

**„Serum-Proenkephalin als Frühmarker für akutes  
Nierenversagen nach herzchirurgischen Eingriffen“**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kloke, Niklas

aus Bamberg

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Böning

Gutachter: Prof. Dr. Weimer

Tag der Disputation: 21.07.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>A. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
A.1. Herzchirurgie .....	1
A.1.1. Entwicklung der Herzchirurgie .....	1
A.1.2. Die Herzchirurgie in Deutschland heute .....	3
A.1.3. Häufige Eingriffe.....	3
A.1.3.1. Koronararterieller Bypass.....	3
A.1.3.2. Aortenklappenersatz .....	4
A.1.3.3. Mitralklappenersatz/-rekonstruktion.....	5
A.1.3.4. Maze-OP .....	5
A.2. Perioperative Risiken und Komplikationen .....	6
A.2.1. Akutes Nierenversagen.....	7
A.2.1.1. Physiologie der Niere .....	7
A.2.1.2. Ätiologie von AKI.....	8
A.2.1.3. Pathophysiologische Mechanismen des CSA-AKI .....	8
A.2.1.4. Zeitlicher Verlauf.....	9
A.2.1.5. Risikofaktoren .....	10
A.2.1.6. Therapeutische Möglichkeiten.....	11
A.2.1.7. Prognostische Relevanz von CSA-AKI.....	12
A.3. Bestimmung der Nierenfunktion.....	13
A.3.1. Inulin-Clearance .....	13
A.3.2. Serum-Kreatinin .....	14
A.3.3. Kreatinin-Clearance.....	14
A.3.4. Errechnete glomeruläre Filtrationsrate.....	15
A.3.4.1. Cockcroft-Gault-Formel .....	15
A.3.4.2. MDRD-Formel .....	15
A.3.4.3. CKD-EPI-Formel.....	16

A.4. Klassifikationen von AKI .....	16
A.4.1. RIFLE-Klassifikation .....	17
A.4.2. AKIN-Klassifikation .....	17
A.4.3. KDIGO-Klassifikation .....	18
A.4.4. Vergleich der verschiedenen AKI-Klassifikationen.....	19
A.5. Prädiktion von AKI bei herzchirurgischen Eingriffen.....	20
A.5.1. Cleveland Clinic Score .....	20
A.5.2. Leicester Score .....	20
A.6. Proenkephalin als neuer Biomarker für AKI .....	22
A.6.1. Enkephaline .....	22
A.6.2. Entdeckung eines stabilen Proenkephalin-Fragments.....	23
A.6.3. Nachweistool von PENK.....	23
A.6.4. Aktueller Forschungsstand .....	24
A.7. Fragestellung/Zielsetzung der Dissertation.....	25
<b>B. Methodik.....</b>	<b>26</b>
B.1. Ethikvotum .....	26
B.2. Studiendesign .....	26
B.3. Studienpopulation .....	26
B.3.1. Einschlusskriterien.....	26
B.3.2. Ausschlusskriterien.....	26
B.4. Studiendurchführung.....	27
B.5. Chemilumineszenz-Sandwich-Immunoassay .....	27
B.5.1. Prinzip.....	27
B.5.2. Durchführung.....	28
B.6. Endpunkte .....	29
B.6.1. Primärendpunkt .....	29
B.6.2. Sekundärendpunkte .....	29

B.7. Datenerhebung .....	30
B.8. Software und statistische Analyse.....	30
<b>C. Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
C.1. Baseline-Charakteristika .....	32
C.1.1. Intraoperative Charakteristika .....	32
C.2. Prädiktion von AKI.....	36
C.2.1. Prädiktion von AKI durch klinische Scores .....	36
C.2.2. Prädiktion von AKI durch präoperative Laborparameter .....	37
C.3. Primäre Endpunkte.....	38
C.3.1. Vorhersage von AKI bis zum sechsten postoperativen Tag durch PENK ...	38
C.3.1.1. PENK präoperativ .....	38
C.3.1.2. PENK bei Narkoseeinleitung.....	39
C.3.1.3. PENK unmittelbar postoperativ .....	41
C.3.1.4. PENK 4h postoperativ .....	43
C.3.1.5. PENK 8h postoperativ .....	45
C.3.1.6. PENK 12h postoperativ .....	46
C.3.1.7. PENK 24h postoperativ .....	48
C.3.1.8. PENK 48h postoperativ .....	50
C.3.2. Vorhersage von AKI bis zum ersten postoperativen Tag durch PENK .....	51
C.3.2.1. PENK präoperativ .....	51
C.3.2.2. PENK bei Narkoseeinleitung.....	53
C.3.2.3. PENK unmittelbar postoperativ .....	55
C.3.2.4. PENK 4h postoperativ .....	56
C.3.2.5. PENK 8h postoperativ .....	58
C.3.2.6. PENK 12h postoperativ .....	60
C.3.2.7. PENK 24h postoperativ .....	61
C.3.3. Übersicht PENK-Level.....	64

C.3.3.1. PENK nach Endpunkten .....	64
C.3.3.2. PENK nach AKI-Stadien .....	67
C.3.4. Übersicht Teststärkeparameter .....	68
C.3.4.1. PENK Cut-off Wert 70 pmol/l.....	68
C.3.4.2. PENK Cut-off Wert 80 pmol/l.....	68
C.3.4.3. PENK Cut-off Wert 100 pmol/l.....	69
C.4. Sekundäre Endpunkte.....	70
C.4.1. Prävalenz von AKI .....	70
C.4.2. Dauer bis zur Inotropikafreiheit post-OP .....	72
C.4.3. Noradrenalinbedarf post-OP .....	73
C.4.4. Adrenalinbedarf post-OP .....	74
C.4.5. Milrinonbedarf post-OP.....	75
C.4.6. Dobutaminbedarf post-OP.....	76
C.4.7. Beatmungsdauer post-OP .....	77
C.4.8. Reintubation.....	78
C.4.9. Dialysepflichtigkeit .....	79
C.4.10. Maximaler Laktatwert post-OP .....	80
C.4.11. ICU-Aufenthalt post-OP .....	81
C.4.12. Krankenhausaufenthalt post-OP .....	82
C.4.13. Letalität.....	83
<b>D. Diskussion.....</b>	<b>85</b>
D.1. Prävalenz von AKI.....	85
D.2. Risikofaktoren für die Entwicklung CSA-AKI.....	86
D.3. Outcome der Studienpopulation .....	87
D.4. Teststärke von PENK.....	89
D.5. PENK im Vergleich mit anderen AKI-Biomarkern.....	92
D.6. Grundlegende Schwierigkeiten bei der Suche nach neuen AKI-Biomarkern ....	94

D.7. Limitationen der Studie.....	94
D.8. Zusammenfassung und Ausblick .....	94
<b>E. Zusammenfassungen .....</b>	<b>96</b>
E.1. Deutsch.....	96
E.2. Englisch.....	97
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungs-, Formel- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IX</b>
Abbildungen.....	IX
Formeln.....	XI
Tabellen .....	XI
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>XIII</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>XXXIV</b>
Tabellenkopf der Excel-Tabelle.....	XXXIV
<b>Erklärung zur Dissertation.....</b>	<b>XLI</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>XLII</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>XLIII</b>

## **A. Einleitung**

### **A.1. Herzchirurgie**

Trotz der sich immer schneller weiterentwickelnden Medizin und wachsenden Konkurrenz seitens der interventionellen Kardiologie kommt der Herzchirurgie eine unverändert wichtige Bedeutung zu. Die demographische Entwicklung Deutschlands macht sich auch in der Herzchirurgie durch immer älter werdende Patient\*innen bemerkbar. Mit steigendem Alter und einem insgesamt zunehmenden Risikoprofil steigen ebenfalls die Anforderungen an präventive Konzepte und die Früherkennung von Komplikationen. Aufgrund der hohen prognostischen Relevanz ist das Herzchirurgie-assoziierte akute Nierenversagen (cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI) Gegenstand aktueller Forschungen.

#### **A.1.1. Entwicklung der Herzchirurgie**

Die Herzchirurgie ist, verglichen mit anderen chirurgischen Fachgebieten noch relativ jung. So wurde die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 1971 gegründet und erst 1993 etablierte sich die Herzchirurgie als eigenes Fachgebiet.

Im Jahr 1881 soll der Abdominalchirurg Billroth noch gesagt haben, dass Chirurgen, die den Versuch wagen würden am Herzen zu operieren, nicht mehr auf den Respekt der Kollegen hoffen könnten [135].

Die Anfänge der Herzchirurgie gehen auf den deutschen Chirurgen Rehn zurück, der im Jahr 1896 die erste erfolgreiche Herz-Operation durchführte, als er eine 1,5cm lange Stichverletzung des rechten Ventrikels nähte [143]. Trotz dieses Erfolges entwickelte sich die Herzchirurgie nur langsam.

Die ersten Perikard-Resektionen gelangen Rehn und Sauerbruch jeweils 1913 in Deutschland [143, 144, 149]. Für die später entstehende interventionelle Herzmedizin gelang Forßmann 1929 mit der ersten Katheterisierung des Herzens ein Meilenstein, indem er sich selbst über die Ellenbeuge einen Blasenkatheter bis ins Herz führte, wofür er 1954 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Im Jahr 1948 gelang Bailey die erste erfolgreiche Herzklappendilatation einer Mitralstenose, nachdem zuvor vier Patient\*innen bei dieser Prozedur verstarben [5].



Von entscheidender Bedeutung für die heutige Herzchirurgie war die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch Gibbon. Seitdem konnte mit durch die HLM stabilisiertem Kreislauf am offenen Herzen operiert werden. In 1953 konnte einer 18-jährigen Patientin ein Atriumseptumdefekt unter Verwendung von Gibbons HLM erfolgreich verschlossen werden [50]. Eine Herausforderung blieb jedoch, das Herz im Rahmen einer solchen Operation adäquat zu schützen (Myokardprotektion). Hierzu wurden in den folgenden Jahren verschiedene Strategien entwickelt und verfeinert, die vor allem auf der Anwendung kardioplegischer Lösungen basierten.

Der erste chirurgische Aortenklappenersatz erfolgte durch Harken im Jahr 1960. Dabei verwendete er eine Starr-Edwards-Kugelklappenprothese [62]. Im gleichen Jahr wurde diese von Starr erstmalig für einen Mitralklappenersatz genutzt [160]. Auch der erste koronararterielle Bypass (coronary artery bypass grafting surgery; CABG) fand im Jahr 1960 statt. Goetz verband die rechte *Arteria mammaria interna* (RIMA) mit der rechten Koronararterie eines 38-jährigen Patienten [85]. DeBakey führte 1964 den ersten venösen CABG durch, indem er mithilfe eines Saphenavenentransplantats eine Koronarstenose überbrückte [48].

Die chirurgische Behandlung von Herzrhythmusstörungen hatte ihren Anfang 1968 als Sealy bei einem 32-jährigen Patienten, der unter Episoden von Vorhofftachykardien litt, nach einem epikardialen Vorhofmapping die elektrischen Leitungsbahnen mit einem 5-6cm langen Schnitt durchtrennte [27]. In der Folge entwickelte Cox die Maze-OP für Vorhofflimmern (VHF) [32].

Die erste Herztransplantation fand unter der Leitung von Christian Barnard 1967 in Südafrika statt. Während der Patient nach 18 Tagen an einer Pneumonie starb, überlebte Barnards zweiter Patient 18 Monate [7]. Da zu dieser Zeit keine ausreichend effektive Immunsuppression zur Verfügung stand, kam es zu einer hohen Anzahl an Organabstoßungen. In der Folge stoppten viele Gruppen ihre Herztransplantationsprogramme. Erst nach der Entdeckung von Ciclosporin A startete eine neue Serie von Transplantationsprogrammen [161].

Im Jahr 2002 gelang die erste Transkatheter-Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) bei einem klinisch instabilen 57-jährigen Patienten, der aufgrund seines Zustands nicht für eine Operation infrage kam [33]. Zuvor waren mehrere

Jahre lang perkutane katherterbasierte Systeme zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen entwickelt und in Tierversuchen untersucht wurden [2, 17, 19].

### **A.1.2. Die Herzchirurgie in Deutschland heute**

Im Jahr 2019 gab es in Deutschland 78 herzchirurgische Abteilungen, die insgesamt 175.705 Eingriffe durchführten. Davon waren 100.466 Operationen am offenen Herzen. Verglichen mit den Vorjahren setzte sich der Trend immer älter werdender Patient\*innen fort. So waren 2019 mehr als 50% aller herzchirurgischen Patient\*innen älter als 70 Jahre. Dennoch änderten sich die Mortalitätsraten über die letzten zehn Jahre kaum und lagen für isolierte Eingriffe bei ca. 3%. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patient\*innen lag 2019 bei 2,0:1, wobei die Diskrepanz bei koronararteriellen Eingriffen am größten war (3,7:1) [8].

Die Zahl der CABG-Eingriffe sank in der letzten Dekade auf 44.039 im Jahr 2019, wobei der Anteil der isolierten *off-pump* CABGs nahezu unverändert zum Vorjahr bei 20.7% blieb. Während die Zahl der isolierten operativen Aortenklappenersätze auf 9.233 sank (2018: 9.829), erhöhte sich weiterhin die Anzahl der durchgeführten TAVIs auf 15.304 (2018: 13.279), wobei in diesen Zahlen noch nicht die TAVIs kardiologischer Abteilungen enthalten sind. Somit lag der TAVI-Anteil in herzchirurgischen Abteilungen erstmals bei über 60%. Über den transapikalen Zugang wurden 1.418 TAVIs durchgeführt, was weniger als 10% ausmacht. Die Zahl der Herztransplantationen stieg von 312 im Jahr 2018 auf 333 im Jahr 2019 [8].

### **A.1.3. Häufige Eingriffe**

#### **A.1.3.1. Koronararterieller Bypass**

Zur Myokardrevaskularisation gehören CABG heute zu den häufigsten Herzoperationen der Welt. Als Indikation zur operativen Bypassanlage gilt eine Koronare Herzkrankheit (KHK) mit linkskoronarer Hauptstammstenose von >50% oder eine koronare Mehrgefäßerkrankung mit proximalen Stenosen von >70% und Angina Pectoris-Beschwerden oder der Nachweis einer Myokardischämie. Des Weiteren können asymptotische Patient\*innen aus prognostischen Gründen operiert werden. In ca. 80% der Fälle wird dabei unter Einsatz einer HLM im kardioplegischen Herzstillstand operiert [184]. Alternativ zu klassischen *on-pump* CABGs gibt es auch Operationskonzepte ohne extrakorporale Zirkulationssysteme. Von *off-pump* CABG verspricht man sich die Invasivität des Eingriffs

und die mit einer HLM-assoziierten Nebenwirkungen zu verringern. Studien konnten jedoch bisher keine generellen Vorteile belegen [94]. Um eine Operation am schlagenden Herzen zu ermöglichen, werden geeignete Druck- und Saugstabilisatoren eingesetzt [184].

Als Graft-Gefäße können sowohl Arterien als auch Venen verwendet werden. Als Venenbypass wird dabei am häufigsten die *Vena saphena magna* genutzt, seltener die *Vena saphena parva*. Bei der arteriellen Bypassversorgung kommt besonders häufig die linke *A. mammaria interna* (LIMA) zum Einsatz. Ergänzend kann auch die RIMA oder die *A. radialis* (AR) genutzt werden, wobei eine ausreichende Kollateralisierung über die *A. ulnaris* vorausgesetzt sein muss. Nachteil eines AR-Grafts kann das ausgeprägtere Kontraktionsverhalten sein, welches zu Gefäßspasmen und somit Dysfunktion des Bypassgrafts führen kann [184].

Studien zu Kurz- und Langzeitergebnissen der verschiedenen Graft-Gefäße haben gezeigt, dass arterielle Grafts deutlich niedrigere Verschlussraten als venöse Grafts haben. So sind LIMA- und RIMA-Bypässe auch nach über 10 Jahren in über 95% der Fälle durchgängig [165, 166].

### **A.1.3.2. Aortenklappenersatz**

Der Aortenklappenersatz (AKE) ist die am häufigsten durchgeführte Herzklappenoperation in Deutschland [8]. Waren bis 1950 noch rheumatische Aortenklappenerkrankungen infolge von rheumatischem Fieber die häufigsten Klappenerkrankungen [138], so sind heutzutage kalzifizierende Aortenklappenerkrankungen hauptursächlich für Aortenklappenstenosen. Vor allem schwere Aortenklappenstenosen weisen unbehandelt hohe Mortalitäts- und Morbiditätsraten auf. Die Indikation zum Klappenersatz ergibt sich aus dem Schweregrad der Stenose bzw. Insuffizienz sowie der klinischen Symptomatik. Grundsätzlich gilt – bei symptomatischen Patienten - ein Ersatz indiziert ab einer Klappenöffnungsfläche von  $\leq 1,0\text{cm}^2$  (bzw.  $\leq 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$  Körperoberfläche) oder ab einem mittleren transvalvulären Druckgradienten von  $\geq 50\text{mmHg}$  [18, 72].

Beim AKE stehen sowohl biologische als auch mechanische Aortenklappen zur Wahl. Zur Entscheidung tragen neben dem Patientenwunsch Faktoren wie das Alter und Komorbiditäten bei. Bei jüngeren Patient\*innen gelten mechanische Klappen als Prothesen der Wahl, da diese aufgrund ihrer uneingeschränkten Haltbarkeit das Risiko möglicher Re-

Operationen minimieren. Jedoch machen diese eine Dauerantikoagulation mit Coumarinderivaten notwendig, woraus Blutungskomplikationen resultieren können. Biologische Klappen dagegen haben durch degenerative Prozesse nur eine begrenzte Haltbarkeit. Besonders hoch ist die Degenerationsrate bei jüngeren Patient\*innen. Eine dauerhafte Antikoagulation ist nicht nötig. Ab einem Alter von 70 Jahren gelten biologische Klappen Prothesen der Wahl [184].



Abbildung 1 mechanische Herzklappe[65]



Abbildung 2 biologische Herzklappe[14]

Heutzutage machen TAVIs knapp Dreiviertel aller Aortenklappenersätze in Deutschland aus, wobei der Anteil über die letzten 10 Jahre kontinuierlich zunahm [37].

#### **A.1.3.3. Mitralklappenersatz/-rekonstruktion**

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt das zweithäufigste behandlungswürdige Vitium dar und ist die deutlich häufigere Ursache für eine operative Mitralklappenrekonstruktion (MKR) bzw. -ersatz (MKE) als die Mitralklappenstenose. Für die Insuffizienz verantwortlich sind vor allem degenerative Prozesse der aus Segeln, Anulus, Sehnenfäden und Papillarmuskeln bestehenden Atrioventrikularklappe (AV-Klappe) oder funktionelle Prozesse wie die Dilatation des linken Vorhofs und / oder Ventrikels. So kann es beispielsweise zu einer Anulusdilatation mit daraus resultierender Insuffizienz kommen. Die MKR ist dem MKE sowohl in Kurz- als auch Langzeitergebnissen deutlich überlegen, sodass eine MKR der MKE, wenn möglich, vorzuziehen ist [158]. Ähnlich dem AKE stehen für einen MKE sowohl biologische als auch mechanische Prothesen zu Verfügung [184].

#### **A.1.3.4. Maze-OP**

Die Maze-OP (englisch für Irrgarten, Labyrinth) dient der Therapie von VHF. Sie wurde durch Cox entwickelt und wird stetig weiterentwickelt. Die Maze-III-Operation besteht aus der Abtrennung beider Vorhofohren sowie einer großen Zahl an Schnitten durch beide

Vorhöfe, durch welche die elektrophysiologische Erregung vom Sinus- zum AV-Knoten geleitet wird und bewirkt, dass das Herz im Sinusrhythmus schlägt [184].

Die sehr zeitaufwändige klassische Maze-III-Operation mit ihrer Schnitt-Naht-Technik wurde durch neue Ablationsformen weiterentwickelt. Kryo-, Hochfrequenz- und Mikrowellenablation führten zur klinischen Verbreitung der Maze-Prozedur und werden auch als Maze-IV bezeichnet [184]. Bei den meisten Maze-IV-Konzepten werden die linken und rechten Lungenvenenpaare im Gegensatz zu Maze-III separat voneinander isoliert. Die Erfolgsraten sind vergleichbar und liegen bei rund 90% VHF-Freiheit [176].

## **A.2. Perioperative Risiken und Komplikationen**

Herzchirurgische Operationen sind stark invasiv und gehen mit perioperativen Risiken und Komplikationen einher. Diese haben mitunter starke Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität. Zur präoperativen Risikostratifizierung wurden verschiedene Modelle entwickelt, die erlauben, das perioperative Risiko besser einschätzen zu können.

Sowohl der *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* (EuroSCORE II) als auch der *The Society of Thoracic Surgeons-Score* (STS-Score) nutzen patientenbezogene Daten, wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, Vorerkrankungen, und herzbezogene Daten, wie *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium, Angina Pectoris, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), akuter Myokardinfarkt. Außerdem werden operationsbezogene Daten, wie Dringlichkeit der Operation und Gewicht der Intervention (Anzahl durchgeführter Prozeduren), herangezogen [146, 169]. Beiden Scores gelingt eine vergleichbar gute Diskrimination zwischen Hoch- und Niedrig-Risikopatient\*innen [1].

Eine ernstzunehmende Komplikation herzchirurgischer Eingriffe ist die myokardiale Dysfunktion, welche multifaktoriell bedingt ist und häufig mit einer perioperativen myokardialen Ischämie einhergeht [154]. Die Prävalenz perioperativer Herzinfarkte beträgt 3-15% [180]. In bis zu 5,8% der Fälle kommt es zu einer Perikardtamponade, woraus oftmals eine hämodynamische Instabilität resultiert [148].

Auch eine pulmonale Dysfunktion führt zu einer erhöhten Morbidität herzchirurgischer Patient\*innen. Atelektasen und Pleuraergüsse lassen sich bei bis zu 63% aller Patient\*innen nachweisen [177]. Besonders häufig treten Pleuraergüsse nach Klappenersatz, sowie nach langer Operationszeit auf [89]. In 2,1% der Fälle tritt postoperativ eine Pneumonie auf, wobei hiervon vor allem über längere Zeit maschinell beatmet Patient\*innen betroffen sind [67].

Postoperative Infektionen treten in bis zu 14% der Fälle auf [126]. Bei Patient\*innen, die sich einer CABG unterziehen, kommt es postoperativ in 4,1% zu Wundheilungsstörungen des Sternums mit einer Mediastinitis und bei 3,5% zu einer Bakteriämie [98, 167]. Zur Entwicklung einer Sepsis kommt es bei bis zu 4,8% aller herzchirurgischen Patient\*innen [68]. Auch treten häufig Wundheilungsstörungen am Bein auf, wenn venöses Graftmaterial für Bypässe entnommen wird [163].

Bei Hochrisikopatient\*innen kommt es in bis zu 6-8% zu neurologischen Komplikationen. Deutlich häufiger als Schlaganfälle treten postoperativ kognitive Dysfunktionen und Delir auf [34].

### **A.2.1. Akutes Nierenversagen**

Akutes Nierenversagen (acute kidney injury, AKI) tritt im Rahmen herzchirurgischer Operationen mit einer Prävalenz von bis zu 50% auf und ist eine der relevantesten perioperativen Komplikationen in der Herzchirurgie [90, 142].

#### **A.2.1.1. Physiologie der Niere**

Zu den Aufgaben der Niere gehört einerseits die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, wie SCr, Harnstoff und Harnsäure, andererseits ist sie in viele wichtige regulatorische Mechanismen eingebunden. So ist die Niere an der Regulation des Elektrolyt-, Wasser-, Mineral- und Säuren-Basen-Haushalts beteiligt. Ebenfalls spielt sie durch die Produktion von Erythropoetin eine zentrale Rolle bei der Blutbildung. Durch ihre Fähigkeit zur Gluconeogenese ist sie auch ein wichtiges Organ des Energiestoffwechsels [95].

Jede Niere besteht aus etwa einer Million Nephrone, welche sich wiederum aus Glomerulum, Tubulussystem, sowie zu- und abführenden Gefäßen zusammensetzen. Über dieses komplexe System werden täglich etwa 150 Liter Primärharn filtriert, wobei der allergrößte Teil davon wieder resorbiert und lediglich 1,5 Liter Sekundärharn in Form von Urin ausgeschieden wird [95].

Die renale Durchblutung ist komplex und speziell reguliert. Mit etwa 20% des Herzminutenvolumens, welches beide Nieren perfundiert, zählen die Nieren zu den am besten durchbluteten Organen des menschlichen Körpers. Dabei gibt es große Unterschiede innerhalb der Niere. Während das Nierenrindenparenchym sehr stark durchblutet ist, wird insbesondere das innere Nierenmark vergleichsweise schwach perfundiert [95]. Zusätzlich kommt hinzu, dass aufgrund der hohen metabolischen Aktivität in der Nierenrinde, die Sauerstoffpartialdrücke im Nierenmark mit 10 bis 20 mmHg niedrig sind [22]. Daraus

resultierend ist die Niere auf eine konstante Durchblutung angewiesen. Durch die Fähigkeit der Autoregulation gelingt es der Niere bei wechselnden systemischen Blutdrücken im Bereich von 80 bis 180 mmHg eine konstante Perfusion sicherzustellen [95].

#### **A.2.1.2. Ätiologie von AKI**

Grundsätzlich lässt sich akutes Nierenversagen in prä-, intra- und postrenales Nierenversagen unterteilen.

Das prärenale akute Nierenversagen umfasst alle Zustände, die zu einer renalen Minderperfusion führen, wie z. B. Hypovolämie oder ein im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder eines Schocks vermindertes, zirkulierendes Blutvolumens. Mit etwa 60% ist es die häufigste Ursache.

Beim intrarenalen akuten Nierenversagen, welches etwa 35% der Fälle ausmacht, kommt es meist zu einer direkten Schädigung der Nephrone, wobei auch prärenale Schädigungen wie Hypoxie oder Minderperfusion bei längerem Bestehen in renale Formen der AKI mit struktureller Schädigung übergehen können. Die häufigste intrarenale Form ist die akute Tubulusnekrose, die ischämisch oder toxisch induziert sein kann. Weitere Ursachen können eine akute interstitielle Nephritis, akute Glomerulonephritis, akute Vaskulitis, septische AKI, infektiöse AKI und zirkulatorische AKI sein.

Postrenales akutes Nierenversagen ist mit 5% vergleichsweise selten und auf eine Abflussbehinderung des Harns zurückzuführen. Es tritt nur dann auf, wenn der Harnabfluss beider Nieren gestört ist (wenn zuvor eine normale Nierenfunktion beider Nieren bestand). Meist handelt es sich um erworbene Abflussbehinderungen wie Nieren- und Harnsteine, Ureterkompression, bspw. durch Tumore, retroperitoneale Fibrose oder Blutung, oder Harnblasenentleerungsstörungen, bspw. durch Blasentamponade oder Urethraobstruktion [64]. Auch intrarenale Obstruktionen z. B. durch Ausfall von Harnsäure- oder Kalziumphosphatkristallen in Tubuli und Sammelrohren, durch Paraproteine oder im Rahmen eines Tumorlysesyndroms sind möglich [87].

#### **A.2.1.3. Pathophysiologische Mechanismen des CSA-AKI**

Die Pathophysiologie von CSA-AKI ist multifaktoriell und umfasst Veränderungen der Nierendurchblutung, Ischämie, Hämolyse, perioperative Inflammation, oxidativen Stress und Nephrotoxine [127, 147].

Aufgrund der niedrigen Sauerstoffpartialdrücke im Nierenmark besteht insbesondere dort eine ischämische Vulnerabilität. Fällt im Rahmen der perioperativen hämodynamischen

Instabilität der mittlere arterielle Blutdruck (mean arterial pressure, MAP) aus dem Autoregulationsbereich, führt dies zu einer renalen Hypoperfusion und Hypoxie, woraus eine Nierenschädigung resultieren kann [59, 164]. Aufgrund der neurohormonellen Anpassungen können das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert werden, wodurch die Produktion von Vasopressin und Endothelin 1 erhöht wird. Dadurch kommt es zu einer systemischen Vasokonstriktion und in der Folge zu einer noch stärkeren renalen Hypoperfusion [150]. Verstärkt wird dieser Effekt darüber hinaus durch die durch Hämodilution hervorgerufene Anämie, welche mit reduzierteren Sauerstofftransportkapazitäten einhergeht [60, 77, 141].

Weiterhin trägt das durch Hämolyse entstehende freie Hämoglobin, welches oxidative Eigenschaften besitzt und nephrotoxisch wirkt, einerseits zur Vasokonstriktion, andererseits zur direkten Nierenschädigung bei [173, 174]. Ebenfalls Auswirkung auf die Perfusion der Nieren können atheroembolische Ereignisse haben, die im Rahmen der Kanülierung und Abklemmung der Aorta auftreten können [54, 116].

Perioperative inflammatorische Prozesse werden durch eine Vielzahl an Faktoren, wie die Kontaktaktivierung durch den Kontakt zu Fremdoberflächen wie beispielweise der HLM, renale Ischämie-Reperfusionsschäden und oxidativen Stress ausgelöst. Es kommt zu einer Kaskade von Entzündungsreaktionen im Nierenparenchym, woraus eine Fibrose und somit eine chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD) resultieren kann [16, 157].

Die Verwendung von nephrotoxischen Substanzen ist im klinischen Alltag nicht immer vermeidbar. So tragen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), verschiedene Antibiotika und iodhaltiges Kontrastmittel durch ihre nephrotoxischen Eigenschaften direkt zur Entstehung von AKI bei [139].

#### **A.2.1.4. Zeitlicher Verlauf**

Der zeitliche Verlauf von AKI lässt sich grundsätzlich in vier Phasen unterteilen, wobei nicht immer alle Phasen durchlaufen werden. In der initialen Phase kommt es zur Schädigung der Niere, wobei die Nierenfunktion zunächst noch erhalten bleibt. Darauf folgt die oligo-anurische Phase, in der die Urinproduktion stark nachlässt bzw. aussetzt und die Retentionsparameter ansteigen. Diese Phase dauert durchschnittlich 10 bis 14 Tage. In der anschließenden polyurischen Phase, die ebenfalls ca. zwei Wochen andauert, kommt es durch die weiterhin bestehende tubuläre Dysfunktion, welche die Reabsorption des



Primärharns stört, bei fast vollständig regenerierter Filtrationsleistung der Glomeruli zu einem starken Anstieg der Urinmengen. Abschließend normalisiert sich die Nierenfunktion und Urinproduktion in der Regenerationsphase über Wochen bis Monate. Im Idealfall erfolgt eine *Restitutio ad integrum*, jedoch wird häufig nicht das Vorniveau erreicht [61].

#### **A.2.1.5. Risikofaktoren**

Risikofaktoren, die das Auftreten von CSA-AKI begünstigen, lassen sich unterteilen in patienten- und prozedurbezogene Faktoren. Eine weitere Möglichkeit ist die Einteilung der Risikofaktoren in prä-, intra- und postoperative Faktoren.

Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren zählen das weibliche Geschlecht, ein fortgeschrittenes Alter und Adipositas [15]. Auch verschiedene Vorerkrankungen wie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), ein Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), ein angeborener Herzfehler, eine vorbestehende CKD oder Lebererkrankungen sind mit CSA-AKI assoziiert [133, 168]. Ein ebenfalls erhöhtes Risiko haben Patient\*innen, die präoperativ eine LVEF von unter 35% besitzen oder aufgrund eines kardiogenen Schocks eine intraaortale Ballonpumpe (intra-aortic balloon pump, IABP) benötigen [168]. Die Notwendigkeit einer notfallmäßigen Operation [31] und eine vorherige Herzoperation, wie auch eine von KHK betroffene *A. coronaria sinistra*, stellen weitere Risikofaktoren dar [29].

Prozedurbezogene Risikofaktoren sind die Dauer des CABG, die Aortenklemmzeit, als auch die Operationsmethode [133, 168]. *Off-pump*, also ohne den Einsatz einer HLM, durchgeführte Operationen könnten laut Studien das Risiko für ein CSA-AKI gegenüber den klassischen *on-pump* Eingriffen reduzieren [25]. Dahingegen konnten randomisiert-kontrollierte Studien keinen renoprotektiven Effekt von *off-pump* CABG nachweisen [92–94].

Zusätzliche Risikofaktoren sind Nephrotoxine, Hämodilution, Hämolyse und Hämoglobinurie im Rahmen der Operation [58, 77]. Das postoperative Auftreten von Hypotonie und starker Vasokonstriktion (beispielsweise durch den Einsatz von Vasopressoren) erhöht, genauso wie Atheroembolien oder Sepsis, das Risiko für ein CSA-AKI [133].

Zur präoperativen Risikostratifizierung werden viele dieser Faktoren in Risikoscores genutzt (siehe A.5.).

### **A.2.1.6. Therapeutische Möglichkeiten**

Die bisherige Entwicklung von pharmakologischen Interventionen zur Prävention und Therapie von AKI war nur begrenzt erfolgreich [112]. Eine Vielzahl von Studien untersuchte die Effekte verschiedener Pharmaka bezüglich ihrer Wirkung zur Prävention von CSA-AKI und kam zu teils konträren Ergebnissen.

Für Fenoldopam, ein selektiver Dopamin D1-Rezeptor-Agonist, konnten kleinere Studien zeigen, dass die intraoperative intravenöse Anwendung das Auftreten von CSA-AKI reduzieren könnte. Dies wurde unter anderem auf die relaxierende Wirkung der glatten Muskulatur und die damit verbundene Vasodilatation zurückgeführt, welche zu einem gesteigerten renalen Blutfluss und somit einer besseren Sauerstoffversorgung des Nierengewebes führte [140, 181]. Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie konnte jedoch keinen renoprotektiven Effekt bei herzchirurgischen Patient\*innen zeigen [20].

Die perioperative Anwendung von Dexmedetomidin, einem hochselektiven alpha-2 Adrenozeptor Agonisten, konnte mit einer geringeren Häufigkeit als auch einem geringeren Schweregrad von AKI nach Herzklappenoperationen assoziiert werden. Dies könnte auf die vasoaktiven oder entzündungshemmenden Eigenschaften von Dexmedetomidin zurückzuführen sein [26]. In einer weiteren Studie konnte die Gabe von Dexmedetomidin mit einem verringerten Anstieg eines AKI-Urinbiomarkers in Verbindung gebracht werden, was auf einen reduzierten strukturellen Schaden hindeuten könnte [6].

Weitere Studien beschäftigten sich mit der präventiven Gabe von Natriumbikarbonat, welches den Urin alkalisiert um so die Nieren gegenüber oxidativem Stress, unter anderem verursacht von dem im Rahmen der Hämolyse freigesetzten Hämoglobin, zu schützen [59]. Jedoch konnten große randomisierte kontrollierte Studien keinen positiven Effekt auf das Auftreten von AKI zeigen [4, 110].

Ein möglicherweise protektiver Einfluss von Statinen auf die Entwicklung von CSA-AKI konnte in einer retrospektiven Studie beobachtet werden [97]. Des Weiteren schien eine frühe postoperative Gabe von Statinen mit einer niedrigeren Prävalenz von AKI assoziiert zu sein [13]. In großen randomisiert-kontrollierten Studien konnten diese Effekte jedoch nicht nachgewiesen werden [11, 132].

Auch das Management der intravenösen Flüssigkeitssubstitution spielt eine entscheidende Rolle bei der Prävention von AKI. So sollten eine arterielle Hypotonie und daraus

resultierende Abfälle des renalen Blutflusses vermieden werden [112]. Für die oft standardmäßig verwendete isotonische Natriumchlorid-Lösung, die eine unphysiologisch hohe Menge an Chlorid enthält, konnte eine Assoziation zu einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) und zum Auftreten von AKI gezeigt werden [82, 109]. Ebenfalls konnte für den Einsatz von kolloidem Volumenersatz, wie Hydroxyethylstärke (HES), eine Assoziation zu einem erhöhten Risiko für ein AKI hergestellt werden [122]. Eine Metastudie von über 20 Studien mit insgesamt über 6.000 Patient\*innen legt nahe, dass eine postoperative Flüssigkeitssubstitution mit ausgewogenen kristalloiden Lösungen mit einem geringeren Auftreten von CSA-AKI assoziiert war [86].

Gemäß den Empfehlungen der *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO)-Leitlinien sollte zur Prävention von AKI ein nephroprotektives Therapieschema angewendet werden, welches das Absetzen nephrotoxischer Substanzen, die Optimierung des Volumenstatus und der Hämodynamik, die Berücksichtigung eines funktionell hämodynamischen Monitorings, eine engmaschige Überwachung des SCr und der Urinausscheidung, die Vermeidung von Hyperglykämien, sowie die Vermeidung von Kontrastmittelapplikation vorsieht. So sollen beispielsweise *angiotensin converting enzyme* (ACE)-Hemmer und Antagonisten des Angiotensin-II-Rezeptors vom Subtyp 1 (AT1-Antagonisten) für 48h pausiert werden [80]. Meersch et al. konnten zeigen, dass durch Anwendung dieser Empfehlungen im Vergleich zur Standardversorgung signifikant weniger AKI-Ereignisse auftraten [111]. In einer nachfolgenden multizentrischen Studie bestätigte sich, dass es zu signifikant weniger Fällen von moderatem und schwerem AKI unter Anwendung des Therapieschemas kam [183].

In Fällen von besonders schwerem AKI wird eine Nierenersatztherapie (renal replacement therapy; RRT) notwendig. Die Leitlinien der KDIGO berücksichtigen als Indikation für eine RRT das Vorhandensein lebensbedrohlicher Veränderungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts [91]. Zu welchem Zeitpunkt, mit welcher Intensität und für welche Dauer eine RRT nach dem Auftreten eines CSA-AKI durchzuführen ist, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt unklar und ist Gegenstand aktueller Diskussionen [112, 127, 175].

#### **A.2.1.7. Prognostische Relevanz von CSA-AKI**

Dass selbst ein geringer Anstieg des Serum-Kreatinins (SCr) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert wird, konnte durch Studien gezeigt werden [96]. Ein schweres CSA-AKI geht einher mit einer 3- bis 8-fach erhöhten perioperativen Mortalität und ist assoziiert

mit einem längeren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation (intensive care unit, ICU) und im Krankenhaus [128]. Besteht die Notwendigkeit einer RRT steigt die Mortalität auf bis zu 60% [179]. Sowohl kurz-, als auch langfristig treten bei Patient\*innen, die ein CSA-AKI erlitten, häufiger Komplikationen auf. Dazu zählen beispielsweise die Entwicklung einer CKD bis hin zur Dialysepflichtigkeit [38] und kardiovaskuläre Erkrankungen [24]. Selbst bei einer vollständigen Regeneration der Nierenfunktion bleibt das Risiko zu sterben 10 Jahre nach der Operation gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [66].

Aufgrund des oftmals hohen Risikos für die Entwicklung eines CSA-AKI, der begrenzten therapeutischen Optionen und der Prognoserelevanz kommt somit insbesondere der frühzeitigen Diagnose zum Erhalt der Nierenfunktion hohe Relevanz zu.

### **A.3. Bestimmung der Nierenfunktion**

Als aussagekräftigster Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion gilt die GFR, welche das von beiden Nieren filtrierte Primärharnvolumen pro Zeiteinheit angibt. Die Normwerte sind abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergröße und betragen schätzungsweise für Männer „ $140 - \text{Alter}$ “ und Frauen „ $120 - \text{Alter} \times 0,6$ “ ml pro Minute und  $1,73\text{m}^2$  Körperoberfläche. Mit zunehmendem Alter nimmt die GFR physiologischerweise ab, jedoch gilt eine GFR  $<60$  ml/min pro  $1,73\text{m}^2$  Körperoberfläche in allen Altersgruppen als Niereninsuffizienz [87, 178]. Ein idealer Marker zur Messung der GFR sollte endogen im Plasma mit einer konstanten Rate entstehen und im Glomerulus frei filtrierte werden. Darüber hinaus sollte dieser vom Nierentubulus weder rückresorbiert noch sezerniert werden und er sollte keine extrarenale Elimination erfahren [53].

#### **A.3.1. Inulin-Clearance**

Die Inulin-Clearance kann seit 1935 bestimmt werden und gilt auch heute noch als Goldstandard zur Bestimmung der GFR. Inulin ist ein Gemisch aus Polysacchariden der Fruktane, welche glomerulär vollständig filtrierte und tubulär weder sezerniert noch resorbiert und auch nicht metabolisiert werden [153]. Diese Eigenschaften machen Inulin zum präzisesten Marker. Jedoch ist die Messung der GFR mittels exogener Marker komplex, teuer und in der klinischen Praxis nur schwer anwendbar. Sie erfordert sowohl eine kontinuierliche Zufuhr an Inulin als auch exakte Urinsammlungen [117].

### A.3.2. Serum-Kreatinin

Das SCr hat sich heute als Marker zur routinemäßigen Nierenfunktionsbestimmung durchgesetzt. Dabei sind seine Eigenschaften nicht optimal. Zwar wird SCr in den Glomeruli der Nieren frei filtriert, ist nicht proteingebunden und wird nicht metabolisiert, jedoch wird ein Teil tubulär sezerniert. Bei hohem SCr kommt es zu einer erhöhten tubulären Sekretion von SCr, wodurch es weniger stark ansteigt und in der Folge die GFR überschätzt wird [162]. Bei Nierengesunden wird nur eine geringe Menge SCr tubulär sezerniert, aber auch tubulär wieder rückresorbiert, sodass die gemessene Kreatinin-Clearance nur gering überschätzt wird. Des Weiteren ist die Bildung des Kreatinins sowohl abhängig von der Muskelmasse als auch von der Aufnahme proteinreicher Nahrung. So haben Menschen unterschiedlichen Alters, ethnischer Herkunft, Rasse und geographischer Lage unterschiedliche SCr-Werte [99].

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass SCr bei Personen mit beginnender Nierenfunktions-einschränkung erst bei 50%-iger Abnahme der GFR zu steigen beginnt. In diesem Zusammenhang spricht man vom Kreatinin-blinden Bereich [64].

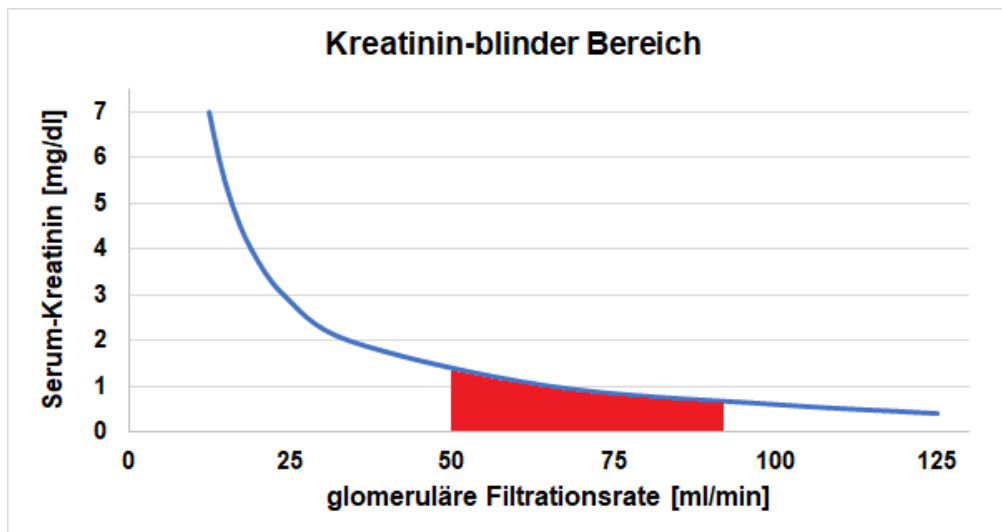


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Kreatinin-blinden Bereichs

Je nach Messmethode liegen die Serumreferenzwerte des SCr für Männer und Frauen bei ungefähr 0,70 - 1,30mg/dl bzw. 0,60 - 1,10mg/dl[3].

### A.3.3. Kreatinin-Clearance

Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance ermöglicht die Reduzierung des Kreatinin-Blinden-Bereichs. Zu ihrer Berechnung ist es notwendig den 24 Stunden Sammelurin zu erheben und sowohl darin als auch im Blut die Kreatininkonzentration zu messen. Studien

konnten zeigen, dass die Kreatinin-Clearance eine gute Annäherung an die GFR darstellt, jedoch diese auch überschätzt [170].

#### **A.3.4. Errechnete glomeruläre Filtrationsrate**

Um die Nierenfunktion anhand des SCr besser abschätzen zu können, wurden Formeln für eine errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) entwickelt und fortlaufend überarbeitet. Diese sollen ermöglichen die verschiedenen Einflussfaktoren, welche sich auf die Höhe des SCr-Spiegels auswirken, unberücksichtigt zu lassen.

##### **A.3.4.1. Cockcroft-Gault-Formel**

Cockcroft und Gault veröffentlichten im Jahr 1976 die von ihnen entwickelte Formel zur Berechnung der GFR anhand des Alters, des Gewichts, des SCr sowie des Geschlechts. Sie validierten die Formel an nur 249 Probanden, welche allesamt männlich waren. Die Formel ist außerdem nicht an die Körperoberfläche adjustiert [28].

$$\text{Kreatinin Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{SCr}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

*Formel 1 Cockcroft-Gault-Formel*

Abkürzungen: SCr, Serum-Kreatinin

Aufgrund der tubulären Sekretion von SCr überschätzt die Formel systematisch die GFR, weshalb diese nicht unterhalb einer GFR von 30 ml/min verwendet werden sollte [42, 101].

##### **A.3.4.2. MDRD-Formel**

Die *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-Formel wurde 1999 veröffentlicht nachdem diese mit den Daten von 1628 Patient\*innen, die an chronischen Nierenerkrankungen litten, entwickelt wurde. Zur Bestimmung der GFR verwendet die Formel die Parameter Geschlecht, Alter, ethnische Abstammung, Serum-Albumin, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff. Dazu veröffentlichten Levey et al. eine vereinfachte Formel, welche auf die Parameter Serum-Harnstoff und Albumin verzichtet und ähnlich genau ist. Die Formel wurde bei Menschen mit einer GFR <60ml/min validiert. Im Gegensatz zur Cockcroft-Gault-Formel ist die MDRD-Formel auf 1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche bezogen [100].

Als Anpassung an die im Jahr 2007 erfolgte Standardisierung der Kreatinin-Bestimmung erfolgte eine Neuberechnung der Formel [101]:

$$eGFR = 175 \times SCr^{-1,154} \times Alter^{-0,203} (x 0,742^a; x 1,212^b)$$

Formel 2 MDRD-Formel

a = bei Frauen, b = bei Afroamerikanern

Abkürzungen: eGFR, errechnete glomeruläre Filtrationsrate; SCr, Serum-Kreatinin

### A.3.4.3. CKD-EPI-Formel

Heutzutage sollte die Berechnung der GFR anhand der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)-Gleichung erfolgen. In diese werden ebenfalls die Variablen Alter, Geschlecht und Ethnie eingesetzt. Wie die MDRD-Formel ist sie auf die Körperoberfläche normiert [102, 170]. Die CKD-EPI-Formel schafft es durch die Berücksichtigung unterschiedlicher SCr-Bereiche auch bei Patient\*innen, deren GFR über 60 ml/min liegt, diese genau zu schätzen. Kein signifikanter Vorteil zur MDRD-Formel zeigt sich in höheren Stadien der chronischen Niereninsuffizienz [115].

	SCr	Formel
<b>Frauen</b>	≤ 0,7mg/dl	$eGFR = 144 \times \left(\frac{SCr}{0,7}\right)^{-0,329} \times 0,993^{Alter} (x 1,159)^a$
	> 0,7mg/dl	$eGFR = 144 \times \left(\frac{SCr}{0,7}\right)^{-1,209} \times 0,993^{Alter} (x 1,159)^a$
<b>Männer</b>	≤ 0,9mg/dl	$eGFR = 141 \times \left(\frac{SCr}{0,9}\right)^{-0,411} \times 0,993^{Alter} (x 1,159)^a$
	> 0,9mg/dl	$eGFR = 141 \times \left(\frac{SCr}{0,9}\right)^{-1,209} \times 0,993^{Alter} (x 1,159)^a$

Formel 3 CKD-EPI-Formel[102]

a = bei Afroamerikanern

Abkürzungen: SCr, Serum-Kreatinin; eGFR, errechnete glomeruläre Filtrationsrate

### A.4. Klassifikationen von AKI

Erstmals wurde AKI von William Heberden im Jahr 1802 beschrieben, welche er als *ischuria renalis* bezeichnete [44]. Die Begriffseinführung *acute renal failure* (ARF) stammt von Homer Smith aus dem Jahr 1951, und führte das akute Nierenversagen auf ein Unfallgeschehen zurück [155]. Aufgrund fehlender biochemischer Definitionen gab es lange Zeit keinen Konsens über die diagnostischen Kriterien, wodurch es bis Anfang 2000 mehr als 35 Definitionen für Nierenversagen gab [79].

#### A.4.1. RIFLE-Klassifikation

Im Jahr 2004 veröffentlichte die *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) im Rahmen eines Konsensus-Statements die Definition der *Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease* (RIFLE)-Kriterien. Wie auch bei den meisten AKI-Definitionen zuvor griffen die Autor\*innen dabei auf die laborchemischen Parameter SCr und Urinmenge zurück. Zusätzlich zu den drei Graden der Nierenfunktionsstörung (*risk, injury, failure*) wurden zwei klinische Grade (*loss, endstage kidney disease* (ESKD)) in die Definition einbezogen [10].

	<b>GFR/SCr</b>	<b>Urinausscheidung</b>
<b>Risk</b>	> 25% Abfall der GFR 1,5-facher Anstieg des SCr	< 0,5ml/kg/h für 6h
<b>Injury</b>	> 50% Abfall der GFR 2-facher Anstieg des SCr	< 0,5ml/kg/h für 12h
<b>Failure</b>	> 75% Abfall der GFR 3-facher Anstieg des SCr SCr > 4mg/dl mit akutem Anstieg um $\geq 0,5$ mg/dl	< 0,3ml/kg/h für 24h oder Anurie für 12h
<b>Loss</b>	Persistierendes AKI, vollständiger Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen	
<b>ESKD</b>	Terminales Nierenversagen > 3 Monate	

Tabelle 1 RIFLE-Klassifikation [10]

Abkürzungen: GFR, glomeruläre Filtrationsrate; SCr, Serum-Kreatinin; AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; EKSD, endstage kidney disease

Die Problematik bei nicht vorhandenen Vorwerten, die bei dieser Definition für eine Gradeinteilung notwendig sind, war den Autor\*innen bewusst. So schlugen diese vor, dass für Patient\*innen ohne renale Vorerkrankung nach der MDRD-Formel ausgehend von einer GFR von 75 ml/min pro 1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche ein Basiskreatinin berechnet werden könne [104].

#### A.4.2. AKIN-Klassifikation

Das *AKI Network* (AKIN) gründete sich im September 2004 um zukünftig die internationale und interdisziplinäre Forschung zu erleichtern. Um das gesamte Spektrum von ARF wiederzugeben und in der Erkenntnis, dass eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion oft mit einer Verletzung einhergeht, die funktionelle oder strukturelle Veränderungen in den Nieren verursacht, schlugen sie den Begriff AKI vor [114].



Als Weiterentwicklung der RIFLE-Kriterien wurde 2007 die AKIN-Klassifikation veröffentlicht. Aufgrund der Erkenntnis, dass schon kleine Erhöhungen des SCr zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen [96, 103], wurde ein SCr-Anstieg um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb 48h als zusätzliches Kriterium für ein AKI hinzugezogen. Die Einteilung basierend auf den Urinvolumina wurde unverändert übernommen [114].

Anders als in der RIFLE-Klassifikation sieht AKIN *loss of kidney function* und ESKD als Outcome des AKI an und sie werden daher nicht in ihrer Stadieneinteilung berücksichtigt [114].

	SCr	Urinausscheidung
<b>Stadium 1</b>	1,5- bis 2-facher SCr-Anstieg in 7d oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl in 48h	< 0,5 ml/kg/h für > 6h
<b>Stadium 2</b>	> 2- bis 3-facher SCr-Anstieg in 7d	< 0,5 ml/kg/h für > 12h
<b>Stadium 3</b>	> 3-facher SCr-Anstieg in 7d oder SCr > 4 mg/dl mit akutem Anstieg um $\geq 0,5$ mg/dl oder Nierenersatztherapie	< 0,3 ml/kg/h für 24h oder Anurie für 12h

Tabelle 2 AKIN-Klassifikation[114]

Abkürzungen: SCr, Serum-Kreatinin; d, Tag(e); h, Stunde(n)

#### A.4.3. KDIGO-Klassifikation

Die heute aktuelle Definition wurde 2012 von der KDIGO-Arbeitsgruppe zur präziseren Klassifikation von AKI eingeführt. Mit der KDIGO-Klassifikation wurde versucht die beiden vorherigen Einteilungen zu kombinieren. Zusätzlich werden Patient\*innen unter 18 Jahren, mit einer GFR von kleiner als 35 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, und Patient\*innen, die eine Nierenersatztherapie erhielten, als Stadium 3 eingestuft [80].

	SCr	Urinausscheidung
<b>Stadium 1</b>	1,5- bis 1,9-facher SCr-Anstieg in 7d oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl in 48h	< 0,5 ml/kg/h für > 6h
<b>Stadium 2</b>	2- bis 2,9-facher SCr-Anstieg in 7d	< 0,5 ml/kg/h für > 12h
<b>Stadium 3</b>	$\geq 3$ -facher SCr-Anstieg in 7d oder SCr > 4mg/dl mit akutem Anstieg um $\geq 0,5$ mg/dl oder Beginn RRT	< 0,3 ml/kg/h für 24h oder Anurie für 12h
<b>Stadium 3</b>	Patient*innen bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres: Abfall der eGFR auf unter 35 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	

Tabelle 3 KDIGO-Klassifikation[80]

Abkürzungen: SCr, Serum-Kreatinin; eGFR, errechnete glomeruläre Filtrationsrate; d, Tag(e); h, Stunde(n)

#### A.4.4. Vergleich der verschiedenen AKI-Klassifikationen

Die folgende Tabelle bietet einen gegenüberstellenden Vergleich der zuvor eingeführten AKI-Klassifikationen.

RIFLE		AKIN		KDIGO		Urinausscheidung
Stadium	Definition	Stadium	Definition	Stadium	Definition	
<b>Risk</b>	> 25% Abfall der GFR oder 1,5-facher Anstieg des SCr in 7d	<b>1</b>	1,5- bis 2-facher SCr-Anstieg in 7d oder Kreatininanstieg $\geq$ 0,3 mg/dl in 48h	<b>1</b>	1,5- bis 1,9-facher SCr-Anstieg in 7d oder Kreatininanstieg $\geq$ 0,3 mg/dl in 48h	< 0,5 ml/kg/h für > 6h
<b>Injury</b>	> 50% Abfall der GFR 2-facher Anstieg des SCr in 7d	<b>2</b>	2- bis 3-facher SCr-Anstieg in 7d	<b>2</b>	2- bis 2,9-facher SCr-Anstieg in 7d	< 0,5 ml/kg/h für > 12h
<b>Failure</b>	> 75% Abfall der GFR oder 3-facher Anstieg des SCr in 7d oder SCr > 4mg/dl mit akutem Anstieg um $\geq$ 0,5 mg/dl	<b>3</b>	> 3-facher SCr-Anstieg in 7d oder SCr > 4 mg/dl mit akutem Anstieg um $\geq$ 0,5 mg/dl	<b>3</b>	$\geq$ 3-facher SCr-Anstieg in 7d oder SCr > 4 mg/dl mit akutem Anstieg um $\geq$ 0,5 mg/dl oder Beginn RRT oder für U18: eGFR < 35 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/h für 24h oder Anurie für 12h
<b>Loss</b>	Dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen	<p><i>Tabelle 4 Vergleich der verschiedenen AKI-Klassifikationen</i></p> <p>Das Kriterium der Urinausscheidung gilt in allen drei Definitionen.</p> <p>Abkürzungen: GFR, glomeruläre Filtrationsrate; SCr, Serum-Kreatinin; EKSD, endstage kidney disease; U18, Patient*innen vor Vollendung des 18. Lebensjahres; eGFR, errechnete glomeruläre Filtrationsrate; d, Tag(e); h, Stunde(n)</p>				
<b>ESKD</b>	Dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate					

## A.5. Prädiktion von AKI bei herzchirurgischen Eingriffen

Zur präoperativen Identifikation von Patient\*innen mit hohem Risiko für ein CSA-AKI wurden verschiedene klinische Vorhersagescores entwickelt. Diese ermöglichen die präoperative Quantifizierung des Risikos eines postoperativen AKI.

### A.5.1. Cleveland Clinic Score

Der Cleveland Clinic Score (CCS) wurde 2005 veröffentlicht, nachdem er anhand der Daten von mehr als 33.000 Patient\*innen, die am offenen Herzen operiert wurden, entwickelt und validiert wurde. Der primäre Endpunkt war die postoperative Dialysepflichtigkeit aufgrund von AKI. Im CCS wurden verschiedenen Risikofaktoren bestimmte Punktzahlen zugewiesen, die schlussendlich addiert werden und so einen Scorewert ergeben. Der minimale Scorewert beträgt 0, der maximale Scorewert 17 Punkte [168].

### A.5.2. Leicester Score

Der Leicester Score (LS) wurde in Großbritannien ebenfalls an über 30.000 herzchirurgischen Patient\*innen entwickelt und validiert. Er hatte das Ziel, entgegen der bestehenden Scores, nicht nur schwere Verläufe von AKI, sondern alle AKI-Stadien nach der KDIGO-Klassifikation vorherzusagen, da diese ebenfalls von prognostischer Bedeutung sind. Insgesamt wurden 15 Faktoren, die allesamt stark mit den AKI-Stadien 1 bis 3 assoziiert waren ( $p < 0,001$ ), in das prognostische Modell aufgenommen. In eine umfassendere Modell-Variante wurden weitere fünf mit AKI assoziierte Faktoren aufgenommen. Gemäß des multivariaten Regressionsmodells ergibt sich durch Addition der Koeffizienten eine Wahrscheinlichkeit in Prozent für das Auftreten eines AKI im Stadium 1 bis 3. Im Vergleich zum CCS gelingt dem LS eine bessere Diskrimination [15].

	Cleveland Clinic Score		Leicester Score	
	Parameter	Gewichtung	Parameter	Kategorien
<b>Bestandteile</b>	Weibliches Geschlecht (ja; nein)	1 Punkt	Alter (y)	(<60; 60-74; ≥74)
	Angeborener Herzfehler (ja; nein)	1 Punkt	Geschlecht	(männlich; weiblich)
	LVEF <35% (ja; nein)	1 Punkt	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	(<20; 20-24,9; 25-29,9; 30-34,9; ≥35)

	Präoperative I-ABP (ja; nein)	2 Punkte	Raucherstatus	(nie; ehemals; aktuell)
	COPD (ja; nein)	1 Punkt	Dyspnoe	(NYHA I-IV)
	Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus (ja; nein)	1 Punkt	Diabetes mellitus	(ja; nein)
			pAVK	(ja; nein)
	Vorherige Herzoperation (ja; nein)	1 Punkt	Arterielle Hypertonie	(ja; nein)
	Notfallmäßige Operation (ja; nein)	2 Punkte	Präoperativer Hb-Wert (g/dl)	(<10; 10-11,9; ≥12)
	Isolierte Klappenoperation (ja; nein)	1 Punkt	GFR (ml/min)	(<30; 30-59,9; 60-89,9; ≥90)
	CABG + Klappenoperation (ja; nein)	2 Punkte	Zeitlicher Abstand zwischen Herzkatheter und Operation (h)	(<24; ≥24 diese Aufnahme, ≥24 vorherige Aufnahme)
	Andere kardiale Prozeduren (ja; nein)	2 Punkte	3-Gefäß-KHK	(ja; nein)
			LVEF	(gut; mäßig beeinträchtigt; schlecht)
	Präoperatives SCr 1,2-2,0 mg/dl (ja; nein)	2 Punkte	Dringlichkeit der Operation	(elektiv; dringlich; notfallmäßig)
	Präoperatives SCr >2,0 mg/dl (ja; nein)	5 Punkte	Prozedur	(nur CABG, nur Klappe, CABG + Klappe, andere/mehrere)
<b>Berechnung</b>	Addition der Punkte, Minimum = 0, Maximum = 17		Addition der Koeffizienten gemäß dem beschriebenen multivariaten Regressionsmodell ergibt eine Wahrscheinlichkeit für ein AKI in allen Stadien (%)	

*Tabelle 5 Leicester Score und Cleveland Clinic Score*

Abkürzungen: LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; IABP, intraaortale Ballonpumpe; NYHA, New York Heart Association; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Hb, Hämoglobin; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; CABG, koronararterieller Bypass; SCr, Serum-Kreatinin

## A.6. Proenkephalin als neuer Biomarker für AKI

### A.6.1. Enkephaline

Enkephaline sind kleine endogene Opioid-Peptide, die von den verschiedenen Geweben des zentralen Nervensystem, aber ebenfalls von nicht-neuronalem Gewebe wie der Niere, Herz und Muskel exprimiert werden [35]. Von ihnen werden verschiedene physiologische Vorgänge von ihnen moduliert bzw. reguliert, so z. B. das Schmerzempfinden, kardiovaskuläre Prozesse und die Stressantwort auf zellulärer sowie psychologischer Ebene [43, 137, 172]. Dabei binden Enkephaline an lokale Opioid-Rezeptoren, insbesondere an  $\delta$ -Rezeptoren, welche sich mit der höchsten Konzentration in der Niere befinden [35]. Die endogenen Opiode nehmen über zirkulatorische und renale Ausscheidungsprozesse Einfluss auf die Plasmaexpansion und rufen über Delta-Opioid-Rezeptoren Veränderungen in der renalen Ausscheidungsfunktion hervor [56]. So stimulieren Delta-Opioid-Agonisten den Urinfluss und die Natriumausscheidung, wodurch in einer Situation, in der die Nierenfunktion abnimmt, eine erhöhte Enkephalinfreisetzung dem entgegenwirken könnte [151].

Aufgrund der Instabilität *in vitro* lassen sich die biologisch aktiven Enkephaline nur bedingt quantifizieren. So haben Methionin- und Leucin-Enkephalin jeweils eine Halbwertszeit von unter 15 Minuten [119, 120]. Kritisch sind deshalb die Ergebnisse der Studien zu betrachten, bei denen erhöhte Enkephalinspiegel bei Patient\*innen mit Nierenversagen und/oder bei urämischen Patient\*innen unter Dialyse nachgewiesen werden konnten [83, 156].

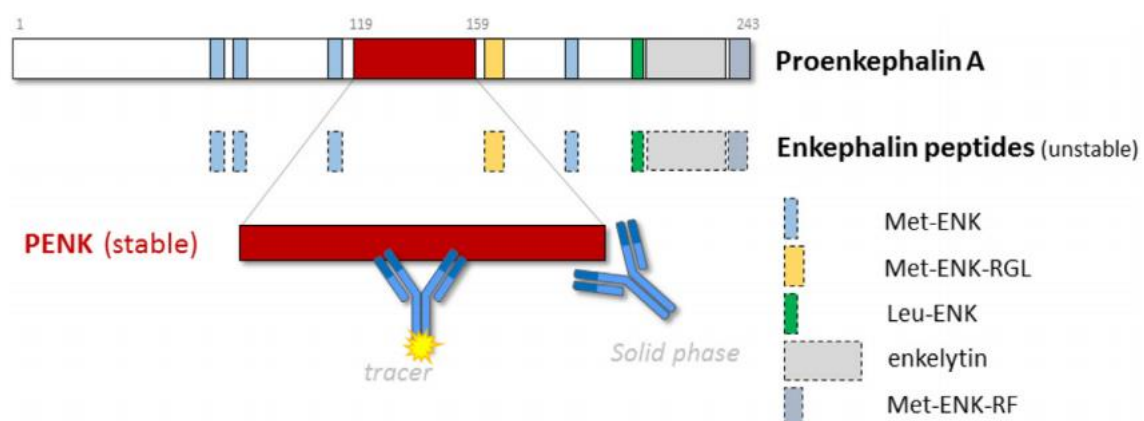


Abbildung 4 Darstellung von Proenkephalin sowie der Messung von PENK mittels monoklonaler Antikörper[41]

Die Enkephaline sind Produkte eines mehrstufigen Prozesses. Das Translationsprodukt Preproenkephalin besteht aus 267 Aminosäuren (AS) [30, 125] und wird durch eine spezifische Signalpeptidase um die N-terminale Signalsequenz gekürzt [9]. Dadurch entsteht das 243 AS lange Vorläuferprotein Proenkephalin A. Durch weitere Spaltungen an gepaarten basischen AS-Resten [39] entstehen die instabilen, biologisch aktiven Enkephaline. Aus einem Proenkephalin A werden vier Kopien Met-Enk, sowie je eine Kopie Leu-Enk, Methionin-Enkephalin-Arg-Gly-Leu (Met-Enk-RGL), Methionin-Enkephalin-Arg-Phe (Met-Enk-RF) und Enkelytin [52, 84].

### **A.6.2. Entdeckung eines stabilen Proenkephalin-Fragments**

Zusätzlich zu den instabilen Enkephalinen konnte 2006 erstmals ein stabiles Fragment von Proenkephalin A im menschlichen Kreislauf nachgewiesen werden [46]. Zuvor war dies nur in der cerebrospinalen Flüssigkeit gelungen [159]. Das Proenkephalin A-Peptid AS 119-159 (PENK) wird in proportionalen Verhältnissen zu den instabilen Enkephalinen produziert und ist bei Raumtemperatur mindestens 48 Stunden stabil. Dies gilt sowohl für EDTA- und Heparin-Plasma, als auch für Serum [46]. Aufgrund der geringen Molekularmasse (4,5 kDa) wird PENK frei durch den Glomerulus filtriert. Es ist kein PENK-bindendes Protein im menschlichen Kreislauf bekannt [107, 159].

### **A.6.3. Nachweistool von PENK**

Der erstmalige Nachweis von PENK gelang mit einem Sandwich Immunoassay (siehe Abbildung 4 und 5). Der Chemilumineszenz-Label Coated-Tube Immunoassay wurde mit dem monoklonalen anti-PENK 121-134-Antikörper (AK) als *capture*-AK und dem polyclonalen anti-PENK 139-155-AK als *tracer*-AK durchgeführt, wobei ein Polystyrolröhrchen mit den monoklonalen Coating AK beschichtet wurde. Die Chemilumineszenz wurde mittels Luminometer gemessen [46].

Zur Optimierung der Spezifität wurden neue AK für den Immunoassay entwickelt. Der neue *capture* -AK (anti-PENK 152-159) benötigt zur Bindung einen freien Carboxy-terminalen Serin-Rest an Position 159, wodurch nicht-proteolytisch prozessierte Vorläuferpeptide nicht fälschlicherweise erkannt werden (vgl. Abbildung 4). Des Weiteren verwendet er eine Mikrotiterplatte als Festphase. Als *tracer* -AK wird anti-PENK 129-144 verwendet, der mit MACN-Acridinium-NHS-Ester markiert ist [41].

#### **A.6.4. Aktueller Forschungsstand**

Die verschiedenen Versionen des Sandwich Immunoassays wurden in Vielzahl von Studien zum Nachweis von PENK genutzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass erhöhte Konzentrationen an PENK mit einer verminderten GFR in verschiedenen klinischen Szenarien, wie Sepsis [107], Herzchirurgie [152] und Myokardinfarkt [123] assoziiert sind. Bei Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz wurde ein signifikanter Zusammenhang von PENK mit der GFR und dem renalen Blutfluss nachgewiesen [108].

Im Gegensatz zu weiteren neuen Biomarkern, wie z. B. dem Neutrophilen Gelatinase-assoziierten Lipocalin (NGAL), konnte gezeigt werden, dass PENK-Konzentrationen unabhängig von Entzündungen sind. Bei Sepsis-Patient\*innen, die nicht an AKI litten, blieben diese im normalen Bereich [81, 107].

Dass Erhöhungen der PENK-Konzentration dem Anstieg von Kreatinin 24h vorrausgehen und somit für eine frühere Detektion von AKI genutzt werden könnten, wurde in einer Studie mit Patient\*innen, die an einer CKD litten und bei denen eine Kontrastmittelgestützte Untersuchung durchgeführt wurde, gezeigt [21]. Matsue et al. ermittelten für ihre Studienkohorte von Patient\*innen mit akuter Herzinsuffizienz (n = 2033) eine, wenn auch begrenzte, zusätzliche prognostische Information, welche über die der bereits vorhandenen Nierenmarker hinausgeht. Somit könnte PENK ein Frühindikator für AKI sein. Limitierend sind dabei die unvollständigen PENK-Probensätze zu berücksichtigen [108]. In der Studie von Shah et al. mit n = 92 herzchirurgischen Patient\*innen zeigte sich, dass PENK postoperativ AKI vorhersagen kann. Die präoperativen PENK-Spiegel, als auch die postoperativen Veränderungen dieser, waren mit dem Auftreten von CSA-AKI assoziiert. Jedoch wies diese Studie nur eine begrenzte Anzahl von Ereignissen auf. So kam es postoperativ nur in 20 Fällen zu einem AKI. Außerdem konnte für PENK kein spezifischer Vorteil gegenüber der standardmäßigen SCr-Bestimmung festgestellt werden [152].

Auch für Kinder konnte die starke Assoziation von PENK und AKI aufgezeigt werden [63]. Dies bestätigte sich ebenfalls bei schwerstkranken Verbrennungs-Patient\*innen [36]. In einer großen multizentrischen Studie mit n = 1908 Patient\*innen, die unter akuter Herzinsuffizienz litten, erwies sich PENK als unabhängiger Prädiktor für eine Verschlechterung der Nierenfunktion [124]. Auch war PENK assoziiert mit der Notwendigkeit einer RRT. Im Vergleich zu NGAL sagte PENK dies besser voraus, genauso wie es präziser die GFR widerspiegelte [81].

Darüber hinaus ging ein erhöhtes PENK mit einer erhöhten Mortalität und einer schlechteren Prognose nach Schlaganfällen und Myokardinfarkten einher [40, 123]. Auch für Patient\*innen mit Sepsis, Verbrennungen oder akuter Herzinsuffizienz sagten erhöhte PENK-Konzentrationen die Mortalität voraus [23, 36, 45, 118].

#### **A.7. Fragestellung/Zielsetzung der Dissertation**

Wie aus den oben genannten Daten ersichtlich wird, ist AKI eine häufige und prognostisch relevante Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen mit Verwendung der HLM. Da durch Bestimmung von SCr und Harnstoff eine eingeschränkte Nierenfunktion jedoch erst verzögert erkannt wird, ist eine frühere Erkennung wünschenswert. Bisherige Studien deuten darauf hin, dass PENK ein Frühindikator für AKI sein könnte. Diesbezüglich stehen in dieser prospektiven Studie insbesondere folgende, bislang nicht ausreichend beantwortete Fragestellungen im Vordergrund:

1. Kann in einem *all comers* Kollektiv herzchirurgischer Patient\*innen mittels PENK AKI frühzeitig zuverlässig erkannt werden?
2. Wie sind die Teststärkeparameter von PENK (*area under the curve* (AUC), Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (*positive predictive value*, PPV), negativer prädiktiver Wert (*negative predictive value*, NPV)) bei diesen Patient\*innen?
3. Zu welchem Zeitpunkt (präoperativ, bei Narkoseeinleitung, unmittelbar postoperativ, 4h, 8h, 12h, 24h, 48h postoperativ) sagt PENK AKI am zuverlässigsten voraus?

Ziel der Studie ist es AKI, das bis zum sechsten postoperativen Tag auftritt, mittels PENK zu einem bestimmten Zeitpunkt zuverlässig zu erkennen. Dafür soll eine Sensitivität von über 90% in Kombination mit einer Spezifität von über 60% und einer AUC von mehr als 0,800 erzielt werden.



## **B. Methodik**

### **B.1. Ethikvotum**

Das positive Votum für den Ethikantrag (Aktenzeichen 208/17) wurde von der Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen am 10.01.2018 erteilt.

### **B.2. Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie, die über einen Zeitraum von knapp einem Jahr vom 01.07.2018 bis 31.05.2019 in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Gießen Marburg (UKGM) am Standort Gießen durchgeführt wurde.

### **B.3. Studienpopulation**

#### **B.3.1. Einschlusskriterien**

In die Studie konnten Patient\*innen eingeschlossen werden, die im Zeitraum vom 01.06.2018 bis zum 01.05.2019 im UKGM am Standort Gießen einem kardiochirurgischen Eingriff mit Einsatz der HLM unterzogen wurden. Die Patient\*innen mussten zum Zeitpunkt der Operation das 18. Lebensjahr vollendet haben.

Präoperativ wurden die Patient\*innen über die Studie, die entstehenden zusätzlichen Blutentnahmen und den Umgang mit den erhobenen Daten aufgeklärt.

Auf Grundlage von präoperativen Daten wurde mit dem CCS und LS für alle eingeschlossenen Patient\*innen das CSA-AKI-Risiko ermittelt. Teilnehmer\*innen mit entweder einem  $LS \geq 25\%$  oder einem  $CCS \geq 6$  wurden als Hoch-Risiko-Proband\*innen definiert. Diese Werte wurden aufgrund der 90. Perzentile der Score-Validierungskohorten gewählt[15, 168].

#### **B.3.2. Ausschlusskriterien**

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patient\*innen, die bereits vor der Operation chronisch an einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz litten, sowie Patient\*innen, die der Datenerfassung und/oder den zusätzlich entstehenden Blutentnahmen nicht zustimmten. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden alle Notfall-OP-Patient\*innen, da bei diesen der reguläre Studienablauf mit Blutentnahme am präoperativen Tag nicht möglich war.

## **B.4. Studiendurchführung**

Den Studienteilnehmer\*innen wurde entsprechend dem Studiendesign zu acht prä-, intra- und postoperativen Zeitpunkten Blut abgenommen, was nach Möglichkeit zusammen mit routinemäßigen Laborkontrollen stattfand. Präoperativ erfolgte die Blutentnahme an einem peripheren venösen Gefäß, während intra- und postoperativ auf der ICU das Blut entweder über einen zentralen Venenkatheter oder einen arteriellen Zugang entnommen wurde. Bei Patient\*innen, die vor Abnahme des letzten Probenröhrchens auf die Normalstation verlegt wurden, erfolgte die Blutentnahme erneut über eine periphere Vene.

Die Abnahmezeitpunkte waren folgende:

- präoperativ
- bei Narkoseeinleitung
- bei Operationsende
- 4h postoperativ
- 8h postoperativ
- 12h postoperativ
- 24h postoperativ
- 48h postoperativ

Die Proben wurden in Serum- bzw. Kalium-EDTA-Blutentnahmeröhrchen abgenommen und unmittelbar danach in das Zentrallabor des UKGM in Gießen geschickt, wo sie zentrifugiert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur Auswertung tiefgefroren wurden.

## **B.5. Chemilumineszenz-Sandwich-Immunoassay**

### **B.5.1. Prinzip**

Immunoassays können in unterschiedlichen Nachweisverfahren eingesetzt werden und dienen der quantitativen Bestimmung des Analytmoleküls. Die immunologische Grundlage für die Nachweisverfahren bildet die Antigen-Antikörper-Reaktion. Dabei werden AK mit hoher Spezifität gegen bestimmte Oberflächenstrukturen der Analytmoleküle genutzt, die den zu messenden Analyt in der Probe selektiv binden und somit erkennen können.

Ein Sandwich-Assay ist ein nicht-kompetitiver Assay, welcher auf dem Einsatz zweier AK beruht. Der erste AK, auch *capture*-AK genannt, bindet den Analyten aus der Probe. Ein zweiter AK, der sogenannte *tracer*-AK, der mit einer signalgebenden Substanz bereits verbunden ist, bindet im nächsten Schritt an eine andere Stelle des Analyten und markiert diesen. Es können verschiedene signalgebende Substanzen eingesetzt werden, wobei die Chemilumineszenz heutzutage eines der vorherrschenden Verfahren ist.

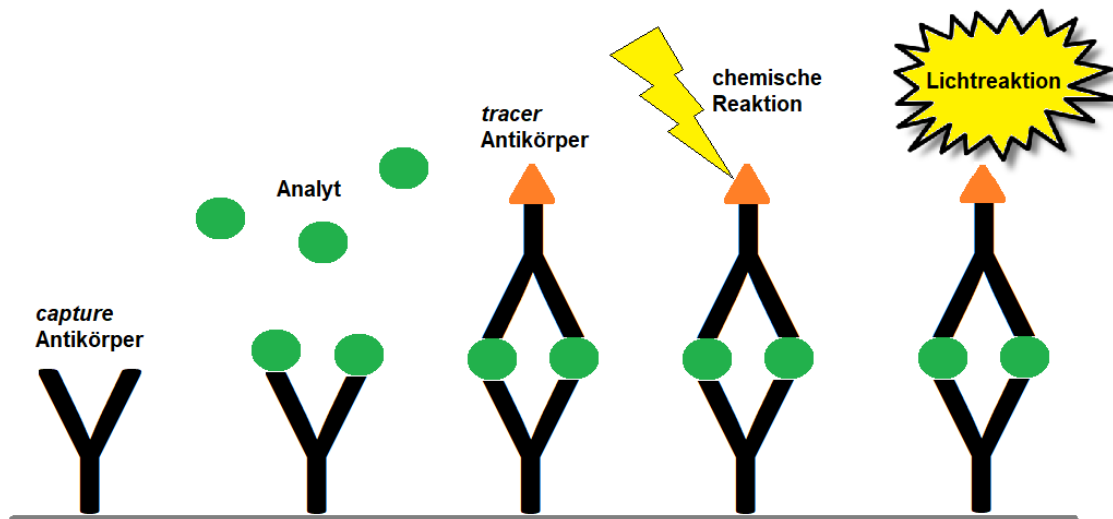


Abbildung 5 Schematische Darstellung eines Chemilumineszenz-Sandwich-Immunoassays

Das Prinzip der Chemilumineszenz beruht darauf, dass bei einer chemischen Reaktion Energie erzeugt und mit dieser ein Molekül in den angeregten Zustand versetzt wird. Wenn das angeregte Molekül in seinen Grundzustand zurückkehrt, kommt es zur Freisetzung der Energie in Form von Licht, welches detektierbar ist.

### B.5.2. Durchführung

Die für den hier durchgeführten PENK-Assay (Handelsname sphingotest® penKid®) benötigten monoklonalen AK gegen PENK 129-144 (anti-PENK 129-144 mAК) und PENK 152-159 (anti-PENK 152-159 mAК) wurden nach Standardverfahren generiert und im Anschluss mittels Chromographie auf über 95% Reinheit gereinigt.

Der Anti-PENK 152-159-AK wurde als *capture*-AK zunächst auf weiße Polystyrol-Mikrotiterplatten (Greiner Bio-One International AG, Österreich) aufgetragen. Mit 3% Karion, 5 g/l proteasefreier BSA, 6,5mmol/l Monokaliumphosphat und 3,5mmol/l Natriumdihydrogenphosphat wurden die verbliebenen Bindungsstellen der Platte blockiert.

Mit Verdünnungen von synthetischem PENK 119-159 wurde der Assay kalibriert. Die Kalibratoren wurden in 20 mmol K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 6mM Na<sub>2</sub>-EDTA, 5 g/l BSA, 100 µM Leupeptin, 50 µM Amastatin, pH 8,0 lyophilisiert und vor der Verwendung in hitzeinaktiviertem Pferdeserum (Gibco® Thermofisher Scientific, Boston, USA) mit 0,1% ProClin950 (Standard-Nullmatrix) rekonstituiert.

Nach Pipettierung von 50 µl Proben/Kalibratoren-Gemisch in die beschichteten Mikrotiterplatten erfolgte die Zugabe von markierten anti-PENK 129-144 mAК als *tracer*-AK,

der über einen MACN-Acridinium-NHS-Ester als Luminophore verfügte. Daraufhin wurden die Mikrotiterplatten bei 22 °C für 18 Stunden inkubiert.

Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden ungebundene *tracer*-AK mit Waschlösung (350 µl pro *wells*, 5 Durchgänge) entfernt. Anschließend wurde die verbliebende Chemilumineszenz für eine Sekunde pro *wells* mit dem Centro LB 960 Mikrotiterplatten-Luminometer (Berthold Technologies GmbH & Co. KG, Deutschland) gemessen. Anhand einer 5-Punkt-Kalibrationskurve (30,8-2496 pmol/l) wurden die PENK Konzentrationen bestimmt [41].

Die untere Nachweisgrenze des Verfahrens liegt für PENK bei 5,5 pmol/l, während der Normalwert in der Allgemeinbevölkerung im Durchschnitt 46,6 pmol/l mit einer Standardabweichung von 14,1 pmol/l beträgt. Die 99. Perzentile von Gesunden liegt bei 80 pmol/l [107].

## **B.6. Endpunkte**

### **B.6.1. Primärendpunkt**

Als Primärendpunkt wurde die Vorhersagekraft des PenKID-Tests für AKI bis zum ersten und sechsten postoperativen Tag nach der KDIGO-Klassifikation (siehe A.4.3.) zu den verschiedenen untersuchten Zeitpunkten (siehe B.4.) inklusive Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und AUC gewählt.

- Endpunkt A: AKI im Stadium 1 bis 3
- Endpunkt B: AKI im Stadium 2 bis 3
- Endpunkt C: AKI im Stadium 3

### **B.6.2. Sekundärendpunkte**

Sekundärendpunkte der Studie waren folgende:

- Prävalenz von AKI (j/n)
- Dauer bis zur Inotropikafreiheit post-OP (in h)
- Noradrenalinbedarf post-OP (in h)
- Adrenalinbedarf post-OP (in h)
- Milrinonbedarf post-OP (in h)
- Dobutaminbedarf post-OP (in h)
- Beatmungsdauer post-OP (in h)
- Reintubation (j/n)
- Dialysepflichtigkeit post-OP (j/n)

- Maximaler Laktatwert post-OP
- ICU-Aufenthalt post-OP (in h)
- Krankenhausaufenthalt post-OP (in d)
- Letalität 30d post-OP (j/n)
- Letalität im Krankenhaus (j/n)

## **B.7. Datenerhebung**

Für die Erhebung der benötigten Parameter wurden folgende Programme genutzt:

- Meona  
Über das im UKGM am Standort Gießen genutzte Dokumentationssystem wurden Patienten-Kurven, Arztbriefe, Operationsberichte, HLM- und Narkoseprotokolle gesichtet und die relevanten Daten erhoben. Auch konnten daraus die Ergebnisse der im stationären Aufenthalt erfolgten laborchemischen Kontrollen entnommen werden.
- NarkoData  
Die intraoperativen Daten wurden über NarkoData erhoben. Dazu zählten u.a. die intraoperative Ein- und Ausfuhr mittels Blutersatzprodukten, Kristalloid- und Urinmengen, sowie verabreichte Mengen an Opioiden und Diuretika.
- IMESO (ICU-Data)  
Die relevanten intensivmedizinischen Daten konnten über das auf den Intensivstationen genutzte Programm IMESO ermittelt werden. Hierzu gehörten die Beatmungs- und Liegedauer, der postoperative Katecholaminbedarf und das Auftreten von Vorhofflimmern.
- Qualitäts- und Informationsmanagement-System (QIMS)  
Mit Hilfe des Qualitätsmanagement-Programms QIMS wurde das 30 Tage Überleben ermittelt, falls die Patient\*innen sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr in stationärer Behandlung befanden.

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Der Tabellenkopf beinhaltet alle relevanten prä-, peri- und postoperativen Daten (siehe Anhang).

## **B.8. Software und statistische Analyse**

Die statistischen Analysen erfolgten mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 27, alle verwendeten Diagramme wurden mit GraphPad Prism 9 und Excel erstellt.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. einfaktorierter Varianzanalysen (ANOVA) untersucht. Die Signifikanzwerte wurden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst. Das Signifikanzniveau für zweiseitige Hypothesentests wurde bei einem P-Wert von  $<0,05$  festgelegt.

Die Testcharakteristika (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert) von LS, CCS und PENK als Prädiktoren für AKI wurden durch die Berechnung der *receiver-operator-characteristics* (ROC) bestimmt.

Die AUC und Signifikanz der ROC-Kurven wurden bestimmt. Statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert von  $<0,05$  angenommen. Die Testgenauigkeit nach der AUC wurde als "gut" ( $AUC > 0,75$ ), "mittelmäßig" ( $AUC = 0,65-0,75$ ) oder "schlecht" ( $AUC < 0,65$ ) eingestuft.

## **C. Ergebnisse**

### **C.1. Baseline-Charakteristika**

In die Studie wurden entsprechend der Kriterien aus Kapitel B.3.1. insgesamt 258 Patient\*innen eingeschlossen, von denen 67 (26%) weiblich und im Durchschnitt 68 Jahre alt waren.

Die Baseline-Charakteristika der Patient\*innen, die postoperativ kein oder ein CSA-AKI entwickelten, unterschieden sich nicht signifikant Geschlecht. Patient\*innen, die postoperativ ein CSA-AKI erlitten, waren signifikant älter. Unter Berücksichtigung der einzelnen AKI-Stadien lagen jedoch keine signifikanten Unterschiede vor. Der Body Mass Index (BMI) war bei Patient\*innen, die ein AKI erlitten, signifikant erhöht.

Patient\*innen mit Diabetes Mellitus signifikant häufiger von postoperativem AKI betroffen. Dahingegen fanden sich für die Verteilung der präoperativen Nierenfunktion keine Unterschiede.

Je komplexer der chirurgische Eingriff war, desto höher war auch das Risiko für ein postoperatives CSA-AKI. Patient\*innen, bei denen zwei oder mehr Prozeduren in einer Operation durchgeführt wurden, erlitten im Nachgang signifikant häufiger ein AKI.

Studienteilnehmer\*innen, deren Operationen als dringlich eingestuft wurde, entwickelten ebenfalls signifikant häufiger postoperativ ein AKI als Patient\*innen mit elektivem OP-Termin.

Sowohl der CCS als auch der LS erreichten signifikant höhere Werte für Patient\*innen, die postoperativ ein CSA-AKI erlitten. Auch die Werte der logistischen Variante des EuroScores II waren bei Patient\*innen mit postoperativem AKI signifikant erhöht (vgl. Tabelle 6).

#### **C.1.1. Intraoperative Charakteristika**

In Bezug auf intraoperative Charakteristika, wie z. B. der Schnitt-Naht-Zeit oder der HLM-Zeit, zeigte sich, dass bei längeren Operationszeiten signifikant häufiger höhere AKI-Stadien auftreten. Lediglich bei der Dauer der Aortenklemmzeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patient\*innen mit und ohne postoperativem AKI beobachtet werden. Darüber hinaus korrelierte der minimale intraoperative Hämoglobin-Wert mit höheren AKI-Stadien (vgl. Tabelle 7).

Parameter <sup>a</sup>	alle Patient*innen n = 258	kein AKI n = 134 (52)	AKI n = 124 (48)	P-Wert	AKI Stadium 1 n = 91 (35)	AKI Stadium 2 n = 8 (3)	AKI Stadium 3 n = 25 (10)	P-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	68 ± 10	67 ± 10	70 ± 11	0,014	70 ± 10	71 ± 7	70 ± 12	0,103
<b>weibliches Geschlecht</b>	67 (26)	31 (23)	36 (29)	0,280	27 (30)	4 (50)	5 (20)	0,253
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28 ± 5	27 ± 4	30 ± 6	<0,001	30 ± 5	31 ± 7	29 ± 6	0,005 <sup>c</sup>
<b>Raucher</b>								
<b>ehemals</b>	65 (25)	28 (21)	37 (30)	0,191	23 (25)	3 (38)	11 (44)	0,170
<b>ja</b>	52 (20)	31 (23)	21 (17)		14 (15)	2 (25)	5 (20)	
<b>Präoperative LVEF (%)</b>								
<b>≤20</b>	4 (2)	1 (1)	3 (2)	0,397	0 (0)	0 (0)	3 (12)	0,005
<b>21-30</b>	15 (6)	6 (5)	9 (7)		7 (8)	1 (13)	1 (4)	
<b>31-50</b>	68 (26)	33 (25)	35 (28)		28 (31)	1 (13)	6 (24)	
<b>&gt;50</b>	171 (66)	94 (70)	77 (62)		56 (62)	6 (75)	15 (60)	
<b>Kürzlicher Myokardinfarkt</b>	58 (22)	26 (19)	32 (26)	0,218	24 (26)	2 (25)	6 (24)	0,663
<b>Extrakardiale Arteriopathie</b>	43 (17)	20 (15)	23 (19)	0,435	17 (19)	0 (0)	6 (24)	0,373
<b>Arterielle Hypertonie</b>	231 (90)	117 (87)	114 (92)	0,226	85 (93)	7 (88)	22 (88)	0,520
<b>Diabetes Mellitus</b>								
<b>nicht-insulinpflichtig</b>	58 (22)	28 (21)	30 (24)	0,014	20 (22)	1 (13)	9 (36)	0,047
<b>insulinpflichtig</b>	33 (13)	10 (8)	23 (19)		19 (21)	1 (13)	3 (12)	
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	150 (58)	81 (60)	69 (56)	0,435	60 (66)	1 (13)	8 (32)	<0,001
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>								
<b>nein</b>	20 (8)	8 (6)	12 (10)	0,071	9 (10)	1 (13)	2 (8)	0,533
<b>Stadium I</b>	63 (24)	29 (22)	34 (27)		23 (25)	2 (25)	9 (36)	
<b>Stadium II</b>	118 (46)	60 (45)	58 (47)		42 (46)	4 (50)	12 (48)	



<b>Stadium III</b>	52 (20)	32 (24)	20 (16)		17 (19)	1 (13)	2 (8)	
<b>Stadium IV</b>	5 (2)	5 (4)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Dringlichkeit der OP</b>								
<b>Elektiv</b>	117 (45)	73 (55)	44 (36)	0,009	35 (39)	4 (50)	5 (20)	0,033
<b>Dringlich</b>	137 (53)	59 (44)	78 (63)		55 (60)	4 (50)	19 (76)	
<b>Notfall</b>	4 (2)	2 (2)	2 (2)		1 (1)	0 (0)	1 (4)	
<b>Gewicht der Intervention</b>								
<b>Isolierte CABG</b>	125 (48)	63 (47)	62 (50)	0,021	53 (58)	2 (25)	7 (28)	0,004
<b>Isolierter non-CABG</b>	46 (18)	33 (25)	13 (11)		8 (9)	2 (25)	3 (12)	
<b>Zwei Prozeduren</b>	62 (24)	27 (20)	35 (28)		24 (26)	2 (25)	9 (36)	
<b>Drei oder mehr Prozeduren</b>	25 (10)	11 (8)	14 (11)		6 (7)	2 (25)	6 (24)	
<b>Cleveland Clinic Score (0-17)<sup>b</sup></b>	3 (1-4)	2 (1-3)	3 (2-5)	<0,001	3 (2-4)	3,5 (3-4)	3 (3-7)	<0,001 <sup>d</sup>
<b>Leicester Score<sup>b</sup></b>	23 (15-37)	19 (12-27)	31 (20-48)	<0,001	28 (17-42)	36 (15-46)	49 (31-65)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>EuroSCORE II (logistisch)<sup>b</sup></b>	2,0 (1,1-4,9)	1,6 (1,0-2,9)	2,9 (1,4-5,8)	0,007	2,4 (1,4-5,5)	3,0 (1,6-4,8)	4,6 (2,4-10,2)	<0,001 <sup>d</sup>

*Tabelle 6 Präoperative Charakteristika*

In Tabelle 6 wurden die Variablen anhand des Auftretens von Nierenversagen (ja/nein) und an dessen Schweregrades verglichen. Bei den intervallskalierten Variablen erfolgte die Signifikanztestung mittels t-Test für unabhängige Stichproben und einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA), bei den nominal- und ordinalskalierten Variablen mittels Pearson-Chi<sup>2</sup>-Test. Als Post hoc Test wurde jeweils der entsprechende Bonferroni-Test genutzt. Die AKI-Definition erfolgte nach der KDIGO-Klassifikation.

Die Definition einer extrakardialen Arteriopathie setzt die Erfüllung eines der folgenden Kriterien voraus: Claudicatio intermittens, Verschluss A. carotis oder Stenose >50%, Eingriff an der A. abdominalis, Extremitätenarterien oder Aa. carotides. Zwei oder mehr Prozeduren entsprechen einer Kombination eines oder mehrerer non-CABGs und CABG.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CABG (coronary artery bypass grafting surgery), koronararterielle Bypass-OP

<sup>a</sup> kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>b</sup> Median (Interquartilsabstand)

<sup>c</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 1 (P = 0,008)

<sup>d</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3, AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P jeweils < 0,001)

<sup>e</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 1, kein AKI vs. AKI Stadium 3, AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P jeweils < 0,001)

Parameter	alle Patient*innen n = 258	kein AKI n = 134 (52)	AKI n = 124 (48)	P-Wert	AKI Stadium 1 n = 91 (35)	AKI Stadium 2 n = 8 (3)	AKI Stadium 3 n = 25 (10)	P- Wert
<b>Schnitt-Naht-Zeit (min)<sup>a</sup></b>	203 (175-234)	194 (165-227)	216 (181-241)	<0,001	215 (180-232)	225 (195-239)	242 (187-327)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>HLM-Zeit (min)<sup>a</sup></b>	105 (83-133)	102 (81-125)	84 (110-150)	0,009	103 (82-132)	137 (101-172)	144 (96-183)	<0,001 <sup>d</sup>
<b>Aortenklemmzeit (min)<sup>a</sup></b>	67 (52-86)	67 (49-86)	67 (54-86)	0,291	63 (49-83)	80 (65-103)	81 (57-101)	0,364
<b>Minimaler Hb-Wert (g/dl)<sup>b</sup></b>	9,4 ± 1,6	9,6 ± 1,5	9,2 ± 1,6	0,044	9,4 ± 1,6	9,2 ± 1,9	8,4 ± 1,2	0,007 <sup>e</sup>
<b>Minimale Körpertemperatur (°C)<sup>b</sup></b>	35,2 ± 1,5	35,4 ± 1,2	35,0 ± 1,7	0,049	34,9 ± 1,8	35,4 ± 0,6	35,0 ± 1,1	0,224
<b>Gesamtmenge Kardiooplegie (ml)<sup>b</sup></b>	2840 ± 1522	2742 ± 1445	2949 ± 1603	0,335	2793 ± 1620	3448 ± 1116	3441 ± 1670	0,249

*Tabelle 7 Intraoperative Charakteristika*

In Tabelle 7 wurden die Variablen anhand des Auftretens von Nierenversagen (ja/nein) und an dessen Schweregrades verglichen. Die AKI-Definition erfolgte nach der KDIGO-Klassifikation. Die Datenanalyse erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben und einfaktorier Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde jeweils der entsprechende Bonferroni-Test genutzt.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; HLM, Herz-Lungen-Maschine; Hb, Hämoglobin

<sup>a</sup> Median (Interquartilsabstand)

<sup>b</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

<sup>c</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3 (P < 0,001), AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P = 0,004)

<sup>d</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3 (P < 0,001), AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P = 0,003)

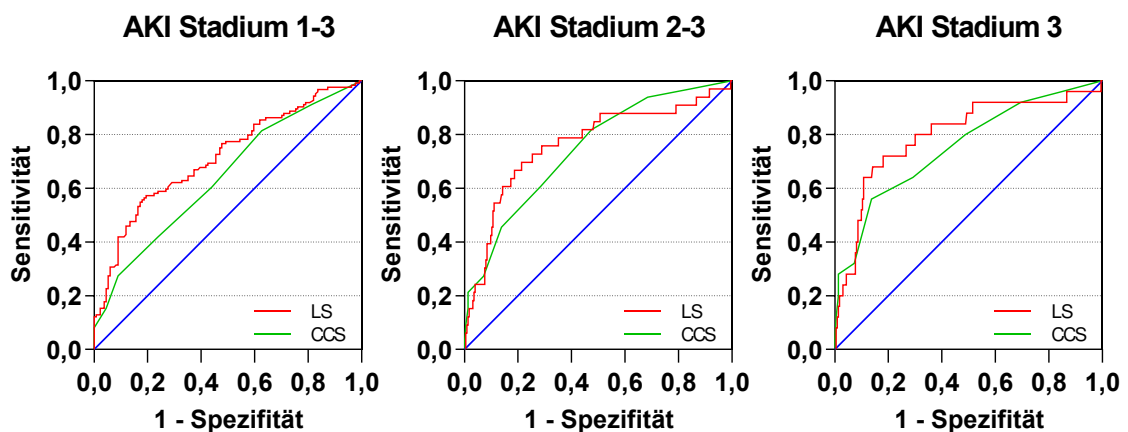
<sup>e</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3 (P = 0,003), AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P = 0,029)

## C.2. Prädiktion von AKI

### C.2.1. Prädiktion von AKI durch klinische Scores

Der CCS lieferte für alle Endpunkte signifikant prädiktive Ergebnisse. Für AKI in den Stadien 1 bis 3 (AUC = 0,641;  $P < 0,001$ ) erreichte er jedoch nur eine schlechte Testgenauigkeit, während er für AKI im Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,743;  $P < 0,001$ ) eine mittelmäßige und für AKI im Stadium 3 (AUC = 0,753;  $P < 0,001$ ) eine gute Genauigkeit erreichte.

Der LS schnitt insgesamt besser ab und war in der Lage, signifikant AKI im Stadium 1 bis 3 (AUC = 0,715;  $P < 0,001$ ) mit einer mittelmäßigen, sowie AKI im Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,763;  $P < 0,001$ ) und AKI im Stadium 3 (AUC = 0,788;  $P < 0,001$ ) mit einer guten Testgenauigkeit vorherzusagen (vgl. Abbildung 6).



Test	AUC	Signifikanz	AUC	Signifikanz	AUC	Signifikanz
LS	0,715	<0,001	0,763	<0,001	0,788	<0,001
CCS	0,641	<0,001	0,743	<0,001	0,753	<0,001

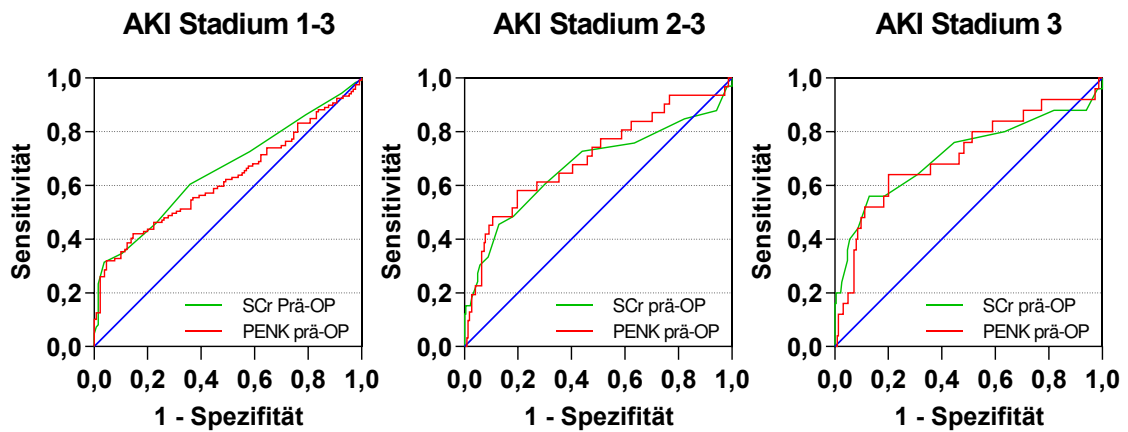
Abbildung 6 Prädiktion von AKI durch den Leicester Score und Cleveland Clinic Score

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC, Area under the curve; LS, Leicester Score; CCS, Cleveland Clinic Score

### C.2.2. Prädiktion von AKI durch präoperative Laborparameter

Das präoperative SCr war in der Lage die AKI-Stadien 1 bis 3 (AUC = 0,657, P < 0,001), die AKI-Stadien 2-3 (AUC = 0,672, P = 0,001) und das AKI-Stadium 3 (AUC = 0,715, P < 0,001) jeweils mit einer mittelmäßigen Testgenauigkeit vorherzusagen.

Dahingegen gelang die signifikante Prädiktion von AKI mittels präoperativer PENK-Messung für alle AKI-Stadien (AUC = 0,622, P < 0,001) nur mit einer schlechten Testgenauigkeit. Für die höhergradigen AKI-Stadien (Stadium 2-3: AUC = 0,704, P < 0,001; Stadium 3: AUC = 0,712, P < 0,001) erreichte PENK eine mittelmäßige Testgenauigkeit.



Test	AUC	Signifikanz	AUC	Signifikanz	AUC	Signifikanz
SCr	0,657	<0,001	0,672	0,001	0,715	<0,001
PENK	0,622	<0,001	0,704	<0,001	0,712	<0,001

Abbildung 7 Prädiktion von AKI durch präoperative Serum-Kreatinin und PENK-Werte

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC, Area under the curve; SCr, Serum-Kreatinin; PENK, Proenkephalin A AS 119-159

### C.3. Primäre Endpunkte

#### C.3.1. Vorhersage von AKI bis zum sechsten postoperativen Tag durch PENK

##### C.3.1.1. PENK präoperativ

Die präoperativen PENK-Werte wurden bei 249 Patient\*innen bestimmt, wobei sich diese signifikant zwischen Proband\*innen mit und ohne AKI der Stadien 1 bis 3 (88 pmol/l vs. 63 pmol/l,  $P < 0,001$ ), AKI der Stadien 2 bis 3 (104 pmol/l vs. 71 pmol/l,  $P < 0,001$ ) und AKI im Stadium 3 unterschieden (106 pmol/l vs. 71 pmol/l,  $P < 0,001$ ).

AKI bis POD 6	kein AKI n = 130 (52)	AKI Stadium 1 n = 88 (35)	AKI Stadium 2 n = 6 (2)	AKI Stadium 3 n = 25 (10)	P-Wert
PENK prä-OP in pmol/l	63 ± 21	88 ± 58			<0,001
	71 ± 41		104 ± 57		<0,001
	71 ± 41			106 ± 60	<0,001

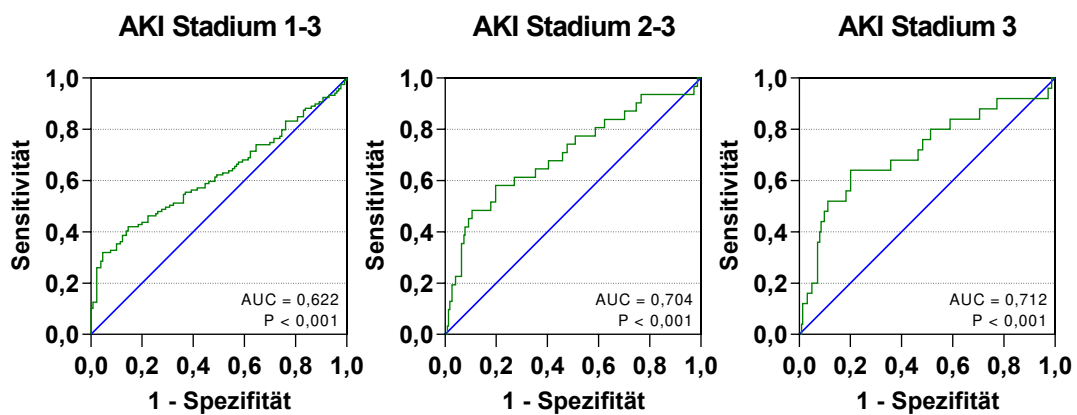
Tabelle 8 Vergleich präoperativer PENK-Konzentrationen zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; prä-OP, präoperativ

Kategoriale Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROCs der unterschiedlichen Endpunkte waren allesamt signifikant prädiktiv für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag (AKI-Stadium 1 bis 3:  $AUC = 0,622$ ,  $P < 0,001$ ; AKI-Stadium 2 bis 3:  $AUC = 0,704$ ,  $P < 0,001$ ; AKI-Stadium 3:  $AUC = 0,712$ ,  $P < 0,001$ ).

Bei einem Cut-off Wert von 80 pmol/l lag die Sensitivität je nach Endpunkt zwischen 0,42 und 0,64 und die Spezifität zwischen 0,74 und 0,82. Abbildung 8 fasst die Testeigenschaften für die Cut-offs 50 pmol/l, 70 pmol/l, 80 pmol/l, 100 pmol/l und 150 pmol/l zusammen.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 38 NPV 0,56 Spez 0,29	n = 30	n = 64 NPV 0,94 Spez 0,29	n = 4	n = 65 NPV 0,96 Spez 0,29	n = 3
≥50	n = 92	n = 89 PPV 0,49 Sens 0,75	n = 154	n = 27 PPV 0,15 Sens 0,87	n = 159	n = 22 PPV 0,12 Sens 0,88
<70	n = 88 NPV 0,60 Spez 0,68	n = 59	n = 136 NPV 0,93 Spez 0,62	n = 11	n = 139 NPV 0,95 Spez 0,62	n = 8
≥70	n = 42	n = 60 PPV 0,59 Sens 0,50	n = 82	n = 20 PPV 0,20 Sens 0,65	n = 85	n = 17 PPV 0,17 Sens 0,68
<80	n = 106 NPV 0,61 Spez 0,82	n = 69	n = 162 NPV 0,93 Spez 0,74	n = 13	n = 166 NPV 0,95 Spez 0,74	n = 9
≥80	n = 24	n = 50 PPV 0,68 Sens 0,42	n = 56	n = 18 PPV 0,24 Sens 0,58	n = 58	n = 16 PPV 0,22 Sens 0,64
<100	n = 125 NPV 0,60 Spez 0,96	n = 85	n = 194 NPV 0,93 Spez 0,89	n = 16	n = 198 NPV 0,94 Spez 0,88	n = 12
≥100	n = 5	n = 34 PPV 0,87 Sens 0,29	n = 24	n = 15 PPV 0,39 Sens 0,48	n = 26	n = 13 PPV 0,33 Sens 0,52
<150	n = 130 NPV 0,55 Spez 1,00	n = 108	n = 212 NPV 0,89 Spez 0,97	n = 26	n = 217 NPV 0,91 Spez 0,97	n = 21
≥150	n = 0	n = 11 PPV 1,00 Sens 0,09	n = 6	n = 5 PPV 0,46 Sens 0,16	n = 7	n = 4 PPV 0,36 Sens 0,16

Abbildung 8 Testleistung vom präoperativen PENK für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.1.2. PENK bei Narkoseeinleitung

Die PENK-Werte bei Narkoseeinleitung wurden für 225 Patient\*innen bestimmt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei Studienteilnehmer\*innen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 bis zum sechsten postoperativen Tag (101 pmol/l vs. 78 pmol/l,  $P < 0,001$ ), genauso wie für AKI im Stadium 2 bis 3 (109 pmol/l vs. 87 pmol/l,  $P < 0,001$ ) und für AKI im Stadium 3 (116 pmol/l vs. 87 pmol/l,  $P < 0,001$ ).

AKI bis POD 6	kein AKI n = 111 (49)	AKI Stadium 1 n = 86 (38)	AKI Stadium 2 n = 6 (3)	AKI Stadium 3 n = 22 (10)	P-Wert
PENK	78 ± 23	101 ± 61			<0,001
Narkoseeinleitung	87 ± 46		109 ± 55		<0,001
in pmol/l	87 ± 46			116 ± 58	<0,001

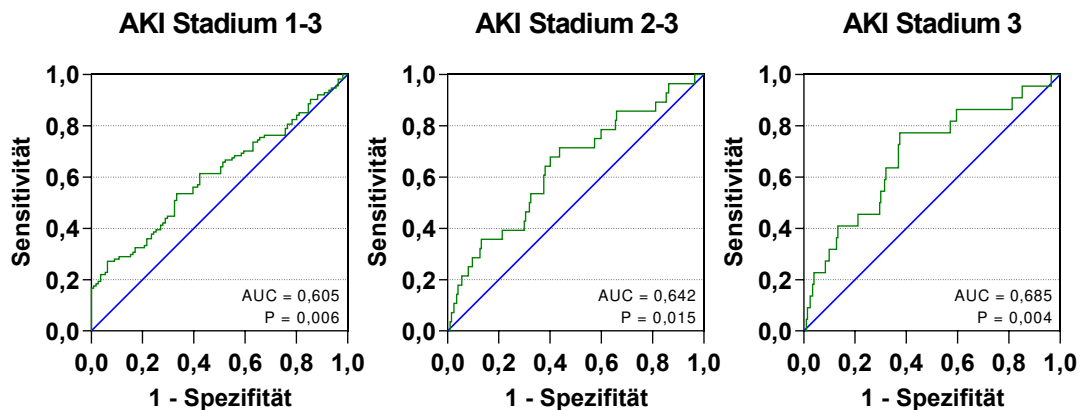
Tabelle 9 Vergleich der PENK-Konzentrationen bei Narkoseeinleitung zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Bei Analyse der ROCs fanden sich für alle Endpunkte signifikant prädiktive Ergebnisse. Für AKI-Stadium 1-3 lag die AUC bei 0,605 (P = 0,006), für AKI-Stadium 2-3 bei 0,642 (P = 0,015) und für AKI-Stadium 3 bei 0,685 (P = 0,004).

Es konnte eine Sensitivität von 0,77 mit einer Spezifität von 0,53 für AKI-Stadium 3 bei einem Cut-off Wert von 80 pmol/l erreicht werden (siehe Abbildung 9).



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 13 NPV 0,59 Spez 0,12	n = 9	n = 21 NPV 0,96 Spez 0,11	n = 1	n = 21 NPV 0,96 Spez 0,10	n = 1
≥50	n = 98	n = 105 PPV 0,52 Sens 0,92	n = 176	n = 27 PPV 0,15 Sens 0,96	n = 182	n = 21 PPV 0,10 Sens 0,96
<70	n = 42 NPV 0,55 Spez 0,38	n = 34	n = 70 NPV 0,92 Spez 0,36	n = 6	n = 73 NPV 0,96 Spez 0,36	n = 3
≥70	n = 69	n = 80 PPV 0,54 Sens 0,70	n = 127	n = 22 PPV 0,15 Sens 0,79	n = 130	n = 19 PPV 0,13 Sens 0,86
<80	n = 67 NPV 0,57 Spez 0,60	n = 50	n = 109 NPV 0,93 Spez 0,55	n = 8	n = 112 NPV 0,99 Spez 0,53	n = 5

<b>≥80</b>	n = 44	n = 64 PPV 0,59 Sens 0,56	n = 88	n = 20 PPV 0,19 Sens 0,71	n = 91	n = 17 PPV 0,16 Sens 0,77
<b>&lt;100</b>	n = 90 NPV 0,54 Spez 0,81	n = 77	n = 150 NPV 0,90 Spez 0,76	n = 17	n = 155 NPV 0,93 Spez 0,76	n = 12
<b>≥100</b>	n = 21	n = 37 PPV 0,64 Sens 0,33	n = 47	n = 11 PPV 0,19 Sens 0,39	n = 48	n = 10 PPV 0,17 Sens 0,46
<b>&lt;150</b>	n = 111 NPV 0,53 Spez 1,00	n = 97	n = 186 NPV 0,89 Spez 0,94	n = 22	n = 191 NPV 0,92 Spez 0,94	n = 17
<b>≥150</b>	n = 0	n = 17 PPV 1,00 Sens 0,15	n = 11	n = 6 PPV 0,35 Sens 0,21	n = 12	n = 5 PPV 0,29 Sens 0,23

Abbildung 9 Testleistung von PENK bei Narkoseeinleitung für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.1.3. PENK unmittelbar postoperativ

Bei den unmittelbar postoperativen PENK-Werten, welche bei 229 Patient\*innen bestimmt wurden, fanden sich zwischen Proband\*innen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 (88 pmol/l vs. 64 pmol/l,  $P < 0,001$ ), AKI im Stadium 2 bis 3 (106 pmol/l vs. 72 pmol/l,  $P < 0,001$ ) und AKI im Stadium 3 (115 pmol/l vs. 75 pmol/l,  $P < 0,001$ ) signifikante Unterschiede.

AKI bis POD 6	kein AKI n = 117 (51)	AKI Stadium 1 n = 85 (37)	AKI Stadium 2 n = 6 (3)	AKI Stadium 3 n = 21 (9)	P-Wert
PENK 0h post-OP in pmol/l	64 ± 20	88 ± 47			<0,001
	72 ± 29		106 ± 69		<0,001
	72 ± 29			115 ± 75	<0,001

Tabelle 10 Vergleich der PENK-Konzentrationen unmittelbar postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

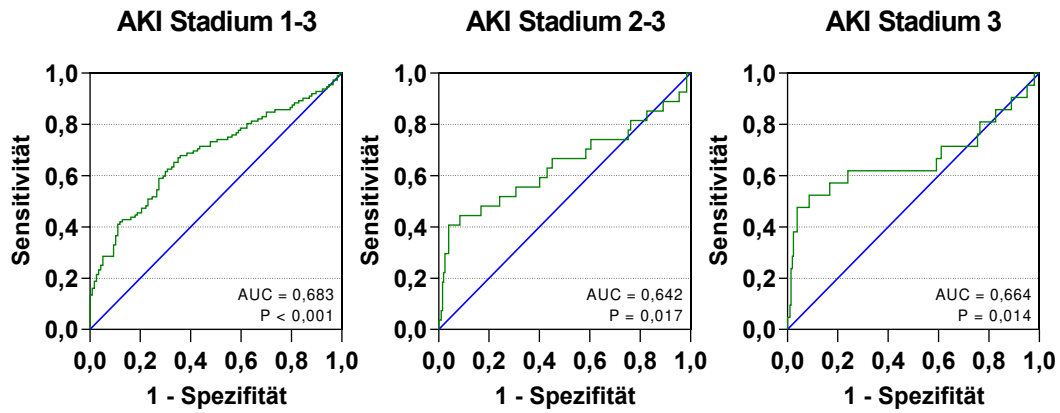
Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROC von AKI-Stadium 1 bis 3 war signifikant prädiktiv (AUC = 0,683,  $P < 0,001$ ), genauso wie die für AKI-Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,642,  $P = 0,017$ ) und AKI-Stadium 3 (AUC = 0,664,  $P = 0,014$ ).



Für den PENK-Cut-off Wert von 80 pmol/l lag die Sensitivität je nach Gruppe zwischen 0,48 und 0,62 und die Spezifität zwischen 0,65 und 0,78 (vergleiche Abbildung 10).



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 31 NPV 0,66 Spez 0,27	n = 16	n = 42 NPV 0,89 Spez 0,21	n = 5	n = 43 NPV 0,98 Spez 0,21	n = 4
≥50	n = 86	n = 96 PPV 0,53 Sens 0,86	n = 160	n = 22 PPV 0,12 Sens 0,82	n = 165	n = 17 PPV 0,09 Sens 0,81
<70	n = 83 NPV 0,64 Spez 0,71	n = 46	n = 118 NPV 0,92 Spez 0,58	n = 11	n = 121 NPV 0,94 Spez 0,58	n = 8
≥70	n = 34	n = 66 PPV 0,66 Sens 0,59	n = 84	n = 16 PPV 0,16 Sens 0,59	n = 87	n = 13 PPV 0,13 Sens 0,62
<80	n = 91 NPV 0,61 Spez 0,78	n = 58	n = 137 NPV 0,92 Spez 0,65	n = 12	n = 141 NPV 0,99 Spez 0,67	n = 8
≥80	n = 26	n = 54 PPV 0,68 Sens 0,48	n = 68	n = 15 PPV 0,19 Sens 0,56	n = 67	n = 13 PPV 0,16 Sens 0,62
<100	n = 111 NPV 0,58 Spez 0,95	n = 82	n = 178 NPV 0,92 Spez 0,88	n = 15	n = 183 NPV 0,95 Spez 0,88	n = 10
≥100	n = 6	n = 30 PPV 0,83 Sens 0,27	n = 24	n = 12 PPV 0,33 Sens 0,44	n = 25	n = 11 PPV 0,31 Sens 0,52
<150	n = 117 NPV 0,54 Spez 1,00	n = 101	n = 197 NPV 0,90 Spez 0,98	n = 21	n = 203 NPV 0,93 Spez 0,98	n = 15
≥150	n = 0	n = 11 PPV 1,00 Sens 0,10	n = 5	n = 6 PPV 0,55 Sens 0,22	n = 5	n = 6 PPV 0,55 Sens 0,29

Abbildung 10 Testleistung vom unmittelbar postoperativen PENK für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.1.4. PENK 4h postoperativ

Die bei 202 Patient\*innen bestimmten, 4 Stunden postoperativ abgenommenen PENK-Werte wiesen signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gruppen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 (84 pmol/l vs. 68 pmol/l,  $P < 0,001$ ), im Stadium 2 bis 3 (94 pmol/l vs. 73 pmol/l,  $P = 0,003$ ) und im Stadium 3 (103 pmol/l vs. 73 pmol/l,  $P < 0,001$ ) auf.

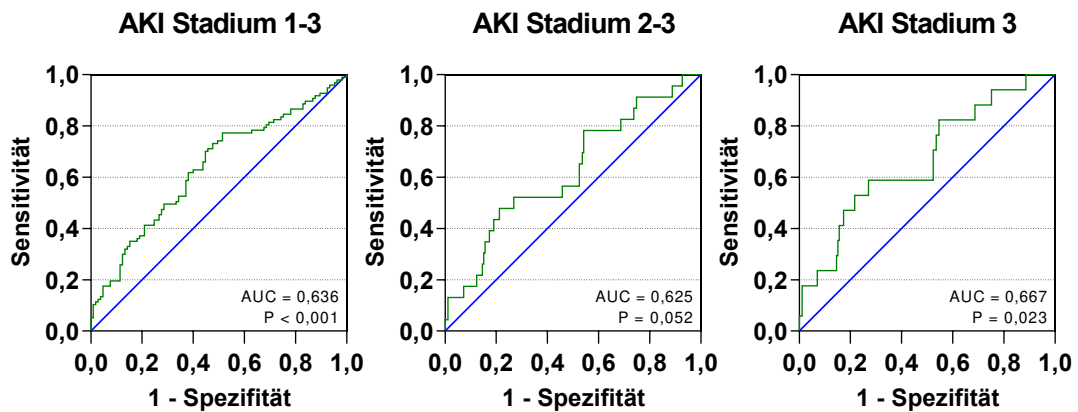
AKI bis POD 6	kein AKI n = 105 (52)	AKI Stadium 1 n = 74 (37)	AKI Stadium 2 n = 6 (3)	AKI Stadium 3 n = 17 (8)	P-Wert
PENK 4h post-OP in pmol/l	68 ± 23	84 ± 40			<0,001
	73 ± 28		94 ± 57		0,003
	73 ± 28			103 ± 64	<0,001

Tabelle 11 Vergleich der PENK-Konzentrationen 4h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ  
Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Sowohl die ROC von AKI-Stadium 1 bis 3 (AUC = 0,636  $P < 0,001$ ), als auch die von AKI-Stadium 3 (AUC = 0,667,  $P = 0,023$ ) zeigten signifikante Ergebnisse. Für AKI im Stadium 2 bis 3 war die ROC bei einer AUC von 0,625 nicht signifikant ( $P = 0,052$ ).

Die Sensitivität befand sich bei einem Cut-off Wert für PENK von 80 pmol/l zu diesem Zeitpunkt zwischen 0,43 und 0,59, die Spezifität zwischen 0,68 und 0,73 (siehe Abbildung 11).



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 23 NPV 0,62 Spez 0,22	n = 14	n = 35 NPV 0,95 Spez 0,20	n = 2	n = 36 NPV 0,97 Spez 0,20	n = 1
≥50	n = 82	n = 83 PPV 0,50 Sens 0,86	n = 144	n = 21 PPV 0,13 Sens 0,91	n = 149	n = 16 PPV 0,10 Sens 0,94
<70	n = 65 NPV 0,64 Spez 0,62	n = 37	n = 92 NPV 0,90 Spez 0,51	n = 10	n = 95 NPV 0,93 Spez 0,51	n = 7
≥70	n = 40	n = 60 PPV 0,60 Sens 0,62	n = 87	n = 13 PPV 0,13 Sens 0,57	n = 90	n = 10 PPV 0,10 Sens 0,59
<80	n = 77 NPV 0,598 Spez 0,73	n = 55	n = 121 NPV 0,92 Spez 0,68	n = 11	n = 125 NPV 0,95 Spez 0,68	n = 7
≥80	n = 28	n = 42 PPV 0,60 Sens 0,43	n = 58	n = 12 PPV 0,17 Sens 0,52	n = 60	n = 10 PPV 0,14 Sens 0,59
<100	n = 94 NPV 0,55 Spez 0,90	n = 78	n = 154 NPV 0,90 Spez 0,86	n = 18	n = 159 NPV 0,92 Spez 0,86	n = 13
≥100	n = 11	n = 19 PPV 0,63 Sens 0,20	n = 25	n = 5 PPV 0,17 Sens 0,22	n = 26	n = 4 PPV 0,13 Sens 0,24
<150	n = 104 NPV 0,55 Spez 0,90	n = 92	n = 176 NPV 0,90 Spez 0,98	n = 20	n = 182 NPV 0,93 Spez 0,98	n = 14
≥150	n = 1	n = 5 PPV 0,83 Sens 0,05	n = 3	n = 3 PPV 0,50 Sens 0,13	n = 3	n = 3 PPV 0,50 Sens 0,18

Abbildung 11 Testleistung von PENK 4h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.1.5. PENK 8h postoperativ

Die PENK-Werte 8 Stunden postoperativ wurden bei 186 Patient\*innen bestimmt, wobei sich diese signifikant zwischen Proband\*innen mit und ohne AKI der Stadien 1 bis 3 (83 pmol/l vs. 63 pmol/l,  $P < 0,001$ ), AKI der Stadien 2 bis 3 (93 pmol/l vs. 70 pmol/l,  $P < 0,001$ ) und AKI im Stadium 3 (94 pmol/l vs. 71 pmol/l,  $P = 0,008$ ) unterschieden.

AKI bis POD 6	kein AKI n = 96 (52)	AKI Stadium 1 n = 69 (37)	AKI Stadium 2 n = 7 (4)	AKI Stadium 3 n = 14 (8)	P-Wert
PENK 8h post-OP in pmol/l	63 ± 23	83 ± 36			<0,001
	70 ± 30		93 ± 39		<0,001
	71 ± 31			94 ± 38	0,008

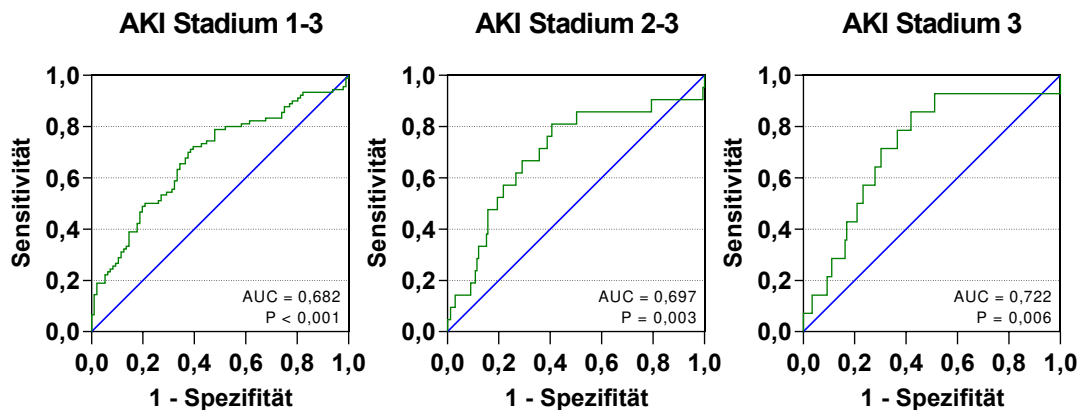
Tabelle 12 Vergleich der PENK-Konzentrationen 8h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROCs zeigten sich allesamt signifikant prädiktiv für postoperatives AKI. Die AUC betrug für AKI im Stadium 1 bis 3 0,682 ( $P < 0,001$ ), für AKI im Stadium 2 bis 3 0,697 ( $P = 0,003$ ) und für AKI im Stadium 3 0,722 ( $P = 0,006$ ).

Für einen PENK-Cut-off Wert von 80 pmol/l lag die Sensitivität zwischen 0,47 und 0,64 bei einer Spezifität von 0,70 bis 0,80 (siehe Abbildung 12).



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 35 NPV 0,69 Spez 0,37	n = 16	n = 48 NPV 0,94 Spez 0,29	n = 3	n = 50 NPV 0,98 Spez 0,29	n = 1
≥50	n = 61	n = 74 PPV 0,55 Sens 0,82	n = 117	n = 18 PPV 0,13 Sens 0,86	n = 122	n = 13 PPV 0,10 Sens 0,93
<70	n = 64 NPV 0,65 Spez 0,67	n = 35	n = 95 NPV 0,96 Spez 0,58	n = 4	n = 97 NPV 0,98 Spez 0,56	n = 2
≥70	n = 32	n = 55 PPV 0,63 Sens 0,61	n = 70	n = 17 PPV 0,20 Sens 0,81	n = 75	n = 12 PPV 0,14 Sens 0,86
<80	n = 77 NPV 0,62 Spez 0,80	n = 48	n = 117 NPV 0,94 Spez 0,71	n = 8	n = 120 NPV 0,96 Spez 0,70	n = 5
≥80	n = 19	n = 42 PPV 0,69 Sens 0,47	n = 48	n = 13 PPV 0,21 Sens 0,62	n = 52	n = 9 PPV 0,15 Sens 0,64
<100	n = 88 NPV 0,56 Spez 0,92	n = 68	n = 142 NPV 0,91 Spez 0,86	n = 14	n = 146 NPV 0,94 Spez 0,85	n = 10
≥100	n = 8	n = 22 PPV 0,73 Sens 0,24	n = 23	n = 7 PPV 0,23 Sens 0,33	n = 26	n = 4 PPV 0,13 Sens 0,29
<150	n = 95 NPV 0,53 Spez 0,99	n = 84	n = 160 NPV 0,89 Spez 0,97	n = 19	n = 166 NPV 0,93 Spez 0,97	n = 12
≥150	n = 1	n = 6 PPV 0,86 Sens 0,07	n = 5	n = 2 PPV 0,29 Sens 0,10	n = 6	n = 1 PPV 0,14 Sens 0,07

Abbildung 12 Testleistung von PENK 8h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.1.6. PENK 12h postoperativ

Die bei 197 Patient\*innen bestimmten 12 Stunden postoperativen PENK-Werte unterschieden sich signifikant zwischen Proband\*innen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 (83 pmol/l vs. 61 pmol/l,  $P < 0,001$ ), AKI im Stadium 2 bis 3 (93 pmol/l vs. 69 pmol/l,  $P < 0,001$ ) und AKI im Stadium 3 (99 pmol/l vs. 69 pmol/l,  $P < 0,001$ ).

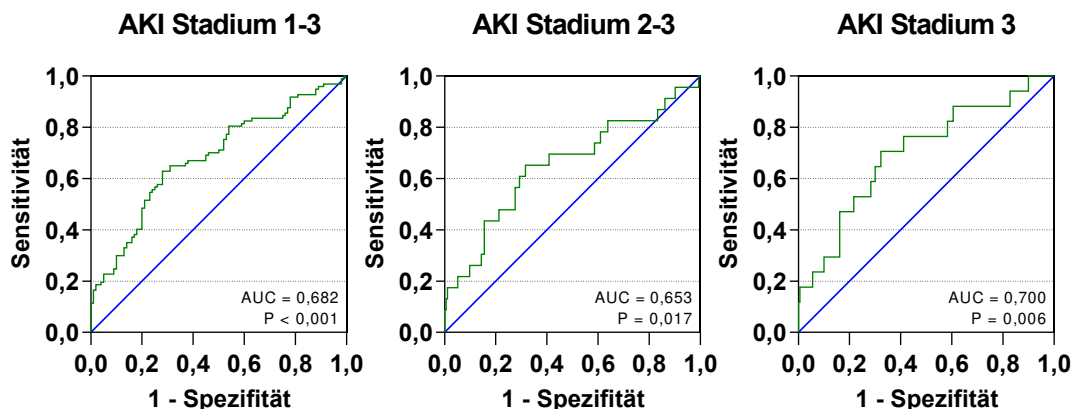
AKI bis POD 6	kein AKI n = 100 (51)	AKI Stadium 1 n = 74 (38)	AKI Stadium 2 n = 6 (3)	AKI Stadium 3 n = 17 (9)	P-Wert
PENK 12h post-OP in pmol/l	61 ± 22	83 ± 40			<0,001
	69 ± 30		93 ± 51		<0,001
	69 ± 31			99 ± 51	<0,001

Tabelle 13 Vergleich der PENK-Konzentrationen 12h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Zum zwölf Stunden postoperativen Zeitpunkt waren die ROCs für AKI-Stadium 1 bis 3 (AUC = 0,682, P < 0,001), für AKI-Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,653, P < 0,001) und für AKI-Stadium 3 (AUC = 0,700, P = 0,006) signifikant prädiktiv. Die Sensitivität lag für einen Cut-off Wert von 80 pmol/l zwischen 0,39 und 0,53 bei einer Spezifität von 0,74 bis 0,82.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 38 NPV 0,69 Spez 0,38	n = 17	n = 51 NPV 0,93 Spez 0,29	n = 4	n = 53 NPV 0,96 Spez 0,29	n = 2
≥50	n = 62	n = 80 PPV 0,56 Sens 0,83	n = 123	n = 19 PPV 0,13 Sens 0,83	n = 127	n = 15 PPV 0,11 Sens 0,88
<70	n = 75 NPV 0,64 Spez 0,75	n = 42	n = 109 NPV 0,93 Spez 0,63	n = 8	n = 112 NPV 0,96 Spez 0,62	n = 5
≥70	n = 25	n = 55 PPV 0,69 Sens 0,57	n = 65	n = 15 PPV 0,19 Sens 0,65	n = 68	n = 12 PPV 0,15 Sens 0,71
<80	n = 82 NPV 0,58 Spez 0,82	n = 59	n = 129 NPV 0,92 Spez 0,74	n = 12	n = 133 NPV 0,94 Spez 0,74	n = 8

<b>≥80</b>	n = 18	n = 38 PPV 0,68 Sens 0,39	n = 45	n = 11 PPV 0,20 Sens 0,48	n = 47	n = 9 PPV 0,16 Sens 0,53
<b>&lt;100</b>	n = 92 NPV 0,55 Spez 0,92	n = 75	n = 150 NPV 0,90 Spez 0,86	n = 17	n = 155 NPV 0,93 Spez 0,86	n = 12
<b>≥100</b>	n = 8	n = 22 PPV 0,73 Sens 0,23	n = 24	n = 6 PPV 0,20 Sens 0,26	n = 25	n = 5 PPV 0,17 Sens 0,29
<b>&lt;150</b>	n = 100 NPV 0,53 Spez 1,00	n = 89	n = 170 NPV 0,90 Spez 0,98	n = 19	n = 175 NPV 0,93 Spez 0,97	n = 14
<b>≥150</b>	n = 0	n = 8 PPV 1,00 Sens 0,08	n = 4	n = 4 PPV 0,50 Sens 0,17	n = 5	n = 3 PPV 0,38 Sens 0,18

Abbildung 13 Testleistung von PENK 12h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.1.7. PENK 24h postoperativ

24 Stunden postoperativ zeigten sich signifikante Unterschiede der PENK-Werte zwischen Patient\*innen mit und ohne postoperativem AKI im Stadium 1 bis 3 (85 pmol/l vs. 60 pmol/l,  $P < 0,001$ ), AKI im Stadium 2 bis 3 (93 pmol/l vs. 68 pmol/l,  $P = 0,004$ ) und AKI im Stadium 3 (101 pmol/l vs. 68 pmol/l,  $P < 0,001$ ).

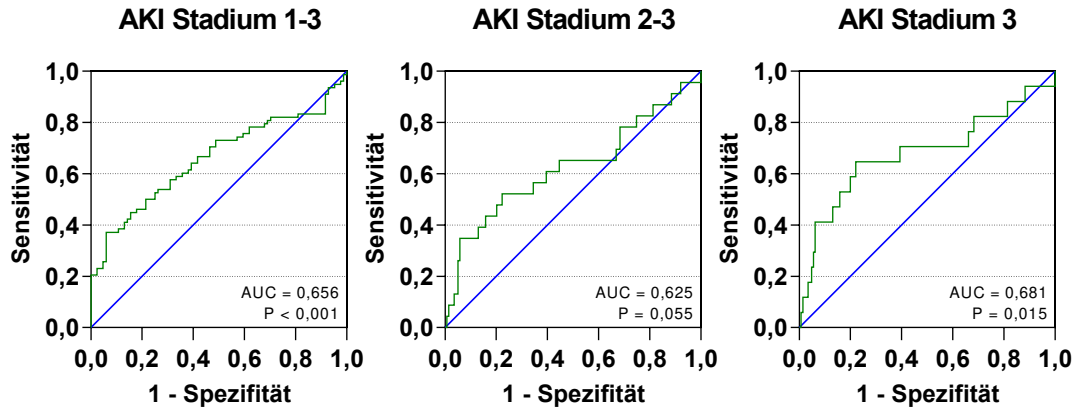
AKI bis POD 6	kein AKI n = 84 (52)	AKI Stadium 1 n = 55 (34)	AKI Stadium 2 n = 6 (4)	AKI Stadium 3 n = 17 (10)	P-Wert
PENK	60 ± 18	85 ± 48			<0,001
24h post-OP in pmol/l	68 ± 33		93 ± 54		0,004
	68 ± 33			101 ± 58	<0,001

Tabelle 14 Vergleich der PENK-Konzentrationen 24h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ  
Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROCs von AKI-Stadium 1 bis 3 (AUC = 0,656,  $P < 0,001$ ) und AKI-Stadium 3 (AUC = 0,681,  $P = 0,015$ ) waren signifikant prädiktiv, während die für AKI-Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,625,  $P = 0,055$ ) dies nicht war.

Für den PENK-Cut-off Wert von 80 pmol/l lag die Sensitivität in den signifikanten Gruppe n zwischen 0,39 und 0,59 und die Spezifität zwischen 0,80 und 0,89 (vergleiche Abbildung 14).



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 32 NPV 0,63 Spez 0,38	n = 19	n = 44 NPV 0,86 Spez 0,32	n = 7	n = 47 NPV 0,92 Spez 0,32	n = 4
≥50	n = 52	n = 59 PPV 0,53 Sens 0,76	n = 95	n = 16 PPV 0,14 Sens 0,70	n = 98	n = 13 PPV 0,12 Sens 0,77
<70	n = 63 NPV 0,63 Spez 0,75	n = 37	n = 90 NPV 0,90 Spez 0,65	n = 10	n = 94 NPV 0,94 Spez 0,65	n = 6
≥70	n = 21	n = 41 PPV 0,66 Sens 0,53	n = 49	n = 13 PPV 0,21 Sens 0,57	n = 51	n = 11 PPV 0,18 Sens 0,65
<80	n = 75 NPV 0,61 Spez 0,89	n = 48	n = 111 NPV 0,90 Spez 0,80	n = 12	n = 116 NPV 0,94 Spez 0,80	n = 7
≥80	n = 9	n = 30 PPV 0,77 Sens 0,39	n = 28	n = 11 PPV 0,28 Sens 0,48	n = 29	n = 10 PPV 0,26 Sens 0,59
<100	n = 80 NPV 0,58 Spez 0,95	n = 58	n = 123 NPV 0,89 Spez 0,89	n = 15	n = 128 NPV 0,93 Spez 0,88	n = 10
≥100	n = 4	n = 20 PPV 0,83 Sens 0,26	n = 16	n = 8 PPV 0,33 Sens 0,35	n = 17	n = 7 PPV 0,29 Sens 0,41
<150	n = 84 NPV 0,54 Spez 1,00	n = 72	n = 135 NPV 0,87 Spez 0,97	n = 21	n = 141 NPV 0,90 Spez 0,97	n = 15
≥150	n = 0	n = 6 PPV 1,00 Sens 0,08	n = 4	n = 2 PPV 0,33 Sens 0,09	n = 4	n = 2 PPV 0,33 Sens 0,12

Abbildung 14 Testleistung von PENK 24h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag



Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wider. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.1.8. PENK 48h postoperativ

Die bei 133 Patient\*innen 48 Stunden postoperativ bestimmten PENK-Werte waren im Vergleich mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 (92 pmol/l vs. 55 pmol/l,  $P < 0,001$ ), AKI im Stadium 2 bis 3 (100 pmol/l vs. 68 pmol/l,  $P = 0,002$ ) und AKI im Stadium 3 (96 pmol/l vs. 69 pmol/l,  $P = 0,027$ ) signifikant erhöht.

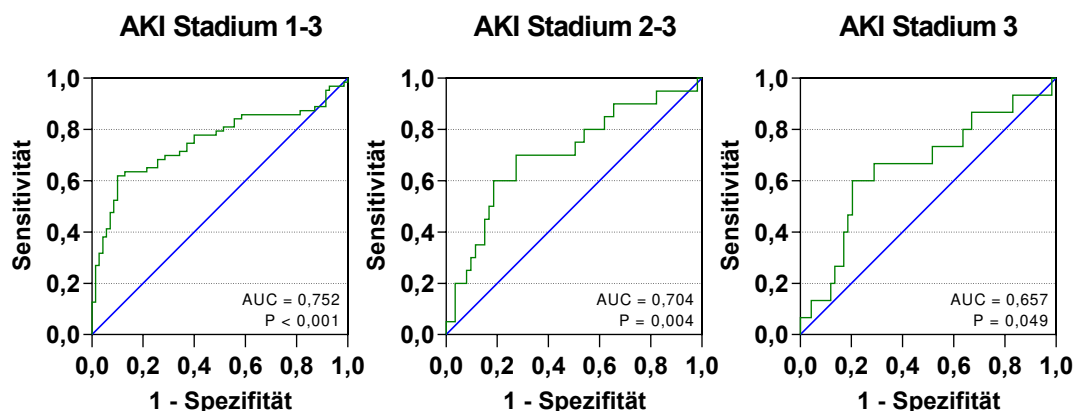
AKI bis POD 6	kein AKI n = 70 (53)	AKI Stadium 1 n = 43 (32)	AKI Stadium 2 n = 5 (4)	AKI Stadium 3 n = 15 (11)	P-Wert
PENK 48h post-OP in pmol/l	55 ± 19	92 ± 54			<0,001
	68 ± 37		100 ± 62		0,002
	69 ± 39			96 ± 67	0,027

Tabelle 15 Vergleich der PENK-Konzentrationen 48h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ  
Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Sowohl die ROC von AKI-Stadium 1 bis 3 ( $AUC = 0,752$ ,  $P < 0,001$ ), als auch die von AKI-Stadium 2 bis 3 ( $AUC = 0,704$ ,  $P = 0,004$ ) und AKI-Stadium 3 ( $AUC = 0,657$ ,  $P = 0,049$ ) zeigten signifikante Ergebnisse.

Die Sensitivität befand sich bei einem Cut-off Wert für PENK von 80 pmol/l zu diesem Zeitpunkt zwischen 0,48 und 0,60, die Spezifität zwischen 0,78 und 0,93 (siehe Abbildung 15).



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 31 NPV 0,76 Spez 0,44	n = 10	n = 39 NPV 0,95 Spez 0,35	n = 2	n = 39 NPV 0,95 Spez 0,33	n = 2
≥50	n = 39	n = 53 PPV 0,58 Sens 0,84	n = 74	n = 18 PPV 0,20 Sens 0,90	n = 79	n = 3 PPV 0,14 Sens 0,87
<70	n = 63 NPV 0,72 Spez 0,90	n = 24	n = 81 NPV 0,93 Spez 0,72	n = 6	n = 82 NPV 0,94 Spez 0,70	n = 5
≥70	n = 7	n = 39 PPV 0,85 Sens 0,62	n = 32	n = 14 PPV 0,30 Sens 0,70	n = 36	n = 10 PPV 0,22 Sens 0,67
<80	n = 65 NPV 0,66 Spez 0,93	n = 33	n = 90 NPV 0,92 Spez 0,80	n = 8	n = 92 NPV 0,94 Spez 0,78	n = 6
≥80	n = 5	n = 30 PPV 0,86 Sens 0,48	n = 23	n = 12 PPV 0,34 Sens 0,60	n = 26	n = 9 PPV 0,26 Sens 0,60
<100	n = 68 NPV 0,61 Spez 0,97	n = 44	n = 99 NPV 0,88 Spez 0,88	n = 13	n = 101 NPV 0,90 Spez 0,86	n = 11
≥100	n = 2	n = 19 PPV 0,91 Sens 0,30	n = 14	n = 7 PPV 0,33 Sens 0,35	n = 17	n = 7 PPV 0,19 Sens 0,27
<150	n = 70 NPV 0,56 Spez 1,00	n = 56	n = 109 NPV 0,87 Spez 0,97	n = 17	n = 113 NPV 0,90 Spez 0,96	n = 13
≥150	n = 0	n = 7 PPV 1,00 Sens 0,11	n = 4	n = 3 PPV 0,43 Sens 0,15	n = 5	n = 2 PPV 0,29 Sens 0,13

Abbildung 15 Testleistung von PENK 48h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.2. Vorhersage von AKI bis zum ersten postoperativen Tag durch PENK

#### C.3.2.1. PENK präoperativ

Die präoperativen PENK-Werte wurden bei 249 Patient\*innen bestimmt, wobei sich diese signifikant zwischen Proband\*innen mit und ohne AKI der Stadien 2 bis 3 (95 pmol/l vs. 73 pmol/l, P = 0,047) unterschieden.

AKI bis POD 1	kein AKI n = 201 (81)	AKI Stadium 1 n = 31 (12)	AKI Stadium 2 n = 4 (2)	AKI Stadium 3 n = 13 (5)	P-Wert
PENK prä-OP in pmol/l	73 ± 45	82 ± 42			0,236
	73 ± 44		95 ± 45		0,047
	74 ± 44			93 ± 42	0,126

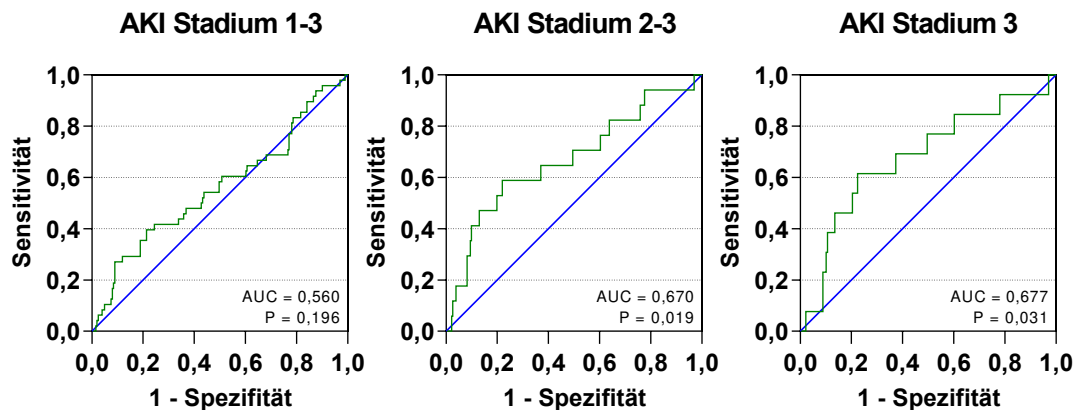
Tabelle 16 Vergleich präoperativer PENK-Konzentrationen zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; prä-OP, präoperativ

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROCs der präoperativen PENK-Werte zeigten sich für AKI im Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,670, P = 0,019) und AKI im Stadium 3 (AUC = 0,677, P = 0,031) als signifikant prädiktiv für AKI bis zum ersten postoperativen Tag.

Für einen Cut-off Wert von 80 pmol/l bei PENK lag die Sensitivität der verschiedenen AKI-Stadien zwischen 0,41 und 0,62 bei einer Spezifität von 0,72 bis 0,73.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 53 NPV 0,78 Spez 0,26	n = 15	n = 65 NPV 0,96 Spez 0,28	n = 3	n = 66 NPV 0,97 Spez 0,28	n = 2
≥50	n = 148	n = 33 PPV 0,18 Sens 0,69	n = 167	n = 14 PPV 0,08 Sens 0,82	n = 170	n = 11 PPV 0,09 Sens 0,70
<70	n = 122 NPV 0,83 Spez 0,61	n = 25	n = 141 NPV 0,96 Spez 0,61	n = 6	n = 143 NPV 0,97 Spez 0,72	n = 4
≥70	n = 79	n = 23 PPV 0,23 Sens 0,48	n = 91	n = 11 PPV 0,11 Sens 0,59	n = 93	n = 9 PPV 0,11 Sens 0,62
<80	n = 147 NPV 0,84 Spez 0,73	n = 28	n = 168 NPV 0,96 Spez 0,72	n = 7	n = 170 NPV 0,97 Spez 0,72	n = 5

<b>≥80</b>	n = 54	n = 20 PPV 0,27 Sens 0,41	n = 64	n = 10 PPV 0,14 Sens 0,59	n = 66	n = 8 PPV 0,11 Sens 0,62
<b>&lt;100</b>	n = 176 NPV 0,84 Spez 0,88	n = 34	n = 201 NPV 0,96 Spez 0,87	n = 9	n = 203 NPV 0,97 Spez 0,86	n = 7
<b>≥100</b>	n = 25	n = 14 PPV 0,36 Sens 0,29	n = 31	n = 8 PPV 0,21 Sens 0,47	n = 33	n = 6 PPV 0,15 Sens 0,46
<b>&lt;150</b>	n = 193 NPV 0,81 Spez 0,96	n = 45	n = 223 NPV 0,94 Spez 0,96	n = 15	n = 226 NPV 0,95 Spez 0,96	n = 12
<b>≥150</b>	n = 8	n = 3 PPV 0,27 Sens 0,06	n = 9	n = 2 PPV 0,18 Sens 0,12	n = 10	n = 1 PPV 0,09 Sens 0,08

Abbildung 16 Testleistung vom präoperativen PENK für AKI bis zum ersten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.2.2. PENK bei Narkoseeinleitung

Für postoperatives Nierenversagen bis zum ersten Tag zeigte sich für die bei Narkoseeinleitung abgenommenen PENK-Werte zwischen keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied.

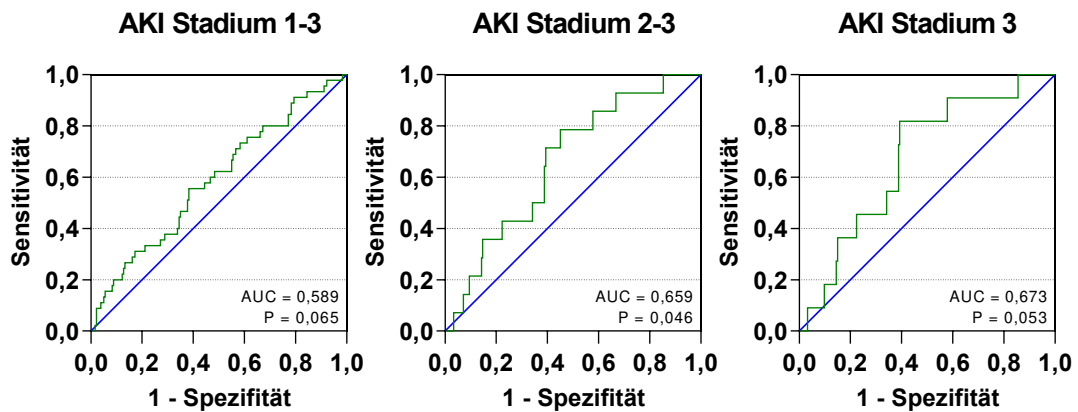
AKI bis POD 1	kein AKI n = 180 (80)	AKI Stadium 1 n = 31 (14)	AKI Stadium 2 n = 3 (1)	AKI Stadium 3 n = 11 (5)	P-Wert
PENK	88 ± 49	98 ± 42			0,203
Narkoseeinleitung in pmol/l	89 ± 48		103 ± 34		0,306
	89 ± 48			103 ± 33	0,367

Tabelle 17 Vergleich der PENK-Konzentrationen bei Narkoseeinleitung zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Dahingegen erwies sich die ROC für AKI-Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,659, P = 0,046) als signifikant prädiktiv. Für einen Cut-off Wert von 80 pmol/l lag bei dieser Gruppe die Sensitivität bei 0,79 und die Spezifität bei 0,54.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 19 NPV 0,86 Spez 0,11	n = 3	n = 22 NPV 1,00 Spez 0,10	n = 0	n = 22 NPV 1,00 Spez 0,10	n = 0
≥50	n = 161	n = 42 PPV 0,21 Sens 0,93	n = 189	n = 14 PPV 0,07 Sens 1,00	n = 192	n = 11 PPV 0,05 Sens 1,00
<70	n = 65 NPV 0,86 Spez 0,36	n = 11	n = 74 NPV 0,97 Spez 0,35	n = 2	n = 75 NPV 0,99 Spez 0,35	n = 1
≥70	n = 115	n = 34 PPV 0,23 Sens 0,76	n = 137	n = 12 PPV 0,08 Sens 0,86	n = 139	n = 10 PPV 0,07 Sens 0,91
<80	n = 98 NPV 0,84 Spez 0,54	n = 19	n = 114 NPV 0,97 Spez 0,54	n = 3	n = 115 NPV 0,98 Spez 0,54	n = 2
≥80	n = 82	n = 26 PPV 0,24 Sens 0,58	n = 97	n = 11 PPV 0,10 Sens 0,79	n = 99	n = 9 PPV 0,08 Sens 0,82
<100	n = 137 NPV 0,82 Spez 0,76	n = 30	n = 159 NPV 0,95 Spez 0,75	n = 8	n = 161 NPV 0,96 Spez 0,75	n = 6
≥100	n = 43	n = 15 PPV 0,26 Sens 0,33	n = 52	n = 6 PPV 0,10 Sens 0,43	n = 53	n = 5 PPV 0,09 Sens 0,46
<150	n = 170 NPV 0,82 Spez 0,94	n = 38	n = 196 NPV 0,94 Spez 0,93	n = 12	n = 198 NPV 0,95 Spez 0,93	n = 10
≥150	n = 10	n = 7 PPV 0,41 Sens 0,16	n = 15	n = 2 PPV 0,12 Sens 0,14	n = 16	n = 1 PPV 0,06 Sens 0,09

Abbildung 17 Testleistung von PENK bei Narkoseeinleitung für AKI bis zum ersten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.2.3. PENK unmittelbar postoperativ

Das unmittelbar postoperativ, bei 229 Patient\*innen abgenommene PENK zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patient\*innen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 (87 pmol/l vs. 73 pmol/l, P = 0,027) und AKI im Stadium 3 (99 pmol/l vs. 75 pmol/l, P = 0,045) bis zum ersten postoperativen Tag.

AKI bis POD 1	kein AKI n = 186 (81)	AKI Stadium 1 n = 30 (13)	AKI Stadium 2 n = 3 (1)	AKI Stadium 3 n = 10 (4)	P-Wert
PENK	73 ± 37	87 ± 39			0,027
0h post-OP in pmol/l	74 ± 37		94 ± 49		0,070
	75 ± 37			99 ± 51	0,045

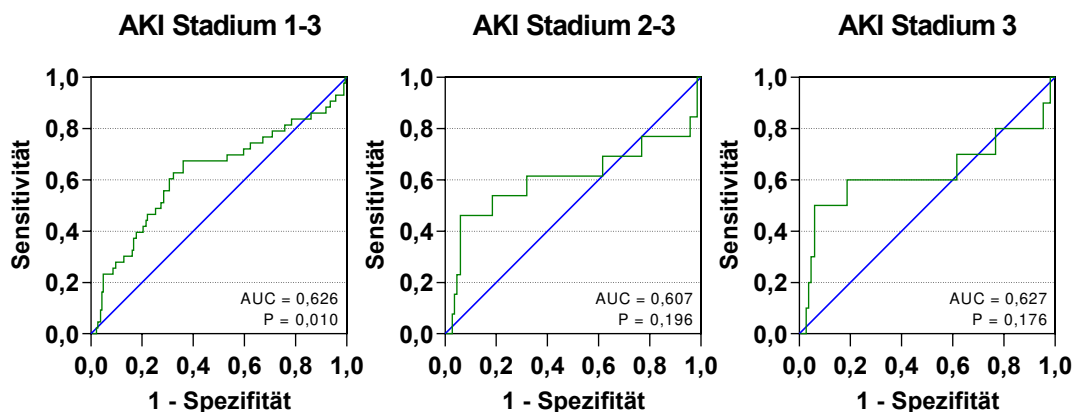
Tabelle 18 Vergleich der PENK-Konzentrationen unmittelbar postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Einzig signifikant war die ROC für AKI-Stadium 1 bis 3 bis zum ersten postoperativen Tag mit einer AUC von 0,626 (P = 0,010), während die ROCS für AKI im Stadium 2 bis 3 bzw. Stadium 3 mit AUCs von 0,607 bzw. 0,627 dies nicht waren.

Für AKI-Stadium 1 bis 3 lag die Sensitivität bei 0,56 und die Spezifität bei 0,70 bei einem Cut-off Wert für PENK von 80 pmol/l.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 40 NPV 0,85 Spez 0,22	n = 7	n = 44 NPV 0,94 Spez 0,20	n = 3	n = 45 NPV 0,96 Spez 0,21	n = 2
≥50	n = 146	n = 36 PPV 0,20 Sens 0,84	n = 172	n = 10 PPV 0,06 Sens 0,77	n = 174	n = 8 PPV 0,04 Sens 0,80
<70	n = 115 NPV 0,89 Spez 0,62	n = 14	n = 124 NPV 0,96 Spez 0,57	n = 5	n = 125 NPV 0,97 Spez 0,57	n = 4
≥70	n = 71	n = 29 PPV 0,29 Sens 0,67	n = 92	n = 8 PPV 0,08 Sens 0,62	n = 94	n = 6 PPV 0,06 Sens 0,60
<80	n = 130 NPV 0,87 Spez 0,70	n = 19	n = 144 NPV 0,97 Spez 0,67	n = 5	n = 145 NPV 0,97 Spez 0,66	n = 4
≥80	n = 56	n = 24 PPV 0,30 Sens 0,56	n = 72	n = 8 PPV 0,10 Sens 0,62	n = 74	n = 6 PPV 0,08 Sens 0,60
<100	n = 162 NPV 0,84 Spez 0,87	n = 31	n = 186 NPV 0,96 Spez 0,86	n = 7	n = 188 NPV 0,97 Spez 0,86	n = 5
≥100	n = 24	n = 12 PPV 0,33 Sens 0,28	n = 30	n = 6 PPV 0,17 Sens 0,46	n = 31	n = 5 PPV 0,14 Sens 0,50
<150	n = 179 NPV 0,82 Spez 0,96	n = 39	n = 207 NPV 0,95 Spez 0,96	n = 11	n = 210 NPV 0,96 Spez 0,96	n = 8
≥150	n = 7	n = 4 PPV 0,36 Sens 0,09	n = 9	n = 2 PPV 0,18 Sens 0,15	n = 9	n = 2 PPV 0,18 Sens 0,20

Abbildung 18 Testleistung vom unmittelbar postoperativen PENK für AKI bis zum ersten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

#### C.3.2.4. PENK 4h postoperativ

Für postoperatives Nierenversagen bis zum ersten Tag zeigte sich für die 4 Stunden postoperativ abgenommenen PENK-Werte ein signifikanter Unterschied zwischen Patient\*innen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 (85 pmol/l vs. 73 pmol/l, P = 0,050).

AKI bis POD 1	kein AKI n = 164 (81)	AKI Stadium 1 n = 27 (13)	AKI Stadium 2 n = 3 (1)	AKI Stadium 3 n = 8 (4)	P-Wert
PENK 4h post-OP in pmol/l	73 ± 34	85 ± 29			0,050
	74 ± 33		88 ± 33		0,174
	75 ± 33			93 ± 34	0,129

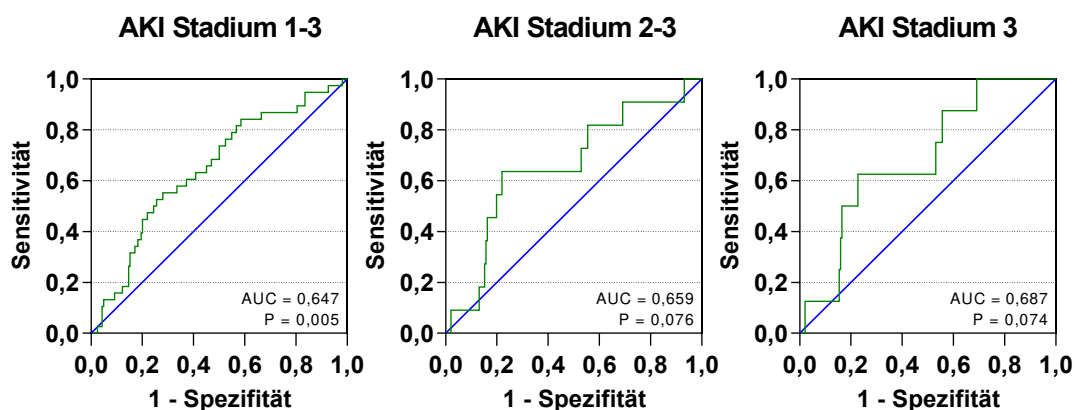
Tabelle 19 Vergleich der PENK-Konzentrationen 4h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Lediglich die ROC für AKI-Stadium 1 bis 3 (AUC = 0,647, p = 0,005) erwies sich als signifikant prädiktiv für postoperatives AKI bis zum ersten Tag.

Die Sensitivität lag dabei für einen Cut-off Wert von 80 pmol/l zwischen 0,55 und 0,64 bei einer Spezifität von 0,67 bis 0,70.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 32 NPV 0,87 Spez 0,20	n = 5	n = 36 NPV 0,97 Spez 0,19	n = 1	n = 37 NPV 1,00 Spez 0,19	n = 0
≥50	n = 132	n = 33 PPV 0,20 Sens 0,87	n = 155	n = 10 PPV 0,06 Sens 0,91	n = 157	n = 8 PPV 0,05 Sens 1,00
<70	n = 89 NPV 0,87 Spez 0,54	n = 13	n = 98 NPV 0,96 Spez 0,51	n = 4	n = 99 NPV 0,97 Spez 0,51	n = 3
≥70	n = 75	n = 25 PPV 0,25 Sens 0,66	n = 93	n = 7 PPV 0,07 Sens 0,64	n = 95	n = 5 PPV 0,05 Sens 0,63
<80	n = 115 NPV 0,87 Spez 0,70	n = 17	n = 128 NPV 0,97 Spez 0,67	n = 4	n = 129 NPV 0,98 Spez 0,67	n = 3



<b>≥80</b>	n = 49	n = 21 PPV 0,30 Sens 0,55	n = 63	n = 7 PPV 0,10 Sens 0,64	n = 65	n = 5 PPV 0,07 Sens 0,63
<b>&lt;100</b>	n = 141 NPV 0,82 Spez 0,86	n = 31	n = 163 NPV 0,95 Spez 0,85	n = 9	n = 165 NPV 0,96 Spez 0,85	n = 7
<b>≥100</b>	n = 23	n = 7 PPV 0,23 Sens 0,18	n = 28	n = 2 PPV 0,07 Sens 0,18	n = 29	n = 1 PPV 0,03 Sens 0,13
<b>&lt;150</b>	n = 159 NPV 0,81 Spez 0,97	n = 37	n = 186 NPV 0,95 Spez 0,97	n = 10	n = 189 NPV 0,96 Spez 0,97	n = 7
<b>≥150</b>	n = 5	n = 1 PPV 0,17 Sens 0,03	n = 5	n = 1 PPV 0,17 Sens 0,09	n = 5	n = 1 PPV 0,17 Sens 0,13

Abbildung 19 Testleistung von PENK 4h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.2.5. PENK 8h postoperativ

Für die 8 Stunden postoperativ abgenommenen PENK-Werte bestand ein signifikanter Unterschied bei Patient\*innen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 bis zum ersten postoperativen Tag (92 pmol/l vs. 69 pmol/l, P < 0,001).

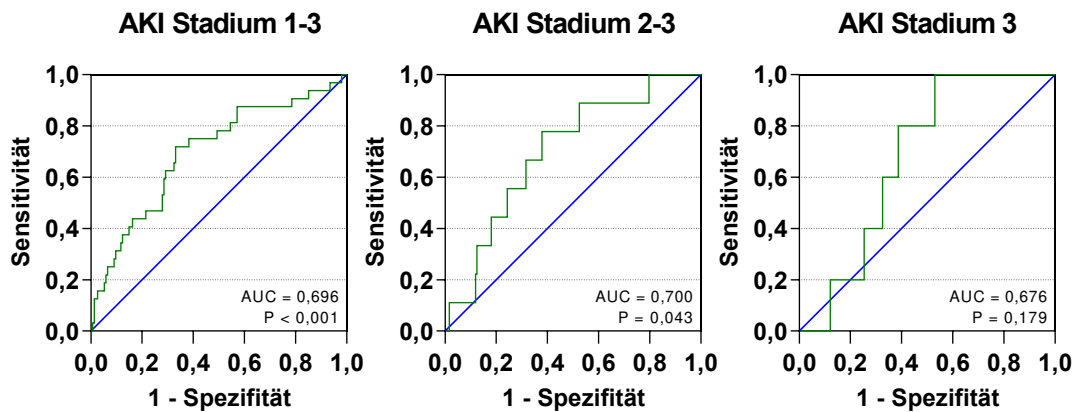
<b>AKI bis POD 1</b>	<b>kein AKI n = 154 (83)</b>	<b>AKI Stadium 1 n = 23 (12)</b>	<b>AKI Stadium 2 n = 4 (2)</b>	<b>AKI Stadium 3 n = 5 (3)</b>	<b>P-Wert</b>
PENK 8h post-OP in pmol/l	69 ± 28	92 ± 39			<0,001
	72 ± 31		92 ± 35		0,056
	73 ± 32			83 ± 16	0,484

Tabelle 20 Vergleich der PENK-Konzentrationen 8h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ  
Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROCs zeigten sich signifikant prädiktiv für postoperatives AKI bis zum ersten Tag für die AKI -Stadien 1 bis 3 0,696 (P < 0,001) und AKI-Stadien 2 bis 3 0,700 (P = 0,043).

Für einen PENK-Cut-off Wert von 80 pmol/l lag die Sensitivität zwischen 0,40 und 0,56 bei einer Spezifität von 0,68 bis 0,71.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 47 NPV 0,92 Spez 0,31	n = 4	n = 50 NPV 0,98 Spez 0,28	n = 1	n = 51 NPV 1,00 Spez 0,28	n = 0
≥50	n = 107	n = 28 PPV 0,21 Sens 0,88	n = 127	n = 8 PPV 0,06 Sens 0,89	n = 130	n = 5 PPV 0,04 Sens 1,00
<70	n = 91 NPV 0,92 Spez 0,59	n = 8	n = 97 NPV 0,98 Spez 0,55	n = 2	n = 98 NPV 0,99 Spez 0,54	n = 1
≥70	n = 63	n = 24 PPV 0,28 Sens 0,75	n = 80	n = 7 PPV 0,08 Sens 0,78	n = 83	n = 4 PPV 0,05 Sens 0,80
<80	n = 110 NPV 0,88 Spez 0,71	n = 15	n = 121 NPV 0,97 Spez 0,68	n = 4	n = 122 NPV 0,98 Spez 0,68	n = 3
≥80	n = 44	n = 17 PPV 0,28 Sens 0,53	n = 56	n = 5 PPV 0,08 Sens 0,56	n = 59	n = 2 PPV 0,03 Sens 0,40
<100	n = 135 NPV 0,87 Spez 0,88	n = 21	n = 150 NPV 0,96 Spez 0,85	n = 6	n = 152 NPV 0,97 Spez 0,84	n = 4
≥100	n = 19	n = 11 PPV 0,37 Sens 0,34	n = 27	n = 3 PPV 0,10 Sens 0,33	n = 29	n = 1 PPV 0,03 Sens 0,20
<150	n = 151 NPV 0,84 Spez 0,98	n = 28	n = 171 NPV 0,96 Spez 0,97	n = 8	n = 174 NPV 0,97 Spez 0,96	n = 5
≥150	n = 3	n = 4 PPV 0,57 Sens 0,13	n = 6	n = 1 PPV 0,14 Sens 0,11	n = 7	n = 0 PPV 0,00 Sens 0,00

Abbildung 20 Testleistung von PENK 8h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.2.6. PENK 12h postoperativ

Zwischen den Patient\*innen mit und ohne AKI im Stadium 1 bis 3 (91 pmol/l vs. 67 pmol/l,  $P < 0,001$ ), AKI im Stadium 2 bis 3 (101 pmol/l vs. 70 pmol/l,  $P = 0,003$ ) und AKI im Stadium 3 (98 pmol/l vs. 70 pmol/l,  $P = 0,021$ ) bis zum ersten postoperativen Tag fanden sich signifikante Unterschiede in der Höhe des PENK-Wertes.

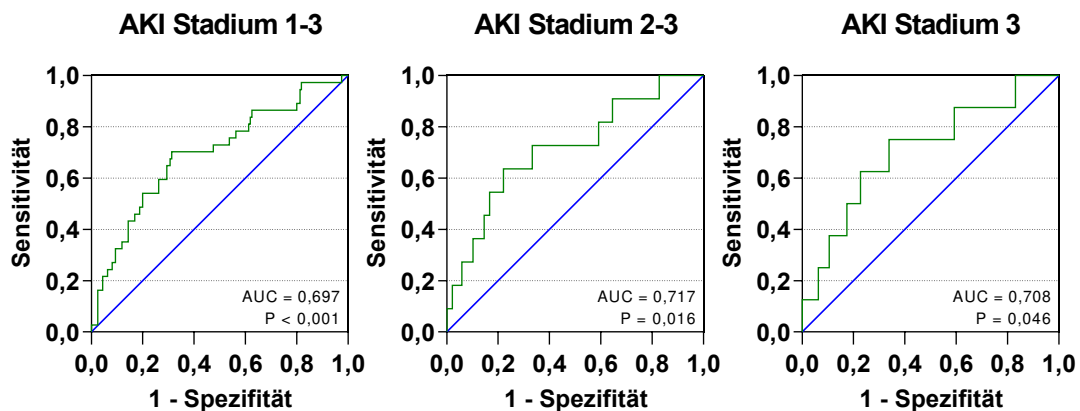
AKI bis POD 1	kein AKI n = 160 (81)	AKI Stadium 1 n = 26 (13)	AKI Stadium 2 n = 3 (2)	AKI Stadium 3 n = 8 (4)	p-Wert
PENK 12h post-OP in pmol/l	67 ± 30	91 ± 40			<0,001
	70 ± 32		101 ± 48		0,003
	70 ± 33			98 ± 48	0,021

Tabelle 21 Vergleich der PENK-Konzentrationen 12h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ  
Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROCs zeigten sich allesamt signifikant prädiktiv für postoperatives AKI bis zum ersten Tag. Die AUC betrug für AKI im Stadium 1 bis 3 0,697 ( $P < 0,001$ ), für AKI im Stadium 2 bis 3 0,717 ( $p = 0,016$ ) und für AKI im Stadium 3 0,708 ( $P = 0,046$ ).

Die Sensitivität befand sich bei einem Cut-off Wert für PENK von 80 pmol/l zu diesem Zeitpunkt zwischen 0,54 und 0,64, die Spezifität zwischen 0,73 und 0,78.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 50 NPV 0,91 Spez 0,31	n = 5	n = 54 NPV 0,98 Spez 0,29	n = 1	n = 54 NPV 0,98 Spez 0,29	n = 1
≥50	n = 110	n = 32 PPV 0,23 Sens 0,87	n = 132	n = 10 PPV 0,07 Sens 0,91	n = 135	n = 7 PPV 0,05 Sens 0,88
<70	n = 106 NPV 0,91 Spez 0,66	n = 11	n = 114 NPV 0,97 Spez 0,61	n = 3	n = 115 NPV 0,98 Spez 0,61	n = 2
≥70	n = 54	n = 26 PPV 0,33 Sens 0,70	n = 72	n = 8 PPV 0,10 Sens 0,73	n = 74	n = 6 PPV 0,08 Sens 0,75
<80	n = 124 NPV 0,88 Spez 0,78	n = 17	n = 137 NPV 0,97 Spez 0,74	n = 4	n = 138 NPV 0,98 Spez 0,73	n = 3
≥80	n = 36	n = 20 PPV 0,36 Sens 0,54	n = 49	n = 7 PPV 0,13 Sens 0,64	n = 51	n = 5 PPV 0,09 Sens 0,63
<100	n = 142 NPV 0,85 Spez 0,89	n = 25	n = 160 NPV 0,96 Spez 0,86	n = 7	n = 162 NPV 0,98 Spez 0,86	n = 5
≥100	n = 18	n = 12 PPV 0,40 Sens 0,32	n = 26	n = 4 PPV 0,13 Sens 0,36	n = 27	n = 3 PPV 0,10 Sens 0,38
<150	n = 156 NPV 0,83 Spez 0,98	n = 33	n = 180 NPV 0,95 Spez 0,97	n = 9	n = 182 NPV 0,96 Spez 0,96	n = 7
≥150	n = 4	n = 4 PPV 0,50 Sens 0,11	n = 6	n = 2 PPV 0,25 Sens 0,18	n = 7	n = 1 PPV 0,13 Sens 0,13

Abbildung 21 Testleistung von PENK 12h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.2.7. PENK 24h postoperativ

Die PENK-Werte, welche 24 Stunden postoperativ bei 163 Patient\*innen bestimmt wurden, zeigten zwischen Proband\*innen mit und ohne AKI der Stadien 1 bis 3 (88 pmol/l vs. 68 pmol/l, P = 0,005), AKI der Stadien 2 bis 3 (102 pmol/l vs. 69 pmol/l, P = 0,003) und AKI im Stadium 3 (106 pmol/l vs. 70 pmol/l, P = 0,005) signifikante Unterschiede für AKI bis zum ersten postoperativen Tag.

AKI bis POD 1	kein AKI n = 130 (80)	AKI Stadium 1 n = 20 (12)	AKI Stadium 2 n = 3 (2)	AKI Stadium 3 n = 9 (6)	P-Wert
PENK	68 ± 34	88 ± 46			0,005
24h post-OP	69 ± 35		102 ± 52		0,003
in pmol/l	70 ± 35			106 ± 57	0,005

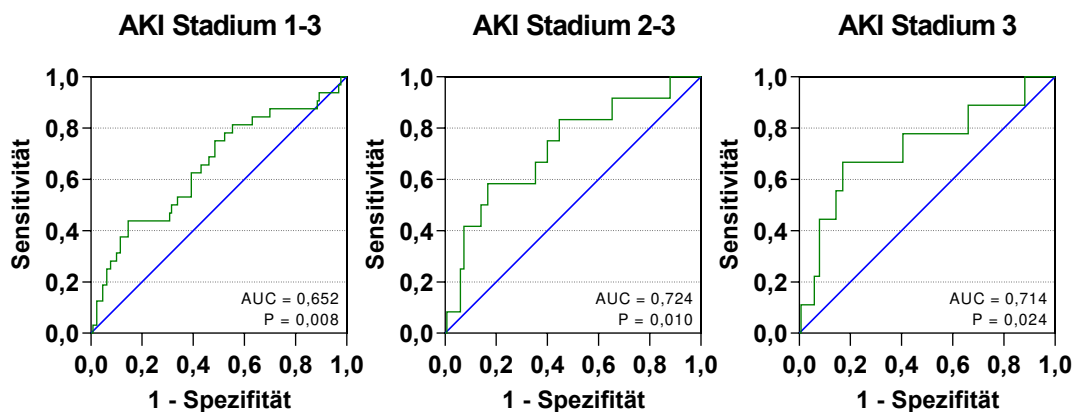
Tabelle 22 Vergleich der PENK-Konzentrationen 24h postoperativ zwischen Patient\*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; POD (post-operative day), postoperativer Tag; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; post-OP, postoperativ

Kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung

Die ROCs für AKI-Stadium 1 bis 3 (AUC = 0,652, P = 0,008), Stadium 2 bis 3 (AUC = 0,724, P = 0,010) und Stadium 3 (AUC = 0,714, P = 0,024) waren signifikant prädiktiv für AKI bis zum ersten postoperativen Tag.

Bei den signifikanten Gruppen lag die Sensitivität für einen PENK Cut-off Wert von 80 pmol/l zwischen 0,53 bis 0,67 und die Spezifität zwischen 0,78 und 0,81.



Cut-off PENK in pmol/L	Kein AKI (Stadium 0)	AKI (Stadium 1-3)	Kein AKI (Stadium 0-1)	AKI (Stadium 2-3)	Kein AKI (Stadium 0-2)	AKI (Stadium 3)
<50	n = 46 NPV 0,90 Spez 0,35	n = 5	n = 50 NPV 0,98 Spez 0,33	n = 1	n = 50 NPV 0,98 Spez 0,32	n = 1
≥50	n = 84	n = 27 PPV 0,24 Sens 0,84	n = 100	n = 11 PPV 0,10 Sens 0,92	n = 103	n = 8 PPV 0,07 Sens 0,89
<70	n = 85 NPV 0,85 Spez 0,65	n = 15	n = 96 NPV 0,96 Spez 0,64	n = 4	n = 97 NPV 0,97 Spez 0,63	n = 3
≥70	n = 45	n = 17 PPV 0,27 Sens 0,53	n = 54	n = 8 PPV 0,13 Sens 0,67	n = 56	n = 6 PPV 0,10 Sens 0,67
<80	n = 105 NPV 0,85 Spez 0,81	n = 18	n = 118 NPV 0,96 Spez 0,79	n = 5	n = 120 NPV 0,98 Spez 0,78	n = 3

<b>≥80</b>	n = 25	n = 14 PPV 0,36 Sens 0,53	n = 32	n = 7 PPV 0,18 Sens 0,58	n = 333	n = 6 PPV 0,15 Sens 0,67
<b>&lt;100</b>	n = 116 NPV 0,84 Spez 0,89	n = 22	n = 131 NPV 0,95 Spez 0,87	n = 7	n = 133 NPV 0,96 Spez 0,87	n = 5
<b>≥100</b>	n = 14	n = 10 PPV 0,42 Sens 0,31	n = 19	n = 5 PPV 0,21 Sens 0,42	n = 20	n = 4 PPV 0,17 Sens 0,44
<b>&lt;150</b>	n = 127 NPV 0,81 Spez 0,98	n = 29	n = 145 NPV 0,93 Spez 0,97	n = 11	n = 148 NPV 0,95 Spez 0,97	n = 8
<b>≥150</b>	n = 3	n = 3 PPV 0,50 Sens 0,09	n = 5	n = 1 PPV 0,17 Sens 0,08	n = 5	n = 1 PPV 0,17 Sens 0,11

Abbildung 22 Testleistung von PENK 24h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag

Bei der Tabelle handelt es sich um insgesamt 15 Vier-Felder-Tafeln, jeweils eine pro Kombination der drei Primärendpunkte mit den 5 ausgewählten Cut-off Werten. Die erste Spalte gibt die Teststärkeparameter von Endpunkt A, die zweite von Endpunkt B und die dritte von Endpunkt C wieder. n gibt die Anzahl der Patient\*innen an, die dem jeweiligen Feld der Vier-Felder-Tafel zugeordnet wurden.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; AUC (area under the curve), Fläche unter der Kurve; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; NPV (negative predictive value), negativer Vorhersagewert; Spez, Spezifität; PPV (positive predictive value), positiver Vorhersagewert; Sens, Sensitivität

### C.3.3. Übersicht PENK-Level

#### C.3.3.1. PENK nach Endpunkten

Das präoperative PENK war, genauso wie das bei Narkoseeinleitung und zu allen postoperativen Zeitpunkten, signifikant bei Patient\*innen, die innerhalb von sechs Tagen postoperativ ein AKI (Stadium 1 bis 3) entwickelten, erhöht (jeweils  $P < 0,001$ ).

Während die PENK-Spiegel ohne AKI postoperativ abnahmen, stagnierten diese bei AKI auf erhöhtem Niveau bzw. stiegen bis zum letzten Zeitpunkt von 48 Stunden postoperativ weiter an.

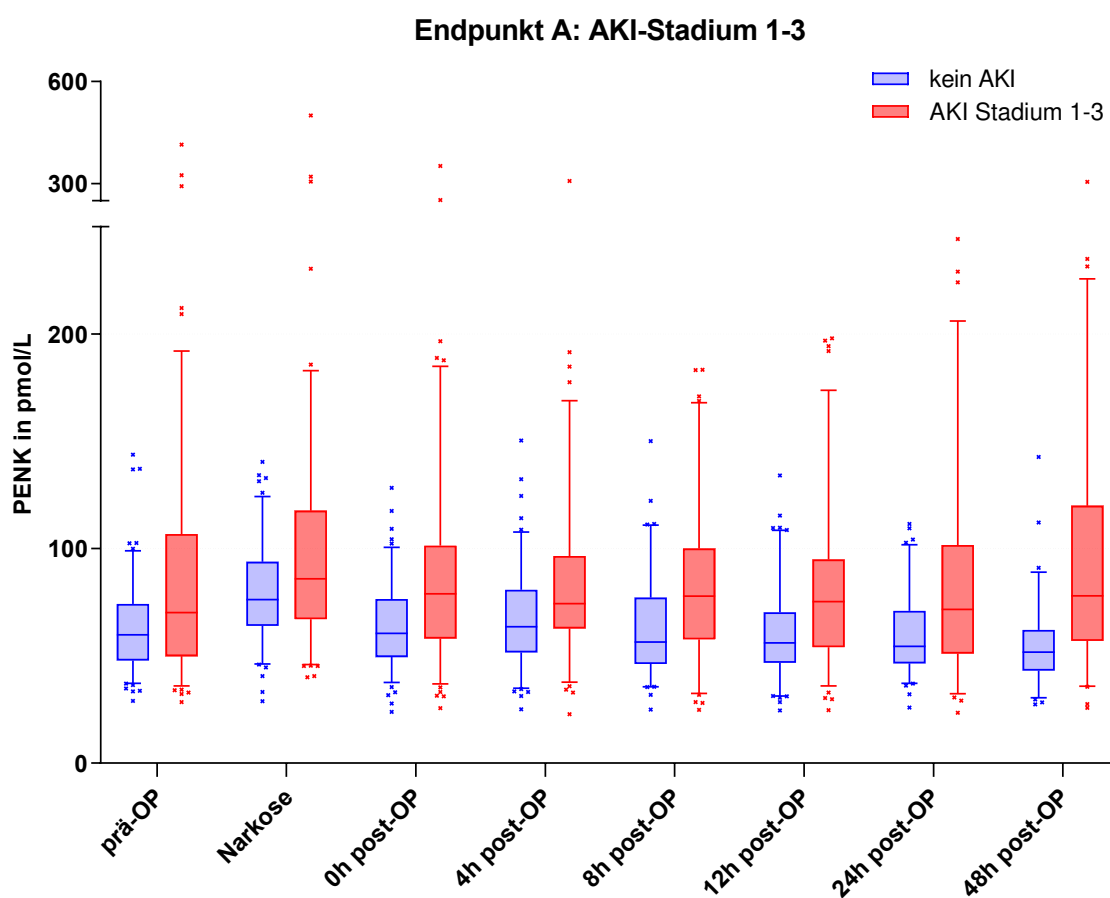


Abbildung 23 Longitudinaler Verlauf von PENK für Endpunkt A bis zum sechsten postoperativen Tag

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; prä-OP, präoperativ; post-OP, postoperativ

Auch für die prognoserelevanten AKI-Stadien 2 bis 3 (Endpunkt B) waren die Messwerte von PENK präoperativ signifikant erhöht ( $P < 0,001$ ). Intra- und postoperativ zeigten sich ebenfalls für alle Abnahmezeitpunkte signifikant erhöhte PENK-Werte gegenüber den Patient\*innen mit keinem oder einem AKI des Stadium 1 ( $P < 0,001$  bis  $p = 0,023$ ).

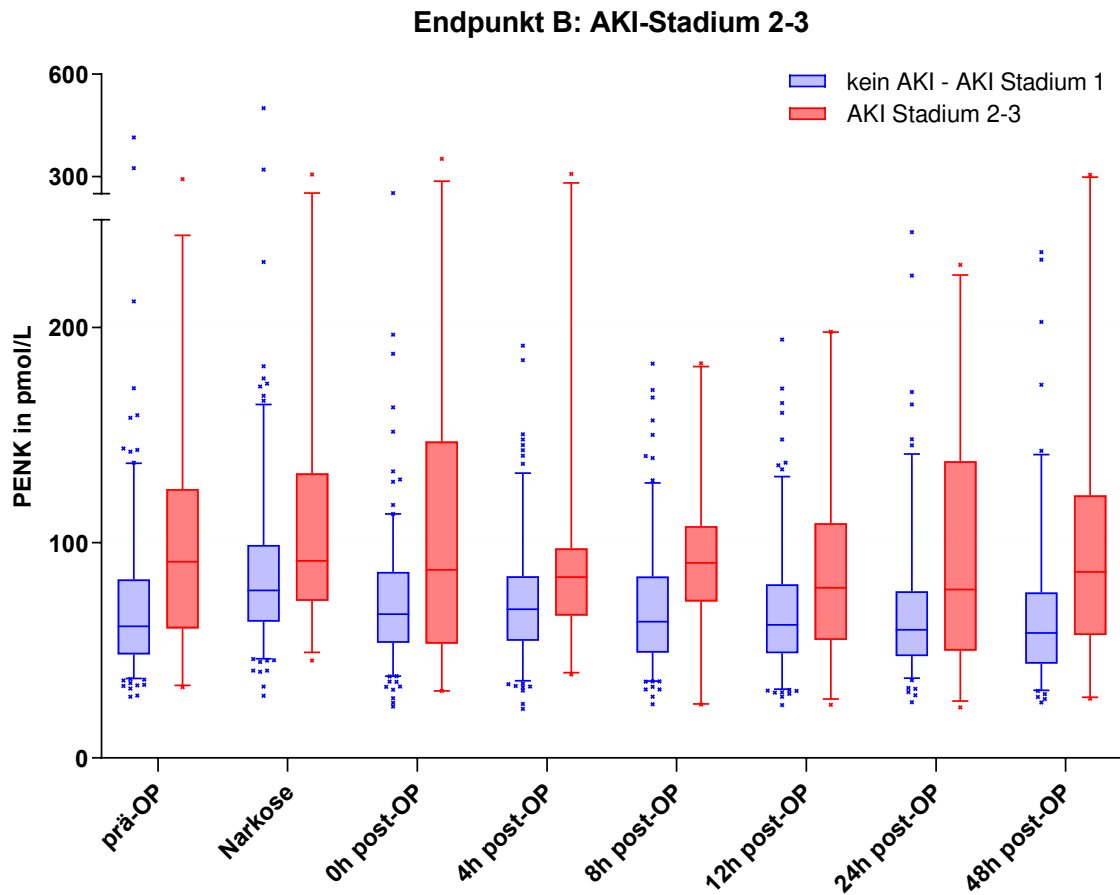


Abbildung 24 Longitudinaler Verlauf von PENK für Endpunkt B bis zum sechsten postoperativen Tag

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; prä-OP, präoperativ; post-OP, postoperativ



Ebenfalls konnte für Proband\*innen, die postoperativ ein AKI des Stadiums 3 entwickelten und somit dem Endpunkt C zugeordnet wurden, für alle Zeitpunkte signifikante Erhöhungen der PENK-Konzentrationen gegenüber Patient\*innen mit keinem oder einem niedrigeren AKI-Stadium nachgewiesen werden ( $P < 0,001$  bis  $p = 0,027$ ).

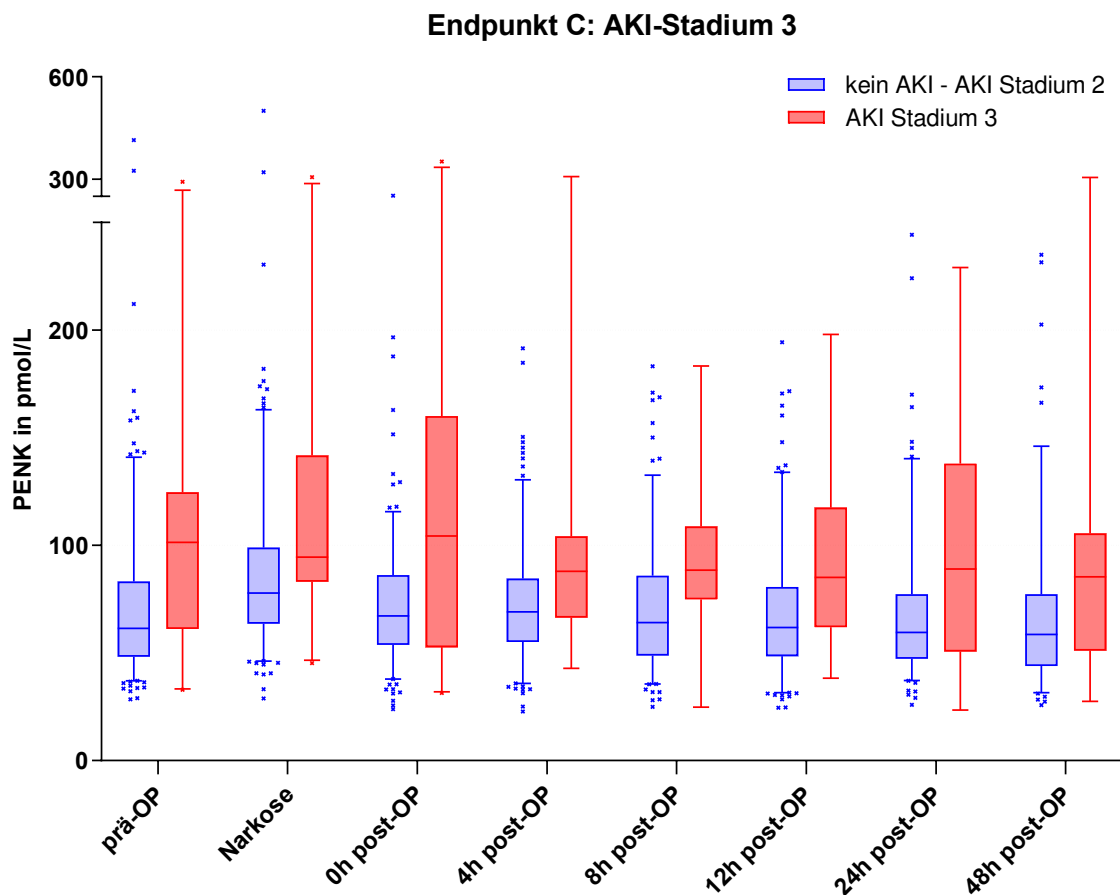


Abbildung 25 Longitudinaler Verlauf von PENK für Endpunkt C bis zum sechsten postoperativen Tag

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; PENK, Proenkephalin A AS 119-159; prä-OP, präoperativ; post-OP, postoperativ

### C.3.3.2. PENK nach AKI-Stadien

Abbildung 26 stellt die genaue Verteilung der PENK-Konzentrationen nach AKI-Stadium, anstelle wie zuvor nach den verschiedenen Endpunkten, dar.

Die Höhe der PENK-Konzentrationen der verschiedenen AKI-Stadien unterschieden sich zu jedem Abnahmezeitpunkt untereinander signifikant. Das Signifikanzniveau lag mit Ausnahme der Zeitpunkte „Narkoseeinleitung“ ( $P = 0,001$ ) jeweils bei  $P < 0,001$ .

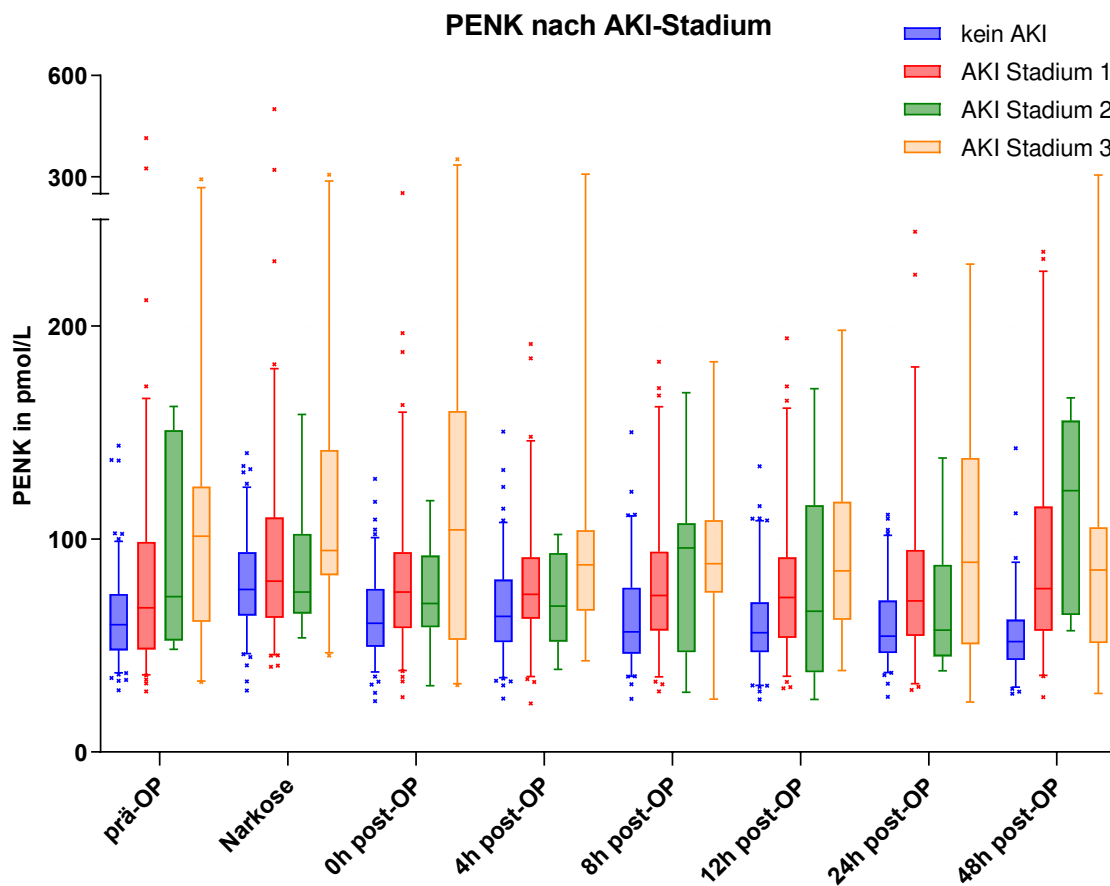


Abbildung 26 Longitudinaler Verlauf von PENK nach AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: PENK, Proenkephalin A AS 119-159; AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; prä-OP, präoperativ; post-OP, postoperativ

### C.3.4. Übersicht Teststärkeparameter

#### C.3.4.1. PENK Cut-off Wert 70 pmol/l

Die Abbildung 27 stellt den longitudinalen Verlauf der Teststärkeparameter sowohl für die AKI-Stadien 1 bis 3, als auch für die AKI-Stadien 2 bis 3 bei einem PENK Cut-off Wert von 70 pmol/l dar.

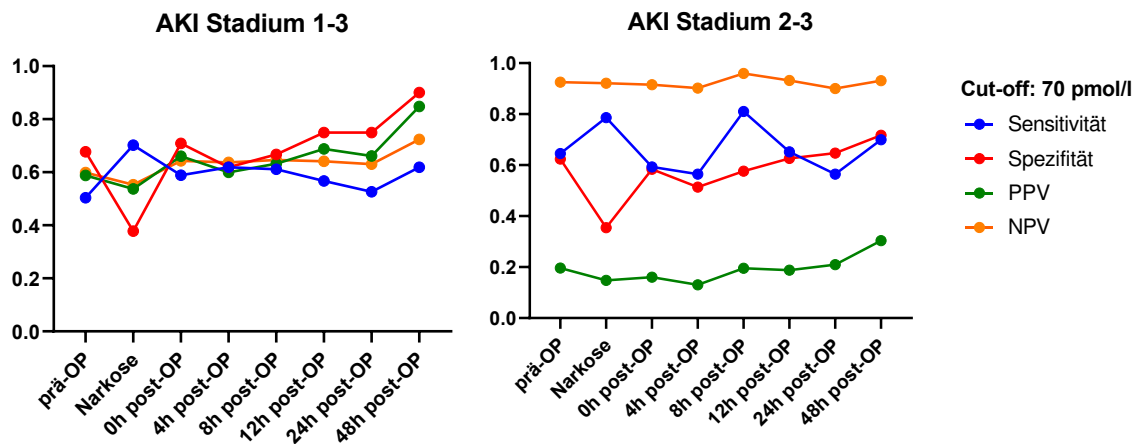


Abbildung 27 Longitudinaler Verlauf der Teststärkeparameter von PENK bei einem Cut-off Wert von 70 pmol/l

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; prä-OP, präoperativ; post-OP, postoperativ

#### C.3.4.2. PENK Cut-off Wert 80 pmol/l

Einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der Teststärkeparameter von PENK bei einem Cut-off Wert von 80 pmol/l bietet Abbildung 28.

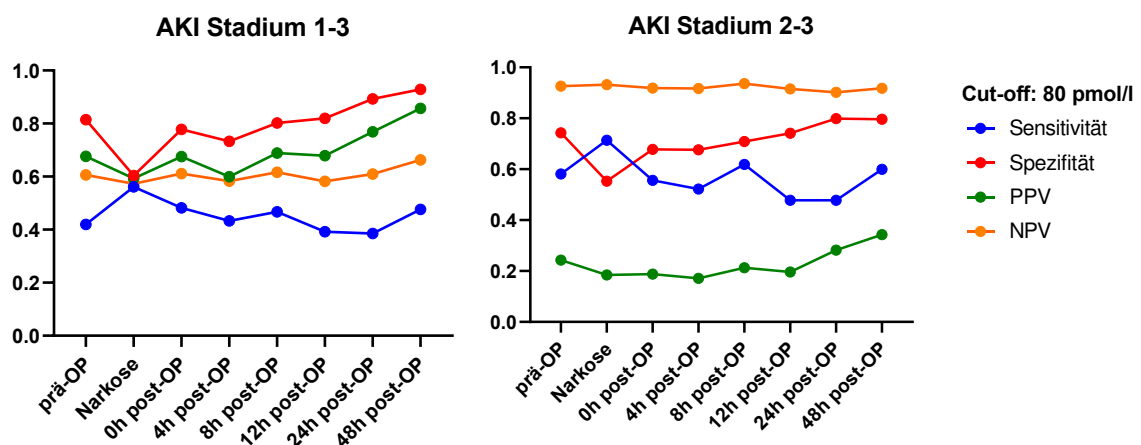


Abbildung 28 Longitudinaler Verlauf der Teststärkeparameter von PENK bei einem Cut-off Wert von 80 pmol/l

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; prä-OP, präoperativ; post-OP, postoperativ

### C.3.4.3. PENK Cut-off Wert 100 pmol/l

Bei einem PENK Cut-off Wert von 100 pmol/l ergibt sich der in Abbildung 29 dargestellte longitudinale Verlauf der Teststärkeparameter.

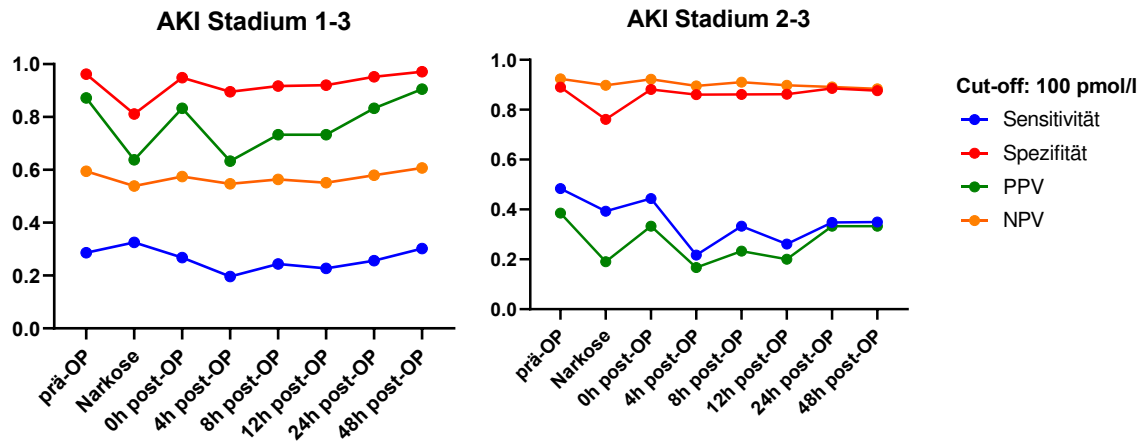


Abbildung 29 Longitudinaler Verlauf der Teststärkeparameter von PENK bei einem Cut-off Wert von 100 pmol/l

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen; prä-OP, präoperativ; post-OP, postoperativ

## C.4. Sekundäre Endpunkte

### C.4.1. Prävalenz von AKI

In Folge des herzchirurgischen Eingriffs entwickelten insgesamt 124 Studienteilnehmer\*innen (48,1%) ein AKI entsprechend der KDIGO-Klassifikation (vgl. Kapitel A.4.3.). Der größte Anteil daran erlitt ein AKI im Stadium 1 (91 Proband\*innen, 35,3%), während es bei 8 (3,1%) bzw. 25 (9,7%) aller Teilnehmer\*innen zu einem AKI im Stadium 2 bzw. 3 kam.

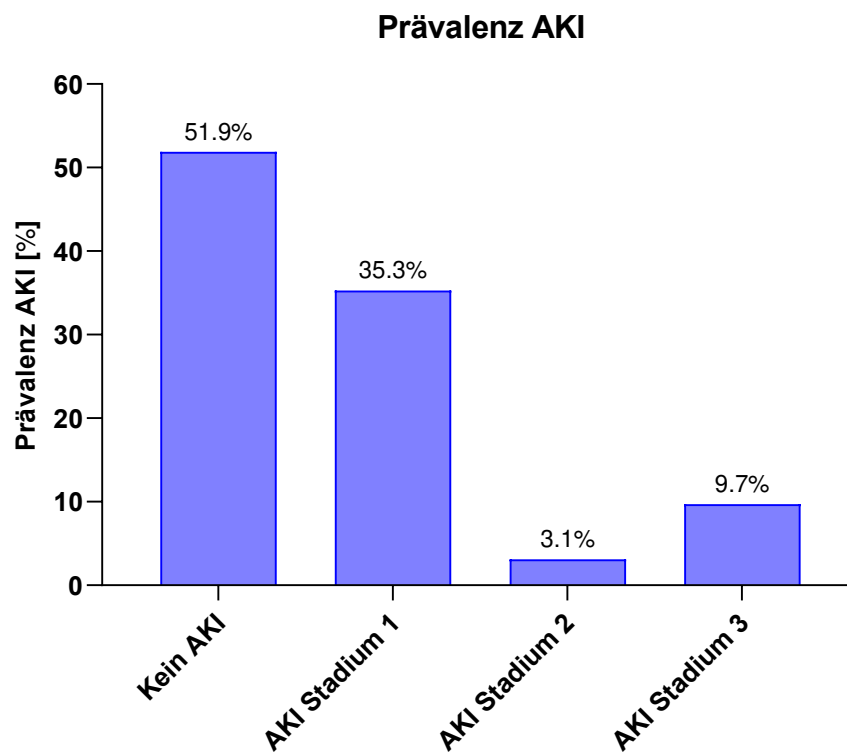


Abbildung 30 Prävalenz von AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

Patient\*innen, deren CSA-AKI-Risiko anhand vom CCS oder LS als hoch eingestuft wurde (siehe B.3.1.), erlitten postoperativ ein AKI signifikant häufiger als diejenigen, denen ein niedriges Risikolevel zugeordnet wurde ( $P < 0,001$ ). So trat ein AKI bei Hochrisikopatient\*innen (64,7%) fast doppelt so häufig auf wie bei Teilnehmer\*innen mit niedrigem Risiko (33,8%) auf.

### Prävalenz von AKI nach Risikolevel

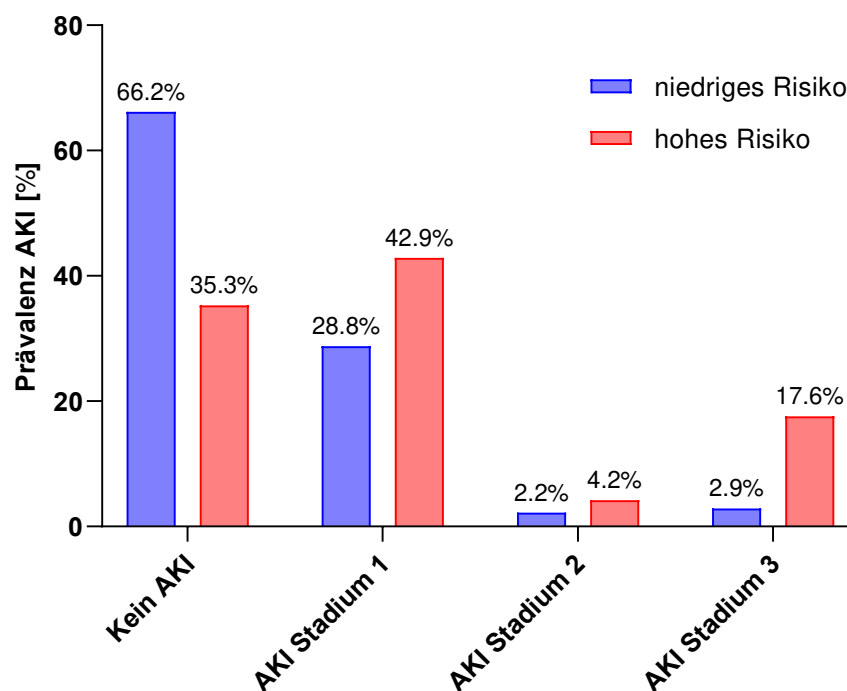


Abbildung 31 Prävalenz von AKI (bis zum sechsten postoperativen Tag) nach Risikolevel anhand des Leicester- und Cleveland Clinic Score

In obiger Abbildung wurde die Prävalenz von AKI in Abhängigkeit des präoperativen Risikolevels verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt. Als Hoch-Risiko-Proband\*innen wurden Teilnehmer\*innen mit entweder einem Leicester Score  $\geq 25\%$  oder einem Cleveland Clinic Score  $\geq 6$  definiert (siehe B.3.1.).

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

In allen drei AKI-Stadien waren Teilnehmer\*innen mit hohem Risiko häufiger betroffen. AKI im Stadium 3 (hohes Risiko 17,6% vs. niedriges Risiko 2,9%) trat bei hohem Risiko signifikant häufiger auf ( $P < 0,001$ ). In Stadium 1 (hohes Risiko 42,9% vs. niedriges Risiko 28,8%) und Stadium 2 (hohes Risiko 4,2% vs. niedriges Risiko 2,2%) war das Auftreten von AKI bei Hochrisikopatient\*innen nach der Durchführung von post hoc Tests nicht als signifikant erhöht anzusehen.

### C.4.2. Dauer bis zur Inotropikafreiheit post-OP

Für alle Patient\*innen wurde die Dauer bis zur endgültigen Inotropikafreiheit in Stunden dokumentiert. Während diese Zeitspanne ohne AKI im Median 17,9 Stunden betrug, lag sie für die AKI-Stadien 1,2 und 3 bei 18,7, 30,4 und 351,3 Stunden. Aus diesen Werten resultierte ein P-Wert von kleiner als 0,001, wobei die signifikanten Unterschiede zwischen kein AKI und AKI im Stadium 3, zwischen AKI im Stadium 1 und 3 und zwischen AKI im Stadium 2 und 3 bestanden (P jeweils < 0,001).

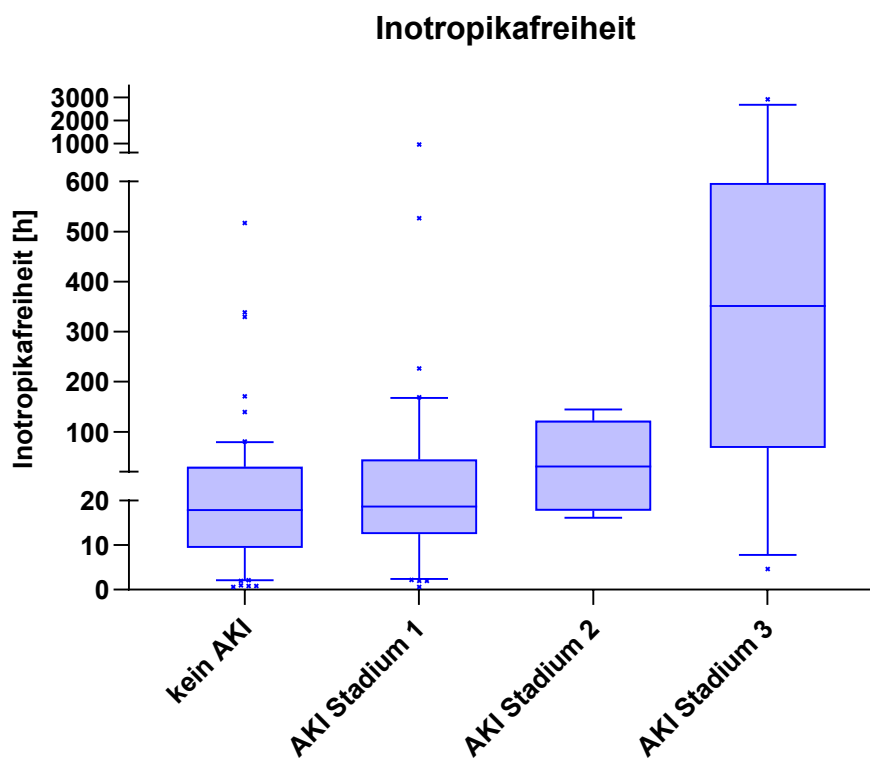


Abbildung 32 Dauer bis zur postoperativen Inotropikafreiheit in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die Dauer bis zur postoperativen Inotropikafreiheit zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels ein-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

### C.4.3. Noradrenalinbedarf post-OP

Die in Abbildung 33 dargestellte postoperative Dauer des Noradrenalinbedarfs zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Stadien von AKI auf ( $P < 0,001$ ). Insgesamt erhielten 95,3% aller Patient\*innen postoperativ Noradrenalin. Während die Mediane von kein AKI, AKI im Stadium 1 und 2 bei 12,7, 16,5 und 29,7 Stunden lagen, betrug der Median bei AKI im Stadium 3 233,2 Stunden. Daraus ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen kein AKI und AKI im Stadium 3, zwischen AKI-Stadium 1 und 3 und AKI-Stadium 2 und 3 ( $P$  jeweils  $< 0,001$ ).

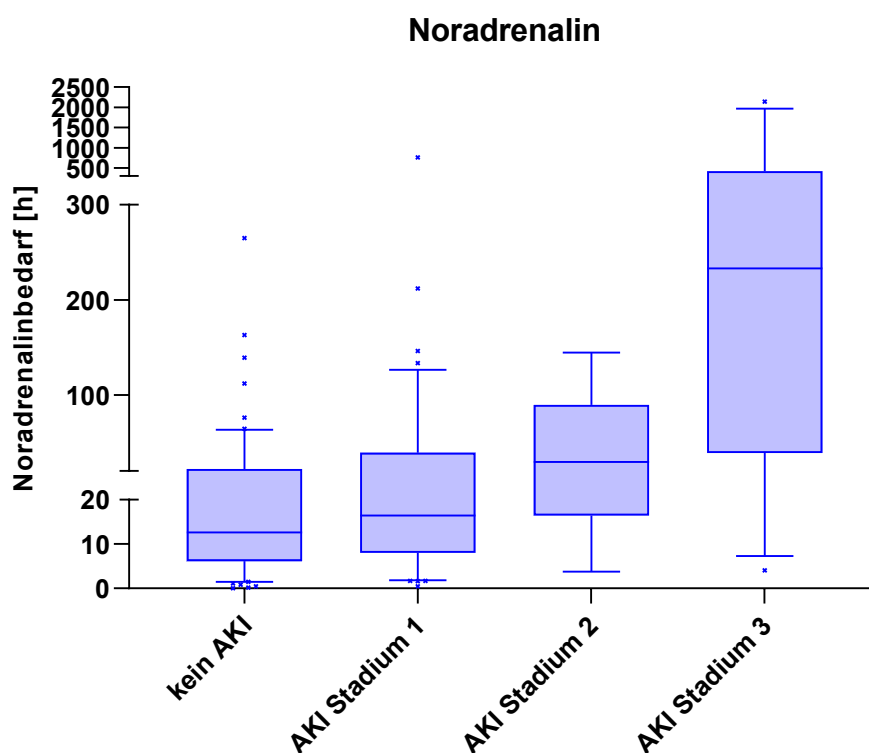


Abbildung 33 Postoperativer Noradrenalinbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die Dauer des postoperativen Noradrenalinbedarfs zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels ein-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen



#### C.4.4. Adrenalinbedarf post-OP

Postoperativ erhielten über alle AKI-Stadien hinweg insgesamt 25,2% aller Patient\*innen Adrenalin, wobei der Anteil je nach AKI-Stadium teilweise deutlich davon abwich. So lag dieser bei AKI Stadium 2 und 3 bei 50,0% bzw. 52,0%.

Im Median erhielten Patient\*innen ohne AKI für 12,4 Stunden Adrenalin, mit AKI im Stadium 1 für 12,5 Stunden, im Stadium 2 für 13,6 Stunden und im Stadium 3 für 14,9 Stunden Adrenalin, was einem signifikanten Unterschied entsprach ( $P = 0,001$ ). Die signifikanten Differenzen bestanden zwischen Studienteilnehmer\*innen ohne AKI und AKI im Stadium 3 ( $P = 0,004$ ), sowie zwischen AKI im Stadium 1 und 3 ( $P = 0,012$ ).

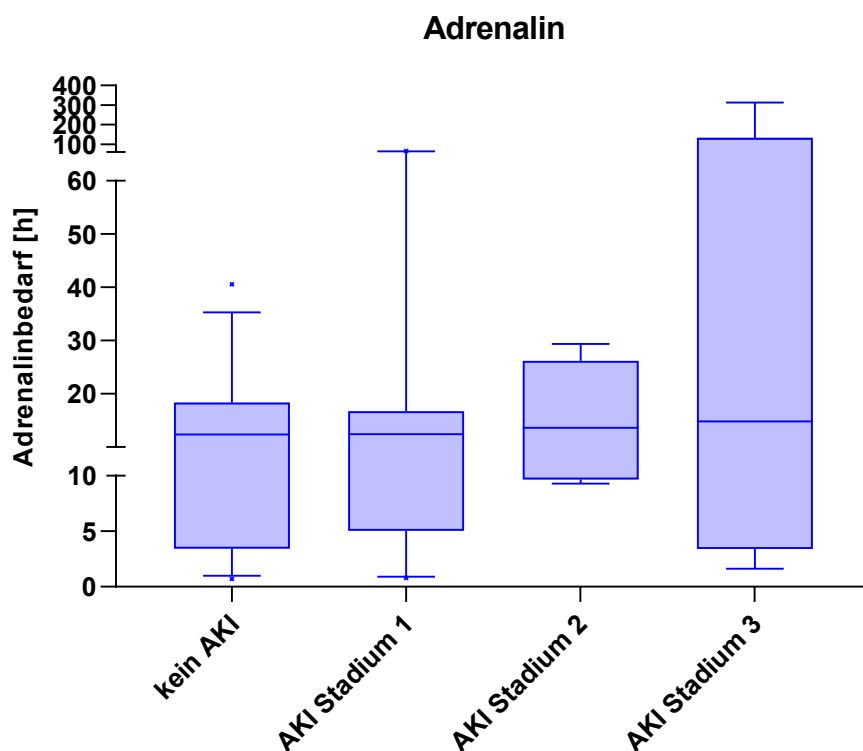


Abbildung 34 Postoperativer Adrenalinbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die Dauer des postoperativen Adrenalinbedarfs zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels ein-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

#### C.4.5. Milrinonbedarf post-OP

Die Abbildung 35 zeigt den postoperativen Milrinonbedarf in Stunden. Insgesamt erhielten 33,7% aller Proband\*innen postoperativ Milrinon, wobei ohne AKI der Anteil bei 25,4% und mit AKI bei 42,7% lag.

Auch hier wiesen die AKI-Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Dauer auf ( $P < 0,001$ ). Die signifikanten Unterschiede lagen zwischen kein AKI (Median 16,3 Stunden) und AKI-Stadium 3 (Median 103,4 Stunden), sowie zwischen AKI-Stadium 1 (Median 21,2 Stunden) und 3 vor ( $P$  jeweils  $< 0,001$ ).

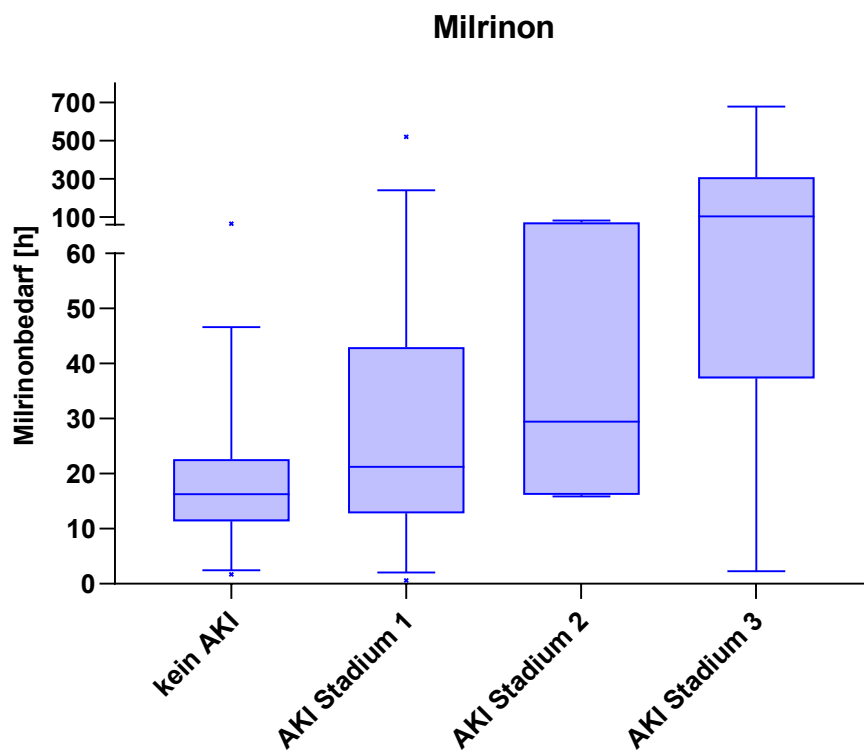


Abbildung 35 Postoperativer Milrinonbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die Dauer des postoperativen Milrinonbedarfs zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

#### C.4.6. Dobutaminbedarf post-OP

Insgesamt 6,2% aller Studienpatient\*innen benötigten postoperativ Dobutamin. Bei der Dauer des in Abbildung 36 dargestellten Dobutaminbedarfs zeigten sich keine spezifischen Unterschiede ( $P = 0,780$ ). Der Median lag je nach Gruppe zwischen 15,1 und 24,2 Stunden.

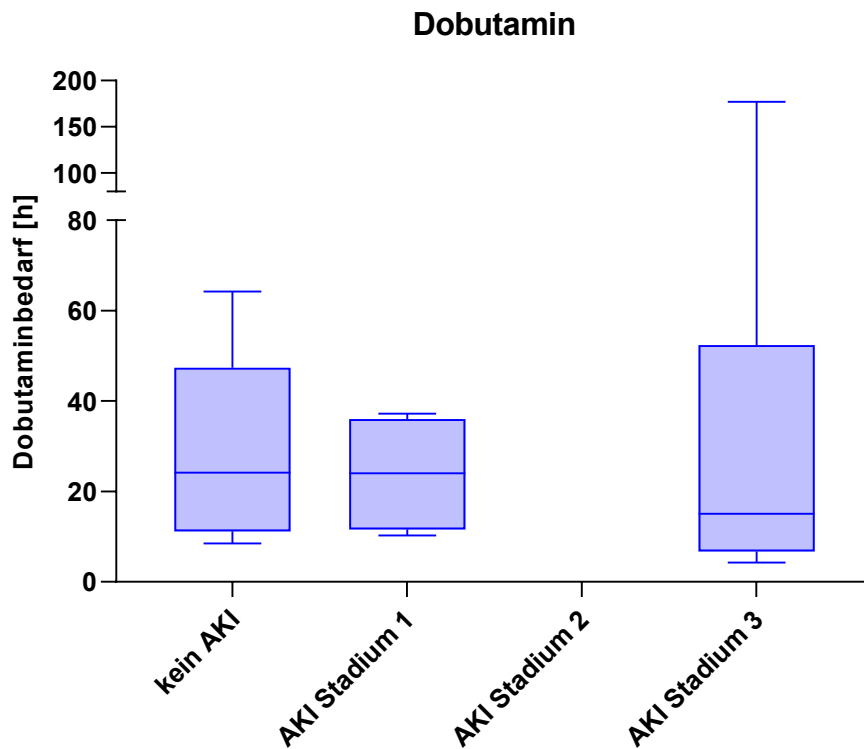


Abbildung 36 Postoperativer Dobutaminbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die Dauer des postoperativen Dobutaminbedarfs zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels ein-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

### C.4.7. Beatmungsdauer post-OP

Bei der postoperativen Beatmungsdauer fanden sich signifikante Unterschiede ( $P < 0,001$ ). Während der Median von Patient\*innen ohne AKI bei 7,9 Stunden lag, betrug dieser bei AKI der Stadien 1, 2 und 3 jeweils 9,7, 16,6 und 304,9 Stunden. Die signifikanten Unterschiede bestanden zwischen den Gruppen kein AKI und AKI im Stadium 3, zwischen AKI-Stadium 1 und 3 und AKI-Stadium 2 und 3 ( $P$  jeweils  $< 0,001$ ).

Den Höchstwert der invasiven Beatmungszeit erreichte mit 2156,5 Stunden ein Patient mit AKI im Stadium 3.

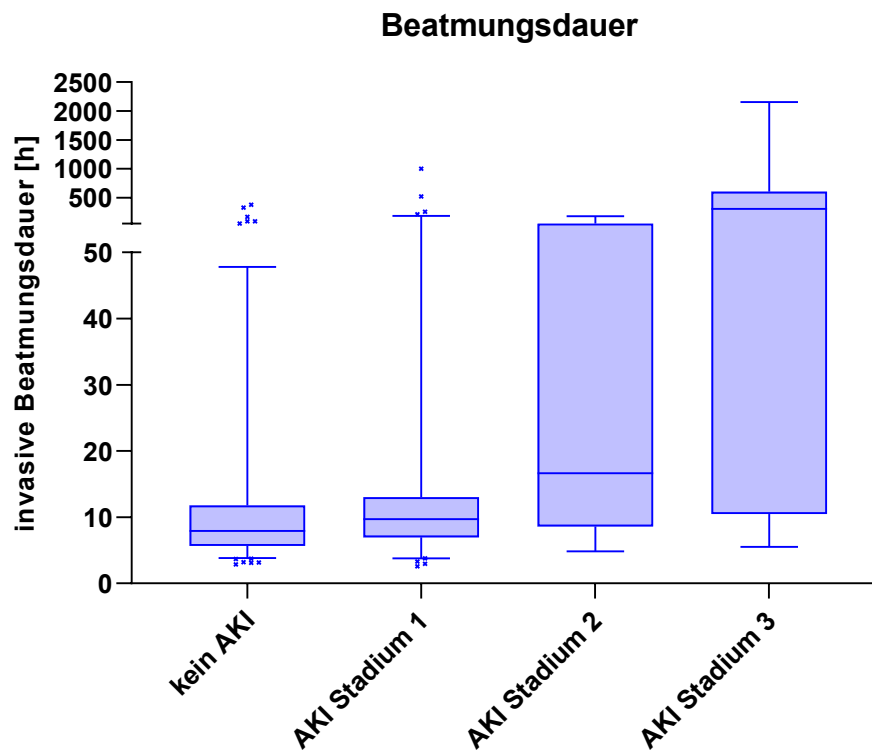


Abbildung 37 Invasive Beatmung postoperativ in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die postoperative Beatmungsdauer zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels einfaktorierter Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

#### C.4.8. Reintubation

Auch für die Anzahl der Reintubationen und der nicht extubierten Patient\*innen bestand ein signifikanter Zusammenhang mit dem AKI-Stadium ( $P < 0,001$ ). So lag die Reintubationsrate mit 1,5% der Patient\*innen ohne AKI am niedrigsten und mit 48,0% bei AKI im Stadium 3 am höchsten. Auch die Rate der nicht extubierten Patient\*innen verhielt sich ähnlich und lag mit 12,0% bei AKI-Stadium 3 am höchsten.

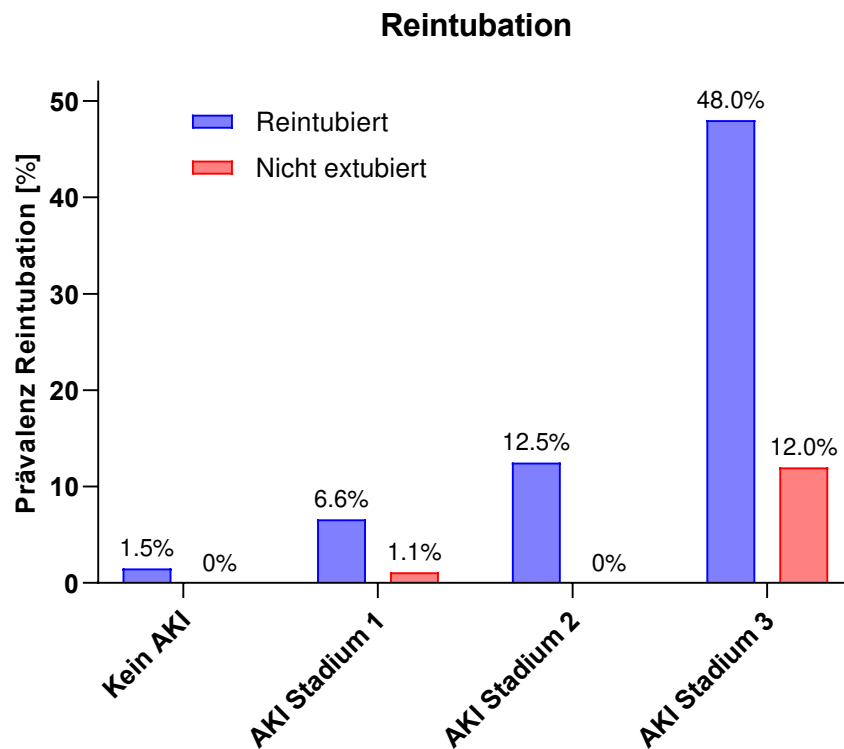


Abbildung 38 Prävalenz Reintubation in Prozent unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die Prävalenz von Reintubationen zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels Chi<sup>2</sup>-Test. Als Post hoc Test wurde die Bonferroni-Korrektur genutzt.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

### C.4.9. Dialysepflichtigkeit

Postoperativ erfolgte im Falle einer neu aufgetretenen Niereninsuffizienz bei Bedarf eine Dialysetherapie. Eine vorübergehende Dialysepflichtigkeit bestand bei 7,8% (n = 20) aller Patient\*innen.

Über die Entlassung aus dem Krankenhaus hinaus bestand bei nur 0,8% der Patient\*innen eine Dialysepflichtigkeit. Eine Vielzahl der Patient\*innen, welche vorübergehend dialysiert werden mussten, verstarb noch im Krankenhaus, weshalb es insgesamt zu einer deutlich geringeren Zahl an bei Entlassung anhaltend Dialysepflichtiger kam.

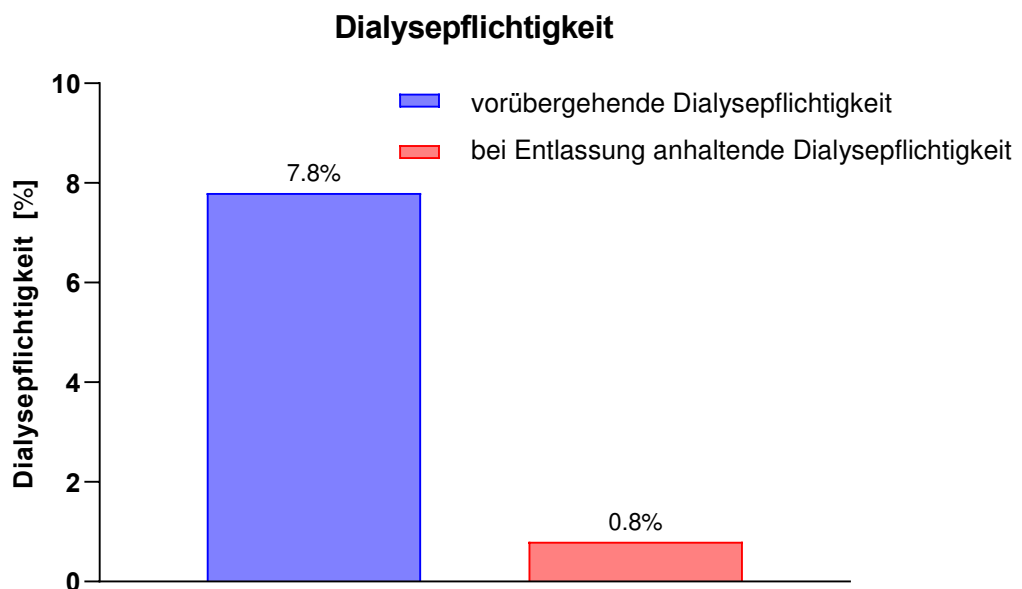


Abbildung 39 Prävalenz postoperativer Dialysepflichtigkeit in Prozent

#### C.4.10. Maximaler Laktatwert post-OP

Der maximale postoperative Laktatwert unterschied sich signifikant zwischen den Patient\*innen der unterschiedlichen AKI-Stadien ( $P < 0,001$ ). Während das Maximum derer ohne AKI bzw. mit AKI im Stadium 1 und 2 im Mittel 2,2, 2,3 und 3,1 mmol/L betrug, lag das mediane maximale Laktat für AKI-Stadium 3 bei 10,3 mmol/L. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen kein AKI und AKI im Stadium 3, zwischen AKI im Stadium 1 und 3 ( $P$  jeweils  $< 0,001$ ) und zwischen AKI im Stadium 2 und 3 ( $P = 0,013$ ).

Die größten maximalen Laktatwerte betragen 25,1 und 28,6 mmol/L.

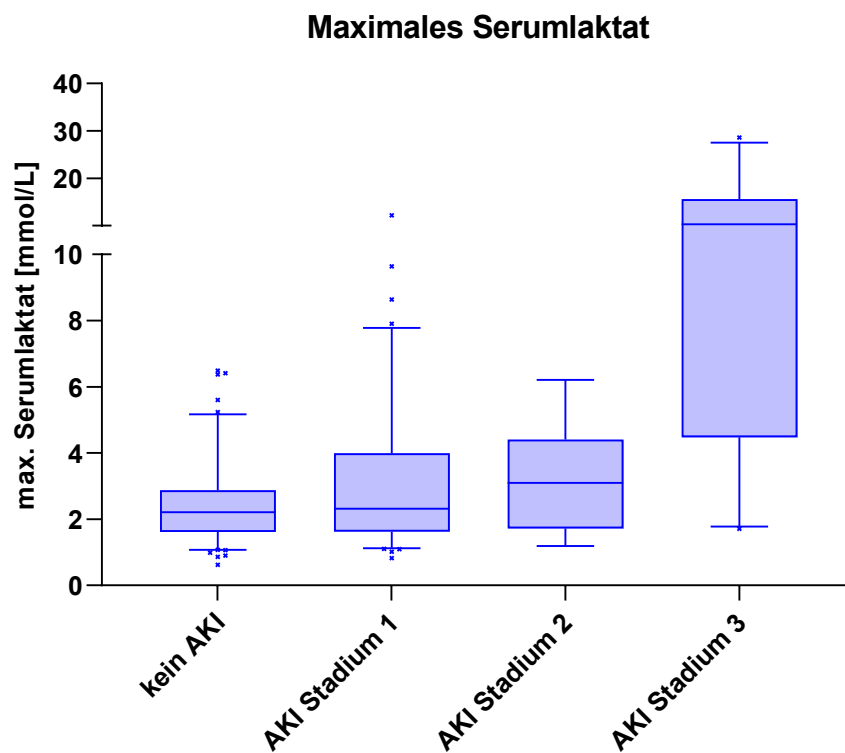


Abbildung 40 Maximaler postoperativer Laktatwert unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurden die maximalen Serumlaktatwerte zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels einfaktorierlicher Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

#### C.4.11. ICU-Aufenthalt post-OP

Die intensivstationäre Behandlungsdauer wies signifikante Unterschiede zwischen den AKI-Gruppen auf ( $P < 0,001$ ). Im Median dauerte der ICU-Aufenthalt für Patient\*innen ohne AKI jeweils 42,8 Stunden, mit AKI im Stadium 1 jeweils 68,0 Stunden, im Stadium 2 jeweils 119,0 Stunden und im Stadium 3 jeweils 395,2 Stunden. Dies entsprach signifikanten Unterschieden zwischen kein AKI und AKI-Stadium 3, AKI-Stadium 1 und 3, sowie AKI-Stadium 2 und 3 ( $P$  jeweils  $< 0,001$ ).

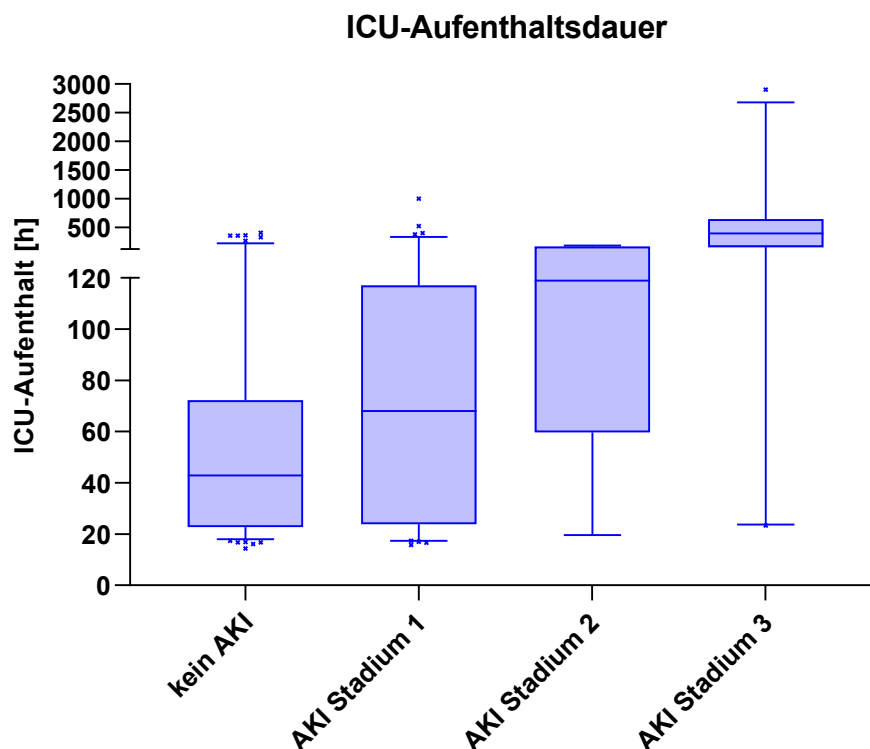


Abbildung 41 Dauer des postoperativen ICU-Aufenthaltes in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die postoperative ICU-Aufenthaltsdauer zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: ICU (intensive care unit), Intensivstation; AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen



#### C.4.12. Krankenhausaufenthalt post-OP

Des Weiteren unterschied sich auch die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant nach AKI-Stadium ( $P < 0,001$ ). Für Patient\*innen, die ein AKI im Stadium 3 erlitten, lag diese bei 17,0 Tagen. Ohne AKI bzw. mit einem AKI im Stadium 1 und 2 mussten Patient\*innen postoperativ im Median jeweils 9 bis 9,5 Tage im Krankenhaus verbringen, was wiederum einem signifikanten Unterschied gegenüber der Aufenthaltsdauer von Proband\*innen mit AKI-Stadium 3 entsprach ( $P$  jeweils  $< 0,001$ ).

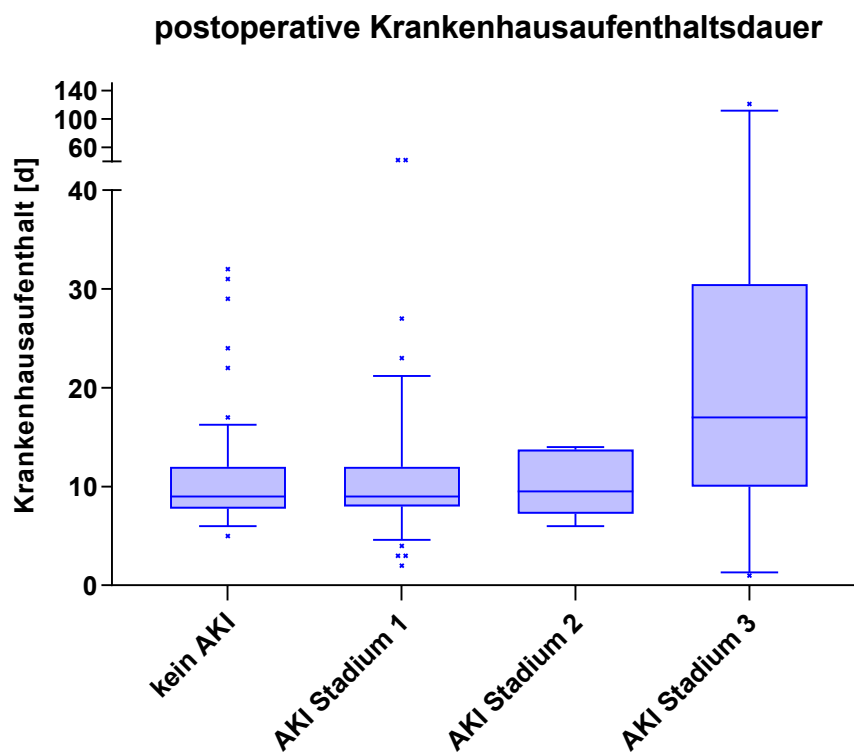


Abbildung 42 Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes in Tagen unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

In obiger Abbildung wurde die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen den verschiedenen AKI-Stadien verglichen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels ein-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Als Post hoc Test wurde der Bonferroni-Test genutzt.

Der Boxplot gibt Median, 25. und 75. Perzentile an, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile.

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

### C.4.13. Letalität

Sowohl für die 30-Tage-Letalität als auch für die Letalität im Krankenhaus konnten signifikante Zusammenhänge zum AKI Stadium beobachtet werden (jeweils  $P < 0,001$ ). Insgesamt verstarben 13 Patient\*innen innerhalb von 30 Tagen und 14 Patient\*innen im Krankenhaus.

Von den verstorbenen Patient\*innen erlitt ein großer Teil zuvor ein AKI im Stadium 3. So standen 79% (11 von 14) aller Todesfälle im Krankenhaus bzw. 77% (10 von 13) aller Todesfälle innerhalb von 30 Tagen im Zusammenhang mit einem drittgradigen AKI. Die übrigen Todesfälle ( $n = 3$ ) entfielen auf Patient\*innen mit einem AKI ersten Grades. Von allen Studienteilnehmer\*innen verstarb niemand ohne AKI.

Die Letalität für Patient\*innen mit AKI im Stadium 3 betrug im Krankenhaus 44% und innerhalb von 30 Tagen postoperativ 43,5%.

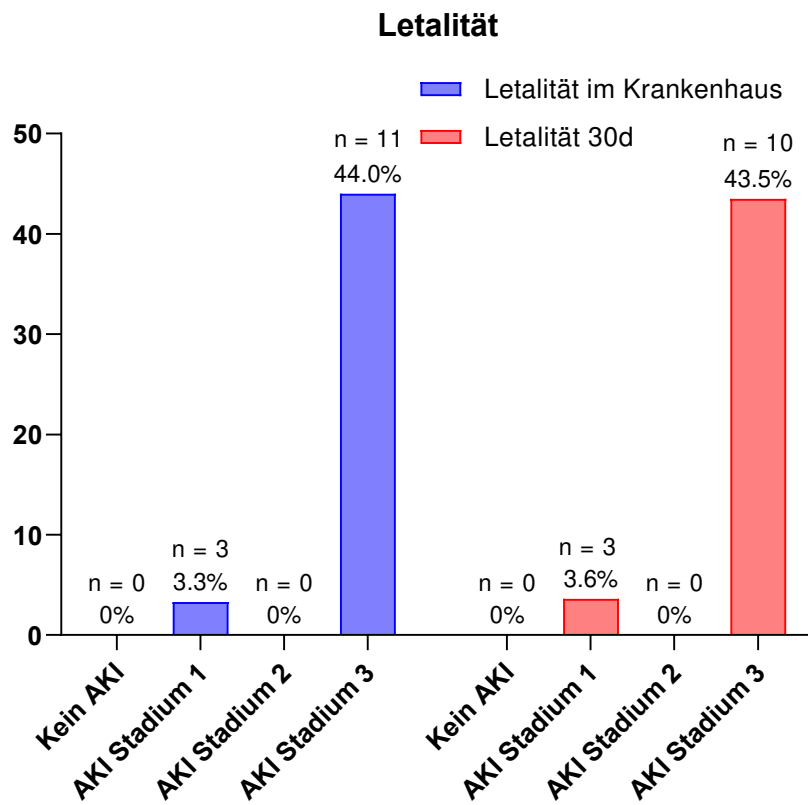


Abbildung 43 Letalität innerhalb von 30 Tagen und im Krankenhaus unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag

Abkürzungen: AKI (acute kidney injury), akutes Nierenversagen

Parameter <sup>a</sup>	alle Patient*innen n = 258	kein AKI n = 134 (52)	AKI n = 124 (48)	P-Wert	AKI Stadium 1 n = 91 (35)	AKI Stadium 2 n = 8 (3)	AKI Stadium 3 n = 25 (10)	P- Wert	
Dauer bis Inotropikafreiheit (h)	19,3 (12,3-46,4)	17,9 (9,4-30,1)	25,2 (15,6-103,0)	0,001	18,7 (12,5-44,8)	30,4 (17,7-121,9)	351,3 (67,5-596,8)	<0,001 <sup>b</sup>	
Dauer Noradrenalin post-OP (h)	16,8 (7,8-40,1)	12,7 (6,2-22,2)	18,8 (10,2-79,1)	<0,001	16,5 (8,0-39,2)	29,7 (16,4-89,6)	233,2 (39,1-421,6)	<0,001 <sup>b</sup>	
Dauer Adrenalin post-OP (h)	12,6 (4,6-18,3)	12,4 (3,4-18,4)	12,6 (5,1-18,7)	0,054	12,5 (5,0-16,7)	13,6 (9,7-26,2)	14,9 (3,4-133,0)	0,005 <sup>c</sup>	
Dauer Milrinone post-OP (h)	18,6 (13,4-50,0)	16,3 (11,3-22,7)	30,5 (14,0-89,2)	<0,001	21,2 (12,8-43,0)	29,4 (16,2-72,7)	103,4 (37,3-309,5)	<0,001 <sup>d</sup>	
Dauer Dobutamine post-OP (h)	19,8 (10,6-36,0)	24,2 (11,2-47,4)	15,5 (10,3-37,2)	0,768	24,0 (11,6-36,0)		15,1 (6,8-52,4)	0,780	
Maximales Serumlaktat post-OP (mmol/l)	2,3 (1,7-3,9)	2,2 (1,6-2,9)	2,9 (1,8-5,4)	0,028	2,3 (1,6-4,0)	3,1 (1,7-4,4)	10,3 (4,5-15,7)	<0,001 <sup>e</sup>	
Beatmungsdauer invasiv post-OP (h)	9,3 (6,1-13,1)	7,9 (5,7-11,8)	10,3 (7,4-17,2)	0,007	9,7 (7,0-13,0)	16,6 (8,6-50,7)	304,9 (10,5-606,2)	<0,001 <sup>b</sup>	
Reintubation	Ja	21 (8)	2 (1,5)	19 (15,3)	<0,001	6 (6,6)	1 (12,5)	12 (48)	<0,001
	Nicht extubiert	4 (2)	0 (0)	4 (3,2)		1 (1,1)	0 (0)	3 (12)	
Dauer ICU-Aufenthalt post-OP (h)	50,5 (23,2-115,2)	42,8 (22,7-72,2)	71,2 (38,1-165,8)	<0,001	68,0 (23,9-117,1)	119,0 (59,6-164,7)	395,2 (155,1-647,2)	<0,001 <sup>b</sup>	
Gesamtdauer Krankenhausaufenthalt post-OP (d)	10 (8-13)	9 (7,8-12)	10 (8-14,8)	0,008	9 (8-12)	9,5 (7,3-13,8)	17 (10-30,5)	<0,001 <sup>b</sup>	
Letalität	Innerhalb von 30d	13 (5)	0 (0)	13 (11,7)	<0,001	3 (3,6)	0 (0)	10 (43,5)	<0,001
	Im Krankenhaus	14 (5)	0 (0)	14 (11,3)	<0,001	3 (3,3)	0 (0)	11 (44,0)	<0,001

Tabelle 23 Outcomes im Krankenhaus

In Tabelle 23 wurden die Variablen anhand des Auftretens von Nierenversagen (ja/nein) und an dessen Schweregrades verglichen. Bei den intervallskalierten Variablen erfolgte die Signifikanztestung mittels t-Test für unabhängige Stichproben und einfaktorierter Varianzanalyse (ANOVA), bei den nominal- und ordinalskalierten Variablen mittels Pearson-Chi<sup>2</sup>-Test. Als Post hoc Test wurde jeweils der entsprechende Bonferroni-Test genutzt. Die AKI-Definition erfolgte nach der KDIGO-Klassifikation.

Abkürzungen: AKI (akute kidney injury), akutes Nierenversagen; ICU (intensive care unit), Intensivstation. VHF, Vorhofflimmern; h, Stunde(n); d, Tag(e)

<sup>a</sup> kategorielle Variablen: n (%), kontinuierliche Variablen: Median (Interquartilsabstand)

<sup>b</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3, AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3, AKI Stadium 2 vs. AKI Stadium 3 (P jeweils < 0,001)

<sup>c</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3 (P = 0,004), AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P = 0,012)

<sup>d</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3, AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P jeweils < 0,001)

<sup>e</sup> signifikante Unterschiede: kein AKI vs. AKI Stadium 3 (P < 0,001), AKI Stadium 1 vs. AKI Stadium 3 (P < 0,001), AKI Stadium 2 vs. AKI Stadium 3 (P = 0,013)

## **D. Diskussion**

Herzchirurgische Patient\*innen erleiden postoperativ häufig ein CSA-AKI. Somit kommen der frühzeitigen Diagnostik und Therapie von AKI entscheidende Rollen zu. Aktuell als Goldstandard geltende Laborparameter weisen jedoch insbesondere in der Früherkennung von AKI Defizite auf.

AKI entsprechend der KDIGO-Definition hat einen wichtigen prognostischen Einfluss, jedoch basiert sie unter anderem auf SCr [76]. Dessen Verwendung kann die Diagnose von AKI aufgrund seines verspäteten Anstiegs um bis zu 24 – 72 Stunden verzögern. Bei normwertiger Ausgangs-GFR ist ein Verlust der Hälfte der Nierenfunktion erforderlich, damit das SCr ansteigt [64]. So kann es mehrere Tage dauern bis es zu einem Anstieg kommt, wobei eine Vielzahl von weiteren Faktoren die SCr-Konzentrationen beeinflussen (vgl. A.3.2.) [57, 99].

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die Funktion von PENK als Frühindikator für AKI zu untersuchen, sowie dessen Teststärke zu bestimmen und den optimalen Zeitpunkt der PENK-Messung herauszufinden.

### **D.1. Prävalenz von AKI**

Nach Sepsis ist CSA-AKI die zweithäufigste Ursache für AKI auf ICUs [171]. Aufgrund der Vielzahl von in der Vergangenheit genutzten AKI-Definitionen variiert die Prävalenz von CSA-AKI von 5 bis 43% [66]. Machado et al. nutzten, wie wir in dieser Studie, die KDIGO-Klassifikation für AKI (siehe A.4.3.), woraus sich für deren Studienpopulation eine AKI-Gesamtprävalenz von 42% ergab, welche sich wiederum wie folgt auf die AKI-Stadien verteilte: Stadium 1: 35%, Stadium 2: 4%, Stadium 3: 3% [106]. Dies ähnelt den in unserer Studie ermittelten Prävalenzen: AKI-Gesamtprävalenz: 48,1%, Stadium 1: 35,3%, Stadium 2: 3,1%, Stadium 3: 9,7%. Gründe für die erhöhten AKI-Prävalenzwerte könnten zum einen die in unserer Studie erfolgte Berücksichtigung der Urinmengen für die KDIGO-Klassifikation, andererseits das erhöhte Risikoprofil unserer Studienteilnehmer\*innen sein. So waren diese u.a. im Durchschnitt älter, hatten einen höheren BMI und litten öfter an Diabetes mellitus. Robert et al. werteten mehr als 25.000 herzchirurgische Patient\*innen aus, wobei sie bei 3,6% ein drittgradiges AKI nach den AKIN-Kriterien beobachteten [145].

Shah et al., die in ihrer Studie die AKIN-Klassifikation (siehe A.4.2.) ohne Berücksichtigung des Urin-Outputs nutzten, beobachteten dahingegen eine CSA-AKI-Prävalenz von lediglich 22% [152]. Die Kombination aus verschiedenen Faktoren wie der Verwendung

der AKIN-Klassifikation, die eine etwas geringere Sensitivität aufweist [105], der Nicht-Berücksichtigung des Urin-Outputs, der unterschiedlichen Risikoprofile der Studienproband\*innen und der Einschluss von AKI nur bis zum vierten postoperativen Tag könnten mögliche Gründe für eine geringere Prävalenz sein.

Wenn auch nicht für alle Stadien signifikant, ließen sich bei Patient\*innen, denen durch den CCS und/oder LS ein hohes Risiko vorhergesagt wurde, häufiger AKI beobachten als bei Proband\*innen mit geringem Risiko.

## **D.2. Risikofaktoren für die Entwicklung CSA-AKI**

Große retrospektive Beobachtungsstudien untersuchten in der Vergangenheit den Einfluss verschiedener Faktoren auf die postoperative Entwicklung von AKI. Diese Erkenntnisse spiegeln sich nur zu Teilen in den Baseline-Charakteristika unserer Studienpopulation wider. So wiesen die Studienteilnehmer\*innen, gruppiert nach den verschiedenen AKI-Stadien, weder signifikante Unterschiede im Alter auf, noch waren Frauen signifikant häufiger betroffen als Männer [29, 78, 147, 168]. Auch konnten wir entgegen der Ergebnisse der großen Beobachtungsstudien keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Vorhandensein von Komorbiditäten wie COPD, extrakardiale Arteriopathien, arterieller Hypertonie, CKD und kürzlich erlittenen Myokardinfarkten nachweisen. Dahingegen ließ sich das Vorbestehen eines Diabetes mellitus, entsprechend der Erkenntnisse großer Studien, mit der Entwicklung eines CSA-AKI in Verbindung bringen [29, 78, 147, 168]. Der in der Studie von Billings et al. beschriebene Zusammenhang von hohen BMI-Werten und dem Auftreten von AKI ließ sich auch in unserem Studienkollektiv eindeutig bestätigen [12].

Interessanterweise kam es bei Patient\*innen mit einer Hyperlipoproteinämie signifikant seltener zu einem prognoserelevanten AKI. Dies könnte auf die Therapie der Hyperlipoproteinämie mit Statinen zurückgeführt werden, deren frühe postoperative Gabe mit einem renoprotektiven Effekt in einer Studie von Billings et al. assoziiert wurde [13]. Da dieser Effekt in darauffolgenden randomisiert-kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden konnte [11, 132], könnte in unserer Studie dieser Zusammenhang durch die vergleichsweise kleine Studienpopulation bedingt sein.

Entsprechend der aktuellen Studienlage wiesen unsere Studienteilnehmer\*innen mit postoperativem AKI sowohl signifikant erhöhte Dringlichkeiten der Operation, als auch einen größeren Umfang der Intervention auf [78, 147].

Intraoperativ waren die Schnitt-Naht- und HLM-Zeiten bei Patient\*innen, die postoperativ von einem AKI betroffen waren, signifikant erhöht, und der minimale intraoperative Hämoglobin-Wert signifikant erniedrigt, was sich jeweils mit den Erkenntnissen der Beobachtungsstudien deckt [78, 88, 147, 175]. Dagegen konnten wir an unserem Studienkollektiv keine Differenzen bezüglich der Aortenklemmzeit feststellen. In den vorangegangenen Studien konnte auch für diese ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden [78, 112, 147]. Möglicherweise könnten unsere Ergebnisse auf eine, mittels Blutkardioplegie, optimierte Myokardprotektion zurückzuführen sein, unter welcher die Aortenklemmzeit weniger relevant für postischämische Komplikationen sein könnte. Nach der derzeitigen Studienlage gibt es jedoch keine eindeutigen Hinweise darauf, dass eine Blutkardioplegie gegenüber der kristalloiden Kardioplegie das Auftreten von CSA-AKI reduziert [73].

### **D.3. Outcome der Studienpopulation**

Der in unserer Studie ermittelte postoperative Katecholaminbedarf unterschied sich zwischen den AKI-Stadien sowohl in der Gesamtdauer bis zur Inotropikafreiheit, als auch in der Verwendungsdauer einzelner positiv inotroper Medikamente wie Noradrenalin, Adrenalin und Milrinon. Während im Mittel ohne AKI bzw. mit AKI im Stadium 1 17,9 und 18,7 Stunden bis zur Inotropikafreiheit vergingen, dauerte dies für die AKI-Stadien 2 und 3 30,4 und 351,3 Stunden. Für die Therapiedauer mit Dobutamin zeigten sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede, was daran liegen könnte, dass nur einem kleinen Anteil von 6,2% der Patient\*innen Dobutamin verabreicht wurde.

Dies deckt sich großteils mit den Ergebnissen von Studien mit Patient\*innen der Gefäßchirurgie, bei denen der Gesamtbedarf an inotroper Medikamente und die Dauer der Notwendigkeit einer längeren postoperativen mechanischen Beatmung in Verbindung mit AKI gebracht werden konnte [75, 136]. Der postoperativ größere Bedarf an vasopressorischer und inotroper Unterstützung konnte ebenfalls an einem, dieser Studie ähnlichen Studienkollektiv herzchirurgischer Patient\*innen aufgezeigt werden [47, 71]. Es ist jedoch zu diskutieren, inwiefern Patient\*innen aufgrund ihres AKI einen höheren Bedarf an Katecholaminen haben, oder ob die Katecholamine selbst zur Entstehung des AKI beitragen könnten. So ist es in Bezug auf die pathophysiologischen Mechanismen, die der Entstehung von CSA-AKI zugrunde liegen, möglich, dass durch den erhöhten Einsatz von Katecholaminen und der damit verbundenen Vasokonstriktion die Perfusion der Nieren zusätzlich reduziert wird, was wiederum die Pathogenese des AKI begünstigen

könnte. Da neben dem Einsatz von Vasopressoren auch ein unausgeglichener Volumenstatus schädlich sein kann, ist ein adäquates hämodynamisches Monitoring erforderlich, wie es in den KDIGO-Leitlinien empfohlen wird [182]. Zarbock et al. konnten in einer multizentrischen Studie zeigen, dass es zu signifikant weniger Fällen von moderatem und schwerem AKI unter Anwendung dieses Therapieschemas kam [183]. Bisher kommt das Algorithmus-orientierte, nephroprotektive Therapieschema noch nicht standardmäßig zum Einsatz und auch in unserer Studie erfolgte die Behandlung nicht danach.

Letztendlich ist momentan nicht klar, ob zwischen dem Katecholaminbedarf und dem Auftreten von AKI eine Kausalität besteht, oder ob es sich lediglich um eine Assoziation handelt.

Von den fast 450.000, in die Studie von Metha et al. eingeschlossenen Patient\*innen benötigten 1,4% postoperativ ein RRT, wobei der Anteil je nach Operation zwischen 1,1 und 5,1% variierte [113]. In der Metaanalyse von Pickering et al. betrug dieser Anteil 2,1% (0,6 bis 23,2%) [134]. Die Notwendigkeit einer RRT hat einen starken Einfluss auf die Verweildauer auf der ICU und im Krankenhaus, sowie auf die perioperative Letalität [113, 134].

Im Vergleich dazu mussten Patient\*innen dieser Studie deutlich häufiger intermittierend dialysiert werden, insgesamt 7,8%. Dies liegt jedoch im Bereich der von Pickering et al. eingeschlossenen Studien. Eben diese Patientengruppen wiesen bei uns die längsten Verweildauern und die höchste Letalität auf. Die höhere Rate Dialysepflichtiger unserer Studie könnte zum einen auf die vergleichsweise hohe Komplexität der Eingriffe als auch auf den höheren Anteil dringlicher Operationen zurückzuführen sein. Für diese Faktoren stellten Mehta et al. signifikante Zusammenhänge zur postoperativen Dialysepflichtigkeit her [113]. Ebenfalls könnten die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika eine Rolle spielen.

Der aktuellen Studienlage zufolge ist ein schweres CSA-AKI unabhängig mit einer 3-8-fach höheren perioperativen Letalität, einer verlängerten Aufenthaltsdauer auf der ICU und im Krankenhaus verbunden [69, 70, 106, 128]. In der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich die Beatmungs- und Liegezeiten unter den verschiedenen AKI Stadien signifikant. Während Patient\*innen ohne AKI im Mittel 42,8 Stunden auf der ICU liegen und davon 7,9 Stunden invasiv beatmet werden, liegen Patient\*innen mit AKI im Stadium 3 im Schnitt 395,2 Stunden auf der ICU, davon 304,9 Stunden beatmet. Des Weiteren ist

auch die gesamte postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer deutlich erhöht. Diese dauert bei AKI-Stadium 3 im Mittel 7 Tage länger als ohne AKI.

Die ermittelten Letalitätsraten betragen in unserer Studie für Patient\*innen mit AKI insgesamt 9,8% im Krankenhaus bzw. 11,0% bis zum 30. postoperativen Tag. Sie lagen somit deutlich über den vom logistischen EuroSCORE II vorhergesagten Letalitätsraten, deren Median je nach AKI-Stadium zwischen 2,4 % und 4,6% lag. Dahingegen wiesen Studienteilnehmer ohne AKI eine Letalität von 0% sowohl im Krankenhaus als auch bis zum 30. postoperativen Tag auf. Damit unterschieden sich die Letalitätsraten signifikant ( $P < 0,001$ ). Unsere Ergebnisse entsprechen nahezu der von Robert et al. beobachteten Letalität im Krankenhaus von 9,1% bei AKI im Vergleich zu 1,3% ohne AKI [145]. In der Studie von Machado et al. hatten Patient\*innen ohne postoperative AKI eine Sterblichkeitsrate von 2,2%, während Patient\*innen mit postoperativen AKI eine 30-Tage-Letalitätsrate von 14 % aufwiesen, was auch unseren Ergebnissen sehr nahe kommt [106].

#### **D.4. Teststärke von PENK**

Verglichen mit vorangegangenen Studien zur Vorhersagekraft von PENK für AKI ist unsere Studie die größte, die bisher an einem Studienkollektiv herzchirurgischer Patient\*innen durchgeführt wurde.

Wie zuvor bereits Shah et al. und Mossanen et al. konnten auch wir zeigen, dass PENK präoperativ bei Patient\*innen, die postoperativ ein AKI entwickelten, signifikant erhöht war. Die präoperative Bestimmung der PENK-Konzentrationen erbrachte jedoch in der Prädiktion aller AKI-Stadien mit einer AUC von 0,622 ( $P < 0,001$ ) nur eine schlechte Testgenauigkeit, die auch unter der Teststärke der präoperativen SCr-Werte lag (AUC = 0,657,  $P < 0,001$ ). Ein vergleichbares Niveau erreichten PENK und SCr für die schwereren AKI-Stadien und erzielten jeweils mittelmäßige Teststärken. Auch lag die Teststärke von PENK immer unter der des LS und des CCS. Shah et al. konnten in ihrer Studie für die präoperative PENK-Messung eine höhere Teststärke ermitteln (AUC = 0,683 für alle AKI-Stadien), diese war aber ebenfalls niedriger als die der SCr-Bestimmung (AUC = 0,721) [152]. Damit deckt sich unsere Erkenntnis mit der von Shah et al., dass die Prädiktion von AKI durch das präoperative PENK nicht dem SCr überlegen ist. Dies widerspricht den Ergebnissen von Mossanen et al., die für PENK eine höhere Teststärke als für SCr ermittelten. Die AUC lag mit einem Wert von 0,654 für alle AKI-Stadien jedoch in einem vergleichbaren Bereich wie in den von Shah et al. und uns durchgeführten Studien [121].



Von den postoperativen Abnahmezeitpunkten erwiesen sich die 48 Stunden nach Operationsende abgenommenen PENK-Werte für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag am stärksten prädiktiv. Über alle AKI-Stadien hinweg erreichte PENK eine signifikante AUC von 0,752 ( $P < 0,001$ ) und damit eine gute Teststärke. Für die AKI-Stadien 2 bis 3 und AKI Stadium 3 erzielte PENK AUCs von 0,704 ( $P = 0,004$ ) und 0,657 ( $P = 0,049$ ). Dies entspricht mittelmäßigen Teststärken. Für einen PENK-Cut-off-Wert von 80 pmol/L, welcher der 99. Perzentile des Normalbereichs entspricht, erreichte PENK 48 Stunden postoperativ eine Sensitivität von 47,6%, eine Spezifität von 92,9%, einen PPV von 85,7% und einen NPV von 66,3%. Für die schweren AKI-Stadien 2 bis 3 ermittelten wir folgende Werte: Sens. 60,0%, Spez. 79,6%, PPV 34,3% und NPV 91,8%. Zu keinem Zeitpunkt und für keinen Cut-off-Punkt konnte PENK die vor Studienbeginn gesetzten Ziele einer Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 60% in Kombination mit einer AUC von  $> 0,800$  für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag erreichen.

Da unsere Studie die erste ist, die explizit die verschiedenen Werte der Teststärke von PENK ermittelt, ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, unsere Ergebnisse mit anderen Studien diesbezüglich zu vergleichen. Dies sollte in zukünftigen Studien geschehen um den möglichen Nutzen von PENK im Klinikalltag genauer zu eruieren.

Wie zuvor Shah et al. konnten wir für alle Abnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede der PENK-Konzentrationen zwischen Patient\*innen mit und ohne AKI feststellen (siehe Abbildung 23) [152].

In unserer Studie erreichte PENK für alle AKI-Stadien 12 Stunden postoperativ eine AUC von 0,682 ( $p < 0,001$ ), womit wir für diesen Zeitpunkt nicht die von Gombert et al. beschriebene Teststärke erreichen konnten. Diese konnten für Patient\*innen, die sich einer komplexen Aortenoperation unterzogen, eine signifikante Korrelation von PENK mit AKI aufzeigen, wobei sie 12 Stunden nach Aufnahme auf der ICU eine AUC von 0,752 ( $P = 0,004$ ) und nach 48 Stunden eine AUC von 0,714 ( $P = 0,021$ ) erzielten [51]. Im Gegensatz zu unserer Studie berücksichtigten Gombert et al. nur AKI, das bis 48 Stunden postoperativ auftrat. Dies könnte eine mögliche Erklärung bieten: Unter der Annahme des im Vergleich zu SCr vorzeitigen Anstiegs von PENK, könnte es somit PENK gelingen, am besten AKI zu einem früheren Zeitpunkt zu detektieren, also noch vor der Diagnose anhand des SCr über die KDIGO-Klassifikation. Es gelingt Gombert et al. am besten 12 Stunden postoperativ AKI bis zum zweiten postoperativen Tag und uns nach 48 Stunden AKI bis zum sechsten postoperativen Tag vorherzusagen. Diese Hypothese wird gestärkt,

wenn man die Ergebnisse unserer Studie zu frühem AKI, welches innerhalb 24 Stunden postoperativ auftrat, berücksichtigt. Die höchste Teststärke konnte für 8 und 12 Stunden postoperativ erreicht werden ( $AUC = 0,696$  bzw.  $0,697$ ,  $P < 0,001$ ) und nahm bei der 24 Stunden Messung wieder ab. Jedoch hat PENK 12 Stunden postoperativ, insbesondere aber 24 Stunden postoperativ aufgrund der Abnahmezeitpunkte nur noch einen eingeschränkten Nutzen als prädiktiver Marker für AKI bis zum ersten postoperativen Tag.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass PENK in unserer Studie bei der Detektion von frühem AKI für keinen der Abnahmezeitpunkte die Kriterien einer guten Teststärke erfüllte und meist mittelmäßig war. So lag bei einem PENK-Cut-off-Wert von  $80 \text{ pmol/L}$  zum 12 Stunden postoperativen Zeitpunkt für alle AKI-Stadien die Sensitivität bei  $54,1\%$ , die Spezifität bei  $77,5\%$ , sowie PPV und NPV bei  $35,7\%$  und  $87,9\%$ . Auch für die schwereren AKI-Stadien 2 bis 3 lagen die Werte auf einem vergleichbar schlechten Niveau (vergleiche Abbildung 21). Ein Vergleich unserer Teststärke-Parameter ist aus oben genannten Gründen zurzeit nicht möglich und sollte in Zukunft nach Durchführung weiterer Studien erfolgen.

Die Prädiktion von frühem AKI mittels präoperativer PENK-Bestimmung gelang uns, wie auch schon zuvor Shah et al., nicht. Während die AUC bei Shah et al. mit  $0,609$  nicht signifikant war ( $P = 0,201$ ), war die AUC mit einem Wert von  $0,560$  in der hier vorliegenden Studie ebenfalls nicht signifikant ( $P = 0,196$ ) [152].

Insgesamt erreichten wir mit unserem Kollektiv herzchirurgischer Patient\*innen zu keinem Zeitpunkt die von Marino et al. berichtete gute Teststärke ( $AUC = 0,815$ ,  $P < 0,001$ ) für alle AKI-Stadien, die sie bei Aufnahme von Sepsis-Patient\*innen erzielen konnten [107].

Interessanterweise jedoch lagen die PENK-Konzentrationen im Mittel bei Narkoseeinleitung sowohl für Patient\*innen mit AKI (Median  $85,9 \text{ pmol/L}$ ), als auch ohne AKI (Median  $76,3 \text{ pmol/L}$ ) am höchsten (vergleiche Abbildung 23). Unmittelbar postoperativ sank der Median von PENK auf  $78,9 \text{ pmol/L}$  bei AKI und  $60,5 \text{ pmol/L}$  ohne AKI und erreichte im postoperativen Verlauf auch nicht mehr die vorhergegangenen Höchstwerte. Mossanen et al. beobachteten ebenfalls einen Abfall der PENK-Konzentrationen aller Studienpatient\*innen direkt nach der Operation. Als mögliche Erklärung zogen sie den intraoperativen Herzstillstand in Betracht, da es sich beim Herz, nach den Erkenntnissen von Denning et al., um einen Expressionsort von Enkephalinen handelt [35, 121]. Diese These

könnte durch unsere Studie unterstützt werden, jedoch folgt in unserer Studie dem postoperativen Abfall kein erneuter PENK-Anstieg, wie es bei Mossanen et al. der Fall war und bei wieder schlagendem Herzen als Enkephalin-Expressionsort zu erwarten wäre. Somit sollte auch hierzu nach alternativen Erklärungen gesucht werden.

#### **D.5. PENK im Vergleich mit anderen AKI-Biomarkern**

Aufgrund des bisher fehlenden idealen Nierenfunktions- und -schadensmarkers laufen aktuell und liefen in der jüngeren Vergangenheit eine Vielzahl von Studien zu verschiedenen potenziellen AKI-Biomarkern.

Gayat et al. stellten PENK und NephroCheck, dem Produkt von *tissue inhibitor of metalloprotease* (TIMP-2) im Urin und *Insulin-like growth factor binding protein* (IGFBP7), im direkten Vergleich gegenüber und testeten deren Fähigkeit zur Prädiktion von AKI an einem Kollektiv kritisch kranker ICU-Patient\*innen, die zuvor mindestens 24 Stunden lang invasiv beatmet wurden und vasopressorische Unterstützung benötigten. Es konnte gezeigt werden, dass PENK sowohl in der Prädiktion von AKI (AUC 0,908 vs. 0,668), als auch von RRT (AUC 0,778 vs. 0,678) TIMP-2xIGFBP7 überlegen ist [49]. Die im Vergleich zu unserer Studie deutlich höhere Teststärke könnte sich durch den kritischeren Zustand der Studienpopulation erklären lassen. So musste in unserer Studie nicht einmal jede\*r Achte länger als 24 Stunden beatmet werden.

In unserer Vorgängerstudie untersuchten Grieshaber et al. ebenfalls die prädiktiven Eigenschaften von TIMP-2xIGFBP7 für CSA-AKI. Weder für alle bis zum sechsten postoperativen Tag auftretenden AKI-Stadien, noch für die schweren AKI-Verläufe gelangen signifikante Ergebnisse in der ROC. Die AUCs lagen in einem Bereich schlechter Testgenauigkeit (<0,65) [55]. Somit scheint es, als sei PENK auf Grundlage der Ergebnisse unserer Studie TIMP-2xIGFBP7 in der Prädiktion von CSA-AKI überlegen.

Mossanen et al. verglichen in ihrer Studie PENK mit dem *soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor* (suPAR) in Bezug auf die Vorhersage von CSA-AKI. Beide Marker waren bei Patient\*innen, die ein AKI entwickelten, präoperativ signifikant erhöht. Dies deckt sich, wie bereits unter 4.5. erwähnt, mit unseren Erkenntnissen zu PENK. Ein weiteres Ergebnis ihrer Studie war, dass während PENK beim Ausschluss von Patient\*innen mit vorbestehender CKD an Vorhersagekraft verliert, suPAR an Teststärke gewinnt, was ein Vorteil für suPAR sein könnte [121].

In der Studie von Kim et al., in der PENK, NGAL und verschiedene eGFR-Formeln bei septischen Patient\*innen einander gegenübergestellt wurden, kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass PENK in der Prädiktion von AKI NGAL überlegen war. PENK erreichte für AKI bis zum zweiten Tag nach Aufnahme eine AUC von 0,725, was einer mittelmäßigen Teststärke entspricht. Allerdings konnte für PENK keine statistische Überlegenheit gegenüber der eGFR gezeigt werden [81].

Marino et al., die die diagnostische Genauigkeit von PENK für die Prädiktion von AKI nach der RIFLE-Klassifikation an septischen Patient\*innen mit der von NGAL verglichen, erreichten für beide Biomarker vergleichbare Ergebnisse. PENK war jedoch im Gegensatz zu NGAL unabhängig von der Entzündungsaktivität [107].

Jäntti et al. verglichen die Prädiktionsstärke von PENK und NGAL für AKI an Patient\*innen mit kardiogenem Schock und kamen zu dem Ergebnis, dass beide Biomarker mit der Entwicklung von AKI assoziiert waren und in der AUC-Analyse vergleichbare diskriminierende Eigenschaften aufboten [74].

Parikh et al. untersuchten Interleukin-18 (IL-18), ein proinflammatorisches Zytokin, im Urin auf dessen Vorhersagekraft von CSA-AKI. In einer Studie mit Kindern zeigte sich IL-18 als früher prädiktiver Marker für AKI, der eine AUC von bis zu 0,75 erreichte [130]. In der Folgestudie mit über 1200 erwachsenen herzchirurgischen Patient\*innen wurde eine AUC von 0,74 ermittelt, was einer mittelmäßigen Teststärke entspricht [129].

Die beiden potenziellen AKI-Biomarker *kidney injury molecule-1* (KIM-1) und *liver fatty acid-binding protein* (L-FABP) wurden ebenfalls von Parikh et al. im Urin herzchirurgischer Patient\*innen untersucht. Präoperativ unterschieden sich beide Urinmarker nicht signifikant zwischen Personen, die ein AKI entwickelten und solchen, die kein AKI entwickelten. Postoperativ konnten beide Marker nicht zu einer signifikant verbesserten, über die vorhandener Biomarker hinausgehenden Testleistung beitragen [131].

Generell ist der Vergleich der verschiedenen AKI-Biomarker bedingt durch die unterschiedlichen Studienpopulationen und Studiendesigns schwierig. So ist eine Vielzahl an neuen Biomarkern bisher nicht oder nicht ausreichend an herzchirurgischen Patient\*innen untersucht worden. Auch unterschieden sich oftmals die Abnahmezeitpunkte und der Zeitraum, in dem AKI durch die verschiedenen Klassifikationen erfasst wurde.

Zwar scheinen Biomarker die Risikostratifizierung von CSA-AKI zu verbessern, doch konnte die Überlegenheit eines einzelnen Biomarkers noch nicht endgültig erbracht werden.

#### **D.6. Grundlegende Schwierigkeiten bei der Suche nach neuen AKI-Biomarkern**

Als ein generelles Problem bei der Suche nach neuen AKI-Biomarkern zeigt sich die Situation, dass die Ermittlung der Teststärke der neuen Marker mittels SCr-basierter AKI-Definitionen erfolgt, die selbst aufgrund beschriebener Zusammenhänge als imperfekt gelten. Somit wäre ein Biomarker, der die eine maximale Teststärke aufweist, genau auf dem Niveau von SCr, da dieser dann ebenfalls die suboptimalen Eigenschaften des SCr aufweist.

Um den Aspekt des zeitlich verzögerten SCr-Anstiegs zu kompensieren, werden in Studien zu neuen AKI-Biomarkern Messwerte früherer Zeitpunkte mit später erfolgten SCr-Bestimmungen verglichen. Dies eliminiert jedoch nicht andere Nachteile des SCr.

#### **D.7. Limitationen der Studie**

Limitationen unserer Studie ergeben sich aus dem unizentrischen Studiendesign mit einer relativ geringen Teilnehmerzahl und einer daraus resultierenden geringen Anzahl an Patient\*innen mit einem höhergradigen AKI. Die Klassifikation von AKI erfolgte anhand der KDIGO-Kriterien sowohl durch Messung von SCr als auch durch die Bestimmung der Urinstundenportion, wobei sich die Messung der Urinmengen außerhalb der ICU als schwierig gestaltete und somit nach Verlegung auf die Normalstation die AKI-Klassifikation vor allem anhand des SCr erfolgte. Darüber hinaus ist die Aussagekraft der Studie durch die unvollständigen PENK-Messreihen limitiert. So gelang es in den meisten Fällen nicht, zu allen acht Zeitpunkten PENK zu bestimmen.

#### **D.8. Zusammenfassung und Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen den nach wie vor hohen Anteil an Patient\*innen, die postoperativ ein CSA-AKI entwickeln. Anerkannte Risikofaktoren für die Entwicklung von AKI ließen sich zu Teilen an unserer Studienpopulation nachweisen, jedoch galt dies nicht für wichtige Faktoren wie COPD, extrakardiale Arteriopathien und CKD. Postoperativ hatten Patient\*innen mit AKI einen signifikant erhöhten Bedarf an kreislaufstabilisierenden Medikamenten, eine längere Aufenthaltsdauer sowohl auf der ICU als auch auf der Normalstation und eine höhere Letalität. Dies deckt sich mit der aktuellen Studienlage.

Ebenfalls konnte die Assoziation hoher PENK-Konzentrationen mit dem Auftreten von AKI bestätigt werden. Die erhoffte gute Teststärke für die Prädiktion von CSA-AKI konnte für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag lediglich für den 48 Stunden postoperativen Abnahmezeitpunkt und unter Berücksichtigung aller AKI-Stadien erreicht werden. Ansonsten bewegte sich die Teststärke, sowohl für AKI bis zum sechsten als auch bis zum ersten postoperativen Tag, auf einem insgesamt mittelmäßigen Niveau.

Zusammenfassend liegt die, in der vorliegenden Analyse ermittelte, Teststärke von PENK auf einem vergleichbaren Niveau anderer Studien zu PENK. Auch auf Grundlage dieser Arbeit scheint es zum aktuellen Zeitpunkt, als sei PENK anderen Biomarkern teilweise überlegen, zumindest aber gleichwertig.

Neue Biomarker erlauben es, die Risikostratifizierung von CSA-AKI weiter zu verbessern, doch konnte für keinen Biomarker bisher eine eindeutige Überlegenheit erbracht werden. Somit sind in Zukunft weitere multizentrische, prospektive Studien mit größeren Patientenkohorten notwendig, in denen die verschiedenen neuen AKI-Biomarker miteinander verglichen und für eine optimale Teststärke kombiniert werden könnten. Insbesondere die in dieser Studie für alle Zeitpunkte präzise erhobenen Teststärkeparameter der Sensitivität und Spezifität bieten dazu eine gute Vergleichsbasis.

## E. Zusammenfassungen

### E.1. Deutsch

AKI ist eine häufige und prognostisch relevante postoperative Komplikation herzchirurgischer Patient\*innen. Um diese optimal zu therapieren, ist eine möglichst frühzeitige Diagnose erforderlich. Als möglicher Frühmarker für AKI hat sich PENK erwiesen. In der vorliegenden prospektiven Arbeit wurde die Teststärke von PENK als AKI-Biomarker an einem *all comers* Kollektiv von 258 herzchirurgischen Patient\*innen, die allesamt mit einer HLM operiert wurden, untersucht. Postoperativ entwickelten 48,1% aller Studienteilnehmer\*innen ein AKI, davon 12,8% eines im Stadium 2 bis 3. Sowohl postoperativ, als auch präoperativ, waren die PENK-Konzentrationen von Patient\*innen, die im postoperativen Verlauf ein AKI entwickelten, signifikant erhöht. Anhand der PENK-Bestimmungen war eine Früherkennung von AKI mit mittelmäßiger Teststärke möglich. Die größte Teststärke für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag wies PENK 48 Stunden nach der Operation auf. Für einen Cut-off-Wert von 80 pmol/L, welcher der 99. Perzentile von Gesunden entspricht, lag zu diesem Zeitpunkt die AUC für alle AKI-Stadien bei 0,752 ( $P < 0,001$ ), die Sensitivität bei 47,6% und die Spezifität bei 92,9%. Für die AKI-Stadien 2 bis 3 wurde eine AUC von 0,704 ( $P = 0,004$ ) bei einer Sensitivität von 60,0% und einer Spezifität von 79,6% ermittelt. Für frühes AKI, das bis zum Ende des ersten postoperativen Tages auftrat, war die Teststärke von PENK geringer und lag je nach Abnahmezeitpunkt nur auf einem mittelmäßigen oder schlechten Niveau.

Damit gleichen die Ergebnisse dieser Arbeit der aktuellen Studienlage und weisen auf eine mögliche Überlegenheit von PENK, mindestens aber auf ein, anderen AKI-Biomarkern ähnelndes Niveau der Teststärke hin. Da die Teststärke von PENK allein jedoch nicht ausreicht um AKI zufriedenstellend vorherzusagen, ist zu diskutieren, inwieweit PENK im klinischen Alltag von Nutzen ist und wie man, z. B. durch Kombination mehrerer AKI-Biomarker und Risikoscores, die Vorhersagekraft weiter optimieren kann.

## **E.2. Englisch**

AKI is a frequent and prognostically relevant postoperative complication of cardiac surgery patients. In order to treat it optimally, it is necessary to diagnose it as early as possible. PENK has been shown to be a potential early marker for AKI. In this prospective study, the test strength of PENK as an AKI biomarker was investigated in an all comers collective of 258 cardiac surgery patients, who underwent heart-lung machine surgery. Postoperatively, 48.1% of all study participants developed AKI, of which 12.8% developed stage 2 to 3 AKI. Postoperatively, as well as preoperatively, PENK levels were significantly elevated in patients who developed AKI during the postoperative course. Based on PENK determinations, early detection of AKI was possible with intermediate test strength. PENK had the greatest test strength 48 hours after surgery for AKI developed by the sixth postoperative day. For a cut-off value of 80 pmol/L, which corresponds to the 99th percentile of healthy individuals, the AUC for all AKI stages at this time was 0.752 ( $p < 0.001$ ), sensitivity was 47.6%, and specificity was 92.9%. For AKI stages 2 to 3, the AUC was 0.704 ( $p = 0.004$ ) with a sensitivity of 60.0% and specificity of 79.6%. For early AKI occurring by the end of the first postoperative day, the test strength of PENK was lower, only at an intermediate or poor level depending on the time of sampling.

The results of this work are similar to the current state of research and indicate a possible superiority of PENK, or at least a level of test strength similar to other AKI biomarkers. However, as the test strength of PENK alone is not sufficient to predict AKI satisfactorily, it is necessary to discuss to what extent PENK is useful in clinical practice and how its predictive power can be further optimized, e.g. by combining several AKI biomarkers and risk scores.



## Abkürzungsverzeichnis

ACB: aortokoronarer Bypass

ACE-Hemmer (angiotensin converting enzyme-Hemmer): Angiotensinkonversions-enzym-Hemmer

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AK: Antikörper

AKE: Aortenklappenersatz

AKI (acute kidney injury): akutes Nierenversagen

AKIN: AKI Network

ANOVA (analysis of variance): einfaktorielle Varianzanalyse

AR: Arteria radialis

ARF (acute renal failure): akutes Nierenversagen

AS: Aminosäuren

AT1-Antagonisten: Antagonisten des Angiotensin-II-Rezeptors vom Subtyp 1

AUC (area under the curve): Fläche unter der Kurve

AV-Klappe: Atrioventrikularklappe

BMI: Body Mass Index

CABG (coronary artery bypass grafting): Koronararterieller Bypass

CCS: Cleveland Clinic Score

CKD (chronic kidney disease): chronische Nierenerkrankung

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

COPD (chronic obstructive pulmonary disease): chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CSA-AKI (cardiac surgery-associated acute kidney injury): Herzchirurgie-assoziiertes akutes Nierenversagen

d: Tag(e)

DGTHG: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate

ESKD (end stage renal disease): terminale Niereninsuffizienz

EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

h: Stunde(n)

HES: Hydroxyethylstärke

HLM: Herz-Lungen-Maschine

IABP (intra-aortic balloon pump): intraaortale Ballonpumpe  
ICU (intensive care unit): Intensivstation  
IGFBP7: Insulin-like growth factor binding protein  
IL-18: Interleukin-18  
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcome  
KHK: Koronare Herzkrankheit  
KIM-1: kidney injury molecule-1  
L-FABP: liver fatty acid-binding protein  
LIMA: linke Arteria mammaria interna  
LS: Leicester-Score  
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion  
MAP (mean arterial pressure): mittlerer arterieller Blutdruck  
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease  
Met-Enk-RF: Methionin-Enkephalin-Arg-Phe  
Met-Enk-RGL: Methionin-Enkephalin-Arg-Gly-Leu  
MKE: Mitralklappenersatz  
MKR: Mitralklappenrekonstruktion  
NGAL: Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin  
NPV (negative predictive value): negativer prädiktiver Wert  
NYHA: New York Heart Association  
pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit  
PENK: Proenkephalin A AS 119-159  
PPV (positive predictive value): positiver prädiktiver Wert  
QIMS: Qualitäts- und Informationsmanagement-System  
RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System  
RIFLE: Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease  
RIMA: rechte Arteria mammaria interna  
ROC (receiver-operating characteristic): Operationscharakteristik eines Beobachters  
RRT (renal replacement therapy): Nierenersatzverfahren  
SCr: Serum-Kreatinin  
STS-Score: The Society of Thoracic Surgeons-Score  
suPAR (soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor): löslicher Urokinase-Plasminogen-Aktivator Rezeptor

TAVI (transcatheter aortic valve implantation): Transkatheter-Aortenklappenimplantation

TIMP-2: tissue inhibitor of metalloprotease

UKGM: Universitätsklinikum Gießen Marburg

vgl.: vergleiche

VHF: Vorhofflimmern

z. B.: zum Beispiel

## Abbildungs-, Formel- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

Abbildung 1 mechanische Herzklappe.....	5
Abbildung 2 biologische Herzklappe.....	5
Abbildung 3 Schematische Darstellung des Kreatinin-blinden Bereichs.....	14
Abbildung 4 Darstellung von Proenkephalin sowie der Messung von PENK mittels monoklonaler Antikörper .....	22
Abbildung 5 Schematische Darstellung eines Chemilumineszenz-Sandwich- Immunoassays .....	28
Abbildung 6 Prädiktion von AKI durch den Leicester Score und Cleveland Clinic Score .....	36
Abbildung 7 Prädiktion von AKI durch präoperative Serum-Kreatinin und PENK-Werte .....	37
Abbildung 8 Testleistung vom präoperativen PENK für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	39
Abbildung 9 Testleistung von PENK bei Narkoseeinleitung für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	41
Abbildung 10 Testleistung vom unmittelbar postoperativen PENK für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag.....	42
Abbildung 11 Testleistung von PENK 4h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	44
Abbildung 12 Testleistung von PENK 8h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	46
Abbildung 13 Testleistung von PENK 12h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	48
Abbildung 14 Testleistung von PENK 24h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	49
Abbildung 15 Testleistung von PENK 48h postoperativ für AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	51
Abbildung 16 Testleistung vom präoperativen PENK für AKI bis zum ersten postoperativen Tag .....	53
Abbildung 17 Testleistung von PENK bei Narkoseeinleitung für AKI bis zum ersten postoperativen Tag .....	54

Abbildung 18 Testleistung vom unmittelbar postoperativen PENK für AKI bis zum ersten postoperativen Tag.....	56
Abbildung 19 Testleistung von PENK 4h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag .....	58
Abbildung 20 Testleistung von PENK 8h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag .....	59
Abbildung 21 Testleistung von PENK 12h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag .....	61
Abbildung 22 Testleistung von PENK 24h postoperativ für AKI bis zum ersten postoperativen Tag .....	63
Abbildung 23 Longitudinaler Verlauf von PENK für Endpunkt A bis zum sechsten postoperativen Tag .....	64
Abbildung 24 Longitudinaler Verlauf von PENK für Endpunkt B bis zum sechsten postoperativen Tag .....	65
Abbildung 25 Longitudinaler Verlauf von PENK für Endpunkt C bis zum sechsten postoperativen Tag .....	66
Abbildung 26 Longitudinaler Verlauf von PENK nach AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag .....	67
Abbildung 27 Longitudinaler Verlauf der Teststärkeparameter von PENK bei einem Cut-off Wert von 70 pmol/l.....	68
Abbildung 28 Longitudinaler Verlauf der Teststärkeparameter von PENK bei einem Cut-off Wert von 80 pmol/l.....	68
Abbildung 29 Longitudinaler Verlauf der Teststärkeparameter von PENK bei einem Cut-off Wert von 100 pmol/l.....	69
Abbildung 30 Prävalenz von AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	70
Abbildung 31 Prävalenz von AKI (bis zum sechsten postoperativen Tag) nach Risikolevel anhand des Leicester- und Cleveland Clinic Score.....	71
Abbildung 32 Dauer bis zur postoperativen Inotropikafreiheit in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	72
Abbildung 33 Postoperativer Noradrenalinbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag.....	73
Abbildung 34 Postoperativer Adrenalinbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	74

Abbildung 35 Postoperativer Milrinonbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	75
Abbildung 36 Postoperativer Dobutaminbedarf in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	76
Abbildung 37 Invasive Beatmung postoperativ in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	77
Abbildung 38 Prävalenz Reintubation in Prozent unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	78
Abbildung 39 Prävalenz postoperativer Dialysepflichtigkeit in Prozent .....	79
Abbildung 40 Maximaler postoperativer Laktatwert unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	80
Abbildung 41 Dauer des postoperativen ICU-Aufenthaltes in Stunden unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	81
Abbildung 42 Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes in Tagen unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	82
Abbildung 43 Letalität innerhalb von 30 Tagen und im Krankenhaus unter AKI bis zum sechsten postoperativen Tag .....	83

## **Formeln**

Formel 1 Cockcroft-Gault-Formel.....	15
Formel 2 MDRD-Formel.....	16
Formel 3 CKD-EPI-Formel.....	16

## **Tabellen**

Tabelle 1 RIFLE-Klassifikation .....	17
Tabelle 2 AKIN-Klassifikation .....	18
Tabelle 3 KDIGO-Klassifikation.....	19
Tabelle 4 Vergleich der verschiedenen AKI-Klassifikationen.....	19
Tabelle 5 Leicester Score und Cleveland Clinic Score .....	21
Tabelle 6 Präoperative Charakteristika.....	34
Tabelle 7 Intraoperative Charakteristika .....	35
Tabelle 8 Vergleich präoperativer PENK-Konzentrationen zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag .....	38

Tabelle 9 Vergleich der PENK-Konzentrationen bei Narkoseeinleitung zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag ....	40
Tabelle 10 Vergleich der PENK-Konzentrationen unmittelbar postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag ....	41
Tabelle 11 Vergleich der PENK-Konzentrationen 4h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag ....	43
Tabelle 12 Vergleich der PENK-Konzentrationen 8h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag ....	45
Tabelle 13 Vergleich der PENK-Konzentrationen 12h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag ....	47
Tabelle 14 Vergleich der PENK-Konzentrationen 24h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag ....	48
Tabelle 15 Vergleich der PENK-Konzentrationen 48h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum sechsten postoperativen Tag ....	50
Tabelle 16 Vergleich präoperativer PENK-Konzentrationen zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag .....	52
Tabelle 17 Vergleich der PENK-Konzentrationen bei Narkoseeinleitung zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag .....	53
Tabelle 18 Vergleich der PENK-Konzentrationen unmittelbar postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag .....	55
Tabelle 19 Vergleich der PENK-Konzentrationen 4h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag .....	57
Tabelle 20 Vergleich der PENK-Konzentrationen 8h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag .....	58
Tabelle 21 Vergleich der PENK-Konzentrationen 12h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag .....	60
Tabelle 22 Vergleich der PENK-Konzentrationen 24h postoperativ zwischen Patient*innen unterschiedlicher AKI-Stadien bis zum ersten postoperativen Tag .....	62
Tabelle 23 Outcomes im Krankenhaus.....	84

## Literaturverzeichnis

### Literatur

1. Ad N, Holmes S D, Patel J, Pritchard G, Shuman D J, Halpin L (2016) Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 102: 573–579.
2. Andersen H R, Knudsen L L, Hasenkam J M (1992) Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European heart journal* 13: 704–708.
3. Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R (2010) Reference limits of plasma and serum creatinine concentrations from intra-laboratory data bases of several German and Italian medical centres: Comparison between direct and indirect procedures. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 411: 215–221.
4. Bailey M, McGuinness S, Haase M, Haase-Fielitz A, Parke R, Hodgson C L, Forbes A, Bagshaw S M, Bellomo R (2015) Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis. *Anesthesiology* 122: 294–306.
5. BAILEY C P (1949) The surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy). *Diseases of the chest* 15: 377–397.
6. Balkanay O O, Goksedef D, Omeroglu S N, Ipek G (2015) The dose-related effects of dexmedetomidine on renal functions and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin values after coronary artery bypass grafting: a randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 20: 209–214.
7. Barnard C N (1967) The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 41: 1271–1274.
8. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J (2020) German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society



- for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 68: 263–276.
9. Beinfeld M C (1998) Prohormone and Proneuropeptide Processing: Recent Progress and Future Challenges. *ENDO* 8: 1–6.
  10. Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, Mehta R L, Palevsky P (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. *Critical Care* 8: R204-12.
  11. Billings F T, Hendricks P A, Schildcrout J S, Shi Y, Petracek M R, Byrne J G, Brown N J (2016) High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315: 877–888.
  12. Billings F T, Pretorius M, Schildcrout J S, Mercaldo N D, Byrne J G, Ikizler T A, Brown N J (2012) Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 23: 1221–1228.
  13. Billings F T, Pretorius M, Siew E D, Yu C, Brown N J (2010) Early postoperative statin therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 24: 913–920.
  14. (2021) Biologische Herzklappe I. <https://www.bvmed.de/de/bvmed/mediathek/bilder-medizinprodukte/biologische-herzklappe-i> (20.01.2021).
  15. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne J A, Murphy G J (2014) Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Critical Care* 18: 606.
  16. Black L M, Lever J M, Traylor A M, Chen B, Yang Z, Esman S K, Jiang Y, Cutter G R, Boddu R, George J F, Agarwal A (2018) Divergent effects of AKI to CKD models on inflammation and fibrosis. *American journal of physiology. Renal physiology* 315: F1107-F1118.
  17. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse A O, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J (2000) Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 102: 813–816.
  18. Bonow R O, Carabello B, Leon A C de, Edmunds L H, Fedderly B J, Freed M D, Gaasch W H, McKay C R, Nishimura R A, O'Gara P T, O'Rourke R A, Rahimtoola

- S H, Ritchie J L, Cheitlin M D, Eagle K A, Gardner T J, Garson A, Gibbons R J, Russell R O, Ryan T J, Smith S C (1998) Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 98: 1949–1984.
19. Boudjemline Y, Bonhoeffer P (2002) Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation* 105: 775–778.
20. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, Alvaro G, Persi B, Maglioni E, Galdieri N, Comis M, Caramelli F, Pasero D C, Pala G, Renzini M, Conte M, Paternoster G, Martinez B, Pinelli F, Frontini M, Zucchetti M C, Pappalardo F, Amantea B, Camata A, Pisano A, Verdecchia C, Dal Checco E, Cariello C, Faita L, Baldassarri R, Scandroglio A M, Saleh O, Lembo R, Calabrò M G, Bellomo R, Landoni G (2014) Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 312: 2244–2253.
21. Breidthardt T, Jaeger C, Christ A, Klima T, Mosimann T, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Badertscher P, Struck J, Bergmann A, Hartmann O, Kalbermatter S, Marenzi G, Mueller C (2018) Proenkephalin for the early detection of acute kidney injury in hospitalized patients with chronic kidney disease. *European journal of clinical investigation* 48: e12999.
22. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *The New England journal of medicine* 332: 647–655.
23. Caironi P, Latini R, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Bellato V, Ferraris S, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L, Masson S (2018) Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock. *Clinical chemistry* 64: 1361–1369.
24. Chawla L S, Amdur R L, Shaw A D, Faselis C, Palant C E, Kimmel P L (2014) Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 9: 448–456.

25. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, O'Corragain O A, Edmonds P J, Ratanapo S, Spanuchart I, Erickson S B (2015) Comparison of renal outcomes in off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 20: 727–735.
26. Cho J S, Shim J-K, Soh S, Kim M K, Kwak Y-L (2016) Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney international* 89: 693–700.
27. Cobb F R, Blumenschein S D, Sealy W C, Boineau J P, Wagner G S, Wallace A G (1968) Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 38: 1018–1029.
28. Cockcroft D W, Gault M H (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31–41.
29. Coleman M D, Shaefi S, Sladen R N (2011) Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Current opinion in anaesthesiology* 24: 70–76.
30. Comb M, Seeburg P H, Adelman J, Eiden L, Herbert E (1982) Primary structure of the human Met- and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. *Nature* 295: 663–666.
31. Coppolino G, Presta P, Saturno L, Fuiano G (2013) Acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of nephrology* 26: 32–40.
32. Cox J L (1991) The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 101: 584–592.
33. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon M B (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106: 3006–3008.
34. Deiner S, Silverstein J H (2009) Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 103 Suppl 1: i41-46.
35. Denning G M, Ackermann L W, Barna T J, Armstrong J G, Stoll L L, Weintraub N L, Dickson E W (2008) Proenkephalin expression and enkephalin release are widely observed in non-neuronal tissues. *Peptides* 29: 83–92.

36. Dépret F, Polina A, Amzallag J, Fayolle-Pivot L, Coutrot M, Chaussard M, Struck J, Hartmann O, Jully M, Fratani A, Oueslati H, Cupaciu A, Soussi S, Benyamina M, Guillemet L, Mebazaa A, Textoris J, Legrand M (2020) PenKid measurement at admission is associated with outcome in severely ill burn patients. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 46: 1302–1309.
37. Deutscher Herzbericht 2020.
38. Devarajan P, Jefferies J L (2016) PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AFTER ACUTE KIDNEY INJURY. *Progress in pediatric cardiology* 41: 33–40.
39. Docherty K, Steiner D F (1982) Post-translational proteolysis in polypeptide hormone biosynthesis. *Annual review of physiology* 44: 625–638.
40. Doehner W, Haehling S von, Suhr J, Ebner N, Schuster A, Nagel E, Melms A, Wurster T, Stellos K, Gawaz M, Bigalke B (2012) Elevated plasma levels of neuropeptide proenkephalin predict mortality and functional outcome in ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology* 60: 346–354.
41. Donato L J, Meeusen J W, Lieske J C, Bergmann D, Sparwaßer A, Jaffe A S (2018) Analytical performance of an immunoassay to measure proenkephalin. *Clinical biochemistry* 58: 72–77.
42. Doolan P D, Alpen E L, Theil G B (1962) A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *The American Journal of Medicine* 32: 65–79.
43. Drolet G, Dumont É C, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier J-F (2001) Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 25: 729–741.
44. Eknoyan G, Agodoa L (2002) On improving outcomes and quality of dialysis care, and more. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 39: 889–891.
45. Emmens J E, Maaten J M ter, Damman K, van Veldhuisen D J, Boer R A de, Struck J, Bergmann A, Sama I E, Streng K W, Anker S D, Dickstein K, Lang C C, Metra

- M, Samani N J, Ng L L, Voors A A (2019) Proenkephalin, an Opioid System Surrogate, as a Novel Comprehensive Renal Marker in Heart Failure. *Circulation. Heart failure* 12: e005544.
46. Ernst A, Köhrle J, Bergmann A (2006) Proenkephalin A 119-159, a stable proenkephalin A precursor fragment identified in human circulation. *Peptides* 27: 1835–1840.
47. Garcia-Alvarez M, Glassford N J, Betbese A J, Ordoñez J, Baños V, Argilaga M, Martínez A, Suzuki S, Schneider A G, Eastwood G M, Victoria Moral M, Bellomo R (2015) Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Predictor of Short- or Long-Term Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 29: 1480–1488.
48. Garrett H E, Dennis E W, DeBakey M E (1973) Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA* 223: 792–794.
49. Gayat E, Touchard C, Hollinger A, Vieillard-Baron A, Mebazaa A, Legrand M (2018) Back-to-back comparison of penKID with NephroCheck® to predict acute kidney injury at admission in intensive care unit: a brief report. *Critical care (London, England)* 22: 24.
50. GIBBON J H (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota medicine* 37: 171-85; passim.
51. Gombert A, Barbaty M, Hartmann O, Schulte J, Simon T, Simon F (2020) Proenkephalin A 119-159 May Predict Post-operative Acute Kidney Injury and in Hospital Mortality Following Open or Endovascular Thoraco-abdominal Aortic Repair. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 60: 493–494.
52. Goumon Y, Strub J M, Moniatte M, Nullans G, Poteur L, Hubert P, van Dorselaer A, Aunis D, Metz-Boutigue M H (1996) The C-terminal bisphosphorylated proenkephalin-A-(209-237)-peptide from adrenal medullary chromaffin granules possesses antibacterial activity. *European journal of biochemistry* 235: 516–525.
53. Gounden V, Bhatt H, Jialal I (2021) StatPearls. *Renal Function Tests*, Treasure Island (FL).

54. Granata A, Insalaco M, Di Pietro F, Di Rosa S, Romano G, Scuderi R (2012) La malattia renale ateroembolica: diagnosi ed eziologia. *La Clinica terapeutica* 163: 313–322.
55. Grieshaber P, Möller S, Arneth B, Roth P, Niemann B, Renz H, Böning A (2020) Predicting Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury Using a Combination of Clinical Risk Scores and Urinary Biomarkers. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 68: 389–400.
56. Grossman A, Clement-Jones V (1983) Opiate receptors: enkephalins and endorphins. *Clinics in endocrinology and metabolism* 12: 31–56.
57. Haase M, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A (2009) A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 138: 1370–1376.
58. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, Seevanayagam S, Dragun D, Seeliger E, Mertens P R, Haase-Fielitz A (2012) Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27: 153–160.
59. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw S M, Ronco C, Bellomo R (2007) Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contributions to nephrology* 156: 340–353.
60. Habib R H, Zacharias A, Schwann T A, Riordan C J, Engoren M, Durham S J, Shah A (2005) Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Critical care medicine* 33: 1749–1756.
61. Haniff M, To KC-Y, Ribic CM, Myśliwiec M, Drabczyk R (2019) Acute Kidney Injury (AKI). In: Jaeschke R, Gajewski P, O'Byrne P M (Hrsg.) *McMaster textbook of internal medicine 2019/20*. Medycyna Praktyczna, Kraków, Poland.

62. HARKEN D E, SOROFF H S, TAYLOR W J, LEFEMINE A A, GUPTA S K, LUNZER S (1960) Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 40: 744–762.
63. Hartman S J F, Zwiers A J M, van de Water N E C, van Rosmalen J, Struck J, Schulte J, Hartmann O, Pickkers P, Beunders R, Tibboel D, Schreuder M F, Wildt S N de (2020) Proenkephalin as a new biomarker for pediatric acute kidney injury - reference values and performance in children under one year of age. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 58: 1911–1919.
64. Herold G (Hrsg.) (2017) *Innere Medizin 2017. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Gerd Herold, Köln.
65. (2021) Herzklappe (2). <https://www.bvmed.de/de/bvmed/mediathek/bilder-medizin-produkte/herzklappe-2> (20.01.2021).
66. Hobson C E, Yavas S, Segal M S, Schold J D, Tribble C G, Layon A J, Bihorac A (2009) Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 119: 2444–2453.
67. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel P M, Bouza E (2009) Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Critical Care* 13: R80.
68. Howitt S H, Herring M, Malagon I, McCollum C N, Grant S W (2018) Incidence and outcomes of sepsis after cardiac surgery as defined by the Sepsis-3 guidelines. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 120: 509–516.
69. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X (2016) Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 30: 82–89.
70. Husain-Syed F, Quattrone M G, Ferrari F, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Danesi T H, Samoni S, Cal M de, Yücel G, Yazdani B, Seeger W, Walmrath H-D, Birk H-W, Salvador L, Ronco C (2020) Clinical and Operative Determinants of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Cardiorenal medicine* 10: 340–352.

71. Ibrahim I, Sayed H, Mohammed A (2016) Plasma renalase as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Egypt J Intern Med* 28: 91.
72. Iung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, Vahanian A (2002) Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *European heart journal* 23: 1253–1266.
73. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J (2008) Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 7: 491–498.
74. Jäntti T, Tarvasmäki T, Harjola V-P, Pulkki K, Turkia H, Sabell T, Tolppanen H, Jurkko R, Hongisto M, Kataja A, Sionis A, Silva-Cardoso J, Banaszewski M, Di-Somma S, Mebazaa A, Haapio M, Lassus J (2021) Predictive value of plasma pro-enkephalin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury and mortality in cardiogenic shock. *Annals of intensive care* 11: 25.
75. Josephs S A, Thakar C V (2009) Perioperative risk assessment, prevention, and treatment of acute kidney injury. *International Anesthesiology Clinics* 47: 89–105.
76. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 39: S1-266.
77. Karkouti K, Beattie W S, Wijeyesundera D N, Rao V, Chan C, Dattilo K M, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David T E (2005) Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 129: 391–400.
78. Karkouti K, Wijeyesundera D N, Yau T M, Callum J L, Cheng D C, Crowther M, Dupuis J-Y, Fremes S E, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare J-F, Mazer C D, McCluskey S A, Rubens F D, Sawchuk C, Beattie W S (2009) Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119: 495–502.
79. Kellum J A, Levin N, Bouman C, Lameire N (2002) Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current opinion in critical care* 8: 509–514.
80. Khwaja A (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice* 120: c179-84.



81. Kim H, Hur M, Lee S, Marino R, Magrini L, Cardelli P, Struck J, Bergmann A, Hartmann O, Di Somma S (2017) Proenkephalin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Estimated Glomerular Filtration Rates in Patients With Sepsis. *Annals of laboratory medicine* 37: 388–397.
82. Kim J-Y, Joung K-W, Kim K-M, Kim M-J, Kim J-B, Jung S-H, Lee E-H, Choi I-C (2015) Relationship between a perioperative intravenous fluid administration strategy and acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass surgery: an observational study. *Critical Care* 19: 350.
83. Klin M, Waluga M, Rudka R, Madej A, Janiszewska M, Grzebieniak E, Wesolowky A (1998) Plasma catecholamines, neuropeptide Y and leucine-enkephalin in uremic patients before and after dialysis during rest and handgrip. *Bollettino chimico farmaceutico* 137: 306–313.
84. Kojima K, Kilpatrick D L, Stern A S, Jones B N, Udenfriend S (1982) Proenkephalin: A general pathway for enkephalin biosynthesis in animal tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 215: 638–643.
85. Konstantinov I E (2000) Robert H. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. *The Annals of Thoracic Surgery* 69: 1966–1972.
86. Krajewski M L, Raghunathan K, Paluszkiewicz S M, Schermer C R, Shaw A D (2015) Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br. J. Surg.* 102: 24–36.
87. Kuhlmann U (2008) *Nephrologie, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage*. Thieme, s.l.
88. Kumar A B, Suneja M, Bayman E O, Weide G D, Tarasi M (2012) Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 26: 64–69.
89. Labidi M, Baillet R, Dionne B, Lacasse Y, Maltais F, Boulet L-P (2009) Pleural effusions following cardiac surgery: prevalence, risk factors, and clinical features. *Chest* 136: 1604–1611.

90. Lagny M-G, Jouret F, Koch J-N, Blaffart F, Donneau A-F, Albert A, Roediger L, Krzesinski J-M, Defraigne J-O (2015) Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrology* 16: 76.
91. Lameire N, Kellum J A (2013) Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Critical Care* 17: 205.
92. Lamy A, Devereaux P J, Prabhakaran D, Taggart D P, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas L S, Akar A R, Jain A R, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J-C, Novick R J, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea P A, Airan B, Sulling T-A, Whitlock R P, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S (2012) Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *The New England journal of medicine* 366: 1489–1497.
93. Lamy A, Devereaux P J, Prabhakaran D, Taggart D P, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas L S, Akar A R, Jain A R, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J-C, Novick R J, Vaijyanath P, Reddy S K, Tao L, Olavegogeoascoechea P A, Airan B, Sulling T-A, Whitlock R P, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S, Yusuf S (2013) Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *The New England journal of medicine* 368: 1179–1188.
94. Lamy A, Devereaux P J, Prabhakaran D, Taggart D P, Hu S, Straka Z, Piegas L S, Avezum A, Akar A R, Lanaz Zanetti F, Jain A R, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J-C, Novick R J, Tao L, Olavegogeoascoechea P A, Airan B, Sulling T-A, Whitlock R P, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S (2016) Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England journal of medicine* 375: 2359–2368.
95. Lang F (2011) Niere. In: Schmidt R F, Lang F, Heckmann M (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 629–663.
96. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann L M, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 15: 1597–1605.

97. Layton J B, Kshirsagar A V, Simpson R J, Pate V, Jonsson Funk M, Stürmer T, Brookhart M A (2013) Effect of statin use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 111: 823–828.
98. Lemaigen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S, Lescure F-X, Armand-Lefevre L, Raffoul R, Dilly M-P, Nataf P, Lucet J C (2015) Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21: 674.e11-8.
99. Levey A S (1993) Assessing the Effectiveness of Therapy to Prevent the Progression of Renal Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 22: 207–214.
100. 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. *Annals of internal medicine* 130: 461–470.
101. Levey A S, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens L A, Kusek J W, van Lente F (2007) Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry* 53: 766–772.
102. Levey A S, Stevens L A, Schmid C H, Zhang Y L, Castro A F, Feldman H I, Kusek J W, Eggers P, van Lente F, Greene T, Coresh J (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 150: 604–612.
103. Levy M M, Macias W L, Vincent J-L, Russell J A, Silva E, Trzaskoma B, Williams M D (2005) Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Critical care medicine* 33: 2194–2201.
104. Lopes J A, Jorge S (2013) The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* 6: 8–14.
105. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X (2014) A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care* 18: R144.

106. Machado M N, Nakazone M A, Maia L N (2014) Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PloS one* 9: e98028.
107. Marino R, Struck J, Hartmann O, Maisel A S, Rehfeldt M, Magrini L, Melander O, Bergmann A, Di Somma S (2015) Diagnostic and short-term prognostic utility of plasma pro-enkephalin (pro-ENK) for acute kidney injury in patients admitted with sepsis in the emergency department. *Journal of nephrology* 28: 717–724.
108. Matsue Y, Ter Maaten J M, Struck J, Metra M, O'Connor C M, Ponikowski P, Teerlink J R, Cotter G, Davison B, Cleland J G, Givertz M M, Bloomfield D M, Ditttrich H C, van Veldhuisen D J, van der Meer P, Damman K, Voors A A (2017) Clinical Correlates and Prognostic Value of Proenkephalin in Acute and Chronic Heart Failure. *Journal of cardiac failure* 23: 231–239.
109. McCluskey S A, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie W S (2013) Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesthesia and analgesia* 117: 412–421.
110. McGuinness S P, Parke R L, Bellomo R, van Haren F M P, Bailey M (2013) Sodium bicarbonate infusion to reduce cardiac surgery-associated acute kidney injury: a phase II multicenter double-blind randomized controlled trial. *Critical care medicine* 41: 1599–1607.
111. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A (2017) Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 43: 1551–1561.
112. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A (2017) Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesthesia and analgesia* 125: 1223–1232.
113. Mehta R H, Grab J D, O'Brien S M, Bridges C R, Gammie J S, Haan C K, Ferguson T B, Peterson E D (2006) Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 114: 2208-16; quiz 2208.

114. Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, Molitoris B A, Ronco C, Warnock D G, Levin A (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 11: R31.
115. Michels W M, Grootendorst D C, Verduijn M, Elliott E G, Dekker F W, Krediet R T (2010) Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5: 1003–1009.
116. Modi K S, Rao V K (2001) Atheroembolic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 12: 1781–1787.
117. Mohanram A, Toto R (2005) Measurement of Kidney Function. In: Pereira B J G, Sayegh M H, Blake P G (Hrsg.) *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation. A companion to Brenner and Rector's the kidney*, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, Pa.
118. Molvin J, Jujic A, Navarin S, Melander O, Zoccoli G, Hartmann O, Bergmann A, Struck J, Bachus E, Di Somma S, Magnusson M (2019) Bioactive adrenomedullin, proenkephalin A and clinical outcomes in an acute heart failure setting. *Open heart* 6: e001048.
119. Mosnaim A D, Puente J, Saavedra R, Diamond S, Wolf M E (2003) In vitro human plasma leucine(5)-enkephalin degradation is inhibited by a select number of drugs with the phenothiazine molecule in their chemical structure. *Pharmacology* 67: 6–13.
120. Mosnaim A D, Puente J, Wolf M E, Callaghan O H, Busch R, Diamond S (1988) Studies of the in vitro human plasma degradation of methionine-enkephalin. *General pharmacology* 19: 729–733.
121. Mossanen J C, Pracht J, Jansen T U, Buendgens L, Stoppe C, Goetzenich A, Struck J, Autschbach R, Marx G, Tacke F (2017) Elevated Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Proenkephalin Serum Levels Predict the Development of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *International journal of molecular sciences* 18.
122. Myburgh J A, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor C B, Webb S A R

- (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine* 367: 1901–1911.
123. Ng L L, Sandhu J K, Narayan H, Quinn P A, Squire I B, Davies J E, Bergmann A, Maisel A, Jones D J L (2014) Proenkephalin and prognosis after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 63: 280–289.
124. Ng L L, Squire I B, Jones D J L, Cao T H, Chan D C S, Sandhu J K, Quinn P A, Davies J E, Struck J, Hartmann O, Bergmann A, Mebazaa A, Gayat E, Arrigo M, Akiyama E, Sabti Z, Lohrmann J, Twerenbold R, Herrmann T, Schumacher C, Kozhuharov N, Mueller C (2017) Proenkephalin, Renal Dysfunction, and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A GREAT Network Study. *Journal of the American College of Cardiology* 69: 56–69.
125. Noda M, Teranishi Y, Takahashi H, Toyosato M, Notake M, Nakanishi S, Numa S (1982) Isolation and structural organization of the human preproenkephalin gene. *Nature* 297: 431–434.
126. Oliveira D C de, Oliveira Filho J B de, Silva R F, Moura S S, Silva D J, Egito E S T, Martins S K, Souza L C B, Jatene A D, Piegas L S (2010) Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 94: 332-6, 352-6.
127. O'Neal J B, Shaw A D, Billings F T (2016) Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Critical Care* 20: 187.
128. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E (2016) Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 19: 687–698.
129. Parikh C R, Coca S G, Thiessen-Philbrook H, Shlipak M G, Koyner J L, Wang Z, Edelstein C L, Devarajan P, Patel U D, Zappitelli M, Krawczeski C D, Passik C S, Swaminathan M, Garg A X (2011) Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 22: 1748–1757.
130. Parikh C R, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein C L (2006) Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney international* 70: 199–203.

131. Parikh C R, Thiessen-Philbrook H, Garg A X, Kadiyala D, Shlipak M G, Koyner J L, Edelstein C L, Devarajan P, Patel U D, Zappitelli M, Krawczeski C D, Passik C S, Coca S G (2013) Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 8: 1079–1088.
132. Park J H, Shim J-K, Song J-W, Soh S, Kwak Y-L (2016) Effect of atorvastatin on the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive care medicine* 42: 1398–1407.
133. Parolari A, Pesce L L, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, Rossi F, Alamanni F (2012) Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *The Annals of Thoracic Surgery* 93: 584–591.
134. Pickering J W, James M T, Palmer S C (2015) Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 65: 283–293.
135. Povacz F (2000) *Geschichte der Unfallchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l.
136. (1990) Prognostic Factors in Acute Renal Failure Following Aortic Aneurysm Surgery. *QJM: An International Journal of Medicine*.
137. Przewlocki R, Hassan A, Lason W, Epplen C, Herz A, Stein C (1992) Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells of inflamed tissue: Functional role in antinociception. *Neuroscience* 48: 491–500.
138. Rahimtoola S H, Frye R L (2000) Valvular heart disease. *Circulation* 102: IV24-33.
139. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, Benedetti D de, Kandil H, Conti D, Mollicelli N, Bossone E, Mehta R H (2008) Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *The American journal of cardiology* 101: 1112–1118.
140. Ranucci M, Benedetti D de, Bianchini C, Castelvechio S, Ballotta A, Frigiola A, Menicanti L (2010) Effects of fenoldopam infusion in complex cardiac surgical

- operations: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Minerva anesthesiologica* 76: 249–259.
141. Ranucci M, Romitti F, Isgrò G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A (2005) Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 80: 2213–2220.
  142. Reents W, Hilker M, Börgermann J, Albert M, Plötze K, Zacher M, Diegeler A, Böning A (2014) Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting in elderly patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 98: 9-14; discussion 14-5.
  143. Rehn L Ueber penetrirende Herzwunden und Herznaht. In: *Archiv für Klinische Chirurgie*, S. 315–329.
  144. Rehn L Zur experimentellen Pathologie des Herzbeutels. In: *Archiv für Klinische Chirurgie*.
  145. Robert A M, Kramer R S, Dacey L J, Charlesworth D C, Leavitt B J, Helm R E, Hernandez F, Sardella G L, Frumiento C, Likosky D S, Brown J R (2010) Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *The Annals of Thoracic Surgery* 90: 1939–1943.
  146. Roques F (2003) The logistic EuroSCORE. *European heart journal* 24: 882.
  147. Rosner M H, Okusa M D (2006) Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 1: 19–32.
  148. Russo A M, O'Connor W H, Waxman H L (1993) Atypical presentations and echocardiographic findings in patients with cardiac tamponade occurring early and late after cardiac surgery. *Chest* 104: 71–78.
  149. Sauerbruch F (1925) *Die Chirurgie der Brustorgane. Zweiter Band.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
  150. Schrier R W, Abraham W T (1999) Hormones and hemodynamics in heart failure. *The New England journal of medicine* 341: 577–585.
  151. Sezen S F, Kenigs V A, Kapusta D R (1998) Renal excretory responses produced by the delta opioid agonist, BW373U86, in conscious rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 287: 238–245.



152. Shah K S, Taub P, Patel M, Rehfeldt M, Struck J, Clopton P, Mehta R L, Maisel A S (2015) Proenkephalin predicts acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Clinical Nephrology* 83: 29–35.
153. Shannon J A, Smith H W (1935) THE EXCRETION OF INULIN, XYLOSE AND UREA BY NORMAL AND PHLORIZINIZED MAN. *The Journal of clinical investigation* 14: 393–401.
154. Shernan S K (2003) Perioperative myocardial ischemia reperfusion injury. *Anesthesiology clinics of North America* 21: 465–485.
155. Smith H W (1951) *The kidney structure and function in health and disease*. Oxford Univ. Press, New York.
156. Smith R, Grossman A, Gaillard R, Clement-Jones V, Ratter S, Mallinson J, Lowry P J, Besser G M, Rees L H (1981) Studies on circulating met-enkephalin and beta-endorphin: normal subjects and patients with renal and adrenal disease. *Clinical endocrinology* 15: 291–300.
157. Sreedharan R, Devarajan P, van Why S K (2009) Pathogenesis of Acute Renal Failure. In: Avner E D (Hrsg.) *Pediatric nephrology*, 6. completely rev. updated and enl. ed. Springer, Berlin, S. 1579–1602.
158. Stanger O (2019) *Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen. Entscheidungsgrundlagen für den verantwortlichen Herzchirurgen*, 1. Auflage.
159. Stark M, Danielsson O, Griffiths W J, Jörnvall H, Johansson J (2001) Peptide repertoire of human cerebrospinal fluid: novel proteolytic fragments of neuroendocrine proteins. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 754: 357–367.
160. STARR A, EDWARDS M L (1961) Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Annals of Surgery* 154: 726–740.
161. Stephenson L W (2008) History of Cardiac Surgery. In: Norton J A (Hrsg.) *Surgery. Basic science and clinical evidence*, 2. ed. Springer, New York, NY, S. 1471–1479.
162. Stevens L A, Levey A S (2005) Measurement of kidney function. *The Medical clinics of North America* 89: 457–473.

163. Swenne C L, Lindholm C, Borowiec J, Carlsson M (2004) Surgical-site infections within 60 days of coronary artery by-pass graft surgery. *The Journal of hospital infection* 57: 14–24.
164. Symons J M (2014) Moving beyond supportive care--current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29: 173–181.
165. Tatoulis J, Buxton B F, Fuller J A (2004) Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *The Annals of Thoracic Surgery* 77: 93–101.
166. Tatoulis J, Buxton B F, Fuller J A (2011) The right internal thoracic artery: the forgotten conduit--5,766 patients and 991 angiograms. *The Annals of Thoracic Surgery* 92: 9-15; discussion 15-7.
167. Tauriainen T, Kinnunen E-M, Laitinen I, Anttila V, Kiviniemi T, Airaksinen J K E, Biancari F (2018) Transfusion and blood stream infections after coronary surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 26: 325–327.
168. Thakar C V, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini E P (2005) A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16: 162–168.
169. The Society of Thoracic Surgeons (2007) Executive Summary: Society of Thoracic Surgeons Spring 2007 Report.
170. Thomas L (2020) Labor und Diagnose 2020. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/> (25.01.2021).
171. Uchino S, Kellum J A, Bellomo R, Doig G S, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813–818.
172. van den Brink O W V, Delbridge L M, Rosenfeldt F L, Penny D, Esmore D S, Quick D, Kaye D M, Pepe S (2003) Endogenous cardiac opioids: enkephalins in adaptation and protection of the heart. *Heart, Lung and Circulation* 12: 178–187.
173. Vercaemst L (2008) Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *The Journal of Extra-corporeal Technology* 40: 257–267.

174. Vermeulen Windsant I C, Wit N C J de, Sertorio J T C, van Bijnen A A, Ganushchak Y M, Heijmans J H, Tanus-Santos J E, Jacobs M J, Maessen J G, Buurman W A (2014) Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Frontiers in physiology* 5: 340.
175. Wang Y, Bellomo R (2017) Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature reviews. Nephrology* 13: 697–711.
176. Weimar T, Schena S, Bailey M S, Maniar H S, Schuessler R B, Cox J L, Damiano R J (2012) The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 5: 8–14.
177. Weissman C (2004) Pulmonary complications after cardiac surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 8: 185–211.
178. Wesson L G (1969) *Physiology of the human kidney*,. Grune & Stratton, New York.
179. Wu B, Sun J, Liu S, Yu X, Zhu Y, Mao H, Xing C (2017) Relationship among Mortality of Patients with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery, Fluid Balance and Ultrafiltration of Renal Replacement Therapy: An Observational Study. *Blood purification* 44: 32–39.
180. Yau J M, Alexander J H, Hafley G, Mahaffey K W, Mack M J, Kouchoukos N, Goyal A, Peterson E D, Gibson C M, Califf R M, Harrington R A, Ferguson T B (2008) Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PProject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection PREVENT IV). *The American journal of cardiology* 102: 546–551.
181. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G G L, Frati E, Covello R D, Cabrini L, Guarracino F, Ruggeri L, Bove T, Bignami E, Landoni G (2012) Fenoldopam and acute renal failure in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 26: 407–413.
182. Zarbock A, John S, Jörres A, Kindgen-Milles D (2014) Neue KDIGO-Leitlinien zur akuten Nierenschädigung. *Praktische Handlungsempfehlungen. Der Anaesthesist* 63: 578–588.

183. Zarbock A, Küllmar M, Ostermann M, Lucchese G, Baig K, Cennamo A, Rajani R, McCorkell S, Arndt C, Wulf H, Irsusi M, Monaco F, Di Prima A L, García Alvarez M, Italiano S, Miralles Bagan J, Kunst G, Nair S, L'Acqua C, Hoste E, Vandenberghe W, Honore P M, Kellum J A, Forni L G, Grieshaber P, Massoth C, Weiss R, Gerss J, Wempe C, Meersch M (2021) Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury by Implementing the KDIGO Guidelines in High-Risk Patients Identified by Biomarkers: The PrevAKI-Multicenter Randomized Controlled Trial. Anesthesia and analgesia.
184. Ziemer G, Haverich A (2010) Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen, 3. völlig neu bearb. Aufl. Springer Medizin, Berlin.

## Anhang

### Tabellenkopf der Excel-Tabelle

Kategorie	Variable	Abkürzung	Einheit/Legende
Basis-Charakteristika	fortlaufende Nummer	running_number	
	Name	Name	
	Vorname	Vorname	
	Geburtsdatum	GebDat	
	Datum der Aufklärung	AufDat	
	OP-Datum	OPDAT	
	OP verschoben	OP_verschoben	0=nein, 1-x= Anz. Tage
	Alter bei OP	Age	y
	Geschlecht	Gender	1=männlich, 2=weiblich
	Körpergröße	Height	m
	Körpergewicht	Weight	kg
	BMI	BMI	kg/m <sup>2</sup>
	Körperoberfläche (BSA)	body_surface	Mosteller-Formel
	Cleveland Clinic Score	CC_Score	0-17
	Leicester Score	Leic_Score	%
	Risikolevel nach CCS	risk_lv1_CCS	0=low, 1=high
	Risikolevel nach LS	risk_lv1_LS	0=low, 1=high
	Risikolevel insgesamt	risk_lv1_overall	0=low, 1=high
	Präoperativ Intensivstation	PreOP_ICU	0=nein, 1=ja
	Herzkatheter < 24h prä-OP?	HKU_pre_surgery	0=nein, 1=ja
	Geplanter Aorteneingriff?	AoSurgPlan	0=nein, 1=ja
	Gewicht der Intervention	IntWeight	1=isolierte CABG, 2=isolierter Non-CABG, 3= zwei Proz., 4=drei oder mehr Proz.
	LVEF prä-OP	LVEF_preOP	Stadium
	Aortenaneurysma	AoAneu	0=nein, 1=ja
	Niereninsuffizienz	Renins	0=Nein, 1-4=Stadien I-IV
	vorherige Herz-OP	prevCS	0=nein, 1=ja
	COPD	COPD	0=nein, 1=ja
	akute Endokarditis	Endoc	0=nein, 1=ja
	Diabetes mellitus	Diab	0=Nein, 1=NIDDM, 2=IDDM
	Herzinsuffizienz	HF	0=Nein, 1-4=NYHA I-IV
	CCS IV- Angina pectoris	CCSIV_Ang	0=nein, 1=ja
kürzliche Myokardinfarkte <90Tage	Rec_MI	0=nein, 1=ja	
pulmonale Hypertonie	PAH	0=Nein, 1=moderat, 2=schwer	

	Extrakardiale Arteriopathie	ExtraArt	0=nein, 1=ja
	Critical preoperative State	CritPreOP	0=nein, 1=ja
	Poor mobility	PoorMob	0=nein, 1=ja
	Dringlichkeit der OP	DringOP	1=Elektiv,2=Dringlich,3=Notfall
	EuroSCORE II logistisch	ESII	
	Beatmet bei Aufnahme	Beat_PRE	0=nein, 1=ja
	präoperative Reanimation	CPR_PRE	0=nein, 1=ja
	Vorhofflimmern prä-OP	AF_PRE	0=nein, 1=ja
	Adrenalin (Prä-OP begonnen)	Adr_PRE	0=nein, 1=ja
	Noradrenalin (Prä-OP begonnen)	Nor_PRE	0=nein, 1=ja
	Milrinon (Prä-OP begonnen)	Milr_PRE	0=nein, 1=ja
	Dobutamin (Prä-OP begonnen)	Dob_PRE	0=nein, 1=ja
	Art. Hypertonie	AHT	0=nein, 1=ja
	Rauchen	smoke	0=nein, 1=ex, 2=current
	Hyperlipoproteinämie	HLP	0=nein, 1=ja
	Familiäre Dispo	famdisp	0=nein, 1=ja
	Diagnose	Diag	Freitext
intraoperative Daten	Eingriffsart	OP_intervent	Freitext
	Miniaturisierte HLM?	mini_HLM	0=nein, 1=ja
	Kreislaufstillstand mit Hirnperfusion?	SCP	0=nein, 1=ja
	Schnitt-Naht-Zeit	OP_time	min
	HLM-Zeit	HLM_time	min
	Aortenklemmzeit	Cross_Clamp_time	min
	SCP-Zeit (falls ja)	SCP_time	min
	Diurese an der Maschine	Diu_HLM	ml
	Cardioplegie	Cardio	1=Calafiore, 2=Buckberg, 3=Kristalloid
	Gesamtmenge Cardioplegie	Cardio_amount	ml
	Anzahl dokumentierter Hypotoniephasen (RR<40mmHg)	Hypoton_intra_op	n
	Minimale Körpertemperatur. Intra-OP	Min_body_temp_intra_op	°C
	Min. Hb intra-OP	min_hb_intra_op	g/dl
postoperative Daten	Neues Vorhofflimmern innerhalb 24h post-OP	vhf_post	0=nein, 1=ja
	Inotropikafreiheit zum Zeitpunkt Xh ab OP-Ende	Adr_h_post	h
	Duration Noradrenaline post-OP	Dur_Noradre_Post	h
	Duration Adrenaline post-OP	Dur_adre_Post	h
	Duration Milrinone post-OP	Dur_Milrin_Post	h
	Duration Dobutamine post-OP	Dur_Dobut_Post	h
	Re-Intubation	Relnt	0=Nein, 1=Ja, 3=nicht extubiert
	Beatmungsdauer Invasiv, Post-OP	Resp_h_post	h

	Dauer ICU-Aufenthalt post-OP	ICU_h_post	h
	Gesamtdauer post-OP Krankenhaus-aufenthalt	hosp_d_post	d
	Verlegung nach	Ref_dest	1=AHB, 2=nach Hause, 3=Tod, 4=Verlegung in anderes KH, 5=Sonstige
	Serumlaktat MAX post-OP	Lact_Max_post	mmol/l
	IABP-Anlage prä-OP	IABP_pre	0=nein, 1=ja
	IABP-Anlage intra-OP	IABP_intra	0=nein, 1=ja
	IABP-Anlage post-OP	IABP_post	0=nein, 1=ja
	IABP Dauer post-OP	IABP_time_post	h
	ECMO post-OP	ECMO_post	n=Nein, j=Ja
	Dauer ECMO	ECMO_time_post	h
Nierenparameter	Serum-Krea prä-OP	Crea_pre	mg/dl
	Erstes Serum-Krea post-OP	Crea_1_post	mg/dl
	Serum-Krea 1. post-OP Tag	Crea_d1_post	mg/dl
	Serum-Krea 2. post-OP Tag	Crea_d2_post	mg/dl
	Serum-Krea 3. post-OP Tag	Crea_d3_post	mg/dl
	Serum-Krea 4. post-OP Tag	Crea_d4_post	mg/dl
	Serum-Krea 6. post-OP-Tag	Crea_d6_post	mg/dl
	Kreatinin-MW post-OP	Crea_mean_post	mg/dl
	Kreatinin-max post-OP	Crea_max_post	mg/dl
	Serum-Harnstoff prä-OP	Urea_pre	mg/dl
	Erster Serum-Harnstoff post-OP	Urea_1_post	mg/dl
	Serum-Harnstoff 1. post-OP Tag	Urea_d1_post	mg/dl
	Serum-Harnstoff 2. post-OP Tag	Urea_d2_post	mg/dl
	Serum-Harnstoff 3. post-OP Tag	Urea_d3_post	mg/dl
	Serum-Harnstoff 4. post-OP Tag	Urea_d4_post	mg/dl
	Serum-Harnstoff 6. post-OP Tag	Urea_dis	mg/dl
	Harnstoff-MW post-OP	Urea_mean_post	mg/dl
	Harnstoff-max post-OP	Urea_max_post	mg/dl
	GFR prä-OP	gfr_pre	ml/min
	Erste GFR post-OP	gfr_1_post	ml/min
	GFR erster post-OP Tag	gfr_d1_post	ml/min
	GFR zweiter post-OP Tag	gfr_d2_post	ml/min
	GFR dritter post-OP Tag	gfr_d3_post	ml/min
	GFR vierter post-OP Tag	gfr_d4_post	ml/min
	GFR sechster post-OP Tag	gfr_d4_post2	ml/min
	GFR post Mittelwert bis d6post-OP	gfr_mean_post_d4	ml/min
GFR minimal bis d6 post-OP	gfr_min_7d_post	ml/min	
GFRpost / GFRprä	GFRpost_GFRpre		
Erster Urinbeutelstandpost-OP	urine_post_1	ml	

	Urinmenge 0-6h	urine_post_6h	ml
	Urinmenge 6-12h	urine_post_12h	ml
	Urinmenge 12-18h	urine_post_18h	ml
	Urinmenge 18-24h	urine_post_24h	ml
	Urinmenge 24-30h	urine_post_30h	ml
	Urinmenge 30-36h	urine_post_36h	ml
	Urinmenge 36-42h	urine_post_42h	ml
	Urinmenge 42-48h	urine_post_48h	ml
	Urinstundenportion 0-6h post-OP	U_h_0-6	ml/(kg*h)
	Urinstundenportion 6-12h post-OP	U_h_6-12	ml/(kg*h)
	Urinstundenportion 12-18h post-OP	U_h_12-18	ml/(kg*h)
	Urinstundenportion 18-24 h post-OP	U_h_18-24	ml/(kg*h)
	Urinstundenportion 24-30 h post-OP	U_h_24-30	ml/(kg*h)
	Urinstundenportion 30-36h post-OP	U_h_30-36	ml/(kg*h)
	Urinstundenportion 36-42h post-OP	U_h_36-42	ml/(kg*h)
	Urinstundenportion 42-48h post-OP	U_h_42-48	ml/(kg*h)
	Akutes Nierenversagen Post-OP nach KDIGO	ANV_KDIGO_post	0=Nein 1-3=I-III
	AKI I-III POD6 (Endpunkt a)	ANV_I-III_POD6	0=nein, 1=ja
	AKI II-III POD6 (Endpunkt b)	ANV_II-III_POD6	0=nein, 1=ja
	AKI III POD6 (Endpunkt c)	ANV_III_POD6	0=nein, 1=ja
	Zeitpunkt, zu dem AKI detektiert wurde	KDIGO_post_h	h post-OP
	AKI I-III POD1 (Endpunkt a)	ANV_I-III_POD1	0=nein, 1=ja
	AKI II-III POD1 (Endpunkt b)	ANV_II-III_POD1	0=nein, 1=ja
	AKI III POD1 (Endpunkt c)	ANV_III_POD1	0=nein, 1=ja
	Dialysepflicht Prä-OP	Dialy_pre	0=nein, 1=ja
	Dialysepflicht bei Entlassung	Dialy_dis	0=nein, 1=ja, 3=Tod
	Neue dauerhafte Dialysepflichtigkeit post-OP	New_perm_Dialys	0=nein, 1=ja
	Vorübergehende Hämodialyse / Hämofiltration Post-OP	Dialy_interm_post	0=nein, 1=ja
Laborparameter	CRP prä-OP	crp_pre	mg/dl
	Erstes CRP post-OP	crp_1_post	mg/dl
	CRP erster post-OP Tag	crp_d1_post	mg/dl
	CRP zweiter post-OP Tag	crp_d2_post	mg/dl
	CRP dritter post-OP Tag	crp_d3_post	mg/dl
	CRP vierter post-OP Tag	crp_d4_post	mg/dl
	CRP sechster post-OP Tag	crp_d6_post	mg/dl
	CRP MWpost-OP	crp_mean_d4_post	mg/dl
	Leuc prä-OP	leuc_pre	1000/μl
	Erste Leuc post-OP	leuc_1_post	1000/μl
	Leuc erster post-OP Tag	leuc_d1_post	1000/μl
	Leuc zweiter post-OP Tag	leuc_d2_post	1000/μl



	Leuc dritter post-OP Tag	leuc_d3_post	1000/ $\mu$ l	
	Leuc vierter post-OP Tag	leuc_d4_post	1000/ $\mu$ l	
	Leuc d6 post-OP	leuc_dis	1000/ $\mu$ l	
	Leukozyten MW post-OP	leuc_mean_d4_post	1000/ $\mu$ l*h	
	Infektion post-OP?	Inf_post	0=nein, 1=ja	
	Falls bekannt, Infektfokus?	infect	Freitext	
	Zstl. Antibiose post-OP erhalten	Antibio_post	0=nein, 1=ja	
	Welche Antibiose?	Antibio_agent	Wirkstoff	
	Hb prä-OP	Hb_pre	g/l	
	Erster Hb post-OP	Hb_1_post	g/l	
	Hb erster post-OP Tag	Hb_d1_post	g/l	
	Hb zweiter post-OP Tag	Hb_d2_post	g/l	
	Hb dritter post-OP Tag	Hb_d3_post	g/l	
	Hb vierter post-OP Tag	Hb_d4_post	g/l	
	Hb sechster post-OP-Tag	Hb_d6_post	g/l	
	Hb MW post-OP	Hb_mean_post	g/l	
Medikamente	KM-Untersuchung post-Op	KM_post	0=nein, 1=ja	
	Lasix Gesamtdosis 48h post-Op	Lasix_post	mg i.v. oder p.o.	
	Torem Gesamtdosis 48h post-OP	Torem_post	mg i.v. oder mg p.o.	
	andere Diuretika 48h post-OP	andere_Diuretika_post		
	Gesamtmenge Fentanyl intra-OP	Fent_intra-OP	$\mu$ g	
	Gesamtmenge Fentanyl 24h post-OP	Fent_24h_post-OP	$\mu$ g	
	Gesamtmenge Fentanyl 24-48h post-OP	Fent_24-48h post-OP	$\mu$ g	
	Gesamtmenge Sufentanil intra-OP	Suf_intra-OP	$\mu$ g	
	Gesamtmenge Sufentanil 24h post-OP	Suf_24h_post-OP	$\mu$ g	
	Gesamtmenge Sufentanil 24-48h post-OP	Suf_24-48h post-OP	$\mu$ g	
	Gesamtmenge Dipidolor intra-OP	Dipi_intra-OP	mg	
	Gesamtmenge Dipidolor 24h	Dipi_24h	mg	
	Gesamtmenge Dipidolor 48h	Dipi_48h	mg	
	Andere Opiode intra-OP	Other_opiod_intraOP	Freitext (Präparat und Dosierung)	
	Andere Opiode 24h	Other_opiod_24h	Freitext (Präparat und Dosierung)	
	Andere Opiode 48h	Other_opiod_48h	Freitext (Präparat und Dosierung)	
	Einfuhr intra-OP	Kolloide	Kolloide_intraOP	ml
		Kristalloide	Kristalloide_intraOP	ml
Albumin		Albumin_intraOP	ml	
EK		EK_intraOP	ml	
FFP		FFP_intraOP	ml	
TK		TK_intraOP	ml	
PPSB		PPSB_intraOP	IE	

	Fibrinogen	Fibrinogen_intraOP	g
	Spüllösung Tisch	Spuel_intraOP	ml
	MAT Blut	MAT_intraOP	ml
	Antithrombin III	AT3_intraOP	IE
	Faktor XIII (Fibrogammin)	F13_intraOP	IE
	Faktor VIII (Haemate HS)	F8_intraOP	IE
Ausfuhr Intra-OP	Urin intraoperativ	urine_intraOP	ml
	HLM Rest	HLM_Rest_intraOP	ml
	Sauger	Sauger_intraOP	ml
	Kompressen und Tücher	Kompressen_intraOP	ml
Einfuhr bis 24h post-OP	Kolloide	Kolloide_24h_postOP	ml
	Kristalloide	Kristalloide_24h_postOP	ml
	Albumin	Albumin_24h_postOP	ml
	EK	EK_24h_postOP	ml
	FFP	FFP_24h_postOP	ml
	TK	TK_24h_postOP	ml
	Ernährung enteral	Ern_enteral_24h_postOP	ml
	Ernährung parenteral	Ern_parenteral_24h_postOP	ml
Ausfuhr bis 24h post-OP	Urin	urine_24h_postOP	ml
	Magensonde / Erbrochenes	Magensonde_24h_postOP	ml
	Stuhl	Stuhl_24h_postOP	ml
Einfuhr 24 bis 48h post-OP	Kolloide	Kolloide_48h_postOP	ml
	Kristalloide	Kristalloide_48h_postOP	ml
	Albumin	Albumin_48h_postOP	ml
	EK	EK_48h_postOP	ml
	FFP	FFP_48h_postOP	ml
	TK	TK_48h_postOP	ml
	Ernährung enteral	Ern_enteral_48h_postOP	ml
	Ernährung parenteral	Ern_parenteral_48h_postOP	ml
Ausfuhr 24h bis 48h post-OP	Urin	urine_48h_postOP	ml
	Magensonde / Erbrochenes	Magensonde_48h_postOP	ml
	Stuhl	Stuhl_48h_postOP	ml
Körpergewicht	präoperativ	KG_präOP	kg
	POD1 (= OP-Tag)	KG_POD1	kg
	POD2	KG_POD2	kg
	POD3	KG_POD3	kg
	POD4	KG_POD4	kg
	POD5	KG_POD5	kg
	POD6	KG_POD6	kg
	POD7	KG_POD7	kg
	POD8	KG_POD8	kg

	POD9	KG_POD9	kg
	POD10	KG_POD10	kg
Überleben	Überleben bei Entlassung	Hosp_surviv	0=nein, 1=ja
	Überleben d30	surv_d30	0=nein, 1=ja
Proenkephalin	PENK präoperativ	PENK_präOP	pmol/L
		Kommentar_präOP	Freitext
		Matrix_präOP	
	PENK Narkoseeinleitung	PENK_Narkose	pmol/L
		Kommentar_Narkose	Freitext
		Matrix_Narkose	
	PENK 0h post-OP	PENK_0h	pmol/L
		Kommentar_0h	Freitext
		Matrix_0h	
	PENK 4h post-OP	PENK_4h	pmol/L
		Kommentar_4h	Freitext
		Matrix_4h	
	PENK 8h post-OP	PENK_8h	pmol/L
		Kommentar_8h	Freitext
		Matrix_8h	
	PENK 12h post-OP	PENK_12h	pmol/L
		Kommentar_12h	Freitext
		Matrix_12h	
	PENK_24h post-OP	PENK_24h	pmol/L
		Kommentar_24h	Freitext
		Matrix_24h	
	PENK_48h post-OP	PENK_48h	pmol/L
		Kommentar_48h	Freitext
		Matrix_48h	

## **Erklärung zur Dissertation**

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlichst bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben:

Prof. Dr. Andreas Böning, meinem Doktorvater, danke ich sehr für die Aufnahme als Doktorand und das spannende Promotionsthema.

Ein großer Dank gebührt meinem Betreuer, PD Dr. Phillipe Grieshaber, für die hervorragende Unterstützung seit dem ersten Tag, die Einführung in die klinische Forschung, den fortwehrenden Ideeninput sowie die konstruktive Kritik.

Meinem Mitdoktoranden Cem danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit bei der gemeinsamen Rekrutierung von Proband\*innen und der Datenerfassung.

Abschließend danke ich besonders meiner gesamten Familie, sowie meiner Partnerin Cami, die mir über das gesamte Studium immer unterstützend an der Seite standen und ohne die meine Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Vielen Dank!

## **Lebenslauf**

Aus Gründen des Datenschutzes veröffentliche ich meinen Lebenslauf an dieser Stelle nicht. Er liegt dem Prüfungsausschuss vor.