dosis, sowie kumulativer Flüssigkeitshaushalt und mittleres Serumnatrium in der Woche 1 nach LTx. Diese Prädiktoren wurden der multivariaten Analyse zugeführt. Hierbei erreichten nur die Variablen weibliches Geschlecht sowie kumulativer Flüssigkeitshaushalt und mittleres Serumnatrium in der Woche 1 nach LTx das geforderte Signifikanzniveau von 95 % nicht. Für alle übrigen Variablen konnte ein statistischer Zusammenhang mit dem Auftreten einer persistenten AKI auch im multivariaten Modell gesehen werden. Insbesondere zeigte sich für die intraoperative kumulative Katecholamin-Dosis mit einem p-Wert von 0,004 ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang.

**Tabelle 27 Prädiktoren für eine persistente AKI - demographische und immunologische Parameter**

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>Demographische Parameter</b>				
Alter	1,01(0,97–1,05)	0,65		-
Weibliches Geschlecht	0,39 (0,16–0,99)	<b>0,047</b>	0,36 (0,06-2,23)	0,27
Körpergewicht	1,02 (0,98–1,05)	0,32		-
Körpergröße	231,80 (0,99–54104)	0,05		-
Body mass index	0,99 (0,89–1,12)	0,91		-
<b>Immunologische Parameter</b>				
Blutgruppe	0,55 (0,30–1,02)	0,06		-
Rhesusfaktor	0,57 (0,10–3,15)	0,52		-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; HR - Hazard Ratio; p - Signifikanzwert; % - Prozent;

Ergänzungen zu der Tabelle:

Alle verfügbaren Variablen wurden in die univariate Analyse eingeschlossen, während nur Variablen mit dem höchsten Signifikanzniveau für die Cox-Regressionsanalyse verwendet wurden. Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

**Tabelle 28 Prädiktoren für eine persistente AKI - LTx-Indikationen, Komorbiditäten, Dringlichkeitsstatus und präoperative Lungenfunktion**

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>LTx-Indikation</b>				
Zugrundeliegende Lungenerkrankung	1,08 (0,73–1,60)	0,69		-
<b>Komorbiditäten</b>				
Pulmonale Hypertonie	1,76 (0,70–4,42)	0,23		-
Arterielle Hypertonie	1,49 (0,59–3,75)	0,40		-
Diabetes mellitus	0,94 (0,32–2,80)	0,91		-
Koronare Herzerkrankung	6,19 (1,24–30,77)	<b>0,026</b>	17,63 (1,76-176,07)	<b>0,015</b>
Koronarsklerose	4,88 (1,24-19,2)	<b>0,023</b>	14,83 (1,52-144,97)	<b>0,02</b>
<b>Dringlichkeitsstatus</b>				
LAS <sup>a</sup>	1,02 (1,00–1,05)	0,29		-
<b>Präoperative Lungenfunktion</b>				
PO <sub>2</sub>	1,01 (0,98–1,03)	0,94		-
PCO <sub>2</sub>	1,01 (0,96–1,05)	0,80		-
Sauerstoffflussrate	1,08 (0,92–1,25)	0,35		-
FEV1	1,70 (0,76–3,80)	0,12		-
FVC	1,34 (0,67–2,66)	0,41		-
6MWT	1,00 (1,00–1,00)	0,79		-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; FEV1 - engl. forced expiratory volume in 1 second, Einsekundenkapazität; FVC - engl. forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität; HR - Hazard Ratio; LAS - Lungenallokations-Score; p - Signifikanzwert; PCO<sub>2</sub> - engl. partial pressure of carbon dioxide, Kohlendioxidpartialdruck; PO<sub>2</sub> - engl. partial pressure of oxygen, Sauerstoffpartialdruck; % - Prozent; 6MWT - engl. six-minute walk test, Sechs-Minuten-Gehtest

Ergänzungen zu der Tabelle:

Alle verfügbaren Variablen wurden in die univariate Analyse eingeschlossen, während nur Variablen mit dem höchsten Signifikanzniveau für die Cox-Regressionsanalyse verwendet wurden. Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

<sup>a</sup> Der LAS ist ein numerischer Wert, der vom United Network for Organ Sharing verwendet wird, um der Verteilung zur Transplantation gespendeter Lungen eine relative Priorität zuzuweisen, und reicht von 0 bis 100, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Priorität anzeigt.

**Tabelle 29 Prädiktoren für eine persistente AKI - präoperative Nierenparameter, präoperative Hämodynamik, präoperative Laborwerte sowie zusätzliche Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten**

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>Präoperative Nierenparameter</b>				
Serumkreatinin	5,82 (0,99–34,10)	0,051		-
Serumnatrium	1,20 (1,02–1,42)	<b>0,025</b>	1,47 (1,07-2,04)	<b>0,019</b>
Kaliumspiegel	0,72 (0,29–1,81)	0,48		-
Harnsäurespiegel	1,13 (0,92–1,40)	0,25		-
Harnstoffspiegel	1,02 (0,99–1,05)	0,19		-
Serum-Albumin	0,98 (0,90–1,05)	0,56		-
Kreatinin-Clearance (n = 115)	0,98 (0,97–1,0)	<b>0,04</b>	0,97 (0,95-1,00)	<b>0,042</b>
Proteinurie (n = 95)	1,00 (1,00–1,00)	0,64		-
Albuminurie (n = 36)	1,03 (0,98–1,08)	0,30		-
potentiell nephrotoxische Medikation vor LTx	2,34 (0,54–10,10)	0,26		-
<b>Präoperative Hämodynamik</b>				
mPAP	1,04 (0,97–1,13)	0,29		-
PCWP	1,05 (0,85–1,29)	0,65		-
<b>Präoperative Laborwerte</b>				
Hämoglobin	1,00 (0,98–1,02)	0,65		-
Leukozytenzahl	0,99 (0,87–1,12)	0,86		-
Thrombozytenzahl	1,00 (1,00–1,00)	0,71		-
<b>Präoperative Parameter stationärer Patienten</b>				
Stationärer Status	2,53 (0,25–1,32)	0,17		-
Mechanische Beatmung	2,35 (1,05–5,27)	<b>0,037</b>		-
Nichtinvasive Beatmung			6,39 (1,05-39,01)	<b>0,044</b>
invasive Beatmung			1,47 (0,78-28,74)	0,79
Katecholamine	2,82 (0,3–26,45)	0,36		-
ECMO vor LTx	1,54 (0,34–7,04)	0,58		-

Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membran-oxygenierung; HR - Hazard Ratio; LTx - Lungentransplantation; mPAP - engl. mean pulmonary arterial pressure, pulmonal-arterieller Mitteldruck; p - Signifikanzwert; PCWP - engl. pulmonary capillary wedge pressure, Lungenkapillaren-Verschlussdruck; % - Prozent

Ergänzungen zu der Tabelle:

Alle verfügbaren Variablen wurden in die univariate Analyse eingeschlossen, während nur Variablen mit dem höchsten Signifikanzniveau für die Cox-Regressionsanalyse verwendet wurden. Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

**Tabelle 30 Prädiktoren für eine persistente AKI - intraoperative Parameter und postoperative Parameter an Tag 1 nach LTx**

Prädiktor	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
<b>Intraoperative Parameter</b>				
Einzellungentransplantation	0,00 (0,00- )	1,00	-	-
Schnitt-Naht-Zeit	1,01 (1,00–1,01)	0,22	-	-
Ischämiezeit	1,01 (1,00–1,01)	0,09	-	-
Intraoperative ECMO	1,70 (0,97–2,99)	0,06	-	-
Dauer von MAP < 60 mmHg	1,01 (1,00–1,02)	0,07	-	-
Kumulative Katecholamin-Dosis	1,00 (1,00–1,00)	<b>0,021</b>	1,00 (1,00-1,00)	<b>0,004</b>
Kumulative i.v. Furosemid-Dosis	1,01 (0,99–1,03)	0,41	-	-
Perioperative Urinproduktion	1,00 (1,00–1,00)	0,72	-	-
Perioperativer Flüssigkeitshaushalt	1,00 (1,00–1,00)	0,24	-	-
Niedrigster Hämoglobin-Wert	1,00 (0,98–1,03)	0,94	-	-
Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate	1,11 (0,98–1,25)	0,12	-	-
Anzahl der transfundierten Thrombozyteneinheiten	1,91 (0,96–3,79)	0,06	-	-
Anzahl der transfundierten gefrorenen Frischplasma-Einheiten	1,12 (0,98–1,28)	0,11	-	-
<b>Tag 1 Postoperative Parameter</b>				
Kumulativer Flüssigkeitshaushalt	1,00 (1,00–1,00)	<b>0,042</b>	1,00 (1,00-1,00)	0,35
Hämoglobin	1,02 (0,99–1,06)	0,22	-	-
Serumkalium	5,34 (0,70–41,52)	0,11	-	-
Serumnatrium	1,14 (1,01–1,29)	<b>0,028</b>	1,05 (0,85-1,31)	0,65
Serum-Albumin	0,96 (0,84–1,10)	0,58	-	-

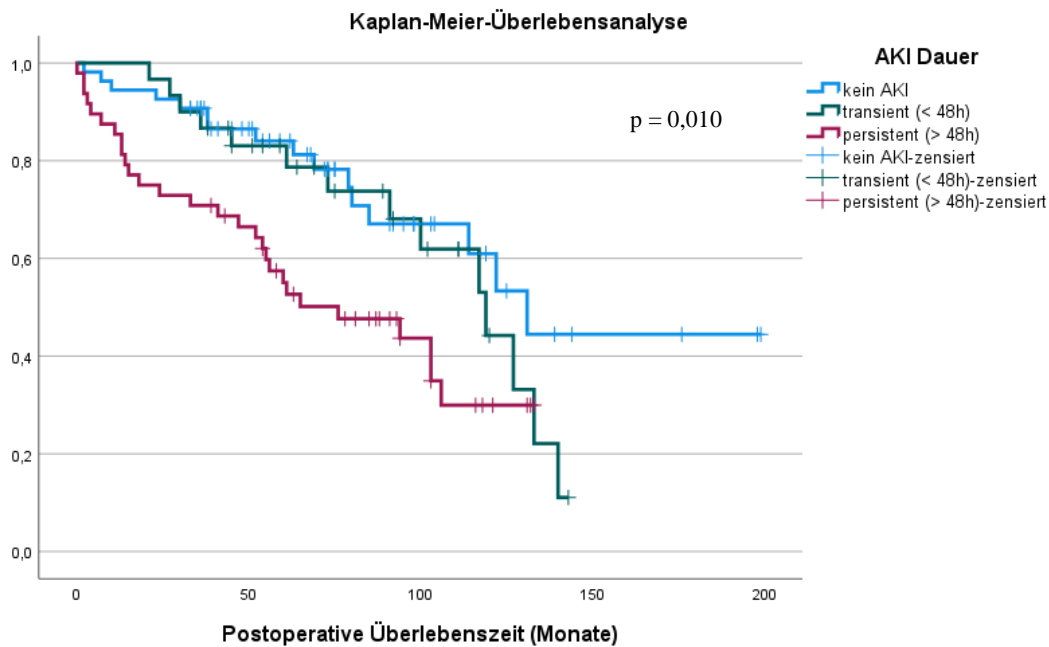
Abkürzungen: CI - engl. confidence interval, Konfidenzintervall; ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membran-oxygenierung; HR - Hazard Ratio; i.v. - intravenös; MAP - engl. mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck; mmHg - Millimeter-Quecksilbersäule; p - Signifikanzwert; % - Prozent

Ergänzungen zu der Tabelle:

Alle verfügbaren Variablen wurden in die univariate Analyse eingeschlossen, während nur Variablen mit dem höchsten Signifikanzniveau für die Cox-Regressionsanalyse verwendet wurden. Fettgedruckte Werte kennzeichnen die statistische Signifikanz auf dem Niveau von  $p < 0,05$ .

### 3.5.2 Überlebensanalyse transiente versus persistente AKI

Der Vergleich der Überlebenszeit in Abhängigkeit des Bestehens einer AKI länger als 48 Stunden zeigte ein signifikant geringeres Überleben als die Gruppe mit transientem AKI ( $p=0,010$  im Log-Rank Test). Die Unterschiede der einzelnen Gruppen sind in Abbildung 9 dargestellt.

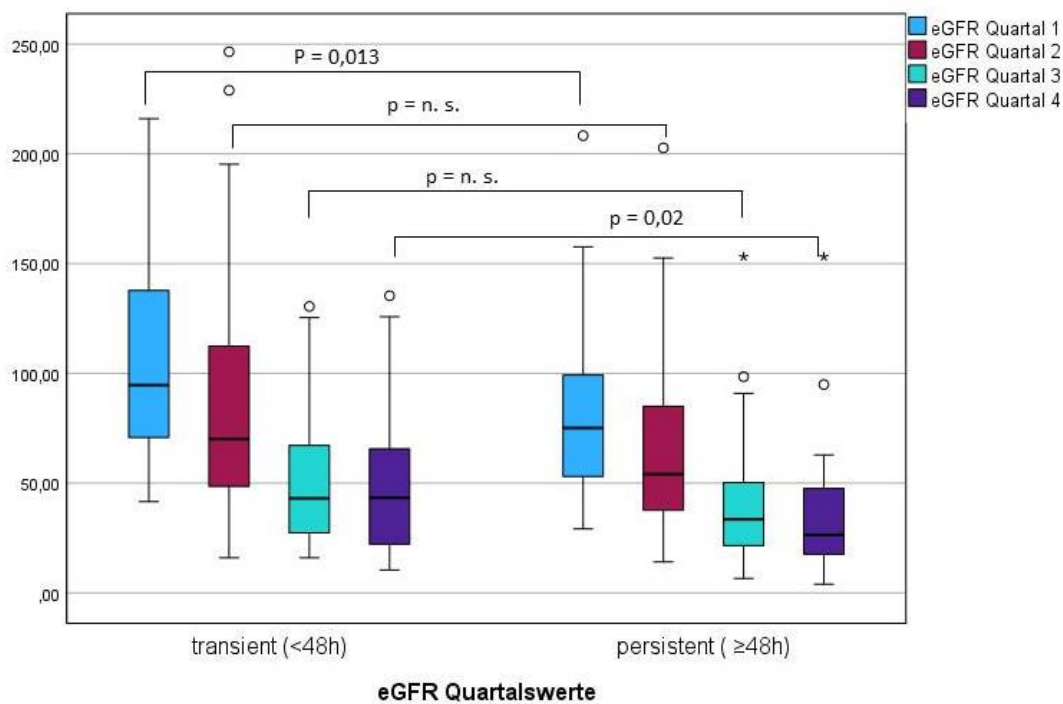


**Abbildung 9** Überlebensanalysen zwischen den Gruppen mit transients, persistenter und nicht vorhandener AKI

Abkürzungen: AKI - engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung; h - lateinisch hora, Stunde; p - Signifikanzwert

### 3.6 Auswirkung der AKI-Dauer auf die langfristige Nierenfunktion

Zum Vergleich des langfristigen Verlaufs der Nierenfunktion bei Patienten mit transienter und persistenter AKI wurden die Mittelwerte der eGFR pro Quartal im Jahr nach LTx ermittelt. In der Gruppe mit persistenter AKI waren die gemittelten eGFR-Werte im Vergleich zur Gruppe mit transienter AKI deutlich reduziert, wobei für Quartal 1 ( $p = 0,013$ ) und Quartal 4 ( $p = 0,02$ ) statistische Signifikanz erreicht wurde (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10 eGFR-Quartalswerte für transiente und persistente AKI**

Abkürzungen: eGFR - engl. estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; h - lateinisch hora, Stunde; n. s. - nicht signifikant; p - Signifikanzwert

## **Kapitel 4      Diskussion**

### **4.1      Inzidenz einer postoperativen akuten Nierenschädigung nach LTx**

Von den 131 untersuchten Patienten entwickelten 79 (60,3 %) eine postoperative AKI nach den KDIGO-Kriterien. Damit ist die Inzidenz mit anderen Arbeiten vergleichbar, die je nach Studie mit 33,3 % bis 69 % angegeben wird (Fidalgo et al. 2014a; Bennett et al. 2019; Doricic et al. 2022). Lertjitbanjong et al. berichten in einer Metaanalyse von 26 Kohortenstudien über eine geschätzte Inzidenzrate von AKI nach LTx von 52,5 % (Lertjitbanjong et al. 2019). Eine Subgruppenanalyse, basierend auf den AKI-Definitionen, ergab nach RIFLE-Kriterien eine Inzidenz von 49 %, nach AKIN-Kriterien eine Inzidenz von 55,5 % und nach KDIGO-Kriterien eine Inzidenz von 53 % (Lertjitbanjong et al. 2019). Trotz Fortschritten in der Therapie beeinflusste das Studienjahr interessanterweise die Inzidenz von AKI hierbei nicht (Lertjitbanjong et al. 2019).

In der vorliegenden Arbeit verteilten sich die AKI-Patienten zu 35,9 % auf das AKI-Stadium 1 und zu 24,4 % auf das AKI-Stadium 2-3. Dies deckt sich mit den Erfahrungen einer großen monozentrischen Studie mit 445 Probanden nach LTx von Fidalgo et al., die bei einer Gesamtinzidenz für eine AKI von 68,8 % eine Aufteilung von 38,9 % in AKI-Stadium 1 und 29,9 % in Stadium 2-3 berichteten (Fidalgo et al. 2014a).

### **4.2      Studienkohorte, Demographie, Komorbiditäten**

#### **4.2.1      Alter und Indikation**

Das mediane Transplantationsalter betrug in der vorliegenden Studie 58 Jahre und die Hälfte der Patienten wurde in einem Alter von 50 bis 61 Jahren transplantiert. Dies deckt sich mit Daten aus den USA. Dort wurden im Jahr 2018 laut Organ Procurement & Transplantation Network (OPTN) - Bericht 47,4 % der Transplantatempfänger im Alter zwischen 50 und 64 Jahren transplantiert (Valapour et al. 2020). Insgesamt ist ein Anstieg der Patienten im höheren Alter zu verzeichnen. Dies war in den USA bereits vor der Einführung des LAS erkennbar. Nach der Einführung in 2005 verstärkte sich dieser Trend allerdings erheblich (Egan und Edwards 2016). So wurden im Jahr 2005 in

den USA 9,4 % der Empfänger im Alter von über 65 Jahren transplantiert und im Jahr 2018 entsprach der Anteil dieser Altersgruppe bereits 35 % (OPTN Database). Nach Einführung des LAS in Deutschland Ende 2011 erhöhte sich das Alter der LTx-Empfänger ebenfalls, im Median um 2 Jahre (Gottlieb et al. 2017). Eine Ursache könnte in dem deutlichen Anstieg der Transplantationen nach Einführung des LAS in der Gruppe der ILD liegen (Egan und Edwards 2016). Vor allem die idiopathische pulmonale Fibrose, welche einen großen Anteil der ILD-Patienten darstellt, wird selten vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert (Raghu et al. 2018). Bezüglich der ILD-Gruppe gab es bereits vor 2005 einen langsamen Anstieg an Transplantationen, nach Einführung des LAS verdoppelte sich die Steigerungsrate in den USA nahezu, von 36/Jahr auf 61/Jahr (Egan und Edwards 2016). Der Anteil an Patienten aus der Gruppe der COPD-Patienten hat sich prozentual zwar verringert, die absolute Zahl ist jedoch unverändert, da sich die Anzahl der Transplantationen insgesamt nach der LAS-Einführung erhöht hat (Egan und Edwards 2016).

Die Verschiebung hin zu älteren Transplantatempfängern könnte des Weiteren darin begründet sein, dass ein deutlicher Rückgang der Indikation zur LTx von CF-Patienten seit 2020 zu verzeichnen ist, die bis 2019 über die Hälfte der Patienten im Alter von 18-34 Jahren ausgemacht haben (OPTN Database). Laut OPTN wurden in den USA in 2019 und den Jahren davor jährlich ca. 250 CF-Patienten transplantiert, diese Zahl ging in 2020 auf 78 und in 2021 auf 49 zurück (OPTN Database). In diesem Jahr, Stand Oktober 2022, wurden bislang nur 23 Operationen durchgeführt (OPTN Database). Ursache hierfür könnte in der Zulassung einer hochwirksamen Modulatortherapie in 2019 in den USA liegen, welche die Funktion des bei CF-Patienten defekten CFTR-Proteins verbessert und mittlerweile für fast 90 % der erwachsenen CF-Population zugelassen ist. Die Dreifachkombination führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion und reduziert Atemwegssymptome sowie pulmonale Exazerbationen (Despotes und Donaldson 2022). Durch diese Therapie könnte sich das Zeitfenster bis zur Notwendigkeit einer LTx verlängert haben.

In der vorliegenden Arbeit war die Indikation zur LTx für die Gruppe mit ILD (58,8 %) fast doppelt so häufig wie für COPD (28,8 %), die Gruppe der CF-Patienten entsprach nur 13 %. Diese Verteilung ist mit Daten der ersten 3 Jahre nach LAS-Einführung in Deutschland vergleichbar. Hier erhöhte sich der Anteil der Patienten mit ILD von 31 % auf 46 % und der Anteil der Patienten mit COPD ging von 40 % auf 33 % zurück,

während die anderen beiden Gruppen relativ konstant blieben, so betrug der Anteil der Patienten mit CF 17 % (vorher 19 %) und der Anteil der Patienten mit vaskulären Erkrankungen änderten sich von 5 % auf 4 % (Gottlieb et al. 2017).

Wie auch in anderen Studien konnten in dieser Arbeit die Indikationen ILD und CF als unabhängige Risikofaktoren für eine AKI nach LTx identifiziert werden (George et al. 2012; Heid et al. 2020). Dies verwundert insbesondere für die Indikation CF nicht, denn bakterielle bronchiale Infektionen bei CF-Patienten erfordern häufig präoperativ nephrotoxische Antibiotikatherapien (Robinson et al. 2013). Eine exokrine Pankreasinsuffizienz weisen 80-90 % der CF-Patienten auf und 30-50 % entwickeln nach LTx einen Diabetes mellitus (Schindler et al. 2001). Des Weiteren findet sich bei CF-Patienten häufig ein abnormer Kalziumstoffwechsel. In einer frühen Arbeit wurde von einer medullären Nierenverkalkung bei über 90 % der Patienten mit CF sowie einer signifikant erhöhten Inzidenz von Urolithiasis berichtet (Katz et al. 1988).

#### **4.2.2 Geschlechterverteilung**

In dieser Arbeit war die Geschlechterverteilung ausgeglichen. Andere Studien berichten über eine Gewichtung hin zum männlichen Geschlecht. So lag der Anteil der männlichen Transplantierten in einer großen retrospektiven Studie mit 12.208 Probanden von George et al. bei 55 % (George et al. 2012). Fildago et al. berichten sogar von 62 % männlicher Patienten (Fidalgo et al. 2014a), während in einer neueren Studie von Doricic et al. das Geschlechterverhältnis ebenfalls ausgeglichen war. Daten aus den USA zeigen ebenfalls eine höhere Gewichtung des männlichen Geschlechts, so wurden bis Oktober 2022 insgesamt 27.326 Männer und 20.770 Frauen in den USA transplantiert (OPTN Database). Weibliches Geschlecht gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen AKI (George et al. 2012). Dies konnte die vorliegende Arbeit nicht bestätigen, deutete sich aber in der univariaten Analyse der Patienten an, die nach LTx eine persistente AKI entwickelten ( $p = 0,047$ ). In der multivariaten Analyse wurde hierfür jedoch die statistische Signifikanz verfehlt ( $p = 0,27$ ).

#### **4.2.3 Diabetes mellitus**

Während in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und AKI gezeigt werden konnte ( $p = 0,11$ ), wie von anderen Studien berichtet (Doricic et al. 2022; George et al. 2012), war die Prävalenz dieser Erkrankung

in der vorliegenden Kohorte mit 17,6 % vergleichsweise gering. Insgesamt entwickelten in dieser Arbeit  $\frac{3}{4}$  der Patienten mit Diabetes mellitus eine AKI nach LTx. Somit dürfte die niedrige Patientenanzahl für das Nichterreichen der statistischen Signifikanz verantwortlich sein. Aufgrund des bekannten pathophysiologischen Einflusses von Diabetes mellitus auf die Nierenfunktion ist ein Zusammenhang zwischen Diabetes und AKI denkbar.

#### **4.2.4 Arterielle Hypertonie**

Eine präoperative arterielle Hypertonie wurde bei 45 Patienten (34,4 %) in der vorliegenden Population gefunden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer AKI konnte nicht festgestellt werden ( $p = 0,09$ ). Dies ist vergleichbar mit der Studie von Bennet et al., die zwar ebenfalls eine Prävalenz bezüglich arterieller Hypertonie und AKI feststellen konnte, aber auch keine statistische Signifikanz erreichte ( $p = 0,143$ ) (Bennett et al. 2019).

#### **4.2.5 Pulmonale Hypertonie**

Eine PH als Komorbidität einer Lungenerkrankung wird häufig beobachtet (Gredic et al. 2021; Karampitsakos et al. 2018). Die Inzidenz lag in dieser Arbeit bei 36,6 % (48 Patienten), davon entwickelten 20 Patienten (42,6 %) ein AKI-Stadium 1 und 13 Patienten (40,6 %) ein AKI-Stadium 2, ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $p = 0,08$ ). Der von anderen Studien berichtete hochsignifikante Zusammenhang zwischen einer PH und dem Auftreten einer AKI (George et al. 2012; Wehbe et al. 2012) bezieht sich in erster Linie auf eine primäre PH als Indikation zur LTx. Diese Subgruppe wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Erwartungsgemäß besteht zwischen einer PH und dem Auftreten einer AKI ein Zusammenhang, denn eine Rechtsherzinsuffizienz mit erhöhtem Venendruck bewirkt eine Verschlechterung der Perfusion sowie der Sauerstoffversorgung der Niere und führt zu eskalierenden Diuretikadosen und Nierenschäden (Husain-Syed et al. 2016; Puttarajappa et al. 2019).

#### **4.2.6 Präoperative Nierenfunktion**

Eine reduzierte Nierenfunktion vor LTx als Risikofaktor für eine postoperative AKI konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt eine relative Kontraindikation für eine LTx dar und Patienten mit CKD weisen

häufig weitere Komorbiditäten auf, die eine Transplantation ausschließen. Dies könnte den geringen Anteil an Patienten mit vorgeschädigter Nierenfunktion in dieser Arbeit erklären. Die vorgelegten Ergebnisse zeigten im Median ein reduziertes Serumkreatinin präoperativ in der Gruppe mit AKI-Stadium 2-3, dies wurde von anderen Studien ebenfalls berichtet (Doricic et al. 2022; Du et al. 2021). Doricic et al. postulierten, dass eine glomeruläre Hyperfiltration, wie sie beispielsweise bei Diabetikern auftreten kann, verantwortlich dafür sei, dass die Serumkreatininspiegel präoperativ erniedrigt sind (Doricic et al. 2022). So kann ein scheinbar normales Serumkreatinin aus renalen Kompensationsmechanismen resultieren. Durch einen funktionellen Test zur Bestimmung der Nierenfunktionsreserve, bei dem nach einer oralen hohen Proteinzufuhr die Zunahme der GFR gemessen wird, können Rückschlüsse auf eine noch vorhandene Reservekapazität gezogen werden sowie eine genauere Beurteilung der renalen Erholung erfolgen (Husain-Syed et al. 2018). Husain-Syed et al. zeigten in einer Studie von Transplantierten, dass eine niedrige funktionelle Reserve der Niere das Risiko für eine AKI nach LTx signifikant erhöht (Husain-Syed et al. 2020). Eine weitere Ursache für ein niedriges präoperatives Serumkreatinin könnte die bei Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium häufig vorkommende erniedrigte Muskelmasse darstellen.

#### **4.2.7 Intraoperative Hämodynamik**

Die intraoperative Hämodynamik war in der vorliegenden Arbeit mit dem Auftreten einer postoperativen AKI assoziiert, so zeigte die Dauer des MAP unter 60 mmHg in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,048$ ), erreichte jedoch in der multivariaten Analyse das geforderte Signifikanzniveau nicht ( $p = 0,94$ ). Die vorgelegten Ergebnisse gleichen damit anderen Studien (Balci et al. 2017; Nguyen et al. 2017). Der Zusammenhang zwischen hypotonen Kreislaufverhältnissen und dem Auftreten einer AKI durch Hypoxie des Gewebes verwundert nicht und wurde bereits mehrfach nach operativen Eingriffen an großen Studienpopulationen untersucht. So berichten Mathis et al. in einer multizentrischen Studie mit 138.021 Patienten nach nichtkardialen Operationen ebenfalls von einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem MAP < 60 mmHg und dem Auftreten einer AKI bei Hochrisikopatienten ( $p < 0,001$ ) (Mathis et al. 2020).

#### **4.2.8 Intraoperative Diuretikatherapie**

Die vorliegende Arbeit ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der kumulativen intraoperativen Furosemiddosis und einer postoperativen AKI ( $p = 0,015$ ). Dieses Ergebnis scheint plausibel, denn die Notwendigkeit der Verabreichung eines Schleifendiuretikums impliziert einen bereits eingetretenen Nierenfunktionsverlust mit beginnender Oligurie. Die Gabe von Furosemid soll einer Hypervolämie entgegenwirken und eine Überwässerung an sich stellt einen Risikofaktor bei der Entstehung einer postoperativen AKI dar (Zhang et al. 2015).

#### **4.2.9 Blutprodukte**

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Botros et al. 2022; Doricic et al. 2022) gab die vorliegende Arbeit Hinweise darauf, dass periinterventionell applizierte Erythrozytenkonzentrate einen Prädiktor für die Entstehung einer AKI nach LTx darstellen können, wenngleich eine statistische Signifikanz nicht gezeigt werden konnte ( $p = 0,06$ ). Heid et al. postulierten, dass eine intraoperative Anämie eine AKI ursächlich bedingt und nicht in erster Linie die Notwendigkeit einer intraoperativen Bluttransfusion (Heid et al. 2020). Eine intraoperative Anämie konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht mit dem Auftreten einer AKI assoziiert werden ( $p = 0,86$ ). Denkbar wäre als Ursache auch eine Nierenschädigung aufgrund einer Ischämie durch Hypotension nach Blutverlust oder durch Inflammation in Folge der Transfusion.

#### **4.2.10 ECMO-Therapie**

Die intraoperative Anwendung einer ECMO-Therapie war in dieser Arbeit mit dem Auftreten einer postoperativen AKI assoziiert, wenngleich das statistische Signifikanzniveau unmittelbar verfehlt wurde ( $p = 0,052$ ). Auch andere Studien konnten den Einfluss der ECMO-Therapie auf eine nachfolgende AKI belegen (Hennessy et al. 2013; Botros et al. 2022; George et al. 2012). Die Pathophysiologie einer AKI nach ECMO-Therapie ist multifaktoriell und nur wenige Studien befassten sich bislang mit dieser Thematik. Grimm et al. postulierten Pulslosigkeit, distale Ischämie und nachfolgende Myoglobininämie und Hypoperfusion infolge von Blutungen als mögliche Ursache für eine AKI nach ECMO-Therapie (Grimm et al. 2015). Andererseits stellt eine pharmakologische Therapie zur Verhinderung der ECMO-Initiierung häufig eine Belastung für die Nierenfunktion dar und es ist unbekannt, ob sich die ECMO-Therapie

auf eine bereits eingetretene Nierenschädigung begünstigend oder protektiv auswirkt (Kilburn et al. 2016).

### **4.3 Korrektur des Serumkreatinins**

Zur Diagnose einer AKI nach den KDIGO-Kriterien findet vorwiegend Serumkreatinin als Biomarker Verwendung und nur wenige Studien untersuchten zusätzlich das Diuresekriterium, was zu einer verzögerten Diagnose von AKI führen kann. Macedo et al. verglichen in einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie mit 317 chirurgischen Intensivpatienten das Auftreten von AKI unter Verwendung der AKIN-Kriterien und berichteten über einen Anstieg der Inzidenz von 24 % basierend ausschließlich auf Serumkreatinin auf 52 % unter Hinzunahme der Urinausscheidung als diagnostisches Kriterium (Macedo et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit wurden beide Parameter berücksichtigt, um eine AKI möglichst frühzeitig zu erkennen. Laut Definition diagnostiziert eine Urinausscheidung von  $< 0,5$  ml/kg/h für sechs Stunden eine AKI. Bei kritisch Kranken kann jedoch eine Urinausscheidung geringfügig über diesem Wert nicht ausreichen, eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr adäquat auszuschleiden und somit eine Flüssigkeits-Akkumulation verursachen. Kommt es in dieser Situation durch den Verdünnungseffekt der Überwässerung noch nicht zu einem Anstieg des Serumkreatinins, würde der Patient die AKI-Kriterien nicht erfüllen, obwohl die Niere bereits geschädigt und nicht mehr in der Lage ist, die überschüssige Flüssigkeit auszuschleiden (Ávila et al. 2021). Somit kann eine alleinige Verwendung von Serumkreatinin und / oder Urinausscheidungskriterium zu einer verzögerten AKI-Diagnose führen.

#### **4.3.1 Auswirkung auf die Stadieneinteilung**

Macedo et al. postulierten, dass die Verwendung einer einfachen Formel zur Korrektur des Serumkreatinins unter Berücksichtigung des Flüssigkeitshaushalts eine genauere Bestimmung des AKI-Schweregrads ermöglichen könnte (Macedo et al. 2010). Diese Formel wurde für jeden Patienten der vorliegenden Arbeit angewendet, um zu überprüfen, ob es durch den Verdünnungseffekt bei Überwässerung zu einer Fehleinschätzung des Serumkreatinins gekommen war. Das Ergebnis zeigte eine Unterschätzung in 27 (20,6 %) von 131 Fällen, davon verschlechterten sich 14 Fälle (10,7 %) von AKI-Stadium 1 zu AKI-Stadium 2 und in 4 Fälle (3,1 %) von AKI-

Stadium 2 zu AKI-Stadium 3. In 9 Fällen (6,9 %) wurde zudem eine AKI erst nach Korrektur diagnostiziert, was unter Verwendung des unkorrigierten Serumkreatinins übersehen worden wäre. Insgesamt erhöhte sich die Inzidenz für das Auftreten einer AKI nach LTx von 60,3 % auf 67,2 %. Dieses Ergebnis entspricht damit den Befunden von Macedo et al, die in einer weiteren Studie retrospektiv 253 intensiv-medizinische Patienten, der multizentrischen PICCARD-Studie auf die Auswirkungen von positiver Flüssigkeitsbilanz auf die AKI-Entstehung untersuchten (Macedo et al. 2010). Es zeigte sich, dass in 25 % der Fälle eine AKI nicht diagnostiziert wurde, weil das Serumkreatinin durch Verdünnung erniedrigt war (Macedo et al. 2010).

Die Unterschätzung des Serumkreatinins bei positiver Flüssigkeitsbilanz wurde bereits eingehend nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht. So postulierten Jin et al., dass ein geringer Anstieg des Serumkreatinins, welches für die Flüssigkeitsbilanz korrigiert wurde, eine AKI nachfolgend besser voraussagen könne. Hierfür wurden 1.334 Patienten in einer retrospektiven monozentrischen Studie nach kardialer Operation bezüglich AKI nach den KDIGO-Kriterien untersucht und nach Korrektur des Serumkreatinins verglichen (Jin et al. 2021). Die Inzidenz einer postoperativen AKI erhöhte sich von 29,5 % auf 31,8 % nach Anpassung des Serumkreatinins (Jin et al. 2021).

#### **4.3.2 Auswirkung auf die Prädiktionsfaktoren**

Die Gruppe der korrekt bestimmten AKI sowie die Gruppe mit unterschätzter AKI wurden auf Unterschiede hinsichtlich AKI-Prädiktionsfaktoren überprüft. Signifikante Unterschiede konnten für die Parameter perioperative Flüssigkeitsbilanz, postoperative Flüssigkeitsbilanz an Tag 1 und 2, kumulative Flüssigkeitsbilanz in den ersten 7 Tagen nach LTx sowie für die präoperative eGFR gesehen werden. Insgesamt wiesen die Patienten in der Gruppe mit unterschätzter AKI eine deutlich höhere Positivbilanz auf als die Gruppe mit korrekt bestimmtem Schweregrad mit der logischen Konsequenz eines Hämodilutionseffektes des Serumkreatinins und dadurch bedingte Unterschätzung der AKI. Auch Jin et al. beschrieben in ihrer Studie mit kardiochirurgischen Patienten die kumulative Flüssigkeitsbilanz als signifikanten Prädiktor für die Gruppe mit unterschätzter AKI (Jin et al. 2021). Eine zuvor höher geschätzte eGFR in der Gruppe der unterschätzten AKI wurde ebenfalls von Du et al. beschrieben und kann

möglicherweise auf eine glomeruläre Hyperfiltration zurückgeführt werden (Du et al. 2021).

Andere Studien berichten von höherem Alter, höherem Ausgangs-Serumkreatinin, längerer mechanischer Beatmung, längerer Krankenhausverweildauer sowie längerer Intensivpflichtigkeit als Prädiktionsfaktoren einer AKI nach Korrektur des Serumkreatinins bei kardiochirurgischen Patienten bzw. bei Patienten nach Lungenverletzung (Jin et al. 2021; Liu et al. 2011). Dies konnte in dieser Arbeit in Bezug auf das Alter sowie für das präoperative Serumkreatinin nicht bestätigt werden. Liu et al. verwendeten, im Gegensatz zu dieser Arbeit, zur Diagnosestellung die AKIN-Kriterien. Zudem bestand die Untersuchungspopulation aus Patienten mit Lungenverletzungen, inwieweit intraoperative Einflüsse auf die Entstehung einer AKI zum Tragen kamen, ist nicht ersichtlich. Diese Studie ist demzufolge nur bedingt mit der vorgelegten Arbeit vergleichbar.

Dies trifft ebenfalls auf die Studie von Jin et. al zu, die AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen untersuchten und eine von vornherein morbidiere Patientenpopulation aufwiesen, als es in der vorliegenden Arbeit der Fall war. Durch das umfangreiche Listungsverfahren zur Transplantation werden relative Komorbiditäten als Kontraindikation zur LTx ausgeschlossen. Eine weitere Limitation der Studie von Jin et al. bestand darin, dass die Urinproduktion nicht getrennt von der gesamten Flüssigkeitsproduktion erfasst wurde, so dass das Urinkriterium bei der AKI-Einteilung nicht berücksichtigt und AKI systematisch unterschätzt wurde (Jin et al. 2021).

### **4.3.3 Auswirkung auf das Langzeitüberleben**

Zur Beantwortung der Frage, ob sich ein Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens zwischen der Gruppe mit korrekt bestimmter AKI und der Gruppe mit unterschätzter AKI erkennen lässt, wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt. Der Log-Rank-Test ergab zwischen diesen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Dieses Ergebnis wurde auch von anderen Studien berichtet (Macedo et al. 2010; Jin et al. 2021).

In einem weiteren Schritt wurde die Gruppe der Patienten ohne AKI mit den Patienten, die erst nach Korrektur des Serumkreatinins eine AKI aufwiesen, verglichen und hierbei ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben festgestellt. In der Gruppe, bei der

ohne Korrektur des Serumkreatinins eine AKI übersehen worden wäre, war das Überleben statistisch signifikant reduziert. Dies konnten auch Liu et al. bestätigen, die in einer großen multizentrischen retrospektiven Studie mit 1.000 Patienten mit Lungenversagen, unter Verwendung der AKIN-Kriterien, ebenfalls das Serumkreatinin dem Flüssigkeitshaushalt anpassten (Liu et al. 2011). Die Sterblichkeit war in der Gruppe mit übersehener AKI durch Verwendung des unkorrigierten Serumkreatinins deutlich höher als in der Gruppe ohne AKI (Liu et al. 2011).

Zum gleichen Ergebnis kamen auch Moore et al. in einer großen retrospektiven monozentrischen Studie, unter Verwendung der AKIN-Kriterien, mit 2.171 herzchirurgischen Patienten, die von Juli 2004 bis zum Juni 2012 auf eine Intensivstation aufgenommen wurden (Moore et al. 2015). Die Gruppe, die nur nach Korrektur des Serumkreatinins eine AKI aufwies, näherte sich bezüglich der Mortalität der Gruppe mit AKI (sowohl vor als auch nach Korrektur) an (1,9 % vs. 3,1 %,  $p = 0,35$ ), war aber fast 3-mal höher als die Gruppe ohne AKI (kein AKI vorher und nachher) (1,9 % vs. 0,7 %,  $p = 0,04$ ) (Moore et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit gab es keine Patienten, bei denen eine AKI vor Korrektur des Serumkreatinins diagnostiziert wurde, welches nach Korrektur nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Eine solche Gruppe wurde in der Studie von Liu et al. gefunden und interessanterweise hatte diese Gruppe eine vergleichbare Langzeitsterblichkeit, wie die Gruppe ohne AKI (Liu et al. 2011). Die Ursache für diese Unterschiede im Langzeitüberleben zwischen den verschiedenen Gruppen könnte im Flüssigkeitshaushalt begründet sein. So bedingt eine Überschätzung des AKI-Stadiums vor Korrektur ein höheres Serumkreatinin als nach Korrektur. Dies ist nach der angewendeten Formel nur möglich, wenn eine negative kumulative Flüssigkeitsbilanz vorliegt und der Korrekturfaktor damit kleiner 1 wird. Folglich müssen alle unterschätzten AKI-Patienten eine positive kumulative Flüssigkeitsbilanz aufweisen.

Jin et al. hinterfragten daher in ihrer Studie kritisch, ob die Unterschiede im Langzeitüberleben durch eine verzögerte Diagnose von AKI herrühren oder ob allein eine positive Flüssigkeitsbilanz im Sinne einer Überwässerung, inklusive der Folgen für andere Organe wie Lungenödem und Herzinsuffizienz, die Mortalität nach LTx erhöht (Jin et al. 2021). So konnte gezeigt werden, dass eine Überwässerung bei AKI zu generalisierten Ödemen mit Gewebshypoxie, einschließlich der Niere selbst, führt

(Prowle et al. 2010), was eine weitere Nierenschädigung mit nachfolgendem Funktionsverlust bewirken kann. So zeigen die vorliegenden Daten, bezogen auf die Gesamtkohorte (ohne Korrektur des Serumkreatinins), eine höhere kumulative Flüssigkeitsbilanz für Patienten mit AKI als für Patienten ohne AKI. Die Ergebnisse entsprechen damit den Befunden anderer Arbeitsgruppen. So verglichen Jin et. al in ihrer Studie zwei Patientenkollektive mit unterschiedlichem Flüssigkeitsmanagement miteinander, eines mit konservativ restriktiver und eines mit liberaler Flüssigkeitsgabe. Die Patienten mit liberaler Flüssigkeitszufuhr wiesen am Tag 7 nach Operation eine um 7 Liter höhere kumulative positive Flüssigkeitsbilanz auf als die Gruppe mit restriktiver Flüssigkeitszufuhr, zudem zeigte die Gruppe mit liberalem Flüssigkeitsregime eine signifikant höhere Mortalitätsrate (Jin et al. 2021).

Codes et al. hingegen konnten an einer retrospektiven Studie mit 121 Lebertransplantationspatienten zeigen, dass eine positive kumulative Flüssigkeitsbilanz in den ersten vier postoperativen Tagen unabhängig mit der Entwicklung einer AKI und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie assoziiert war, jedoch keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hatte (Codes et al. 2018). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine perioperative positive Flüssigkeitsbilanz mit dem Auftreten von AKI assoziiert ist. Durch Verdünnung des Serumkreatinins wird eine AKI in einigen Fällen zu spät erkannt, was ein rechtzeitiges Gegensteuern verhindert und somit zu weiteren Organschäden, einschließlich der Niere, durch Überwässerung führt und Auswirkungen auf das Langzeitüberleben haben kann.

#### **4.4 Transiente und persistente akute Nierenschädigung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten mit AKI nach LTx entsprechend des ADQI-16 Konsensus in eine transiente und eine persistente AKI eingeteilt, wobei sowohl das Serumkreatinin als auch das Urinausscheidungskriterium berücksichtigt wurden. Kellum et al. bestätigten in einer großen Studie mit 32.045 kritisch kranken Patienten die Bedeutung der Hinzunahme des Urinausscheidungskriteriums bei der Definition einer persistenten AKI (Kellum et al. 2015). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass das kurz- und langfristige Sterberisiko bei Patienten am größten ist, die sowohl die Serumkreatinin- als auch die Urinausscheidungskriterien für AKI erfüllten und eine AKI-Dauer von mindestens 3 Tagen aufwiesen. (Kellum et al. 2015).

Eine transiente AKI trat in dieser Arbeit in 31 Fällen (53,3 %) und eine persistente AKI trat in 48 Fällen (41,7 %) auf. Im AKI-Stadium 1 wiesen dabei 28 Fälle (62,2 %) eine transiente AKI auf und 17 Fälle (37,8 %) eine persistente AKI. Im AKI-Stadium 2-3 war in 2 Fällen (6,3 %) AKI transient und in 30 Fällen (93,8 %) persistent.

Diese Ergebnisse gleichen sich mit den Erfahrungen von Fidalgo et al., die in einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie mit 445 LTx-Empfängern eine AKI-Inzidenz von 68,8 % identifizierten, wobei eine transiente AKI in 51,3 % der Fälle auftrat (Fidalgo et al. 2014b). Transient wurde dabei definiert als Rückkehr von Serumkreatinin unter AKI-Stadium 1 nach den KDIGO-Kriterien innerhalb von 7 Tagen nach LTx (Fidalgo et al. 2014b). Die Arbeitsgruppe konnte ebenfalls zeigen, dass die AKI-Stadien 2-3 unabhängig voneinander mit einer persistenten AKI assoziiert waren (Fidalgo et al. 2014b).

#### **4.4.1 Prädiktoren einer persistenten akuten Nierenschädigung**

Die Patientengruppe mit persistenter AKI wurde auf Risikofaktoren untersucht, die unabhängig mit dem Auftreten einer transienten AKI verbunden waren. Präoperativ wurden Koronarsklerose und manifeste koronare Herzerkrankung als Risikofaktoren identifiziert ( $p = 0,015$ ;  $p = 0,02$ ), was eine große Studie von Brown et al. an kardiochirurgischen Patienten ebenfalls zeigte ( $p = 0,018$ ) (Brown et al. 2012). Die Notwendigkeit einer präoperativen maschinellen Beatmung war ebenfalls mit einer transienten AKI assoziiert ( $p = 0,044$ ), was zunächst verwundert, da eine Ventilation den Gasaustausch und in der Folge die Sauerstoffversorgung der Organe verbessern soll. Husain-Syed et al. konnten jedoch zeigen, dass durch eine maschinelle Beatmung hämodynamische und hormoninduzierte Mechanismen sowie systemische Entzündungen durch beatmungs-assoziierte Mediatorfreisetzung mit Veränderungen der Nierenfunktion verbunden sind (Husain-Syed et al. 2016). Van den Akker et al. berichteten von einem 3-fach erhöhten Risiko für eine AKI bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom nach maschineller Beatmung (van den Akker et al. 2013).

Die präoperative Nierenfunktion konnte ebenfalls als prädiktiver Faktor für eine persistente AKI gefunden werden. Vorbestehende Nierenfunktionsstörung sowie eine geringere Nierenreserve sind vorhersehbar mit einem höheren Risiko für eine AKI verbunden und wurden unter 4.2.6 ausführlich diskutiert.

Die intraoperative kumulative Katecholamin-Dosis war in dieser Arbeit hochsignifikant mit einer persistenten AKI verbunden ( $p = 0,004$ ). Dieser Zusammenhang wurde bereits durch eine große Studie mit fast 6.000 kritisch kranken Patienten mit Sepsis von Luo et al. bestätigt ( $p < 0,001$ ), die ebenfalls die ADQI-16 Kriterien im Zeitraum von 48 Stunden zur Definition einer persistenten AKI verwendeten (Luo et al. 2021). Die Verabreichung von Katecholaminen dient zur Kreislaufstabilisierung und Verbesserung der Gewebedurchblutung bei schweren Hypotonien. Eine Nierenschädigung kann bereits durch einen erniedrigten Blutdruck verursacht werden. Eine Katecholamin-Therapie führt jedoch zusätzlich zu einer Erhöhung der GFR, was einen Anstieg des renalen Sauerstoffbedarfs zur Folge hat und möglicherweise einen Sauerstoffmangel im Nierengewebe fördert (Ma et al. 2019). So konnten Nguyen et al. zeigen, dass sich das Risiko für eine AKI nach LTx bei intraoperativer Anwendung von Katecholaminen um das 3-fache erhöhte, obwohl der mittlere Blutdruck bei  $> 65$  mmHg gehalten wurde (Nguyen et al. 2017).

Fidalgo et al. identifizierten einen höheren BMI als weiteren Risikofaktor für eine transiente AKI nach LTx (Fidalgo et al. 2014b). In der vorliegenden Kohorte zeigte sich kein Unterschied bezüglich des BMI für Patienten mit und ohne AKI. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass sowohl Untergewicht ( $BMI < 18$ ) als auch Adipositas ( $BMI > 29$ ) ein relatives Ausschlusskriterium für eine LTx darstellen und in der vorliegenden Kohorte nicht vorkamen.

#### **4.4.2 Überlebensanalysen nach transienter und persistenter akuter Nierenschädigung**

In der vorliegenden Arbeit zeigte der Vergleich zwischen der Gruppe mit transienter und der Gruppe mit persistenter AKI einen signifikanten Unterschied in den Überlebensanalysen ( $p = 0,012$ ). Wie bereits durch andere Studien berichtet, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine persistente AKI mit einem signifikant geringeren Überleben assoziiert ist (Kellum et al. 2017; Fidalgo et al. 2014b). Kellum et al. untersuchten verschiedene Erholungsmuster nach einer AKI und konnten zeigen, dass eine frühe Erholung in der Regel innerhalb von 72 Stunden auftritt, in der Hälfte der Fälle bereits in den ersten 30 Stunden nach AKI-Beginn (Kellum et al. 2017). Während dieser Zeit sollte das Hauptziel die Wiederherstellung der Nierenfunktion sein, um die Dauer und den Schweregrad der Erkrankung zu reduzieren (Moore et al. 2018).

Die Identifizierung einer persistenten AKI sollte darüber hinaus zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen, um weiteren Nierenschäden und der damit verbundenen Mortalität entgegenzuwirken (Chawla et al. 2017).

#### **4.5 Nierenfunktion nach akuter Nierenschädigung**

Zur Beantwortung der Frage, wie sich die Dauer einer AKI auf die langfristige Nierenfunktion auswirkt, wurden die Quartalsmittelwerte der eGFR im ersten Jahr nach LTx berechnet und zwischen der Gruppe mit transienter und der Gruppe mit persistenter AKI verglichen. Die Auswertung ergab niedrigere eGFR-Werte für die Gruppe mit persistenter AKI, statistische Signifikanz wurde für 2 Quartale erreicht. Fidalgo et al. postulierten, dass ein persistierendes AKI ein erhöhtes Risiko für eine langfristige chronische Nierenerkrankung darstellt (Fidalgo et al. 2014b).

Wehbe et al. fanden hingegen keinen Unterschied in der Inzidenz einer CKD in Abhängigkeit der Dauer einer AKI, ebenso wenig eine Abweichung in den Überlebensanalysen (Wehbe et al. 2013). Dieses differente Ergebnis könnte der Tatsache geschuldet sein, dass Wehbe et al. ein AKI-Auftreten nach den AKIN-Kriterien in den ersten 2 Wochen nach LTx definierten und die Erholung der Nierenfunktion zu einem beliebigen Zeitpunkt während des stationären Aufenthaltes nach LTx stattfand (Wehbe et al. 2013). Die Studie ist daher zwar nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, unterstreicht jedoch ebenfalls die Notwendigkeit einer adäquaten nephrologischen Nachsorge der AKI-Patienten nach LTx.

Um die Nierenfunktion nach AKI zu erhalten und eine weitere Verschlechterung zu verhindern, ist eine adäquate Blutdruckeinstellung sowie die regelmäßige Überprüfung auf Proteinurie, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Schädigungen notwendig (Chen et al. 2019). Darüber hinaus sollte die Medikation regelmäßig auf vermeidbare potentiell nephrotoxische Medikation hin überprüft werden (Gameiro et al. 2021). Patienten sollten zusätzlich Strategien zur Verhinderung des Fortschreitens einer CKD (z. B. Einhaltung von Trinkmengen) aufgezeigt bekommen und angehalten werden, nephrotoxische Medikation, wie nichtsteroidale Antiphlogistika, zu vermeiden.

#### **4.6 Limitationen der vorliegenden Arbeit**

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind. So ist zunächst das monozentrische Studiendesign anzumerken, bei dem nur ein Studienteam involviert war, was die generelle Aussagekraft der Ergebnisse auf Lungentransplantationen limitiert. Diagnosestellung und Stadieneinteilung von AKI erfolgte jedoch bewusst durch denselben erfahrenen Nephrologen, um eine möglichst große Objektivität und Validität zu gewährleisten. Eine weitere Limitation ist in der fehlenden Einschätzung der klinischen Situation der Patienten durch das retrospektive Studiendesign zu sehen.

Zusätzlich zu erwähnen ist die Limitation in der Verwendung von Serumkreatinin als Biomarker zur Erkennung einer AKI. Ein Anstieg in den Laborwerten ist erst ersichtlich, wenn sich die Nierenfunktion bereits um die Hälfte verschlechtert hat. Neuere Biomarker wie Cystatin-C können die Nierenfunktion zwar exakter und früher abbilden, finden jedoch derzeit, auch aus Kostengründen, noch keine routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis (Wallbach et al. 2019). Zukünftige Studien sollten jedoch neue Biomarker berücksichtigen.

Die Kohorte wurde zudem in der Nachbeobachtungsphase nicht auf weitere Faktoren hin untersucht, die potentiellen Einfluss auf die Nierenfunktion nach LTx haben könnten, wie Änderung des immunsuppressiven Regimes, Einnahme von potentiell nephrotoxischer Medikation oder Kontrastmittelexposition.

#### **4.7 Fazit der Arbeit und klinische Relevanz**

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Bedeutung der Nierenfunktion in der frühen postoperativen Phase nach LTx. Im Zusammenhang mit erhöhter Morbidität und Mortalität wird die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnosestellung einer AKI hervorgehoben, da bislang nur begrenzte Therapiemöglichkeiten existieren. Die Identifizierung von Risikopatienten könnte eine frühzeitige Modifizierung der Behandlungsstrategie ermöglichen und so bestenfalls die Entstehung einer AKI verhindern. Gerade im intensivmedizinischen Bereich ist eine Anpassung der Medikation, insbesondere der Immunsuppression, eine Begrenzung der Exposition gegenüber nephrotoxischen Agenzien einschließlich Kontrastmittelgaben, die

Optimierung von Volumenstatus und Hämodynamik sowie das Hinzuziehen eines Nephrologen zeitnah umsetzbar.

Eine positive kumulative perioperative Flüssigkeitsbilanz stellt einen Prädiktor für eine AKI nach LTx dar und könnte verwendet werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer AKI nach LTx zu erkennen. Besonderes Augenmerk sollte des Weiteren auf die LTx-Indikation gelegt werden und Patienten mit ILD oder CF sollten engmaschig überwacht werden. Bei Vorliegen einer postoperativen AKI scheint sich eine frühzeitige Diagnosestellung entscheidend auf die Langzeitprognose auszuwirken. Hierzu sollten einfach zu untersuchende und kostengünstige Biomarker im klinischen Alltag angewendet werden, um für alle Patienten die gleichen Möglichkeiten zu schaffen. Eine Verbesserung der Langzeitprognose hätte nicht nur Einfluss auf den einzelnen Patienten, sondern könnte sich auch kostensparend im Hinblick auf die Ressourcen unseres Gesundheitssystems auswirken.

Da meinem Kenntnisstand nach diese Arbeit die erste darstellt, welche die Ergebnisse bezüglich der Korrektur des Serumkreatinins aus dem Bereich der Kardiochirurgie auf das Gebiet der LTx überträgt, sollten die erhobenen Befunde durch weitere Untersuchungen anhand größerer Studienpopulationen im multizentrischen Ansatz bestätigt werden. Eine Hinzunahme von Patienten mit der Diagnose PH als Indikation zur LTx hätte die Aussagekraft dieser Arbeit erweitern können und sollte Bestandteil zukünftiger Arbeiten sein. Insbesondere sollten zukünftige Studien durch Verwendung neuerer Biomarker für AKI wie Cystatin C oder Metalloproteinase Inhibitor 2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase -2 [TIMP-2]), welche eine frühzeitige AKI-Diagnose ermöglichen, versuchen, zwischen Überwässerung als Prädiktor für die Frühentstehung einer AKI und Überwässerung als Folge einer frühen AKI nach LTx zu unterscheiden.

## **Kapitel 5 Zusammenfassung**

Die AKI ist eine häufige Komplikation nach LTx, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht und das Gesundheitssystem belastet. Eine positive kumulative Flüssigkeitsbilanz nach LTx mag durch Hämodilution zu einem erniedrigten Serumkreatinin führen, mit der Folge einer verzögerten AKI-Diagnose. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, zu überprüfen, ob eine AKI nach LTx unterschätzt bzw. übersehen werden kann, wenn das Serumkreatinin nicht für die Flüssigkeitsbilanz korrigiert wird. Hierzu wurden 131 Patienten, die sich zwischen 2005 und 2018 einer LTx am UKGM, Standort Gießen, unterzogen hatten, retrospektiv auf das Vorhandensein einer postoperativen AKI untersucht und bezüglich Prädiktionsfaktoren für eine AKI verglichen. Diagnose und Stadieneinteilung erfolgte anhand der KDIGO-Kriterien, unter Berücksichtigung von Serumkreatinin und Urinausscheidung. Insgesamt wurde in 27 Fällen das AKI-Stadium unterschätzt, davon wurde in 9 Fällen vor Korrektur des Serumkreatinins eine AKI nicht erkannt. Eine höhere perioperative Flüssigkeitsbilanz begünstigte das Auftreten einer AKI und führte zu einer Unterschätzung des AKI-Stadiums. Für die Gruppe mit übersehener AKI ergab sich zudem ein signifikant geringeres Überleben im Vergleich zur Gruppe ohne AKI. Im zweiten Teil der Arbeit erfolgte eine Analyse der Dauer einer AKI mit Einteilung der AKI-Patienten in eine transiente und in eine persistente Gruppe nach der ADQI-16-Klassifikation. Ein signifikant geringeres Überleben ergab sich hierbei für die Gruppe mit persistenter AKI. Abschließend erfolgte eine Analyse der Nierenfunktion für das erste postoperative Jahr nach LTx anhand von Quartalsmittelwerten der eGFR. Für Patienten mit einer persistenten AKI zeigten sich im Vergleich zur Gruppe mit transienter AKI reduzierte eGFR-Werte, Signifikanz konnte für 2 Quartale nachgewiesen werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine perioperative Überwässerung ein Risikofaktor für die Entstehung einer AKI darstellt und aufgrund von Hämodilution die Diagnose übersehen werden kann. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine einfache Formel, welche den Flüssigkeitshaushalt berücksichtigt, eine AKI nach LTx zuverlässiger erkennen lässt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass somit therapeutischen Maßnahmen schneller eingeleitet werden können, was nachteilige Folgen für Patienten reduziert und letztlich zur Senkung von Kosten beitragen kann. Zukünftige Studien sollten mit Hilfe neuerer Biomarker den Zusammenhang von Überwässerung und Nierenschädigung eingehend untersuchen.

## **Kapitel 6     Summary**

AKI is a common complication after LTx, and is associated with increased morbidity and mortality and burdens the healthcare system. In the postoperative phase, a positive cumulative fluid balance can lead to a decreased value of serum creatinine due to hemodilution, thus resulting in delayed AKI diagnosis. The aim of this study was to evaluate whether AKI would be underestimated or even misdiagnosed if serum creatinine isn't corrected for fluid balance. For this, 131 patients who had undergone LTx at the UKGM site in Giessen between 2005 and 2018 were retrospectively examined for the diagnosis of postoperative AKI, and also compared with regard to AKI prediction factors. AKI diagnosis and staging were calculated on the basis of KDIGO criteria, taking into account serum creatinine and urine output. Overall, in 27 cases, the AKI stage was underestimated, of which in 9 cases an AKI was not detected before correction of serum creatinine. A higher perioperative fluid balance favored the occurrence of AKI and led to an underestimation of the AKI stage. The cohort with missed AKI diagnosis also showed significantly lower survival as compared to the group without AKI. Furthermore, in the performed subgroup analysis we evaluated according to the ADQI-16 classification, the percentage of patients sustained transient or persistent AKI as well as survival differences between the group. A significantly lower survival was found in the group with persistent AKI. Finally, an analysis of kidney function for the first postoperative year after LTx was carried out on the basis of quarterly evaluated mean values of the eGFR. For patients with persistent AKI, reduced eGFR values were detected compared to the group with transient AKI and for two quarters significant level was reached. Our results illustrate that perioperative fluid overload is a risk factor for the development of AKI and that the diagnosis can be missed due to positive cumulative fluid balance. The present study shows that a simple formula that takes into account the fluid balance can detect an AKI after LTx more reliably. From this it can be concluded that therapeutic measures can thus be initiated more quickly, thus reducing potential consequences for patients and can ultimately contribute to the reduction of healthcare costs. Future studies should investigate the relationship between fluid overload and kidney damage in detail using newer biomarkers.

## Kapitel 7      Abkürzungsverzeichnis

ACR	engl. acute cellular rejection, akute zelluläre Abstoßung
ADQI	Acute Disease Quality Initiative
AKI	engl. acute kidney injury, akute Nierenschädigung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
BiPAP	engl. Biphasic Positive Airway Pressure, biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMI	Body-Mass-Index
BOS	Bronchiolitis-obliterans-Syndrom
CF	engl. cystic fibrosis, Zystische Fibrose (auch Mukoviszidose genannt)
CI	engl. confidence interval, Konfidenzintervall
CKD	engl. chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CLAD	chrochronische Lungenallograft-Dysfunktion
COPD	engl. chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	engl. Continuous Positive Airway Pressure, kontinuierlicher Atemwegsüberdruck
DSO	Deutschen Stiftung Organtransplantation
ECMO	engl. extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxygenierung
eGFR	engl. estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESRD	End Stage Renal Disease
FEV1	engl. forced expiratory volume in 1 second, Einsekundenkapazität
FVC	engl. forced vital capacity, forcierte Vitalkapazität
g/l	Gramm pro Liter
GFR	engl. glomerular filtration rate, glomeruläre Filtrationsrate
h	lateinisch hora, Stunde

HR	engl. Hazard Ratio, Gefahrenverhältnis
HU	engl. high urgent, hochdringlich
IQR	engl. interquartile range, Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	engl. interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung
IPAH	idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
KDIGO	Kidney Disease - Improving Global Outcomes
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
l	Liter
l/min	Liter pro Minute
LAS	Lungenallokations-Score
LTx	Lungentransplantation
m	Meter
MAP	engl. mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck
Md.	Median
MDRD	Modification of Diet Renal Disease
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml/kgKG/h	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde
ml/min	Milliliter pro Minute
ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Milliliter pro Minute pro normierter Körperoberfläche
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mPAP	engl. mean pulmonary arterial pressure, pulmonal-arterieller Mitteldruck
mTOR	mammalian target of rapamycin

n	Stichprobengröße
n. s.	nicht signifikant
OPTN	Organ Procurement & Transplantation Network
p	Signifikanzwert
pCO <sub>2</sub>	engl. partial pressure of carbon dioxide, Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	engl. pulmonary capillary wedge pressure, Lungenkapillaren-Verschlussdruck
PH	pulmonale Hypertonie
pO <sub>2</sub>	engl. partial pressure of oxygen, Sauerstoffpartialdruck
RIFLE	Akronym für folgende Variablen: Risk, Injury, Failure, Loss und End Stage Renal Disease
St.	Stadium
T	transplantabel
TBW	engl. total body water, Gesamtkörperwasser
TIMP-2	engl. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase -2, Metalloproteinase Inhibitor 2
U	engl. urgent, dringlich
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
%	Prozent
6MWT	engl. six-minute walk test, Sechs-Minuten-Gehtest

## **Kapitel 8    Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Flussdiagramm zum Einschluss von Patienten in die Datenanalyse .....	22
Abbildung 2	Postoperatives Auftreten einer AKI in der Gesamtkohorte .....	34
Abbildung 3	Postoperatives Auftreten einer AKI gruppiert nach LTx-Indikationen .....	37
Abbildung 4	AKI-Auftreten nach AKI-Stadien für die Gruppen mit korrekt erkannter AKI und um ein Stadium unterschätzter AKI .....	51
Abbildung 5	Postoperatives Auftreten einer AKI nach Korrektur des Serumkreatinins und aufgeteilt nach LTx-Indikationen .....	52
Abbildung 6	Überlebensanalysen innerhalb der AKI-Kohorte zwischen korrekt erkannter AKI und um ein Stadium unterschätzter AKI .....	58
Abbildung 7	Überlebensanalysen innerhalb der AKI-Kohorte zwischen nicht vorhandener AKI, korrekt erkannter AKI und übersehener AKI .....	59
Abbildung 8	AKI-Stadieneinteilung für transiente und persistente AKI .....	60
Abbildung 9	Überlebensanalysen zwischen den Gruppen mit transienter, persistenter und nicht vorhandener AKI .....	65
Abbildung 10	eGFR-Quartalswerte für transiente und persistente AKI .....	66

## **Kapitel 9 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Klassifikationsschema der RIFLE-, AKIN- und KDIGO-Kriterien einer AKI.....	13
Tabelle 2	GFR-Stadien der CKD nach KDIGO-Kriterien.....	17
Tabelle 3	Albumin-Stadien der CKD nach KDIGO-Kriterien.....	17
Tabelle 4	Demographische Charakteristika der Kohorte .....	35
Tabelle 5	Immunologische Charakteristika der Kohorte .....	36
Tabelle 6	AKI-Auftreten nach zugrundeliegender Lungenerkrankung .....	37
Tabelle 7	Komorbiditäten in Bezug auf die AKI-Stadien.....	38
Tabelle 8	Dringlichkeitsstatus in Bezug zu den AKI-Stadien.....	39
Tabelle 9	Präoperative Parameter der Lungenfunktion bezogen auf die AKI-Stadien.....	40
Tabelle 10	Präoperative Nierenparameter in Bezug auf die AKI-Stadien .....	41
Tabelle 11	Hämodynamische Parameter der Rechtsherzkathetermessung in Bezug zu den AKI-Stadien.....	42
Tabelle 12	Ergänzende präoperative Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten inklusive Intermediate Care Station und Intensivstation .....	43
Tabelle 13	Intraoperative Parameter in Bezug auf die AKI-Stadien .....	44
Tabelle 14	Demographische und immunologische Variablen als AKI-Prädiktionsfaktoren .....	45
Tabelle 15	LTx-Indikation, Komorbiditäten und Dringlichkeitsstatus als AKI-Prädiktionsfaktoren .....	46
Tabelle 16	Lungenfunktionelle Parameter als AKI-Prädiktionsfaktoren.....	47
Tabelle 17	Nierenparameter vor LTx als AKI-Prädiktionsfaktoren .....	47
Tabelle 18	Präoperative hämodynamische und laborchemische Parameter als AKI-Prädiktionsfaktoren sowie zusätzliche Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten .....	48
Tabelle 19	Intraoperative Parameter als AKI-Prädiktionsfaktoren.....	49
Tabelle 20	Variablen an Tag 1 nach LTx.....	50
Tabelle 21	Änderungen im AKI-Stadium bei Verwendung von korrigiertem Serumkreatinin .....	51
Tabelle 22	Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - demographische und immunologische Parameter,	

	LTx-Indikationen sowie Komorbiditäten.....	53
Tabelle 23	Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - Dringlichkeitsstatus, präoperative Lungenfunktion sowie präoperative Nierenparameter.....	54
Tabelle 24	Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - präoperative Hämodynamik und Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten .....	55
Tabelle 25	Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - intraoperative Parameter .....	56
Tabelle 26	Vergleich der AKI-Prädiktoren zwischen unkorrigiertem AKI und korrigiertem AKI - Laborparameter und Bilanzierung nach LTx.....	57
Tabelle 27	Prädiktoren für eine persistente AKI - demographische und immunologische Parameter .....	61
Tabelle 28	Prädiktoren für eine persistente AKI - LTx-Indikationen, Komorbiditäten, Dringlichkeitsstatus und präoperative Lungenfunktion .....	62
Tabelle 29	Prädiktoren für eine persistente AKI - präoperative Nierenparameter, präoperative Hämodynamik, präoperative Laborwerte sowie zusätzliche Parameter von Prä-LTx stationär behandelte Patienten .....	63
Tabelle 30	Prädiktoren für eine persistente AKI - intraoperative Parameter und postoperative Parameter an Tag 1 nach LTx.....	64

## Kapitel 10 Literaturverzeichnis

Afonso, José Eduardo; Werebe, Eduardo de Campos; Carraro, Rafael Medeiros; Teixeira, Ricardo Henrique de Oliveira Braga; Fernandes, Lucas Matos; Abdalla, Luis Gustavo et al. (2015): Lung transplantation. In: *Einstein* 13 (2), S. 297–304. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3156.

Al-Jaghbeer, Mohammed; Dealmeida, Dilhari; Bilderback, Andrew; Ambrosino, Richard; Kellum, John A. (2018): Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 29 (2), S. 654–660. DOI: 10.1681/ASN.2017070765.

Ammirati, Adriano Luiz (2020): Chronic Kidney Disease. In: *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)* 66Suppl 1 (Suppl 1), s03-s09. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.3.

Atchade, E.; Barour, S.; Tran-Dinh, A.; Jean-Baptiste, S.; Tanaka, S.; Tashk, P. et al. (2020): Acute Kidney Injury After Lung Transplantation: Perioperative Risk Factors and Outcome. In: *Transplantation proceedings* 52 (3), S. 967–976. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.018.

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test (2002). In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 166 (1), S. 111–117.

Ávila, Maria Olinda Nogueira; Rocha, Paulo Novis; Perez, Caio A.; Faustino, Tássia Nery; Batista, Paulo Benigno Pena; Yu, Luis et al. (2021): Positive fluid balance as an early biomarker for acute kidney injury: a prospective study in critically ill adult patients. In: *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 76, e1924. DOI: 10.6061/clinics/2021/e1924.

Balci, M. K.; Vayvada, M.; Salturk, C.; Kutlu, C. A.; Ari, E. (2017): Incidence of Early Acute Kidney Injury in Lung Transplant Patients: A Single-Center Experience. In: *Transplantation proceedings* 49 (3), S. 593–598. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.031.

Bartels, Matthew N.; Armstrong, Hilary F.; Gerardo, Renee E.; Layton, Aimee M.; Emmert-Aronson, Benjamin O.; Sonett, Joshua R.; Arcasoy, Selim M. (2011): Evaluation of pulmonary function and exercise performance by cardiopulmonary exercise testing before and after lung transplantation. In: *Chest* 140 (6), S. 1604–1611. DOI: 10.1378/chest.10-2721.

Bellomo, Rinaldo; Kellum, John A.; Ronco, Claudio (2012): Acute kidney injury. In: *Lancet (London, England)* 380 (9843), S. 756–766. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.

Bellomo, Rinaldo; Ronco, Claudio; Kellum, John A.; Mehta, Ravindra L.; Palevsky, Paul (2004): Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: *Critical care (London, England)* 8 (4), R204-12. DOI: 10.1186/cc2872.

Bennett, David; Fossi, Antonella; Marchetti, Luca; Lanzarone, Nicola; Sisi, Sauro; Refini, Rosa Metella et al. (2019): Postoperative acute kidney injury in lung transplant recipients. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 28 (6), S. 929–935. DOI: 10.1093/icvts/ivy355.

Benzimra, Mark; Calligaro, Greg L.; Glanville, Allan R. (2017): Acute rejection. In: *Journal of thoracic disease* 9 (12), S. 5440–5457. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.83.

Bienholz, A.; Kribben, A. (2016): Akutes Nierenversagen : Ein klinisches Syndrom. In: *Der Internist* 57 (10), S. 983–993. DOI: 10.1007/s00108-016-0138-3.

Birkelo, Bethany C.; Pannu, Neesh; Siew, Edward D. (2022): Overview of Diagnostic Criteria and Epidemiology of Acute Kidney Injury and Acute Kidney Disease in the Critically Ill Patient. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 17 (5), S. 717–735. DOI: 10.2215/CJN.14181021.

Bos, Saskia; Vos, Robin; van Raemdonck, Dirk E.; Verleden, Geert M. (2020): Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? In: *Current opinion in organ transplantation* 25 (3), S. 268–273. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000753.

Botros, Mena; Jackson, Kenneth; Singh, Priyamvada; Rosenheck, Justin P.; Ganapathi, Asvin M.; Henn, Matthew C. et al. (2022): Insights into early postoperative acute kidney injury following lung transplantation. In: *Clinical transplantation* 36 (4), e14568. DOI: 10.1111/ctr.14568.

Brown, Jeremiah R.; Kramer, Robert S.; MacKenzie, Todd A.; Coca, Steven G.; Sint, Kyaw; Parikh, Chirag R. (2012): Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. In: *The Annals of thoracic surgery* 93 (2), S. 570–576. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.004.

Calne, R. Y.; White, D. J.; Thiru, S.; Evans, D. B.; McMaster, P.; Dunn, D. C. et al. (1978): Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. In: *The Lancet* 2 (8104-5), S. 1323–1327. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)91970-0.

Castleberry, Anthony W.; Worni, Mathias; Kuchibhatla, Maragatha; Lin, Shu S.; Snyder, Laurie D.; Shofer, Scott L. et al. (2013): A comparative analysis of bronchial stricture after lung transplantation in recipients with and without early acute rejection. In: *The Annals of thoracic surgery* 96 (3), 1008-17; discussion 1017-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.104.

Cazzoletti, Lucia; Zanolin, Maria Elisabetta; Dorelli, Gianluigi; Ferrari, Pietro; Dalle Carbonare, Luca Giuseppe; Crisafulli, Ernesto et al. (2022): Six-minute walk distance in healthy subjects: reference standards from a general population sample. In: *Respiratory research* 23 (1), S. 83. DOI: 10.1186/s12931-022-02003-y.

Chambers, Daniel C.; Cherikh, Wida S.; Harhay, Michael O.; Hayes, Don; Hsich, Eileen; Khush, Kiran K. et al. (2019): The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 38 (10), S. 1042–1055. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.001.

Chambers, Daniel C.; Yusef, Roger D.; Cherikh, Wida S.; Goldfarb, Samuel B.; Kucheryavaya, Anna Y.; Khusch, Kiran et al. (2017): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 36 (10), S. 1047–1059. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.016.

Chawla, Lakhmir S.; Bellomo, Rinaldo; Bihorac, Azra; Goldstein, Stuart L.; Siew, Edward D.; Bagshaw, Sean M. et al. (2017): Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. In: *Nature reviews. Nephrology* 13 (4), S. 241–257. DOI: 10.1038/nrneph.2017.2.

Chen, Teresa K.; Knicely, Daphne H.; Grams, Morgan E. (2019): Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. In: *JAMA* 322 (13), S. 1294–1304. DOI: 10.1001/jama.2019.14745.

Christie, Jason D.; Bellamy, Scarlett; Ware, Lorraine B.; Lederer, David; Hadjiliadis, Denis; Lee, James et al. (2010): Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 29 (11), S. 1231–1239. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.013.

Coca, Steven G.; King, Joseph T.; Rosenthal, Ronnie A.; Perkal, Melissa F.; Parikh, Chirag R. (2010): The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. In: *Kidney international* 78 (9), S. 926–933. DOI: 10.1038/ki.2010.259.

Codes, Liana; Souza, Ygor Gomes de; D'Oliveira, Ricardo Azevedo Cruz; Bastos, Jorge Luiz Andrade; Bittencourt, Paulo Lisboa (2018): Cumulative positive fluid balance is a risk factor for acute kidney injury and requirement for renal replacement therapy after liver transplantation. In: *World journal of transplantation* 8 (2), S. 44–51. DOI: 10.5500/wjt.v8.i2.44.

Cooper, Joel D.; Pearson, F. G.; Patterson, G. A.; Todd, T.R.J.; Ginsberg, R. J.; Goldberg, M.; DeMajo, W.A.P. (1987): Technique of successful lung transplantation in humans. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 93 (2), S. 173–181. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)36439-6.

Courtwright, Andrew M.; Rubin, Emily; Robinson, Ellen M.; Thomasson, Arwin; El-Chemaly, Souheil; Diamond, Joshua M.; Goldberg, Hilary J. (2019): In-hospital and subsequent mortality among lung transplant recipients with a prolonged initial hospitalization. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 19 (2), S. 532–539. DOI: 10.1111/ajt.14982.

Das, Nilay Kanti; Sil, Amrita (2017): Evolution of Ethics in Clinical Research and Ethics Committee. In: *Indian journal of dermatology* 62 (4), S. 373–379. DOI: 10.4103/ijd.IJD\_271\_17.

Dawson, Kyle L.; Parulekar, Amit; Seethamraju, Harish (2012): Treatment of hyperacute antibody-mediated lung allograft rejection with eculizumab. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 31 (12), S. 1325–1326. DOI: 10.1016/j.healun.2012.09.016.

Derom, F.; Barbier, F.; Ringoir, S.; Versieck, J.; Rolly, G.; Berzsenyi, G. et al. (1971): Ten-month survival after lung homotransplantation in man. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 61 (6), S. 835–846.

Despotes, Katherine A.; Donaldson, Scott H. (2022): Current state of CFTR modulators for treatment of Cystic Fibrosis. In: *Current opinion in pharmacology* 65, S. 102239. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102239.

Diamond, Joshua M.; Lee, James C.; Kawut, Steven M.; Shah, Rupal J.; Localio, A. Russell; Bellamy, Scarlett L. et al. (2013): Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (5), S. 527–534. DOI: 10.1164/rccm.201210-1865OC.

Dierich, M.; Fuehner, T.; Welte, T.; Simon, A.; Gottlieb, J. (2009): Lungentransplantation. Indikationen, Langzeitergebnisse und die besondere Bedeutung der Nachsorge. In: *Der Internist* 50 (5), S. 561–571. DOI: 10.1007/s00108-008-2271-0.

Doricic, Julian; Greite, Robert; Vijayan, Vijith; Immenschuh, Stephan; Leffler, Andreas; Ius, Fabio et al. (2022): Kidney injury after lung transplantation: Long-term mortality predicted by post-operative day-7 serum creatinine and few clinical factors. In: *PloS one* 17 (3), e0265002. DOI: 10.1371/journal.pone.0265002.

DSO-Jahresbericht 2021: DSO-Jahresbericht 2021.

Du, Wen-Wen; Wang, Xiao-Xing; Zhang, Dan; Chen, Wen-Qian; Zhang, Xiang-Lin; Li, Peng-Mei (2021): Retrospective analysis on incidence and risk factors of early onset acute kidney injury after lung transplantation and its association with mortality. In: *Renal failure* 43 (1), S. 535–542. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1883652.

Egan, T. M.; Murray, S.; Bustami, R. T.; Shearon, T. H.; McCullough, K. P.; Edwards, L. B. et al. (2006): Development of the new lung allocation system in the United States. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6 (5 Pt 2), S. 1212–1227. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01276.x.

Egan, Thomas M.; Edwards, Leah B. (2016): Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 35 (4), S. 433–439. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.010.

Eurotransplant Statistic Report Library: Lung transplants in Germany, by year, by donor type, by organ combination. Online verfügbar unter <https://statistics.eurotransplant.org/>.

Evans, Rickey A.; Walter, Krysta S.; Lobo, Leonard Jason; Coakley, Raymond; Doligalski, Christina T. (2022): Pharmacotherapy of chronic lung allograft dysfunction post lung transplantation. In: *Clinical transplantation* 36 (8), e14770. DOI: 10.1111/ctr.14770.

Fidalgo, Pedro; Ahmed, Mohammed; Meyer, Steven R.; Lien, Dale; Weinkauf, Justin; Cardoso, Filipe S. et al. (2014a): Incidence and outcomes of acute kidney injury following orthotopic lung transplantation: a population-based cohort study. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 29 (9), S. 1702–1709. DOI: 10.1093/ndt/gfu226.

Fidalgo, Pedro; Ahmed, Mohammed; Meyer, Steven R.; Lien, Dale; Weinkauf, Justin; Kapasi, Ali et al. (2014b): Association between transient acute kidney injury and morbidity and mortality after lung transplantation: a retrospective cohort study. In: *Journal of critical care* 29 (6), S. 1028–1034. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.07.024.

Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachiery, Jean-Luc; Gibbs, Simon; Lang, Irene; Torbicki, Adam et al. (2015): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In: *The European respiratory journal* 46 (4), S. 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.

Gameiro, Joana; Marques, Filipe; Lopes, José António (2021): Long-term consequences of acute kidney injury: a narrative review. In: *Clinical Kidney Journal* 14 (3), S. 789–804. DOI: 10.1093/ckj/sfaa177.

George, Timothy J.; Arnaoutakis, George J.; Beaty, Claude A.; Pipeling, Matthew R.; Merlo, Christian A.; Conte, John V.; Shah, Ashish S. (2012): Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. In: *The Annals of thoracic surgery* 94 (1), S. 185–192. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.032.

Glanville, Allan R. (2013): The role of surveillance bronchoscopy post-lung transplantation. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 34 (3), S. 414–420. DOI: 10.1055/s-0033-1348466.

Göcze, Ivan; Jauch, Dominik; Götz, Markus; Kennedy, Pascal; Jung, Bettina; Zeman, Florian et al. (2018): Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. In: *Annals of surgery* 267 (6), S. 1013–1020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002485.

Gottlieb, Jens; Neurohr, Claus; Müller-Quernheim, Joachim; Wirtz, Hubert; Sill, Bjoern; Wilkens, Heinrike et al. (2019): A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 19 (6), S. 1759–1769. DOI: 10.1111/ajt.15251.

Gottlieb, Jens; Smits, Jacqueline; Schramm, Rene; Langer, Frank; Buhl, Roland; Witt, Christian et al. (2017): Lung Transplantation in Germany Since the Introduction of the Lung Allocation Score. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (11), S. 179–185. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0179.

Gredic, Marija; Blanco, Isabel; Kovacs, Gabor; Helyes, Zsuzsanna; Ferdinandy, Péter; Olschewski, Horst et al. (2021): Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. In: *British journal of pharmacology* 178 (1), S. 132–151. DOI: 10.1111/bph.14979.

Grimm, Joshua C.; Lui, Cecillia; Kilic, Arman; Valero, Vicente; Sciortino, Christopher M.; Whitman, Glenn J. R.; Shah, Ashish S. (2015): A risk score to predict acute renal failure in adult patients after lung transplantation. In: *The Annals of thoracic surgery* 99 (1), S. 251–257. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.073.

Groetzner, Jan; Kur, Felix; Spelsberg, Fritz; Behr, Jurgen; Frey, Lorenz; Bittmann, Iris et al. (2004): Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 23 (5), S. 632–638. DOI: 10.1016/S1053-2498(03)00309-7.

Haller, M.; Schelling, G. (2000): Akutes Nierenversagen. Pathophysiologie--klinische Beurteilung--Therapie. In: *Der Anaesthesist* 49 (4), S. 349–352. DOI: 10.1007/s001010050841.

Hardy, James D.; Eraslan, Sadan; Webb, Watts R. (1964): Transplantation of the Lung\*. In: *Annals of surgery* 160 (3), S. 440–448.

Hardy, J. D.; Eraslan, S.; Dalton, M. L.; Alican, F.; Turner, M. D. (1963): Re-implantation and homotransplantation of the lung: laboratory studies and clinical potential. In: *Annals of surgery* 157, S. 707–718. DOI: 10.1097/00000658-196305000-00005.

Hartert, Marc; Senbaklavacin, Omer; Gohrbandt, Bernhard; Fischer, Berthold M.; Buhl, Roland; Vahld, Christian-Friedrich (2014): Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (7), S. 107–116. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0107.

Hecker, Matthias; Hecker, Andreas; Kramm, Thorsten; Askevold, Ingolf; Kuhnert, Stefan; Reichert, Martin et al. (2017): Use of very old donors for lung transplantation: a dual-centre retrospective analysis. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 52 (6), S. 1049–1054. DOI: 10.1093/ejcts/ezx202.

Heid, Christopher A.; Khoury, Mitri K.; Maaraoui, Kayla; Liu, Charles; Peltz, Matthias; Wait, Michael A. et al. (2020): Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass for Lung Transplantation. In: *The Journal of surgical research* 255, S. 332–338. DOI: 10.1016/j.jss.2020.05.072.

Hennessy, Sara A.; Gillen, Jacob R.; Hranjec, Tjasa; Kozower, Benjamin D.; Jones, David R.; Kron, Irving L.; Lau, Christine L. (2013): Influence of hemodialysis on clinical outcomes after lung transplantation. In: *The Journal of surgical research* 183 (2), S. 916–921. DOI: 10.1016/j.jss.2013.02.008.

Hoste, Eric A. J.; Bagshaw, Sean M.; Bellomo, Rinaldo; Cely, Cynthia M.; Colman, Roos; Cruz, Dinna N. et al. (2015): Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. In: *Intensive care medicine* 41 (8), S. 1411–1423. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.

Husain-Syed, Faeq; Ferrari, Fiorenza; Birk, Horst-Walter; Weimer, Rolf; Ronco, Claudio; Poll, Kevin et al. (2020): Pre-transplant renal functional reserve and renal function after lung transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 39 (9), S. 970–974. DOI: 10.1016/j.healun.2020.05.011.

Husain-Syed, Faeq; Ferrari, Fiorenza; Sharma, Aashish; Danesi, Tommaso Hinna; Bezerra, Pércia; Lopez-Giacoman, Salvador et al. (2018): Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. In: *The Annals of thoracic surgery* 105 (4), S. 1094–1101. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.034.

Husain-Syed, Faeq; Slutsky, Arthur S.; Ronco, Claudio (2016): Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 194 (4), S. 402–414. DOI: 10.1164/rccm.201602-0420CP.

Jacques, Frédéric; El-Hamamsy, Ismail; Fortier, Annik; Maltais, Simon; Perrault, Louis P.; Liberman, Moishe et al. (2012): Acute renal failure following lung transplantation: risk factors, mortality, and long-term consequences. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41 (1), S. 193–199. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.04.034.

Jin, Jifu; Xu, Jiarui; Xu, Sujuan; Hu, Jiachang; Jiang, Wuhua; Shen, Bo et al. (2021): Hemodilution is associated with underestimation of serum creatinine in cardiac surgery patients: a retrospective analysis. In: *BMC cardiovascular disorders* 21 (1), S. 61. DOI: 10.1186/s12872-021-01879-w.

Jing, Lei; Chen, Wenhui; Guo, Lijuan; Li Zhao; Liang, Chaoyang; Chen, Jingyu; Wang, Chen (2021): Acute kidney injury after lung transplantation: a narrative review. In: *Annals of translational medicine* 9 (8), S. 717. DOI: 10.21037/atm-20-7644.

Jones, C. A.; McQuillan, G. M.; Kusek, J. W.; Eberhardt, M. S.; Herman, W. H.; Coresh, J. et al. (1998): Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. In: *American Journal of Kidney Diseases* 32 (6), S. 992–999. DOI: 10.1016/S0272-6386(98)70074-5.

Karampitsakos, Theodoros; Tzouvelekis, Argyrios; Chrysikos, Serafeim; Bouros, Demosthenes; Tsangaris, Iraklis; Fares, Wassim H. (2018): Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 50, S. 38–46. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.03.002.

Katz, S. M.; Krueger, L. J.; Falkner, B. (1988): Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 319 (5), S. 263–266. DOI: 10.1056/NEJM198808043190502.

KDIGO 2012: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138. In: *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138 2012, S. 1–138.

KDIGO 2012 CKD: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150. In: *Kidney International Supplements*.

Kellum, John A.; Lameire, Norbert (2013): Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). In: *Critical care (London, England)* 17 (1), S. 204. DOI: 10.1186/cc11454.

Kellum, John A.; Sileanu, Florentina E.; Bihorac, Azra; Hoste, Eric A. J.; Chawla, Lakhmir S. (2017): Recovery after Acute Kidney Injury. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (6), S. 784–791. DOI: 10.1164/rccm.201604-0799OC.

Kellum, John A.; Sileanu, Florentina E.; Murugan, Raghavan; Lucko, Nicole; Shaw, Andrew D.; Clermont, Gilles (2015): Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 26 (9), S. 2231–2238. DOI: 10.1681/ASN.2014070724.

Khwaja, Arif (2012): KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. In: *Nephron Clinical Practice* 120 (4), c179-84. DOI: 10.1159/000339789.

Kilburn, Daniel J.; Shekar, Kiran; Fraser, John F. (2016): The Complex Relationship of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Acute Kidney Injury: Causation or Association? In: *BioMed research international* 2016, S. 1094296. DOI: 10.1155/2016/1094296.

Koeze, J.; Keus, F.; Dieperink, W.; van der Horst, I. C. C.; Zijlstra, J. G.; van Meurs, M. (2017): Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. In: *BMC nephrology* 18 (1), S. 70. DOI: 10.1186/s12882-017-0487-8.

Kribben, A.; Herget-Rosenthal, S.; Pietruck, F.; Philipp, Th (2003): Das akute Nierenversagen--Eine Übersicht. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 128 (22), S. 1231–1236. DOI: 10.1055/s-2003-39458.

Langer, R. M. (2011): Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation. In: *Transplantation proceedings* 43 (4), S. 1221–1222. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.070.

Langer, R. M.; Cohen, B.; Rahmel, A. (2012): History of eurotransplant. In: *Transplantation proceedings* 44 (7), S. 2130–2131. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.125.

Leard, Lorriana E.; Holm, Are M.; Valapour, Maryam; Glanville, Allan R.; Attawar, Sandeep; Aversa, Meghan et al. (2021): Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 40 (11), S. 1349–1379. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.005.

Lertjitbanjong, Ploypin; Thongprayoon, Charat; Cheungpasitporn, Wisit; O'Corragain, Oisín A.; Srivali, Narat; Bathini, Tarun et al. (2019): Acute Kidney Injury after Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of clinical medicine* 8 (10). DOI: 10.3390/jcm8101713.

Levey, A. S.; Bosch, J. P.; Lewis, J. B.; Greene, T.; Rogers, N.; Roth, D. (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. In: *Annals of Internal Medicine* 130 (6), S. 461–470. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.

Levey, Andrew S.; Stevens, Lesley A.; Schmid, Christopher H.; Zhang, Yaping Lucy; Castro, Alejandro F.; Feldman, Harold I. et al. (2009): A new equation to estimate glomerular filtration rate. In: *Annals of Internal Medicine* 150 (9), S. 604–612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

Liu, Kathleen D.; Thompson, B. Taylor; Ancukiewicz, Marek; Steingrub, Jay S.; Douglas, Ivor S.; Matthay, Michael A. et al. (2011): Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney

injury and associated outcomes. In: *Critical care medicine* 39 (12), S. 2665–2671. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318228234b.

Luo, Xiao-Qin; Yan, Ping; Zhang, Ning-Ya; Luo, Bei; Wang, Mei; Deng, Ying-Hao et al. (2021): Machine learning for early discrimination between transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis. In: *Scientific reports* 11 (1), S. 20269. DOI: 10.1038/s41598-021-99840-6.

Ma, Shuai; Evans, Roger G.; Iguchi, Naoya; Tare, Marianne; Parkington, Helena C.; Bellomo, Rinaldo et al. (2019): Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. In: *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)* 26 (2), e12483. DOI: 10.1111/micc.12483.

Macedo, Etienne; Bouchard, Josée; Soroko, Sharon H.; Chertow, Glenn M.; Himmelfarb, Jonathan; Ikizler, T. Alp et al. (2010): Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. In: *Critical Care* 14 (3), R82. DOI: 10.1186/cc9004.

Macedo, Etienne; Malhotra, Rakesh; Bouchard, Josée; Wynn, Susan K.; Mehta, Ravindra L. (2011): Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. In: *Kidney international* 80 (7), S. 760–767. DOI: 10.1038/ki.2011.150.

Magruder, J. T.; Crawford, T. C.; Grimm, J. C.; Kim, B.; Shah, A. S.; Bush, E. L. et al. (2017): Risk Factors for De Novo Malignancy Following Lung Transplantation. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 17 (1), S. 227–238. DOI: 10.1111/ajt.13925.

Margreiter, R. (2016): History of Lung and Heart-Lung Transplantation, With Special Emphasis on German-Speaking Countries. In: *Transplantation proceedings* 48 (8), S. 2779–2781. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.07.015.

Mathis, Michael R.; Naik, Bhiken I.; Freundlich, Robert E.; Shanks, Amy M.; Heung, Michael; Kim, Minjae et al. (2020): Preoperative Risk and the Association between Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury. In: *Anesthesiology* 132 (3), S. 461–475. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003063.

Mattar, Aladdein; Chatterjee, Subhasis; Loor, Gabriel (2019): Bridging to Lung Transplantation. In: *Critical care clinics* 35 (1), S. 11–25. DOI: 10.1016/j.ccc.2018.08.006.

Meersch, Melanie; Schmidt, Christoph; Hoffmeier, Andreas; van Aken, Hugo; Wempe, Carola; Gerss, Joachim; Zarbock, Alexander (2017a): Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. In: *Intensive care medicine* 43 (11), S. 1551–1561. DOI: 10.1007/s00134-016-4670-3.

Meersch, Melanie; Schmidt, Christoph; Zarbock, Alexander (2017b): Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. In: *Anesthesia and analgesia* 125 (4), S. 1223–1232. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002369.

Mehta, Ravindra L.; Kellum, John A.; Shah, Sudhir V.; Molitoris, Bruce A.; Ronco, Claudio; Warnock, David G.; Levin, Adeera (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. In: *Critical care (London, England)* 11 (2), R31. DOI: 10.1186/cc5713.

Milne, Benjamin; Gilbey, Tom; Kunst, Gudrun (2022): Perioperative Management of the Patient at HighRisk for Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.08.016.

Moore, Elizabeth; Tobin, Antony; Reid, David; Santamaria, John; Paul, Eldho; Bellomo, Rinaldo (2015): The Impact of Fluid Balance on the Detection, Classification and Outcome of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 29 (5), S. 1229–1235. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.02.004.

Moore, Peter K.; Hsu, Raymond K.; Liu, Kathleen D. (2018): Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 72 (1), S. 136–148. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021.

Moran, S. M.; Myers, B. D. (1985): Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. In: *Kidney international* 27 (6), S. 928–937. DOI: 10.1038/KI.1985.101.

Neurohr, C.; Behr, J. (2011): Immunsuppression und Infektionsprophylaxe nach Lungentransplantation. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 65 (2), S. 94–102. DOI: 10.1055/s-0030-1255762.

Nguyen, Albert P.; Gabriel, Rodney A.; Golts, Eugene; Kistler, Erik B.; Schmidt, Ulrich (2017): Severity of Acute Kidney Injury in the Post-Lung Transplant Patient Is Associated With Higher Healthcare Resources and Cost. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 31 (4), S. 1361–1369. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.004.

OPTN Database. Organ Procurement and Transplantation Network, Statistic Report, Transplants in the U.S. Online verfügbar unter <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>.

Ostermann, Marlies; Joannidis, Michael (2016): Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. In: *Critical care (London, England)* 20 (1), S. 299. DOI: 10.1186/s13054-016-1478-z.

Parulekar, Amit D.; Kao, Christina C. (2019): Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation. In: *Journal of thoracic disease* 11 (Suppl 14), S1732-S1739. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.83.

Pasque, M. K.; Cooper, J. D.; Kaiser, L. R.; Haydock, D. A.; Triantafillou, A.; Trulock, E. P. (1990): Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. In: *The Annals of thoracic surgery* 49 (5), S. 785–791. DOI: 10.1016/0003-4975(90)90023-y.

Prowle, John R.; Echeverri, Jorge E.; Ligabo, E. Valentina; Ronco, Claudio; Bellomo, Rinaldo (2010): Fluid balance and acute kidney injury. In: *Nature Reviews Nephrology* 6 (2), S. 107–115. DOI: 10.1038/nrneph.2009.213.

Puttarajappa, Chethan M.; Bernardo, Jose F.; Kellum, John A. (2019): Renal Complications Following Lung Transplantation and Heart Transplantation. In: *Critical care clinics* 35 (1), S. 61–73. DOI: 10.1016/j.ccc.2018.08.009.

Raghu, Ganesh; Remy-Jardin, Martine; Myers, Jeffrey L.; Richeldi, Luca; Ryerson, Christopher J.; Lederer, David J. et al. (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 198 (5), e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.

- Raval, Jay S.; Griggs, Joseph R.; Fleg, Anthony (2020): Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications. In: *American family physician* 102 (1), S. 30–38.
- Reichel, Ronald R. (2014): Acute kidney injury: quoi de neuf? In: *The Ochsner journal* 14 (3), S. 359–368.
- Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation (2017). In: *Deutsches Ärzteblatt Online*.
- Robinson, Paul D.; Shroff, Rukshana C.; Spencer, Helen (2013): Renal complications following lung and heart-lung transplantation. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (3), S. 375–386. DOI: 10.1007/s00467-012-2200-2.
- Rocha, Paulo N.; Rocha, Ana T.; Palmer, Scott M.; Davis, R. Duane; Smith, Stephen R. (2005): Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5 (6), S. 1469–1476. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00867.x.
- Sang, Ling; Chen, Sibe; Nong, Lingbo; Xu, Yonghao; Liang, Wenhua; Zheng, Haichong et al. (2021): The Prevalence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury After Lung Transplantation: A Single-Center Cohort Study in China. In: *Transplantation proceedings* 53 (2), S. 686–691. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.10.031.
- Schindler, R.; Radke, C.; Paul, K.; Frei, U. (2001): Renal problems after lung transplantation of cystic fibrosis patients. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16 (7), S. 1324–1328. DOI: 10.1093/ndt/16.7.1324.
- Schloerb, Paul R. (1960): Total body water distribution of creatinine and urea in nephrectomized dogs. In: *American Journal of Physiology-Legacy Content* 199 (4), S. 661–665. DOI: 10.1152/AJPLEGACY.1960.199.4.661.
- Schneck, Emmanuel; Askevold, Ingolf; Rath, Ramona; Hecker, Andreas; Reichert, Martin; Guth, Stefan et al. (2022): Chronic Lung Allograft Dysfunction Is Associated with Increased Levels of Cell-Free Mitochondrial DNA in Bronchoalveolar Lavage

Fluid of Lung Transplant Recipients. In: *Journal of clinical medicine* 11 (14). DOI: 10.3390/jcm11144142.

Schuermans, Macé M.; Benden, Christian; Inci, Ilhan (2013): Practical approach to early postoperative management of lung transplant recipients. In: *Swiss Medical Weekly* 143, w13773. DOI: 10.4414/smw.2013.13773.

Sims, Karen D.; Blumberg, Emily A. (2011): Common infections in the lung transplant recipient. In: *Clinics in Chest Medicine* 32 (2), S. 327–341. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.02.010.

Smits, Jacqueline M.; Nossent, George; Evrard, Patrick; Lang, György; Knoop, Christiane; Kwakkel-van Erp, Johanna M. et al. (2018): Lung allocation score: the Eurotransplant model versus the revised US model - a cross-sectional study. In: *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 31 (8), S. 930–937. DOI: 10.1111/tri.13262.

SOP Leistungsvorbereitung LTx: UKGM am Standort Gießen.

Stewart, Susan; Fishbein, Michael C.; Snell, Gregory I.; Berry, Gerald J.; Boehler, Annette; Burke, Margaret M. et al. (2007): Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 26 (12), S. 1229–1242. DOI: 10.1016/j.healun.2007.10.017.

Sun, Louise Y.; Wijeyesundera, Duminda N.; Tait, Gordon A.; Beattie, W. Scott (2015): Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. In: *Anesthesiology* 123 (3), S. 515–523. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000765.

Suzuki, Yoshikazu; Cantu, Edward; Christie, Jason D. (2013): Primary graft dysfunction. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 34 (3), S. 305–319. DOI: 10.1055/s-0033-1348474.

Sweet, Stuart C. (2013): Induction therapy in lung transplantation. In: *Transplant International* 26 (7), S. 696–703. DOI: 10.1111/tri.12115.

Takahashi, Stephenie M.; Garrity, Edward R. (2010): The impact of the lung allocation score. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 31 (2), S. 108–114. DOI: 10.1055/s-0030-1249107.

Thabut, Gabriel; Mal, Hervé; Cerrina, Jacques; Dartevelle, Philippe; Dromer, Claire; Velly, Jean-François et al. (2005): Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 171 (7), S. 786–791. DOI: 10.1164/rccm.200409-1248OC.

Thomas, Mark E.; Blaine, Caroline; Dawnay, Anne; Devonald, Mark A. J.; Ftouh, Saoussen; Laing, Chris et al. (2015): The definition of acute kidney injury and its use in practice. In: *Kidney international* 87 (1), S. 62–73. DOI: 10.1038/ki.2014.328.

TPG; BGBl. I S. 497: Gesetz zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende. Fundstelle: BGBl. I S. 497. Online verfügbar unter [https://www.organspende-info.de/fileadmin/Organspende/01\\_Informieren/06\\_Gesetze\\_und\\_Richtlinien/03\\_Gesetze\\_und\\_Richtlinien/Bundesgesetzblatt\\_2020\\_Gesetz\\_Staerkung\\_Entscheidungsbereitschaft.pdf](https://www.organspende-info.de/fileadmin/Organspende/01_Informieren/06_Gesetze_und_Richtlinien/03_Gesetze_und_Richtlinien/Bundesgesetzblatt_2020_Gesetz_Staerkung_Entscheidungsbereitschaft.pdf).

TPG; BGBl. I S. 1626: Entwurf eines Zweiten Gesetzes zur Änderung des Transplantationsgesetzes – Verbesserung der Zusammenarbeit und der Strukturen bei der Organspende. Fundstelle: (BGBl. I S. 1626). Online verfügbar unter <https://dserver.bundestag.de/btd/19/069/1906915.pdf>.

Valapour, M.; Lehr, C. J.; Skeans, M. A.; Smith, J. M.; Uccellini, K.; Goff, R. et al. (2020): OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Lung. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 20 Suppl s1, S. 427–508. DOI: 10.1111/ajt.15677.

van den Akker, Johannes P. C.; Egal, Mahamud; Groeneveld, A. B. Johan (2013): Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. In: *Critical care (London, England)* 17 (3), R98. DOI: 10.1186/cc12743.

Vanmassenhove, J.; Glorieux, G.; Hoste, E.; Dhondt, A.; Vanholder, R.; van Biesen, W. (2014): AKI in early sepsis is a continuum from transient AKI without tubular damage over transient AKI with minor tubular damage to intrinsic AKI with severe tubular

damage. In: *International urology and nephrology* 46 (10), S. 2003–2008. DOI: 10.1007/s11255-014-0822-y.

Verleden, Stijn E.; Ruttens, David; Vandermeulen, Elly; Vaneylen, Annemie; Dupont, Lieven J.; van Raemdonck, Dirk E. et al. (2013): Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? In: *Transplantation* 95 (9), S. 1167–1172. DOI: 10.1097/TP.0b013e318286e076.

Wallbach, M.; Tampe, B.; Dihazi, H.; Koziolk, M. J. (2019): Akute Nierenschädigung: von Kreatinin zu KIM-1? In: *Der Internist* 60 (6), S. 578–586. DOI: 10.1007/s00108-019-0602-y.

Walsh, Michael; Garg, Amit X.; Devereaux, P. J.; Argalious, Maged; Honar, Hooman; Sessler, Daniel I. (2013): The association between perioperative hemoglobin and acute kidney injury in patients having noncardiac surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 117 (4), S. 924–931. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a1ec84.

Wehbe, Edgard; Brock, Rachel; Budev, Marie; Xu, Meng; Demirjian, Sevag; Schreiber, Martin J.; Stephany, Brian (2012): Short-term and long-term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 31 (3), S. 244–251. DOI: 10.1016/j.healun.2011.08.016.

Wehbe, Edgard; Duncan, Andra E.; Dar, Gohar; Budev, Marie; Stephany, Brian (2013): Recovery from AKI and short- and long-term outcomes after lung transplantation. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 8 (1), S. 19–25. DOI: 10.2215/CJN.04800512.

Weiss, Raphael; Meersch, Melanie; Pavenstädt, Hermann-Joseph; Zarbock, Alexander (2019): Acute Kidney Injury: A Frequently Underestimated Problem in Perioperative Medicine. In: *Deutsches Arzteblatt international* 116 (49), S. 833–842. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0833.

Wiedemann, Herbert P.; Wheeler, Arthur P.; Bernard, Gordon R.; Thompson, B. Taylor; Hayden, Douglas; deBoisblanc, Ben et al. (2006): Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. In: *The New England journal of medicine* 354 (24), S. 2564–2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.

Witt, Chad A.; Hachem, Ramsey R. (2013): Immunosuppression: what's standard and what's new? In: *Seminars in respiratory and critical care medicine* 34 (3), S. 405–413. DOI: 10.1055/s-0033-1348465.

Yeung, Jonathan C.; Keshavjee, Shaf (2014): Overview of clinical lung transplantation. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 4 (1), a015628. DOI: 10.1101/cshperspect.a015628.

Yusen, Roger D.; Christie, Jason D.; Edwards, Leah B.; Kucheryavaya, Anna Y.; Benden, Christian; Dipchand, Anne I. et al. (2013): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 32 (10), S. 965–978. DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.007.

Zhang, Ling; Chen, Zhiwen; Diao, Yongshu; Yang, Yingying; Fu, Ping (2015): Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of critical care* 30 (4), 860.e7-13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.03.025.

## Kapitel 11 Anhang

### 11.1 Ethikvotum der Studie

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT  
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

Dr. Stefan Kuhnert  
Med. Klinik II  
Klinikstr. 33  
35392 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION**  
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)  
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470 / 47660  
Fax: (0641)99-42479  
E-Mail: [ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de](mailto:ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de)

Gießen, den 10. März 2017  
Az: Dr. Kr./

#### Votum der Ethik-Kommission

Sehr geehrter Herr Dr Kuhnert, *lieber Herr Kuhnert,*

das Projekt: (AZ 35/17: *Kurz- und langfristige Entwicklung der Niereninsuffizienz nach Lungentransplantation – eine monozentrische Analyse.*) wurde außerhalb der Sitzung begutachtet.

Nach Durchsicht der oben genannten Unterlagen ergibt sich, dass es sich bei dem Vorhaben um eine retrospektive, vollständig anonymisierte Auswertung der Routinedaten am Gießener Zentrum von Patienten nach Lungentransplantation handelt mit dem Ziel der Bestimmung der Häufigkeit eines Nierenversagens in den ersten 7 Tagen nach Transplantation sowie drei Jahre nach Transplantation. Es sollen explorativ Risikofaktoren für die Entwicklung der Niereninsuffizienz identifiziert werden. Das Projekt ist eine Kooperation der Sektionen Pneumologie und Nephrologie an der Medizinischen Klinik II.

Seitens der Ethikkommission bestehen keinerlei Einwände gegen die Durchführung der Analyse nach Art einer Qualitätskontrolle.

Wir wünschen Ihnen für Ihr Projekt viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## Kapitel 12 Ehrenwörtliche Erklärung

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

---

Ort/ Datum

---

Unterschrift

### **Kapitel 13 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Matthias Hecker danke ich herzlich, dass er mir das Thema dieser Dissertation überließ und mir die Möglichkeit gab, die Arbeit unter seiner Leitung zu verfassen.

Herrn Dr. med. Stefan Kuhnert und Herrn PD Dr. med. Faeq Husain-Syed danke ich für die inhaltliche Ausrichtung und thematische Eingrenzung. Ohne Ihre Ideen und Ratschläge sowie fachkundige Unterstützung bei der statistischen Auswertung wäre diese Arbeit in diesem Umfang nicht zustande gekommen. Ihre Geduld und jederzeitige Verfügbarkeit bei Fragen haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Winfried Padberg sowie Herrn Prof. Dr. med. Michael Sander für die hervorragende langjährige Zusammenarbeit und die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Der gesamten pneumologischen Ambulanz danke ich für die stetige Auskunfts- und Hilfsbereitschaft. Besonders zu erwähnen sind hier Frau Kornelia Speth, Frau Inge Köhler, Frau Kristin Lamp und Frau Sina Heuser, die eine große Unterstützung im Hinblick auf die Verwaltung der Patientendaten waren und nie den Überblick verloren hatten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter, die mir mein Studium überhaupt erst ermöglichte, mich zu jeder Zeit bestärkte und mich in jeglicher Hinsicht unterstützte.

Herzlichst danken möchte ich auch meinem Ehemann, der die ganzen Jahre immer an meiner Seite gewesen ist und mich durch emotionale Höhen und Tiefen meiner Laufbahn begleitet hat.

Ich danke von Herzen meinen Kindern, Nele Sophie und Nik Maarten, für ihr Verständnis und die liebevollen Aufmunterungen und notwendigen Ablenkungen während der Entstehung dieser Arbeit.

Einen Dank richte ich auch an meine Schwiegereltern sowie an meinen Bruder und an meine Schwägerin für ihren motivierenden Beistand.