

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
(Prof. Dr. med. K. Meissner)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Einfluss der Haptoglobinkonzentration auf die Inzidenz akuter Nierenschädigung und Validierung eines Frühmarkers der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Operationen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Eva Magdalena Richardt**

aus

Rotenburg/Wümme

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in:	Prof. Dr. med. A. Bräuer
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. O. Groß
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 29.03.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss der Haptoglobinkonzentration auf die Inzidenz akuter Nierenschädigung und Validierung eines Frühmarkers der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Operationen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 18.05.2021

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

**Wetz AJ**, Richardt EM, Schotola H, Bauer M, Bräuer A (2017): Haptoglobin and free haemoglobin during cardiac surgery-is there a link to acute kidney injury? *Anaesth Intensive Care* 45, 58–66

**Wetz AJ**, Richardt EM, Wand S, Kunze N, Schotola H, Quintel M, Bräuer A, Moerer O (2015b): Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *Crit Care* 19, 3

## Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
TABELLENVERZEICHNIS.....	IX
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	X
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Anatomie und Physiologie der Niere.....	1
1.2 Akute Nierenfunktionsstörung .....	2
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Verlauf.....	4
1.2.3 Einteilung von AKI .....	5
1.2.4 Diagnostik.....	6
1.3 AKI in der Kardiochirurgie.....	7
1.3.1 Inzidenz von AKI in der Kardiochirurgie .....	7
1.3.2 Aortokoronare Bypass-Operation und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine....	8
1.3.3 Prä- und intraoperative Risikofaktoren und Risikostratifizierung .....	9
1.3.4 Ätiologie von AKI nach HLM-Operationen .....	11
1.3.5 Hämodynamische Instabilität und Ischämie-Reperfusionssyndrom.....	12
1.3.6 Entzündungsreaktion und ROS.....	13
1.3.7 Kardiorenales Syndrom .....	13
1.3.8 Pigmentnephropathie .....	13
1.4 Endogene Eliminierungsmechanismen für zellfreies Hb und Häm .....	16
1.4.1 Haptoglobin.....	16
1.4.2 Hämopexin .....	20
1.5 Therapieansätze.....	21
1.5.1 Therapie der Grunderkrankung .....	21
1.5.2 Sekundär präventive Maßnahmen.....	21
1.5.3 Perioperative Maßnahmen in der Kardiochirurgie .....	23
1.6 Neue Biomarker für AKI .....	23
1.6.1 IGFBP-7 und TIMP-2 .....	25
1.6.2 Zellzyklus, Zellzyklus-Arrest und Zellzyklus-Reparatursysteme .....	25
1.7 Ziel der Untersuchung .....	28

1.7.1	Verlauf der zellfreien Serumhämoglobin-Konzentration und der Haptoglobinkonzentration im Blut und Einfluss auf die Nierenfunktion .....	28
1.7.2	Validierung eines Frühmarkers für die akute Nierenschädigung.....	28
2	MATERIAL UND METHODEN.....	30
2.1	Studiendesign, Zeitraum und Ethikvotum .....	30
2.2	Patienten.....	30
2.2.1	Patientenkollektiv .....	30
2.2.2	Patienteninformation und Einwilligung .....	30
2.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	31
2.3	Studienablauf.....	31
2.3.1	Bestimmung des Haptoglobins im Patientenblut .....	32
2.3.2	Bestimmung des zellfreien Hämoglobins im Patientenblut.....	33
2.4	Datensammlung, Archivierung und Datenschutz .....	34
2.5	Datenerfassung.....	34
2.6	Validierung neuer Biomarker.....	36
2.7	Statistische Verfahren.....	37
3	ERGEBNISSE .....	40
3.1	Deskriptive Statistik .....	40
3.1.1	Häufigkeitsverteilung der akuten Nierenschädigung.....	40
3.1.2	Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren und der daraus resultierenden Score-Werte .....	41
3.2	Einfluss der zellfreien Serumhämoglobin- und Haptoglobinkonzentrationen bezogen auf die Inzidenz der akuten Nierenschädigung.....	46
3.2.1	Einfluss der zellfreien Serumhämoglobinkonzentration.....	46
3.2.2	Einfluss der Haptoglobinkonzentration .....	48
3.3	Korrelation der zellfreien Serumhämoglobin- und Haptoglobinkonzentrationen... ..	50
3.4	Zusammenfassung .....	51
3.5	Validierung eines Frühmarkers für AKI.....	52
3.6	Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren und der Score-Werte .....	53
3.6.1	Ergebnisse <i>AKIRisk</i> im Patientenurin .....	56
3.7	Grenzwertanalyse .....	58
3.7.1	Anwendung der <i>Cut-off</i> -Werte aus der Literatur am Göttinger Kollektiv .....	59
3.7.2	Ermittlung eigener Grenzwerte.....	60
3.8	Zusammenfassung .....	60

---

4	DISKUSSION.....	62
4.1	Relevanz der vorliegenden Studie .....	62
4.2	Design der Studie .....	63
4.3	Datenqualität .....	63
4.4	Ergebnisse der Studie .....	64
4.4.1	Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren und Score-Werte .....	64
4.4.2	Einfluss des zellfreien Hbs bezogen auf die AKI Inzidenz.....	66
4.4.3	Einfluss von Hp auf die Inzidenz von AKI.....	68
4.5	Validierung eines Frühmarkers für AKI.....	70
4.5.1	Biomarker, IGFBP-7 und TIMP-2 .....	70
4.5.2	Wahl der Messzeitpunkte zur Diskriminierung von AKI .....	71
4.5.3	Einfluss von Urinkonzentration, Diurese, Urindilution .....	72
4.5.4	Unterschiedliche Einschlusskriterien und Einfluss auf die AKI-Inzidenz.....	73
4.5.5	Wahl der optimalen <i>Cut-off</i> -Werte .....	75
4.6	Ausblick.....	76
4.6.1	Etablierte präventive Maßnahmen .....	76
4.6.2	Experimentelle präventive Maßnahmen .....	76
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	83
6	ANHANG.....	85
7	LITERATURVERZEICHNIS .....	88
	DANKSAGUNG .....	107

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Pathophysiologie AKI nach HLM .....	11
Abbildung 1.2 Polymerisation der verschiedenen Haptoglobin-Phänotypen.....	17
Abbildung 1.3 Signalkaskade TIMP-2 und IGFBP-7 .....	27
Abbildung 3.1 Histogramm der KDIGO-Stadien-Verteilung .....	40
Abbildung 3.2 Histogramm der Verteilung der Score-Werte innerhalb der verschiedenen KDIGO-Gruppen .....	45
Abbildung 3.3 Verteilung zellfreier Hb-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten von KDIGO 0 und KDIGO 1-2 im Vergleich.....	47
Abbildung 3.4 Verteilung der Hp-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten von KDIGO 0 und KDIGO 1-3 im Vergleich .....	49
Abbildung 3.5 Scatterplots zur Korrelation von zellfreiem Hb und Hp.....	51
Abbildung 3.6 Histogramm der Verteilung der KDIGO-Stadien .....	53
Abbildung 3.7 Verteilung der [TIMP-2]* [IGFBP-7]-Konzentrationen von KDIGO 0 und KDIGO 1-2 zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	57
Abbildung 3.8 ROC-Kurven .....	58



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Stadieneinteilung von AKI .....	7
Tabelle 1.2 ACP-OP favorisierende Kriterien.....	8
Tabelle 1.3 Thakar-Score .....	10
Tabelle 2.1 Ausschlusskriterien .....	31
Tabelle 2.2 Messzeitpunkte.....	31
Tabelle 2.3 Erfasste Daten .....	35
Tabelle 2.4 Materialien für das <i>NephroCheck</i> -Diagnoseverfahren .....	36
Tabelle 2.5 Abnahmezeitpunkte Biomarker.....	37
Tabelle 3.1 Verteilung der präoperativen Risikofaktoren gemäß Thakar et al. (2005) .....	41
Tabelle 3.2 Weitere prä- und intraoperative Risikofaktoren .....	43
Tabelle 3.3 Verteilung der Gabe von Blutprodukten in abnehmender Häufigkeit .....	44
Tabelle 3.4 Thakar-Score-Verteilung .....	45
Tabelle 3.5 Übersicht: Zellfreie Hämoglobinkonzentration .....	48
Tabelle 3.6 Übersicht: Haptoglobinkonzentration .....	50
Tabelle 3.7 Korrelationskoeffizienten von zellfreiem Hb und Hp .....	51
Tabelle 3.8 Übersicht der KDIGO-Parameter .....	53
Tabelle 3.9 Verteilung der präoperativen Risikofaktoren nach Thakar et al. (2005) in abnehmender Häufigkeit .....	54
Tabelle 3.10 Übersicht: Weitere Risikofaktoren .....	55
Tabelle 3.11 Verteilung der Thakar-Score-Punkte .....	56
Tabelle 3.12 Übersicht: [TIMP-2]* [IGFBP-7]-Konzentration .....	58
Tabelle 3.13 Übersicht: <i>Area-Under-the-Curve</i> .....	59
Tabelle 3.14 Anwendung der bekannten <i>Cut-off</i> Werte an dem Göttinger Kollektiv .....	60
Tabelle 6.1 SYNTAX-Score-Algorithmus und Scoring .....	85
Tabelle 6.1 Poweranalyse der Korrelation .....	87

## Abkürzungsverzeichnis

ACB-OP	Aortokoronare Bypass-Operation
ACVB-OP	Aortokoronare Venenbypass-Operation
ADH	Antidiurestisches Hormon
ADQI	<i>Acute Disease Quality Initiative</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
<i>AKIRisk</i>	Produkt von TIMP-2 und IGFBP-7 in (ng/ml) <sup>2</sup> /1000
A1M	Alpha-1-Microglobulin
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
art. HTN	Arterieller Hypertonus
AUC	<i>Area-Under-the-Curve</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BNP	<i>Brain-Natriuretic-Peptide</i>
BZ	Blutzucker
CDK	<i>Cyclin-Dependent-Kinase</i>
CHF	<i>Chronic Heart Failure</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKI	<i>CDK-Inhibitor-Proteins</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> ; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<i>Cut-off</i>	Entscheidungspunkt
Cys-C	<i>Cystatin-C</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>

---

DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i> ; Extrakorporale Membranoxygenierung
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EQC	<i>NephroCheck</i> elektronische Qualitätskontrolle
<i>FFP</i>	<i>Fresh-Frozen-Plasma</i>
frHb	Messwerte des zellfreien Hämoglobins
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMG-CoA-RH	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
HO-1	Hämoxygenase-1
Hp	Haptoglobin
Hpx	Hämopexin
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICCA	<i>IntelliSpace-Critical-Care-and-Anesthesia</i>
IDDM	<i>Insulin Dependend Diabetes Mellitus</i>
IGF	<i>Insulin-Like-Growth-Faktor</i>
IGFBP-7	<i>Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein-7</i>
IgG	Immunglobulin G
II	Ikterus-Index
IL	<i>Interleukin</i>
IQR	Interquartilbereich
ITS	Liegedauer auf der Intensivstation
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>

---

KHA	Krankenhausaufenthaltsdauer
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIM-1	<i>Kidney-Injury-Molecul-1</i>
LDL	<i>Low-Desity-Lipoprotein</i>
L-FAB	<i>Liver-Type-Fatty-Acids-Binding-Protein</i>
Lipidämie-Index	Lipidämie-Index
LQC	<i>NephroCheck</i> Kontrollkit
LRP/CD91	<i>LDL-Receptor-Related-Proteins-Rezeptor</i>
LVAD	<i>Left-Ventricular-Assist-Devices</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	Arterieller Mitteldruck
MECC	<i>Minimal Extracorporal Circulation</i>
Met-Hb	Methämoglobin
MMP	Metalloproteinasen
MSC	<i>Mesenchymal Stem Cells</i>
NAG	<i>N-Acetyl-beta-D-Glucosaminisidase</i>
<i>NephroCheck</i>	Testgerät für TIMP-2 und IGFBP-7
NGAL	<i>Neutrophil-Gelatinase-Associated-Lipocalin</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antiphlogistika
NYHA	Schema für Herzinsuffizienz von der <i>New York Heart Association</i>
<i>Off-Pump</i>	Kardiochirurgischer Eingriff ohne Herz-Lungen-Maschine
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i> ; Perkutane koronare Intervention
PPSB	Prothrombinkonzentrat (Faktor II, VII, X, IX)

---

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIP	<i>Remote Ischemic Preconditioning</i>
ROC	<i>Receiver-Operating-Characteristic</i>
ROS	Reactive Oxygen Species
SIRS	<i>Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome</i>
sKrea	Serumkreatinin-Konzentration
SYNTAX	<i>Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery</i>
TEE	Transösophagealen Echokardiographie
<i>TIMP</i>	<i>Tissue-Inhibitor-Metalloproteinase</i>
<i>TIMP-2</i>	<i>Tissue-Inhibitor-Metalloproteinase-2</i>
[TIMP-2]*[IGFBP-7]	Produkt von IGFBP-7 und TIMP-2 in (ng/ml) <sup>2</sup> /1000
TK	Thrombozytenkonzentrat
TLR4	<i>Toll-Like-Receptor-4</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor-Necrosis-Factor-<math>\alpha</math></i>
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
ZVD	Zentraler Venendruck

## 1 Einleitung

Die Abkürzung „AKI“ steht für *Acute Kidney Injury* (Winterberg und Lu 2012). Sie beschreibt eine innerhalb von Stunden bis Tagen akut einsetzende und schnelle Abnahme der Nierenfunktion. Diese führt zu einem Anstieg harnpflichtiger Substanzen und gegebenenfalls einer Störung des Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushaltes. Dieser Zustand kann über Tage anhalten, ist dabei prinzipiell reversibel und geht ohne spezifische Symptome und Schmerzen einher (Herold 2014). Ein Übergang in eine chronische Nierenerkrankung bis hin zur terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ist möglich (Kasper 2016; Hall et al. 2018).

Es handelt sich um ein häufiges klinisches Syndrom, welches multifaktoriell bedingt entstehen kann (Kellum und Lameire 2013). Bis heute ist die Therapie des akuten Nierenversagens rein symptomatisch (Thomsen et al. 2013; Thiele et al. 2015).

Es ist wichtig die Nierenschädigung bereits in der Frühphase zu erkennen (Molitoris et al. 2008; Bellomo et al. 2012; Kellum und Chawla 2016), um eine frühzeitige symptomatische Therapie beginnen zu können.

### 1.1 Anatomie und Physiologie der Niere

Die Nieren sind paarig angelegte Organe, welche aus Nierenrinde und Nierenmark bestehen. Darin enthalten sind die Nephrone, die aus den Glomeruli und dem Tubulussystem bestehen. In den Glomeruli wird das Blut filtriert und der Primärharn, ein Ultrafiltrat des Blutes, gebildet. Hierbei passieren unter physiologischen Umständen nur Moleküle mit einer Größe  $< 4\text{nm}$ , einem Molekulargewicht  $< 50\text{ kDa}$  und bevorzugt mit einer positiven Ladung die negativ geladene permiselektive Basalmembran das Glomerulum (Schmidt 2010). Das Tubulussystem setzt sich aus dem proximalen Tubulus, der Henle-Schleife, dem distalem Tubulus und den Sammelrohren zusammen. Hier entsteht – begünstigt durch das Gegenstromsystem und durch Resorptions- und Sekretionsvorgänge – der Endharn. Harnpflichtige Substanzen werden ausgeschieden (Schmidt 2010). Damit haben die Nieren einen wichtigen Einfluss auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, die Blutdruckregulation und den Säure-Basen-Haushalt. Zusätzlich haben sie einen wesentlichen Einfluss auf die Erythropoese (Schmidt 2010).

20 % des Herzminutenvolumens passieren die Nieren. Hierbei fließt fast das gesamte Blut durch die Nierenrinde und nur weniger als 10 % gelangt ins Mark (Schmidt 2010). Innerhalb der Nieren wird die Durchblutung und die Filtration durch das tubuloglomeruläre Feedback und den *Bayliss*-Effekt autoregulierte und ermöglicht unabhängig vom Gesamtblutdruck einen konstanten Blutfluss bei Blutdruckwerten zwischen 80 und 180 mmHg. Zuletzt können auch Mediatoren wie Prostaglandine, die bei einer mangelnden Durchblutung aus dem Nierenmark freigesetzt werden, durch eine Vasodilatation die Durchblutung und Filtration aufrecht erhalten. Daneben beeinflussen eine Vielzahl von Hormonen (Aldosteron, Kortisol, Progesteron, Schilddrüsenhormone, antidiuretisches Hormon (ADH), Atriopeptin, Mediatoren wie Histamin, Bradykinin und Leukotriene) die Nierendurchblutung und Filtration (Schmidt 2010).

Die Nieren haben auch eine endokrine Funktion und sezernieren bei reduzierter Sauerstoffversorgung Erythropoietin und Thrombopoietin. Im juxtaglomerulären Apparat wird Renin gebildet, welches als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wichtig für die Regulation des Blutdruckes und des Extrazellulärvolumens ist.

Außerdem wird durch die Bildung von Kalzitriol der Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ )- und Phosphathaushalt beeinflusst. Urodilatin und die Mediatoren Bradykinin und Prostaglandine entstehen ebenfalls in der Niere und begünstigen durch Vasodilatation die renale Salz- und Wasserausscheidung (Schmidt 2010).

## 1.2 Akute Nierenfunktionsstörung

AKI wird im Deutschen mit der Bezeichnung akute Nierenschädigung oder auch akutes Nierenversagen (ANV) übersetzt. Es ist eine plötzlich eintretende Funktionseinschränkung der Nieren, welche ohne spezifische Symptome und Schmerzen einhergeht (Ronco und Ricci 2013). Die Abnahme der Nierenfunktion erfolgt innerhalb von von Stunden bis Tagen. Daraus resultiert ein Anstieg harnpflichtiger Substanzen und gegebenenfalls eine Störung des Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushaltes. Dieser Zustand kann über Tage anhalten, ist dabei aber prinzipiell reversibel (Herold 2014).

Die Komplikationen können lebensbedrohlich sein. Die eingeschränkte Entgiftungsfunktion mit Anreicherung harnpflichtiger Substanzen begünstigt eine Urämie, welche Vigilanzstörungen, Blutungskomplikationen, Perikardergüsse und Gastroenteritiden hervorrufen kann. Durch eine gestörte Salz- und Wasserausscheidung können Elektrolytentgleisungen auftreten und die Hypervolämie kann zu einem konsekutiven Lungenödem führen. Es kann

zu Blutungen, kardialen Komplikationen (Arrhythmien), Infektionen und Malnutrition kommen (Kasper 2016). Außerdem wird die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung begünstigt; eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz kann eintreten (Kasper 2016; Hall et al. 2018). Die Immunantwort auf AKI kann auch andere Organe schädigen und die Patienten sind infektfälliger. Des Weiteren ist die adäquate Dosierung von Medikamenten erschwert (Hoste et al. 2015).

Es ist ein häufiges klinisches Syndrom und multifaktoriell bedingt (Kellum und Lameire 2013); die Therapie ist bis heute rein symptomatisch (Thomsen et al. 2013; Thiele et al. 2015).

Man unterscheidet je nach Ursache das prä-, intra- und postrenale akute Nierenversagen. Ursächlich sind sowohl spezifische Erkrankungen der Nieren (akute glomeruläre und vaskuläre Nierenschäden, Nephritiden), als auch nicht-spezifische, toxische oder ischämische Einflüsse oder extrarenale Fehlbildungen (z. B. eine prärenale Azotämie und eine akute postrenale obstruktive Nephropathie) (Kasper 2016).

Zur Definition und Klassifizierung des AKIs werden seit 2012 die *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)-Kriterien verwendet. Die Kriterien werden in dem Kapitel 1.4.4 dargestellt.

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Inzidenz eines AKI ist mit der des Myokardinfarktes vergleichbar (Ronco und Ricci 2013) und mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet (Hoste et al. 2006; Kasper et al. 2016). Etwa 2-6 % aller hospitalisierten Patienten erleiden ein AKI gemäß der KDIGO-Kriterien (Lameire et al. 2013; Zeng et al. 2014). Betroffen sind vor allem ältere (Durchschnittsalter 76 Jahre) und multimorbide Patienten (> 80 % haben Begleiterkrankungen) (Ali et al. 2007). Patienten mit AKI haben eine erhöhte Morbidität sowie eine längere Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus (Hoste et al. 2015). Die Inzidenz ist durch die alternende Gesellschaft und die Häufung multimorbider Patienten steigend; AKI ist eine der häufigsten und teuersten Nierenerkrankungen (Bienholz et al. 2015).

Auf den Intensivstationen ist die Inzidenz mit 1-50 % noch höher (Böhm 2009; Zeng et al. 2014; Hoste et al. 2015). 4-13,5 % (Hoste et al. 2015) dieser Patienten benötigt eine Nierenersatztherapie; die Mortalität liegt bei 15-60 % (Hoste und Schurgers 2008; KDIGO 2012). Die häufigsten Ursachen für AKI auf Intensivstationen sind Sepsis, Hypovolämie,



hypovolämischer, oder kardiogener Schock, Leberversagen, akutes Abdomen (Hoste et al. 2015) und Herzoperationen (Zeng et al. 2014). Es zeigte sich, dass ein höheres AKI-Stadium nach KDIGO-Kriterien mit einer erhöhten Mortalität, längeren Krankenhaus-Verweildauer, mehr dauerhaften Nierenschädigungen und dauerhaft erhöhten Serumkreatinin-Spiegeln verbunden ist (Hoste et al. 2015; Hall et al. 2018).

### 1.2.2 Verlauf

Die Nieren tolerieren schadhafte Einflüsse lange Zeit ohne eine offensichtliche Funktionseinschränkung. Das hat zur Folge, dass bereits eine geringe nachweisbare Funktionseinschränkung auf eine relevante systemische Schädigung hinweist. Zu Beginn ist diese oft noch reversibel.

Klinisch kann man den Verlauf des AKIs in drei Phasen einteilen:

**1.Schädigungsphase:** Durch ischämische und toxische Einflüsse kommt es vor allem in den proximalen Tubuli zu Schäden. Durch die intrazelluläre Häufung von  $\text{Ca}^{2+}$  und peroxidierten Produkten (Greten 2010) wird die Integrität des Zytoskeletts und die Zellpolarität gestört. Zunächst kommt es zu einer sublethalen Schädigung der Tubuluszellen. Sie äußert sich im Verlust des Bürstensaums. Zellen und Mitochondrien schwellen an, Vakuolen bilden sich im Zytoplasma und der Zellkern wird pyknotisch. Dieser Zustand kann in eine Tubulusapoptose und -nekrose übergehen (Heyman et al. 2011). Es kommt zu fehlerhaften Membranproteinen mit Störungen von Zell-Zell-Kontakten und Transportvorgängen für Elektrolyte und Wasser. Daraus ergibt sich eine gestörte Hämodynamik und eine Einschränkung der Transportvorgänge (Siegenthaler 2006; Bonventre und Yang 2011).

**2.Manifestes Nierenversagen:** Das manifeste Nierenversagen kann sich in Anurie, Oligurie oder Polyurie äußern. Steigende Retentionsparameter spiegeln den Schaden des Nierenparenchyms wider (Greten 2010).

**3.Polyurische Phase und Regenerationsphase:** Nach einiger Zeit wird das abgestorbene Material entfernt und verbliebene Tubuluszellen werden proliferativ. Stimuliert werden sie durch lokale Wachstumsfaktoren wie z. B. *Insulin-Like-Growth-Faktor* (IGF), *Hepatocyte-Growth-Factor* und *Epidermal-Growth-Factor* (Siegenthaler 2006). Die Nierenfunktion erholt sich, obwohl die Tubulusfunktion noch nicht wieder hergestellt ist (Greten 2010).

Die Erholungsrate der Nieren nach AKI ist mit > 92,5 % hoch (Ali et al. 2007). Etwa 30 % der Patienten nach überstandenen AKI haben ein erhöhtes Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz (CKD, *Chronic Kidney Disease*) und eine

erhöhte Mortalität (KDIGO 2012). Ursächlich für den Übergang in eine chronische Niereninsuffizienz ist der fibrotische Umbau von geschädigten Gewebe (Lameire et al. 2013).

### **1.2.3 Einteilung von AKI**

Die akute Nierenschädigung wird je nach der Ursache und des Entstehungsortes in drei Gruppen eingeteilt (Böhm 2009). Diese Einteilung dient der Orientierung, die Übergänge sind jedoch fließend.

#### **1.2.3.1 Prärenales AKI**

Die Störung liegt vor den Nieren und ist zu 50-60 % ursächlich für AKI (Siegenthaler 2006). Es ist hämodynamisch bedingt und wird durch eine erniedrigte Nierenperfusion hervorgerufen. Primär liegt kein struktureller Schaden der Nieren vor und mit Beseitigung der Ursache ist die Nierenfunktion wieder hergestellt. Über einen begrenzten Zeitraum kann durch Adaptation an eine herabgesetzte Durchblutung mit einer Steigerung des Blutvolumens durch die Natrium- und Wasserrückresorption, Freisetzung von ADH, Aktivierung von RAAS und vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen die renale Durchblutung aufrechterhalten werden (Siegenthaler 2006).

Hält der Zustand der Hypotension über einen längeren Zeitraum an, oder ist er sehr abrupt einsetzend, steigt der Sauerstoffmangel und die Konzentration der anfallenden Stoffwechselendprodukte an und es folgen Zell-, mit anschließender Organschädigung (Sharfuddin und Molitoris 2011). Es kommt sekundär zu einem intrarenalen AKI.

Häufig tritt ein prärenales AKI im Zuge eines Multiorganversagens auf (Böhm 2009; Herold 2014; Sharfuddin und Molitoris 2011).

#### **1.2.3.2 Intrarenales AKI**

Bei dem intrarenalen AKI liegt eine akute strukturelle Schädigung des Nierenparenchyms vor. In 35-40 % aller Nierenschädigungen liegt die Ursache intrarenal (Siegenthaler 2006). Eine Behebung des Auslösers führt nicht umgehend zu einer Normalisierung der Nierenfunktion.

Ursächlich sind hierbei oft makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen, akute tubuläre Schädigungen und Nekrosen (ischämisch, toxisch, Myoglobin, Hämoglobin, Pigment-

Nephropathie, Harnsäure), interstitielle Nephritiden, Viren, Pilze, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR), Lymphome, Leukämie, Sarkoidose und intratubuläre Obstruktion.

Zu einer Schädigung der Tubuluszellen kommt es dabei meist durch toxische Prozesse, Entzündungsreaktion, Apoptose sowie durch geänderte Perfusion des Gewebes (Kasper 2016).

### **1.2.3.3 Postrenales AKI**

Das postrenale AKI ist die seltenste Ursache für ein AKI (< 5 %) (Siegenthaler 2006). Es handelt sich um eine Abflussbehinderung in den ableitenden Harnwegen (Nierenkelchsystem, Ureter, Harnblase, Urethra). Zu einem postrenalen AKI führen beispielsweise angeborene Fehlbildungen, Tumore im kleinen Becken oder nicht durchgängige Harnblasenkatheter (Böhm 2009; Herold 2014). Die Abflussbehinderung bedingt einen erhöhten retrograden hydrostatischen Druck, welcher die glomeruläre Filtration negativ beeinflusst (Kasper 2016).

### **1.2.4 Diagnostik**

Zur Diagnosestellung von AKI stehen derzeit verschiedene Parameter zur Verfügung. Neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, welche Hinweise auf Ursachen einer prä- und postrenalen Nierenschädigung geben können (Kasper 2016), werden die die renale Funktion widerspiegelnde Parameter ermittelt (Bienholz et al. 2015). Diese sind die Serumkreatinin-Konzentration (sKrea) in mg/dl, die Urinausscheidung (Diurese) in ml/kgKG/h (KG = Körpergewicht; h = Stunde) und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Damit kann der Schweregrad der akuten Nierenschädigung nach den seit 2012 bestehenden KDIGO-Kriterien bestimmt werden.

Die Einteilung der Stadien ist in Tabelle 1.1 dargestellt.

Die weitere Untersuchung des Urins kann Rückschlüsse auf die Ursache der Nierenschädigung ergeben. Dabei ist auf die Diuresemenge, die Farbe des Urins, die Morphologie des Sediments (Vorhanden sein von Erythrozyten-, Granulierten-, Epithelzell- und Leukozytenzylindern) oder eine mögliche Proteinurie zu achten (Kasper et al. 2016). Zur Untersuchung von Differentialdiagnosen können bei einem prärenalen AKI eine Messung des Blutdrucks und des zentralen Venendrucks (ZVD) sowie eine Farbduplexsonographie und eine Magnetresonanztangiografie wegweisend sein. Bei einem intrarenalen und postrenalen AKI ist es sinnvoll eine Nierenultraschalluntersuchung durchzuführen.

**Tabelle 1.1 Stadieneinteilung von AKI**

	<b>Serumkreatinin</b>	<b>Urinausscheidung</b>
<b>1</b>	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu$ mol/l) oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kgKG/h für 6-12 h
<b>2</b>	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kgKG/h $\geq 12$ h
<b>3</b>	Anstieg auf das $\geq 3,0$ -fache des Ausgangswerts oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 $\mu$ mol/l) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten unter 18 Jahren Abnahme der eGFR auf $< 35$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	$< 0,3$ ml/kgKG/h für $\geq 24$ h oder Anurie für $\geq 12$ h

Quelle: modifiziert nach KDIGO 2012, S. 8

### 1.3 AKI in der Kardiochirurgie

Kardiochirurgische Eingriffe sind mit etwa einer Million pro Jahr weltweit eine der am häufigsten durchgeführten großen Operationen (Haase et al. 2007). Zu den kardiochirurgischen Eingriffen zählen: Aortokoronare Bypass-Operation (ACB-OP) oder aortokoronare Venenbypass-Operation (ACVB-OP), Myektomien, Herzklappenersatz-Operationen, kombinierte Eingriffe und Operationen am Aortenbogen. AKI ist bei diesen Eingriffen eine häufige Komplikation (KDIGO 2012).

#### 1.3.1 Inzidenz von AKI in der Kardiochirurgie

Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen variiert je nach Literatur und Definition zwischen 5-50 % (Lagny et al. 2015; Haase et al. 2007; 2010). Sie sind damit eine der häufigsten Ursachen für AKI (Uchino et al. 2005).

Das Risiko für eine leichte Schädigung ist höher (17-49 %) als für eine mittlere bis schwere Schädigung (4-9 %) (Thiele et al. 2015). Bereits eine leichte Schädigung geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Karkouti et al. 2009; Machado et al. 2014). Bei bis zu 5 % der Patienten ist eine Nierenersatztherapie erforderlich (Stafford-Smith et al. 2005; Thiele et al. 2015; Bastin et al. 2013). Von diesen Patienten sind anschließend bis zu 64 % dauerhaft dialysepflichtig und etwa 90 % von ihnen versterben innerhalb des ersten Jahres (Thiele et al. 2015; Ishani et al. 2011). Dabei sind die Inzidenz und Schwere von AKI abhängig von der Komplexität des Eingriffs. Die höchste AKI-Inzidenz weisen Patienten mit

kombinierten ACB-OPs mit Herzklappeneingriffen und die geringste mit reinen ACB-OPs auf (Rosner et al. 2008).

### 1.3.2 Aortokoronare Bypass-Operation und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Die Indikation für eine ACB- oder AVCB-OP wird bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einem akuten Koronarsyndrom gestellt. Verschiedene Scores stellen eine Entscheidungshilfe zur Abwägung einer ACB-OP vs. perkutane koronare Intervention (PCI) dar (Windecker et al. 2014). Hervorzuheben ist hier der SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*)-Score welcher die anatomischen Begebenheiten der Koronarläsionen einteilt (siehe Anhang).

Allgemein gilt die Einschätzung, dass bei Patienten mit einer Hauptstammstenose oder einer Drei-Gefäß-KHK ab moderatem SYNTAX-Score sowie einem proximalen Verschluss der linken Koronararterie eine Bypassoperation das bessere Langzeitergebnis hat als eine PCI. Die ACB-OP wird auch durchgeführt, wenn die anatomische Verhältnisse eine PCI nicht ermöglichen (Windecker et al. 2014; Neumann et al. 2019).

Weiterhin sind in Tabelle 1.2 Aspekte, die eher für eine ACB-OP sprechen, aufgeführt.

#### Tabelle 1.2 ACP-OP favorisierende Kriterien

---

- Klinische Gegebenheiten
    - *Diabetes Mellitus*
    - Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion (EF) < 35 %)
    - Kontraindikationen für eine duale Plättchenhemmung
    - Wiederkehrende *in-stent* Stenose
  - Anatomische und technische Kriterien
    - Mehrgefäß-KHK mit einem SYNTAX-Score  $\geq 23$
    - Anatomie ermöglicht keine vollständige Revaskularisation mittels PCI
    - Ausgeprägte Verkalkungen der Koronararterien
  - Begleiterkrankungen erfordern die Operation
    - Läsion der *Aorta ascendes*
- 

Quelle: Modifiziert nach Neumann et al. 2019, S. 108

Die Operation dient dazu stenosierte Abschnitte der Koronarien durch venöse oder arterielle Bypässe zu überbrücken. Als Bypass-Grafts können die *Arteriae mammae*, die

*Arteriae radialis*, selten die *Arteriae gastroepiploicae* oder eine Vene (bevorzugt die *Vena saphena magna*) dienen. Arterielle Bypässe weisen eine längere Lebenszeit auf als die Venen (Siewert und Allgöwer 2006). Die Operation verläuft nach Sternotomie unter Einsatz der HLM (Herz-Lungen-Maschine) am kardioplegierten Herzen.

Die HLM beinhaltet eine Blutpumpe und einen Membranoxygenator. Während der Operation ersetzt die HLM durch die extrakorporalen Zirkulation die Funktion des Herzens und der Lunge. Sie übernimmt den Transport des Blutes sowie die Oxygenierung und Decarboxylierung. Vor Beginn der HLM-Zirkulation erfolgt eine Antikoagulation des Blutes mit Heparin. Nach Beendigung der HLM wird das Heparin durch Protamin wieder antagonisiert.

Die arterielle Kanüle liegt in der Regel in der *Aorta ascendens* und die venöse Kanüle im rechten Vorhof und in der unteren Hohlvene. Das Blut fließt durch den venösen Schenkel über eine Pumpe in den Oxygenator mit integriertem Wärmetauscher, den arteriellen Filter in den arteriellen Schenkel zurück in den Kreislauf. Bedingt durch die Pumpe entsteht ein kontinuierlicher, non-pulsatiler Blutfluss.

### **1.3.3 Prä- und intraoperative Risikofaktoren und Risikostratifizierung**

Die Ursachen für die Entstehung einer akuten Nierenschädigung bei kardiochirurgischen Eingriffen ist noch nicht endgültig geklärt (Thiele et al. 2015).

Zu den präoperativen Risikofaktoren zählen bestimmte Vorerkrankungen (arterieller Hypertonus (art. HTN), Hyperlipidämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), *Diabetes Mellitus* (DM), eingeschränkte linksventrikuläre Pumpleistung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)) sowie ein fortgeschrittenes Alter (Lopez-Delgado et al. 2013; Siegenthaler 2005; O'Neal et al. 2016). Eine präoperative Anämie führt durch ein intraoperatives verringertes Sauerstoffangebot zu erhöhtem oxidativen Stress und einer verschlechterten Homöostase und begünstigt damit AKI (Karkouti et al. 2009; Lopez-Delgado et al. 2013). Des Weiteren werden Übergewicht, da es mit einem erhöhten Level an oxidativem Stress verbunden ist (Billings et al. 2012), und die präoperative Einnahme von Statinen als Risikofaktoren diskutiert (Billings et al. 2016; Putzu et al. 2018).

Kardiochirurgische Patienten haben oftmals eine oder mehrere dieser eine Nierenschädigung begünstigenden Begleiterkrankungen (O'Neal et al. 2016). Intraoperativ wird die Operationsdauer, die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses > 120 min (Harel und

Chan 2008; Fischer et al. 2002; Mayer et al. 2017; Machado et al. 2014), eine Aortenklammzeit (AKZ) > 90 min (Mayer et al. 2017), ein postoperativer zentraler Venendruck (ZVD) von > 14 cmH<sub>2</sub>O (Harel und Chan 2008), die Verwendung und der Kontakt des Blutes mit Fremdmaterial, die Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK), *Fresh-Frozen-Plasma* (FFP), Prothrombinkonzentrate (PPSP)), sowie der Einsatz von vasoaktiven Substanzen als Ursachen diskutiert (O'Neal et al. 2016; Lopez-Delgado et al. 2013; Kindzelski et al. 2018; Cappabianca et al. 2016).

Verschiedene Scores dienen der Risikostratifizierung in der Kardiochirurgie (Harel und Chan 2008). Sie erfassen Vorerkrankungen, welche Risikofaktoren für die Entstehung einer akuten Nierenschädigung darstellen (vgl. Abbildung 1.3) (Thakar et al. 2005) und schließen intra- und postoperative Risikofaktoren ein (Palomba et al. 2007). Die Ermittlung eines persönlichen Risikoprofils ermöglicht im klinischen Alltag eine angepasste individuelle Überwachung von Patienten mit einem AKI-Risiko und ermöglicht eine dem klinischen Verlauf angepasste frühe Intervention. Thakar et al. (2005) entwickelten einen speziellen Score für Patienten vor einem offenen kardiochirurgischen Eingriff.

**Tabelle 1.3 Thakar-Score**

Risikofaktoren	Punkte
Weibliches Geschlecht	1
Chronische Herzinsuffizienz	1
Linksventrikuläre EF < 35 %	1
Präoperativer Gebrauch von IABP <sup>1</sup>	2
COPD	1
Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus	1
Vorangegangener kardiochirurgischer Eingriff	1
Notfalloperation	2
Herzklappenersatz alleine	1
ACVB + Herzklappenersatz	2
andere kardiochirurgische Eingriffe	2
Präoperatives Kreatinin 1,2 bis < 2,1 mg/dl	2
Präoperatives Kreatinin ≥ 2,1 mg/dl	5

Minimum Score, 0; Maximum Score, 17

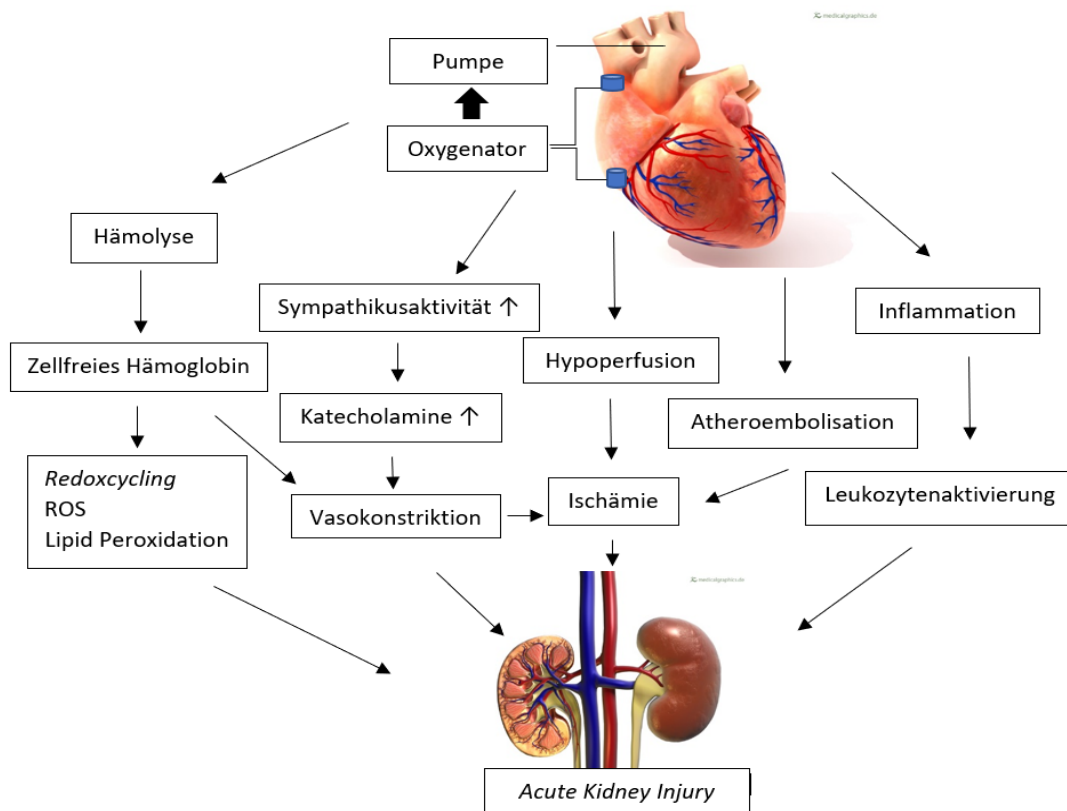
<sup>1</sup>IABP= Intraortale Ballonpumpe

Quelle: Modifiziert nach Thakar et al. 2005, S. 165

Endpunkt dieses Scores ist die Entwicklung einer dialysepflichtigen Nierenschädigung. Für verschiedene Vorerkrankungen und für die Art der Operation werden Punkte vergeben anhand derer ein Risikoprofil ermittelt wird (siehe Tabelle 1.3). Der Punktwert (Score) beträgt minimal 0 und maximal 17 Punkte. Anhand des Scores werden vier Risikogruppen (0-2 Punkte, 3-5 Punkte, 6-8 Punkte, 9-13 Punkte) von gering, moderat bis hoch unterschieden. Ein Patient mit einem niedrigen Score (0-2 Punkte) wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,4 % eine dialysepflichtige Nierenschädigung erleiden. Ein Score von 9-13 Punkten spiegelt dagegen eine hohe Wahrscheinlichkeit (21,5 %) wider.

### 1.3.4 Ätiologie von AKI nach HLM-Operationen

Unter Einsatz der HLM führen hämodynamische, immunologische und inflammatorische Faktoren zu oxidativem Stress, Ischämie, Hämolyse und Entzündungsreaktion (Abbildung 1.1) (O'Neal et al.).



**Abbildung 1.1 Pathophysiologie AKI nach HLM**

Quelle: Modifiziert nach O'Neal et al. 2016, S. 2

Bilder: MedicalGraphics: Herz (2021) CC BY-ND 4.0

Niere (2021) CC BY-ND 4.0



### 1.3.5 Hämodynamische Instabilität und Ischämie-Reperfusionssyndrom

Peri- und intraoperativ kommt es häufig zur hämodynamischen Instabilität. Bei einem arteriellen Mitteldruck (MAP) < 75-80 mmHg ist die Autoregulationsgrenze der Nieren erreicht und es kommt zur Minderperfusion der Nieren (Sharfuddin und Molitoris 2011; Haase et al. 2007).

Reflektorisch wird das sympathische Nervensystem angeregt, welches wiederum zu einer Aktivierung des RAAS und zu einer renalen Vasokonstriktion führt (Bellomo et al. 2008). Diese schränkt die Nierendurchblutung weiter ein.

Durch das Gegenstromprinzip der Tubuli und *Vasa recta*, durch das der Wasser- und Elektrolytgradient aufgebaut wird und der für die Konzentrierung des Urins erforderlich ist, diffundiert auch der Sauerstoff von den arteriellen zu den venösen *Vasa recta*. Dadurch ist das Nierenmark schlechter durchblutet und anfälliger für Ischämien (O'Neal et al. 2016; Brezis und Rosen 1995). Bereits unter physiologischen Bedingungen herrscht im Nierenmark ein Sauerstoffpartialdruck von nur 10-20 mmHg, während die Nierenrinde einen Druck von 50 mmHg aufweist (Haase et al. 2007).

Bei einem unzureichenden Blutdruck, mangelnder Sauerstoffversorgung und Akkumulation von Metaboliten kommt es zu Zellschäden und ggf. einer Schädigung des Organs (Sharfuddin und Molitoris 2011). Die Nierenschädigung beginnt im äußeren Markbereich und in den Ausläufern des Marks in der Nierenrinde (Brezis und Rosen 1995; Sharfuddin und Molitoris 2011). Eine durch Volumengabe bedingte Hämodilution kann das Phänomen noch weiter verstärken (Lannemyr et al. 2017). Durch den non-pulsatilen Blutfluss während des aortokoronaren Bypasses kommt es nur zu einer vermehrten kortikalen Durchblutung. Die Hypoxie in der Medulla wird durch den erhöhten Sauerstoffbedarf für die Resorption der Elektrolyte (O'Neal et al. 2016) und durch toxische Einflüsse verstärkt (Heyman et al. 2011).

Ein weiterer Aspekt ist das sogenannte Ischämie-Reperfusionssyndrom. Intraoperativ kommt es während der Aortenklammzeit zu einer Ischämie mit einer anschließenden reflektorischen Überperfusion der Nieren. Die Ischämie führt zur Generierung freier Radikale (Haase et al. 2010), zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit der Freisetzung von Katecholaminen (Fujii et al. 2003) und zur Aktivierung des RAAS (Bellomo et al. 2012).

### 1.3.6 Entzündungsreaktion und ROS

Der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche während der HLM-Zeit, der non-pulsatile Blutfluss, das Ischämie-Reperfusionssyndrom und Operationstrauma führen getriggert durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer Aktivierung des Immunsystems und es kann zu einem *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) kommen. Im Zuge der Entzündungsreaktion werden neutrophile Granulozyten und Endothelzellen aktiviert, welche Proteasen und *Reactive Oxygen Species* (ROS) freisetzen, die wiederum das Gewebe weiter schädigen können (Wagener et al. 2001; O'Neal et al. 2016). Außerdem werden prothrombotische Substanzen und Adhäsionsmoleküle freigesetzt und der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B produziert (Rosner et al. 2008).

Diese führen zu der Generierung von ROS, freien Radikalen, Proteasen, Zytokinen und Chemokinen. Entzündungsmediatoren (Interleukin-6 (IL-6), IL-8, *Tumor-Necrosis-Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ )) sind intra- und postoperativ erhöht (Rosner et al. 2008). Die freigesetzten Substanzen können die Zellen und Zellbestandteile schädigen und es kann im Verlauf zu ihrem Untergang kommen.

### 1.3.7 Kardiorenales Syndrom

Herz und Nieren bilden eine zusammenhängende Einheit. Somit kann eine Schädigung des einen Organs die Schädigung des anderen Organs nach sich ziehen. Man spricht von einem Typ 3 Kardiorenalen Syndrom, wenn ein AKI besteht und im Verlauf durch verschiedene Mechanismen eine Schädigung des Herzens eintritt (Herold 2014). Dabei kommt es zu direkter Schädigung des Herzens durch Volumenüberladung und Lungenödem, metabolische Azidose, Urämie mit Perikarditis und abnehmender Kontraktilität und Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie, Hyperkalziämie) mit Arrhythmien (Herold 2014; Di Lullo et al. 2019). Indirekt kommt es zur Schädigung durch die Aktivierung des Immunsystems, des sympathischen Nervensystems und RAAS. Es kann zu einer verschlechterten linksventrikulären Funktion und im Verlauf zu einer Hypertrophie und Artherosklerose kommen (Di Lullo et al. 2019).

### 1.3.8 Pigmentnephropathie

Unter einer Pigmentnephropathie versteht man die Schädigung der Niere durch zellfreies Hämoglobin (Hb) und Myoglobin im Urin. Bei Eingriffen mit HLM ist das zellfreie Hb das nephrotoxische Pigment (Haase et al. 2007). Dieses wird nach Ausschöpfung der

endogenen Abfangmechanismen glomerulär filtriert und gelangt in den Urin (Schaer et al. 2014). Begünstigt durch einen sauren pH-Wert wird innerhalb der distalen Tubuli zellfreies Hb zu Met-Hb umgewandelt und es bilden sich die Tubuli verschließenden Met-Hb-Zylinder (Zager und Gamelin 1989). Des Weiteren kommt es zur Endozytose von zellfreiem Hb in den proximalen Tubuluszellen. Innerhalb der Zellen wird dieses in die Lysosomen aufgenommen und es kann zur Zellnekrose führen (Zager und Gamelin 1989; Bailey et al. 2015; Haase et al. 2007). Außerdem geht die Bildung von Met-Hb mit der Freisetzung von freien Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ -Ionen) einher, welche die Generierung von ROS fördern (Haase et al. 2007).

Die Tubulusobstruktion führt zu einem Versagen der Filtrationsfunktion der Tubuli (Bailey et al. 2015). Konsekutiv kommt es zu einer weiteren Ischämie in diesem Bereich und zu einer Verschlechterung der Pigmentnephropathie (Haase et al. 2010; 2007).

### 1.3.8.1 Hämoglobin

Hb ist der rote Blutfarbstoff in den Erythrozyten und dient dem Transport von Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) und Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) in das periphere Gewebe und wieder zurück (Rassow 2012). Es ist ein tetrameres Molekül mit einer Größe von etwa 64 kDa. Die häufigste Form ist das HbA1 ( $\alpha_2\beta_2$ ), bei dem zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Untereinheiten vorliegen (Rassow 2012). Wichtiger Bestandteil des Hbs ist die Hämgruppe, ein Porphyrinring mit einem zentralen, kovalent gebundenen  $\text{Fe}^{2+}$ -Ion. Beim Transport von  $\text{O}_2$  lagern sich die Moleküle an  $\text{Fe}^{2+}$  an. Es handelt sich um eine Oxygenierung. Nur etwa 1 % des Hämoglobins liegt als oxidiertes Methämoglobin (Met-Hb) vor. In diesen Fällen wurde  $\text{Fe}^{2+}$  zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert. Bei dieser Reaktion entsteht ein Sauerstoffradikal, das Superoxidanion ( $\text{O}_2^-$ ). Aus zwei  $\text{O}_2^-$  Radikalen entstehen mit zwei Protonen Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und  $\text{O}_2$ . Außerdem können Hydroxylradikale ( $\cdot\text{OH}$ ) entstehen (Haber-Weiss-Reaktion) (Haase et al. 2007). Die Radikale und  $\text{H}_2\text{O}_2$  sind sehr reaktiv und können das umliegende Gewebe und die Zelle schädigen. In den Erythrozyten wird Met-Hb in Hb durch die Met-Hb-Reduktase und die Glutathion-Reduktase umgewandelt. Superoxidanionen,  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $\cdot\text{OH}$  werden durch die Antioxidantien Glutathion, Vitamin C und E und Bilirubin inaktiviert. Durch das Enzym Superoxid-Dismutase entsteht  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $\text{O}_2$  aus zwei  $\text{O}_2^-$ . Die Katalase wandelt zwei  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Moleküle in ein  $\text{O}_2$  und zwei Wasser  $\text{H}_2\text{O}$ -Moleküle um (Rassow 2012).

### 1.3.8.2 Myoglobin

Neben Hb gibt es Myoglobin, ein kleines Protein, das ebenfalls über eine zentrale Hämgruppe verfügt. Es liegt stets als Monomer vor und hat eine höhere Affinität für O<sub>2</sub> als Hämoglobin. Es befindet sich in den Muskelzellen und der Herzmuskulatur und bewegt sich frei im Zytosol. Seine Funktion ist der O<sub>2</sub>-Transport zu den Mitochondrien (Rassow 2012).

### 1.3.8.3 Hämolyse

Unter dem Begriff der Hämolyse versteht man die Freisetzung von Hb aus den Erythrozyten. Man unterscheidet die intravasale von der extravasalen Hämolyse innerhalb des retikulären Systems. Durch verschiedene Einflüsse kann die Zellmembran der Erythrozyten intravasal beschädigt werden und zellfreies Hb ins Plasma gelangen (Haase et al. 2007). In der Kardiochirurgie werden die Erythrozyten durch den Kontakt innerhalb der HLM mit dem Fremdmaterial des Schlauchsystems, der Filter, der Konnektionsstücke, dem Oxygenator sowie durch die Aortenklemme und Zentrifugal- und Scherkräfte und durch das Absaugen des Blutes geschädigt (O'Neal et al. 2016; Haase et al. 2007).

Das zellfreie Hb ist intravasal ein sehr instabiles und reaktionsfreudiges Protein (Pimenova et al. 2010). Im Plasma kommt es als Dimer und Tetramer (Schaer et al. 2013) mit einer Halbwertszeit von 10-60 min vor (Boretti et al. 2009). Das kleine  $\alpha\beta$ -Dimer (32 kDA) kann das Endothel passieren und in den subendothelialen- und paravaskulären Raum, ins Lymphsystem und in Zellen gelangen (Schaer et al. 2013). Außerdem kann es durch glomeruläre Filtration in den Urin kommen (Schaer et al. 2014; Buehler et al. 2009).

Im Plasma und extravaskulär reagiert das zellfreie Hb mit Stickstoffmonoxid (NO) und Oxidantien (Lipidperoxide, Hydrogenperoxide); toxische Radikale entstehen. Durch den Verlust von NO kommt es zu einer Hypertension in den betroffenen Arealen (Schaer et al. 2013).

Die toxischen freien Radikale oxidieren zunächst die Aminosäuren des Hbs selbst. Hier erfolgt der größte oxidative Schaden in den Schnittstellen des tetrameren Hämoglobins (Pimenova et al. 2010), aber auch andere Aminosäuren und Moleküle werden durch die freien Radikale geschädigt (Schaer et al. 2013; Schaer et al. 2014).

Aus dem zuvor genannten Met-Hb kann es zum Verlust des Häms kommen (Belcher et al. 2018). Dieses ist klein und lipophil, sodass es leicht Membranen passieren kann, sich an lösliche Plasma Proteine und Lipide bindet und diese oxidiert. Häm dient als Ligand für Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren und Enzyme. Dies ermöglicht einen Eingriff in die

Aktivität der Zelle, der Gen-Transkription und ihres Metabolismus (Schaer et al. 2013). Bei der Freisetzung von Häm kommt es über die Bindung an den *Toll-Like-Receptor-4* (TLR4) an den Leukozyten, Blutplättchen und Endothelzellen zu deren Aktivierung und zur Freisetzung proinflammatorischer und prothrombotischer Substanzen (Wagener et al. 2001). Es resultiert eine Entzündungsreaktion mit einer erhöhten Vasopermeabilität und Vasoocclusion, Ischämie-Reperfusionssyndrom, Expression von Adhäsionsmolekülen, Leukozyteninfiltration und Gewebeschäden (Wagener et al. 2001; Belcher et al. 2018).

Die Toxizität von Hb ist stark abhängig von dem Ausmaß der Hämolyse, dem oxidativen Zustand des Gewebes und der Eliminationsfähigkeit (Schaer et al. 2014). Es gibt mehrere Eliminationswege des zellfreien Hbs. Hierzu zählen die Komplexbildung des zellfreien Hbs mit Haptoglobin (Hp) und mit Hämopexin (Hpx), die glomeruläre Filtration (kleine Dimere), durch das Lymphsystem (Schaer et al. 2014) und durch das Endothel mithilfe von speziellen Transportern in das perivaskuläre Gewebe (Lipiski et al. 2013). Das monomere Myoglobin besitzt ebenfalls ein zentrales Fe<sup>2+</sup> und es ist davon auszugehen, dass es ähnliche Eigenschaften wie das zellfreie Hb hat (Haase et al. 2007).

Höhere peri- und postoperative freie Hb- und Myoglobinkonzentrationen führen zu erhöhtem oxidativem Stress im Gewebe und einem erhöhten Risiko für eine Nierenschädigung (Billings et al. 2011).

## **1.4 Endogene Eliminierungsmechanismen für zellfreies Hämoglobin und Häm**

### **1.4.1 Haptoglobin**

Haptoglobin ist ein zu den Akute-Phase-Proteinen gehörendes  $\alpha_2$ -Glykoprotein, welches vor allem in der Leber produziert wird und eine nicht-spezifische Antwort auf Entzündungen ist (Raynes et al. 1991). Die proximalen Tubuluszellen bewirken bei Stress die Bildung von Hp im großem Umfang (Zager et al. 2012). Die Plasmakonzentration variiert zwischen 0,3 und 3 mg/ml (Bertaggia et al. 2014).

Hp bindet intravaskuläres, zellfreies Hb und transportiert es zu dem retikuloendothelialen System, wo es zu weniger toxischen Metaboliten umgewandelt und der Verlust von Eisen vermieden wird (Kristiansen et al. 2001; Schaer et al. 2013). Durch die Komplexbildung werden die Bildung freier Radikale, die Freilassung von Häm aus dem zellfreien Hb im

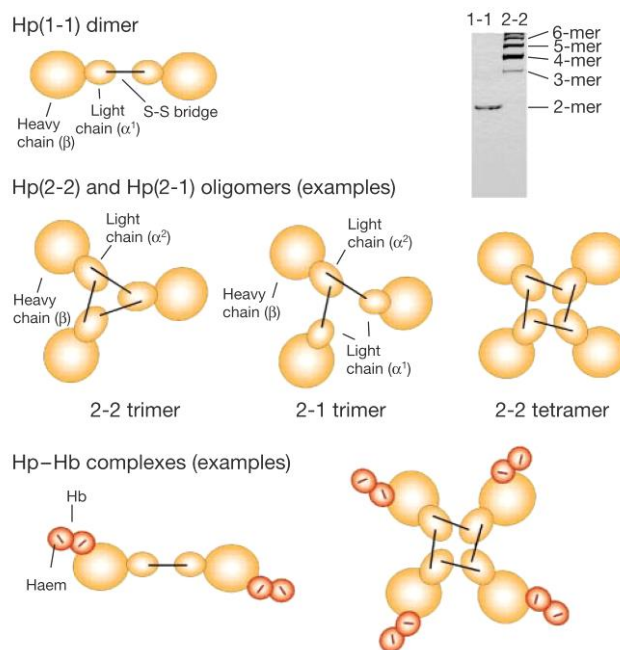
Blutplasma und schädliche Prozesse in den Nieren durch die fehlende glomeruläre Filtration verhindert (Kristiansen et al. 2001).

#### 1.4.1.1 Molekularer Aufbau und Phänotypen

Hp besteht aus einer leichten  $\alpha$ -Kette (8,9 bzw. 16 kDa) und einer schweren  $\beta$ -Kette (40 kDa) (Langlois und Delanghe 1996).

Während die  $\beta$ -Kette invariant ist, besteht für die  $\alpha$ -Kette ein genetischer Polymorphismus. Die längere  $\alpha^2$ -Kette (16 kDa) entsteht durch eine partielle Fusion von zwei der leichteren  $\alpha^1$ -Ketten (8,9 kDa). Hierdurch verdoppeln sich die Bindestellen für andere  $\alpha$ -Ketten; es bilden sich Haptoglobin-Polymere (Wejman et al. 1984).

Bedingt durch die verschiedenen Allele resultieren drei verschiedene Phänotypen: Hp 1-1 ( $\alpha^1/\alpha^1-\beta/\beta$ ), Hp 1-2 ( $\alpha^1/\alpha^2-\beta/\beta$ ) und Hp 2-2 ( $\alpha^2/\alpha^2-\beta/\beta$ ) (Smithies O. et al. 1962). Hp 1-1 ist ein Dimer, Hp 2-1 und Hp 2-2 sind Polymere (Kristiansen et al. 2001) (Abbildung 1.3.).



**Abbildung 1.2 Polymerisation der verschiedenen Haptoglobin-Phänotypen**

Quelle: Kristiansen et al. 2001, S. 200

(Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Nature.)

Das Vorkommen der verschiedenen Phänotypen unterliegt epidemiologischen Unterschieden: In der weißen Bevölkerung ist die Prävalenz von Hp 2-2 mit 36 % und Hp 2-1 mit 48 % am höchsten (Langlois und Delanghe 1996), während Hp 1-1 in Afrika und

Südamerika häufiger vorkommt (Raynes et al. 1991). Auch die Menge des vorhandenen Hp im humanen Plasma ist abhängig von dem jeweiligen Phänotyp: Hp 1-1 (128 mg/100ml), Hp 2-1 (105 mg/100ml) und Hp 2-2 (83 mg/100ml) (Bowman und Kurosky 1982).

Es wird beschrieben, dass sich die Phänotypen in ihrer antioxidativen Fähigkeit unterscheiden (Levy et al. 2010). Dabei besitzt Hp 1-1 eine stärkere antioxidative Kapazität als Hp 2-2 (Melamed-Frank et al. 2001). Es wird diskutiert, ob der schlechtere Schutz durch Hp 2-2 durch eine geringere Bindungsaffinität oder -kapazität, die Gewebepenetration einschränkende molekulare Größe oder eine geringere Fähigkeit Hämoglobin im Komplex zu schützen, hervorgerufen wird (Pimenova et al. 2010). Es wird vermutet, dass das kleinere Hp 1-1 besser in kleinere Kapillaren und ins Interstitium gelangen kann (Melamed-Frank et al. 2001). Zusätzlich hat die gleiche Masse der kleineren  $\alpha$ -Ketten des Hp 1-1 mehr Bindestellen für Hb als Hp 2-1 und Hp 2-2 (Raynes et al. 1991). In anderen Studien unterschied sich die Hb-Bindefähigkeit und die antioxidative Kapazität nicht zwischen den Phänotypen (Melamed-Frank et al. 2001; Lipiski et al. 2013) und das Redox-Potential der Phänotypen war gleich (Banerjee et al. 2012).

Der homozygote Phänotyp Hp 2-2 wird mit erhöhter Prävalenz bestimmter Krankheiten in Verbindung gebracht. Diese Patienten haben ein fünfmal höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als Patienten mit dem homozygoten Phänotyp Hp 1-1. Das Risiko für den Phänotyp Hp 2-1 ist intermediär (Melamed-Frank et al. 2001; Levy et al. 2002). In aortalen Plaques konnten bei Patienten mit dem Phänotyp Hp 2-2 höhere Eisenablagerungen, Zeichen für vermehrte Oxidationen und makrophageale Apoptosen nachgewiesen werden als bei anderen Patienten (Purushothaman et al. 2012). Daraus resultierend erleiden Patienten mit dem Phänotyp Hp 2-2 früher einen Myokardinfarkt und brauchen bereits im jüngeren Lebensalter eine arteriokoronare Bypass-Operation und die Bypässe haben eine kürzere Lebensdauer (Delanghe et al. 1997). Diabetiker haben durch das glykolisierte Hb einen zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, da Hp nur 10 % (statt 90 % bei unglykolysierten Hb) der Oxidationen durch zellfreies Hb vermeidet (Asleh et al 2003).

Da Hp hohe protektive Kapazitäten u. a. vor oxidativen Gewebeschäden (Boretti et al. 2009), könnte es ein großes therapeutisches Potential bei akuten und chronischen hämolytischen Erkrankungen haben (Buehler et al. 2009).

#### 1.4.1.2 Funktion

Die wichtigste Funktion des Hps ist die fast irreversible Komplexbildung des zellfreien Hbs und damit die Protektion vor schädlichen Einflüssen von diesem (Kristiansen et al. 2001; Andersen et al. 2012). Zudem trägt es zur Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase durch Verhinderung des Verlusts von Eisen bei (Kristiansen et al. 2001). Dabei werden auch die Hb-Aminosäuren selbst vor oxidativem Schaden geschützt (Pimenova et al. 2010).

Die genauen Mechanismen, durch die Hp schützt, sind noch nicht vollständig bekannt (Schaer et al. 2014). Man vermutet, dass Hp die  $\alpha\beta$ -Dimerisation von tetramerem Hämoglobin initiiert, an welches es mit einer höheren Affinität bindet (Pimenova et al. 2010; Cooper et al. 2013; Buehler et al. 2009). Die  $\beta$ -Kette vom Hb wird als Rezeptor erkannt und es kommt zur Komplexbildung zwischen Hb und Hp (Melamed-Frank et al. 2001). Die entstehenden Komplexe sind sehr groß ( $> 150$  kDa), können die Gefäßwände nicht passieren (Schaer et al. 2013; Lipiski et al. 2013) und auch nicht glomerulär filtriert werden (Lipiski et al. 2013). Innerhalb der Schnittstelle der beiden Moleküle verschwinden oxidativ modifizierbare Bereiche des Hbs (Andersen et al. 2012).

Hp fängt die freien Radikale und das Ferryl-Eisen im Komplex nicht selbst auf, sondern verändert die Struktur des Hbs so, dass diese stabilisiert und unschädlich werden (Cooper et al. 2013; Pimenova et al. 2010). Auch das im Komplex gebundene Häm wird im Hp-Hb-Komplex thermodynamisch stabilisiert und dadurch inaktiviert.

Der entstandene Hp-Hb-Komplex wird durch den CD163-Rezeptor auf den Makrophagen und Monozyten erkannt und gebunden (Kristiansen et al. 2001). Der Rezeptor ist ein etwa 130 kDa großes, Cystein-reiches Glykoprotein und gehört zu den *scavenger*-Rezeptoren der Gruppe B (Van den Heuvel et al. 1999). Im Anschluss wird der gesamte Komplex  $Ca^{2+}$ -abhängig endozytiert und endosomal mithilfe der Hämoxygenase-1 (HO-1) gespalten (Kristiansen et al. 2001). Dieser Prozess erfolgt auch unter sehr starkem oxidativen, Stress sehr effizient (Buehler et al. 2009). Die Expression von CD163 wird durch Dexamethason (Zwadlo et al. 1987) und IL-6 (Oliviero und Cortese 1989) induziert. Der CD163-Rezeptor ist 8-10 mal affiner für polymere Komplexe (Hp 2-2) als für Dimere (Hp 1-1) (Kristiansen et al. 2001; Asleh et al. 2003), allerdings werden die Komplexe mit Hp 1-1 signifikant häufiger endozytiert als die mit Hp 2-2 (Asleh et al. 2003). Der endosomale Abbau der Komplexe ist bei beiden Phänotypen gleich schnell und effizient (Asleh et al. 2003). In einigen Fällen kann auch ungebundenes freies, bevorzugt tetrameres Hb, an den Rezeptor binden (Schaer et al. 2006), die Affinität ist jedoch schwach (Nielsen et al. 2007).



Die Bindung an den CD163-Rezeptor aktiviert eine intrazelluläre Signalkaskade, die mit einer Tyrosin-Kinase-abhängigen  $Ca^{2+}$ -Mobilisation beginnt und zu einer Sekretion der proinflammatorischen Proteine *Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating-Factor*, IL-6, und IL-1 $\beta$  führt (Van den Heuvel et al. 1999). Damit hat Hp eine immunmodulatorische Funktion (Asleh et al. 2003).

Der Rezeptor wird nur auf etwa 5-10 % der dendritischen Zellen im menschlichen Blut exprimiert, aber in größeren Mengen auf ortsständigen Gewebemakrophagen (rote Pulpa) in der Milz, der Leber (Kupffer-Zellen), in den Lungen (interstitiell und alveolar) (Van den Heuvel et al. 1999) und im Knochenmark (Schaer et al. 2006). Zusätzlich scheint es noch andere Wege der Hb-Elimination zu geben, was in CD163-Rezeptor *Knock-out*-Mäusen (Etzerodt et al. 2013) und bei Menschen mit Hp 0-0-Phänotyp, einem "stillen Allel", welches kaum Hp-Ketten synthetisiert (Bowman und Kurosky 1982) nachgewiesen werden konnte (Schaer et al. 2006).

Einige Mediatoren (TNF- $\alpha$ , Endotoxine und *Toll-Like-Receptor*-Antagonisten) bewirken, dass sich die Rezeptoren von den Makrophagen lösen und somit gelöste Rezeptoren (sCD163) im Plasma sind (Schaer et al. 2014). Diese können gemeinsam mit Immunglobulin G (IgG) Hb binden und wird anschließend als sCD163-Hb-IgG Komplex durch den Fc $\gamma$ -Rezeptor auf den Monozyten endozytiert. CD163 wird danach als Rezeptor in die Monozytenoberfläche integriert (Subramanian et al. 2013). Hp induziert die HO-1, welche an die Ribosomen gebunden und zytosolisch im Plasma vorkommend das zellfreie Hb spaltet (Belcher et al. 2018). Die Anzahl und die Bindekapazität des Hämoglobins ist begrenzt und im Falle einer ausgeprägten Hämolyse erschöpflich (Vermeulen et al. 2011).

#### 1.4.2 Hämopexin

Die toxische Wirkung von Häm wurde oben bereits erläutert. Die Eliminierung von diesem geschieht durch das Häm-bindende Glykoprotein Hpx im Plasma, welches mit freiem Häm einen Komplex bildet. Diese Häm/Hämopexin-Komplexe werden durch den *Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Receptor-Related-Protein-1*-Rezeptor (LRP/CD91) erkannt, endozytiert und das Häm innerhalb dieser Zellen über Hydrogen-Oxygenasen abgebaut (Schaer et al. 2013; Belcher et al. 2018). Der LRP/CD91-Rezeptor wird vor allem von den Hepatozyten, aber auch von Makrophagen, Neuronen und Synzytiotrophoblasten exprimiert.

Durch die Komplexbildung verhindert Hämopexin das Eindringen von Häm durch die Zellmembranen und den damit verbundenen oxidativen Stress, die Lipidperoxidation und die Entstehung von ROS, Entzündung und der Expression von Adhäsionsmolekülen. Zudem schützt es vor dem Verbrauch von NO und resultierender Vasokonstriktion (Vinchi et al. 2013; Schaer et al. 2014). Hämopexin induziert die Synthese von HO-1 (Belcher et al. 2018) und blockt die durch die Bindung von Häm an TLR begonnene proinflammatorische Signalkaskade (Schaer et al. 2013).

## **1.5 Therapieansätze**

Es gibt bislang keine spezifische Therapie für AKI (Thomsen et al. 2013; Thiele et al. 2015). Präventive und unterstützende Maßnahmen stehen deshalb im Vordergrund der Behandlung.

### **1.5.1 Therapie der Grunderkrankung**

An erster Stelle steht die Risikoevaluation und die Diagnosestellung. Durch ein gezieltes Screening kann das individuelle Risiko der Patienten ermittelt werden. Daran anschließend sollte umgehend mit der Therapie der Grunderkrankung bzw. der Ursache begonnen werden. Dies schließt die Dosisanpassung der Medikamente an die reduzierte Nierenfunktion und Absetzen von nephrotoxischen Medikamenten ein. Allgemeine Maßnahmen sind Überwachung der Kreislaufparameter und der Nierenfunktion und das Erzielen hämodynamischer Stabilität. Außerdem stehen supportive Maßnahmen wie die Optimierung der Hämodynamik, der Flüssigkeitsbilanz (Sharfuddin und Molitoris 2011) und des Elektrolythaushalts (Kasper et al. 2016) zur Verfügung.

### **1.5.2 Sekundär präventive Maßnahmen**

#### **1.5.2.1 Volumenersatz und Flüssigkeitsbilanzierung**

Eine enge Bilanzierung der Flüssigkeitszu- und -abfuhr ist essentiell. Ein ausgeglichener Volumenmangel verhindert das Fortschreiten der Nierenschädigung und unterstützt die Regenerierung des geschädigten Gewebes (Herold 2014; Bellomo et al. 2017; William et al. 2015).

### 1.5.2.2 Vasopressoren

Kommt es bei den Patienten mit AKI oder drohendem AKI und einer entsprechenden Grunderkrankung (z. B. septischer Schock) trotz erfolgtem Volumenersatz zu keiner Stabilisierung des Blutdruckes (MAP > 60-65 mmHg), ist die Gabe von vasopressiven Medikamenten indiziert. Diese erhöhen die Nierenperfusion und verhindern somit weitere Nierenschäden (KDIGO 2012). In der neueren Literatur wird Noradrenalin als erste Wahl empfohlen (William et al. 2015).

### 1.5.2.3 Blutzuckerkontrollen und Ernährung

Stress- und Entzündungsmediatoren erhöhen die Blutzucker (BZ)-Konzentration und bewirken eine Insulinresistenz. Zudem führen sie zu erhöhter hepatischer Glukoneogenese, gehemmter Lipolyse und gesteigertem Abbau von Proteinen. Hyperglykämien sind mit einem schlechteren *Outcome* verbunden. Vorbeugend werden deshalb regelmäßige BZ-Kontrollen und ggf. eine moderate Insulintherapie (BZ-Zielbereich 110-149 mg/dl) empfohlen. Zudem sollte eine enterale Ernährung mit 3-5 g/kgKG/d Kohlenhydraten, 0,8-1 g/kgKG/d Fett und 0,8-1 g/kgKG/d Proteinen (bei Nierenersatztherapie bis zu 1,7 g/kgKG/d) favorisiert werden (KDIGO 2012).

### 1.5.2.4 Diuretika, Vasodilatoren, Wachstumsfaktoren und Adenosin-A1-Rezeptor-Antagonisten

Diuretika haben keinen präventiven Effekt und verbessern das *Outcome* der Patienten nicht. Deshalb sollten sie nur zur Therapie von Komplikationen wie einer Flüssigkeitsüberladung, Hyperkalzämie und Hyperkaliämie eingesetzt werden (KDIGO 2012).

Vasodilatoren wie Dopamin, Fenoldopamin, atriales-natriuretisches-Peptid (ANP), Urodilatin und Nesiritide (*Brain-Natriuretic-Peptide* (BNP)) und die Gabe von Wachstumsfaktoren (z. B. *Insulin-Like-Growth-Factor-1* (IGF-1)) werden aktuell nicht empfohlen. Auch Adenosin-A1-Rezeptor-Antagonisten, die ins *tubuloglomeruläre Feedback* eingreifen und die Vasokonstriktion afferenter Arteriolen in den Glomeruli verhindern, zeigten keinen Benefit bei kardiorenalem AKI (KDIGO 2012).

### 1.5.2.5 Nierenersatztherapie

Die Nierenersatztherapie stellt die *ultima ratio* in der Behandlung einem AKI dar. Symptome, die diese Therapie erforderlich machen sind eine anders nicht einstellbare

Volumenüberladung, eine schwere Hyperkaliämie, eine schwere Azidose, Lungenödeme und urämische Komplikationen (KDIGO 2012).

### **1.5.3 Perioperative Maßnahmen in der Kardiochirurgie**

Auch in der Kardiochirurgie besteht die Therapie von AKI aus der Prävention durch Optimierung perioperativer Bedingungen und aus der symptomatischen Therapie.

Bereits intraoperativ liegt der Fokus auf einer optimalen intravenösen Volumensubstitution und hämodynamischen Stabilität mit einem Ziel-MAP von 60-65 mmHg (O'Neal et al. 2016; Haase et al. 2007). Die Operations-, Aortenklemm- und Bypasszeiten sollten möglichst kurz gehalten werden (O'Neal et al. 2016).

Durch neuere Operationstechniken am schlagenden Herzen (*Off-Pump*) oder mit der *Minimal Extracorporeal Circulation* (MECC) wird der Kontakt des Blutes zur Fremdmaterial, Hämodilution und Entzündungsreaktionen vermindert (Garg et al. 2014; Baikoussis et al. 2014).

Die perioperative Gabe von Natriumbikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) kann durch die Alkalisierung des Urins und des Blutes die Pigmentnephropthie abmildern (Haase et al. 2007; Haase et al. 2009).

Da eine geringe Körpertemperatur den Sauerstoffbedarf im Gewebe senkt und es so vor Hypoxie schützt (Sgouralis et al. 2015), wird eine milde perioperative Hypothermie empfohlen (Evans et al. 2018; Sgouralis et al. 2015).

## **1.6 Neue Biomarker für AKI**

Trotz geringer Sensitivität und Spezifität dienen Serumkreatinin und Diurese heute als Standard zur Definition des akuten Nierenversagens (Waikar et al. 2013; Hall et al. 2018; Seijas et al. 2014). Dabei steigt das Serumkreatinin erst an, wenn die GFR auf die Hälfte reduziert ist und bereits ein großer Teil des Nierenparenchyms Schaden genommen hat (Tsigou et al. 2013). Zudem wird es unter anderem durch das Alter und Geschlecht des Patienten, die Essgewohnheiten und die Muskelmasse beeinflusst (Uchino et al. 2010). Die konventionellen Parameter können weder die glomeruläre Filtrationsrate noch den Grad der tubulären Schädigung wiedergeben (Murray et al. 2002; Solomon und Segal 2008). Veränderungen der Nierenfunktion werden damit erst deutlich später klinisch auffällig (Levante et al. 2017; Uchino et al. 2010). Bis zur Diagnose vergeht viel Zeit, in welcher

bereits präventive und interventionelle Maßnahmen erfolgen könnten (Levante et al. 2017).

Aus diesen Gründen sind neue Parameter mit einer hohen Spezifität, Sensitivität und Quantifizierbarkeit, welche die Schädigungsphase des Nierenparenchyms widerspiegeln, essentiell, um eine effektive Therapie umgehend einleiten zu können (Molitoris et al. 2008; Bellomo et al. 2012; Kellum und Chawla 2016).

Sogenannte Biomarker sind Parameter, die strukturelle, biochemische, physiologische und genetische Veränderungen anzeigen und damit auf schädigende Prozesse und deren Ausmaß hinweisen (Beker et al. 2018). Außerdem soll mithilfe der Biomarker zwischen einer bleibenden Nierenschädigung und einer passageren Nierenschädigung diskriminiert werden (Meersch et al. 2014a).

Da sowohl toxische, ischämische, hypoxische, autoimmune, entzündliche und obstruktive Einflüsse zur komplexen Pathogenese von AKI gehören, wird die Entwicklung unterschiedlicher Biomarker benötigt (Haase and Mertens 2015). Gegenstand der aktuellen Forschung ist deshalb die Etablierung neuer Biomarker, die bereits frühzeitig eine Nierenschädigung anzeigen.

Dazu zählen beispielsweise *Liver-Type-Fatty-Acids-Binding-Protein* (L-FAB), *Neutrophil-Gelatinase-Associated-Lipocalin* (NGAL), *Kidney-Injury-Molecule-1* (KIM-1) und *Cystatin-C* (Cys-C) (Tsigou et al. 2013; Hall et al. 2018; Beker et al. 2018). Prinzipiell sind dabei die Biomarker, die Veränderungen der Nierenfunktion anzeigen (Kreatinin, Cys-C, Diurese) von denen zu unterscheiden, die einen Nierenschaden oder eine Entzündungsreaktion widerspiegeln (KIM-1, NGAL, L-FAB) oder auf eine Störung im Zellzyklus (NGA) hinweisen (Murray et al. 2014; Daubin et al. 2017; Hall et al. 2018).

Die beiden Proteine *Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein-7* (IGFBP-7) und *Tissue-Inhibitor-Metalloproteinase-2* (TIMP-2) gehören zu den neuen Biomarkern. Bei beiden handelt es sich um Proteine des G1-Zellzyklus-Arrests, welche in der frühen Phase der Zellschädigung in den proximalen Tubuluzellen ansteigen (Kashani et al. 2013). Sie erzielten die besten Ergebnisse für die Vorhersage einer beginnenden moderaten bis schweren AKI (KDIGO 1-3) innerhalb von zwölf Stunden im Vergleich zu anderen Biomarkern wie NGAL, KIM-1 und IL-18 (Kashani et al. 2013). Basierend auf Studienergebnissen (Kashani et al. 2013; Bihorac et al. 2014; Hoste et al. 2014) entwickelte die Firma ASTUTE (Astute Medical, San Diego, Ca, USA) ein Testgerät (*NephroCheck*) welches die Konzentrationen der beiden

Biomarker im Patientenurin misst und das Produkt ([TIMP-2]\*[IGFBP-7]) als Parameter „AKIRisk“ angibt.

### 1.6.1 IGFBP-7 und TIMP-2

IGFBP-7 ist ein etwa 27 kDa großes Glykoprotein (Oh et al. 1996). Es gehört zu der Familie der *IGFBP-Related-Proteins* (Kutsukake et al. 2008). IGFBP-7 wird von Endothel-, Epithel- und glatten Gefäßmuskelzellen vieler Organe (Dünndarm, Kolon, Eierstöcke, Hoden, Milz, Niere, Pankreas) gebildet (Oh et al. 1996; Aregger et al. 2013). Es spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen zellulären Prozessen wie Proliferation, Apoptose und Zellalterung (Sprenger et al. 2002; Wilson et al. 2002). Sprenger et al. (2002) zeigten, dass IGFBP-7 zu einem G1-Zellzyklus-Arrest und zur Apoptose führt. Bei DNA- oder anderen Schäden in der proximalen Tubuluszelle, kommt es zu einer vermehrten Expression von IGFBP-7 (Kashani et al. 2013).

TIMP-2 gehört zur Gruppe der *Tissue-Inhibitor-Metalloproteinasen (TIMP)* und ist ca. 21 kDa groß (Oh et al. 2004). TIMP-2 aktiviert durch proMMP-2 die Zelloberfläche in der Niere, fördert damit die Entstehung von tubulointestinaler Fibrose und Nierenversagen (Wang et al. 2013) und wird im Rahmen des G1-Zellzyklus-Arrest in den proximalen Tubuluszellen gebildet (Seo et al. 2006).

### 1.6.2 Zellzyklus, Zellzyklus-Arrest und Zellzyklus-Reparatursysteme

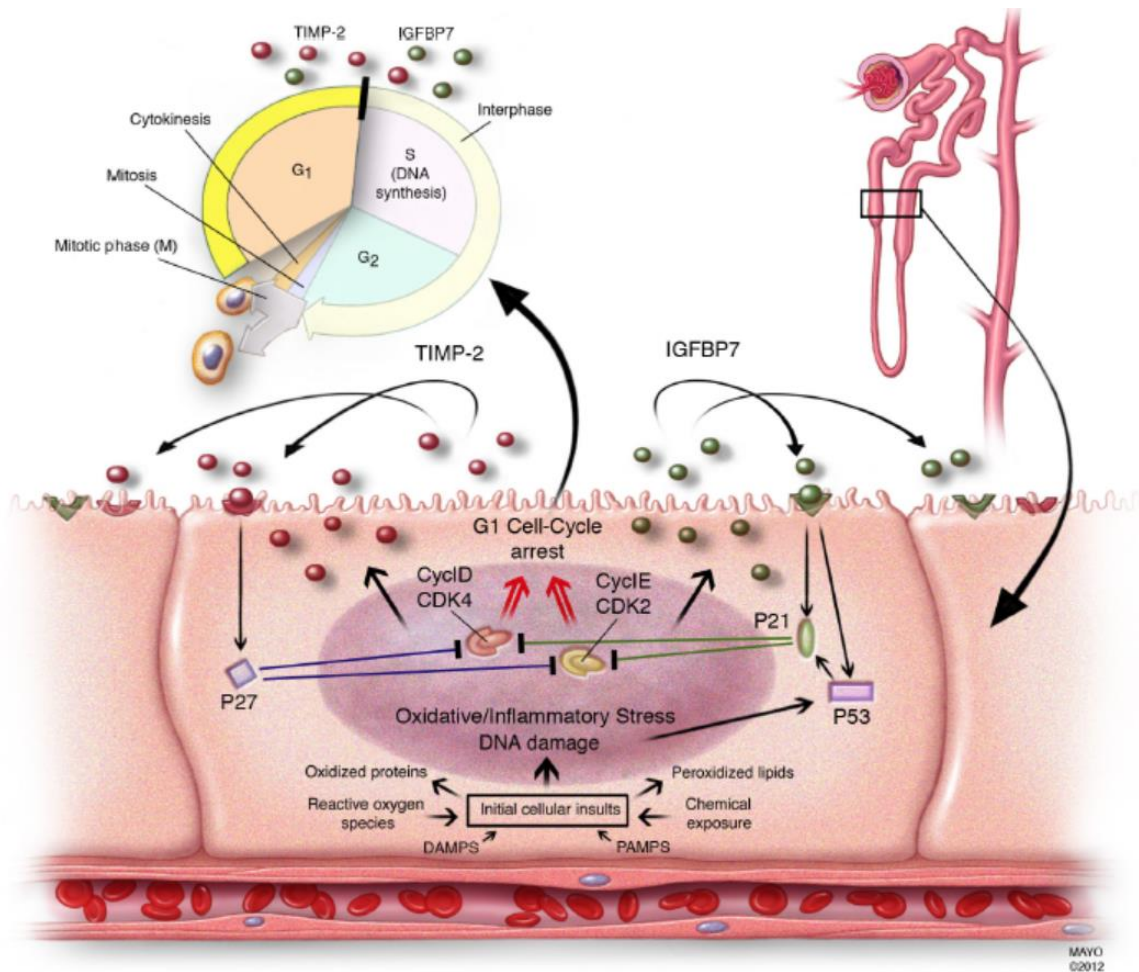
IGFBP-7 und TIMP-2 werden mit einem G1-Zellzyklus-Arrest innerhalb der proximalen Tubuluszellen in Zusammenhang gebracht.

Physiologisch sind in der Niere nur ca. 1 % der Zellen proliferativ. Der Rest liegt inaktiv in der sogenannten G0-Phase vor (Price et al. 2009). Bei einer Schädigung gehen Nierenzellen über endo- und exogene Signalwege entweder durch Apoptose, Nekrose oder sekundäre Nekrose unter. Vor allem nekrotischen Zellen führen durch Lyse zur Entzündung des Gewebes (Lieberthal et al. 1996). Dann können etwa 75 % der Tubulusepithelzellen wieder in eine proliferative Phase übergehen (Humphreys et al. 2011). Yang et al. und Witzgall et al. (2009) zeigten, dass die akute Nierenschädigung nach Sepsis und Ischämie mit einem G1-Zellzyklus-Arrest einhergeht. Dieser verhindert die Zellteilung bei geschädigter DNA, also die Replikation von geschädigten Zellen. Er kann damit eine frühe Antwort auf eine Nierenschädigung darstellen (Konvalinka 2014).

Der Zellzyklus folgt einem geregelten Ablauf, der aus den Phasen G1, S, G2 und M besteht. In der G1-Phase findet das Zellwachstum und die RNA- und Proteinsynthese statt. Die S-Phase dient der DNA-Replikation. In der G2-Phase werden vermehrt zellspezifische Proteine synthetisiert und die neuen DNA-Stränge kontrolliert und repariert. Die Zellteilung findet in der M-Phase statt (Rassow 2012).

In der G1- und G2-Phase gibt es Kontrollpunkte, an denen DNA-Schäden erkannt werden und die den Zellzyklus für den Zeitraum der Reparatur anhalten können. Ist keine Reparatur möglich, wird der programmierte Zelltod eingeleitet (Rassow 2012). Gesteuert wird dies durch die phasenspezifisch exprimierten Enzyme *Cyclin-Dependent-Kinase* (CDK), welche durch die Bindung von Zyklinen (A, B, D, E), Phosphorylierung, Proteinolyse sowie durch *CDK-Inhibitor-Proteins* (CKI) (bspw. p21, p27) aktiviert und deaktiviert werden und ein Fortschreiten in die nächste Phase des Zellzyklus bewirken oder verhindern (Rassow 2012; Hohegger et al. 2008).

TIMP-2 bindet an einen Rezeptor in der Zellmembran humaner endovaskulärer Zellen und Tubuluszellen, aktiviert vermittelt durch eine Tyrosin- und Protein-Tyrosin-Phosphatase die *de-novo*-Synthese von CKI p27, welches an die CyclinD/CDK4- und CyclinE/CDK2-Komplexe bindet. Dadurch kommt es zu einem G1-Zellzyklus-Arrest (Seo et al. 2006).



**Abbildung 1.3 Signalkaskade TIMP-2 und IGFBP-7**

Quelle: Kashani et al. 2013, S. 9

(Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Critical Care.)

Eine erhöhte IGFBP-7-Expression führt über die Bindung an einen IGFBP-7-Rezeptor an der Tubuluzelloberfläche und über eine rezeptorgebundene Signalkaskade zu einer vermehrten Expression von p53 und p21. P53 verstärkt die Wirkung von p21 und dieses bindet an die CyclinE/CDK2- und CyclinD/CDK4-Komplexe, wodurch es ebenfalls zu einem Zellzyklus-Arrest kommt (Kashani et al. 2013).



## **1.7 Ziel der Untersuchung**

### **1.7.1 Verlauf der zellfreien Serumhämoglobin-Konzentration und der Haptoglobin-Konzentration im Blut und Einfluss auf die Nierenfunktion**

Bei der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie wird von der Annahme ausgegangen, dass bei kardiochirurgischen Eingriffen frei werdendes zellfreies Hb nephrotoxisch ist und ein Risiko für die Entstehung einer akuten Nierenschädigung darstellt (Billings et al. 2011; Haase et al. 2010). Hierfür soll zunächst der perioperative Verlauf der Proteinkonzentrationen von zellfreiem Hb und Hp dargestellt werden. Wann steigt die zellfreie Hb-Konzentration bedingt durch Hämolyse intraoperativ an? Zu welchem Zeitpunkt ist die zellfreie Hb-Konzentration am höchsten? Wie ist der postoperative Verlauf? Wann erreicht die zellfreie Hb-Konzentration wieder den Normbereich?

Dem gegenüber soll der intraoperative Verlauf der Hp-Konzentration untersucht werden. Wann ist die Hp-Konzentration am Höchsten? Fällt die Hp-Konzentration erwartungsgemäß intraoperativ ab? Wann ist sie am Niedrigsten und wie lange dauert es, bis die Plasmakonzentration wieder dem präoperativen Niveau entspricht?

Zuletzt soll ermittelt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg des zellfreien Hbs und dem Abfall des Hps gibt. Weist sie darauf hin, wann die Bindungskapazität des Hps erreicht ist?

Inwiefern haben die beiden Plasmaproteine Einfluss auf die Entstehung von AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen? Entwickeln Patienten mit einer höheren Ausgangs-Hp-Konzentration im Blut durch eine höhere Bindungskapazität für das intraoperativ entstehende zellfreie Hb weniger häufig ein AKI als Patienten mit einer niedrigen Ausgangs-Hp-Konzentration, weil sie einen besseren Schutz vor dem nephrotoxischen Einfluss des zellfreien Hbs haben?

### **1.7.2 Validierung eines Frühmarkers für die akute Nierenschädigung**

In einem kleineren Patientenkollektiv wird ein neues Testverfahren zur frühen Identifizierung von AKI evaluiert. Hierbei wird untersucht, wie präzise und früh die beiden Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 ein AKI nach einer ACB-OP unter kardiopulmonalem Bypass anzeigen können.

Auch hier soll zunächst der perioperative Verlauf des Produkts beider Proteine dargestellt werden. Wann steigt das Produkt der beiden Proteine im Urin an und wie schnell sinkt es wieder ab?

Wann ist der früheste Zeitpunkt, zu welchem der Test zwischen den Patienten mit und ohne Risiko für ein AKI diskriminiert? Kann eine beginnende Nierenschädigung durch die Biomarker noch vor dem Abstieg bzw. Abfall der Parameter Serumkreatinin und Diuresemenge identifiziert werden?

In der Literatur werden Grenzwerte der Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 angegeben, welche eine drohende Nierenschädigung anzeigen. Sind diese bekannten Grenzwerte auch in dem vorliegenden Kollektiv sicher anwendbar?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign, Zeitraum und Ethikvotum**

In der vorliegenden klinisch prospektiven Beobachtungsstudie wurden insgesamt 154 Patienten eingeschlossen, die in der Universitätsmedizin Göttingen eine ACVB-OP erhielten, anschließend auf der operativen Intensivstation 0118 der Klinik für Anästhesiologie überwacht wurden und nach einem Aufklärungsgespräch an der Studienteilnahme schriftlich eingewilligt haben.

Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich vom Juli 2013 bis März 2014.

Zuvor hatte die Ethik-Kommission der Georg-August Universität Göttingen am 20.06.2013 ihr Votum für die Durchführung der Studie mit der Antragsnummer 17/2/13 abgegeben und das Forschungsvorhaben als ethisch und rechtlich unbedenklich eingestuft.

### **2.2 Patienten**

#### **2.2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv besteht aus Patienten der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen. Alle erhielten eine ACVB-OP, welche unter Einsatz der HLM durchgeführt wurde. Anschließend wurden sie auf der operativen Intensivstation 0118 der Klinik für Anästhesiologie überwacht.

#### **2.2.2 Patienteninformation und Einwilligung**

Vor der Teilnahme an der Studie wurden die Patienten ausführlich durch die Prüfarzte über den Nutzen, den Inhalt und das Risiko an der Teilnahme der Studie informiert. Zusätzlich haben die Patienten ein vierseitiges Informationsschreiben und eine Kopie der Einverständniserklärung erhalten. Nachdem ihnen ausreichend Bedenkzeit und die Möglichkeit gegeben wurde Fragen zu stellen, um eventuelle Unklarheiten zu beseitigen, konnten die Patienten schriftlich ihre Einwilligungserklärung abgeben.

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit und ohne Angabe eines Grundes ihre Einwilligung wieder zurückziehen konnten.

### 2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die eine ACVB-OP erhalten, an der Teilnahme der Studie eingewilligt und kein Ausschlusskriterium (siehe Tabelle 2.1) erfüllt haben.

**Tabelle 2.1 Ausschlusskriterien**

- 
- Alter < 18 Jahre
  - Versterben des Patienten während der Operation
  - Keine Einwilligung zur Studienteilnahme
  - Gleichzeitige Teilnahme an einer Interventionsstudie
  - Kardiochirurgischer Eingriff ohne Herz-Lungen-Maschine (*Off-Pump*)
  - Kardiochirurgischer Eingriff mit Herzklappenersatz
  - ACB-OP unter Einsatz einer *minimalized extracorporeal circulation* (MECC)
  - Präoperative extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
  - Präoperatives Tracheostoma oder mechanische Ventilation
  - ICD-Implantation
  - *Left-Ventricular-Assist-Devices* (LVAD)
  - Membranpumpen oder axiale Rotationspumpen zur mechanischen Kreislaufunterstützung

## 2.3 Studienablauf

Nach Einschluss in die Studie wurde den Patienten zu den fünf in Tabelle 2.2 aufgeführten Zeitpunkten je ca. 3 ml Blut für die Analyse des Haptoglobingehalts und der zellfreien Hämoglobinkonzentration abgenommen.

**Tabelle 2.2 Messzeitpunkte**

---

<b>1. Messzeitpunkt</b>	Präoperativ
<b>2. Messzeitpunkt</b>	15 Minuten nach Beginn der HLM
<b>3. Messzeitpunkt</b>	15 Minuten nach Beendigung der HLM
<b>4. Messzeitpunkt</b>	19:00 Uhr postoperativ
<b>5. Messzeitpunkt</b>	5:00 Uhr 1. Tag postoperativ

---

In der Regel wurden die Patienten an erster Operationsstelle vormittags operiert. Fand die Operation in Ausnahmefällen nicht zur Standardzeit statt oder das Operationsende

verzögerte sich deutlich, wurde der Abnahmezeitpunkt der postoperativen Proben dementsprechend verschoben.

Es wurden patientenspezifische prä- und intraoperative Risikofaktoren für eine postoperative Nierenschädigung erhoben. Darunter waren Angaben über Geschlecht, Dauer des HLM-Einsatzes, AKZ, Not- oder Re-Operation, präoperativ liegende IABP, präoperativer Serumkreatininwert und vorbestehende Grunderkrankungen wie: eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), COPD, insulinpflichtiger *Diabetes Mellitus* (IDDM) oder Herzinsuffizienz. Anhand der präoperativen Risikofaktoren wurde der jeweilige individuelle Thakar-Score ermittelt (Thakar et al. 2005).

Parallel dazu wurden am Operationstag und an den fünf folgenden Tagen das Serumkreatinin und die Diureserate bestimmt. Anhand derer wurde das KDIGO-Stadium erhoben, wobei das maximal erreichte Stadium in dem Messzeitraum gewertet wurde.

### **2.3.1 Bestimmung des Haptoglobins im Patientenblut**

Zur Bestimmung der Haptoglobinkonzentration wurden zu den fünf oben genannten Zeitpunkten etwa 3 ml Blut in 4,7 ml Lithiumheparinat-Gel S-Monovetten aus liegenden arteriellen oder zentralvenösen Zugängen entnommen. Diese wurden umgehend mit der Rohrpost oder dem Telelift in das Zentrallabor geschickt.

Hier wurden sie zunächst in das Computersystem aufgenommen, zentrifugiert und über die automatische Probenstraße dem ARCHITECT c16000 System (Abbott Clinical Chemistry, Abbott Park, Illinois, USA) zugeführt. Das in diesem Gerät verwendete Haptoglobin Assay diente der quantitativen, immunturbidimetrischen Bestimmung von Haptoglobin in Humanserum oder -plasma. Zunächst wurde ein Teil des gewonnenen Plasmas in das Probenkarussell pipettiert und automatisch mit einer 0,9 % Kochsalzlösung verdünnt. Anschließend wurde das erste Reagenz, der Puffer, welcher aus 100 mmol/l Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS) und 30 g/l Polyethylenglykol bestand, dazugegeben und das Gemisch wurde inkubiert. Daraufhin wurde mit dem Photometer eine Leerwertmessung durchgeführt. Zuletzt wurde das zweite Reagenz, bestehend aus 50 % gegen humanes Haptoglobin gerichtetes Antiserum einer Ziege und 100 mmol/l TRIS-Puffer, im Überschuss hinzugefügt. Daraufhin bildeten sich unlösliche Immunkomplexe, welche das Gemisch trübten. Diese Trübung wurde photometrisch gemessen und anhand derer wurde die Haptoglobin Konzentration in g/l bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit pseudonymisierter Studiennummer per Fax an die Studienleiter übermittelt.

### 2.3.2 Bestimmung des zellfreien Hämoglobins im Patientenblut

Während kardiochirurgischen Operationen gehört die Bestimmung des zellfreien Hbs zur Routineuntersuchung und wurde im OP-Labor durchgeführt. Dafür wurden jeweils ca. 2 ml Blut benötigt, die mit einer heparinisierten Einwegspritze abgenommen wurden. Parallel zur Bestimmung der Hp-Konzentration wurde die erste Konzentrationsbestimmung des zellfreien Hbs präoperativ nach Narkoseeinleitung sowie die zweite Messung nach Beginn des HLM-Einsatzes, die dritte nach Beendigung der HLM-Dauer, die vierte um 19:00 Uhr postoperativ und die letzte um 5:00 Uhr am ersten postoperativen Tag durchgeführt. Zusätzlich gehören je nach HLM-Dauer weitere Konzentrationsbestimmungen (bis zu sechs) des zellfreien Hbs zum intraoperativen Standardvorgehen. Die postoperativen Bestimmungen der zellfreien Hb-Konzentration erfolgten im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen. Im OP-Labor wurde das Photometer 5010 V5+ (Robert Riele KG, Berlin, Germany) verwendet. Hierbei wurde nach der Zentrifugation des Vollblutes das Blutplasma mit einem Natriumbicarbonat-Puffer in dem Verhältnis 1:10 verdünnt und photometrisch gemessen. Die Messung erfolgte mit drei verschiedenen Wellenlängen: 380, 415 und 450 nm bei einer Temperatur von 37° Celsius. Nach der Berechnungsformel  $C \text{ (mg/dl)} = F \cdot (168 \cdot A_{415\text{nm}} - 84 \cdot A_{380\text{nm}} - 84 \cdot A_{450\text{nm}})$ , wobei der Faktor  $F = 1$  gewählt wurde, wurde die Konzentration des zellfreien Hämoglobins in  $\mu\text{mol/L}$  bestimmt. Das entgeltige Ergebnis in mg/dl erhielt man mittels folgenden Konversionsfaktors:  $\mu\text{mol/L} = 0,6206 \cdot \text{mg/dL}$ .

Im Zentrallabor wurde wie bei der Hp-Konzentrations-Bestimmung wieder das Gerät ARCHITECT c verwendet. Zu Anfang wurde aus dem zentrifugierten Vollblut etwas Blutplasma entnommen und mit einer 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt. Im Anschluss erfolgte die Messung mit sieben verschiedenen Wellenlängen und mit Geräte-internen Formeln wurden die jeweiligen Indices für Hämoglobin, Lipidämie und Ikteriämie errechnet. Aus dem Hb-Index wurde mit der folgenden Formel der Wert für das zellfreie Hämoglobin bestimmt:  $\text{zellfreies Hb} = \text{Hämolyse-Index} \cdot 1,1$ . Der untere Grenzwert, der im OP-Labor gemessenen zellfreien Serumhämoglobinkonzentration, lag bei  $< 3 \text{ mg/dl}$ . Alle Konzentrationen, die unterhalb dieses Grenzwertes lagen, wurden als  $3 \text{ mg/dl}$  gewertet. Der Grenzwert, der im Zentrallabor gemessenen Konzentrationen lag bei  $< 5 \text{ mg/dl}$  und wurde in diesem Fall auf  $5 \text{ mg/dl}$  gesetzt.

Petrova et al. (2013) beschrieben mögliche Interferenzen mit Lipiden und Bilirubin im Blut. Aus diesem Grund wurden im Zentrallabor jeweils auch der Lipidämie (LI)- und der Ikterus-Index (II) mitbestimmt. In der Literatur wurden bei  $\text{LI} > 20$  und bei  $\text{II} > 4$  signifikante

Interferenzen angegeben. Im Falle dieses Kollektivs lagen jedoch alle Werte unterhalb dieser Grenzwerte.

## **2.4 Datensammlung, Archivierung und Datenschutz**

Für die Datensammlung, Bearbeitung und Archivierung wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2007 verwendet. Hierbei wurden die Daten pseudonymisiert gespeichert.

## **2.5 Datenerfassung**

Als Quelle für die im Folgenden beschriebenen Daten dienten: Aufnahmeprotokolle, vorhandene Arztbriefe, chirurgische OP-Protokolle, Kardiotechniker-OP-Protokolle, Anästhesie-OP-Protokolle, Patientenplanette, Befunde der intraoperativen transösophagealen Echokardiographie (TEE), Lungenfunktionsuntersuchungen und Herzkatheteruntersuchungen, klinikinterne Programme *ixserv* (iximid Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland) und *IntelliSpace-Critical-Care-and-Anesthesia* (ICCA) (Philips Healthcare, DA Best, Niederlande) sowie die Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und Pflegekräften.

Die erfassten Daten sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst.

**Tabelle 2.3 Erfasste Daten**

---

- Persönliche Patientendaten
    - Alter
    - Geschlecht
    - Gewicht
    - Größe
    - Raucher/Nichtraucher
  - Operationsdatum
  - Art des Eingriffs
    - ACVB/ACB-OP
    - ACVB/ACB-OP mit zusätzlichem kleinen Eingriff, der die Operationszeit nicht verlängert
  - Primär-Operation oder Re-Operation
  - Elektiv-Operation oder Not-Operation
  - Weitere präoperative Risikofaktoren nach Thakar (Thakar et al. 2005)
    - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
    - NYHA-Stadium 0 bis IV
    - COPD
    - IDDM
    - Präoperativer Serumkreatininwert
    - Präoperativer Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
    - Art. HTN
  - Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern
  - Intraoperative Risikofaktoren
    - Anzahl und Art der erhaltenen Blutprodukte, unterschieden zwischen EK- und TK, FFP, PPSB und Fibrinogen
    - Dauer des HLM-Einsatzes
    - AKZ
    - Hämofiltrationen an der HLM
    - ZVD < 14 cmH<sub>2</sub>O
    - Art und Anzahl der Bypässe
-



## 2.6 Validierung neuer Biomarker

Bei 43 Patienten wurde zusätzlich eine Untersuchung zur Früherkennung der akuten Nierenschädigung durchgeführt. Hierbei wurden die Proteine TIMP-2 und IGFBP-7 quantitativ im Urin der Patienten gemessen. Dies erfolgte mit dem ASTUTE 140 *NephroCheck*, einem in-vitro Diagnoseinstrument (Astute Medical, San Diego, Ca, USA) durch ein Fluoreszenz-Immunoassay. Hier wurde die Konzentration der beiden Proteine in ng/ml gemessen. Das entgeltige *NephroCheck* Testergebnis (*AKIRisk*) wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$[\text{TIMP-2}] * [\text{IGFBP-7}] / 1000 \text{ (Einheit = (ng/ml)}^2 / 1000).$$

Für das *NephroCheck*-Diagnoseverfahren wurden die in Tabelle 2.4 aufgeführten Materialien benötigt.

**Tabelle 2.4 Materialien für das *NephroCheck*-Diagnoseverfahren**

- 
- *NephroCheck* Test-Kassette
  - *NephroCheck* Testkonjugatfläschchen
  - *NephroCheck* Testpuffer
  - ASTUTE 140 Messgerät
  - *NephroCheck* Elektronische Qualitätskontrolle
  - *NephroCheck* Kontrollkit
  - Geeichte Präzisionspipette, 100 µl
- 

Bei den *NephroCheck* Kassetten handelte es sich um einen Assay mit Biomarkern der oben genannten Proteine auf einem Membranstreifen. Es wurde eine Immunoassay-Sandwichtechnik angewandt. Das *NephroCheck* Testkit beinhaltet ein Gefäß mit monoklonalen Maus- und polyklonalen Ziegen-Antikörpern gegen TIMP-2 und IGFBP-7.

Einmal wöchentlich bzw. täglich vor Verwendung des Gerätes wurde eine Qualitätskontrolle mit dem *NephroCheck* Kontrollkit (LQC) bzw. mit der *NephroCheck* elektronischen Qualitätskontrolle (EQC) durchgeführt. Ca. 1 ml Patientenurin wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten aus dem Schlauch des Dauerkatheters entnommen. Dafür wurden sterile Einmalkanülen verwendet.

Die erste Abnahme erfolgte vor Operationsbeginn nach Legen des Blasenkatheters (Pre OP). Die zweite Probe wurde direkt nach deren Ende abgenommen (Post OP) und die Dritte vier

Stunden nach Ende des HLM-Einsatzes (4 h post HLM). Die letzte Probe wurde am nächsten Morgen um 8:00 Uhr (1. d post OP) entnommen.

**Tabelle 2.5 Abnahmezeitpunkte Biomarker**

1. Messzeitpunkt	Pre OP
2. Messzeitpunkt	Post OP
3. Messzeitpunkt	4 h post HLM
4. Messzeitpunkt	1. d post OP

Die Messung erfolgte in der Regel sofort mit unmittelbar zuvor gewonnenem Urin. In einigen Fällen wurde der Urin maximal drei Stunden bei Raumtemperatur gelagert (Herstellerempfehlung: bis zu vier Stunden Lagerung bei Raumtemperatur). Als Erstes wurden 100 µl *NephroCheck* Testpufferlösung und 100 µl des Patientenurins in das *NephroCheck* Testkonjugatfläschchen pipettiert und vermischt. Anschließend wurden aus diesem Testkonjugatfläschchen mit dem Probe-Konjugatlösungsgemisch 100 µl in den Trichter der *NephroCheck* Testkassette pipettiert. Hiermit füllte sich die eingelassene Membran. Die Probe wurde in das ASTUTE 140 Messgerät eingelegt, inkubiert und der Immunassay durchgeführt. Nach 20 min konnte das berechnete *AKIRisk* ausgelesen werden. Der untere Grenzwert der [TIMP-2]\*[IDFBP-7]-Konzentration lag bei  $> 0,02$  [(ng/ml)<sup>2</sup>/1000]. Diese Werte wurden in der späteren Berechnung als  $0,02$  [(ng/ml)<sup>2</sup>/1000] gewertet.

## 2.7 Statistische Verfahren

Die Datenerhebung sowie die Erstellung der Tabellen erfolgten mit Microsoft Excel 2007. Die deskriptive Statistik sowie *Mann-Whitney-U*-Tests, Häufigkeitsverteilungen und logistische Regressionen wurden mit dem Statistiksoftware STATISTICA 10 (StatSoft, Version 10, Tulsa, USA) durchgeführt. Für die Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen und Paarvergleiche wurde das Statistiksoftware SAS 22.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) genutzt. Die ROC-Analyse wurde mit der Statistiksoftware SPSS 9.4 (IBM, Chicago, IL, USA) erstellt.

Vor Beginn der Auswertung wurden die Daten zunächst auf Plausibilität geprüft. Darin wurde zum einen die Formatierung, als auch die Richtigkeit der Werte, die korrekte Berechnung der Score-Werte und die korrekte Zuordnung des KDIGO-Stadiums kontrolliert. Im Anschluss daran wurde die deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

erhoben. Für die kategorialen Daten wurden mittels des Statistikprogramms STATISTICA Häufigkeitstabellen erstellt. Hierbei wurde nicht nur die Häufigkeitsverteilung der einzelnen prä- und intraoperativen Risikofaktoren bezogen auf das gesamte Kollektiv ermittelt, sondern auch speziell in den einzelnen KDIGO-Gruppen. Für kontinuierliche Variablen wie Alter, BMI, Dauer der HLM und AKZ wurde zunächst eine Grafik (Histogramm, Quantil-Quantil-Plot) erstellt, anhand derer erkannt wurde, ob eine Normalverteilung vorlag. Anschließend wurde bei den nicht normal verteilten Daten der Median (Md), der Interquartilbereich (IQR), der Maximal- und der Minimalwert bestimmt. Auch diese Daten wurden zunächst für das gesamte Kollektiv und später für einzelne KDIGO-Gruppen berechnet. Genauso wurde die deskriptive Statistik für die Verteilung der Thakar-Scores und der KDIGO-Stadien erstellt.

Für die erhobenen Risikofaktoren für die Entstehung einer akuten Nierenschädigung wurde eine monovariante Analyse durchgeführt. Für kategoriale Daten wurden hierfür  $\chi^2$ - und *Fisher-Exact*-Test verwendet. Für die Risikofaktoren Notfall-Operation, präoperative IABP, FFP, arterieller Hypertonus und Filtrationen wurde der *Fisher-Exact*-Test gewählt, weil das Kriterium, dass in jedem Feld der Kontingenztafel mindestens fünf eingetroffene Ereignisse stehen mussten, hier nicht zutraf. Für kontinuierliche, nicht normal verteilte Daten wurde der *Mann-Whitney-U*-Test durchgeführt.

Im weiteren Verlauf wurden die ermittelten zellfreien Hb- und Hp-Konzentrationen mithilfe von *Boxplots* grafisch dargestellt und eine Varianzanalyse für Messwiederholungen mit dem Statistikprogramm SAS durchgeführt. Für signifikante Ergebnisse wurde ein *Post-hoc*-Test in Form eines Paarvergleichs durchgeführt. Mittels *Mann-Whitney-U*-Test wurde untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenz der jeweiligen Proteinkonzentrationen zwischen den beiden KDIGO-Gruppen gab.

Danach wurde bestimmt, ob es einen Zusammenhang zwischen den zellfreien Hb-Werten und den Hp-Werten sowie zwischen den Differenzen zwischen den jeweiligen Zeitpunkten gab, indem der *Pearsons*-Korrelationskoeffizient und der dazugehörige Bestimmtheitsgrad ermittelt wurde. Die Stärke der Korrelation wurde dabei wie folgt interpretiert:  $0 < r < 0,2$  keine bis geringe lineare Korrelation;  $0,2 < r < 0,5$  schwache bis mäßige lineare Korrelation;  $0,5 < r < 0,8$  deutliche lineare Korrelation.

Die deskriptive Statistik und die Beurteilung der Ergebnisse der Untersuchung der Frühmarker TIMP-2 und IGFBP-7 erfolgten analog zu der vorhergegangenen Untersuchung. Zunächst wurde die deskriptive Statistik erhoben. Für die kategorialen Daten wurden

mittels des Statistikprogramms STATISTICA Häufigkeitstabellen der einzelnen prä- und intraoperativen Risikofaktoren für das gesamte Kollektiv und für die einzelnen KDIGO-Gruppen angefertigt. Für kontinuierliche Variablen wurden Grafiken erstellt und auf Normalverteilung überprüft. Bei den nicht normal verteilten Daten wurde der Md der IQR, der Maximal- und der Minimalwert bestimmt. Auch hier wurden die Daten für das gesamte Kollektiv und später für einzelne KDIGO-Gruppen berechnet.

Anschließend wurde die monovariante Analyse der kategorialen Risikofaktoren mit dem  $\chi^2$ -Test ermittelt. Für präoperatives Serumkreatinin, ZVD, Rauchen und Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern wurde der *Fisher-Exact-Test* durchgeführt. Im weiteren Verlauf wurden das ermittelte *AKIRisk* zu den verschiedenen Zeitpunkten bezogen auf „kein KDIGO“ und „KDIGO“ mithilfe von Boxplots grafisch dargestellt. Mittels *Mann-Whitney-U-Test* wurde untersucht, ob es Unterschiede der zentralen Tendenz der Höhe des *AKIRisk* zwischen den beiden KDIGO-Gruppen gab.

Mithilfe der Statistiksoftware SPSS wurden hierauf Grenzwertanalysen mittels *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC) Kurven für jeden Zeitpunkt der Messentnahme erstellt. Die daraus resultierende *Area-Under-the-Curve* (AUC) und die asymptotische Signifikanz gaben Aufschluss darüber, ob die Klassifizierung (hohes Risiko/niedriges Risiko) signifikant war. Im weiteren Verlauf wurden aus der Literatur bekannte *Cut-off*-Werte auf die Daten des vorliegenden Kollektivs angewandt und die jeweilige Spezifität und Sensitivität verglichen.

Zum Schluss wurde mithilfe des Youden-Index der *Cut-off*-Wert gewählt, der die beste Sensitivität und Spezifität für dieses Kollektiv aufwies. Als Signifikanztest wurde hier der *Fisher-Exact-Test* gewählt.

### 3 Ergebnisse

In der vorliegenden prospektiven Untersuchung wurden initial die Daten von insgesamt 154 Patienten in dem Zeitraum von Juli 2013 bis März 2014 erhoben.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 110 Männern und 44 Frauen zusammen, welche sich einer ACB-OP unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses unterzogen haben. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich eine Myektomie durchgeführt, bei einem weiteren eine Aneurysmektomie und bei einem anderen eine Entfernung des linken Vorhofohrs.

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Häufigkeitsverteilung der akuten Nierenschädigung

Zunächst wurde die deskriptive Statistik für die Gruppen mit dem jeweils erreichten KDIGO-Stadium erstellt. Hierbei hatten 84 der 154 Patienten keine Nierenschädigung, bei 56 Patienten (36,36 %) konnte eine leichte Schädigung mit einem KDIGO-Stadium 1 ermittelt werden, bei zwölf Patienten (7,79 %) wurde eine schwerere Schädigung mit dem KDIGO-Stadium 2 detektiert und zwei Patienten (1,3 %) hatten eine schwere Nierenschädigung mit dem KDIGO-Stadium 3. Nach den KDIGO-Kriterien konnte bei insgesamt 70 Patienten (45,45 %) eine Nierenschädigung identifiziert werden.

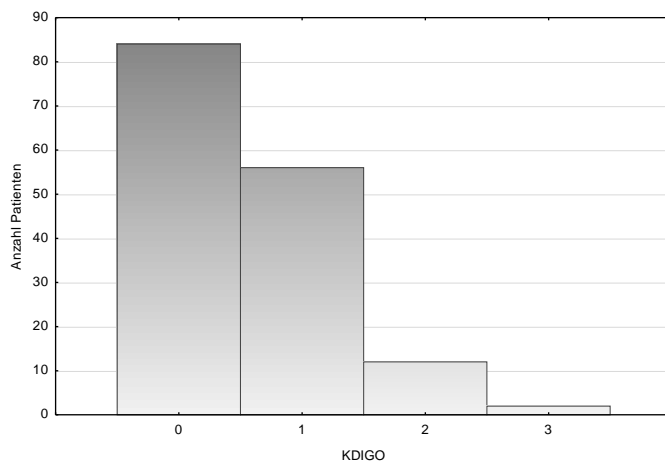


Abbildung 3.1 Histogramm der KDIGO-Stadien-Verteilung

### 3.1.2 Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren und der daraus resultierenden Score-Werte

Im Folgenden werden die prä- und intraoperativen Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Nierenschädigung für das Kollektiv beschrieben. Begonnen wird mit den präoperativen Risikofaktoren, die in die Berechnung des Thakar-Score-Werts (Thakar et al. 2005) einfließen und welche in der Tabelle 3.2 dargestellt sind. Hier wurden 151 Eingriffe (98,05 %) elektiv vorgenommen, in zwei Fällen (1,3 %) handelte es sich um eine Re-Operation. Eine intraaortale Ballonpumpe besaß präoperativ ein Patient. Bei 23 Patienten (14,94 %) war eine COPD bekannt; 22 (14,29 %) hatten einen IDDM. Ein Drittel (33,12 %) des Kollektivs erreichte ein NYHA-Stadium > II und hatte damit nach Definition eine chronische Herzinsuffizienz (CHF, *Chronic Heart Failure*). Die präoperative LVEF betrug im Median 60 %, bei 14 Patienten (9 %) war sie kleiner als 35 %. Bei einer medianen präoperativen Serumkreatininkonzentration von 0,99 mg/dl (IQR 0,84-1,2) hatten 47 (30,52 %) Patienten eine Konzentration  $\geq 1,2$  mg/dl.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen Risikofaktoren in der Gruppe KDIGO 1-3 und bei Patienten ohne AKI. Lediglich der mediane präoperative Serumkreatininspiegel war bei den Patienten mit einer späteren Nierenschädigung signifikant höher als bei den Patienten ohne AKI.

**Tabelle 3.1 Verteilung der präoperativen Risikofaktoren gemäß Thakar et al. (2005)**

Anzahl n	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-3		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
<b>CHF</b>	51	33,12	29	34,52	22	31,43	0,68
<b>Kreatinin <math>\geq 1,2</math></b>	47	30,52	19	22,62	28	40	<b>0,02</b>
<b>Weiblich</b>	44	28,57	21	25	23	32,86	0,28
<b>COPD</b>	23	14,94	13	15,48	10	14,29	0,84
<b>IDDM</b>	22	14,29	13	15,48	9	12,86	0,64
<b>LVEF &lt; 35 %</b>	14	9,09	7	8,33	7	10	0,72
<b>Notfall-Operation</b>	3	1,95	1	1,19	2	2,86	0,59
<b>Re-Operation</b>	2	1,3	2	2,38	0	0	0,5
<b>Präoperative IABP</b>	1	0,65	0	0	1	1,43	0,46

Kreatinin = Serumkreatininkonzentration in mg/dl

Im Median waren die Patienten 72 Jahre (IQR 63-75) alt. Der jüngste Patient war 39 Jahre alt und der Älteste 89. Im Alter unterschieden sich die Patienten der Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 in ihrer zentralen Tendenz signifikant voneinander ( $p = 0,03$ ). In der KDIGO 0-Gruppe waren die Patienten jünger (Md 70, IQR 61-74) als in der Vergleichsgruppe KDIGO 1-3 (Md 73,5, IQR 66-76). Der mediane *Body-Mass-Index* der Patienten lag bei 28,19 kg/m<sup>2</sup> (IQR 25,2-31,44). Der BMI der KDIGO 0-Gruppe war nicht signifikant geringer (Md 27,86, IQR 24,69-30,39) als der der KDIGO 1-3-Gruppe (Md 28,89, IQR 26,02-32,39) ( $p = 0,96$ ). Der niedrigste errechnete *BMI* im Kollektiv betrug 19,14 kg/m<sup>2</sup> und der höchste 54,59 kg/m<sup>2</sup>. 67 von 114 Patienten (58,88 %) gaben an Raucher oder Zustand nach Nikotinabusus zu sein. Der Unterschied zwischen der Anzahl an Rauchern in der KDIGO 0-Gruppe und der KDIGO 1-3-Gruppe war nicht signifikant ( $p = 0,14$ ). Von 122 untersuchten Patienten nahmen fast 75 % HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ein und über 90 % von 123 untersuchten Patienten litten an arteriellem Hypertonus.

Intraoperativ betrug die HLM-Dauer im Median 129,5 min (IQR 69-103). Die längste HLM-Dauer belief sich auf 353 min und die kürzeste auf 39 min. Die HLM-Dauer der Gruppe KDIGO 1-3 war durchschnittlich 9 min länger ( $p = 0,28$ ) (Tabelle 3.3). Ähnlich verhielt sich die Länge der AKZ, welche im Median 80 min (IQR 69-103) betrug. Die AKZ der Patienten mit AKI war durchschnittlich 6 min länger ( $p = 0,1$ ). Die längste AKZ betrug 229 min und die kürzeste 29 min. Etwa ein Drittel der Patienten hatten einen zentralen Venendruck von  $> 14$  cmH<sub>2</sub>O (bei acht Patienten wurden keine Werte angegeben). Bei zwei Patienten wurde eine intraoperative Hämofiltration des Blutes durchgeführt.

Bei 97 Patienten wurde die Anzahl und Art der erhaltenen Bypässe analysiert. Dabei bekamen sie im Median einen Bypass, der aus einer *Arteria mammaria* bestand (IQR 1-1). Die Mediane und IQR waren in beiden Gruppen gleich verteilt ( $p = 0,2$ ). Durchschnittlich wurden drei venöse Bypässe (IQR 2-3) angelegt. Hier betrug die Anzahl maximal fünf und minimal null. Zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikante Unterschiede der zentralen Tendenzen ( $p = 0,68$ ). Eine *Arteria radialis* wurde nur bei zwei Patienten als Bypass verwendet. Im Median waren die Patienten zwei Tage (IQR 1-5) auf der Intensivstation und zehn Tage (IQR 9-14) hospitalisiert. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit AKI signifikant länger auf der Intensivstation (4 d vs. 1 d,  $p = 0,00002$ ) und im Krankenhaus (12,5 d vs. 10 d,  $p = 0,001$ ) waren.

**Tabelle 3.2 Weitere prä- und intraoperative Risikofaktoren**

	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-3		
Anzahl n	154		84		70		
	Md	IQR	Md	IQR	Md	IQR	p-Wert
<b>Alter</b>	72	63-75	70	61-74	73,5	66-76	<b>0,03</b>
<b>BMI</b>	28,19	25,2- 31,44	27,86	24,69- 30,39	28,89	26,02- 32,39	0,096
	n	%	n	%	n	%	
<b>Rauchen<sub>1</sub></b>	67	58,77	43	63,24	24	52,17	0,14
<b>HMG-CoA-RH<sub>2</sub></b>	87	71,31	48	70,59	39	72,22	0,84
<b>Art. HTN<sub>3</sub></b>	117	95,12	67	93,06	50	98,04	0,4
	Md	IQR	Md	IQR	Md	IQR	
<b>HLM</b>	129,5	105- 161	124,5	102- 153,5	133,5	109- 173	0,28
<b>AKZ</b>	80	69-103	78	67-97,5	84	72-112	0,1
<b>A. mammaria<sub>4</sub></b>	1	1-1	1	1-1	1	1-1	0,2
<b>ACVB<sub>4</sub></b>	3	2-3	3	2-3	3	2-3	0,68
<b>A. radialis<sub>4</sub></b>	0	0-0	0	0-0	0	0-0	0,9
<b>IST</b>	2	1-5	1	1 3	4	2 6	<b>0,00002</b>
<b>KHA</b>	11	9-14	10	8 12	12,5	10 17	<b>0,001</b>
	n	%	n	%	n	%	
<b>ZVD &gt; 14 mmHg<sub>5</sub></b>	49	33,56	25	31,25	24	36,64	0,52
<b>Intraop.</b>	2	0,01	1	1,19	1	1,49	0,36
<b>Hämofiltration</b>							

HMG-CoA-RH = HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Intraop. Hämofiltration = intraoperative

Hämofiltrationen, ITS = Liegedauer auf der Intensivstation,

KHA = Krankenhausaufenthaltsdauer, 1: n = 114, 2: n = 122, 3: n = 123, 4: n = 97, 5: n = 146

Die Häufigkeit der Gabe von Blutprodukten in den verschiedenen KDIGO-Gruppen ist in der unten stehenden Tabelle 3.3 aufgeführt. Im ersten Abschnitt wurde kategorial angegeben, ob Blutprodukte verabreicht wurden und im zweiten Abschnitt die Anzahl der Blutprodukte. Etwas mehr als die Hälfte aller Patienten benötigte EKs und etwa ein Viertel benötigte TKs. Fibrinogen-Präparate erhielten ca. ein Fünftel aller Patienten und PPSBs etwa ein Sechstel. Hier zeigte sich, dass die Menge der benötigten Blutprodukte zwischen



den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war (siehe Tabelle 3.3). Die Gabe von FFP wurden nur einmal durchgeführt.

Im Median bekamen die Patienten ein EK (IQR 0-3). Die maximal transfundierte Anzahl an EKs lag bei 13. Die Anzahl der anderen Blutprodukte betrug im Median null (IQR 0-0). Maximal wurden 7 g Fibrinogen-Präparate verabreicht, die maximale Gabe von TKs belief sich auf vier, ebenso wie vier FFPs. Die größte Menge an übertragenen PPSBs waren 4800 Einheiten.

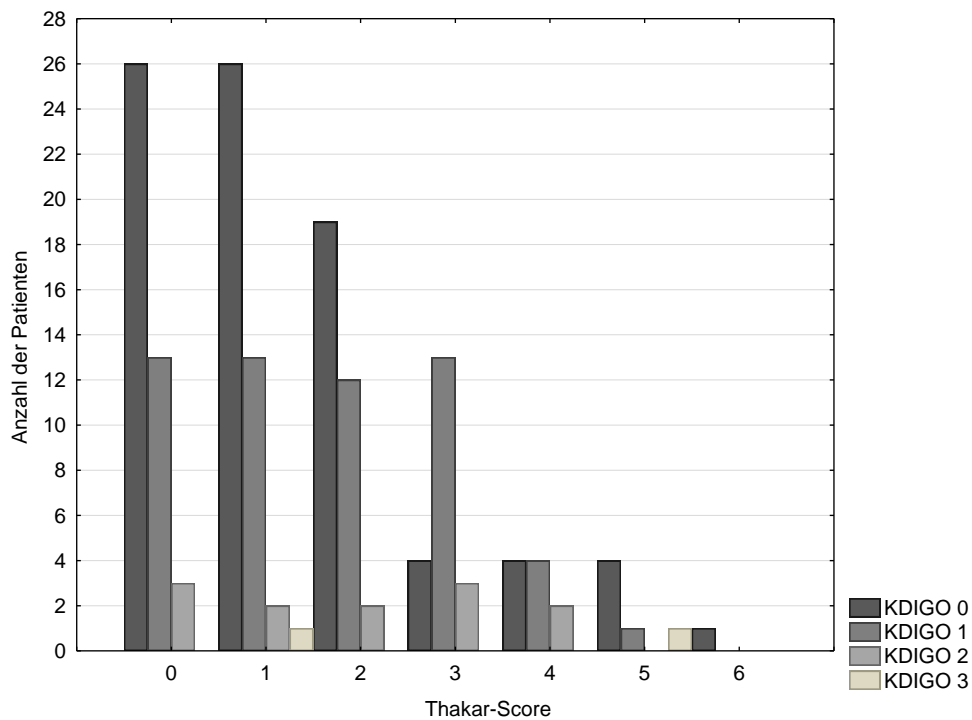
**Tabelle 3.3 Verteilung der Gabe von Blutprodukten in abnehmender Häufigkeit**

Anzahl n	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-3		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
<b>EK</b>	85	55,19	45	53,57	40	57,14	0,66
<b>Fibrinogen</b>	37	24,03	21	25	16	22,86	0,76
<b>TK</b>	28	18,18	13	15,48	15	21,43	0,34
<b>PPSB</b>	19	12,34	12	14,29	7	10	0,42
<b>FFP</b>	1	0,65	0	0	1	1,43	/
	<b>Md</b>	<b>IQR</b>	<b>Md</b>	<b>IQR</b>	<b>Md</b>	<b>IQR</b>	
<b>EK</b>	1	0-3	1	0-2	1	0-3	0,26
<b>Fibrinogen</b>	0	0	0	0-0,5	0	0	0,48
<b>TK</b>	0	0	0	0	0	0	0,40
<b>PPSB</b>	0	0	0	0	0	0	0,92
<b>FFP</b>	0	0	0	0	0	0	0,28

Bei allen Patienten wurde durch die Summe der präoperativen Risikofaktoren der individuelle Thakar-Score-Wert errechnet. Im Median hatten die Patienten eine Score-Summe von einem Punkt (IQR 0-2). 117 (75,97 %) aller Patienten hatten einen niedrigen Score-Wert (0-2 Punkte). Sowohl in der Gruppe KDIGO 0 als auch in der Gruppe KDIGO 1-3 erreichten die Patienten am häufigsten eine niedrige Score-Summe (0-2): 71 Patienten, 84,52 % (KDIGO 0) vs. 46 Patienten, 65,72 % (KDIGO 1-3). Patienten mit AKI erhielten jedoch häufiger (n = 24, 34,36 %) eine höhere Score-Summe (3-5 Punkte) als Patienten der Gruppe KDIGO 0 (n = 16, 14,28 %). Patienten mit AKI erreichten signifikant höhere Score-Summen (p = 0,04).

**Tabelle 3.4 Thakar-Score-Verteilung**

	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-3	
Anzahl n	154		84		70	
	n	%	n	%	n	%
<b>0</b>	42	27,27	26	30,95	16	22,86
<b>1</b>	42	26,19	26	30,95	16	22,86
<b>2</b>	33	21,43	19	22,62	14	20,00
<b>3</b>	20	12,99	4	4,76	16	22,86
<b>4</b>	10	6,49	4	4,76	6	8,57
<b>5</b>	6	3,90	4	4,76	2	2,86
<b>6</b>	1	0,65	1	1,19	0	0,00
<b>0-2</b>	117	75,97	71	84,52	46	65,72
<b>3-5</b>	36	23,38	16	14,28	24	34,29
<b>6</b>	1	0,65	1	1,19	0	0

**Abbildung 3.2 Histogramm der Verteilung der Score-Werte innerhalb der verschiedenen KDIGO-Gruppen**

## **3.2 Einfluss der zellfreien Serumhämoglobin- und Haptoglobinkonzentrationen bezogen auf die Inzidenz der akuten Nierenschädigung**

Ziel der Auswertung war es zu untersuchen, ob sich die Hp-Werte bzw. die zellfreien Hb-Werte der Patienten, die ein AKI entwickelten, und der Patienten ohne AKI zu den verschiedenen Messzeitpunkten unterschieden. Aufgrund von teilweise fehlenden Abnahmen lagen für die Berechnung der zellfreien Hb-Konzentration insgesamt 903 von 1078 möglichen Messergebnissen und für die Hp-Konzentration 730 von 770 möglichen Messergebnissen vor.

### **3.2.1 Einfluss der zellfreien Serumhämoglobinkonzentration**

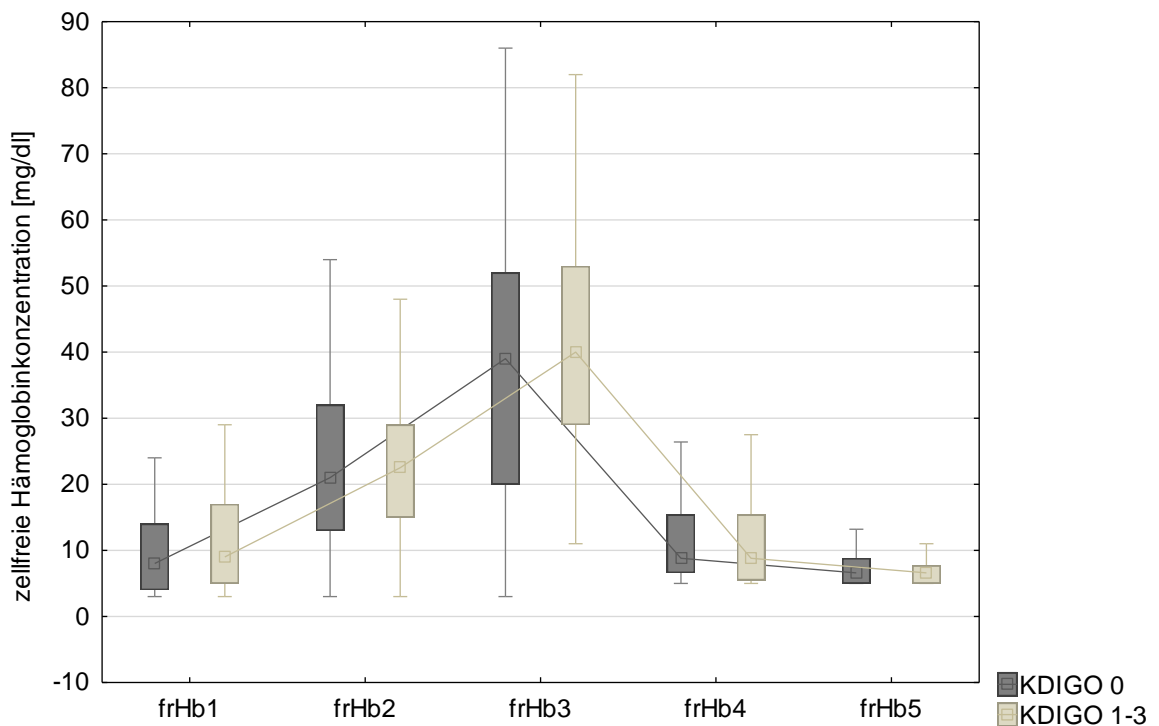
Der mediane Ausgangswert des zellfreien Hbs (frHb1) lag bei 9 mg/dl (IQR 5-17) und stieg im Laufe der Operation (frHb2) auf 22 mg/dl (IQR 14-30) an. Der höchste Wert (Md 39, IQR 26-52,5) wurde 15 Minuten nach Beendigung der HLM gemessen (frHb3). Am Abend des Operationstages (frHb4), was durchschnittlich 19,5 Stunden nach Beendigung der HLM-Dauer entsprach, fielen die zellfreien Hb-Konzentrationen bereits (Md 8,8, IQR 6,05-15,4) und nahmen bis zum nächsten Morgen (frHb5) weiter ab (Md 6,6, IQR 5-8,8). Der höchste gemessene Wert betrug 122,1 mg/dl und der Niedrigste 3 mg/dl. In der Grafik 3.3 werden die Verteilungen der Konzentrationen in beiden Gruppen dargestellt. Präoperativ hatten die Patienten mit AKI (Md 9, IQR 5-17) durchschnittlich eine um 1 mg/dl höhere zellfreie Hb-Konzentration als die Gruppe ohne (Md 8, IQR 4-14). Selbiges galt für die intraoperativen Messzeitpunkte (siehe Tabelle 3.5). Postoperativ waren die Mediane zu beiden Messpunkten bei beiden Gruppen gleich (siehe Tabelle 3.5).

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen wurde zunächst ermittelt, ob sich die gemessenen Proteinkonzentrationen erwartungsgemäß zwischen den Zeitpunkten signifikant unterschieden. Dies ergab einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten ( $F(3,29, 434) = 240,71, p < 0,0001$ ). Anschließend wurde untersucht, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 gab. Hier konnte kein signifikanter Unterschied ( $F(1,147) = 0,77, p = 0,38$ ) festgestellt werden.

Zuletzt wurden die Interaktionen (Zeit\*KDIGO-Gruppe) miteinander verglichen, also ob die Proteinkonzentrationen bezogen auf die verschiedenen Messzeitpunkte und die KDIGO-Gruppenzugehörigkeit signifikante Unterschiede aufwiesen. Diese war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ( $F(3,29, 434) = 240,71, p = 0,22$ ).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden zunächst nur Paarvergleiche für die verschiedenen Zeitpunkte durchgeführt. Diese ergaben, dass sich die zellfreie Hb-Konzentration im Zeitverlauf zwischen allen Messzeitpunkten hoch signifikant bis signifikant ( $p = 0,0001-0,02$ ) unterschieden.

Im nächsten Schritt wurden Paarvergleiche der zellfreien Hb-Werte zwischen den Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 zu den verschiedenen Messzeitpunkten durchgeführt. Bereits in der Varianzanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,38$ ), der Vergleich der medianen Tendenzen beider Gruppen war erneut zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 3.5).



**Abbildung 3.3** Verteilung zellfreier Hb-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten von KDIGO 0 und KDIGO 1-3 im Vergleich

**Tabelle 3.5 Übersicht: Zellfreie Hämoglobinkonzentration**

	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-3		MWU
	Md	IQR	Md	IQR	Md	IQR	p-Wert
<b>frHb1</b>	9	5-17	8	4-14	9	5-17	0,43
<b>frHb2</b>	22	14-30	21	13-32	22,5	15-29	0,62
<b>frHb3</b>	39	26-52,5	39	20-52	40	29-53	0,14
<b>frHb4</b>	8,8	6,05-15,4	8,8	6,6-15,4	8,8	5,5-15,4	0,48
<b>frHb5</b>	6,6	5-8,8	6,6	5-8,8	6,6	5-7,7	0,72

Median und IQR jeweils in mg/dl

### 3.2.2 Einfluss der Haptoglobinkonzentration

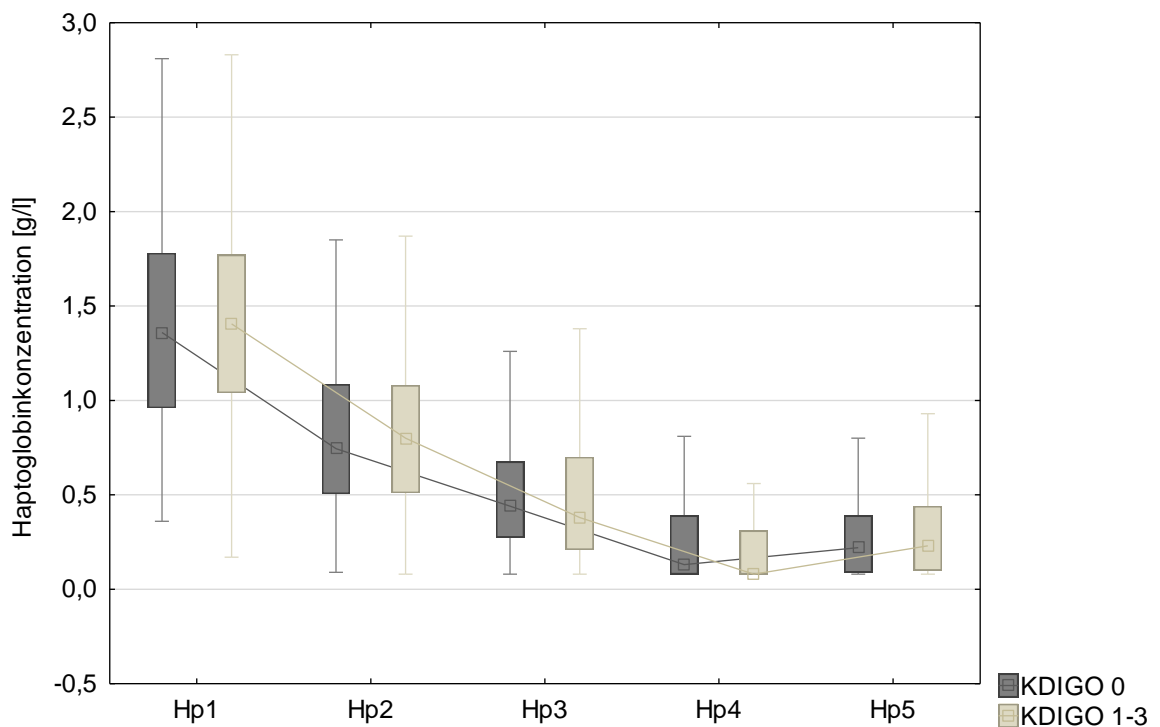
In gleicher Weise wurden auch die im Serum gemessenen Hp-Konzentrationen untersucht.

In der Abbildung 3.4 und in der Tabelle 3.7 wird gezeigt, wie sich die Hp-Konzentrationen im Verlauf vor, während und nach der Operation veränderten. Im Median wurden die höchsten Hp-Konzentrationen (n = 154, Md 1,36, IQR 0,99-1,77) vor der Operation (Hp1) gemessen. Diese nahm dann im Laufe der Operation (Hp2) ab (n = 145, Md 0,75, IQR 0,51-1,08). Mit einem Median von 0,21 g/dl (n = 147, IQR 0,08-0,34) wurde die niedrigste Konzentration am Abend postoperativ (Hp4) gemessen. Am Morgen des postoperativen Tages (Hp5) war die Hp-Konzentration geringfügig höher (n = 140, Md 0,22, IQR 0,09-0,41). Die niedrigste insgesamt gemessene Konzentration betrug 0,08 g/dl und die höchste 5,36 g/dl. Vor der Operation und bei dem ersten intraoperativen Messwert hatten die Patienten mit AKI einen etwas höheren Hp-Gehalt (Md 1,41, IQR 1,04-1,77) als die Patienten ohne AKI (Md 1,36, IQR 0,96-1,78) (p = 0,51) (siehe Tabelle 3.6). Bei dem zweiten intraoperativen Messwert dagegen war der Median in der Gruppe KDIGO 0 mit 0,44 g/dl (IQR 0,28-0,68) etwas höher als in der Vergleichsgruppe (Md 0,38, IQR 0,21-0,7) (p = 75). Am postoperativen Abend betrug die Hp-Konzentration in der KDIGO 0-Gruppe durchschnittlich 0,13 g/dl (IQR 0,08-0,39), in der KDIGO 1-3-Gruppe dagegen 0,08 g/dl (IQR 0,08-0,31) (p = 0,38). Am ersten postoperativen Tag hatten wiederum die Patienten mit AKI eine etwas höhere Hp-Konzentration im Serum (siehe Tabelle 3.6).

Es zeigte sich in der Varianzanalyse, dass es zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten hoch signifikante Unterschiede in der Hp-Konzentrationen im Serum gab (F (3,07, 383) = 751.87, p < 0,0001).

Die Verteilungen zu den jeweiligen Messpunkten in den Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 unterschieden sich in der Varianzanalyse nicht signifikant voneinander ( $F(1, 136) = 0, p = 0,974$ ). Analog zu der vorherigen Berechnung des zellfreien Hb-Wertes wurden auch hier die Paarvergleiche zwischen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 für die Messpunkte durchgeführt. Diese waren jedoch zu keinem Messpunkt signifikant unterschiedlich ( $p = 0,38-0,75$ ).

Ebenso wie bei der zellfreien Hb-Konzentration konnten auch bei den Hp-Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede ( $F(3,07, 383) = 1,03, p = 0,3809$ ) in den Interaktionen (Zeit\*KDIGO) festgestellt werden.



**Abbildung 3.4** Verteilung der Hp-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten von KDIGO 0 und KDIGO 1-3 im Vergleich

**Tabelle 3.6 Übersicht: Haptoglobinkonzentration**

	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-3		MWU
	Md	IQR	Md	IQR	Md	IQR	p-Wert
<b>Hp1</b>	1,36	0,99-1,77	1,36	0,96-1,78	1,41	1,04-1,77	0,51
<b>Hp2</b>	0,75	0,51-1,08	0,75	0,51-1,09	0,8	0,51-1,08	0,75
<b>Hp3</b>	0,41	0,23-0,69	0,44	0,28-0,68	0,38	0,21-0,7	0,38
<b>Hp4</b>	0,21	0,08-0,34	0,13	0,08-0,39	0,08	0,08-0,31	0,53
<b>Hp5</b>	0,22	0,09-0,41	0,22	0,09-0,39	0,23	0,1-0,44	0,67

Median und IQR jeweils in mg/dl

### 3.3 Korrelation der zellfreien Serumhämoglobin- und Haptoglobinkonzentrationen

Um zu überprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentration des zellfreien Hbs und des Hps im Serum gab, wurde zunächst mit den Daten für jeden Messpunkt der Korrelationskoeffizient nach *Pearson* und das Bestimmtheitsmaß ermittelt.

Dabei zeigte sich in allen Konstellationen ein negativer Korrelationskoeffizient mit einer geringen ( $r = -0,17$ – $-0,23$ ,  $r^2 = 0,03$ – $0,05$ ) bis mäßigen ( $r = -0,31$ ,  $r^2 = 0,09$ ) Korrelation. Die größte negative Korrelation bestand zwischen frHb2 und Hp2. Hier beeinflusste die Varianz der einen Variablen die andere Variable zu 9 %. Vor (frHb1/Hp1) und nach (frHb3/Hp3) dem HLM-Einsatz konnte jeweils eine geringe negative Korrelation zwischen den jeweiligen Konzentrationen festgestellt werden ( $r = -0,17$ – $-0,23$ ,  $r^2 = 0,03$ – $0,05$ ). In den Messungen am Abend postoperativ (frHb4/Hp4) und am ersten Tag postoperativ (frHb5/Hp5) waren keine Korrelationen zu erkennen ( $r > 0,06$ ,  $r^2 = 0$ ).

Im Anschluss daran wurde überprüft inwieweit die Differenzen der jeweiligen Proteinkonzentrationen im Blut miteinander in Zusammenhang standen. Die stärkste negative Korrelation bestand zwischen den Differenzen der Konzentrationen der Abnahmezeitpunkte am ersten postoperativen Tag und am Abend des Operationstages ( $r = 0,29$ ,  $r^2 = 0,08$ ). Die anderen Differenzen korrelierten meist gering miteinander ( $r = 0,13$ – $(-0,20)$ ,  $r^2 = 0,02$ – $0,04$ ).

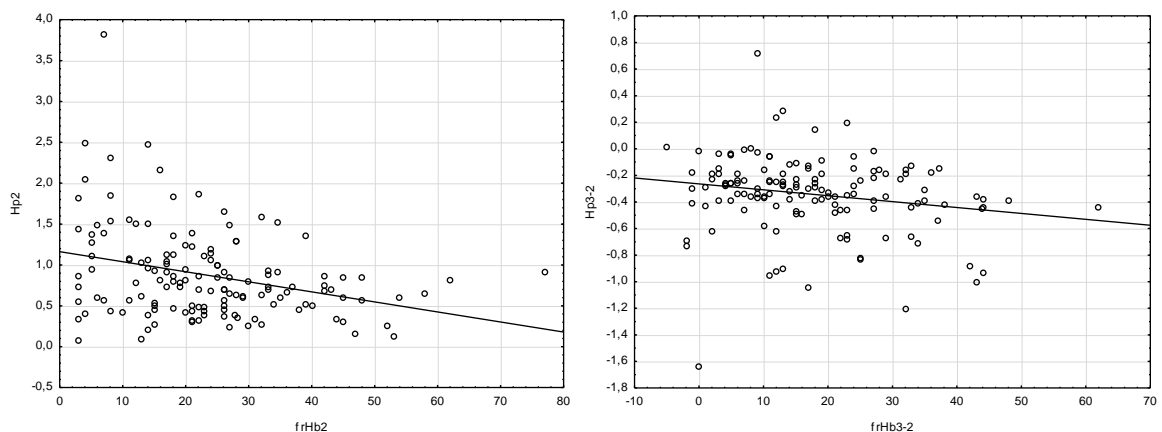
Es wurden keine Korrelationen der zellfreien Hb- und Hp-Konzentrationen aufgeteilt in Gruppen (KDIGO 0/KDIGO 1-3) erstellt, da die Varianzanalyse bereits ergeben hatte, dass sie sich nicht signifikant unterschieden.

**Tabelle 3.7 Korrelationskoeffizienten von zellfreiem Hb und Hp**

	r	r <sup>2</sup>
frHb1/Hp1	-0,17	0,03
frHb2/Hp2	-0,31	0,09
frHb3/Hp3	-0,23	0,05
frHb4/Hp4	-0,05	0,00
frHb5/Hp5	-0,03	0,00
frHb2-1/Hp2-1	0,13	0,02
frHb3-2/Hp3-2	-0,20	0,04
frHb4-3/Hp4-3	0,15	0,02
frHb5-4/Hp5-4	0,29	0,08

r = Korrelationskoeffizient, r<sup>2</sup> = Bestimmtheitsgrad

Die folgenden Scatterplots in Abbildung 3.5 stellen exemplarisch die Korrelationen dar.

**Abbildung 3.5 Scatterplots zur Korrelation von zellfreiem Hb und Hp**

In der linken Grafik wird die Korrelation der Konzentrationen von zellfreien Hb und Hp während der Operation gezeigt. In der rechten Grafik wird die Korrelation der Differenzen der jeweiligen Konzentrationen während und nach der Operation gezeigt.

### 3.4 Zusammenfassung

Im untersuchten Studienkollektiv konnte bei 70 Patienten (45,45 %) postoperativ eine Nierenschädigung entsprechend der KDIGO-Kriterien festgestellt werden. Bezogen auf dieses *Outcome* wurde zunächst ermittelt, inwieweit sich die beiden Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 hinsichtlich ihrer prä- und intraoperativen Risikofaktoren unterschieden. In der



monovariaten Analyse konnten lediglich für die präoperative Serumkreatininkonzentration und das Alter signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Anschließend wurde der Verlauf und die Korrelation zwischen der prä-, intra- und postoperativen Konzentration des zellfreien Hbs und Hps im Plasma untersucht. Zusätzlich wurde überprüft, ob sich der Verlauf der intra- und postoperativen Konzentrationen des zellfreien Hbs und Hps zwischen den beiden Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 signifikant unterschied.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die jeweiligen Konzentrationen der beiden Proteine im Verlauf der Operation änderten. Die zellfreie Hb-Konzentration nahm im Verlauf der Operation zu, erreichte erst postoperativ ihr Maximum und sank danach wieder ab. Die Hp-Konzentration nahm während der Operation ab und stieg erst am nächsten Morgen wieder leicht an. Die Hypothese, dass sich der Verlauf zwischen den beiden Untersuchungsgruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-3 unterscheidet, konnte nicht bestätigt werden.

Zum Schluss wurde überprüft, ob die gemessene Hp-Konzentration in gleicher Weise abnahm, wie die zellfreie Hb-Konzentration anstieg. Eine geringe negative Korrelation der beiden Proteine konnte für den intraoperativen Zeitraum (Messzeitpunkte 1-3) erkannt werden. Bei den postoperativen Messpunkten bestand keine Korrelation. Zwischen den Konzentrationsdifferenzen der verschiedenen Zeitpunkte konnte in allen Fällen eine geringe bis mäßige Korrelation nachgewiesen werden.

### **3.5 Validierung eines Frühmarkers für AKI**

Bei 43 Patienten des Kollektivs wurde in dem Zeitraum von August 2013 bis Februar 2014 mithilfe des *NephroCheck*-Diagnoseinstruments der Firma Astute Medical das individuelle Risiko für eine akute Nierenschädigung ermittelt. Dafür wurden die Mengen der Proteine TIMP-2 und IGFBP-7 im Urin der Patienten quantitativ gemessen, multipliziert und durch 1000 dividiert. Diese Messung wurde einmal vor der Operation durchgeführt und zu drei verschiedenen Zeitpunkten postoperativ. Ein Patient wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da er bereits am Operationstag verstarb. Dieses Patientenkollektiv setzte sich aus 29 Männern (69,05 %) und 13 Frauen (30,95 %) zusammen.

### 3.6 Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren und der Score-Werte

In diesem kleineren Untersuchungskollektiv konnte nach den KDIGO-Kriterien bei insgesamt 16 Patienten (38,1 %) eine Nierenschädigung innerhalb der ersten zwei Tage nach der Bypass-Operation nachgewiesen werden. Dabei hatten 13 Patienten (30,95 %) einen KDIGO-1 und drei Patienten (7,14 %) KDIGO 2; KDIGO 3 erreichte kein Patient in dieser Gruppe. KDIGO 1 wurde bei sieben Patienten zunächst durch den Kreatininanstieg im Serum und bei sechs zuerst durch die verminderte Diureseleistung der Nieren erreicht. KDIGO 2 wurde bei zwei Patienten zunächst durch die Oligurie und bei einem weiteren durch den Serumkreatininanstieg identifiziert.

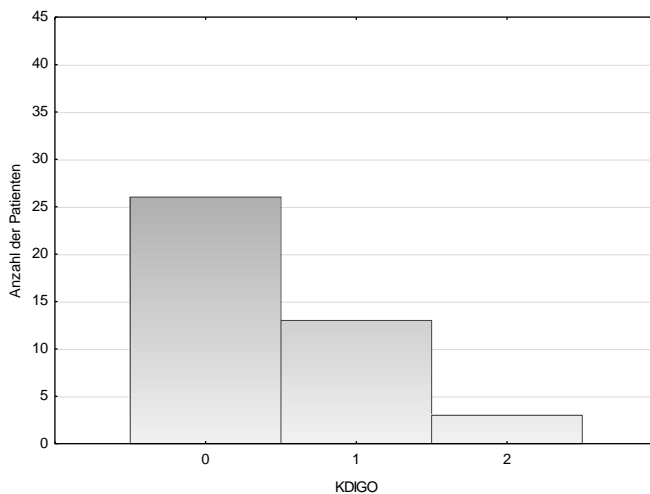


Abbildung 3.6 Histogramm der Verteilung der KDIGO-Stadien

Tabelle 3.8 Übersicht der KDIGO-Parameter

	n	Serumkreatininanstieg	Oligurie
<b>KDIGO 1</b>	13	7	6
<b>KDIGO 2</b>	3	1	2

Wie auch bei der vorangegangenen Untersuchung wurde für jeden Patienten das individuelle Risiko eine postoperative Nierenschädigung zu erhalten anhand des Thakar-Scores ermittelt. Die Verteilung dieser Risikofaktoren ist in der unten stehenden Tabelle 3.10 aufgeführt; es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Risikofaktoren festgestellt werden. Die Patienten ohne Nierenschädigung hatten nicht signifikant ( $p = 0,11$ ) häufiger eine CHF (53,85 % vs. 25 %) und eine COPD (38,46 % vs. 25 %,  $p = 0,51$ ) als die Vergleichsgruppe mit AKI. In der KDIGO  $\geq 1$ -Gruppe gab es mehr Patienten mit einer präoperativ erhöhten Serumkreatininkonzentration ( $\geq 1,2$  md/dl) (56,25 % vs.

30,77 %,  $p = 0,1$ ). Außerdem war bei ihnen die LVEF häufiger unter 35 % (18,75 % vs. 3,85 %,  $p = 0,15$ ). Die anderen Parameter waren in beiden Gruppen etwa gleich verteilt. In diesem Kollektiv gab es keine Re-Operation und auch keinen Patienten mit einer präoperativen intraaortalen Ballonpumpe.

**Tabelle 3.9 Verteilung der präoperativen Risikofaktoren nach Thakar et al. (2005) in abnehmender Häufigkeit**

Anzahl n	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-2		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
<b>CHF</b>	18	42,86	14	53,85	4	25,00	0,11
<b>präopKrea <math>\geq 1,2</math></b>	17	40,48	8	30,77	9	56,25	0,1
<b>COPD</b>	14	33,33	10	38,46	4	25,00	0,51
<b>Weiblich</b>	13	30,95	9	34,62	4	25,00	0,73
<b>IDDM</b>	10	23,81	6	23,08	4	25,00	1
<b>LVEF &lt; 35 %</b>	4	9,52	1	3,85	3	18,75	0,15
<b>Not-Operation</b>	1	2,38	0	0,00	1	6,25	0,38
<b>Re-Operation</b>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	/
<b>Präop. IABP</b>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	/

Im Median waren die Patienten 72 Jahre alt (IQR 65-76). In der KDIGO 1-2-Gruppe (Md 75, IQR 72-81) waren sie signifikant älter ( $p = 0,04$ ) als in der KDIGO 0-Gruppe (Md 66,5, IQR 61-73). In beiden Gruppen waren die Patienten übergewichtig (BMI Md 29,63 kg/m<sup>2</sup>, IQR 25,96-33,14). Ebenso wenig unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich der Dauer des HLM-Einsatzes ( $p = 0,17$ ) und der AKZ ( $p = 0,12$ ) signifikant voneinander. Die längste Zeit des Einsatzes der extrakorporalen Zirkulation betrug 353, die kürzeste 70 min. Die längste AKZ dauerte 203 und die kürzeste 42 min. Der ZVD war bei insgesamt 13 Patienten (30,95 %) > 14 mmHg. Im Durchschnitt erhielten die Patienten einen Bypass, der aus einer *Arteria mammaria* bestand (IQR 1-1). Venöse Bypässe wurden im Median drei gelegt (IQR 2-3). Die *Arteria radialis* wurde bei zwei Patienten für einen Bypass verwendet (Md 0, IQR 0-0). Die Unterschiede der zentralen Tendenzen der Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-2 waren im Bezug auf die Art und Anzahl der Bypässe nicht signifikant ( $p = 0,4-1$ ). Im Median wurde intraoperativ ein EK verabreicht (IQR 0-2); andere Blutprodukte wurden nur in Einzelfällen gegeben. Im Median verbrachten die Patienten zweieinhalb Tage (IQR 1-5) auf der Intensivstation. Patienten mit AKI (Md 4,5, IQR 2,5-5,5) hatten signifikant längere

Intensivstationsaufenthalte ( $p = 0,03$ ) als die Patienten ohne (Md 1, IQR 1-4). Die Krankenhausliegedauer betrug im Median zwölf Tage (IQR 3-33) und unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen ( $p = 0,58$ ). Zwei Patienten (4,76 %) verstarben während ihres postoperativen Aufenthaltes in der Göttinger Universitätsmedizin.

**Tabelle 3.10 Übersicht: Weitere Risikofaktoren**

	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-2		p-Wert
	Md	IQR	Md	IQR	Md	IQR	
<b>Alter</b>	72	65-76	66,5	61-73	75	72-81	<b>0,04</b>
<b>BMI</b>	29,63	25,96- 33,14	30,1	26,12- 33,2	29,06	25,74- 33,1	0,73
<b>HLM</b>	126,5	100-154	115,5	97-147	134,5	111-	0,17
<b>AKZ</b>	75,5	67-103	70,5	61-86	77	71,5-115	0,12
<b>ZVD &lt; 14</b>	13	30,96	6	23,08	7	43,75	0,16
<b>A. mammaria</b>	1	1-1	1	1-1	1	1-1	0,65
<b>ACVB</b>	3	2-3	3	2-3	3	2-3	0,4
<b>A.radialis</b>	0	0-0	0	0-0	0	0-0	1
<b>EK</b>	1	0-2	1	0-2	0,5	0-3	0,98
<b>TK</b>	0	0-0	0	0-0	0	0-0,5	0,29
<b>Fibrinogen</b>	0	0-0	0	0-0	0	0-0	<b>0,04</b>
<b>PPSB</b>	0	0-0	0	0-0	0	0-0	0,11
<b>Filtrationen</b>	0	0-0	0	0-0	0	0-0	/
<b>ITS-Dauer</b>	2,5	1-5	1	1-4	4,5	2,5-5,5	<b>0,02</b>
<b>KHA-Dauer</b>	12	3-3	12	9-14	11,5	9-17,5	0,58

Wie oben bereits beschrieben, wurden die individuellen Thakar-Score-Punkte berechnet. Im Median hatten die Patienten zwei Score-Punkte. Die niedrigste erreichte Punktzahl war null und die Höchste sechs. Insgesamt hatten 50 % aller Patienten 1-4 Score-Punkte. In der KDIGO 0-Gruppe hatte die Mehrheit eine niedrige Score-Summe (65,38 %). In der Gruppe mit AKI hatten dagegen die meisten Patienten einen Score-Wert zwischen drei und fünf (56,25 %). Der Unterschied der Score-Summen zwischen KDIGO 0 (Md 1,5, IQR 1-4) und KDIGO 1-2 (Md 3, IQR 1-4) war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,57$ ).

**Tabelle 3.11 Verteilung der Thakar-Score-Punkte**

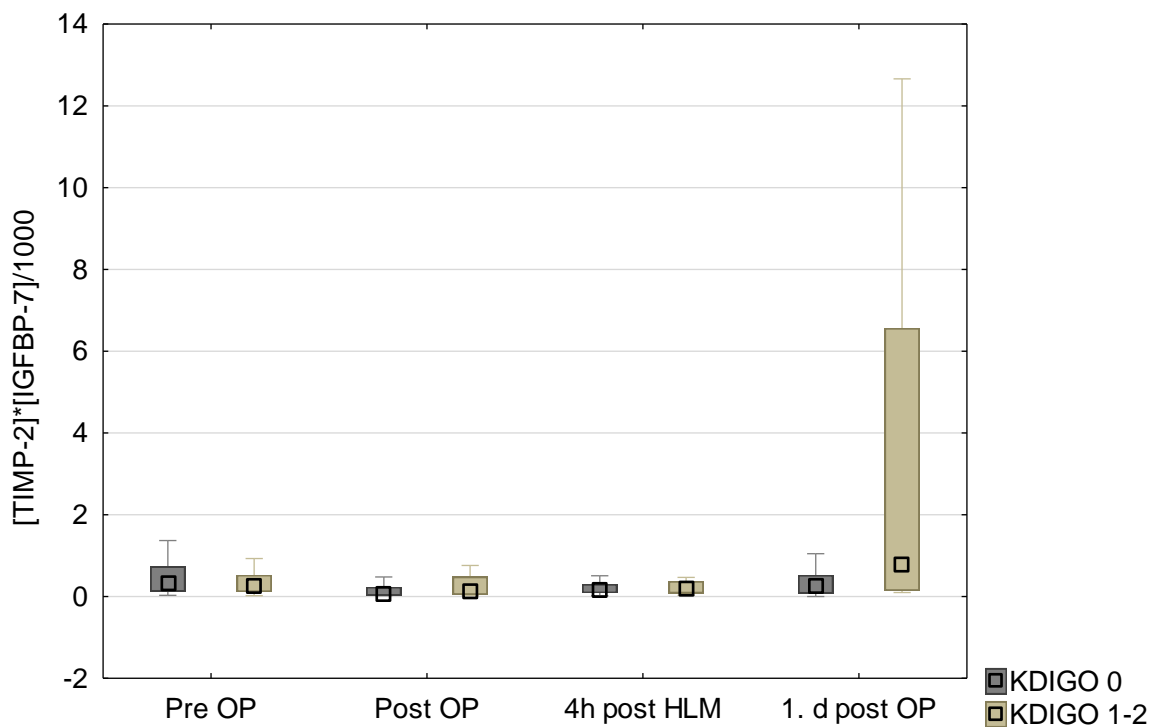
	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-2	
	n	%	n	%	n	%
<b>0</b>	7	16,67	4	15,38	3	18,75
<b>1</b>	11	26,19	9	34,62	2	12,50
<b>2</b>	6	14,29	4	15,38	2	12,50
<b>3</b>	6	14,29	2	7,69	4	25,00
<b>4</b>	9	21,43	4	15,38	5	31,25
<b>5</b>	2	4,76	2	7,69	0	0,00
<b>6</b>	1	2,38	1	3,85	0	0,00
<b>0-2</b>	24	57,14	17	65,38	7	43,75
<b>3-5</b>	17	40,48	12	30,77	9	56,25
<b>6</b>	1	2,38	1	3,85	0	/

### 3.6.1 Ergebnisse *AKIRisk* im Patientenurin

Für alle Patienten wurde jeweils die [TIMP-2]\*[IGFBP-7]-Konzentration (*AKIRisk*) zu den verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Hierbei fielen bei einem Patienten der „Post OP“ und der „4 h post HLM“ aufgrund von verlängerter Operationszeit nach Beendigung der HLM auf denselben Zeitpunkt, dies führte konsequenterweise zu identischen Messwerten. Drei Messwerte „Post OP“ und ein Messwert für „1. d post OP“ fehlten.

Im Median wurden die höchsten Werte im Gesamtkollektiv präoperativ (Md 0,3, IQR 0,13-0,59) und am ersten postoperativen Morgen (Md 0,28, IQR 0,11-0,95) ermittelt. Die Niedrigsten dagegen direkt nach der Operation (Md 0,08, IQR 0,03-0,28). Vier Stunden nach Beendigung der HLM stieg die [TIMP-2]\*[IGFBP-7]-Konzentration im Patientenurin langsam wieder an (Md 0,17, IQR 0,09-0,31). Der Vergleich der beiden Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-2 ergab einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,03$ ) in der Konzentration des Frühmarkerproduktes am ersten postoperativen Tag: während in der KDIGO 0-Gruppe der Median bei 0,28 (ng/ml<sup>2</sup>)/1000 (IQR 0,08-0,52) lag, war er in der KDIGO 1-2-Gruppe bei 0,79 (ng/ml<sup>2</sup>)/1000 (IQR 0,15-6,56). Die Ergebnisse der drei vorherigen Messpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede. In der Messreihe vor der Operation wiesen die Patienten ohne AKI ein leicht höheres *AKIRisk* (Md 0,3, IQR 0,13-0,73) auf als die Patienten mit AKI (Md 0,27, IQR 0,12-0,53,  $p = 0,6$ ). Postoperativ wiesen die Patienten mit und ohne AKI zwar

einen gleichen Median von 0,07 (ng/ml<sup>2</sup>)/1000 auf, die KDIGO 1-2 Gruppe hatte jedoch einen höheren Interquartilbereich (0,05-0,48 vs. 0,03-0,23,  $p = 0,17$ ). Vier Stunden nach Beendigung der HLM war die Frühmarkerkonzentration in der AKI-Gruppe ebenfalls etwas höher (Md 0,18, IQR 0,09-0,37) als in der Vergleichsgruppe (Md 0,16, IQR 0,09-0,31,  $p = 0,91$ ). Zwischen den einzelnen Untergruppen KDIGO 0 und KDIGO 1 sowie im Vergleich von KDIGO 1 und KDIGO 2 gab es keine signifikanten Unterschiede. In der nachfolgenden Grafik sind die Mediane vom *AKIRisk* der Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-2 pro Messzeitpunkt dargestellt.



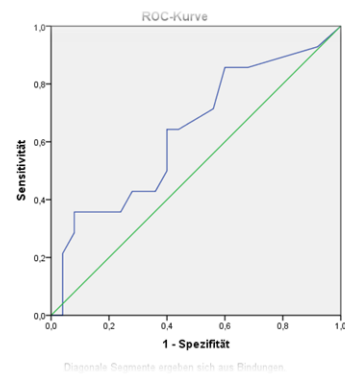
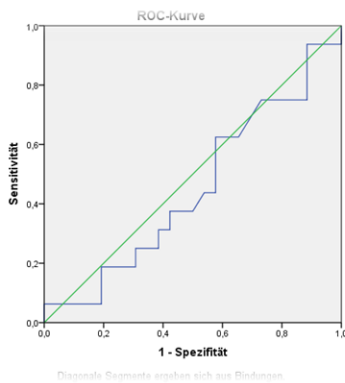
**Abbildung 3.7** Verteilung der [TIMP-2]\* [IGFBP-7]-Konzentrationen von KDIGO 0 und KDIGO 1-2 zu den verschiedenen Messzeitpunkten

**Tabelle 3.12 Übersicht: [TIMP-2]\* [IGFBP-7]-Konzentration**

	ALL		KDIGO 0		KDIGO 1-2		MWU
	Md	IQR	Md	IQR	Md	IQR	p-Wert
Pre OP	0,3	0,13-0,59	0,33	0,13-0,73	0,27	0,12-0,53	0,60
Post OP	0,08	0,03-0,28	0,07	0,03-0,23	0,07	0,05-0,48	0,17
4 h post	0,17	0,09-0,31	0,16	0,09-0,3	0,18	0,09-0,37	0,91
1. d post	0,28	0,11-0,95	0,28	0,08-0,52	0,79	0,15-6,56	<b>0,03</b>

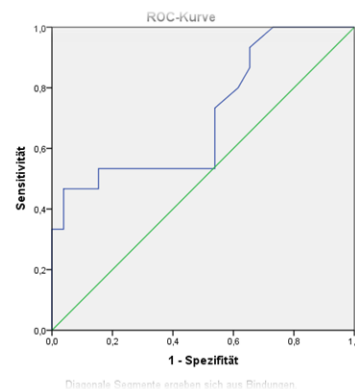
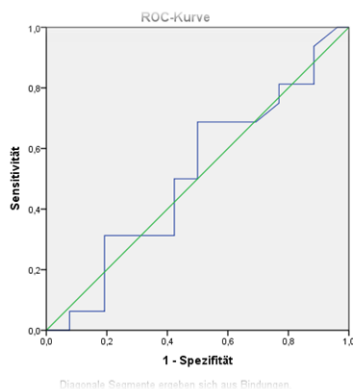
### 3.7 Grenzwertanalyse

Es wurde eine Grenzwertanalyse mittels ROC-Kurve für die vier verschiedenen Abnahmezeitpunkte durchgeführt.



Pre OP

Post OP



4 h post HLM

1. d post OP

**Abbildung 3.8 ROC-Kurven**

**Tabelle 3.13 Übersicht: *Area-Under-the-Curve***

	AUC	Standardfehler	asymptotische Signifikanz
Pre OP	0,451	0,092	0,595
Post OP	0,634	0,095	0,169
4 h post HLM	0,512	0,092	0,897
1. d post OP	0,706	0,088	<b>0,029</b>

Bereits aus den Grafiken ging hervor, dass es sich bei den ROC-Kurven von „Pre Op“ und von „4 h post HLM“ eher um die Trefferhäufigkeiten von Zufallsprozessen handelt, da sie nahe an der Diagonalen lagen und diese auch regelmäßig schnitten. Die dazugehörige AUC bestätigte diese Annahme mit einem Wert von 0,41 (SE 0,09,  $p = 0,6$ ) für die präoperative Messung und 0,51 (SE 0,1,  $p = 0,9$ ) „4 h post HLM“.

Die AUC der unmittelbar postoperativen Messung belief sich auf 0,63 (SE 0,1,  $p = 0,17$ ). Ein signifikantes Ergebnis erzielten die Werte der Messung am ersten postoperativen Tag mit einer AUC von 0,71 (SE 0,09,  $p = 0,03$ ).

Entsprechend dieser Ergebnisse wurde in den nachfolgenden Analysen nur mit den beiden letztgenannten Datenreihen weitergearbeitet.

### 3.7.1 Anwendung der *Cut-off*-Werte aus der Literatur am Göttinger Kollektiv

Kashani et. al. (2013) veröffentlichten in der *Sapphire*-Studie einen *Cut-off*-Wert (Entscheidungspunkt) von *AKIRisk* von 0,3. Sie gaben hierfür eine Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 50 % für die Erkennung eines AKI innerhalb von zwölf Stunden an. Ein zweiter *Cut-off*-Wert wurde bei einem *AKIRisk* von 2,0 mit einer Sensitivität von 42 % und einer Spezifität von 95 % ermittelt. Für diese *Cut-off*-Werte wurde im vorliegenden Kollektiv die Sensitivität und Spezifität für den zweiten (postoperativ) und vierten (erster Tag postoperativ) Messzeitpunkt bestimmt. Dabei ergab sich postoperativ für den niedrigen *Cut-off*-Wert von 0,3 eine Spezifität von 84 % und eine Sensitivität von 35,71 %. Bei dem hohen *Cut-off*-Wert von 2 wurden nur 7,14 % der kranken Patienten als „krank“ klassifiziert, aber 96 % der Gesunden als „gesund“. Bei der Anwendung am ersten postoperativen Tag belief sich die Spezifität auf 53,85 % und die Sensitivität auf 53,33 % des unteren *Cut-off*-Wertes. Der obere *Cut-off*-Wert ergab eine Spezifität von 100 % und eine Sensitivität von 33,33 %.



**Tabelle 3.14 Anwendung der bekannten *Cut-off* Werte an dem Göttinger Kollektiv**

<i>Cut-off</i>	Post OP				1. d post OP			
	0,3		2		0,3		2	
	< 0,3	> 0,3	< 2	> 2	< 0,3	> 0,3	< 2	> 2
<b>KDIGO 0</b>	21	4	24	1	14	12	26	0
in %	84,00	16,00	96,00	4,00	53,85	46,67	100,00	0,00
<b>KDIGO 1-2</b>	9	5	13	1	7	8	10	5
in %	64,29	35,71	92,86	7,14	46,15	53,33	66,67	33,33

	<i>Cut-off</i>	Sensitivität	Spezifität
<b>Post OP</b>	0,3	0,36	0,84
	2	0,07	0,96
<b>1. d post</b>	0,3	0,53	0,54
	2	0,33	1

Bei dem *Cut-off*-Wert von 0,3 wurden alle Patienten, die darunter lagen als gesund (KDIGO 0) angesehen.

Bei dem *Cut-off*-Wert von 2 wurden die Patienten darunter als gesund klassifiziert.

### 3.7.2 Ermittlung eigener Grenzwerte

Im nächsten Schritt wurden optimale *Cut-off*-Werte für die Anwendung für das hier vorliegenden Kollektiv ermittelt. Dafür wurden für die Datenreihen des zweiten und vierten Messpunktes die Youden-Indices berechnet. Der höchste Wert wurde dann als *Cut-off*-Wert für die jeweilige Datenreihe gesetzt.

Für die Datenreihe des postoperativen Messzeitpunktes ergab sich dabei ein *Cut-off*-Wert von 0,41 mit einer Spezifität von 92 % und einer Sensitivität von 35,71 % ( $p = 0,075$ ). Für Datenreihe der Messung am ersten postoperativen Tag wurde ein *Cut-off*-Wert von 1,065 mit einer Spezifität von 96,15 % und einer Sensitivität von 46,67 % ermittelt ( $p = 0,002$ ).

## 3.8 Zusammenfassung

In die Validierung der neuen Biomarker Gewebeinhibitor der Metalloprotease-2 [TIMP-2] und insulinartiges Wachstumsfaktor bindendes Protein 7 [IGFBP-7] wurden 42 Patienten eingeschlossen. Nach den KDIGO-Kriterien erlitten 16 (38,1 %) Patienten innerhalb der ersten zwei Tage nach dem kardiochirurgischen Eingriff eine akute Nierenschädigung.

Das individuelle Frühmarkerkonzentrationsprodukt (*AKIRisk*) im Patientenurin wurde zu jedem der vier verschiedenen Messpunkte mit einem Gerät der Firma ASTUTE gemessen.

Im Median wurden das höchste *AKIRisk* präoperativ und am ersten Morgen postoperativ ermittelt. Die niedrigsten Ergebnisse lagen durchschnittlich direkt nach der Operation vor. Vier Stunden nach dem Abgang von der HLM stieg die Konzentration wieder an. Am ersten postoperativen Tag hatten die Patienten mit einer Nierenschädigung signifikant höhere Konzentrationen. Zu den übrigen Messpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen KDIGO 0 und KDIGO 1-2 festgestellt werden.

Im Anschluss daran wurden die Sensitivität und Spezifität der Daten mithilfe von ROC-Analysen für die vier einzelnen Messpunkte ermittelt. Hier ließen die ROC-Kurven des ersten und dritten Messzeitpunktes (präoperativ und vier Stunden nach Beendigung der HLM) auf die Darstellung einer Trefferhäufigkeit eines Zufallprozesses schließen. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Berechnungen für diese Datenreihen durchgeführt und weitere Analysen beschränkten sich auf den zweiten und vierten Messzeitpunkt (unmittelbar postoperativ und erster postoperativer Folgetag). Danach wurden die ermittelten [TIMP-2]\*[IGFBP-7]-Konzentrationen mit bekannten Entscheidungspunkten aus der Literatur analysiert. Hier wurde der untere *Cut-off*-Wert bei einem *AKIRisk* von 0,3 und der obere *Cut-off*-Wert bei einem *AKIRisk* von 2 angegeben. Die Anwendung dieser Punkte ergab für die unmittelbar postoperative Messreihe bei dem unteren *Cut-off*-Wert eine geringe Sensitivität (36 %) und eine hohe Spezifität (84 %). In der Datenreihe des ersten postoperativen Tages hatte der obere *Cut-off*-Wert eine sehr hohe Spezifität (96 %) und eine sehr niedrige Sensitivität (7 %).

Zum Schluss wurden eigene *Cut-off*-Werte ermittelt. Für den unmittelbar postoperativen Messpunkt ergab sich ein *Cut-off*-Wert von 0,41 (Sensitivität 35,7 %, Spezifität 92 %) ( $p = 0,07$ ). Der ermittelte optimale *Cut-off*-Wert für den Messpunkt des ersten postoperativen Tags lag bei 1,065 (Sensitivität 46,67 %, Spezifität 96,15 %) ( $p = 0,002$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Relevanz der vorliegenden Studie

AKI gemäß der KDIGO-Leitlinien ist mit einer Inzidenz von 2-6 % aller hospitalisierten Patienten (Bienholz et al. 2015; Lameire et al. 2013; Zeng et al. 2014) und von 25-50 % auf den Intensivstationen (Hoste et al. 2015; Zeng et al. 2014) ein sehr häufiges Krankheitsbild. Dabei betrifft es in erster Linie ältere und komorbide Patienten in den verschiedensten Fachabteilungen (Ali et al. 2007). AKI bedingt eine erhöhte Morbidität und Mortalität sowie erhöhte Kosten durch eine längere Verweildauer auf den Intensivstationen als auch im Krankenhaus und durch erforderliche Nierenersatztherapien (Ali et al. 2007; Zeng et al. 2014; Bienholz et al. 2015). Gerade im Hinblick auf die alternde Gesellschaft, die Häufung multimorbider Patienten und einer fehlenden speziellen Therapie des AKI besteht hier Forschungsbedarf. Insbesondere präventive Maßnahmen sowie die frühzeitige Diagnostik haben einen hohen Stellenwert.

Kardiochirurgische Eingriffe sind weltweit eine der am meisten durchgeführten großen Operationen (Haase et al. 2007) und AKI ist eine häufige Komplikation (Lagny et al. 2015; Haase et al. 2007; O'Neal et al. 2016). Hier ist das Risiko für eine milde Nierenschädigung (KDIGO 1) höher als für eine mittlere bis schwere (KDIGO 2-3) (Thiele et al. 2015; Machado et al. 2014). Aber auch eine leichte Schädigung ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (Karkouti et al. 2009; Machado et al. 2014). Dabei führt die Verwendung der HLM zur Hypoperfusion der Nieren, Aktivierung des Immunsystems, Hämolyse, oxidativem Stress und zur Generierung von ROS (O'Neal et al. 2016). In dieser Untersuchung wurde insbesondere auf den pathologischen Einfluss des zellfreien Hbs im Rahmen der Hämolyse auf die Nierenfunktion eingegangen.

Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es den Verlauf der zellfreien Hb- und Hp-Konzentrationen vor, während und nach der Operation darzustellen und zu untersuchen inwiefern diese Einfluss auf die Entstehung von AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen haben. Es wurde der Hypothese nachgegangen, dass eine höhere präoperative Haptoglobinkonzentration einen präventiven Effekt auf die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung hat. Damit kann die Untersuchung zu der Frage beitragen, ob sich die zusätzliche Gabe von Hp protektiv auf die Entstehung von AKI nach einer ACVB-OP unter Verwendung der extrakorporalen Oxygenierung auswirkt und die Substitution von Hp bei

erschöpflicher Bindungskapazität als präventive Maßnahme einen positiven Einfluss haben könnte.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurde validiert, ob das Produkt der Biomarker [IGFBP-7]\*[TIMP-2] ein präziser und früher Parameter für AKI nach ACVB-OP unter kardiopulmonalem Bypass ist, der eine Nierenschädigung schon vor bereits etablierten Parametern anzeigt.

## **4.2 Design der Studie**

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine prospektive Beobachtungsstudie. Das prospektive Studiendesign wurde gewählt, um eine lückenlose Ermittlung der verschiedenen Parameter gewährleisten zu können. Die Untersuchung wurde als Pilotstudie mit einer geschätzten Kollektivgröße von 150 Patienten durchgeführt. Eine retrospektive Poweranalyse der Korrelation der intraoperativen Veränderungen zwischen zellfreiem Hb und Hp zeigte eine Power von 97,6 % und 82,1 % (alpha 0,05) (Messzeitpunkte frHb2/Hp2 und frHb3/Hp3). Somit ist die Power in dieser Studie ausreichend, um die Korrelation von zellfreiem Hb und Hp zu bestimmen. Die Poweranalyse ist im Anhang dargestellt.

Die Datenerfassung erfolgte von Juli 2013 bis April 2014.

## **4.3 Datenqualität**

Es wurden sowohl die Risikofaktoren analog des Thakar-Scores sowie die intra- und postoperativen Risikofaktoren und die postoperativen Daten von einer Person erfasst, sodass das Risiko der Interpretationsunschärfe verringert wurde. Für die Erhebung der Laborparameter wurden stets dieselben, geeichten Geräte verwendet, um eine Messungengenauigkeit zu unterbinden.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden ausschließlich Patienten mit ACB- und ACVB-OP in die Studie eingeschlossen, weil diese Verfahren intra- und postoperativ weitgehend standardisiert sind. Die verwendeten Herz-Lungen-Maschinen waren vom selben Hersteller. Patienten mit Herzklappenersatz oder kombinierten Eingriffen (Herzklappenersatz und ACVB-OP) wurden ausgeschlossen, da hierbei von einem erhöhten operativen Trauma und von einer längeren Operationszeit ausgegangen werden muss. Ein längerer und traumatischerer Eingriff hat eine erhöhte Hämolyse zur Folge. Auf diese Weise

lag ein möglichst homogenes Studienkollektiv mit einem vergleichbaren Ausmaß an Hämolyse vor.

## 4.4 Ergebnisse der Studie

### 4.4.1 Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren und Score-Werte

Von den 154 Studienteilnehmern entwickelten 70 (45,45 %) postoperativ eine akute Nierenschädigung nach den KDIGO-Kriterien. Damit ist die AKI-Häufigkeit vergleichbar zu Angaben in der Literatur mit einer Inzidenz von 20-55 % (Machado et al. 2014; Wetz et al. 2015a; Lagny et al. 2015; Haase et al. 2007; O'Neal et al. 2016; Daubin et al. 2017; Dusse et al. 2016; Finge et al. 2017; Wang et al. 2017; Meersch et al. 2017). Die Nierenschädigung war in den meisten Fällen (36,36 %) nur leicht (KDIGO 1). Die Kriterien für KDIGO 2-3 wurden bei 9,09 % der Patienten erfüllt. Ähnliche Ergebnisse nach kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere nach ACB-OPs werden in der Literatur beschrieben (Wetz et al. 2015a; Machado et al. 2014; Wang et al. 2017). In anderen Studien ist das Auftreten von moderaten bis schwerwiegenden Nierenschädigungen (KDIGO 2-3) mit bis zu 29,5 % (Meersch et al. 2017) höher, allerdings wird hier nicht zwischen der Art des kardiochirurgischen Eingriffes unterschieden (Meersch et al. 2017; Dusse et al. 2016; Bihorac et al. 2014; Kashani et al. 2013).

In der vorliegenden Studie waren die Patienten mit postoperativem AKI signifikant älter (Md 73,5, IQR 66-76 Jahre) ( $p = 0,03$ ) als die Patienten ohne (Md 70, IQR 61-74 Jahre). In der Literatur sind die Patienten, die AKI entwickelten ebenfalls durchschnittlich älter (Finge et al. 2017; Machado et al. 2014; Daubin et al. 2017; Mayer et al. 2017; Gunnerson et al. 2016). Diese Tatsache könnte damit im Zusammenhang stehen, dass ältere Menschen mehr Begleiterkrankungen haben (Ali et al. 2007). Präoperative Begleiterkrankungen werden auch als Risikofaktoren in dem Thakar-Score berücksichtigt (Thakar et al. 2005). Hinsichtlich der dort beachteten Risikofaktoren: Alter, weibliches Geschlecht, COPD, IDDM, LVEF < 35 %, Notfall- und Re-Operation, präoperative IABP, präoperativer Kreatinin-Wert (Thakar et al. 2005) ergaben sich in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede zwischen der KDIGO 0 und KDIGO 1-3-Gruppe für das Alter und den präoperativen Kreatininwert  $\geq 1,2$  mg/dl ( $p = 0,02$ ). Insgesamt hatten die Patienten in dieser Untersuchung wenig Vorerkrankungen und Risikofaktoren; 75,97 % erreichten eine niedrige Score-Summe von 0-2, im Median 1 Punkt. Die Score-Summe des Thakar-Scores waren in der KDIGO 1-3 Gruppe signifikant höher ( $p = 0,04$ ). Dies zeigt zum einen, dass die

Patienten mit einer postoperativen Nierenschädigung mehr Begleiterkrankungen haben und zum anderen unterstützt es die Aussagekraft des Scores, Patienten mit Risiko für AKI bereits präoperativ zu identifizieren (Thakar et al. 2005; Finge et al. 2017).

Im Bezug auf die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Gabe ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,84$ ) und damit können weder die Thesen von Billings et al. (2016) oder Layton et al. (2013) unterstützt werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der BMI-Werte ( $p = 0,096$ ), auch wenn der BMI in der KDIGO 1-3 Gruppe höher war ( $28,89 \text{ m}^2/\text{kgKG}$  vs.  $27,66 \text{ m}^2/\text{kgKG}$ ). Damit widersprechen die vorliegenden Daten Billings et al. (2012), wonach Übergewicht durch ein erhöhtes Level an oxidativem Stress als weiterer Risikofaktor für die Entstehung von AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen angesehen wird. Bei übergewichtigen Patienten besteht außerdem die Gefahr, dass sie durch die relativ strengen Kriterien in der KDIGO-Klassifikation ein KDIGO-Stadium aufgrund der verringerten Diuresemenge erreichen, da die Diuresemenge nach dem Körpergewicht berechnet wird (KDIGO 1 =  $< 0,5 \text{ ml}/\text{kgKG}/\text{h}$  für 6-12 h) (KDIGO 2012). In der vorliegenden Studie hatten 90 % der Patienten einen arteriellen Hypertonus ( $p = 0,4$ ). Damit ist es in dieser Studie nicht wie bei Li et al. (2019) ein Risikofaktor für AKI.

Etwa die Hälfte der Patienten mit oder ohne postoperativem AKI erhielten durchschnittlich ein EK (55,19 %). Das in der Literatur beschriebene erhöhte Risiko für AKI durch die Gabe von EKs mit kürzerer Lebensdauer, geringerer Elastizität und geringerer Affinität für Sauerstoff der transfundierten Erythrozyten und vermehrte Hämolyse kann damit nicht bestätigt werden (Khan et al. 2014; Graw et al. 2016). Allerdings wurde im Median nur ein einziges EK gegeben. Die Gabe von mehreren EKs kann nicht abschließend beurteilt werden. Auch im Hinblick auf die Gabe anderer Blutprodukte bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Harel und Chan et al. (2008) postulierten, dass eine HLM-Dauer von über 120 min eine postoperative Nierenschädigung begünstigt. In dem vorliegenden Studienkollektiv gab es keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf die HLM-Dauer ( $p = 0,28$ ), im Median betrug diese 125 min in der Gruppe ohne AKI und 134 min in der Gruppe mit AKI (Harel und Chan 2008; Mayer et al. 2017; Machado et al. 2014). In der Literatur werden bei Patienten ohne AKI kürzere HLM-Zeiten als bei Patienten mit AKI beschrieben (Grieshaber et al. 2020; Machado et al. 2014; Finge et al. 2017; Wang et al. 2017). Mayer et al. (2017) geben an, dass eine AKZ  $> 90$  min mit einem erhöhten AKI-Risiko assoziiert ist. In der vorliegenden Studie betrug die AKZ in der Gruppe ohne AKI im Median 78 min (IQR67-97,5) und in der

Gruppe mit AKI 84 min (IQR 72-112). Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf AKI lag nicht vor ( $p = 0,1$ ).

Wie bereits in anderen Studien beschrieben verbringen die Patienten mit AKI signifikant mehr Tage auf der Intensivstation und im Krankenhaus (Hoste et al. 2015; Bienholz und Kribben 2013; Zeng et al. 2014), welches häufig mit höheren Kosten verbunden ist (Bienholz et al. 2015).

Das untersuchte Kollektiv hatte entsprechend des Thakar-Scores ein vergleichsweise niedriges AKI-Risiko, resultierend in überwiegend KDIGO 1. Diese Ergebnisse sind kongruent mit der Studie von Thiele et al. (2015), in der ein erhöhtes Risiko für eine milde Nierenschädigung nach HLM-OP beschrieben wird. Auch Rosner et al. (2008) beschrieben, dass Patienten mit kombinierten Herzklappeneingriffen die höchste AKI-Inzidenz aufweisen und die geringste mit reinen ACB-OP assoziiert ist.

Die mildere Form der Nierenschädigung (KDIGO 1) im vorliegenden Kollektiv könnte dadurch beeinflusst sein, dass die Patienten perioperativ standardmäßig Natriumbikarbonat erhielten. Nach einer Pilotstudie von Wetz et al. (2015a) zeigte sich nach ACB-OPs ein besseres perioperatives Outcome bezogen auf ein postoperatives AKI nach  $\text{NaHCO}_3$ -Substitution. Der Effekt einer geringeren nephrotoxischen Wirkung wird aufgrund der Alkalisierung des Urins und des Blutes mit einer daraus resultierenden Abmilderung der Pigmentnephropathie vermutet (Haase et al. 2007; Wetz et al. 2015a). Im alkalischen Milieu wird weniger zellfreies Hb zu Met-Hb umgewandelt, wodurch weniger Met-Hb-Zylinder entstehen, welche die Tubuli verstopfen. Außerdem kommt es zu einer geringeren Endozytose von zellfreiem Hb in den proximalen Tubuluszellen und reduzierter Tubuluszellnekrose. Die Entstehung von  $\text{Fe}^{2+}$ -Ion Hydroxyl-Radikalen in der durch einen sauren pH-Wert katalysierten Haber-Weiss-Reaktion finden langsamer statt. Dadurch entstehen weniger andere freie Radikale wie Peroxinitrite und ROS. Caulfield et al. (1996) postulierten, dass das Bikarbonat selbst freie Radikale abfängt. Der nephroprotektive Effekt durch die  $\text{NaHCO}_3$ -Substitution ist umstritten, so konnte in einer multizentrischen Studie von Haase et al. (2013) keine Verminderung von AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden.

#### **4.4.2 Einfluss des zellfreien Hämoglobins bezogen auf die AKI-Inzidenz**

Ziel der Studie war es den Verlauf des zellfreien Hbs und des Hps und dessen Einfluss auf die Entstehung einer akuten Nierenschädigung darzustellen. In vorausgegangenen

Arbeiten wird ein Zusammenhang zwischen erhöhten zellfreien Hb-Werten und der Entstehung von AKI beschrieben (Wetz et al. 2015a; Mamikonian et al. 2014; Vermeulen et al. 2011). Die Freisetzung von zellfreiem Hb und Häm führt zu einem Verbrauch von Hp, zu einer erhöhten Proteinperoxidation, Aktivierung pro-inflammatorischer Signalwege, Induktion von Apoptose, zum Verbrauch von NO (Mamikonian et al. 2014) und einer Pigmentnephropathie (Haase et al. 2007). Cholette et al. (2018) beschrieben ein erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko für pädiatrische kardiochirurgische Patienten im Zusammenhang mit erhöhten perioperativen zellfreien Hb-Werten und erniedrigten Hp-Werten.

In der vorliegenden Studie stieg das zellfreie Hb während der Operation deutlich an. Der präoperative zellfreie Hb-Wert betrug im Median 9 mg/dl, nahm während der Operation zu und erreichte den höchsten Wert 15 min nach Beendigung der HLM mit einem Median von 39 mg/dl. Hierbei bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,14$ ) zwischen der AKI-Gruppe (40 mg/dl, IQR 29-53) und der Gruppe ohne AKI (39 mg/dl, IQR 20-52). Ein Ausgangswert von 9 mg/dl wurde in einer anderen Studie an einem vergleichbaren Kollektiv ebenfalls ermittelt (Wetz et al. 2015a).

Der ermittelte Höchstwert war in der vorliegenden Studie niedriger als in vergleichbaren Studien mit Werten bis zu 55 mg/dl (Kontrollgruppe) und 45 mg/dl (NaHCO<sub>3</sub>-Gruppe) (Wetz et al. 2015a),  $54,9 \pm 27,1$  mg/dl (Jegger et al. 2007), 59 mg/dl (Hp präoperativ im Erwachsenen-Normbereich) bzw. 84 mg/dl (Hp präoperativ unterhalb des Erwachsenen Normbereichs) (Cholette et al. 2018), 65 mg/dl (Hashimoto et al. 1993),  $120 \pm 73$  mg/dl (Tanaka et al. 1991) und  $289,0 \pm 37,8$  (AKI) versus  $104,4 \pm 36,5$  mg/dl (kein AKI) (Billings et al. 2011). Verbesserte Operationstechniken, Saugsysteme als auch HLM-Pumpen und verkürzte HLM-Zeiten können die niedrigeren Höchstwerte des zellfreien Hbs bedingt haben. Es ist noch unklar, ob die Expositionsdauer des zellfreien Hbs oder die erreichten Höchstwerte des zellfreien Hbs einen schädigenderen Einfluss auf die Nierentubuli haben. In der vorliegenden Studie entsprachen die zellfreien Hb-Konzentration im Serum am Abend der Operation bereits wieder dem Ausgangswert (8,8 mg/dl, IQR 6,05-15,4) und waren am nächsten Morgen noch geringer (6,6 mg/dl, IQR 5-8,8). Der Rückgang des Plasmaspiegels weist darauf hin, dass Eliminationsmechanismen für das zellfreie Hb wie die glomeruläre Filtration, Endozytose und Nachbildung von Haptoglobin stattfanden. Vermeulen et al. (2011) stellten auch in einer Phase von hoher Hämolyse keine Hämoglobinurie fest, was gegen eine glomeruläre Filtration in dieser Situation spricht. Der Rückgang des zellfreien Hbs im Plasma wurde auch in anderen Studien beobachtet,



spätestens am zweiten postoperativen Tag entsprachen die Plasmaspiegel wieder dem Ausgangswert (Ricci et al. 2014).

Im Vergleich der Höhe des zellfreien Hbs der AKI-Gruppe versus der Gruppe ohne AKI zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Die Annahme, dass die Patienten mit einem postoperativen AKI intraoperativ höhere zellfreie Hb-Werte aufweisen, kann somit nicht bestätigt werden. Auch Ricci et al. (2014) konnten in einem pädiatrischen Kollektiv keinen direkten Zusammenhang zwischen AKI und zellfreiem Hb im Plasma verzeichnen. Vermeulen et al. (2011) hingegen beschrieben einen *Cut-off*-Wert (10  $\mu\text{mol/l}$ , etwa 16,6 mg/dl) für das zellfreie Hb ab welchem eine Nierenschädigung nach Operationen eines Aortenaneurysmas zu erwarten ist. Da es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der vorliegenden Studie gab, war die Bildung eines eigenen *Cut-off*-Werts nicht möglich. Es ist hierbei zu bedenken, dass Patienten mit einer ACB-OP ein vergleichbar niedrigeres AKI-Risiko aufweisen (Rosner et al. 2008). KDIGO 2 und 3 wurde im untersuchten Kollektiv nur sehr selten erreicht (9,09 %). Möglicherweise könnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten zellfreien Hb-Werten und der Entstehung von höhergradigem AKI bestehen. Zu dieser Fragestellung müssten weitere Untersuchungen erfolgen.

Im Gegensatz zu Billings et al. (2011) wurde in der vorliegenden Studie das Kriterium der nachlassenden Diurese zur Ermittlung des AKI-Stadiums nicht ausgeschlossen. Billings et al. (2011) begründeten diese Maßnahme mit dem Hinweis auf die intraoperative Hämodilution und die Gabe von Diuretika, welche die Diurese beeinflussen. Da im Göttinger Standard die Gabe von Diuretika sehr restriktiv ist, wurde in dieser Studie hierin keine Kontraindikation gesehen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass hierdurch ein anderes Ergebnis als in anderen Studien erzielt wurde.

#### **4.4.3 Einfluss von Haptoglobin auf die Inzidenz von AKI**

Ein weiteres Ziel der Studie war es den perioperativen Verlauf des Hp darzustellen. Hp bindet intravaskuläres, zellfreies Hb in einem Komplex und verhindert so oxidative Schäden durch die Freisetzung von Häm, die Entstehung freier Radikale, die Oxidation umliegender Proteine und Lipide, die glomeruläre Filtration und den NO-Verbrauch. Zudem begrenzt es den Verlust von Körpereisen (Kristiansen et al. 2001; Schaer et al. 2013). Die frHb/Hp-Komplexe binden an die Monozyten-Membran gebundenen CD163-Rezeptoren oder an sCD63 im Plasma und werden  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängig endozytiert (Kristiansen et al. 2001).

Die Annahme, dass die höchste Hp-Konzentration präoperativ zu erwarten ist, welche dann bedingt durch die Komplexbildung intraoperativ abnimmt, wurde bestätigt. So hat sich die höchste Hp-Konzentration mit einem Median von 1,36 g/dl (IQR 0,99-1,77) präoperativ gezeigt. Während der Operation nahm die Konzentration sukzessive ab, erreichte das Minimum am Abend des Operationstages (0,21 g/dl, IQR 0,08-0,34) und blieb bis zum nächsten Morgen auf einem niedrigen Level (0,22 g/dl, 0,09-0,41).

Der beginnende Abfall des Hps im Serum ist auf die Komplexbildung mit zellfreiem Hb zurückzuführen. Die meisten Komplexe sind etwa zwei Stunden nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses zu messen (Philippidis et al. 2010). Vermutlich ist zu diesem Zeitpunkt die Bindungskapazität des Hps erreicht und bei weiterhin erhöhtem zellfreiem Hb kann dieses glomerulär filtriert werden und Schäden in der Nierentubuli provozieren (Wetz et al. 2017). Auffällig ist, dass die Hp-Bindungskapazität auch abends und am nächsten Morgen weiterhin erschöpft war, während das zellfreie Hb bereits wieder Ausgangswerte erreicht hatte. Dies spricht dafür, dass zum einen neu gebildetes Hp direkt wieder verbraucht wurde und zum anderen, dass durch alternative Mechanismen zellfreies Hb aus dem Plasma eliminiert wurde, zum Beispiel durch Endozytose und glomeruläre Filtration (Haase et al. 2007).

In der Annahme, dass höhere Hp-Werte die Nieren vor der Exposition von zellfreiem Hb, Häm und freiem Eisen schützen und damit das AKI-Risiko sinkt, wurde die Hp-Konzentrationen der Gruppen mit und ohne AKI verglichen. Die Hp-Konzentration hat sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant zwischen den Gruppen unterschieden. Somit kann die Annahme nicht unterstützt werden. In der Gruppe der Patienten mit postoperativem AKI sind die medianen präoperativen Hp-Werte 1,41 g/dl vs. 1,36 g/dl ( $p = 0,51$ ) und in der ersten intraoperativen Messung 0,8 g/dl vs. 0,75 g/dl ( $p = 0,75$ ).

Eine negative Korrelation zwischen der zellfreien Hb- und Hp-Konzentration konnte im intraoperativen Verlauf ermittelt werden und entsprach damit den Erwartungen. Die stärkste Korrelation zeigte sich hierbei bei dem zweiten Messzeitpunkt. Hier ist das zellfreie Hb angestiegen und das Hp aufgrund der Komplexbildung abgesunken. Bei den Messzeitpunkten am Abend des Operationstages und am nächsten Morgen bestand keine Korrelation mehr zwischen den beiden Messwerten, dies könnte im Zusammenhang mit dem Verbrauch von Hp stehen.

## 4.5 Validierung eines Frühmarkers für AKI

### 4.5.1 Biomarker, IGFBP-7 und TIMP-2

IGFBP-7 und TIMP-2 werden bei zellulärem Stress in den proximalen Tubuluszellen exprimiert und sind im Urin messbar (Zarbock et al. 2015). Es wird darauf verwiesen, dass das erhöhte *AKIRisk* im Urin eher auf eine vermehrte Filtration, reduzierte tubuläre Reabsorption und eine Leckage in den proximalen Tubuluszellen als auf die vermehrte Genexpression zurückzuführen ist (Johnson und Zager 2018).

Ziel der vorliegenden Studie war es zu validieren, ob es sich bei dem Produkt der beiden Biomarker um einen präzisen und frühen Parameter für die Identifizierung der Patienten mit AKI innerhalb von 48 Stunden nach einer ACB-OP unter kardiopulmonalem Bypass handelt. Dabei sollte ermittelt werden, ob  $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7]$  auch bei Patienten mit einem niedrigen AKI-Risiko gemäß des Thakar-Scores genaue Vorhersagen für AKI ermöglicht. Hiermit trägt die Studie zu der Frage bei, ob und zu welchem Zeitpunkt die standardmäßige Bestimmung von *AKIRisk* bei kardiochirurgischen Eingriffen als Entscheidungshilfe beitragen kann. In der Literatur wird für *AKIRisk* eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Detektion von Patienten mit einem Risiko für AKI bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation (Kashani et al. 2013; Hoste et al. 2014; Bihorac et al. 2014; Daubin et al. 2017), nach größeren Operationen (Dusse et al. 2016; Gunnerson et al. 2016), nach Gabe von nephrotoxischen Kontrastmittel (Rouve et al. 2018) und nach kardiochirurgischen Eingriffen (Meersch et al. 2014a; 2014b; Pilarczyk et al. 2015; Dusse et al. 2016; Finge et al. 2017; Gist et al. 2017; Mayer et al. 2017; Oezkur et al. 2017; Wang et al. 2017; Levante et al. 2017) beschrieben. Aufgrund der bereits veröffentlichten Studien ist *NephroCheck* von der *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI) im April 2018 bei Patienten mit einem hohen Risiko für AKI empfohlen worden (Nadim et al. 2018).

In dieser Studie wurden insgesamt 42 Patienten eingeschlossen. Nach den KDIGO-Kriterien entwickelten 16 Patienten (38,1 %) innerhalb der ersten zwei Tage eine akute Nierenschädigung. 13 Patienten (30,95 %) entwickelten eine milde Nierenschädigung (KDIGO 1) und drei Patienten (7,14 %) eine schwere Nierenschädigung (KDIGO 2). Bei allen Patienten wurde das individuelle Risiko für eine Nierenschädigung nach Thakar et al. (2005) ermittelt. Die Score-Summen ergaben, dass die Mehrzahl der Patienten in diesem Kollektiv ein niedriges AKI-Risiko hatten (0-2 Punkte: 23 Patienten (57,14 %)). Kein Patient hatte eine Score-Summe > 6 Punkte.

#### 4.5.2 Wahl der Messzeitpunkte zur Diskriminierung von AKI

Um den Zeitverlauf von *AKIRisk* perioperativ darzustellen und um den frühesten Zeitpunkt zu evaluieren, an dem das Produkt der Biomarker zwischen der Gruppe mit und ohne AKI differenziert, wurden vier verschiedene Messzeitpunkte (unmittelbar prä- und postoperativ, vier Stunden nach HLM, am nächsten Morgen 8.00 Uhr postoperativ) gewählt. Das höchste *AKIRisk* wurde präoperativ ermittelt (Median 0,3, IQR 0,1-0,59). Auffälligerweise war es direkt postoperativ mit 0,08 (ng/ml<sup>2</sup>)/1000 (IQR 0,03-0,28) am Niedrigsten. Vier Stunden nach Abgang von der HLM war es wieder angestiegen (Median 0,17, IQR 0,09-0,31). Am postoperativen Morgen entsprach *AKIRisk* dem Ausgangswert (Median 0,28, IQR 0,11-0,95). Einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne AKI hat es nur bei dem letzten Messzeitpunkt gegeben (0,28, IQR 0,08-0,95 vs. 0,79, IQR 0,15-6,56,  $p = 0,03$ ).

In der vorliegenden Studie ist die Bestimmung des *AKIRisk* somit gut geeignet ist, um AKI nach ACVB-OPs unter kardiopulmonalem Bypass mit einer guten Sensitivität und Spezifität zu diskriminieren, wie es bereits in anderen Studien beschrieben wurde (Oezkur et al. 2017; Meersch et al. 2014a; 2014b; 2017; Wang et al. 2017; Pilarczyk et al. 2015; Mayer et al. 2017; Gist et al. 2017; Cummings et al. 2019). Allerdings trifft dies nur für die Messungen am ersten postoperativen Tag zu. Zu diesem Zeitpunkt erfüllten bereits zehn Patienten (62,5 %) eine oder beide der KDIGO-Kriterien (Anstieg der Serumkreatininkonzentration und Diurese). Bei sechs Patienten (37,5 %) wurde durch die Bestimmung der Biomarker eine Nierenschädigung früher diagnostiziert, wobei falsch positive und falsch negative Werten noch berücksichtigt werden müssen.

Am Tag der Operation konnten die Biomarker in diesem Kollektiv keine zuverlässige Vorhersage treffen. Hier hat sich weder ein Anstieg der Biomarker im Vergleich zum Ausgangswert gezeigt, noch haben sich die Werte in der Gruppe der Patienten mit postoperativem AKI signifikant von der Gruppe ohne AKI unterschieden. In diesem Patientenkollektiv ist die Bestimmung von *AKIRisk* am Tag der Operation somit zu früh.

Diese Ergebnisse können durch eine vorrangig milde Nierenschädigung der Patienten in diesem Kollektiv bedingt sein; nur drei Patienten (7,14 %) hatten eine moderate (KDIGO 2) und keiner eine schwere Nierenschädigung (KDIGO 3). Eine mildere Nierenschädigung könnte mit niedrigeren Biomarkern assoziiert sein. Dafür spricht, dass in der Literatur ähnlich wie in der vorliegenden Studie am ersten postoperativen Tag von signifikant höheren Biomarker-Konzentrationen bei den Patienten mit AKI berichtet wird (Pilarczyk et

al. 2015; Mayer et al. 2017; Zaouter et al. 2018). Pilarczyk et al. (2015) und Dusse et al. (2016) beobachteten einen signifikanten Anstieg von *AKIRisk* bereits vier Stunden postoperativ in der Gruppe mit höhergradiger Nierenschädigung (KDIGO 2-3), nicht aber bei den Patienten mit KDIGO 0 und 1.

Es besteht Uneinigkeit in der Literatur darüber welcher postoperative Messzeitpunkt eine präzise und frühe Diskriminierung von AKI erlaubt (Fan et al. 2019). Die Bestimmung von *AKIRisk* postoperativ und vier Stunden nach HLM konnte in dieser Studie nicht zwischen den Patienten mit und ohne postoperativem AKI diskriminieren. Mayer et al. (2017) sahen vier Stunden nach HLM ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne AKI und sie ermittelten eine ähnlich niedrige AUC (0,571) wie in der vorliegenden Arbeit (0,512). Dagegen beschrieben Meersch et al. (2014a) und Wang et al. (2017) zu diesem Zeitpunkt eine gute Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne AKI. Zu dem Zeitpunkt direkt postoperativ wird wie in dieser Studie auch in der Literatur ein Abfall in der Konzentration des Produkts der beiden Biomarker mit 0,1 (ng/ml<sup>2</sup>)/1000 (Cummings et al. 2019) und 0,08 (ng/ml<sup>2</sup>)/1000 (IQR 0,11 -0,36) (Oezkur et al. 2017) beschrieben. Diese sind verbunden mit einer schlechteren Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne AKI (Cummings et al. 2019; Oezkur et al. 2017).

In anderen Studien werden bereits zu einem früheren intraoperativen Zeitpunkt (eine Stunde nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne AKI (Mayer et al. 2017) oder zumindest ein initialer Anstieg von *AKIRisk* (0,22 (ng/ml<sup>2</sup>)/1000) erkannt (Cummings et al. 2019). Cummings et al. (2019) ermittelten einen signifikanten Anstieg des *AKIRisk* in der Gruppe KDIGO 2-3 erst 6 Stunden postoperativ.

Eine Möglichkeit für diese Ergebnisse kann durch die unterschiedlichen Studienprotokolle bedingt sein. Diese unterscheiden entweder „AKI“ oder „kein AKI“ bzw. „milde Nierenschädigung“ gegen eine „moderate oder schwere Nierenschädigung“ (Oezkur et al. 2017; Meersch et al. 2014a). Zum anderen verwenden Cummings et al. (2019) nur das Kriterium Serumkreatininkonzentration zur Ermittlung des KDIGO-Stadiums.

#### **4.5.3 Einfluss von Urinkonzentration, Diurese, Urindilution**

In der Literatur wird postuliert, dass das Kriterium der Diurese in der KDIGO-Klassifikation bei kardiochirurgischen Eingriffen ein zu sensitiver Parameter für Nierenfunktionsstörungen ist (Zaouter et al. 2018). Da in der vorliegenden Studie der Einsatz von Diuretika

sehr restriktiv war, wurde dieses Kriterium trotzdem berücksichtigt. Dadurch wurden einige Patienten nur durch das Kriterium Diurese in die AKI-Gruppe klassifiziert. Die Missachtung des KDIGO-Kriteriums Diurese hätte möglicherweise zu anderen Schlüssen geführt.

*AKIRisk* war direkt postoperativ sehr niedrig. Cummings et al. (2019) vermuteten diesbezüglich, dass die Nierenschädigung sowohl durch intraoperative als auch durch postoperative Einflüsse entsteht. Sie postulierten, dass niedrige postoperative *AKIRisk*-Werte durch eine Erholung der Tubuluszellen nach dem kardiopulmonalen Bypass mit reduziertem Stress und durch die stattgefundenene hämodynamische Optimierung bedingt seien. Sie vermuteten, dass bei einigen Patienten erst nach dieser Phase durch postoperative Einflüsse neue Schäden in den Nierentubuli entstehen. Ebenso vermuteten sie postoperativ eine veränderte glomeruläre Filtration und somit Urinkonzentration (Cummings et al. 2019). Für eine veränderte Urinkonzentration spricht in der vorliegenden Studie, dass das durchschnittliche *AKIRisk* präoperativ im Gesamtkollektiv mit 0,3 am Höchsten war. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten nüchtern und der Urin konzentriert. Perioperativ erhielten die Patienten kristalloide Lösungen zum Volumenausgleich. Die Urindilution könnte zu einer verringerten Biomarkerkonzentration im Urin geführt haben. Diese Annahme wird durch eine Pilotstudie von Hahn und Zdolsek (2017) gestützt in der bei 50 gesunden Krankenhausmitarbeiter ohne bekannte Nierenerkrankungen ausschließlich dehydratisierte Studienteilnehmer ein *AKIRisk* > 0,2 hatten. Außerdem ist es möglich, dass sich das perioperative Volumenmanagement in den verschiedenen Studien unterschied. In dieser Arbeit wurden zur Volumensubstitution vorrangig kristalloide anstelle von kolloiden Lösungen eingesetzt und Blutprodukte restriktiv substituiert.

Das Einbeziehen der Dilution in die Berechnung des Risikos, insbesondere in der postoperativen Phase, könnte zu einer höheren Spezifität von *NephroCheck* führen. Dazu kann das spezifische Gewicht des Urins, die Osmolalität und das Kreatinin im Urin bestimmt werden (Hahn und Zdolsek 2017).

#### **4.5.4 Unterschiedliche Einschlusskriterien und Einfluss auf die AKI-Inzidenz**

Ein weiterer Aspekt der zu unterschiedlichen Ergebnissen in anderen Studien bezogen auf die Vorhersage von AKI beitragen könnte ist die Einbeziehung von Patienten mit Herzklappenoperationen und kombinierten Eingriffen.

Oezkur et al. (2017) postulierten, dass *AKIRisk*  $> 0,3$  bei der Aufnahme auf die Intensivstation nach kardiochirurgischen Eingriffen ein guter und präziser Marker für die Entstehung von AKI innerhalb von 48 Stunden ist. In ihrer Studie schlossen sie im Gegensatz zu der vorliegenden Studie auch Patienten mit Herzklappenersatz und kombinierten Eingriffen ein. Sie sahen AKI signifikant häufiger bei Patienten mit einem Herzklappenersatz oder einem kombinierten Eingriff. Auch Meersch et al. (2014a) und Wang et al. (2017) sahen unter Einschluss aller kardiochirurgischen Patienten bereits nach vier Stunden einen signifikanten Anstieg des *AKIRisk*. Patienten mit Herzklappenersatz und kombinierten Eingriffen haben bedingt durch den komplexeren Eingriff eine längere Bypass- und Aortenklemmzeit (hier 140 und 98 min vs. 127 und 78 min) und ein erhöhtes Risiko für AKI als Patienten mit reinen ACVB-OPs (Rosner et al. 2008; Meersch et al. 2014a). Somit ist es möglich, dass in der vorliegenden Studie durch den Einschluss von Patienten nur mit AVCB-OPs eine geringere Nierenschädigung einhergegangen ist, welche nicht mit einem signifikanten frühen Anstieg der Biomarker assoziiert ist.

Außerdem könnte das Einschließen von Hochrisikopatienten (ab Thakar  $> 6$  Punkte) bei Meersch et al. (2014) und Kashani et al. (2013) zu den eindeutigeren Ergebnissen beigetragen haben. Im Gegensatz dazu hatten in der vorliegenden Studie die meisten Patienten niedrige Score-Summen (0-2 Punkte); die höchste Score-Summe betrug 6 Punkte und diese erhielt nur ein Patient (2,4 %). Somit können die Ergebnisse in der vorliegenden Studie durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien bedingt sein.

Es stellen sich somit die Fragen, ob die Anwendung der Biomarker nicht bei jedem kardiochirurgischen Patienten indiziert ist, sondern nach Risikoprofil durchgeführt werden sollte (Levante et al. 2017) und ob *AKIRisk* in erster Linie Patienten mit einer höhergradigen Nierenschädigung (KDIGO 2-3) detektiert. Die Studien, welche den Endpunkt einer moderaten bis schweren Nierenschädigung setzen, erzielten zu einem frühen Zeitpunkt entsprechend höhere *AKIRisk*-Werte (Kashani et al. 2013; Meersch et al. 2014a; Pilarczyk et al. 2015; Dusse et al. 2016; Cummings et al. 2019; Gunnerson et al. 2016). Da in der vorliegenden Studie die Inzidenz von KDIGO 2 und 3 sehr gering war, kann keine genaue Aussage bezüglich einer höhergradigen Nierenschädigungen getroffen werden. Gegensätzlich dieser Annahme halten Mayer et al. (2017) und Wang et al. (2017) *AKIRisk* auch bei einer niedriggradigen Nierenschädigungen für einen guten Marker für AKI. Allerdings haben auch sie nur eine sehr geringe Fallzahl an höhergradigen Nierenschädigungen (KDIGO 2-3) und sie differenzieren nicht zwischen der Art des kardiochirurgischen Eingriffes.

Es gibt Ansätze in denen die Bestimmung von *AKIRisk* zusätzlich zu bereits bekannten Parametern zu einer Verbesserung der Erfassung des AKI-Risikos beigetragen hat (Levante et al. 2017; Wang et al. 2017; Meersch et al. 2014a; 2014b). Diese Daten konnten in neueren Studien nicht bestätigt werden (Grieshaber et al. 2020).

Levante et al. (2017) postulieren, dass bei einem *AKIRisk* von  $> 0,3$  umgehende nephroprotektive Maßnahmen nach einem protokollbasierten Schema initiiert werden sollten. Da aber weiterhin Uneinigkeit bezüglich des Settings und des Zeitpunktes der Durchführung des Tests herrscht, sind diesbezüglich weitere und größere Studien erforderlich. Außerdem muss untersucht werden, ob die ergriffenen Maßnahmen tatsächlich zu einer Verbesserung des Outcomes hinsichtlich der AKI-Inzidenz, der Morbidität und der Mortalität der betroffenen Patienten führen (Wetz et al. 2015b).

#### 4.5.5 Wahl der optimalen *Cut-off*-Werte

Die Anwendung der in der Literatur beschriebenen *AKIRisk-Cut-off*-Werte 0,3 (Sensitivität 88 %, Spezifität 50 %) für das Risiko für die Entstehung von AKI innerhalb von 12 Stunden und 2 (Sensitivität 42 %, Spezifität 95 %) für eine beginnende schwere Nierenschädigung konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die Anwendung des niedrigen *Cut-off*-Wertes am ersten postoperativen Tag ergab sowohl eine schlechtere Spezifität (53,85 %) als auch Sensitivität (53,33 %) als in der *Sapphire*-Studie. Für den *Cut-off*-Wert 2 ergab sich eine bessere Sensitivität (100 %) bei einer schlechten Spezifität (33,3 %) (Kashani et al. 2013; Bihorac et al. 2014; Wang et al. 2017). Der ermittelte optimale *Cut-off*-Wert für das hier vorliegende Kollektiv am ersten postoperativen Tag lag bei 1,065 (Sensitivität 46,67 %, Spezifität 96,15 %) mit einer AUC von 0,71. Auch in anderen Studien wurden besser passende *Cut-off*-Werte ermittelt. So ist der Wert bei Pilarzyk et al. (2015) niedriger (0,15, AUC 0,86, Sens 83 %, Spezifität 67 %), etwas höher bei Mayer et al. (2017) mit 0,41 (Sensitivität 78 %, Spezifität 64 %) oder in etwa so hoch wie in der vorliegenden Studie bei Dusse et al. (2016) 1,1 (AUC 0,97, Sensitivität 100 %, Spezifität 90 %). Die verschiedenen Ergebnisse können durch die oben bereits erwähnten Unterschiede in der Operationsart, dem präoperativen Risiko der Patienten, dem gewählten *Outcome* (KDIGO  $\geq 2$ ) und den unterschiedlichen Kollektivgrößen bedingt sein.



## 4.6 Ausblick

Im Hinblick auf die Prävention, Diagnostik und Therapie von AKI haben sich einige Untersuchungen etabliert. Eine spezifische Therapie für die Erkrankung gibt es weiterhin nicht.

### 4.6.1 Etablierte präventive Maßnahmen

Die Therapie von AKI ist rein symptomatisch. In den KDIGO-Leitlinien werden Therapieempfehlungen gegeben, welche im Kapitel 1.6.1, 1.6.2 und 1.6.3 bereits erläutert wurden.

### 4.6.2 Experimentelle präventive Maßnahmen

#### 4.6.2.1 Perioperative Gabe von Haptoglobin

Die Zusammenschau des Verlaufes von zellfreiem Hb und Hp während der kardiochirurgischen Operationen trägt zu der Frage bei, abzuschätzen, ob und wann eine mögliche Substitution von Hp zur Prävention von AKI sinnvoll wäre.

Bereits seit den 70er Jahren sind *case reports* mit dem Einsatz von Hp bekannt. So wurde 1977 Hp nach Hämolyse durch ABO inkompatible Bluttransfusion erfolgreich verabreicht (Homann et al. 1977). Ab den 80er Jahren folgten vor allem in Japan Studien bezüglich der Hp-Substitution.

Ein positiver Effekt durch die Gabe von Hp bei Hämolyse konnte auch nach anderen Ereignissen beobachtet werden (Yoshioka et al. 1985; Imaizumi et al. 1994, Eda et al. 2001, Ito et al. 1990; Homann et al. 197, Ohga et al. 1995, Yamamoto et al. 2000). Jedoch waren diese Studien sehr klein und schlossen nur maximal zehn Patienten pro Gruppe ein.

Ohshiro et al. (1980) zeigten in Tierversuchen, dass die Hp-Substitution Hämoglobinurie und konsekutive Nierenschäden verhindert. Auch in einer Studie von Graw et. al. (2016) verhinderte die Gabe von Hp im Mausmodell eine Hämoglobinurie nach der Gabe von länger gelagerten EKs. Es kam zu einer geringeren Entzündungsreaktion und Beeinträchtigung der Nieren; histologische Merkmale einer Pigmentnephropathie waren weniger ausgeprägt und auch die renalen Biomarker waren niedriger.

Bezogen auf den Einfluss der Hp-Substitution während und nach kardiochirurgischen Eingriffen stellten Kanamori et al. (1989) in einer kleinen Studie mit zehn Teilnehmern in der Interventionsgruppe eine ausbleibende Hämoglobinurie sowie kein zellfreies Hämoglobin nach einer Gabe von 4000 Units (U) Hp und niedrigere renale Biomarkerwerte

(N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG), Alpha-1-Microglobulin (A1M)) fest. Tanaka et al. (1991) gaben insgesamt 14 Patienten Hp, wenn eine Grenze von 30 mg/dl zellfreies Hb während des kardiopulmonalen Bypasses überschritten wurde. Auch hier bewirkte die Hp-Substitution einen Rückgang der Hämoglobinurie und der renalen Biomarker NAG und A1M. In einer *single-center*-Studie von Kubota et al. (2017) wurden insgesamt 1326 Patienten eingeschlossen. Sobald sich der Urin während kardiochirurgischen Eingriffen als Zeichen der Hämoglobinurie rot verfärbte, wurden zunächst 2000 U Hp verabreicht, bei persistierender Hämoglobinurie weitere 2000 U. Dies war bei insgesamt 244 bzw. 16 Patienten der Fall. Nach *score matching* der Gruppen (Hp-Gruppe vs. kein Hp-Gruppe) zeigte sich ein Unterschied in der AKI-Inzidenz nach *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)-Klassifikation von 22,5 vs. 30,9 %. Somit konnte ein protektiver Effekt der Hp-Substitution im kardiochirurgischen Setting gezeigt werden. Allerdings ist hierbei zu bedenken, dass es sich um vergleichsweise kleine Studien handelt und größere randomisierte Studien zu diesem Thema erforderlich sind.

In der vorliegenden Studie stieg der Verbrauch von Hp bei gleichzeitig ansteigendem zellfreiem Hb mit Höchstwerten nach Ende des kardiopulmonalen Bypasses. Somit könnte in diesem Kollektiv eine präoperative und intraoperative Hp-Substitution sinnvoll sein. Die präoperative Gabe würde den Plasmaspiegel von Hp und die Bindungskapazität erhöhen. So könnten die Expositionszeit und auch die Höchstwerte von zellfreiem Hb und dessen toxische Einflüssen reduziert werden (Wetz et al. 2017). Bei stark erhöhten zellfreiem Hb-Werten könnte eine erneute Gabe in Erwägung gezogen werden. Hierbei wird der Annahme gefolgt, dass je kürzer und je weniger zellfreies Hb im Plasma ist, desto weniger es glomerulär filtriert werden kann und dadurch die Tubuluszellen weniger Schaden nehmen.

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten mit höheren präoperativen Hp-Spiegeln keinen Vorteil im Hinblick auf die Vermeidung einer akuten Nierenschädigung. Die Konzentration des zellfreien Hbs war ebenfalls nicht niedriger als in der Gruppe mit niedrigen präoperativen Hp-Spiegeln. Somit wäre in diesem Kollektiv ein Vorteil durch die Substitution von Hp nicht unbedingt zu erwarten. Es ist jedoch zu bemerken, dass in diesem Kollektiv mit Patienten mit ausschließlich ACB-OPs von einem geringeren AKI Risiko ausgegangen werden muss (Rosner et al. 2008) und bei welcher die Nierenschädigung meist mit einem niedrigen KDIGO-Stadium einher geht (Wetz et al. 2017; 2015a). So haben auch in dieser Studie die Patienten mit AKI überwiegend eine milde Nierenschädigung

(KDIGO 1) erlitten. Außerdem war das präoperative, anhand des Thakar-Scores ermittelte Risiko in diesem Patientenkollektiv bei 75,95 % der Patienten mit 0-2 Score-Punkten gering. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass Hämolyse nicht die alleinige Ursache für AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen darstellt. Hämodynamische Instabilität (Haase et al. 2007; Sharfuddin und Molitoris 2011; Lannemyr et al. 2017; O'Neal et al. 2016), Ischämie-Reperfusionssyndrom (Haase et al. 2010), Entzündungsreaktion und die Entstehung von ROS (Wagener et al. 2001; O'Neal et al. 2016; Rosner et al. 2008) können zu einer Schädigung der Nieren führen. In dieser Studie wurden keine Entzündungsmediatoren gemessen, sodass andere Ursachen nicht auszuschließen sind.

#### **4.6.2.2 Perioperative Hp-Phänotypisierung**

Wie bereits in Kapitel 1.4.1.1 erwähnt gibt es unterschiedliche Phänotypen von Hp (Smithies et al. 1962). Es bestehen Hinweise darauf, dass sie sich in ihrer Bindungskapazität und der antioxidativen Kapazität (Levy et al. 2010, Melamed-Frank et al. 2001, Pimenova et al. 2010) unterscheiden. Dem widersprechend fanden Lipiski et al. (2013) in vitro und in vivo (im Meerschweinchenmodell) keinen Unterschied in ihrer Bindungskapazität für zellfreies Hb zwischen den beiden Phänotypen Hp 2-2 und Hp 1-1 und somit dem Schutz vor den toxischen Einflüssen von zellfreiem Hb.

Es wird beschrieben, dass der Phänotyp Hp 2-2 mit erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Krankheiten in Verbindung steht (Purushothaman et al. 2012; Haase et al. 2007; Melamed-Frank et al. 2001; Levy et al. 2002; 2010). Daraus resultierend erleiden Patienten mit dem Phänotyp Hp 2-2 früher einen Myokardinfarkt, brauchen bereits im jüngeren Lebensalter eine ACB-OP und die Bypässe haben eine kürzere Lebensdauer (Delanghe et al. 1997). Diabetiker haben durch das glykolisierte Hb einen zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, da Hp nur 10 % (statt 90 % bei unglykolysierten Hb) der Oxidationen vermeidet und sie weniger CD163-exprimierende Makrophagen haben (Asleh et al. 2003). Zudem hat sich gezeigt, dass Komplexe mit Hp 1-1 schneller und mehr endozytiert werden (Asleh et al. 2003).

Die in der Literatur beschriebene Häufigkeitsverteilung der Phänotypen liegt bei 36 % Hp 2-2, 48 % Hp 2-1 und 16 % Hp 1-1 (Langlois und Delanghe 1996).

Möglicherweise hat somit nicht nur der Ausgangswert der Hp-Konzentration einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer postoperativen Nierenschädigung, sondern auch der Phänotyp, insbesondere der Phänotyp Hp 2-2 verfügt über eine schlechtere

Bindungskapazität für zellfreies Hb und eine schlechtere antioxidative Kapazität. Hinweise darauf zeigte die Studie von Feng et al. (2017). Hier wurde bei Diabetikern mit einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff eine Phänotypisierung vorgenommen. Patienten mit dem Phänotyp Hp 2-2 zeigten ein signifikant häufigeres postoperatives AKI, höhere absolute Hp-Werte am ersten postoperativen Tag und eine höhere Mortalität als Patienten mit einem anderen Phänotyp (55,6 % vs. 27 %). Somit zeigt sich, dass der Phänotyp Hp 2-2 ein unabhängiger Prädiktor für die Entstehung von postoperativem AKI ist.

#### **4.6.2.3 Perioperative Gabe von Hämopexin**

Wie in Kapitel 1.4.2 beschrieben bindet Hpx freies Häm in einem Komplex und führt zu dessen intrazellulären Abbau (Schaer et al. 2013; Belcher et al. 2018).

Graw et al. (2016) postulierten in einem Mausmodell, dass die Gabe von Hämopexin bei einer intravasalen Hämolyse einen Überlebensvorteil hat. Unter der Substitution von Hämopexin war die Konzentration von freiem Häm, welches oxidative Schäden verursachen kann und auch die Entzündungsreaktion senkt, reduziert. Allerdings kam es zu trotzdem zu einer Hämoglobinurie, histopathologischen Schäden in den Nieren und zu erhöhten renalen Biomarkern.

#### **4.6.2.4 Biomarker als Parameter für "*renal angina*"**

Das Konzept der "*renal angina*" wird von einigen Autoren postuliert. Damit soll ein Anstieg der renalen Biomarker, ähnlich wie das Troponin beim Myokardinfarkt, eine Schädigung der Niere schon in einem "subklinischen" Zustand erkennen; im besten Fall noch bevor eine Nierenschädigung durch andere Parameter (Anstieg der Serumkreatininkonzentration, Abfall der Diurese) diagnostiziert werden kann. Dadurch sollen effektive Therapien und unterstützende Maßnahmen zu einem Zeitpunkt ergriffen werden, in dem höhergradige Nierenschädigungen und die damit verbundenen Kosten verhindert oder zumindest abgemildert werden (Chawla et al. 2015; Ortega und Heung 2018; Goldstein 2011). Diese Maßnahmen implizieren, dass nur bei Patienten mit einem bestimmten Risikoprofil oder Symptomen die beiden Biomarker bestimmt werden, da ein Screening für alle Patienten die Sensitivität des Testes verringert (Meersch et al. 2018). Durch die positiven Studienergebnissen könnte [TIMP-2]\*[IGFBP-7] als so ein Biomarker infrage kommen.

#### 4.6.2.5 Biomarker als Indikator für die Initiierung von Nierenersatztherapie

Aktuell obliegt der Beginn einer Nierenersatztherapie klinischen Parametern, Volumenüberladung und Störung der Homöostase. Es wird nach Biomarkern gesucht, die die Entscheidung für die Nierenersatztherapie erleichtern sollen. Für NGAL gibt es diesbezüglich kontroverse Studien (Meersch et al. 2018). Möglicherweise könnten auch *NephroCheck* als Entscheidungshilfe für eine Nierenersatztherapie dienen. Pajenda et al. (2015) konnten in Fallvorstellungen persistierend hohe [IGFBP-7]\*[TIMP-2]-Konzentration mit einer bleibenden Nierenschädigung in Zusammenhang bringen. Dagegen sahen Daubin et al. (2017) bei 110 Patienten der Intensivstation ein Rückgang der beiden Biomarker sowohl bei Patienten mit einer vorübergehenden als auch bei einer bleibenden Nierenschädigung. Eine frühe Differenzierung, ob es zu einer bleibenden Nierenschädigung kommen wird, konnte durch die Biomarker nicht erbracht werden.

#### 4.6.2.6 Stammzelltherapie

Es gibt Ansätze zur Stammzelltherapie für die Behandlung von AKI. In tierexperimentellen Untersuchungen erwiesen sich vor allem die autokrine und parakrine Funktion der mesenchymalen Stammzellen als förderlich. Allerdings gibt es bisher keinen einheitlichen Algorithmus bezogen auf den verwendeten Zelltyp, die Applikationsform, Dosierung und die zeitliche Gestaltung; weitere Untersuchungen zum Nutzen dieser Therapieform sind erforderlich (Zhao et al. 2019; Togel et al. 2005; Bianchi et al. 2014). Zudem ist die Anzüchtung von aus dem Knochenmark und Adipozyten generierten *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) schwierig und dauert lange (Bianchi et al. 2014).

#### 4.6.2.7 Präkonditionierung

Bei dem *Remote Ischemic Preconditioning* (RIP) wird präoperativ in mehreren Zyklen eine Blutdruckmanschette um einen Arm oder ein Bein mit 200 mmHg angelegt und für 5 min so belassen um eine lokale Ischämie des betroffenen Körperteils zu provozieren. Durch den sogenannten *Remote-Ischemic-Preconditioning-Reflex* sollen Botenstoffe ausgeschüttet werden, die die Widerstandsfähigkeit der inneren Organe gegen ischämische Einflüsse erhöhen (Hausenloy et al. 2016) und einige Transportwege herunterregulieren (Heyman et al. 2011). Meybohm et al. (2015) sahen innerhalb einer multizentralen Studie keinen Benefit des RIP bei kardiochirurgischen Eingriffen. Im Gegensatz dazu konnten Zarbock et al. (2015; 2017) eine signifikante Reduktion von AKI, auch über einen Zeitraum

von drei Monaten, bei Hochrisikopatienten (Thakar-Score > 6 Punkte) nach kardiochirurgischen Eingriffen durch RIP ermitteln.

#### 4.6.2.8 Optimierung der Operations-Technik

Durch den Kontakt des Blutes mit dem Fremdmaterial in der HLM kommt es zur Hämolyse, Aktivierung von Entzündungszellen und prothrombotische Substanzen, zur Generierung von ROS sowie oxidativem Stress. Es ist daher wichtig die Operations- und extrakorporalen Bypassstechniken zu optimieren und die Operations-, Aortenklamm- und Bypasszeiten so kurz wie möglich zu halten (O'Neal et al. 2016; Li et al. 2019). Hierzu gehören auch die Verbesserung des Materials wie beispielsweise eine Veränderung der Saugsysteme, welche mit weniger Stress auf die Erythrozyten und geringerer Hämolyse verbunden sind (Jegger et al. 2007). Zum anderen kann auch die Wahl der Herz-Lungen-Maschinen-Technik an sich einen Einfluss nehmen. Bei den *Minimal Extracorporeal Circulation* (MECC) handelt es sich um eine verkleinerte HLM, welche aktuell vor allem für ACVB-OPs angewandt wird. Durch die Verkürzung und die Heparinisierung des Schlauchsystem sowie den Verzicht auf ein venöses Reservoir befindet sich weniger Blut im extrakorporalen Kreislauf und der Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen ist verringert. Damit wird zum einen der Hämodilution entgegen gewirkt und es kommt zu weniger Entzündungsreaktion und Hämolyse durch die Anwendung der MECC (Baikoussis et al. 2014). Außerdem gibt es Operationstechniken, welche am schlagenden Herzen durchgeführt werden (*Off-Pump*). Hierbei ist durch den fehlenden kardiopulmonalen Bypass die AKI-Inzidenz geringer (Rosner et al. 2008; Garg et al. 2014). Nach 30 Tagen, einem und fünf Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf Mortalität, Myokardinfarkten und Nierenversagen zwischen den *On-* und *Off-Pump* Gruppen (Li et al. 2019; Lamy et al. 2012; 2016). Im Vergleich aller drei Operationstechniken konnte ein geringerer tubulärer Stress bei der Anwendung der MECC-Pumpe und Off-Pump festgestellt werden, aber das Auftreten einer Nierenschädigung war unabhängig von den Verfahren (Deininger et al. 2016). Die Etablierung eines partiell-pulsatilen Blutflusses könnte die Durchblutung des Gehirns und der Nieren verbessern, bringt aber auch erhöhte Scherkräfte mit sich (Evans et al. 2018).

Ein weiterer Aspekt ist die Evaluation der optimalen perioperativen Körpertemperatur. Eine geringe Körpertemperatur schützt durch den gesenkten Sauerstoffbedarf im Gewebe vor Hypoxie (Sgouralis et al. 2015), ist aber beim postoperativen Erwärmen mit vermehrten AKI verbunden (Evans et al. 2018; Sgouralis et al. 2015).

#### **4.6.2.9 Ausgleich perioperativer Anämie und Gabe von Blutprodukten**

Die Indikation zur intraoperativen Gabe von EKs, insbesondere der von älteren Konzentraten, sollte zurückhaltend gestellt werden (Khan et al. 2014, Graw et al. 2016). Bei ihnen wird vermutet, dass sie bedingt durch Hämolyse, kürzerer Lebensdauer, geringerer Elastizität und geringeren Affinität für Sauerstoff der transfundierten Erythrozyten mit einem erhöhten AKI-Risiko einhergehen (Khan et al. 2014). Auf der anderen Seite ist auch eine präoperative Anämie durch das verringerte Sauerstoffangebot, erhöhten oxidativen Stress und eine verschlechterte Homöostase begünstigend für eine akute Nierenschädigung (Karkouti et al. 2009; Lopez-Delgado et al. 2013). Ein präoperativer Ausgleich der Anämie beispielsweise durch intravenöse Eisengabe ist bei elektiven Eingriffen deshalb in Erwägung zu ziehen (Karkouti et al. 2009).

#### **4.6.2.10 Gabe von Natriumbikarbonat**

Um die Schäden durch eine Pigmentnephropathie abzumildern kann perioperativ intravenös  $\text{NaHCO}_3$  verabreicht werden (Haase et al. 2007; Wetz et al. 2015a) wie in Kapitel 4.4.1 beschrieben.

Dennoch wird der Benefit kontrovers diskutiert (Schiffel 2015; Weisbord et al. 2018; Haase et al. 2013). Es zeigte sich, dass die perioperative Gabe von  $\text{NaHCO}_3$  vor allem bei Patienten mit einer ACB-OP und einem niedrigeren präoperativen Risiko für AKI zu einer signifikant niedrigeren AKI-Inzidenz führen kann (Wetz et al. 2015a; Bailey et al. 2015; Kanichi et al. 2018). Dagegen kam es bei Haase et al. zu keiner Verminderung von AKI nach  $\text{NaHCO}_3$ -Substitution; es schien sogar mit einer erhöhten Mortalität verbunden zu sein (Haase et al. 2013).

## 5 Zusammenfassung

Die akute Nierenschädigung ist ein komplexes und multifaktoriell bedingtes Syndrom, das mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Insbesondere nach kardiochirurgischen Eingriffen ist *Acute Kidney Injury* eine häufige Komplikation. Unter anderem ist hier die Hämolyse ein wichtiger Risikofaktor für *Acute Kidney Injury*.

Die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine führt zur intravasalen Hämolyse, welche zur Freisetzung von zellfreiem Hämoglobin und Häm und zum Verbrauch von Haptoglobin, zu oxidativem Stress, Aktivierung pro-inflammatorischer Signalwege, Induktion der Apoptose, zum Verbrauch von Stickstoffmonoxid sowie einer Pigmentnephropathie führt. Haptoglobin schützt vor den toxischen Einflüssen des zellfreien Hämoglobins indem es dieses in einem Komplex bindet und es rezeptorvermittelt von Makrophagen und Monozyten endozytiert wird.

In der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie wurde der perioperative Verlauf der zellfreien Hämoglobin- und Haptoglobin-Konzentration dargestellt, um deren Einfluss auf die Entstehung von *Acute Kidney Injury* nach kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Hier zeigte sich ein perioperativer Anstieg, Konzentration mit niedrigeren Höchstwerten als in Vergleichsstudien und ein rascher postoperativer Abfall des zellfreien Hämoglobins. Der Rückgang des Plasmaspiegels weist darauf hin, dass Eliminationsmechanismen für das zellfreie Hämoglobin wie die glomeruläre Filtration, Endozytose und Bindung an Haptoglobin stattfanden. Im Vergleich der Höhe des zellfreien Hämoglobins der *Acute-Kidney-Injury*-Gruppe versus der Gruppe ohne *Acute Kidney Injury* zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Die Hypothese, dass die Patienten mit einem postoperativen *Acute Kidney Injury* intraoperativ höhere zellfreie Hämoglobin-Werte aufweisen, konnte nicht bestätigt werden.

Die Annahme, dass die höchste Haptoglobin-Konzentration präoperativ zu erwarten ist, welche dann bedingt durch die Komplexbildung intraoperativ abnimmt, wurde bestätigt. Die Haptoglobin-Konzentration war präoperativ am höchsten, nahm perioperativ ab und blieb bis zum nächsten Morgen erniedrigt. Eine negative Korrelation der zellfreien Hämoglobin- und Haptoglobin-Konzentration konnte zu den intraoperativen Messzeitpunkten ermittelt werden. Die höchste negative Korrelation wurde intraoperativ erreicht, woraus zu schließen ist, dass hier die Bindungskapazität erreicht wurde. Die Haptoglobin-Konzentration war auch abends und am nächsten Morgen weiterhin auf niedrigem Niveau, während das zellfreie Hämoglobin bereits wieder im Normbereich war.



Zu diesen Messzeitpunkten bestand keine Korrelation mehr zwischen zellfreiem Hämoglobin und Haptoglobin, was im Zusammenhang mit dem Verbrauch von Haptoglobin stehen kann.

Die Haptoglobin-Konzentration unterschied sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant zwischen der Gruppe mit und ohne *Acute Kidney Injury*. Dies kann durch unterschiedliche Haptoglobin-Phänotypen mit unterschiedlichen Bindungskapazitäten und durch andere Ursachen für *Acute Kidney Injury* als Hämolyse bedingt sein. Es wurden ausschließlich Patienten mit einer aortokoronaren Venenbypass-Operation untersucht, welche ein vergleichbar niedriges *Acute Kidney Injury*-Risiko nach dem Thakar-Score aufweisen. Höhergradigere Nierenfunktionsstörungen wurden im untersuchten Kollektiv nur sehr selten erreicht.

Neue Biomarker sollten bereits in der Schädigungsphase des Nierenparenchyms ansteigen, damit präventive und therapeutische Maßnahmen frühzeitig erfolgen und eine Nierenschädigung abgewendet oder abgemildert werden kann. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob und ab welchem Zeitpunkt die Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 präzise und sicher *Acute Kidney Injury* in einem Kollektiv mit einem niedrigen *Acute Kidney Injury*-Risiko nach einer aortokoronaren Venenbypass-Operation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine vorhersagen. Die Anwendung der in der Literatur beschriebenen *Cut-off*-Werte 0,3 für das Risiko für die Entstehung von *Acute Kidney Injury* und 2,0 für eine beginnende schwere Nierenschädigung konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Der optimale *Cut-off*-Wert für das hier vorliegende Kollektiv am ersten postoperativen Tag lag bei 1,065.

In dieser Studie diskriminierte  $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7]$  *Acute Kidney Injury* am ersten postoperativen Tag nach einer aortokoronarer Venenbypass-Operation unter kardiopulmonalem Bypass mit einer guten Sensitivität und Spezifität. Allerdings konnte der Test am Operationstag noch nicht zwischen Patienten mit und ohne Risiko für *Acute Kidney Injury* unterscheiden. In diesem Patientenkollektiv war die Bestimmung von  $[TIMP-2] \cdot [IGFBP-7]$  am Tag der Operation zu früh.

## 6 Anhang

**Tabelle 6.1 SYNTAX-Score-Algorithmus und Scoring**

SYNTAX-Score Algorithmus	Läsionsscoring
1. Dominanz	Rechts oder links
2. Anzahl der Läsionen	
3. Pro Läsion betroffene Bereiche	Unterschiedliche Gewichtung von <b>+0,5 - 6</b> (abhängig von betroffenem Bereich und Lokation)
- Darstellung der Läsionen	
4. Lumeneinengung	Lumeneinengung*
- Zahl betroffener Bereiche	- Signifikante Läsion (50–99 %) <b>x2</b>
- Vorliegen eines Totalverschlusses (> 3 Monate)	- Totalokklusion <b>x5</b>
- Stumpf	Totalverschluss
- Brückenkollateralen	- Bestehend seit > 3 Monaten oder nicht bekannt <b>+1</b>
- Erster sichtbarer Bereich nach der Okklusion durch antegrade oder retrograde Füllung	- Stumpf <b>+1</b>
- Seitenastbeteiligung	- Brückenkollateralen <b>+1</b>
	Erster sichtbarer Bereich nach einer Okklusion <b>+1</b> (pro nicht sichtbarem Bereich)
	- Seitenast
	< 1,5 mm** <b>+1</b>
	< & ≥ 1,5 mm <b>+1</b>
5. Trifurkationen	Trifurkationen
- Anzahl betroffener Bereiche	- 1 betroffener Bereich <b>+3</b>
	- 2 betroffene Bereiche <b>+4</b>
	- 3 betroffene Bereiche <b>+5</b>
	- 4 betroffene Bereiche <b>+6</b>

6. Bifurkationen	Bifurkationen
- Typ	- Typ A, B, C <b>+1</b>
7. Angulation zwischen distalem Hauptgefäß und Seitenast < 70°	- Typ D, E, F, G <b>+2</b>
	- Angulation < 70° <b>+1</b>
8. Aorto-ostiale Läsion	Aorto-ostiale Stenose <b>+1</b>
9. Massive Tortuosität	Massive Tortuosität <b>+2</b>
10. Länge > 20 mm	Länge > 20 mm <b>+1</b>
11. Verkalkungen	Schwere Verkalkungen <b>+2</b>
12. Thrombus	Thrombus <b>+1</b>
13. Diffuse Läsionen/kleine Gefäße	„Diffuse Läsion“/kleine Gefäße <b>+1</b>
- Anzahl der Bereiche mit diffusen Läsionen/kleinen Gefäßen	(pro Segment)

x: Multiplikation; +: Addition

\* Im SYNTAX-Algorithmus gibt es keine prozentuale Graduierung der Lumeneinengung. Die Läsionen gelten als signifikant (50–99 % Lumeneinengung) oder okklusiv.

\*\* Haben alle Seitenäste einen Durchmesser von 1,5 mm, werden keine Punkte hinzugefügt, da die Läsion als Bifurkation gilt und auch als solche bewertet wird.

---

Quelle: Modifiziert nach Metzler und Winkler 2012, S. 357, 358 und Windecker et al. 2014, S. 2551  
(Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Thieme.)

**Tabelle 6.1 Poweranalyse der Korrelation**

Power für Korrelation:

---

 $r_{Hb2/ Hp2}$ 

Korrelationskoeffizient: 0.31

Kollektivgröße: 154

Alpha: 0.05

Power: 0.976

Power für Korrelation:

---

 $r_{Hb3/ Hp3}$ 

Korrelationskoeffizient: 0.23

Kollektivgröße: 154

Alpha: 0.05

Power: 0.82

## 7 Literaturverzeichnis

Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A (2007): Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 18, 1292–1298

Andersen CBF, Torvund-Jensen M, Nielsen MJ, de Oliveira CLP, Hersleth HP, Andersen NH, Pedersen JS, Andersen GR, Moestrup SK (2012): Structure of the haptoglobin-haemoglobin complex. *Nature* 489, 456–459

Aregger F, Uehlinger DE, Witowski J, Brunisholz RA, Hunziker P, Frey FJ, Jörres A (2013): Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury. *Kidney Int* 85, 909–919

Asleh R, Marsh S, Shilkrut M, Binah O, Guetta J, Lejbkowitz F, Enav B, Shehadeh N, Kanter Y, Lache O (2003): Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease. *Circ Res* 92, 1193–1200

Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E (2014): The "benefits" of the mini-extracorporeal circulation in the minimal invasive cardiac surgery era. *J Cardiol* 63, 391–396

Bailey M, McGuinness S, Haase M, Haase-Fielitz A, Parke R, Hodgson CL, Forbes A, Bagshaw SM, Bellomo R (2015): Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis. *Anesthesiology* 122, 294–306

Banerjee S, Jia Y, Siburt, Claire J Parker, Abraham B, Wood F, Bonaventura C, Henkens R, Crumbliss AL, Alayash AI (2012): Haptoglobin alters oxygenation and oxidation of hemoglobin and decreases propagation of peroxide-induced oxidative reactions. *Free Radic Biol Med* 53, 1317–1326

Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW (2013): Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* 28, 389–396

- Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG (2018): Novel acute kidney injury biomarkers: Their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol* 50, 705–713
- Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Abdulla F, Zhang P, Nguyen H, Nguyen P, Killeen T, Miescher SM, Brinkman N (2018): Haptoglobin and hemopexin inhibit vaso-occlusion and inflammation in murine sickle cell disease: Role of heme oxygenase-1 induction. *PLoS One* 13, e0196455
- Bellomo R, Auremma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA Ricci Z, Shaw A, Ronco C (2008): The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 31, 166–178
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2012): Acute kidney injury. *Lancet* 380, 756–766
- Bellomo R, Vaara ST, Kellum JA (2017): How to improve the care of patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 43, 727–729
- Bertaglia E, Scabia G, Dalise S, Lo Verso F, Santini F, Vitti P, Chisari C, Sandri M, Maffei M (2014): Haptoglobin is required to prevent oxidative stress and muscle atrophy. *PLoS One* 9, e100745
- Bianchi F, Sala E, Donadei C, Capelli I, La Manna G (2014): Potential advantages of acute kidney injury management by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells* 6, 644–650
- Bienholz A, Kribben A (2013): KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Nephrologe* 8, 247
- Bienholz A, Wilde B, Kribben A (2015): From the nephrologist's point of view: diversity of causes and clinical features of acute kidney injury. *Clin Kidney J* 8, 405–414
- Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, Fitzgerald R, Gong MN, Graham DD, Gunnerson K (2014): Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 932–939
- Billings FT 4th, Ball SK, Roberts, Jackson L 2nd, Pretorius M (2011): Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free Radic Biol Med* 50, 1480–1487
- Billings FT 4th, Pretorius M, Schildcrout JS, Mercaldo ND, Byrne JG, Ikizler TA, Brown NJ (2012): Obesity and oxidative stress predict AKI after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 23, 1221–1228

- Billings FT 4th, Hendricks PA, Schildcrout JS, Shi Y, Petracek MR, Byrne JG, Brown NJ (2016): High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315, 877–888
- Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hallek M, Schmiegel W (Hrsg.): *Innere Medizin*. 6. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2009
- Bonventre JV, Yang L (2011): Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 121, 4210–4221
- Boretti FS, Buehler PW, D'Agnillo F, Kluge K, Glaus T, Butt OI, Jia Y, Goede J, Pereira CP, Maggiorini M (2009): Sequestration of extracellular hemoglobin within a haptoglobin complex decreases its hypertensive and oxidative effects in dogs and guinea pigs. *J Clin Invest* 119, 2271–2280
- Bowman BH, Kurosky A (1982): Haptoglobin: the evolutionary product of duplication, unequal crossing over, and point mutation. *Adv Hum Genet* 12, 189-261, 453-4
- Brezis M, Rosen S (1995): Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med* 332, 647–655
- Buehler PW, Abraham B, Vallelian F, Linnemayr C, Pereira CP, Cipollo JF, Jia Y, Mikolajczyk M, Boretti FS, Schoedon G (2009): Haptoglobin preserves the CD163 hemoglobin scavenger pathway by shielding hemoglobin from peroxidative modification. *Blood* 113, 2578–2586
- Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, Maselli D, Papesso F, Cottini M, Crosta S, Banescu S, Ahmed AB, Beghi C (2016): Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care* 20, 5
- Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR (1996): Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem* 271, 25859–25863
- Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C (2015): Renal angina: Concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care* 19, 93
- Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF, Alfieri GM, Powers KS, Gensini F, Rubenstein JS, Sweeney D, Phipps R, Spinelli SL (2018): Elevated free hemoglobin and decreased haptoglobin levels are associated with adverse clinical outcomes, unfavorable physiologic measures, and altered inflammatory markers in pediatric cardiac surgery patients. *Transfusion* 58, 1631–1639

- Cooper CE, Schaer DJ, Buehler PW, Wilson MT, Reeder BJ, Silkstone G, Svistunenko DA, Bulow L, Alayash AI (2013): Haptoglobin binding stabilizes hemoglobin ferryl iron and the globin radical on tyrosine beta145. *Antioxid Redox Signal* 18, 2264–2273
- Cummings JJ, Shaw AD, Shi J, Lopez MG, O'Neal JB, Billings FT 4th (2019): Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 157, 1545-1553.e5
- Daubin D, Cristol JP, Dupuy AM, Kuster N, Besnard N, Platon L, Buzancais A, Brunot V, Garnier F, Jonquet O (2017): Urinary Biomarkers IGFBP7 and TIMP-2 for the Diagnostic Assessment of Transient and Persistent Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *PLoS One* 12, e0169674
- Deininger S, Hoenicka M, Muller-Eising K, Rupp P, Liebold A, Koenig W, Gorki H (2016): Renal Function and Urinary Biomarkers in Cardiac Bypass Surgery: A Prospective Randomized Trial Comparing Three Surgical Techniques. *Thorac Cardiovasc Surg* 64, 561–568
- Delanghe J, Cambier B, Langlois M, Buyzere M de, Neels H, Bacquer D de, van Cauwelaert P (1997): Haptoglobin polymorphism, a genetic risk factor in coronary artery bypass surgery. *Atherosclerosis* 132, 215–219
- Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C (2019): Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 39, 31–40
- Dusse F, Edayadiyil-Dudasova M, Thielmann M, Wendt D, Kahlert P, Demircioglu E, Jakob H, Schaefer ST, Pilarczyk K (2016): Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers. *BMC Anesthesiol* 16, 76
- Evans RG, Lankadeva YR, Cochrane AD, Marino B, Iguchi N, Zhu MZL, Hood SG, Smith JA, Bellomo R, Gardiner BS (2018): Renal haemodynamics and oxygenation during and after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Acta Physiol (Oxf)* 222, e12995
- Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, Ronco C (2019): Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 57, 567–576



- Feng C, Naik BI, Xin W, Ma JZ, Scalzo DC, Thammishetti S, Thiele RH, Zuo Z, Raphael J (2017): Haptoglobin 2-2 Phenotype is associated with increased Acute Kidney Injury after elective Cardiac Surgery in Patients with Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc* 6, e006565
- Finge T, Bertran S, Roger C, Candela D, Pereira B, Scott C, Muller L, Louart B, Lefrant J-Y (2017): Interest of Urinary TIMP-2 x IGFBP-7 for Predicting the Occurrence of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Gray Zone Approach. *Anesth Analg* 125, 762–769
- Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U (2002): Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 17, 401–406
- Fujii T, Kurata H, Takaoka M, Muraoka T, Fujisawa Y, Shokoji T, Nishiyama A, Abe Y, Matsumura Y (2003): The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Eur J Pharmacol* 481, 241–248
- Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, Cuerden MS, Parikh CR, Coca SG, Walsh M, Novick R, Cook RJ, Jain AR (2014): Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 311, 2191–2198
- Gist KM, Goldstein SL, Wrona J, Alten JA, Basu RK, Cooper DS, Soranno DE, Duplantis J, Altmann C, Gao Z (2017): Kinetics of the cell cycle arrest biomarkers (TIMP-2\*IGFBP-7) for prediction of acute kidney injury in infants after cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 32, 1611–1619
- Goldstein SL (2011): Acute kidney injury biomarkers: Renal angina and the need for a renal troponin I. *BMC Med*, 9–135
- Graw JA, Mayeur C, Rosales I, Liu Y, Sabbisetti VS, Riley FE, Rechester O, Malhotra R, Warren HS, Colvin RB (2016): Haptoglobin or Hemopexin Therapy Prevents Acute Adverse Effects of Resuscitation After Prolonged Storage of Red Cells. *Circulation* 134, 945–960
- Greten H, Rinniger F, Greten T (Hrsg.): *Innere Medizin*. 13. Auflage; Thieme, Stuttgart 2010
- Grieshaber P, Möller S, Arneth B, Roth P, Niemann B, Renz H, Böning A (2020): Predicting Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury Using a Combination of Clinical Risk Scores and Urinary Biomarkers. *Thorac Cardiovasc Surg* 68, 389–400

- Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, Bihorac A, Al-Khafaji A, Kashani K, Lissauer M, Shi J, Walker MG, Kellum JA (2016): TIMP2\*IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg* 80, 243–249
- Haase M, Mertens PR (2015): Biomarkers: More than just markers! *Nephrol Dial Transplant* 30, 33–38
- Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Ronco C, Bellomo R (2007): Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol* 156, 340–353
- Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R (2010): Cardiopulmonary bypass, hemolysis, free iron, acute kidney injury and the impact of bicarbonate. *Contrib Nephrol* 165, 28–32
- Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevanayagam N, Seevanayagam S (2009): Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: A pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37, 39–47
- Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Hannon C, Murray PT, Bailey MJ, Bellomo R, Bagshaw SM (2013): Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: A multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med* 10, e1001426
- Hahn RG, Zdolsek J (2017): Nephrocheck((R)) results should be corrected for dilution. *Acta Anaesthesiol Scand* 61, 261–262
- Hall PS, Mitchell ED, Smith AF, Cairns DA, Messenger M, Hutchinson M, Wright J, Vinall-Collier K, Corps C, Hamilton P (2018): The future for diagnostic tests of acute kidney injury in critical care: Evidence synthesis, care pathway analysis and research prioritisation. *Health Technol Assess* 22, 1–274
- Harel Z, Chan CT (2008): Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17, 624–628
- Hashimoto K, Nomura K, Nakano M, Sasaki T, Kurosawa H (1993): Pharmacological intervention for renal protection during cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels* 8, 203–210

Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, Knight R, Kunst G, Laing C, Nicholas JM (2016): Effect of Remote Ischaemic preconditioning on Clinical outcomes in patients undergoing Coronary Artery bypass graft surgery (ERICCA study): A multicentre double-blind randomised controlled clinical trial. *NIHR 3.4*, EME 09/100/05

Herold G (Hrsg.): *Innere Medizin*: 2014. G. Herold, Köln 2014

Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S (2011): Acute kidney injury: lessons from experimental models. *Contrib Nephrol 169*, 286–296

Hochegger H, Takeda S, Hunt T (2008): Cyclin-dependent kinases and cell-cycle transitions: does one fit all? *Nat Rev Mol Cell Biol 9*, 910–916

Homann B, Kult J, Weis KH (1977): On the use of concentrated haptoglobin in the treatment of a haemolytic transfusion accident of the ABO-system (author's transl). *Anaesthesist 26*, 485–488

Hoste EAJ, Schurgers M (2008): Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med 36*, S146-51

Hoste EAJ, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, Feldkamp T, Uettwiller-Geiger DL, McCarthy P, Shi J (2014): Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant 29*, 2054–2061

Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D (2015): Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med 41*, 1411–1423

Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer D de, Kellum JA (2006): RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care 10*, R73

Humphreys BD, Czerniak S, DiRocco DP, Hasnain W, Cheema R, Bonventre JV (2011): Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors. *Proc Natl Acad Sci 108*, 9226–9231

Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, Slinin Y, Ensrud KE (2011): The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med 171*, 226–233

- Jegger D, Horisberger J, Jachertz M, Seigneul I, Tozzi P, Delay D, Segesser LK von (2007): A novel device for reducing hemolysis provoked by cardiotomy suction during open heart cardiopulmonary bypass surgery: A randomized prospective study. *Artif Organs* 31, 23–30
- Johnson ACM, Zager RA (2018): Mechanisms Underlying Increased TIMP2 and IGFBP7 Urinary Excretion in Experimental AKI. *J Am Soc Nephrol* 29, 2157–2167
- Kanamori Y, Tanabe H, Shimono T, Tani K, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M (1989): The effects of administration of haptoglobin for hemolysis by extracorporeal circulation. *Rinsho Kyobu Geka* 9, 463–467
- Kanchi M, Manjunath R, Maessen J, Vincent L, Belani K (2018): Effect of sodium bicarbonate infusion in off-pump coronary artery bypass grafting in patients with renal dysfunction. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 34, 301–306
- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C (2009): Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119, 495–502
- Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS (2013): Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 17, R25
- KDIGO (2012): Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl Supplements* 2, 1–138
- Kellum JA, Lameire N (2013): Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. *Crit Care* 17, 204
- Kellum JA, Chawla LS (2016): Cell-cycle arrest and acute kidney injury: The light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant* 31, 16–22
- Khan UA, Coca SG, Hong K, Koyner JL, Garg AX, Passik CS, Swaminathan M, Garwood S, Patel UD, Hashim S (2014): Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148, 726–732
- Kindzelski BA, Corcoran P, Siegenthaler MP, Horvath KA (2018): Postoperative acute kidney injury following intraoperative blood product transfusions during cardiac surgery. *Perfusion* 33, 62–70

- Konvalinka A (2014): Urine proteomics for acute kidney injury prognosis: another player and the long road ahead. *Kidney Int* 85, 735–738
- Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK (2001): Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 409, 198–201
- Kubota K, Egi M, Mizobuchi S (2017): Haptoglobin Administration in Cardiovascular Surgery Patients: Its Association With the Risk of Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg* 124, 1771–1776
- Kutsukake M, Ishihara R, Momose K, Isaka K, Itokazu O, Higuma C, Matsutani T, Matsuda A, Sasajima K, Hara T (2008): Circulating IGF-binding protein 7 (IGFBP7) levels are elevated in patients with endometriosis or undergoing diabetic hemodialysis. *Reprod Biol Endocrinol* 6, 54
- Lagny MG, Jouret F, Koch JN, Blaffart F, Donneau AF, Albert A, Roediger L, Krzesinski JM, Defraigne JO (2015): Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 16, 76
- Lameire NH, Bagga A, Cruz D, Maeseneer J de, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, van Biesen W (2013): Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 382, 170–179
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR (2012): Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 366, 1489–1497
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanus Zanetti F (2016): Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* 375, 2359–2368
- Langlois MR, Delanghe JR (1996): Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem* 42, 1589–1600
- Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten S-E (2017): Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 126, 205–213
- Layton JB, Kshirsagar AV, Simpson RJ, JR, Pate V, Jonsson Funk M, Sturmer T, Brookhart MA (2013): Effect of statin use on acute kidney injury risk following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 111, 823–828

- Levante C, Ferrari F, Manenti C, Husain-Syed F, Scarpa M, Hinna Danesi T, de Cal M, Corradi V, Virzi GM, Brendolan A (2017): Routine adoption of TIMP2 and IGFBP7 biomarkers in cardiac surgery for early identification of acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 40, 714–718
- Levy AP, Asleh R, Blum S, Levy NS, Miller-Lotan R, Kalet-Litman S, Anbinder Y, Lache O, Nakhoul FM, Asaf R (2010): Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal* 12, 293–304
- Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, Resnick HE, Lee ET, Best L, Howard BV (2002): Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 40, 1984–1990
- Li Z, Fan G, Zheng X, Gong X, Chen T, Liu X, Jia K (2019): Risk factors and clinical significance of acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: A propensity score-matched study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 28, 893–899
- Lieberthal W, Triaca V, Levine J (1996): Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am J Physiol* 270, F700-8
- Lipiski M, Deuel JW, Baek JH, Engelsberger WR, Buehler PW, Schaer DJ (2013): Human Hp1-1 and Hp2-2 phenotype-specific haptoglobin therapeutics are both effective in vitro and in guinea pigs to attenuate hemoglobin toxicity. *Antioxid Redox Signal* 19, 1619–1633
- Lopez-Delgado JC, Esteve F, Torrado H, Rodriguez-Castro D, Carrio ML, Farrero E, Javierre C, Ventura JL, Manez R (2013): Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Crit Care* 17, R293
- Machado MN, Nakazone MA, Maia LN (2014): Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: Improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS One* 9, e98028
- Mamikonian LS, Mamo LB, Smith PB, Koo J, Lodge AJ, Turi JL (2014): Cardiopulmonary bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and children\*. *Pediatr Crit Care Med* 15, e111-9

- Mayer T, Bolliger D, Scholz M, Reuthebuch O, Gregor M, Meier P, Grapow M, Seeberger MD, Fassl J (2017): Urine Biomarkers of Tubular Renal Cell Damage for the Prediction of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery-A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 31, 2072–2079
- MedicalGraphics (2021): Kostenlose medizinische Bilder unter Creative Commons Lizenz. Anatomie der Niere  
URL: <http://www.medicalgraphics.de/kostenlose-bilder/organe/nieren-pyramides-renales-ureter-gefaesse.html> (Zugriff am 01.05.2021)
- MedicalGraphics (2021): Kostenlose medizinische Bilder unter Creative Commons Lizenz. Herz  
URL: <http://www.medicalgraphics.de/kostenlose-bilder/organe/herz.html> (Zugriff am 01.05.2021)
- Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A (2017): Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43, 1551–1561
- Meersch M, Schmidt C, van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, Gorlich D, Kellum JA, Zarbock A (2014a): Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One* 9, e93460
- Meersch M, Schmidt C, van Aken H, Rossaint J, Gorlich D, Stege D, Malec E, Januszewska K, Zarbock A (2014b): Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *PLoS One* 9, e110865
- Meersch M, Zarbock A, Kullmar M (2018): Renal biomarkers for the initiation of renal replacement therapy-is this the future? *J Thorac Dis* 10, S3229-S3232
- Melamed-Frank M, Lache O, Enav BI, Szafraneck T, Levy NS, Ricklis RM, Levy AP (2001): Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood* 98, 3693–3698
- Metzler B, Winkler B (2012): SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost* 108, 1065–1071

- Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaelte G, Boning A, Niemann B (2015): A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med* 373, 1397–1407
- Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, Himmelfarb J (2008): Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury- what can we anticipate? *Nat Clin Pract Nephrol* 4, 154–165
- Murray PT, Le Gall J-R, Dos Reis Miranda, Dinis, Pinsky MR, Tetta C (2002): Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr Opin Crit Care* 8, 519–525
- Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD (2014): Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 85, 513–521
- Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, Arnaoutakis GJ, Ding X, Engelman DT, Gasparovic H (2018): Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc* 7, e008834
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ (2019): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 40, 87–165
- Nielsen MJ, Petersen SV, Jacobsen C, Thirup S, Enghild JJ, Graversen JH, Moestrup SK (2007): A unique loop extension in the serine protease domain of haptoglobin is essential for CD163 recognition of the haptoglobin-hemoglobin complex. *J Biol Chem* 282, 1072–1079
- Oezkur M, Magyar A, Thomas P, Stork T, Schneider R, Bening C, Stork S, Heuschmann PU, Leyh RG, Wagner M (2017): TIMP-2\*IGFBP7 (Nephrocheck(R)) Measurements at Intensive Care Unit Admission After Cardiac Surgery are Predictive for Acute Kidney Injury Within 48 Hours. *Kidney Blood Press Res* 42, 456–467
- Oh J, Seo DW, Diaz T, Wei B, Ward Y, Ray JM, Morioka Y, Shi S, Kitayama H, Takahashi C (2004): Tissue inhibitors of metalloproteinase 2 inhibits endothelial cell migration through increased expression of RECK. *Cancer Res* 64, 9062–9069



- Oh Y, Nagalla SR, Yamanaka Y, Kim HS, Wilson E, Rosenfeld RG (1996): Synthesis and characterization of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-7. Recombinant human mac25 protein specifically binds IGF-I and -II. *J Biol Chem* 271, 30322–30325
- Ohshiro TU, Mukai K, Kosaki G (1980): Prevention of hemoglobinuria by administration of haptoglobin. *Res Exp Med (Berl)* 177, 1–12
- Oliviero S, Cortese R (1989): The human haptoglobin gene promoter: interleukin-6-responsive elements interact with a DNA-binding protein induced by interleukin-6. *EMBO J* 8, 1145–1151
- O'Neal JB, Shaw AD, Billings, Frederic T 4th (2016): Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care* 20, 187
- Ortega LM, Heung M (2018): The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? *Nefrologia* 38, 361–367
- Pajenda S, Ilhan-Mutlu A, Preusser M, Roka S, Druml W, Wagner L (2015): NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC Nephrol* 16, 206
- Palomba H, de Castro I, Neto ALC, Lage S, Yu L (2007): Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int* 72, 624–631
- Petrova DT, Cocisiu GA, Eberle C, Rhode K-H, Brandhorst G, Walson PD, Oellerich M (2013): Can the Roche hemolysis index be used for automated determination of cell-free hemoglobin? A comparison to photometric assays. *Clin Biochem* 46, 1298–1301
- Philippidis P, Athanasiou T, Nadra I, Ashrafian H, Haskard DO, Landis RC, Taylor KM (2010): Anti-inflammatory haemoglobin scavenging monocytes are induced following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 37, 1360–1366
- Pilarczyk K, Edayadiyil-Dudasova M, Wendt D, Demircioglu E, Benedik J, Dohle DS, Jakob H, Dusse F (2015): Urinary TIMP-2\*IGFBP7 for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Intensive Care* 5, 50
- Pimenova T, Pereira CP, Gehrig P, Buehler PW, Schaer DJ, Zenobi R (2010): Quantitative mass spectrometry defines an oxidative hotspot in hemoglobin that is specifically protected by haptoglobin. *J Proteome Res* 9, 4061–4070
- Price PM, Safirstein RL, Megyesi J (2009): The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney Int* 76, 604–613

- Purushothaman KR, Purushothaman M, Levy AP, Lento PA, Evrard S, Kovacic JC, Briley-Saebo KC, Tsimikas S, Witztum JL, Krishnan P (2012): Increased expression of oxidation-specific epitopes and apoptosis are associated with haptoglobin genotype: possible implications for plaque progression in human atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 60, 112–119
- Putzu A, de Carvalho E Silva CMPD, de Almeida JP, Belletti A, Cassina T, Landoni G, Hajjar LA (2018): Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 8, 95
- Rassow J, Deutzmann R, Hauser K, Netzker R (Hrsg.): *Biochemie (Duale Reihe)*. 3. Auflage; Thieme, Stuttgart 2012
- Raynes JG, Eagling S, McAdam KP (1991): Acute-phase protein synthesis in human hepatoma cells: differential regulation of serum amyloid A (SAA) and haptoglobin by interleukin-1 and interleukin-6. *Clin Exp Immunol* 83, 488–491
- Ricci Z, Pezzella C, Romagnoli S, Iodice F, Haiberger R, Carotti A, Cogo P (2014): High levels of free haemoglobin in neonates and infants undergoing surgery on cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19, 183–187
- Ronco C, Ricci Z (2013): The concept of risk and the value of novel markers of acute kidney injury. *Crit Care* 17, 117
- Rosner MH, Portilla D, Okusa MD (2008): Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: Pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* 23, 3–18
- Rouve E, Lakhil K, Salmon Gandonniere C, Jouan Y, Bodet-Contentin L, Ehrmann S (2018): Lack of impact of iodinated contrast media on kidney cell-cycle arrest biomarkers in critically ill patients. *BMC Nephrol* 19, 308
- Schaer DJ, Schaer CA, Buehler PW, Boykins RA, Schoedon G, Alayash AI, Schaffner A (2006): CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin. *Blood* 107, 373–380
- Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM (2013): Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 121, 1276–1284

- Schaer DJ, Vinchi F, Ingoglia G, Tolosano E, Buehler PW (2014): Haptoglobin, hemopexin, and related defense pathways-basic science, clinical perspectives, and drug development. *Front Physiol* 5, 415
- Schiffli H (2015): Sodium bicarbonate infusion for prevention of acute kidney injury: No evidence for superior benefit, but risk for harm? *Int Urol Nephrol* 2, 321-326
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage; Springer, Heidelberg 2010
- Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA (2014): Definition and biomarkers of acute renal damage: New perspectives. *Med Intensiva* 38, 376–385
- Seo DW, Li H, Qu CK, Oh J, Kim YS, Diaz T, Wei B, Han JW, Stetler-Stevenson WG (2006): Shp-1 Mediates the Antiproliferative Activity of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 in Human Microvascular Endothelial Cells. *J Biol Chem* 281, 3711–3721
- Sgouralis I, Evans RG, Gardiner BS, Smith JA, Fry BC, Layton AT (2015): Renal hemodynamics, function, and oxygenation during cardiac surgery performed on cardiopulmonary bypass: A modeling study. *Physiol Rep* 3, e12260
- Sharfuddin AA, Molitoris BA (2011): Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 7, 189–200
- Siegenthaler W (Hrsg.): *Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose*. 19. Auflage; Thieme, Stuttgart 2005
- Siegenthaler W (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*. 9. Auflage; Thieme, Stuttgart 2006
- Siewert JR, Allgöwer M (Hrsg.): *Chirurgie*, 8. Auflage; Springer, Berlin 2006
- Smithies O, Connell GE, Dixon GH (1962): Inheritance of haptoglobin subtypes. *Am J Hum Genet* 14, 14–21
- Solomon R, Segal A (2008): Defining acute kidney injury: what is the most appropriate metric? *Nat Clin Pract Nephrol* 4, 208–215
- Sprenger CC, Vail ME, Evans K, Simurdak J, Plymate SR (2002): Over-expression of insulin-like growth factor binding protein-related protein-1(IGFBP-rP1/mac25) in the M12 prostate cancer cell line alters tumor growth by a delay\*----- in G1 and cyclin A associated apoptosis. *Oncogene* 21, 140–147

- Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, Winn MP, Milano C, Nielsen DM, Smith M (2005): Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis* 45, 519–530
- Subramanian K, Du R, Tan NS, Ho B, Ding JL (2013): CD163 and IgG codefend against cytotoxic hemoglobin via autocrine and paracrine mechanisms. *J Immunol* 190, 5267–5278
- Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin: Band 1*, 19. Auflage; Thieme, Stuttgart 2016
- Tanaka K, Kanamori Y, Sato T, Kondo C, Katayama Y, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M (1991): Administration of haptoglobin during cardiopulmonary bypass surgery. *ASAIO transactions* 37, M482-3
- Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP (2005): A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 16, 162–168
- Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH (2015): AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 10, 500–514
- Thomsen JH, Etzerodt A, Svendsen P, Moestrup SK (2013): The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging. *Oxid Med Cell Longev* 2013, 523652
- Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C (2005): Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 289, F31-42
- Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G (2013): Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract* 2013, 361078
- Uchino S (2010): Creatinine. *Current Opinion in Critical Care* 16, 562–567
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E (2005): Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294, 813–818
- Van den Heuvel MM, Tensen CP, van As JH, van den Berg TK, Fluitsma DM, Dijkstra CD, Dopp EA, Droste A, van Gaalen FA, Sorg C (1999): Regulation of CD 163 on human macrophages: cross-linking of CD163 induces signaling and activation. *J Leukoc Biol* 66, 858–866

- Vermeulen Windsant, Iris C, Hanssen SJ, Buurman WA, Jacobs MJ (2011): Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142, 1–11
- Vinchi F, de Franceschi L, Ghigo A, Townes T, Cimino J, Silengo L, Hirsch E, Altruda F, Tolosano E (2013): Hemopexin therapy improves cardiovascular function by preventing heme-induced endothelial toxicity in mouse models of hemolytic diseases. *Circulation* 127, 1317–1329
- Wagener FA, Eggert A, Boerman OC, Oyen WJ, Verhofstad A, Abraham NG, Adema G, van Kooyk Y, de Witte T, Figdor CG (2001): Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood* 98, 1802–1811
- Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV (2013): Imperfect gold standards for biomarker evaluation. *Clinical Trials* 10, 696–700
- Wang Y, Zou Z, Jin J, Teng J, Xu J, Shen B, Jiang W, Zhuang Y, Liu L, Luo Z (2017): Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrol* 18, 177
- Wang Z, Famulski K, Lee J, Das SK, Wang X, Halloran P, Oudit GY, Kassiri Z (2013): TIMP2 and TIMP3 have divergent roles in early renal tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 85, 82–93
- Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K (2018): Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med* 378, 603–614
- Wejman JC, Hovsepian D, Wall JS, Hainfeld JF, Greer J (1984): Structure and assembly of haptoglobin polymers by electron microscopy. *J Mol Biol* 174, 343–368
- Wetz AJ, Bräuer A, Quintel M, Heise D (2015a): Does sodium bicarbonate infusion really have no effect on the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery? A prospective observational trial. *Crit Care* 19, 183
- Wetz AJ, Richardt EM, Schotola H, Bauer M, Bräuer A (2017): Haptoglobin and free haemoglobin during cardiac surgery-is there a link to acute kidney injury? *Anaesth Intensive Care* 45, 58–66

- Wetz AJ, Richardt EM, Wand S, Kunze N, Schotola H, Quintel M, Bräuer A, Moerer O (2015b): Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *Crit Care* 19, 3
- William C, John S, Eckhardt KU (2015): KDIGO-Leitlinie zum akuten Nierenversagen. *Bayer Arztebl* 7-8/2015, 344–348
- Wilson HMP, Birnbaum RS, Poot M, Quinn LS, Swisshelm K (2002): Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 inhibits proliferation of MCF-7 breast cancer cells via a senescence-like mechanism. *Cell Growth Differ* 13, 205–213
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P (2014): 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35, 2541–2619
- Winterberg PD, Lu CY (2012): Acute kidney injury: the beginning of the end of the dark ages. *Am J Med Sci* 344, 318–325
- Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre JV (1994): Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogenous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. *J Clin Invest* 93, 2175–2188
- Yang QH, Liu DW, Long Y, Liu HZ, Chai WZ, Wang XT (2009): Acute renal failure during sepsis: Potential role of cell cycle regulation. *J Infect* 58, 459–464
- Zager RA, Gamelin LM (1989): Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 256, F446-55
- Zager RA, Vijayan A, Johnson, Ali C M (2012): Proximal tubule haptoglobin gene activation is an integral component of the acute kidney injury "stress response". *Am J Physiol Renal Physiol* 303, F139-48
- Zaouter C, Potvin J, Bats ML, Beauvieux MC, Remy A, Ouattara A (2018): A combined approach for the early recognition of acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med* 37, 335–341

Zarbock A, Kellum JA, van Aken H, Schmidt C, Kullmar M, Rosenberger P, Martens S, Gorlich D, Meersch M (2017): Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology* 126, 787–798

Zarbock A, Schmidt C, van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, Wolf B, Goebel U, Schwer CI, Rosenberger P (2015): Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 313, 2133–2141

Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS (2014): Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 9, 12–20

Zhao L, Hu C, Zhang P, Jiang H, Chen J (2019): Preconditioning strategies for improving the survival rate and paracrine ability of mesenchymal stem cells in acute kidney injury. *J Cell Mol Med* 23, 720–730

Zwadlo G, Voegeli R, Schulze Osthoff K, Sorg C (1987): A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. *Exp Cell Biol* 55, 295–304

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Anselm Bräuer für die Bereitschaft diese Doktorarbeit zu betreuen sowie für das schnelle Lesen und wertvollen, hilfreichen Anregungen zu dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Anna Lux für die Idee und das Ermöglichen dieser Arbeit. Ich weiß ihre freundliche und engagierte Betreuung und Unterstützung von der Datenerhebung bis zur Verfassung der Arbeit sowie ihre stets guten Anregungen sehr zu schätzen. Nicht zuletzt bedanke ich mich für das geduldige Korrekturlesen und die hilfreichen Ergänzungen.

Außerdem möchte ich Prof. Dr. med. Onnen Mörer für die Idee bezüglich der Validierung der Urinmarker und Herrn Peter Heinrichs von der Firma Astute Medical für die Bereitstellung der Proben für *NephroCheck* danken.

Ich bedanke mich bei Frau Jutta Engelmeyer für die Unterstützung bezüglich der Blutanalysen im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen sowie bei Herrn Uwe Richter für die Blutanalysen im Operationssaal.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern der Stationen 0118 des Universitätsklinikums Göttingen für ihre freundliche Unterstützung während der Phase der Patienten-Rekrutierung danken.