Justus-Liebig-Universität Gießen

Fachbereich Medizin

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

Akute Nierenschädigung
– Neue Ansätze zur Prädiktion und Prognosevorhersage

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrfähigkeit für das Fach Innere Medizin
im Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dr. med. Faeq Husain-Syed

Gießen 2021

Habilitationsvater: Prof. Dr. med. Werner Seeger

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Epidemiologie der akuten Nierenschädigung und Langzeitfolgen 1

1.2 Limitationen etablierter Marker der Nierenfunktion und der akuten Nierenschädigung 2

1.3 Klinische Anwendung neuer Marker zur Prädiktion der akuten Nierenschädigung und Prognosevorhersage 4

1.3.1 Renale funktionelle Reserve 5

1.3.2 Neue renale Biomarker 7

1.3.3 Intrarenal-venöse Duplexsonografie 11

1.4 Zielsetzung der Arbeit 12

2. Eigene Arbeiten 14

2.1 Wertigkeit der präoperativen renalen funktionellen Reserve für die Risikoabschätzung der akuten Nierenschädigung nach elektiver Herzchirurgie (Anhang 7.1) 14

2.2 Persistierende Verminderung der renalen funktionellen Reserve nach kardiochirurgieassoziierter akuter Nierenschädigung (Anhang 7.2) 17

2.3 Renale funktionelle Reserve und Nierenfunktionsverlauf nach Lungentransplantation (Anhang 7.3) 19

2.4 Akute Nierenschädigung und Urin-Biomarker bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 (Anhang 7.4) 21

2.5 Duplexsonografiebasierter renal-venöser Stase-Index zur Prognoseabschätzung der Rechtsherzinsuffizienz (Anhang 7.5) 23

3. Diskussion 25

3.1 Renale funktionelle Reserve 25

3.2 Etablierte und neue renale Biomarker 29

3.3 Intrarenal-venöse Duplexsonografie 34

4. Zusammenfassung und Ausblick 38

5. Literaturverzeichnis 41

6. Danksagung 54

7. Anhang 55

Abkürzungsverzeichnis

AUC-ROC	Fläche unter der Kurve der Receiver Operating Characteristic
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IGFBP7	Insulin-like growth factor binding protein 7
IRVFP	Intrarenal venöses Flussprofil
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KRS	Kardiorenales Syndrom
LTx	Lungentransplantation
PH	Pulmonale Hypertonie
RFR	Renale funktionelle Reserve
RVSI	Renal-venöser Stase-Index
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-coronovirus-2
TIMP-2	Tissue inhibitor of metalloproteinases-2

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der akuten Nierenschädigung und Langzeitfolgen

Die akute Nierenschädigung („acute kidney injury“) ist gekennzeichnet durch eine akut einsetzende, potenziell reversible Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die zur Retention von stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten und anderen urämischen Toxinen führt (1). Zudem kann es bei der akuten Nierenschädigung unter anderem zur nachlassenden Diurese, die zur Volumenüberladung beiträgt, sowie zu Dysbalancen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt kommen. Die Epidemiologie und die Genese der akuten Nierenschädigung sind unterschiedlich bei Ländern mit hohem Einkommen einerseits und mit mittlerem bis niedrigem Einkommen (2) andererseits. Sie sind zudem abhängig von der zu betrachtenden Population. Eine akute Nierenschädigung tritt in Industrienationen bei hospitalisierten Patienten mit einer Häufigkeit von zehn bis 15 Prozent (3), bei Patienten nach Herzchirurgie gar mit einer Häufigkeit von 20 bis 25 Prozent (4) auf. Besteht Intensivpflichtigkeit, entwickeln bis zu 60 Prozent der Patienten eine akute Nierenschädigung (5). Dabei ist die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung stadienabhängig mit einer erhöhten kurz- und langfristigen Mortalität (6, 7) sowie längerer Krankenhausverweilzeit (8) assoziiert. Die zu beobachtende erhöhte Morbidität und Mortalität ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass eine akute Nierenschädigung das Risiko der Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“) (9) und das kardiovaskuläre Risiko erhöht (10). Anderseits prädisponieren eine chronische Nierenerkrankung und/oder eine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung zur (rekurrierenden) akuten Nierenschädigung sowie zu erhöhter Morbidität und Mortalität (10).

Die akute Nierenschädigung wird heute als heterogene Erkrankung multifaktorieller Genese gesehen. Bestimmte Risikofaktoren (z. B. ein Alter > 65 Jahre, chronische Nierenerkrankung, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) begünstigen die Entstehung einer akuten Nierenschädigung (11). In Industrienationen sind Sepsis (5), komplexe Operationen (wie Herzchirurgie (4) und große nichtkardiale Eingriffe (5)), das kardiorenale Syndrom (KRS) (12) und der Einsatz nephrotoxischer Medikamente häufige Auslöser einer akuten Nierenschädigung. Ferner ist die akute Nierenschädigung aufgrund der seit 2020 andauernden SARS-CoV-2-Pandemie (SARS-CoV-2 = „severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2“) eine häufige Komplikation im Rahmen der Erkrankung COVID-19 („Coronavirus Disease 2019“)

(13). Die Komplexität der Erkrankung wird dadurch ersichtlich, dass je nach Grunderkrankung unterschiedliche pathophysiologische Prozesse der Entstehung der akuten Nierenschädigung zugrunde liegen und gegebenenfalls eine gezielte Diagnostik und Therapie erfordern.

1.2 Limitationen etablierter Marker der Nierenfunktion und der akuten Nierenschädigung

Diagnose und Einteilung der akuten Nierenschädigung erfolgen anhand der 2012 veröffentlichten Kriterien der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) (14). Grundlage der dreistufigen Schweregradeinteilung sind eine klinische Einschätzung sowie die Evaluation von absoluten und relativen Veränderungen der Serumkreatinin-Konzentration, bezogen auf einen bekannten oder angenommenen Basiswert oder die Abnahme der Urinausscheidung über einen Zeitraum von sieben Tagen. Obschon der Zusammenhang zwischen den KDIGO-basierten Kriterien zur Diagnose- und Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung und Mortalität und Morbidität gut belegt ist (2), weisen die Kriterien gleichwohl Limitationen auf. Denn zu beachten ist, dass es sich beim Serumkreatinin und der Diuresemenge um Surrogatmarker der GFR handelt und sie nicht spezifisch für eine akute Nierenschädigung sind. Der Serumkreatinin-Wert steigt bei Gesunden erst dann über den Normalbereich hinaus an, wenn die GFR um mehr als 50 Prozent abfällt (sog. kreatininblinder Bereich) (15). Zudem ist die Serumkreatinin-Konzentration unter anderem von der Muskelmasse und vom Volumenstatus abhängig: Faktoren wie eine Malnutrition und eine Sarkopenie, wie sie oft bei geriatrischen Patienten und bei kritisch kranken Patienten (16) und Patienten mit Lebererkrankungen (14) anzutreffen sind, sowie eine Volumenüberladung (17) können normale Serumkreatinin-Konzentrationen suggerieren, obwohl bereits eine akute Nierenschädigung vorliegt.

Im Vergleich zum Serumkreatinin ist die Diuresemenge ein sensitiveres, aber weniger spezifisches Kriterium der akuten Nierenschädigung (18). Manche Formen der akuten Nierenschädigung manifestieren sich vorwiegend als oligurische Variante, wie es häufig beim akuten KRS der Fall ist (19). Zudem ist die Urinausscheidung vom Volumenstatus des Patienten abhängig. Ein hypovolämischer Zustand kann aufgrund renaler Kompensationsmechanismen zu nachlassender Diurese führen, ohne dass eine akute Nierenschädigung vorliegen muss. Andererseits kann der Einsatz von

Diuretika einen relevanten Abfall der Urinausscheidung maskieren und somit die Diagnose einer akuten Nierenschädigung erschweren.

Weitere Limitationen der KDIGO-basierten Kriterien sind, dass weder das Serumkreatinin noch die Diuresemenge geeignete Marker sind, um eine akute Nierenschädigung zeitnah zu erfassen (16, 20). Nach einer abrupten Erniedrigung der GFR im Rahmen einer akuten Nierenschädigung steigt das Serumkreatinin an, bis ein neues Equilibrium zwischen der Produktion und der Elimination erreicht ist (21). Dies hat zur Folge, dass eine akute Nierenschädigung oft erst bis zu zwei und im Rahmen einer Volumenexpansion wie bei Sepsis (17) oder nach herzchirurgischen Eingriffen (22) gar erst nach bis zu drei Tagen nach dem initialen Insult diagnostiziert wird (16). Hinzu kommt, dass eine definitive Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung erst retrospektiv nach Beendigung der Episode möglich ist. Zu beachten ist, dass die GFR zwar als der beste Indikator für die Gesamtnierenfunktion angesehen wird, andere intrinsische Funktionen der Nieren (wie Sekretion von organischen Substanzen, Hormonproduktion, Erhalt des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts) bei der Definition der akuten Nierenschädigung jedoch nicht berücksichtigt werden. Auch handelt es sich beim Serumkreatinin und der Diuresemenge um reine Funktionsparameter, die wenig über die strukturelle Beschaffenheit der Nieren bei der akuten Nierenschädigung aussagen.

Bei der Charakterisierung der Erholung nach einer akuten Nierenschädigung wird unterschieden zwischen der kompletten und der partiellen renalen Erholung. Als komplette Erholung wird oft die Abwesenheit der Kriterien einer akuten Nierenschädigung beschrieben, während die partielle Erholung häufig als Absinken des KDIGO-Schweregrades definiert wird (23). Zu beachten ist, dass ein Absinken des Serumkreatinin-Wertes im Normalbereich nach längerem Krankenhausaufenthalt nicht mit einer Normalisierung der GFR gleichzusetzen ist, da es eine verminderte Muskelmasse und verminderte Kreatinin-Generation nach kritischer Erkrankung reflektieren kann (24, 25). Die Definition der renalen Erholung nach akuter Nierenschädigung wird gegenwärtig noch diskutiert (26).

Um eine Abgrenzung der akuten Nierenschädigung von der chronischen Nierenerkrankung zu ermöglichen, ist das Konzept der akuten Nierenerkrankung („acute kidney disease“) eingeführt worden (14). Hierbei wird auch berücksichtigt, dass manche Patienten einen langsamen, aber persistierenden Anstieg des

Serumkreatinins über Tage und Wochen haben können trotz Vorliegen akuter histologischer Veränderungen, ohne dass formal die Kriterien einer akuten Nierenschädigung erfüllt sind (20).

Nach der aktuellen Definition liegt eine akute Nierenerkrankung vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Vorliegen eines positiven Kriteriums der akuten Nierenschädigung acht bis 90 Tage nach Diagnosestellung
- GFR < 60 ml/min/1,73 m^2 für weniger als 90 Tage
- Abfall der GFR ≥ 35 %
- Anstieg des Serumkreatinins ≥ 50 % für weniger als 90 Tage
- Zeichen einer strukturellen Nierenschädigung für weniger als 90 Tage (14).

Liegen jenseits der 90 Tage weiterhin GFR-Werte unter 60 ml/min/1,73 m^2 oder strukturelle Auffälligkeiten der Nieren (wie eine Albuminurie ≥ 30mg täglich oder pathologische Befunde im Urinsediment, in der Bildgebung oder Histologie) vor, geht die akute Nierenerkrankung schlussendlich in eine chronische Nierenerkrankung über (14). Die Definition der akuten Nierenerkrankung wird gegenwärtig von der KDIGO überarbeitet (27).

1.3 Klinische Anwendung neuer Marker zur Prädiktion der akuten Nierenschädigung und Prognosevorhersage

Durch die standardisierte KDIGO-basierte Definition der akuten Nierenschädigung liegt heute eine gute Datenlage hinsichtlich der Epidemiologie und der langfristigen Folgen einer akuten Nierenschädigung vor (2, 8). Es gibt aber weiterhin keine etablierte Pharmakotherapie, um eine Erholung der Nierenfunktion nach akuter Nierenschädigung zu fördern. Daher sind weiterhin eine frühzeitige Identifikation von Risikopatienten für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung, die Diagnose einer akuten Nierenschädigung in frühen Stadien, die Behandlung der Ursache oder des Triggers der akuten Nierenschädigung und das Abstellen weiterer Insulte, um eine Progression der akuten Nierenschädigung zu vermeiden, essenziell.

Angesichts der Limitationen etablierter Marker der GFR ist in den letzten Jahren nach Alternativen für eine frühe Detektion einer Nierenfunktionseinschränkung und/oder

akuten Nierenschädigung gesucht worden. Im Folgenden werden einige Methoden erläutert, die Gegenstand der im nächsten Kapitel dargestellten Originalarbeiten sind.

1.3.1 Renale funktionelle Reserve

Die GFR gilt als der beste globale Indikator der Nierenfunktion. Sie ist ein unabhängiger Prädiktor einer akuten Nierenschädigung sowie der kardiovaskulären und Gesamtmortalität (28, 29). Dass eine jenseits von 90 Tagen andauernde Verminderung der GFR unter 60 ml/min/1,73 m^2 als Diagnosekriterium der chronischen Nierenerkrankung herangezogen wird, ist das Ergebnis von Studien, die einen unabhängigen und graduellen Anstieg des Risikos der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität, der akuten Nierenschädigung und der Progression einer chronischen Nierenerkrankung in der Allgemeinbevölkerung und in Populationen mit erhöhtem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung zeigen (28–30). Vor diesem Hintergrund ist eine akkurate Bestimmung der GFR für die klinische Praxis, die Forschung und die öffentliche Gesundheit von wesentlicher Bedeutung. Wenngleich die physiologischen Mechanismen der in den Nephronen zustande kommenden glomerulären Filtration gut beschrieben sind, stellt die Bestimmung der GFR im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar. Dies ist insbesondere der Fall, wenn eine „normale Nierenfunktion“ definiert werden soll.

Die GFR variiert je nach Alter, Geschlecht, Körpergröße und Population. Mit zunehmendem Alter ist eine stetige Abnahme der GFR zu beobachten (31). Zudem ist die Schwankungsbreite der Nephronenzahl groß. Sie wird je nach genetischer Disposition und perinatalen Umständen beeinflusst (32). Zu beachten ist, dass es sich bei der GFR nicht um eine konstante Größe handelt, sie bei gesunden Menschen zu einem erheblichen Maß interindividuellen Schwanken unterliegt und sogar im Tagesverlauf je nach den „physiologischen Anforderungen“ (wie Ernährung) und Gegebenheiten (wie hämodynamische Verhältnisse) variieren kann (33). Eine Variabilität der GFR bei gesunden Individuen, die ungefähr 30 Prozent betragen kann (34), kann aus teleologischer Sicht als adaptiver Mechanismus gedeutet werden. Eine erhöhte Eiweißzufuhr führt beispielsweise zu einer passageren glomerulären Hyperfiltration und dient mutmaßlich der gesteigerten Elimination von stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten, die im Rahmen der Metabolisierung von Eiweißen entstehen (35).

Ende des letzten Jahrhunderts kam die These auf, dass die glomeruläre Filtrationskapazität als mögliches Diagnostikum zur erweiterten Evaluation der Nierenfunktion genutzt werden könnte (36). Eine der beschriebenen Methoden, um die glomeruläre Filtrationskapazität zu evaluieren, ist die Bestimmung der sogenannten renalen funktionellen Reserve („renal functional reserve“, RFR), definiert als Differenz zwischen der maximal stimulierbaren GFR und der GFR im nüchternen Zustand (Basiswert der GFR) (34). Das Konzept der RFR wird 1983 erstmalig von Bosch et al. beschrieben (34). In ihrer Arbeit belegen sie, dass bei gesunden Probanden eine erhöhte orale Eiweißzufuhr zu einer Steigerung der GFR (gemessen mittels Kreatinin- und Inulin-Clearance) führt (34). Spätere Studien bestätigen den Befund in verschiedenen Populationen (37, 38). Eine glomeruläre Hyperfiltration kann zudem durch die intravenöse Gabe von Aminosäuren (39) oder Dopamin (40) induziert werden. Zur glomerulären Hyperfiltration nach einer Eiweißzufuhr tragen verschiedene Mechanismen bei. Es wird vermutet, dass es zur Modulation der Aktivität des tubuloglomerulären Feedbacks kommt und die daraus resultierende Dysbalance von parakrinen und endokrinen Faktoren zur Erhöhung des renalen Blutflusses und zu einer erhöhten GFR bei gleichbleibender glomerulärer Filtrationsfraktion führt (41). Dosisstudien lassen einen Ceiling-Effekt nach Eiweiß-Aufnahme mit einer vorhandenen Obergrenze der maximal stimulierbaren GFR vermuten (42). Bestimmte physiologische (z. B. Schwangerschaft) und pathologische Gegebenheiten (z. B. Vorhandensein einer Einzelniere, Diabetes mellitus) sind mit einer glomerulären Hyperfiltration und reduzierten RFR assoziiert (15). Fliser et al. (37) verglichen die maximale GFR und den Basiswert der GFR bei gesunden Probanden unterschiedlicher Altersklassen und beschrieben eine signifikante Reduktion der RFR bei älteren Probanden, während der Basiswert der GFR bei den älteren Probanden innerhalb der altersentsprechenden Norm lag. Unter Berücksichtigung histopathologischer Arbeiten ist der Befund einer reduzierten RFR trotz normalem Basiswert der GFR im höheren Alter allerdings möglicherweise auf einen altersbedingten Verlust von Nephronen bei kompensatorischer Hypertrophie und glomerulärer Hyperfiltration der verbleibenden Nephrone zurückzuführen (43).

Konzeptionell erfolgt eine etwaige Reduktion der RFR vor einer Abnahme des Basiswertes der GFR (15). Andererseits kann ein normaler Basiswert der GFR, der infolge einer glomerulären Hyperfiltration zustande kommt, fälschlicherweise mit einer normalen Nierenfunktion verwechselt werden. Ein verminderter Basiswert der GFR

würde daher erst dann detektiert werden, wenn die RFR den Verlust der globalen Organfunktion nicht mehr kompensieren kann. Somit mag eine reduzierte RFR bei noch normalem altersentsprechendem Basiswert der GFR ein möglicher früher Indikator einer Nierenerkrankung sein und die RFR könnte als funktioneller Marker genutzt werden, um das Risiko von renalen Ereignissen abzuschätzen (15, 44). Dementsprechend mag eine Untergruppe von Patienten mit scheinbar normalem Basiswert der GFR durchaus eine reduzierte RFR aufweisen sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung und Episoden einer akuten Nierenschädigung haben. Hierbei muss aber beachtet werden, dass diese These nicht in großen Querschnittskohorten überprüft worden ist und die Variabilität der RFR innerhalb verschiedener Populationen mit unterschiedlichen Alters- und Geschlechterverteilungen sowie Ethnizitäten nicht bekannt ist. Zudem ist es umstritten, ob die RFR bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung nachweisbar ist (40, 45). Letztlich ist der prognostische Wert der RFR für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung und langfristigen Verminderung der GFR nicht untersucht. Er ist somit Gegenstand dieser Arbeit.

1.3.2 Neue renale Biomarker

Obwohl die akute Nierenschädigung durch einen Abfall der GFR gekennzeichnet ist, ist die zugrunde liegende Ursache der Nierenfunktionsstörung zumeist eine akute Tubulusschädigung. Daher kann die Bestimmung von Markern im Urin, die eine tubuläre Dysfunktion oder Schädigung reflektieren, eine größere diagnostische Sicherheit in Bezug auf das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung bieten. Das Konzept der subklinischen akuten Nierenschädigung („subclinical acute kidney injury“) beschreibt ein positives Schädigungssignal durch „neue“ renale (tubuläre) Biomarker, selbst wenn noch kein Funktionsverlust im Sinne von Veränderungen des Serumkreatinins und/oder der Urinausscheidung eingetreten ist (46). Von den neuen renalen Biomarkern wird daher eine raschere Prädiktion und Detektion einer akuten Nierenschädigung erwartet mit dem Ziel, frühzeitig präventive Maßnahmen einleiten zu können, bevor es zur „klinischen“ Diagnose einer akuten Nierenschädigung kommt. Ob und gegebenenfalls welche Konsequenzen im Falle des Vorliegens eines positiven Schädigungssignals gezogen werden können, bleibt Gegenstand der Forschung. Wenige Studien belegen etwa, dass ein frühzeitiges Einleiten von renalen

biomarkergesteuerten Maßnahmenbündeln zur Reduktion der Rate einer akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff bei Hochrisikopatienten führt (47, 48). Zu beachten ist, dass zwar die neuen renalen Biomarker bei der Früherkennung einer akuten Nierenschädigung hilfreich sein können, sie in den meisten Fällen aber nicht das Risiko einer Exposition messen.

Neue renale Biomarker sind bei der akuten Nierenschädigung untersucht worden (49) und sie könnten basierend auf ihrer Spezifität eingesetzt werden, um die Genese, das Ausmaß und die Lokalisation der akuten Nierenschädigung zu evaluieren (50). In Studien ist das Auftreten einer subklinischen akuten Nierenschädigung, selbst wenn die etablierten Kriterien für eine akute Nierenschädigung nicht erfüllt sind („Biomarker positiv – akute Nierenschädigung nach KDIGO negativ“), mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (51). Es bleibt aber zu klären, welche neuen renalen Biomarker in Abhängigkeit von der Genese und vom zeitlichen Verlauf der Nierenschädigung angewendet werden sollten, da sie verschiedene physiologische und pathophysiologische Prozesse im geschädigten Gewebe widerspiegeln (52). Zu beachten ist ferner, dass in den meisten Ländern Kosten für die Implementierung neuer renaler Biomarker im klinischen Alltag nicht erstattet werden, weshalb sie vorwiegend in der Forschung eingesetzt werden. Eine Integration der neuen renalen Biomarker in die KDIGO-Richtlinien für die akute Nierenschädigung wird gegenwärtig diskutiert (27). Im Folgenden werden einige neue und etablierte renale Biomarker vorgestellt.

Die beiden Urin-Biomarker TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, 21 kDa) und IGFBP7 (insulin-like growth factor binding protein 7, 25 kDa) werden in der Frühphase einer tubulären Schädigung (z. B. im Rahmen einer Sepsis (53) oder nach einer Ischämie (54)) von den proximalen und distalen Tubulusepithelzellen sezerniert. Im Gegensatz zu tubulären Schädigungsmarkern (z. B. Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (49)) können TIMP-2 und IGFBP7 als Reaktion auf nicht-schädigende noxische Reize freigesetzt werden (54). Beide Biomarker sind schon in den Tubulusepithelzellen vorgeformt, sodass keine Transkription zu deren Expression notwendig ist (55). Aus diesem Grund werden beide Biomarker auch als „renale Stressmarker“ bezeichnet (56). Basierend auf experimentellen Arbeiten mit diversen Zelltypen, wird angenommen, dass TIMP-2 und IGFBP7 während einer akuten Nierenschädigung in autokriner und parakriner Weise die Effekte der Cyclin-abhängigen Kinasen blockieren und damit ein G1-Zellzyklus-Arrest der

Tubulusepithelzellen induziert wird, um die mitotische Teilung von Epithelzellen mit beschädigter DNS zu vermeiden, bis das Risiko vermindert oder die Schädigung behoben ist (54, 57, 58). TIMP-2 und IGFBP7 sind validiert für die Prädiktion einer moderaten und schweren akuten Nierenschädigung (Stadium 2–3) bei kritisch kranken Patienten innerhalb von zwölf Stunden nach Probenentnahme (58). Bei herzchirurgischen Hochrisikopatienten hat ein früher (4 Stunden) postoperativer Anstieg der beiden Biomarker TIMP-2 und IGFBP7 einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung (59). Die Multiplikation der Konzentrationen beider Biomarker ergibt einen Risiko-Score für die akute Nierenschädigung, wobei ein Score > 0,3 $(ng/ml)^2/1000$ eine Sensitivität und Spezifität von 92 beziehungsweise 46 Prozent und ein Score > 2.0 $(ng/ml)^2/1000$ eine Sensitivität und Spezifität von 37 und 95 Prozent für das Auftreten einer moderaten und schweren akuten Nierenschädigung aufweist (60). Das Referenzintervall für das Produkt von TIMP-2 und IGFBP7 beim gesunden Menschen liegt zwischen 0,04 und 2,22 $(ng/ml)^2/1000$. Die Urin-Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 sind bei einer stabilen chronischen Nierenerkrankung nicht erhöht (61).

Anders als TIMP-2 und IGFBP7 ist die α1-Mikroglobulin-Exkretion ein etablierter Urin-Marker der tubulären Dysfunktion (62). α1-Mikroglobulin wird in der Leber synthetisiert. Es ist ein Plasma- und Gewebe-Glykoprotein. Seine Funktion ist unter anderem die Bindung und der Abbau der Häm-Komponente des Hämoglobins (63). α1-Mikroglobulin wird aufgrund seiner geringen Molekulargröße (26 kDa) frei glomerulär filtriert und im proximalen Tubulussystem reabsorbiert, wobei die auf Urinkreatinin normierte physiologische Exkretion altersabhängig bis zu 20 mg betragen kann (57). Im Falle einer tubulären Dysfunktion beziehungsweise tubulären Schädigung kommt es entsprechend zur vermehrten α1-Mikroglobulin-Exkretion im Urin (62, 64). In den KDIGO-Richtlinien wird die Messung der α1-Mikroglobulin-Exkretion zur Evaluation einer chronischen tubulointerstitiellen Erkrankung der Nieren empfohlen (62). Bei der Diagnose einer akuten Nierenschädigung hat die α1-Mikroglobulin-Exkretion bis dato keinen festen Stellenwert. Zu beachten ist, dass in Studien eine erhöhte α1-Mikroglobulin-Exkretion mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung assoziiert ist, unabhängig von der GFR oder der Albuminurie (65).

Die Proteinurie und Albuminurie sind zwei entscheidende etablierte Marker für eine chronische Nierenerkrankung. Die Albuminurie ist unabhängig von der GFR ein sensitiver Marker für die Progression der chronischen Nierenerkrankung (62, 66) sowie

ein prognostischer Faktor für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen und kardiovaskulärer Mortalität (67). Daher empfehlen die KDIGO-Richtlinien eine Einteilung der chronischen Nierenerkrankung sowohl anhand der GFR als auch der Albuminurie (62). Grundsätzlich wird die Albuminurie als Marker der glomerulären Integrität gesehen; erhöhte Konzentrationen können aber auch im Rahmen einer glomerulären Hyperfiltration oder tubulären Dysfunktion und Schädigung und damit assoziierten verminderten tubulären Reabsorption des glomerulär filtrierten Albumins zustande kommen (62, 68). Bei der Diagnose einer akuten Nierenschädigung haben die Proteinurie und Albuminurie keinen festen Stellenwert (14). In einer multizentrischen Studie mit kardiochirurgischen Patienten ist gezeigt worden, dass eine erhöhte Proteinurie und Albuminurie in der postoperativen Phase mit einem erhöhten Risiko einer akuten Nierenschädigung assoziiert ist (69). Eine erhöhte Proteinurie und Albuminurie bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist häufig und am ehesten auf Komorbiditäten (z. B. arterielle Hypertonie, renovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus), chronisch-venöse Kongestion und eine chronische tubulointerstitielle Schädigung zurückzuführen (19).

Cystatin C, ein etablierter Surrogatmarker der GFR, ist ein Cysteinprotease-Inhibitor und wird von allen kernhaltigen Zellen in relativ konstanter Rate gebildet (70). Aufgrund seiner geringen Molekulargröße (13,3 kDa) wird Cystatin C frei glomerulär filtriert, tubulär reabsorbiert und zum größten Teil metabolisiert. Somit kann die Serumkonzentration von Cystatin C als Indikator der GFR betrachtet werden. Im Vergleich zum Serumkreatinin wird jedoch Cystatin C nicht von Geschlecht und Alter beeinflusst und zeigt nur eine geringere Störanfälligkeit gegenüber Muskelmasse und Nahrungsaufnahme (71). Wichtige Störgrößen für den Cystatin C-Spiegel sind Schilddrüsenerkrankungen, Inflammation, Rauchen, Adipositas und eine Kortison-Therapie (70). Zu beachten ist, dass Cystatin C ein Marker der GFR ist und kein Marker der tubulären Schädigung. Die Nutzung von Cystatin C bei chronischer Nierenerkrankung ist hinreichend beschrieben. Die KDIGO-Richtlinien empfehlen die Messung von Cystatin C bei Erwachsenen mit einer Serumkreatinin-basierten geschätzten GFR („estimated GFR“, eGFR) von 45 bis 59 ml/min/1,73 m^2 zur Diagnosesicherung einer chronischen Nierenerkrankung, sofern keine anderen strukturellen Auffälligkeiten der Nieren vorliegen (62). Dies basiert auf Studien, die bei der Kombination von Serumkreatinin und Cystatin C im Vergleich zur alleinigen Serumkreatinin-Messung eine höhere Präzision zur Abschätzung der gemessenen

GFR zeigen (72). Die Bestimmung von Cystatin C trägt zu einer verbesserten Risikostratifizierung hinsichtlich Mortalität und chronischer dialysepflichtiger Nierenerkrankung bei (73). Cystatin C mag ebenfalls bei Patienten, die nach einem Intensivaufenthalt entlassen werden, zur verbesserten Risikostratifizierung hinsichtlich Mortalität und langfristigem Verlauf der Nierenfunktion beitragen (74).

1.3.3 Intrarenal-venöse Duplexsonografie

Die Assoziation einer Herzerkrankung einerseits und einer Nierenerkrankung andererseits wird unter dem Begriff KRS (kardiorenales Syndrom) subsumiert und bezeichnet die Koexistenz einer sich gegenseitig bedingenden und gegenseitig aggravierenden akuten oder chronischen kardialen und renalen Erkrankung (75). Beispielsweise wird eine akute Nierenschädigung, die im Rahmen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz auftritt, als „KRS Typ 1“ bezeichnet (75). Die wechselseitige Beziehung beider Organe wird insbesondere dadurch ersichtlich, dass bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine Abnahme der Kreatinin-Clearance um je ein ml/min mit einer Erhöhung der Gesamtmortalität um ein Prozent assoziiert ist (76) und auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit abnehmender Nierenfunktion graduell zunimmt (77). Zu betonen ist, dass ein Großteil der Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Nierenerkrankung nie den Zeitpunkt erreichen wird, an dem eine Nierenersatztherapie erforderlich ist; es ist wahrscheinlicher, dass sie vorzeitig an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung versterben (12).

Neben einem reduzierten Herzzeitvolumen gilt eine persistierende venöse Kongestion aufgrund eines progressiven Rechtsherzversagens als eine wichtige Determinante einer progredienten Nierenerkrankung (78, 79). Eine venöse Kongestion kann zu einem Circulus vitiosus führen mit humoraler Aktivierung, gesteigerter Salz- und Volumenretention, intra-abdomineller Hypertonie, erhöhter Darmwandpermeabilität mit Translokation von Darmkeimen, Verschlechterung der links- und rechtsventrikulären Funktion, sekundärer pulmonaler Hypertonie sowie pulmonaler und systemischer Kongestion, die zum Progress der Nierenerkrankung beitragen (19). Letztendlich kann ein extrakorporaler Volumenentzug beziehungsweise eine Nierenersatztherapie zur Senkung von harnpflichtigen Substanzen erforderlich sein, um die venöse Kongestion bei diuretikaresistenter Volumenüberladung und akuter Nierenschädigung zu lindern (80). Dabei scheint die akute Nierenschädigung, die im

Rahmen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz auftritt, überwiegend funktioneller/hämodynamischer Genese zu sein und kann als Folge der venösen Kongestion oder arteriellen Hypoperfusion der Nieren gewertet werden (19, 81). Diese Form der Nierenschädigung kann bei Persistenz beziehungsweise Progress der funktionellen Genese oder im Rahmen anderer Insulte in eine strukturelle Schädigung der Nieren übergehen, die anhand von erhöhten Urin-Konzentrationen von tubulären Schädigungsmarkern ersichtlich sein kann (50, 82). Somit kann die Evaluation der renal-venösen Kongestion als komplementäre Diagnostik zu neuen renalen Biomarkern gesehen werden, um eine verbesserte Eingrenzung der zugrunde liegenden Genese der akuten Nierenschädigung zu ermöglichen. Trotz der zentralen Bedeutung der renal-venösen Kongestion für die Prognose von Patienten mit einem KRS gibt es bislang keine etablierte Methode, diese non-invasiv zu erfassen.

Kürzlich ist die prognostische Rolle der intrarenal-venösen Duplexsonografie für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit Herzinsuffizienz (83) und nach herzchirurgischem Eingriff (84) evaluiert worden. In diesen Arbeiten werden verschiedene intrarenal-venöse Flussprofile (IRVFP) beschrieben, die am ehesten durch eine im Rahmen der venösen Kongestion bedingte Kompression und/oder Veränderung der Compliance von Blutgefäßen im Nierenparenchym zustande kommen (85). Hierbei ist zu beachten, dass die dabei beschriebene Klassifikation mit einer Einteilung von diskontinuierlichen IRVFP in verschiedene Kategorien nicht das Kontinuum der renal-venösen Kongestion reflektiert, da dadurch wichtige Änderungen innerhalb der Kategorien übersehen werden können. Ob ein duplexsonografiebasierter kontinuierlicher Index einen objektiveren Parameter darstellen kann, um den Schweregrad der renal-venösen Kongestion zu erfassen, ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der klinischen Relevanz der akuten Nierenschädigung und der genannten Limitationen der etablierten Marker Serumkreatinin und Diuresemenge ist die Zielsetzung der Arbeit, die Wertigkeit neuer diagnostischer Marker in verschiedenen klinischen Szenarien zu evaluieren, die mit einem erhöhten Risiko für eine akute Nierenschädigung assoziiert sind. Das Vorhaben dient der Bewertung von neuen Markern für

a) die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung;
b) die Evaluation des Ausmaßes der renalen Erholung nach einer akuten Nierenschädigung sowie
c) die Vorhersage einer erhöhten Morbidität und Mortalität infolge einer renal-venösen Kongestion.

Hierbei werden verschiedene in der klinischen Praxis etablierte (Proteinurie, Albuminurie, α1-Mikroglobulin-Exkretion, Cystatin C) und neue renale Marker (RFR, TIMP-2 und IGFBP7, intrarenal venöse Duplexsonografie) untersucht.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die prognostische Wertigkeit der präoperativen RFR für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff?
2. Sind eine akute Nierenschädigung und erhöhte Urin-Konzentrationen von neuen renalen Biomarkern nach herzchirurgischem Eingriff mit einer Reduktion der RFR assoziiert?
3. Besteht eine Assoziation zwischen der Prätransplantations-RFR und renalen Ereignissen nach Lungentransplantation (LTx)?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen etablierten und neuen renalen Markern mit dem Auftreten und dem Progress einer akuten Nierenschädigung bei COVID-19?
5. Wie ist die prognostische Wertigkeit eines duplexsonografiebasierten kontinuierlichen Index zur Erfassung der intrarenal-venösen Kongestion für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz?

2. Eigene Arbeiten

2.1 Wertigkeit der präoperativen renalen funktionellen Reserve für die Risikoabschätzung der akuten Nierenschädigung nach elektiver Herzchirurgie (Anhang 7.1)

Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Samoni S, de Cal M, Corradi V, Virzì GM, De Rosa S, Muciño Bermejo MJ, Estremadoyro C, Villa G, Zaragoza JJ, Caprara C, Brocca A, Birk HW, Walmrath HD, Seeger W, Nalesso F, Zanella M, Brendolan A, Giavarina D, Salvador L, Bellomo R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. Ann Thorac Surg. 2018;105(4):1094–1101.

Dies ist die erste Arbeit, die die prognostische Wertigkeit der RFR für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung untersucht. Die daraus resultierende Publikation ist in Anhang 7.1 zu finden. Für die prospektive monozentrische Observationsstudie sind 110 erwachsene Patienten mit normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin-basierte eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) rekrutiert, die sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben. Ein herzchirurgisches Patientenkollektiv ist deshalb gewählt worden, da eine postoperative Nierenschädigung häufig und der Zeitpunkt des Insults (innerhalb der Kardiochirurgie) gut definiert ist.

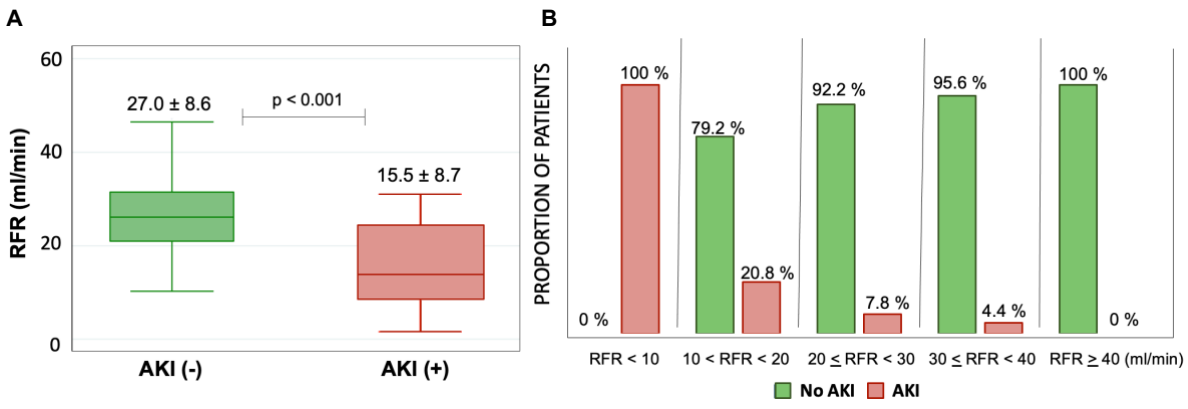
Einen Tag vor der Operation wurde die RFR mittels einer im Vorfeld erprobten (34, 86) und standardisierten Methode (42) gemessen. Renin-Angiotensin-System-Blocker und nichtsteroidale Antirheumatika wurden für mindestens 48 Stunden vor der geplanten Bestimmung der RFR pausiert. Die Stimulation der GFR erfolgte mit einer oralen Eiweißzufuhr in Höhe von 1,2 g/kg Körpergewicht. Der Basiswert der GFR und die maximale GFR wurden anhand der korrigierten Kreatinin-Clearance geschätzt. Zur Bestimmung des prädiktiven Wertes der präoperativen RFR für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung wurde die Fläche unter der Kurve der „Receiver Operating Characteristic“ (AUC-ROC) berechnet. Der sekundäre Endpunkt beinhaltete die Berechnung von Risikoprädiktionsmodellen, basierend auf klinischen Kovariablen und postoperativen Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7. Letztere wurden zu folgenden Zeitpunkten bestimmt: intraoperativ, postoperativ bei Aufnahme auf die

Intensivstation, sowie vier, zwölf und 24 Stunden nach der Operation. Eine normale RFR war definiert als ≥ 30 ml/min (42, 44).

Die wichtigsten Erkenntnisse der Studie sind:

1. Patienten, die postoperativ eine akute Nierenschädigung entwickelten, hatten niedrigere präoperative RFR-Werte verglichen mit denen, die keine akute Nierenschädigung entwickelten (Abbildung 1 A).
2. Die Häufigkeit der akuten Nierenschädigung war desto höher, je niedriger das Intervall der präoperativen RFR war (Abbildung 1 B).
3. Die AUC-ROC der präoperativen RFR für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung betrug 0,83 (Konfidenzintervall 95 %: 0,70–0,96).
4. Patienten mit präoperativen RFR-Werten ≤ 15 ml/min im Vergleich zu solchen mit Werten > 15 ml/min hatten ein 11,8-fach erhöhtes Risiko, eine akute Nierenschädigung zu entwickeln.
5. Die AUC-ROC von TIMP-2 und IGFBP7 zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung betrug 0,87 (Konfidenzintervall 95 %: 0,79–0,84).
6. Durch die Hinzunahme von präoperativen und intraoperativen Kovariablen zur präoperativen RFR konnte die AUC-ROC für die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung auf 0,95 (Konfidenzintervall 95 %: 0,91–0,98) verbessert werden.

Abbildung 1: Präoperative RFR und akute Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff



AKI = akute Nierenschädigung; RFR = renale funktionelle Reserve. Quelle: in Anlehnung an Husain-Syed et al. (87).

2.2 Persistierende Verminderung der renalen funktionellen Reserve nach kardiochirurgieassoziierter akuter Nierenschädigung (Anhang 7.2)

Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Hinna Danesi T, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Samoni S, de Cal M, Corradi V, Virzì GM, De Rosa S, Muciño Bermejo MJ, Estremadoyro C, Villa G, Zaragoza JJ, Caprara C, Brocca A, Birk HW, Walmrath HD, Seeger W, Nalesso F, Zanella M, Brendolan A, Giavarina D, Salvador L, Bellomo R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C. Persistent decrease of renal functional reserve in patients after cardiac surgery-associated acute kidney injury despite clinical recovery. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(2):308–317.

In dieser Studie wurde die Beobachtungsdauer für 86 (78,2 %) Patienten aus der zuvor dargestellten Kohorte (87) nach der Krankenhausentlassung auf drei Monate nach herzchirurgischem Eingriff verlängert und die RFR erneut bestimmt. Hierbei wurden drei Monate als Mindestabstand gewählt, da die KDIGO-Richtlinien (14) diese Zeitspanne für die Abgrenzung einer vermeintlich neu auftretenden chronischen Nierenerkrankung nach einer akuten Nierenschädigung empfehlen. Die daraus resultierende Publikation befindet sich in Anhang 7.2. Der primäre Endpunkt war die Erfassung von Änderungen der RFR drei Monate nach Herzchirurgie im Vergleich mit den präoperativen Werten. Der sekundäre Endpunkt war die Erfassung der Patienten, die eine normale beziehungsweise stabile eGFR (basierend auf Serumkreatinin), jedoch eine reduzierte RFR nach drei Monaten aufweisen, sowie die Assoziation von klinischen Kovariablen und postoperativen Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 mit Änderungen der RFR. Die Bestimmung der RFR erfolgte analog zum vorherigen Protokoll (87). Eine subklinische akute Nierenschädigung wurde definiert als erhöhte postoperative Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 (> 0,3 $(ng/ml)^2/1000$) ohne positive KDIGO-Kriterien für eine akute Nierenschädigung (14). Eine erhaltene RFR wurde definiert als Drei-Monats-RFR ≥ präoperative RFR.

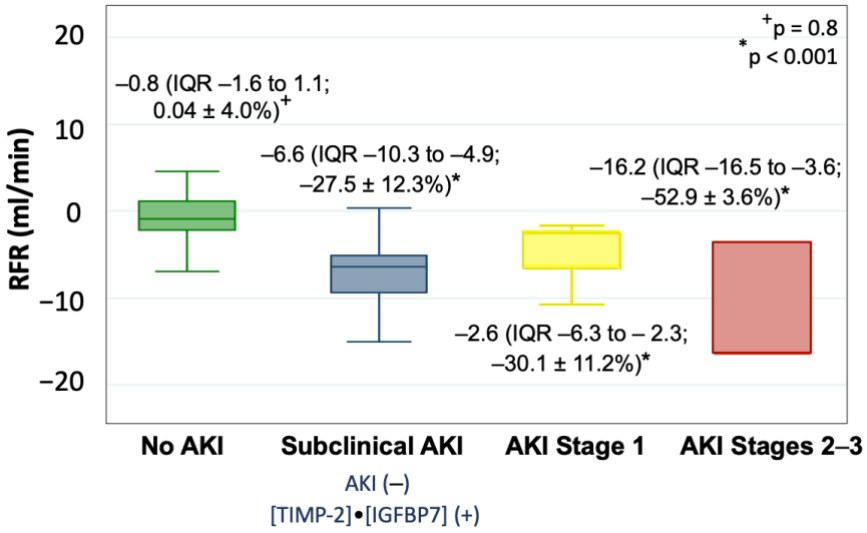
Die wichtigsten Erkenntnisse der Studie sind:

1. Alle Patienten zeigten bei Krankenhausentlassung eine komplette Erholung der Nierenfunktion (basierend auf Serumkreatinin) einschließlich derjenigen, die eine postoperative akute Nierenschädigung entwickelten.
2. Nach drei Monaten erfüllten drei Patienten (3,5 %) die Kriterien einer chronischen Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min/1.73 m^2): Zwei Patienten

hatten postoperativ eine akute Nierenschädigung und ein Patient hatte eine subklinische akute Nierenschädigung durchgemacht.

3. Von den verbleibenden 83 Patienten zeigten diejenigen, die postoperativ eine akute Nierenschädigung entwickelten (KDIGO-Kriterien positiv und subklinisch), einen signifikanten Abfall der RFR nach drei Monaten trotz stabiler eGFR (Abbildung 2).
4. Die RFR nach drei Monaten stand in Abhängigkeit von der präoperativen RFR, dem Alter und der maximalen postoperativen Konzentration von TIMP-2 und IGFBP7, nicht jedoch von anderen präoperativen oder intraoperativen Kovariablen.

Abbildung 2: Änderungen der RFR in Abhängigkeit von einer akuten Nierenschädigung und einer subklinischen akuten Nierenschädigung nach Herzchirurgie



AKI = akute Nierenschädigung; IGFBP7 = Insulin-like growth factor binding protein 7; IQR = Interquartilsabstand; RFR = renale funktionelle Reserve; TIMP-2 = Tissue inhibitor of metalloproteinases-2. Quelle: in Anlehnung an Husain-Syed et al. (88).

2.3 Renale funktionelle Reserve und Nierenfunktionsverlauf nach Lungentransplantation (Anhang 7.3)

Husain-Syed F, Ferrari F, Birk HW, Weimer R, Ronco C, Poll K, Hecker M, Walmrath HD, Seeger W, Kuhnert S, Mayer K. Pre-transplant renal functional reserve and renal function after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2020;39(9):970–974.

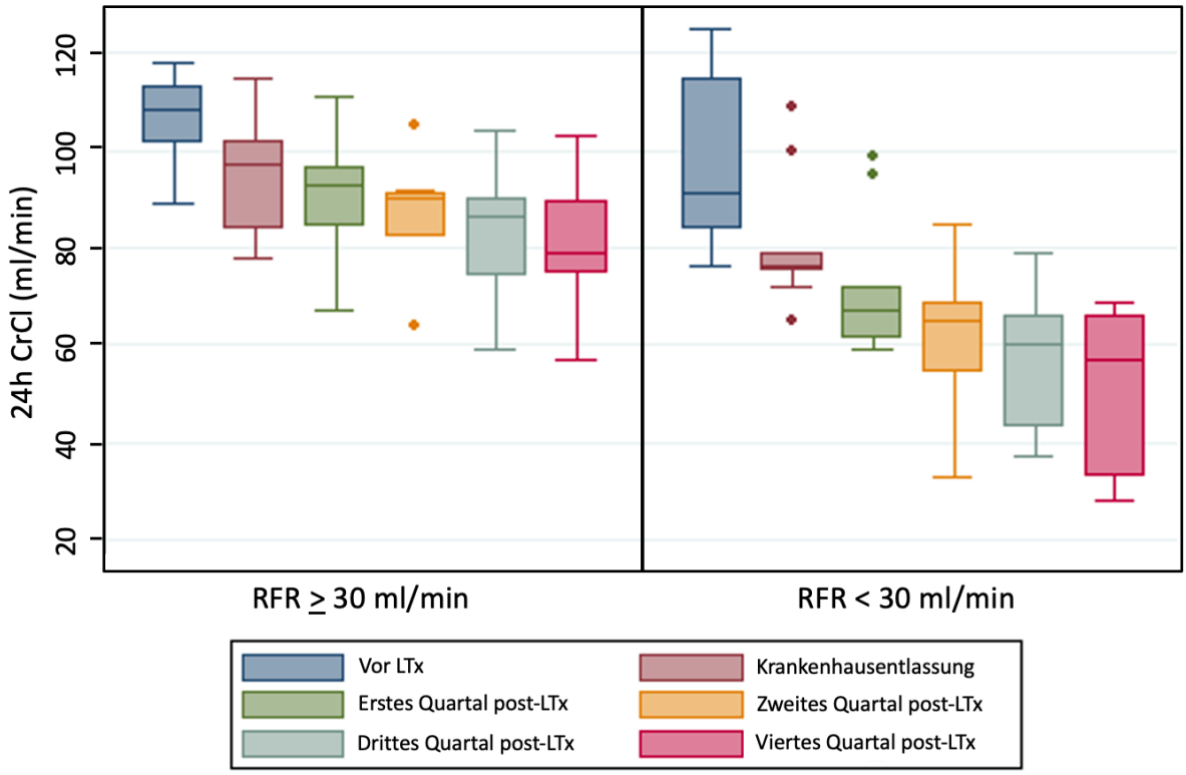
Dies ist die erste Studie, die die Assoziation zwischen der RFR und renalen Ereignissen nach Organtransplantationen untersucht. Die Publikation befindet sich in Anhang 7.3. Analog zu den vorherigen Arbeiten (87, 88) wurde eine Kohorte ausgewählt, bei der eine akute Nierenschädigung häufig und der Zeitpunkt des Insults (nämlich die Transplantation) gut definiert ist. Im ersten Bericht der vor Kurzem abgeschlossenen monozentrischen Observationsstudie (www.clinicaltrials.gov: NCT03046277) wurde die RFR bei 20 zur Lungentransplantation (LTx) gelisteten erwachsenen Patienten (medianer Lungenallokations-Score von 36,7 (Interquartilsabstand: 35,0–38,2)) anhand des im Vorfeld beschriebenen Protokolls (87) vor LTx bestimmt. Eine normale RFR war definiert als ≥ 30 ml/min (42, 44). Nach LTx erfolgte bei den Patienten im Rahmen der in dreimonatigen Abständen stattfindenden stationären Nachsorge eine Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin-basierte eGFR, Kreatinin-Clearance, Proteinurie und Albuminurie im 24-Stunden-Sammelurin). In der Arbeit sind die Ergebnisse bis ein Jahr post-LTx dargestellt. Das Hauptziel der Arbeit war die Evaluation der RFR als möglichem Risikofaktor für die akute Nierenschädigung nach LTx. Nebenziel war die Untersuchung der Beziehung der RFR zu Veränderungen der eGFR, Kreatinin-Clearance, Proteinurie und Albuminurie nach LTx.

Die wichtigsten Erkenntnisse der Studie sind:

1. 60 Prozent der Patienten zeigten prä-LTx eine reduzierte RFR (< 30 ml/min) trotz normaler eGFR und Kreatinin-Clearance.
2. Die RFR zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Body-Mass-Index (rho = 0,550) und dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (rho = – 0,470), der Harnsäure (rho = 0,521) und Albuminurie (rho = – 0,490), nicht aber mit der invasiv gemessenen kardiopulmonalen Hämodynamik.
3. Die akute Nierenschädigung nach LTx trat häufiger bei Patienten mit einer reduzierten RFR auf als bei Patienten mit einer normalen RFR.

4. Im Ein-Jahres-Verlauf war eine Verschlechterung der eGFR, Kreatinin-Clearance (Abbildung 3), Proteinurie und Albuminurie in höherem Maße bei Patienten mit einer reduzierten RFR zu beobachten im Vergleich zu Patienten mit einer normalen RFR; eine ähnliche Dynamik der Nierenfunktion war zu sehen, wenn Patienten anstelle der RFR nach dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung kategorisiert wurden.

Abbildung 3: Ein-Jahres-Verlauf der Kreatinin-Clearance vor und nach Lungentransplantation, kategorisiert nach normaler und reduzierter RFR



CrCl = Kreatinin-Clearance; LTx = Lungentransplantation; RFR = renale funktionelle Reserve. Quelle: Husain-Syed et al. (89).

2.4 Akute Nierenschädigung und Urin-Biomarker bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 (Anhang 7.4)

Husain-Syed F, Wilhelm J, Kassoumeh S, Birk HW, Herold S, Vadász I, Walmrath HD, Kellum JA, Ronco C, Seeger W. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(7):1271–1274.

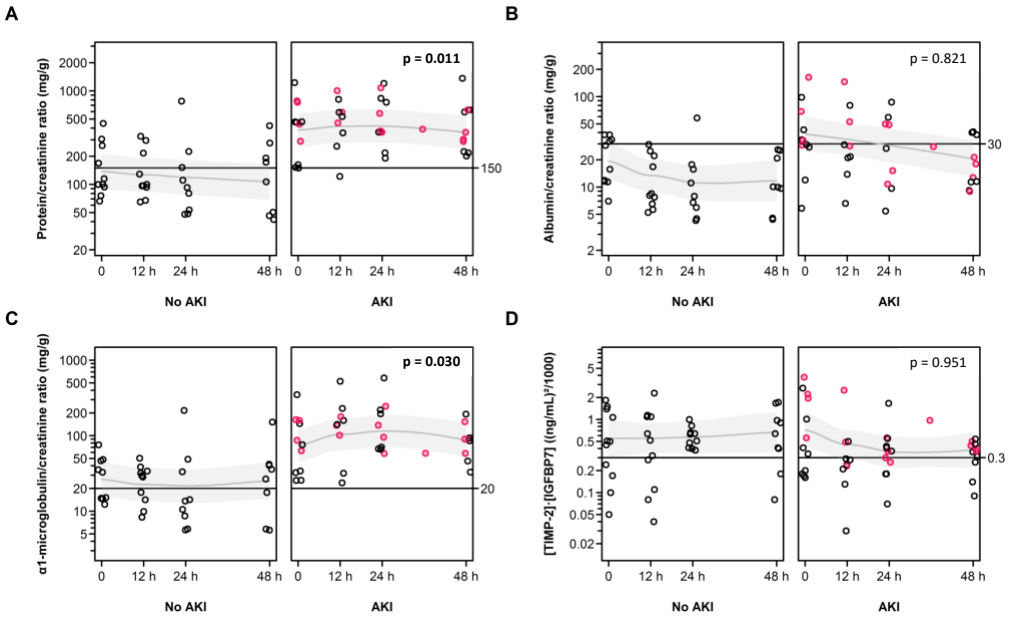
Diese Studie ist der erste Bericht einer laufenden monozentrischen Observationsstudie (www.clinicaltrials.gov: NCT04353583) mit dem Hauptziel, die Inzidenz der akuten Nierenschädigung sowie die Assoziation mit etablierten (auf Urinkreatinin normierte Proteinurie, Albuminurie, α1-Mikroglobulin-Exkretion im Spontanurin) und neuen renalen Biomarkern (Spontanurin-Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7) bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 zu untersuchen. Nebenziel war die Evaluation der Korrelation zwischen renalen Biomarkern und klinischen Kovariablen. Die daraus resultierende Publikation ist in Anhang 7.4 zu finden. Hierfür wurden bei 23 erwachsenen Patienten Spontanurinproben zu den folgenden Zeitpunkten entnommen: bei Krankenhausaufnahme sowie zwölf, 24 und 48 Stunden nach Aufnahme.

Die wichtigsten Erkenntnisse der Studie sind:

1. Eine akute Nierenschädigung war häufig (52,2 %) und betraf vorwiegend Patienten, die eine intensivmedizinische Therapie benötigten.
2. Eine Progression der akuten Nierenschädigung war assoziiert mit erhöhter Mortalität und Morbidität einschließlich dem Auftreten eines septischen Schocks und dem Einleiten einer Nierenersatztherapie.
3. Bei Aufnahme zeigten Patienten mit akuter Nierenschädigung niedrigere eGFR-Werte (basierend auf Serumkreatinin und Cystatin C) sowie höhere Proteinurie und α1-Mikroglobulin-Exkretion im Vergleich zu denjenigen, die keine akute Nierenschädigung entwickelten (Abbildung 4).
4. Eine erhöhte α1-Mikroglobulin-Exkretion und erhöhte Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 waren mit einem Progress der akuten Nierenschädigung und erhöhten Mortalität assoziiert.
5. Ein Großteil der Patienten, die keine akute Nierenschädigung entwickelten, hatte bei Aufnahme erhöhte Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 (> 0,3 $(ng/ml)^2/1000$).

6. Die Proteinurie, Albuminurie und α1-Mikroglobulin-Exkretion zeigten eine signifikante Korrelation mit Indizes der Organdysfunktion (Sequential Organ Failure Assessment Score), Inflammation (Procalcitonin, Ferritin) und Koagulation (D-Dimer).

Abbildung 4: Zeitverlauf der Proteinurie (A), Albuminurie (B), α1-Mikroglobulin-Exkretion (C) und dem Produkt der Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 (D) aufgegliedert nach Entwicklung einer akuten Nierenschädigung bei COVID-19



Die horizontale Linie in den Abbildungen markiert die Grenze zu nicht-physiologischen Konzentrationen. Die rot markierten Biomarker-Werte stehen für Patienten, die eine Progression der akuten Nierenschädigung hatten.

AKI = akute Nierenschädigung; IGFBP7 = Insulin-like growth factor binding protein 7; TIMP-2 = Tissue inhibitor of metalloproteinases-2. Quelle: Husain-Syed et al. (90).

2.5 Duplexsonografiebasierter renal-venöser Stase-Index zur Prognoseabschätzung der Rechtsherzinsuffizienz (Anhang 7.5)

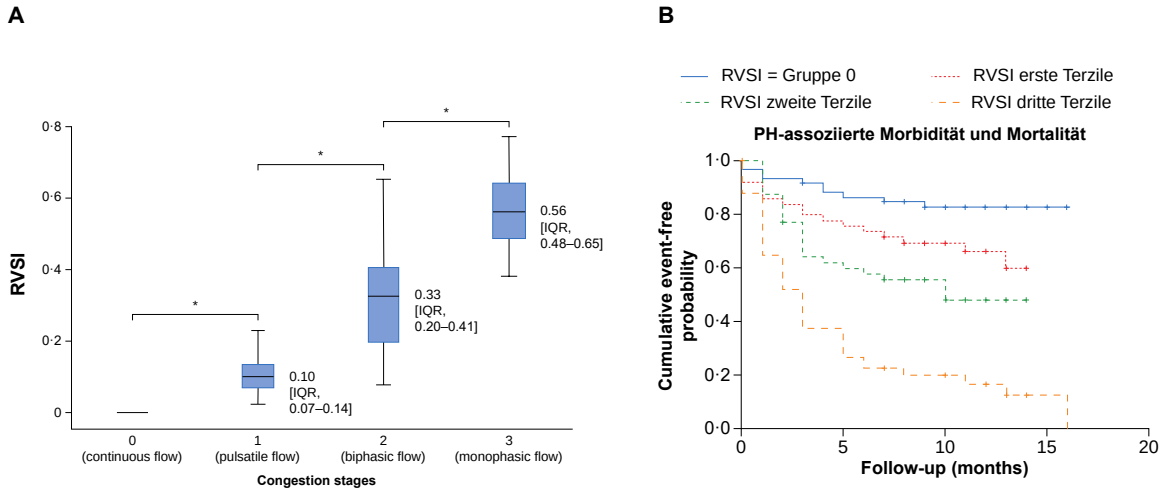
Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, Schörmann T, Tello K, Richter MJ, Wilhelm J, Sommer N, Steyerberg E, Bauer P, Walmrath HD, Seeger W, McCullough PA, Gall H, Ghofrani HA. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2019;8(21):e013584.

In der prospektiven monozentrischen Observationsstudie wurde auf der Grundlage duplexsonografiebasierter IRVFP ein kontinuierlicher Index zur Erfassung der intrarenal-venösen Kongestion entwickelt, der renal-venöse Stase-Index (RVSI). Die daraus resultierende Publikation ist in Anhang 7.5 zu finden. Bei 205 stationären Patienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie (PH) beziehungsweise vordiagnostizierter PH, die sich aufgrund einer klinischen Indikation einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung unterzogen, wurde die Assoziation des RVSI mit der invasiv gemessenen kardiopulmonalen Hämodynamik untersucht mit den Ergebnissen der Echokardiografie sowie Surrogatmarkern der GFR inklusive Urin-Biomarkern, intra-abdominellem Druck, hormonellem Status und Volumenstatus. Da die PH der wichtigste Wegbereiter einer Rechtsherzinsuffizienz ist (91), stellt sie ein ideales Szenario dar, um die venöse Kongestion zu erforschen. Die Diagnose und Klassifikation der PH erfolgte nach den aktuellen Leitlinien (92). Die Evaluation des hormonellen Status erfolgte mittels der serologischen Bestimmung von B-Typ-natriuretischem Peptid, Copeptin und Aldosteron. Die Evaluation des Volumenstatus erfolgte anhand der klinischen Einschätzung sowie einer Ultraschall- und Bioimpedanz-Analyse. Die eGFR basierte auf Serumkreatinin und Cystatin C. Im Spontanurin wurden die auf Urinkreatinin normierte Proteinurie, Albuminurie, α1-Mikroglobulin-Exkretion sowie die Natrium- und Kalium-Exkretion bestimmt. Der primäre Endpunkt war die Evaluation der PH-assoziierten Morbidität mithilfe des Coxschen Regressionsmodells für den kombinierten Endpunkt der PH-Progression (Hospitalisation wegen Verschlechterung der PH, LTx oder Eskalation der PH-spezifischen Therapie) und Gesamtmortalität im Ein-Jahres-Verlauf nach Entlassung. Zudem verglichen wurde der prognostische Wert von RVSI und IRVFP für den Endpunkt mithilfe von ROC-Kurven.

Die wichtigsten Erkenntnisse der Studie sind:

1. Der RVSI zeigte einen graduellen Anstieg mit zunehmendem Schweregrad der IRVFP (Abbildung 5 A) und stand in signifikanter Assoziation mit den Indizes der rechtskardialen Funktion, der eGFR und Urin-Biomarkern, dem intra-abdominellen Druck sowie hormonellem und Volumenstatus.
2. Unter den echokardiografischen und invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern zeigten die rechtsatriale Fläche und der rechtsatriale Druck die höchste Korrelation mit der Nierenfunktion.
3. Patienten mit einer PH aufgrund einer Linksherzerkrankung hatten die höchsten Indizes der intrarenal-venösen Kongestion.
4. Der RVSI war ein unabhängiger Prädiktor für das Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb der Beobachtungsperiode (Abbildung 5 B).
5. Die Analyse der ROC-Kurven legt nahe, dass der RVSI im Vergleich zu den individuellen IRVFP ein sensitiverer und spezifischerer Marker für das Eintreten einer PH-assoziierten Morbidität und Mortalität darstellt.
6. Patienten mit einem hohen RVSI und monophasischem IRVFP hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, in der Beobachtungsperiode eine diuretikaresistente Volumenüberladung und dialysepflichtige akute Nierenschädigung zu entwickeln.

Abbildung 5: Assoziation des renal-venösen Stase-Index mit Schweregrad der venösen Kongestion (klassifiziert anhand von intrarenal venösen Flussprofilen) (A) und Kaplan-Meier-Kurve anhand von Terzilen des renal-venösen Stase-Index (B)



IQR = Interquartilsabstand; PH = pulmonale Hypertonie; RVSI = renal-venöser Stase-Index. Quelle: Husain-Syed et al. (85).

3. Diskussion

3.1 Renale funktionelle Reserve

Da es keine wirksamen Therapieoptionen für die Behandlung beziehungsweise Vermeidung einer Progression der akuten Nierenschädigung gibt, ist eine frühzeitige Identifikation von Risikopatienten und eine Minimierung von Risikofaktoren von wesentlicher Bedeutung. Dies ist insbesondere der Fall bei geplanten und vorhersehbaren Eingriffen wie größeren Operationen. Idealerweise sollte ein diagnostischer Test, der zur verbesserten Risikostratifikation beiträgt, im Rahmen der übrigen präoperativen Evaluation erfolgen können. Eine frühzeitige Risikostratifikation ist essenziell und kann die klinische Entscheidungsfindung beeinflussen (etwa die Vermeidung einer hämodynamischen Instabilität und Volumenüberladung (93), Vermeidung beziehungsweise begrenzter Einsatz von potenziell nephrotoxischen Substanzen, engmaschige Überwachung der Nierenfunktion). Analog dazu empfehlen die KDIGO-Richtlinien eine frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten und ein stadienbasiertes Vorgehen bei akuter Nierenschädigung (14). Dies kann aber insbesondere dann erschwert sein, wenn keine chronische Nierenerkrankung vorliegt, die eine der wichtigsten Risikofaktoren einer akuten Nierenschädigung darstellt (9). Hierbei ist zu betonen, dass zum Beispiel in der Herzchirurgie zwar mehrere präoperative Risiko-Scores existieren, diese aber nur validiert sind für das Auftreten einer dialysepflichtigen akuten Nierenschädigung (94). Daher werden verbesserte Methoden zur Risikostratifizierung gesucht, die auch renale nicht dialysepflichtige Ereignisse prognostizieren können. Ähnlich sieht es aus bei nichtkardialen großen Chirurgien wie der LTx. Üblicherweise gilt eine Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min als Voraussetzung zur LTx-Listung (95); eine weitere renale Evaluation oder Risiko-Scores zur Prognostizierung von renalen Ereignissen nach LTx sind nicht beschrieben.

Konzeptionell reicht das Spektrum der akuten Nierenschädigung von einem biomarkerpositiven Zustand ohne Funktionsverlust über eine Erniedrigung der GFR ohne Hinweis einer Tubulusschädigung bis hin zur manifesten akuten Nierenschädigung mit Abfall der GFR und erhöhten renalen Biomarkern (50). Nach einer Nierenschädigung kann es zur kompletten oder partiellen renalen Erholung kommen. Sie kann charakterisiert sein durch eine vollständige oder unvollständige Regeneration des Nierengewebes bei normaler Nierenfunktion oder eine maladaptive Regeneration mit Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (44, 56). Da die

Nieren bei gesunden Menschen (wie prinzipiell alle Organe) eine physiologische Reserve besitzen, um eine normale Organfunktion im Falle eines Insults zu gewährleisten, wird eine persistierende Schädigung bei erhaltener GFR möglicherweise nicht erkannt. Dies ist unter anderem auf die Limitationen etablierter Surrogatmarker zur Evaluation der Nierenfunktion zurückzuführen. Serumkreatinin-Werte steigen bei Gesunden erst an, wenn die GFR um über 50 Prozent abfällt (15). Zudem können gesunde Individuen eine substanzielle RFR zeigen, die aufgrund verschiedener Gegebenheiten sukzessiv vermindert sein kann trotz stabilem GFR-Basiswert (15, 96). Obwohl das Konzept der RFR seit Jahrzehnten bekannt ist, wird es im klinischen Alltag anders als kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen nur selten eingesetzt (12).

In den drei erstgenannten Originalarbeiten (87–89) wurde der prognostische Wert der RFR für das Auftreten von renalen Ereignissen bei Patienten untersucht, die sich einem herzchirurgischen Eingriff oder einer LTx unterzogen hatten. Die Ergebnisse der Studien implizieren, dass eine verminderte RFR ein potenziell neuer und bis dato nicht beschriebener Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung darstellen könnte. Die Ergebnisse implizieren ferner, dass die RFR zur verbesserten renalen Risikostratifizierung von Patienten vor Kardiochirurgie und LTx beitragen kann, die mit konventionellen Markern der Nierenfunktion (Serumkreatinin-basierte eGFR, Kreatinin-Clearance) unentdeckt blieben und eventuell von präventiven Maßnahmen oder der Nutzung neuer renaler Biomarker zur frühen Detektion profitieren könnten. Im kardiochirurgischen Setting mag die RFR auch eine diagnostische Rolle zur Evaluation einer renalen Erholung nach einer akuten Nierenschädigung spielen. Patienten mit einer postoperativen akuten Nierenschädigung und solche mit einer subklinischen akuten Nierenschädigung zeigten jedenfalls eine reduzierte RFR trotz stabiler Serumkreatinin-basierter eGFR. Im Vergleich dazu zeigten Patienten, die keine akute Nierenschädigung entwickelten oder erhöhte postoperative Konzentrationen der neuen renalen Biomarkern aufwiesen, keine Änderung der RFR. Zu beachten ist, dass Serumkreatinin-basierte eGFR-Formeln nicht valide die GFR bei Patienten nach kritischer Erkrankung widerspiegeln, da es oft im Rahmen der Sarkopenie und der verminderten Kreatinin-Generation zur signifikanten und anhaltenden Abnahme des Serumkreatinins kommt, die zur Überschätzung der GFR beitragen kann (24). Da aber in unserem kardiochirurgischen Patientengut neben der stabilen eGFR auch eine stabile Kreatinin-

Clearance zu verzeichnen gewesen ist, erscheint eine Überschätzung des Basiswertes der GFR als unwahrscheinlich. Die Beobachtungen unterstützen somit die These, dass die RFR im Gegensatz zu etablierten Markern sensitiver zu sein scheint, um einen möglichen Verlust der glomerulären Filtration zu quantifizieren. Eine verminderte RFR vor Transplantation stellt überdies möglicherweise einen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung nach LTx dar. Cystatin-C-basierte eGFR-Formeln sind in den drei erstgenannten Originalarbeiten (87–89) nicht eingesetzt worden und können somit nicht mit anderen Surrogatmarkern der GFR verglichen werden.

Beim kardiochirurgischen Patientengut wurde in Abhängigkeit vom KDIGO-Schweregrad der akuten Nierenschädigung ein Verlust der RFR beobachtet. Patienten mit moderater bis schwerer akuter Nierenschädigung hatten einen größeren RFR-Verlust als Patienten, die eine leichtgradige akute Nierenschädigung entwickelten. Interessanterweise war der relative Verlust bei Patienten mit subklinischer akuter Nierenschädigung vergleichbar mit dem relativen Verlust bei solchen mit einer leichtgradigen akuten Nierenschädigung. Ob eine reduzierte RFR mit einem erhöhten Risiko einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert ist oder es gar zur Regeneration der RFR kommen kann, kann aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer in der kardiochirurgischen Population nicht beantwortet werden. Sollte jedoch das langfristige Outcome von Patienten mit subklinischer akuter Nierenschädigung vergleichbar sein mit dem von Patienten mit einer leichtgradigen akuten Nierenschädigung, könnten die Beobachtungen analog zu anderen Biomarker-Studien (97) demonstrieren, dass eine erweiterte Risikostratifizierung von kardiochirurgischen Patienten mit etablierten und neuen renalen Biomarkern prognostisch relevant und gerechtfertigt ist.

Warum eine subklinische akute Nierenschädigung zu einem RFR-Verlust führt, ist unklar. Eine mögliche Erklärung wäre, dass neue renale Biomarker eine andere Dimension der akuten Nierenschädigung abbilden, die mit Serumkreatinin nicht erfasst wird. In der LTx-Population wurde keine erneute Bestimmung der RFR durchgeführt. Auf Basis der Ein-Jahres-Verlaufsdaten kann aber ein progressiver Verlust der glomerulären Filtrationskapazität postuliert werden, insbesondere bei Patienten mit einer reduzierten RFR prä-LTx. Analog zu einer älteren Studie (98) war eine inverse Korrelation zwischen der RFR und dem Kohlendioxidpartialdruck zu beobachten. Eine Hyperkapnie gilt als unabhängiger Risikofaktor einer erhöhten Mortalität bei Patienten

mit einer chronischen Lungenerkrankung, während eine Reduktion der Hyperkapnie mit einem verbesserten Outcome verbunden ist (99). Ob Maßnahmen, die zu einer Reduktion der Hyperkapnie führen, auch zur Steigerung der RFR führen können, bleibt ungeklärt.

Verschiedene Limitationen sollten bei der Betrachtung der drei Forschungsarbeiten allerdings berücksichtigt werden. Denn es handelt sich um monozentrische Studien mit kleinen Fallzahlen. Eine Validierung der Ergebnisse muss jedoch in größeren und heterogeneren Populationen erfolgen, bevor eine Implementierung der RFR im klinischen Alltag empfohlen werden kann. Obwohl die in der LTx-Kohorte beobachtete Rate an postoperativer akuter Nierenschädigung vergleichbar mit der in anderen Studien ist (89), lag die Rate in der kardiochirurgischen Kohorte mit 11,6 Prozent in einem relativ niedrigen Bereich (87). Diese Beobachtung ist nicht überraschend, da eine zuvor bereits bekannte chronische Nierenerkrankung ein Ausschlusskriterium gewesen ist (9). Weitere Faktoren sind die relativ niedrige Rate an Komorbiditäten, der elektive chirurgische Eingriff und eine hohe Rate an minimalinvasiver Herzchirurgie, die allesamt mit einem geringeren Risiko einer akuten Nierenschädigung assoziiert sind (100). Deshalb bleibt es abzuwarten, ob sich die Ergebnisse in der derzeit laufenden multizentrischen Studie zur Evaluation des prognostischen Nutzens der präoperativen RFR für die akute Nierenschädigung nach Herzchirurgie bestätigen (www.clinicaltrials.gov: NCT03457987).

Wenngleich in der LTx-Kohorte keine Änderung des immunsuppressiven Regimes nach Transplantation vorgenommen wurde, wurden andere Faktoren, die einen potenziellen Einfluss auf die Nierenfunktion nach Transplantation haben könnten (Polyoma-Infektion, Einnahme von Renin-Angiotensin-System-Blockern etc.), nicht dokumentiert. Zudem ist bei einem Teil der Patienten eine fehlerhafte Bestimmung der Kreatinin-Clearance denkbar, da eine Blasenkatheterisierung keine Voraussetzung zur Teilnahme an den Studien gewesen ist.

Eine normale RFR wurde definiert als ≥ 30 ml/min wie kürzlich vorgeschlagen (44). Allerdings leitet sich der Cut-off von einer monozentrischen Studie ab, die die RFR bei gesunden jungen Individuen untersuchte (42). Daten über altersabhängige Veränderungen der RFR liegen darüber hinaus nur in begrenztem Maße vor.

Zudem sind verschiedene Methoden zur Evaluation der RFR beschrieben. Sie betreffen die Vorbereitungsphase (Salzrestriktion, Pausieren von Renin-Angiotensin-

System-Blockern), die gegebene Substanz (Eiweiß versus Dopamin; orales versus intravenöses Eiweiß; Dosis) und Methoden zur GFR-Bestimmung (Clearance von Kreatinin, Inulin und ^{125}I-Iothalamat; Plasma-Clearance von Sinistrin und Iohexol; Cystatin-C-basierte eGFR) (34, 37, 40, 101–103). Die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden zur GFR-Bestimmung sind in der Literatur hinreichend beschrieben (70, 104). Zu beachten ist, dass die Kreatinin-Clearance aufgrund der tubulären Sekretion von Kreatinin die tatsächliche GFR um zehn bis 20 Prozent überschätzt und Substanzen zur Hemmung der tubulären Sekretion (z. B. Cimetidin) in den Arbeiten nicht eingesetzt worden sind (70). Auf der anderen Seite ist eine Dissoziation der tubulären Funktion von der glomerulären Funktion beschrieben (105) und die tubulointerstitielle Schädigung stellt das pathologische Korrelat von ätiologisch unterschiedlichen Formen der chronischen Nierenerkrankung dar (106). Somit mag die Evaluation der tubulären Sekretions- und Resorptionskapazität bei Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankung von zusätzlicher prognostischer Bedeutung sein, da man bei chronischer Nierenerkrankung eine Erschöpfung der glomerulären Filtrationskapazität vermutet (107). Analog dazu ist das Konzept des sogenannten Furosemid-Stresstests als Marker der tubulären Integrität im Setting der akuten Nierenschädigung zu sehen (108). Schließlich ist die Messung der RFR zeitaufwendig, was ihren Einsatz im klinischen Alltag einschränkt. Zwar gibt es derzeit keine alternativen Methoden zur Evaluation der RFR. Dies könnte sich aber mit der Einführung neuer Methoden zur GFR-Bestimmung ändern (109).

3.2 Etablierte und neue renale Biomarker

Im Falle einer manifesten akuten Nierenschädigung ist eine frühzeitige Diagnosestellung essenziell, um einen Progress der Schädigung zu vermeiden und optimale Voraussetzungen für eine Regeneration des Nierengewebes zu schaffen. Grundlage der Diagnose und Einteilung der akuten Nierenschädigung ist der Nachweis einer akuten Abnahme von Surrogatmarkern der GFR in Bezug auf einen bekannten oder angenommenen Basiswert (14). Dabei beruht die Beurteilung der GFR auf zwei etablierten Markern, einem Anstieg des Serumkreatinins und/oder dem Abfall der Urinausscheidung. Beide Marker weisen gewisse Limitationen auf: Sie sind Surrogatmarker der exkretorischen Funktion und können eine Verschlechterung der Nierenfunktion nur spät erfassen. Dies wird insbesondere bei der Betrachtung des Serumkreatinins deutlich. Es können bis zu drei Tage vergehen, bis es zum Anstieg

des Serumkreatinin-Wertes kommt. Zum einen braucht es ein bis zwei Tage nach einem Insult, bis Serumkreatinin ein neues Equilibrium erreicht (21); im Falle einer Volumenexpansion kann die Serumkreatinin-Konzentration abnehmen, was die Diagnose einer akuten Nierenschädigung verzögert (17). Zum anderen kann ein hypovolämischer Zustand zum Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration führen, selbst wenn eine Nierenschädigung nicht vorliegt. Zudem ist die Serumkreatinin-Konzentration von der Muskelmasse abhängig und kann im Rahmen einer Malnutrition oder Sarkopenie zur verzögerten Diagnose und/oder Unterschätzung der akuten Nierenschädigung führen (16). Hinzu kommt, dass Variationen der RFR und tubulären Sekretionskapazität das Ausmaß des Anstiegs der Serumkreatinin-Konzentration beeinflussen können (15). Die derzeit etablierten Marker belegen somit eine manifeste funktionelle Störung, während eine strukturelle Nierenschädigung schon früher eintreten kann.

In diesem Zusammenhang wird seit einigen Jahren verstärkt nach neuen renalen Biomarkern gesucht, die frühzeitig auf eine Nierenschädigung hinweisen können, selbst wenn noch kein Funktionsverlust eingetreten ist (subklinische akute Nierenschädigung). Dabei sollen neue renale Biomarker nicht die derzeit etablierten Kriterien ersetzen, sondern eine größere diagnostische Sicherheit und Eingrenzung in Bezug auf das Vorliegen und die Genese des Insults erlauben. Bedeutung haben die neuen renalen Biomarker nicht nur wegen ihrer potenziell verbesserten Prädiktion und Identifikation von Risikopatienten für eine akute Nierenschädigung; das Auftreten einer subklinischen akuten Nierenschädigung scheint zudem mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert zu sein (51, 97).

TIMP-2 und IGFBP7 sind neue renale Biomarker, die erstmalig in einer multizentrischen Studie mit kritisch kranken Patienten als frühe Marker einer moderaten und schweren akuten Nierenschädigung beschrieben worden sind (58). Bei beiden Biomarkern wird eine akkurate Prädiktion für eine akute Nierenschädigung bei Patienten mit Sepsis (110), nach Kardiochirurgie (59) und nach Exposition mit potenziell nephrotoxischen Substanzen (82) beschrieben; im herzchirurgischem Patientengut lag die AUC-ROC zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation bei 0,87 (87). In einer zuletzt publizierten Metaanalyse mit rund 15.000 kritisch kranken Patienten lag die gepoolte AUC-ROC für TIMP-2 und IGFBP7 für eine dialysepflichtige akute Nierenschädigung bei 0,86 (111).

Wir evaluierten TIMP-2 und IGFBP7 bei Patienten nach herzchirurgischem Eingriff (87, 88) und mit COVID-19 (90), da hier die akute Nierenschädigung eine häufig beschriebene Komplikation ist und eine gute Datenlage zu beiden Biomarkern vorliegt. Wir konnten beobachten, dass Patienten nach Herzchirurgie ohne vorbekannte chronische Nierenerkrankung und ohne positive Kriterien einer akuten Nierenschädigung eine signifikante Reduktion der RFR entwickelten. Dabei hatten Patienten mit erhöhten postoperativen Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 ein erhöhtes Risiko, einen Verlust der RFR zu erleiden. Die Ergebnisse implizieren wie in Kapitel 3.1 dargestellt, dass es bei Patienten nach Kardiochirurgie möglicherweise zur relevanten und persistierenden Schädigung mit partiellem Verlust der GFR kommen kann, die mit etablierten Surrogatmarkern der GFR (Serumkreatinin-basierte eGFR, Kreatinin-Clearance) nicht erfasst wird. Größere prospektive Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu verifizieren. Unsere Ergebnisse decken sich aber mit denen anderer Studien, die ebenfalls darauf hindeuten, dass die Kombination etablierter und neuer renaler Biomarker zu einer verbesserten Risikostratifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko einer akuten Nierenschädigung führen kann (51, 97). Nach einer kürzlich publizierten Studie hatten Patienten mit einer verminderten Diuresemenge und niedrigen Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 (< 0,3 $(ng/ml)^2/1000$) kein erhöhtes Risiko einer Progression der akuten Nierenschädigung (112). Gleichwohl waren im Langzeitverlauf die mit erhöhten Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 (> 2.0 $(ng/ml)^2/1000$) assoziierten Risiken vergleichbar mit denen einer Progression der akuten Nierenschädigung, selbst wenn es trotz erhöhter renaler Biomarker zu keiner Progression der leichtgradigen akuten Nierenschädigung kam (112).

Zu beachten ist, dass auch einfach zu bestimmende und preiswerte Urin-Biomarker einen hohen prognostischen Wert für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung nach Herzchirurgie haben können (69). So hatten in unserem herzchirurgischen Patientengut solche mit einer akuten Nierenschädigung signifikant höhere präoperative Werte einer auf Urinkreatinin normierten Albuminurie als Patienten, die keine akute Nierenschädigung entwickelten (87). Eine vergleichbare Assoziation war in der LTx-Population zu beobachten (89). Eine Abhängigkeit der RFR und Albuminurie vor beziehungsweise nach Herzchirurgie konnte jedoch nicht gezeigt werden (87, 88).

In der vierten Forschungsarbeit beschreiben wir die Assoziation zwischen der akuten Nierenschädigung bei COVID-19 und renalen Biomarkern. Die Relevanz des Themas ergibt sich in Anbetracht der durch SARS-CoV-2 verursachten Pandemie, die sich zu einer der größten globalen Herausforderungen unserer Zeit entwickelt hat. Wenngleich die respiratorische Erkrankung eines der Hauptmerkmale von COVID-19 darstellt, sind extrapulmonale Manifestationen häufig. Dabei zählt die akute Nierenschädigung zu den am häufigsten dokumentieren Organdysfunktionen. Sie tritt bei kritisch kranken Patienten mit COVID-19 mit einer Häufigkeit von bis zu 40 Prozent auf; etwa 20 Prozent benötigen eine Nierenersatztherapie (13). Erwartungsgemäß steigt die Mortalität je nach Schweregrad der akuten Nierenschädigung an und wird am höchsten mit rund 55 Prozent bei Patienten angegeben, die eine Nierenersatztherapie benötigen (113, 114). Die Pathogenese der akuten Nierenschädigung bei COVID-19 erscheint multifaktoriell zu sein, analog zur akuten Nierenschädigung bei kritisch kranken Patienten (115). Da SARS-CoV-2 über den Angiotensin-Konversions-Enzym-Rezeptor 2 in die menschliche Zelle eindringt und dieser auf Podozyten, Tubulusepithelzellen und Endothelzellen exprimiert wird, erscheinen eine direkte virusinduzierte Schädigung des Nierengewebes und Organtropismus als plausible Mechanismen der Nierenbeteiligung (115). Weitere postulierte Mechanismen der zu beobachtenden glomerulären und tubulären Schädigung sind eine Dysregulation des Immunsystems mit gesteigerter Zytokin-Ausschüttung, mikrovaskuläre Thrombosen, Dehydrierung, hämodynamische Instabilität, Verwendung einer invasiven Beatmung, kollabierende Varianten der fokal-segmentalen Glomerulosklerose und eine Fehlanpassung der mit dem Angiotensin-Konversions-Enzym 2 verbundenen Signalwege (115).

Eine frühe Urindiagnostik bei COVID-19 kann dazu beitragen, einen schweren Verlauf der Erkrankung vorherzusagen. Eine Hämaturie und Proteinurie, die in hospitalisierten Patienten mit COVID-19 mit einer Häufigkeit von 26,7 bis 40,9 Prozent und 43,9 bis 87,0 Prozent angegeben werden, sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (116–118). Die Genese der Hämaturie und Proteinurie ist unklar; histopathologische Arbeiten legen nahe, dass sie infolge einer akuten Tubulusschädigung, Endotheliitis, erhöhter Permeabilität der Bowman-Kapsel für Plasmaeiweiße und in einzelnen Fällen durch eine kollabierende Form der fokal segmentalen Glomerulosklerose entstehen (13). Zudem sind bestimmte Vorerkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes

mellitus, chronische Nierenerkrankung), die ebenfalls wichtige Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe darstellen, mit einer erhöhten Proteinurie assoziiert (19).

Zu beachten ist, dass in den meisten Studien eine semiquantitative Analyse der Proteinurie mittels Urinteststreifen erfolgt ist (116–118) und Daten zur quantitativen Evaluation und insbesondere zur Differenzierung der Proteinurie limitiert sind (118). Auch haben nach unserer Kenntnis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung unserer Studie (90) keine Daten zur Evaluation von TIMP-2 und IGFBP7 im Setting einer COVID-19 Erkrankung vorgelegen.

In unserer Kohorte war eine akute Nierenschädigung bei COVID-19 mit 52,2 Prozent eine häufige Komplikation während eines stationären Aufenthalts. Dabei wurde eine Progression der akuten Nierenschädigung zumeist in der zweiten Woche des intensivmedizinischen Aufenthalts im Rahmen eines septischen Schocks beobachtet, die mit hoher Mortalität einherging. Ein Großteil der Patienten (82,6 %) zeigte bei Aufnahme eine erhöhte Proteinurie, die in der Differenzierung das Muster einer proximal-tubulären Dysfunktion im Sinne einer erhöhten auf Urinkreatinin normierten α1-Mikroglobulin-Exkretion aufwies. Zudem war die α1-Mikroglobulin-Exkretion mit einer Progression der akuten Nierenschädigung und Mortalität assoziiert. Analog zu anderen Arbeiten (119) legen unsere Befunde nahe, dass Marker der proximal-tubulären Dysfunktion beziehungsweise Schädigung mit der Krankheitsschwere von COVID-19 assoziiert sind.

TIMP-2 und IGFBP7 zeigten bei Aufnahme keine gute Diskriminierung für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung. Diese Beobachtung ist nicht überraschend, da beide Biomarker für die Prädiktion einer moderaten und schweren akuten Nierenschädigung innerhalb von zwölf Stunden nach Probeentnahme validiert sind, nur wenige Patienten diesen Schweregrad erreicht haben und die Progression der akuten Nierenschädigung in den meisten Fällen in der zweiten Woche erfolgt ist. Anzumerken ist jedoch, dass Patienten mit akuter Nierenschädigung und erhöhten Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7 eher im stationären Verlauf eine Nierenersatztherapie benötigten als solche mit akuter Nierenschädigung und niedrigen TIMP-2- und IGFBP7-Werten. Interessanterweise hatten mehr als 50 Prozent der Patienten, die keine akute Nierenschädigung entwickelten, erhöhte Konzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7. Dieser Befund legt nahe, dass eine subklinische akute Nierenschädigung bei COVID-19 häufig auftritt; die Relevanz bleibt ungeklärt.

Studienlimitationen sind das monozentrische Studiendesign, die geringe Anzahl an rekrutierten Patienten sowie die begrenzte Dauer der Biomarker-Bestimmung. Die prognostische Wertigkeit von Cystatin C für die akute Nierenschädigung und den langfristigen Verlauf der Nierenfunktion bei COVID-19 ist indes Gegenstand der laufenden Studie (www.clinicaltrials.gov: NCT04353583).

3.3 Intrarenal-venöse Duplexsonografie

Die Herzinsuffizienz ist eine der führenden Ursachen für eine Hospitalisation in Europa und den Vereinigten Staaten (120). Eine eingeschränkte Nierenfunktion, wie sie im Rahmen einer akuten Nierenschädigung oder einer chronischen Nierenerkrankung auftritt, gilt als eine der wichtigsten Determinanten für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (76, 121, 122). Etwa 50 Prozent der Patienten mit Herzinsuffizienz weisen eine chronische Nierenerkrankung auf (120). Die komplexe Interaktion von Herz und Nieren mit wechselseitiger Verschlechterung bei der Erkrankung eines der Organsysteme spiegelt sich in der Definition des KRS wider (75). Nach traditionellem Verständnis ist eine durch die Herzinsuffizienz verursachte Hypoperfusion der Hauptmechanismus für die Entwicklung einer Nierenerkrankung: Im Rahmen der renalen Hypoperfusion komme es zur tubulären Hypoxie und Tubulusnekrose. In den letzten Jahren wurde jedoch neben einem reduzierten Herzzeitvolumen die persistierende venöse Kongestion aufgrund eines progressiven Rechtsherzversagens als weitere wichtige Determinante des KRS identifiziert (78, 79). So mag eine renal-venöse Kongestion in Kombination mit einer hormonellen Aktivierung und veränderten intra-abdominellen und splanchnischen Druckwerten zu einer Salz- und Volumenüberladung führen und die Herzinsuffizienz und venöse Kongestion im Sinne eines Circulus vitiosus verstärken (19). Da die Nierenkapsel eine begrenzte Dehnbarkeit aufweist, kann ein interstitielles Ödem infolge einer Volumenüberladung zu einer Art „renalem Kompartmentsyndrom“ führen (19). Gleichwohl führt eine effektive venöse Dekongestion möglicherweise zur Stabilisierung oder gar Verbesserung der Nierenfunktion und senkt sowohl das Morbiditäts- als auch das Mortalitätsrisiko (123). Trotz der klinischen Relevanz der renal-venösen Dekongestion gibt es bis dato keine etablierten Methoden, diese non-invasiv zu erfassen.

Limitierte Daten liegen vor zur prognostischen Rolle der intrarenal-venösen Duplexsonografie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (83, 124) und nach Herzchirurgie

(84). In diesen Arbeiten werden verschiedene IRVFP beschrieben, die am ehesten durch Veränderungen des intravenösen Drucks und externer Faktoren (renal-interstitieller Druck, intra-abdomineller Druck) zustande kommen (85). In unserer Arbeit entwickelten wir auf der Basis von IRVFP den kontinuierlichen Index RVSI, der anhand der erhobenen klinischen Daten als integrativer Marker der intrarenal-venösen Kongestion gedeutet werden kann (85). Während der Beobachtungsdauer war der RVSI ein unabhängiger Prädiktor für das Eintreten einer PH-assoziierten Morbidität und Mortalität. Zudem legen die Ergebnisse nahe, dass der RVSI im Vergleich zu den individuellen IRVFP ein sensitiverer und spezifischerer Marker für das Eintreten der Endpunkte darstellt. Ob letztlich eine Steuerung der für die PH und die Herzinsuffizienz spezifischen Therapie mittels der renal-venösen Duplexsonografie zur reduzierten Morbidität und Mortalität führt, ist Gegenstand der Forschung (www.clinicaltrials.gov: NCT03039959). Einzelne Fallberichte (125) und Pilotstudien (126) legen nahe, dass dynamische Veränderungen der intrarenal-venösen Kongestion mittels Duplexsonografie erfasst werden können.

Unsere Arbeit impliziert, dass eine Nierenerkrankung im Rahmen einer Herzinsuffizienz vorwiegend funktioneller und hämodynamischer Natur zu sein scheint und mit einer hormonellen Aktivierung, Volumenüberladung und intra-abdomineller Hypertonie assoziiert ist. Diese Form der „kongestiven Nephropathie“ zeichnet sich durch einen graduellen Anstieg der Proteinurie, Albuminurie und α1-Mikroglobulin-Exkretion mit zunehmendem Schweregrad der intrarenal-venösen Kongestion aus, der selbst bei schwerer Rechtsherzinsuffizienz im physiologischen Bereich bleibt. Zu beachten ist, dass ein rascher Anstieg der intrarenal-venösen Kongestion möglicherweise zur passageren erhöhten Proteinurie aufgrund einer glomerulären und tubulären Dysfunktion führen kann und bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz möglicherweise häufig zu beobachten ist (127). Da ein Großteil der Studienteilnehmer jedoch keine klinischen Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz aufwies, erscheint dieser Mechanismus der erhöhten Proteinurie in unserer Population unwahrscheinlich. Zudem war eine akute Nierenschädigung als potenzielle Ursache einer erhöhten Proteinurie ein Ausschlusskriterium. Ob eine persistierende renal-venöse Kongestion beim Menschen – wie tierexperimentelle Arbeiten nahelegen – zur Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose führt, ist zum derzeitigen Zeitpunkt unbekannt (19).

Analog zu anderen Arbeiten (79, 128) beobachteten wir eine kurvenförmige Beziehung zwischen der GFR und der venösen Kongestion: Ein initialer Anstieg der intrarenal-venösen Kongestion (pulsatiles IRVFP) war mit einem geringen Anstieg der eGFR assoziiert, die dann mit zunehmender intrarenal-venöser Kongestion (Übergang in ein biphasisches IRVFP) drastisch abfiel. Möglicherweise ist der initiale Anstieg der GFR auf eine Erhöhung des glomerulären hydrostatischen Druckes aufgrund eines erhöhten Druckes der peritubulären Kapillaren im Rahmen der renal-venösen Kongestion zurückzuführen (19). Diese Form der glomerulären Hyperfiltration könnte in diesem Fall als ein Mechanismus der renalen Kompensation verstanden werden, um einer Volumenüberladung entgegenzuwirken. Bei einer Progression der renal-venösen Kongestion mag jedoch eine Steigerung des proximal tubulären Druckes über den effektiven glomerulären Ultrafiltrationsdruck hinaus zum progredienten Abfall der GFR führen (19). Im finalen Stadium der intrarenal-venösen Kongestion (monophasisches IRVFP) käme eine glomeruläre Filtration nur während eines Abfalls des intrarenal-venösen Druckes im Rahmen der rechtsventrikulären Füllungsphase während der Diastole zustande (85). Die zu beobachtende Diskrepanz zwischen den GFR-Schätzungen mittels Cystatin C und Serumkreatinin lassen vermuten, dass Cystatin C ein sensitiverer Marker zur Evaluation der Nierenfunktion bei Patienten mit KRS sind; eine gemessene GFR zur Bestätigung liegt aber nicht vor.

Limitationen der Studie sind das monozentrische Studiendesign und das Fehlen einer weiteren Kohorte zur Bestätigung der Ergebnisse und Validierung des RVSI. Da das Studienmodell keine Reevaluation der Nierenfunktion in der relativ kurzen Beobachtungsdauer vorgesehen hat, bleibt ungewiss, ob höhere Indizes der intrarenal-venösen Kongestion mit einem erhöhten Risiko einer progressiven Nierenerkrankung oder einer akuten Nierenschädigung assoziiert sind. Es sollte allerdings betont werden, dass die wenigen Patienten, die eine diuretikaresistente Volumenüberladung und dialysepflichtige akute Nierenschädigung entwickelt haben, einen hohen RVSI und monophasischen IRVFP als Marker einer schweren intrarenal-venösen Kongestion bieten.

Künftige Studien über extrakorporalen Volumenentzug beziehungsweise Nierenersatztherapie zur Senkung von harnpflichtigen Substanzen bei diuretikaresistenter Volumenüberladung und akuter Nierenschädigung beim KRS sollten den Schweregrad der renal-venösen Kongestion erfassen. Sie sollten ferner evaluieren, bei welchem Schweregrad der renal-venösen Kongestion eine Erholung

der Nierenfunktion erfolgt und damit eine Beendigung der Nierenersatztherapie ermöglicht wird. Zu beachten ist, dass eine renal-venöse Kongestion nicht spezifisch für eine Rechtsherzinsuffizienz ist und sie beispielsweise auch im Rahmen einer isolierten Trikuspidalklappeninsuffizienz bei intakter rechtsventrikulärer Funktion auftreten kann. Zudem ist eine intrarenal-venöse Kongestion bei obstruktiver Nephropathie beschrieben, die am ehesten auf eine Erhöhung des interstitiellen Druckes in den Nieren aufgrund einer Obstruktion der Ureteren zurückzuführen ist (129).

Eine alternative Methode zur Abschätzung der venösen Kongestion mag die Evaluation der hepatischen Kongestion mittels Duplexsonografie oder Elastografie sein (84, 130). Hierbei ist aber zu beachten, dass diese Methode ebenfalls nicht validiert ist. Zudem liegen derzeit nur begrenzte Daten zur Duplexsonografie vor, die eine Korrelation der intrarenal-venösen und hepatischen Kongestion erlauben (84, 131).

Abschließend bleibt zu klären, ob jegliche Form der Nierenfunktionsstörung unabhängig von der Diagnose einer akuten Nierenschädigung oder einer chronischen Nierenerkrankung auf eine renal-venöse Kongestion hin untersucht werden sollte, um eine mögliche Reversibilität der Nierenfunktionsstörung durch Dekongestion zu testen. Die prognostische Wertigkeit des RVSI und der RFR in Kombination mit neuen renalen Biomarkern für die akute Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff ist indes Gegenstand aktueller Untersuchungen (www.clinicaltrials.gov: NCT03457987 und NCT03753607).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die akute Nierenschädigung ist eine häufige Komplikation in verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen. Sie ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Wenngleich heute eine gute Datenlage hinsichtlich der Epidemiologie, der Risikofaktoren und langfristigen Folgen einer akuten Nierenschädigung vorliegt, gibt es bis dato keine etablierte Pharmakotherapie zu deren Behandlung. Daher bleiben eine frühzeitige Identifikation von Risikopatienten und die Diagnose einer akuten Nierenschädigung in frühen Stadien, die Behandlung der Ursache oder des Triggers der akuten Nierenschädigung, die Vermeidung einer Progression sowie die frühzeitige Evaluation einer renalen Erholung nach einer akuten Nierenschädigung von wesentlicher Bedeutung. Ein Anstieg des Serumkreatinins gilt jedoch als zu später und eine nachlassende Diuresemenge als unspezifischer Surrogatmarker des Abfalls der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei der akuten Nierenschädigung. Doch selbst wenn die GFR akkurat ermittelt wird, werden andere renale Funktionsparameter oder renal-strukturellen Veränderungen bei der Diagnose der akuten Nierenschädigung häufig nicht berücksichtigt.

In prospektiven Observationsstudien wurden in relativ homogenen Patientenkollektiven neue Ansätze zur Prädiktion und Prognosevorhersage der akuten Nierenschädigung und zur Prädiktion von unerwünschten Ereignissen infolge einer renal-venösen Kongestion im Vergleich zu etablierten Markern untersucht. Die Hauptergebnisse der vorgelegten Arbeiten sind:

1. Die Bestimmung der renalen funktionellen Reserve (RFR) – ein Index der glomerulären Filtrationskapazität – zeigte bei Patienten mit normaler Serumkreatinin-basierter geschätzter GFR (eGFR) einen Zusatzwert bei der Prädiktion der akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff. Die RFR kann zudem eine genauere Aussage über das tatsächliche Ausmaß der renalen Erholung nach akuter Nierenschädigung erlauben.
2. Die beiden Urin-Biomarker TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2) und IGFBP7 (insulin-like growth factor binding protein 7) konnten die renale Prognose nach einer akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff verbessern, weil sie möglicherweise über die GFR hinaus postoperative Regulationsänderungen und Schädigungen der Tubulusepithelzellen erfassen.

3. Analog zur kardiochirurgischen Population mag die RFR auch zur verbesserten Prognosevorhersage von renalen Ereignissen nach Lungentransplantation beitragen.
4. Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Bestimmung der beiden tubulären Schädigungs- und Dysfunktionsbiomarker TIMP-2 und IGFBP7 und der auf Urinkreatinin normierten α1-Mikroglobulin-Exkretion zur verbesserten Vorhersage eines Progresses der akuten Nierenschädigung und der Mortalität beiträgt.
5. Bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz konnte mithilfe des duplexsonografiebasierten renal-venösen Stase-Indexes (RVSI) – ein neuer Ansatz zur Erfassung der intrarenal-venösen Kongestion – die Prädiktion einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbessert werden. Zudem vermag der duplexsonografiebasierte RVSI die Vorhersage einer diuretikaresistenten Volumenüberladung und dialysepflichtigen akuten Nierenschädigung verbessern.

Die Ergebnisse der Arbeit implizieren, dass eine verminderte RFR über etablierte Surrogatmarker der glomerulären Filtration hinaus ein potenziell neuer und bis dato nicht beschriebener Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung darstellen könnte. Auch kann ein Abfall der RFR nach einer akuten Nierenschädigung ein früher Indikator einer Nierenerkrankung sein und zur Stratifizierung von Patientenuntergruppen beitragen, die trotz normaler GFR ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer progressiven Nierenerkrankung und Episoden einer akuten Nierenschädigung haben. Alternative und praktikable Methoden zur Evaluation der RFR sowie deren Korrelation zur GFR sollten erforscht werden.

Der duplexsonografiebasierte RVSI könnte hilfreich sein, um funktionelle, potenziell reversible Formen der akuten Nierenschädigung aufgrund einer renal-venösen Kongestion zu erkennen. Künftige Studien über extrakorporalen Volumenentzug beziehungsweise Nierenersatztherapie zur Senkung von harnpflichtigen Substanzen bei diuretikaresistenter Volumenüberladung und akuter Nierenschädigung beim kardiorenalen Syndrom sollten erwägen, duplexsonografisch den Schweregrad der renal-venösen Kongestion zu erfassen. Sie sollten ferner evaluieren, bei welchem Schweregrad der renal-venösen Kongestion eine Erholung der Nierenfunktion erfolgt und damit eine Beendigung der Nierenersatztherapie ermöglicht wird. Ob letztlich eine Steuerung der für die pulmonale Hypertonie und die Herzinsuffizienz spezifischen

Therapie mittels der renal-venösen Duplexsonografie zur reduzierten Morbidität und Mortalität führt, bleibt Gegenstand der Forschung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es eine Kombination von etablierten und neuen renalen Markern erlaubt, neben der Bestimmung der aktuellen GFR auch weitere renale Funktionsparameter wie die RFR, regulative Mechanismen auf tubulozellulärer Ebene (TIMP-2, IGFBP7) sowie die intrarenal-venösen Druckverhältnisse (RSVI) zu erfassen. Prospektive Studien müssen zeigen, ob diese neuen diagnostischen Ansätze zu einer Verbesserung des Managements der akuten Nierenschädigung und zur Verminderung von Folgeschäden beitragen können.

5. Literaturverzeichnis

1. Haseley L, Jefferson JA. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology. United States: Elsevier; 2019:786.
2. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, Garcia-Garcia G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. Lancet. 2015;385(9987):2616–43.
3. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. J Am Soc Nephrol. 2018;29(2):654–60.
4. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30(1):82–9.
5. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015;41(8):1411–23.
6. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Clermont G, Kane-Gill SL, Handler SM, et al. AKI in low-risk versus high-risk patients in intensive care. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(2):187–96.
7. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. J Am Soc Nephrol. 2010;21(2):34–52.
8. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. Lancet. 2013;382(9887):170–9.
9. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012;81(5):442–8.
10. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney Int. 2012;82(5):516–24.
11. Husain-Syed F, Rosner MH, Ronco C. Distant organ dysfunction in acute kidney injury. Acta Physiol (Oxf). 2020;228(2):e13357.
12. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. J Am Coll Cardiol. 2015;65(22):2433–48.

13. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Lancet Respir Med. 2020;8(7):738–742.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012(2):1–138.
15. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2014;127(1-4):94–100.
16. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. Kidney Int. 2015;87(1):62–73.
17. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. Crit Care. 2010;14(3):R82.
18. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. Kidney Int. 2011;80(7):760–7.
19. Husain-Syed F, Grone HJ, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. ESC Heart Fail. 2020;8(1):183–203.
20. Chu R, Li C, Wang S, Zou W, Liu G, Yang L. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(7):1175–82.
21. Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function--glomerular function. New Engl J Med. 1971;285(7):385–9.
22. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Reade MC, Morgera S, Seevenayagam S, et al. Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. Crit Care Med. 2007;35(5):1324–31.
23. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettila V, Prowle JR, et al. Renal recovery after acute kidney injury. Intensive Care Med. 2017;43(6):855–66.
24. Prowle JR, Kolic I, Purdell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(6):1015–23.

25. Haines RW, Harrois A, Prowle JR, Sovik S, Beitland S. Deserved attention for acute kidney injury after major trauma. Intensive Care Med. 2019;45(6):907–8.
26. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2017;13(4):241–57.
27. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int. 2020;98(2):294–309.
28. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;80(1):93–104.
29. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375(9731):2073–81.
30. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1341–52.
31. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. New Engl J Med. 2006;354(23):2473–83.
32. Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, Diouf B, Douglas-Denton RN, Bertram JF. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20(1):7–15.
33. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. Clin Sci (Lond). 1989;77(1):105–11.

34. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. Am J Med. 1983;75(6):943–50.
35. Chawla LS, Ronco C. Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. Kidney Int Rep. 2016;1(1):57–63.
36. Ronco C, Rosner MH. Acute kidney injury and residual renal function. Crit Care. 2012;16(4):144.
37. Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. J Am Soc Nephrol. 1993;3(7):1371–7.
38. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. Am J Med. 1984;77(5):873–9.
39. Graf H, Stummvoll HK, Luger A, Prager R. Effect of amino acid infusion on glomerular filtration rate. New Engl J Med. 1983;308(3):159–60.
40. Messchendorp AL, van Londen M, Taylor JM, de Borst MH, Navis G, Casteleijn NF, et al. Kidney Function Reserve Capacity in Early and Later Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(11):1680–92.
41. Gabbai FB. The role of renal response to amino acid infusion and oral protein load in normal kidneys and kidney with acute and chronic disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2018;27(1):23–9.
42. Sharma A, Zaragoza JJ, Villa G, Ribeiro LC, Lu R, Sartori M, et al. Optimizing a kidney stress test to evaluate renal functional reserve. Clin Nephrol. 2016;86(7):18–26.
43. Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. J Am Soc Nephrol. 2017;28(1):313–20.
44. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet. 2019;394(10212):1949–64.
45. Barai S, Gambhir S, Prasad N, Sharma RK, Ora M. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. Nephrology (Carlton). 2010;15(3):350–3.
46. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences. Nat Rev Nephrol. 2012;8(12):735–9.

47. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. 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 Med. 2017;43(11):1551–61.
48. Zarbock A, Kullmar M, Ostermann M, Lucchese G, Baig K, Cennamo A, et al. 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 [published online ahead of print, 2021 Mar 8]. Anesth Analg. 2021;10.1213/ANE.0000000000005458. doi:10.1213/ANE.0000000000005458.
49. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. JAMA Netw Open. 2020;3(10):e2019209.
50. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. Kidney Int. 2014;85(3):513–21.
51. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. J Am Coll Cardiol. 2011;57(17):1752–61.
52. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(1):147–55.
53. Yang QH, Liu DW, Long Y, Liu HZ, Chai WZ, Wang XT. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation. J Infect. 2009;58(6):459–64.
54. Emlet DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, Wen X, Gomez H, Humphries WHt, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: differential expression and secretion in human kidney tubule cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2017;312(2):F284–F96.
55. Johnson ACM, Zager RA. Mechanisms Underlying Increased TIMP2 and IGFBP7 Urinary Excretion in Experimental AKI. J Am Soc Nephrol. 2018;29(8):2157–67.

56. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(4):402–14.
57. Parikh CR, Koyner J. Biomarkers in acute and chronic kidney diseases. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Mardsen PA, Skorecki K, Taal MW: Brenner & Rector's The Kidney. United States: Elsevier; 2020:872–904.
58. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Crit Care. 2013;17(1):R25.
59. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. PloS One. 2014;9(3):e93460.
60. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(8):932–9.
61. Chindarkar NS, Chawla LS, Straseski JA, Jortani SA, Uettwiller-Geiger D, Orr RR, et al. Reference intervals of urinary acute kidney injury (AKI) markers [IGFBP7][TIMP2] in apparently healthy subjects and chronic comorbid subjects without AKI. Clin Chim Acta. 2016;452:32–7.
62. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013(3):1–150.
63. Larsson J, Allhorn M, Kerstrom B. The lipocalin alpha(1)-microglobulin binds heme in different species. Arch Biochem Biophys. 2004;432(2):196–204.
64. Weber MH, Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1992;30(10):683–91.
65. Bullen AL, Katz R, Lee AK, Anderson CAM, Cheung AK, Garimella PS, et al. The SPRINT trial suggests that markers of tubule cell function in the urine associate with risk of subsequent acute kidney injury while injury markers elevate after the injury. Kidney Int. 2019;96(2):470–9.
66. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-

analysis of kidney disease population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1331–40.

67. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(12):3851–8.
68. Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, Flores B, Lai X, Myslinski J, et al. Proximal Tubules Have the Capacity to Regulate Uptake of Albumin. J Am Soc Nephrol. 2016;27(2):482–94.
69. Molnar AO, Parikh CR, Sint K, Coca SG, Koyner J, Patel UD, et al. Association of postoperative proteinuria with AKI after cardiac surgery among patients at high risk. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(11):1749–60.
70. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. Nat Rev Nephrol. 2020;16(1):51–64.
71. Grubb A, Nyman U, Bjork J. Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFRcystatin C and eGFRcreatinine. Scand J Clin Lab Invest. 2012;72(1):73–7.
72. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. New Engl J Med. 2012;367(1):20–9.
73. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. New Engl J Med. 2013;369(10):932–43.
74. Ravn B, Prowle JR, Martensson J, Martling CR, Bell M. Superiority of Serum Cystatin C Over Creatinine in Prediction of Long-Term Prognosis at Discharge From ICU. Crit Care Med. 2017;45(9):e932–e40.
75. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1527–39.
76. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. Circulation. 2004;109(8):1004–9.

77. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. New Engl J Med. 2004;351(13):1296–305.
78. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):589–96.
79. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):582–8.
80. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. J Am Coll Cardiol. 2017;69(19):2428–45.
81. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. Circulation. 2018;137(19):2016–28.
82. Ostermann M, McCullough PA, Forni LG, Bagshaw SM, Joannidis M, Shi J, et al. Kinetics of Urinary Cell Cycle Arrest Markers for Acute Kidney Injury Following Exposure to Potential Renal Insults. Crit Care Med. 2018;46(3):375–83.
83. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016;4(8):674–82.
84. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chasse M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2018;7(19):e009961.
85. Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, Schormann T, Tello K, Richter MJ, et al. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2019;8(21):e013584.

86. Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, et al. Renal functional reserve in pregnancy. Nephrol Dial Transplant. 1988;3(2):157–61.
87. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, et al. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. Ann Thorac Surg. 2018;105(4):1094–101.
88. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Hinna Danesi T, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, et al. Persistent decrease of renal functional reserve in patients after cardiac surgery-associated acute kidney injury despite clinical recovery. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(2):308–17.
89. Husain-Syed F, Ferrari F, Birk HW, Weimer R, Ronco C, Poll K, et al. Pre-transplant renal functional reserve and renal function after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2020;39(9):970–4.
90. Husain-Syed F, Wilhelm J, Kassoumeh S, Birk HW, Herold S, Vadasz I, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(7):1271–4.
91. Mehra MR, Park MH, Landzberg MJ, Lala A, Waxman AB, International Right Heart Failure Foundation Scientific Working G. Right heart failure: toward a common language. J Heart Lung Transplant. 2014;33(2):123–6.
92. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67–119.
93. Saito S, Uchino S, Takinami M, Uezono S, Bellomo R. Postoperative blood pressure deficit and acute kidney injury progression in vasopressor-dependent cardiovascular surgery patients. Crit Care. 2016;20:74.
94. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. Ann Thorac Surg. 2012;93(1):337–47.
95. Osho AA, Castleberry AW, Snyder LD, Ganapathi AM, Speicher PJ, Hirji SA, et al. Determining eligibility for lung transplantation: A nationwide assessment of the cutoff glomerular filtration rate. J Heart Lung Transplant. 2015;34(4):571–9.

96. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. Intensive Care Med. 2017;43(6):917–20.
97. Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL, Patel UD, Krumholz HM, et al. Urinary biomarkers of AKI and mortality 3 years after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2014;25(5):1063–71.
98. Sharkey RA, Mulloy EM, Kilgallen IA, O'Neill SJ. Renal functional reserve in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1997;52(5):411–5.
99. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med. 2014;2(9):698–705.
100. Husain-Syed F, Quattrone MG, Ferrari F, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Danesi TH, et al. Clinical and Operative Determinants of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. Cardiorenal Med. 2020;10(5):340–52.
101. Zitta S, Stoschitzky K, Zweiker R, Oettl K, Reibnegger G, Holzer H, et al. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(8):1162–9.
102. Lillas BS, Tondel C, Gjerde A, Vikse BE. Measurement of renal functional response using iohexol clearance-a study of different outpatient procedures. Clin Kidney J. 2021;14(1):181–8.
103. Rodenbach KE, Fuhrman DY, Maier PS, Schwartz GJ. Renal Response to a Protein Load in Healthy Young Adults as Determined by Iohexol Infusion Clearance, Cimetidine-Inhibited Creatinine Clearance, and Cystatin C Estimated Glomerular Filtration Rate. J Ren Nutr. 2017;27(4):275–81.
104. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol. 2009;20(11):2305–13.
105. Masereeuw R, Mutsaers HA, Toyohara T, Abe T, Jhawar S, Sweet DH, et al. The kidney and uremic toxin removal: glomerulus or tubule? Sem Nephrol. 2014;34(2):191–208.
106. Schnaper HW. The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(2):107–16.

107. Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve. Nephrol Dial Transplant. 1998;13(3):623–9.
108. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):2023–31.
109. Molitoris BA. Rethinking CKD Evaluation: Should We Be Quantifying Basal or Stimulated GFR to Maximize Precision and Sensitivity? Am J Kidney Dis. 2017;69(5):675–83.
110. Honore PM, Nguyen HB, Gong M, Chawla LS, Bagshaw SM, Artigas A, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis. Crit Care Med. 2016;44(10):1851–60.
111. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2018;44(3):323–36.
112. Joannidis M, Forni LG, Haase M, Koyner J, Shi J, Kashani K, et al. Use of Cell Cycle Arrest Biomarkers in Conjunction With Classical Markers of Acute Kidney Injury. Crit Care Med. 2019;47(10):e820–e6.
113. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2021;32(1):161–76.
114. Intensive Care National Audit and Research Centre. ICNARC report on COVID-19 in critical care Case Mix Programme Database, www.icnarc.org (2020).
115. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Jr., Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2020;16(12):747–764.
116. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829–38.

117. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020;98(1):209–18.
118. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1763–70.
119. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. Kidney Int. 2020;98(5):1296–307.
120. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol. 2014;63(12):1123–33.
121. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35(7):455–69.
122. Davison BA, Metra M, Cotter G, Massie BM, Cleland JGF, Dittrich HC, et al. Worsening Heart Failure Following Admission for Acute Heart Failure: A Pooled Analysis of the PROTECT and RELAX-AHF Studies. JACC Heart Fail. 2015;3(5):395–403.
123. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. Circulation. 2010;122(3):265–72.
124. Puzzovivo A, Monitillo F, Guida P, Leone M, Rizzo C, Grande D, et al. Renal Venous Pattern: A New Parameter for Predicting Prognosis in Heart Failure Outpatients. J Cardiovasc Dev Dis. 2018;5(4).
125. Husain-Syed F, Birk HW, Tello K, Richter MJ, Ronco C, McCullough PA, et al. Alterations in Doppler-derived renal venous stasis index during recompensation of right heart failure and fluid overload in a patient with pulmonary hypertension. Rev Cardiovasc Med. 2019;20(4):263–6.
126. Nijst P, Martens P, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Intrarenal Flow Alterations During Transition From Euvolemia to Intravascular Volume Expansion in Heart Failure Patients. JACC Heart Fail. 2017;5(9):672–81.

127. Koyama S, Sato Y, Tanada Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6(2):227–32.
128. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? Lancet. 1988;1(8593):1033–5.
129. Bateman GA, Cuganesan R. Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. AJR Am J Roentgenol. 2002;178(4):921–5.
130. Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, Tsukamoto Y, Onishi T, Nakamoto K, et al. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(6):955–64.
131. Spiegel R, Teeter W, Sullivan S, Tupchong K, Mohammed N, Sutherland M, et al. The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. Crit Care. 2020;24(1):615.

6. Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Claudio Ronco, Università di Padova, Padua, und San Bortolo Hospital, Vicenza, Italien.
“Dear Prof. Ronco, you have inspired and motivated me during difficult times when I needed words of encouragement. Thank you for opening my eyes to new stages of opportunity and strength. I would not be where I am today without you. I will always be grateful for your guidance and kindness.“

Besonders danken möchte ich zudem Herrn PD Dr. Horst-Walter Birk, Herrn Prof. Dr. Hans-Dieter Walmrath und Herrn Prof. Dr. Werner Seeger, Universitätsklinikum Gießen, für die stetige und immense Wertschätzung und Förderung meiner Tätigkeit in Klinik und Forschung. Das von ihnen an mich weitergegebene Wissen ist von unschätzbarem Wert. Sie haben mir weitaus mehr vermittelt als nur Lehrstoff und Fakten.

Auch danke ich Frau Prof. Marlies Ostermann, Guy‘s & St Thomas‘ NHS Foundation Trust, Großbritannien, für ihre Liebenswürdigkeit, ihre stetige Hilfsbereitschaft und die vielen Anregungen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin gilt mein Dank allen Patientinnen und Patienten, die durch ihre freiwillige Teilnahme und das mir geschenkte Vertrauen die Studien erst ermöglicht haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für die Liebe und Geduld bedanken sowie die ungebrochene und vielseitige Unterstützung, die sie mir haben zuteilwerden lassen. Ohne sie wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin.

7. Anhang

7.1 Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Samoni S, de Cal M, Corradi V, Virzì GM, De Rosa S, Muciño Bermejo MJ, Estremadoyro C, Villa G, Zaragoza JJ, Caprara C, Brocca A, Birk HW, Walmrath HD, Seeger W, Nalesso F, Zanella M, Brendolan A, Giavarina D, Salvador L, Bellomo R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. Ann Thorac Surg. 2018;105(4):1094–1101.

7.2 Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Hinna Danesi T, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, Samoni S, de Cal M, Corradi V, Virzì GM, De Rosa S, Muciño Bermejo MJ, Estremadoyro C, Villa G, Zaragoza JJ, Caprara C, Brocca A, Birk HW, Walmrath HD, Seeger W, Nalesso F, Zanella M, Brendolan A, Giavarina D, Salvador L, Bellomo R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C. Persistent decrease of renal functional reserve in patients after cardiac surgery-associated acute kidney injury despite clinical recovery. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(2):308–317.

7.3 Husain-Syed F, Ferrari F, Birk HW, Weimer R, Ronco C, Poll K, Hecker M, Walmrath HD, Seeger W, Kuhnert S, Mayer K. Pre-transplant renal functional reserve and renal function after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2020;39(9):970–974.

7.4 Husain-Syed F, Wilhelm J, Kassoumeh S, Birk HW, Herold S, Vadász I, Walmrath HD, Kellum JA, Ronco C, Seeger W. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(7):1271–1274.

7.5 Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, Schörmann T, Tello K, Richter MJ, Wilhelm J, Sommer N, Steyerberg E, Bauer P, Walmrath HD, Seeger W, McCullough PA, Gall H, Ghofrani HA. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2019;8(21):e013584.