Aus der Klinik für Urologie
Univ.-Prof. Dr. med. Lutz Trojan
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Evaluation nicht-neoplastischer Veränderungen des Nierenparenchyms als Prädiktoren akuter Nierenschädigung nach Nephrektomie

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jan Michael Hähner

aus
Kassel

Göttingen 2025

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer*in: Ass.-Prof. PD. Dr. med. M. Leitsmann

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. M. Wallbach

Prüfungskommission

Referent*in: Ass.-Prof. PD. Dr. med. M. Leitsmann

Ko-Referent*in: Prof. Dr. med. M. Wallbach

Drittreferent*in: Prof. Dr. med. F. Bremmer

Datum der mündlichen Prüfung: 13. August 2025

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Evaluation nicht-neoplastischer Veränderungen des Nierenparenchyms als Prädiktoren akuter Nierenschädigung nach Nephrektomie“, eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **III**

Tabellenverzeichnis ..... **IV**

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1 Einleitung **1**

1.1 Funktion, Anatomie und Aufbau der Niere 2

1.2 Radikale Tumornephrektomie und Folgen für die Nierenfunktion 4

1.3 Nierenfunktion und akute Nierenschädigung 7

1.3.1 Definition und Epidemiologie der akuten Nierenschädigung 7

1.3.2 Klinik der akuten Nierenschädigung 10

1.3.3 Therapie der akuten Nierenschädigung 10

1.4 Bisherige Forschungsansätze und Ziele dieser Arbeit 12

2 Patient:innen und Methodik **14**

2.1 Studienpopulation 14

2.2 Datenerhebung 15

2.2.1 Patientenbezogene Daten 16

2.2.2 Perioperative Daten 18

2.2.3 Histopathologische Parameter 18

2.3 Pathologische Korrelate typischer Nierenerkrankungen 18

2.3.1 Diabetische Nephropathie 21

2.3.2 Hypertoniebedingter Nierenschaden 22

2.3.3 Akute Tubulusnekrose 24

2.3.4 Tubulo-interstitielle Nephritis 25

2.3.5 Nephrolithiasis 26

2.4 Anpassung der Forschungsziele im Rahmen der SARS-CoV-2 Pandemie 27

2.5 Statistische Auswertung 29

3 Ergebnisse **30**

3.1 Patientenkollektiv 30

3.2 Auswertungen zum Auftreten einer AKI 32

3.2.1 Auswertung der Basischarakteristika im Gruppenvergleich 33

3.2.2 Auswertung der perioperativen Daten im Gruppenvergleich 37

3.2.3 Histopathologische Auswertung im Gruppenvergleich 38

3.3 Multivariate Analyse 41

4 Diskussion ... 42

4.1 Auftreten AKI im untersuchten Kollektiv ... 43

4.2 Parenchymveränderungen und Bewertung als Risikofaktor für eine AKI ... 43

4.3 Risikostratifizierung nach Vorerkrankungen ... 46

4.4 Risikostratifizierung nach Vormedikation ... 47

4.5 Weitere Risikofaktoren für eine AKI ... 49

4.5.1 Risikostratifizierung nach Operationsmethode ... 49

4.5.2 Risikostratifizierung nach Hb-Wert ... 50

4.6 Limitationen der Arbeit ... 52

4.7 Abschließende Bewertung der Ergebnisse ... 53

5 Zusammenfassung ... 55

6 Literaturverzeichnis ... 56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 A/B: Lichtmikroskopische Abbildungen zum histologischen Aufbau des Nierenparenchyms 3
Abbildung 2: Flowchart Patient:innenkollektiv. Diese Abbildung veranschaulicht den Ein- und Ausschlussprozess zur Erstellung des endgültigen Patientenkollektivs. 15
Abbildung 3 A/B: Vergleich zweier lichtmikroskopischer Abbildungen eines Glomerulus in unterschiedlichen Stadien der diabetischen Nephropathie 22
Abbildung 4 A/B: Vergleich zweier lichtmikroskopischer Abbildungen einer Interlobararterie in unterschiedlichen Stadien der Hypertonie bedingten Schädigung 23
Abbildung 5 A/B: Lichtmikroskopische Abbildung der histologischen Korrelate bei einer ATN 24
Abbildung 6 A/B: Lichtmikroskopische Abbildung der histologischen Korrelate bei einer tubulo-interstitiellen Nephritis 25
Abbildung 7: Lichtmikroskopische Abbildung von Randallplaques 27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: KDIGO-Klassifikation 17
Tabelle 2: Übersicht der pathologischen Korrelate von typischen Nierenerkrankungen (Basierend auf (Herold 2020; Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). 19
Tabelle 3: Basischarakteristika des Patientenkolletivs 31
Tabelle 4: Auswertung des Serum-Kreatininwerts 32
Tabelle 5: Auswertung der Estimated Glomerular Filtration Rate 33
Tabelle 6: Demografische Daten und Vorerkrankungen im Vergleich von Patient:innen mit akuter Nierenschädigung (AKI) vs. keine 34
Tabelle 7: Vergleich von ausgewählten Medikamenten bezüglich der Korrelation zum Auftreten einer AKI 36
Tabelle 8: Auswertung des Hämoglobinwertes (Hb-Wert) bezüglich einer Korrelation zum Auftreten einer AKI 37
Tabelle 9: Vergleich der perioperativen Parameter bzgl. einer Korrelation zum Auftreten einer AKI 38
Tabelle 10: Vergleich der nicht neoplastischen Parenchymveränderungen des Nierengewebes 39
Tabelle 11: Gruppenvergleich des histologischen Tumorstadiums 40
Tabelle 12: Signifikante Parameter der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs 41

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensinconversionsenzym
AKI	*Acute kidney injury*, Akute Niereninsuffizienz
AKIN	*Acute Kidney Injury Network*
ANV	Akutes Nierenversagen
ATN	Akute Tubulusnekrose
BMI	*Body mass index*
CKD	*Chronic kidney disease,* Chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CCI	*Charlson comorbidity index*, Charlson-Komorbiditätsindex
DM	Diabetes Mellitus
GFR	*Glomerular filtration* rate, Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HE	Hämatoxylin-Eosin
ICU	*Intensive care unit*, Intensivstation
IL18	Interleukin-18
IMC	*Intermediate care unit*, Zwischenpflegestation
KDIGO	Kidney Disease: *Improving Global Outcomes*
KIM1	*Kidney Injury Molecule-1*
LIG	Ligament
MDRD	*Modification of diet in renal disease*
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PAS	*Periodic acid-schiff*
RCC	*Renal cell carcinoma*
RIFLE	*Risk, injury, failure, loss and end stage renal disease*
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Einleitung

Die akute Nierenschädigung (acute kidney injury, AKI) ist eine der häufigsten unterdiagnostizierten, postoperativen Komplikationen (Hobson et al. 2018). Vor allem nach einer Tumornephrektomie bei Patient:innen mit Nierenzellkarzinom kann es neben dem Verlust einer Niere zusätzlich zu funktionellen Defiziten der verbleibenden Niere kommen, die sich postoperativ als AKI zeigen können. In Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass ca. 33,7% der Patient:innen in der postoperativen Phase nach radikaler Nephrektomie eine AKI entwickelten. Abhängig von Untersuchungsmethoden und Studienpopulation zeigen sich sogar Inzidenzen von bis zu 60% (Cho et al. 2011). In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass eine postoperative AKI im Verlauf nicht nur mit einer Nierenfunktionsverschlechterung, sondern auch mit erhöhten Komplikationsraten, erhöhter Morbidität, verlängerter Hospitalisierungsdauer und Mortalität einhergeht (Cho et al. 2011; Schmid et al. 2014). Die postoperative AKI stellt somit einen wichtigen und nicht zu vernachlässigen Risikofaktor für schlechtere postoperative Verläufe dar.

Die derzeit übliche Diagnostik einer Nierenfunktionsstörung stützt sich auf die gültigen Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kriterien (Ronco et al. 2019). Die KDIGO Kriterien sind die Grundlage der Definition der AKI, welche sich einerseits auf den Anstieg des im Serum gemessenen Kreatinins, andererseits auf die ausgeschiedene Urinmenge bezieht. Die Klassifikation der AKI nach KDIGO weist jedoch Limitationen auf: vor allem das Serumkreatinin ist abhängig von vielen Faktoren, welche die Aussagekraft schwächen. Daraus ergibt sich die Fragestellung nach Möglichkeiten einer genaueren und frühzeitigen Diagnostik einer Nierenfunktionseinschränkung.

Neben der Nephrektomie selbst stellen sich weitere Risikofaktoren dar, die mit einem verschlechterten postoperativen Outcome im Hinblick auf die Nierenfunktion und Komplikationen einhergehen können. Zu diesen zählen Erkrankungen wie der Diabetes Mellitus oder die arterielle Hypertonie. Sie bedingen strukturelle Veränderungen des Nierenparenchyms, welche auch im nichtoperativen Setting eng mit einer chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) einhergehen können (Cho et al. 2011). Bei vorerkrankten und/oder älteren Patient:innen besteht deshalb oftmals bereits vor einem operativen Eingriff eine Nierenfunktionseinschränkung (Huang et al. 2009). In Metanalysen konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit einer bestehenden nicht dialysepflichtigen Einschränkung der Nierenfunktion postoperativ eine signifikant erhöhte kardiale Mortalität aufwiesen (Tonelli et al. 2006).

Bisher konnte noch nicht ausreichend beschrieben werden, inwiefern sich histologische Veränderungen des Parenchyms, wie sie beispielsweise durch einen Diabetes Mellitus oder eine arterielle Hypertonie als Abbild vorbestehender Grunderkrankungen entstehen können, auf das Auftreten einer postoperativen AKI auswirken. Diese Arbeit stellt daher die Analyse nicht-neoplastischer histopathologischer Befunde des Nierenparenchyms und deren

Aussagekraft für den postoperativen Verlauf bei Patient:innen, die sich einer Tumornephrektomie unterzogen haben, in den Vordergrund. Der Fokus liegt hierbei auf der Korrelation von parenchymalen Veränderungen der entfernten Niere und dem Auftreten einer AKI. Hierfür wurden pathologische Befunde von Nephrektomie-Präparaten gesichtet und anhand von im Vorhinein bestimmter Kriterien auf parenchymale, nicht-neoplastische Veränderungen untersucht. Das Erkennen klinisch relevanter Risikofaktoren in dieser Untersuchung würde es erlauben, Patient:innen mit entsprechendem Befund bereits frühzeitig mit einer angepassten Therapie zu versorgen, welche gegebenenfalls dem Auftreten einer AKI entgegenwirken oder zumindest den Verlauf und die damit verbundenen Komplikationen abschwächen könnte. Ferner könnte das Risiko für eine dauerhafte Nierenfunktionseinschränkung besser abgeschätzt werden und entsprechende Therapieempfehlungen bei Entlassung und für die weitere Nachsorge ausgesprochen werden.

Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes, der Schwierigkeiten der Diagnostik und der damit verbundenen Komplikationen stellt die AKI eine ernst zu nehmende Erkrankung dar. Besonders im postoperativen Setting wird die Diagnose AKI oftmals spät oder gar nicht gestellt (Hobson et al. 2018). Insbesondere urologische Patient:innen, die sich einer Nephrektomie z. B. aufgrund eines Nierenzellkarzinoms unterziehen, sind einem erhöhten Risiko für eine AKI ausgesetzt (Caddeo et al. 2013).

Nach einer Einführung in die Thematik, der Ausführung der Fragestellung sowie der Zielsetzung dieser Arbeit, werden anschließend die Forschungsmethoden und der Ablauf der Datengewinnung beschrieben. Der Analyse der Daten und Ergebnispräsentation folgt abschließend die Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung.

1.1 Funktion, Anatomie und Aufbau der Niere

Zu den Hauptfunktionen der Niere zählt die Ausscheidung schädlicher Substanzen über den Urin, die Regulierung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure/Base-Haushaltes und die Bildung endokriner Hormone. Die Elimination schädlicher Substanzen funktioniert weitestgehend über die passive Filtration dieser Stoffe in den Primärharn. Im Gegensatz zu den für den Organismus wichtigen Stoffen werden diese größtenteils nicht zurück ins Blut resorbiert. Solche Resorptionsprozesse, aber auch die Sekretionsprozesse, bilden den größten Teil der Homöostase (Pape et al. 2019).

Die endokrine Aktivität der Niere beinhaltet einerseits die von der aktuellen Kreislaufsituation abhängige Bildung des Hormons Erythropoetin, welches die Bildung von Erythrozyten stimuliert, andererseits bildet die Niere auch das vasoaktive Hormon Renin.

Die Niere ist ein retroperitoneal liegendes, paariges Organ mit einem ungefähren Gewicht von 125-170 g bei Männern bzw. 115-155 g bei Frauen. Die Größe der Nieren liegt im Durchschnitt bei 11-12 cm Länge, 5-7,5 cm Breite und 2,5-3 cm Dicke. Die rechte Niere

liegt etwas tiefer als die linke (Drenckhahn 2008). Makroskopisch kann man die derbe Nierenkapsel, die Nierenrinde, das Nierenmark und das Nierenbeckenkelchsystem erkennen. Die Nierenrinde ist die ca. 1 cm breite Schicht unterhalb der Nierenkapsel. Sie enthält Glomeruli und Nierengefäße. Das Nierenmark liegt unterhalb der Nierenrinde und besteht aus 7-12 Markpyramiden, welche in die kleinen Nierenkelche münden. In den Markpyramiden liegen hauptsächlich die Sammelrohre und das Tubulussystem. Das Nierenbeckenkelchsystem fängt den Harn aus den Markpyramiden. Es besteht aus den kleinen Nierenkelchen, die in zwei bis drei Hauptkelche münden, welche wiederum ins Nierenbecken übergehen (Drenckhahn 2008). Von hier erfolgt der Abtransport des sekundären Harns.

Histologisch besteht die Niere aus circa einer Million Funktionseinheiten, den sogenannten Nephronen. Diese wiederum bestehen aus dem Nierenkörperchen mit der glomerulären Filtrationsbarriere sowie dem Nierentubulussystem (Welsch et al. 2018). Das Nierenkörperchen ist die Verbindung zwischen Tubulussystem und dem Gefäßsystem. Es bildet durch Druckunterschiede eine Ultrafiltration des Blutes (Primärharn). Das Nierenkörperchen besteht aus dem Glomerulus, einem stark gewundenem Gefäßknäuel, dessen Hauptteil ein gefenstertes Kapillarbett ausmacht (Abbildung 1A). Dieses spezielle Endothel stellt mithilfe der glomerulären Basalmembran und den Podozyten die renale Filtrationsbarriere her, an der die Ultrafiltration des Blutes stattfindet. Umschlossen wird diese funktionelle Einheit durch die Bowman-Kapsel. Sie bildet einerseits einen Teil der Filtrationsbarriere und umschließt anderseits das Nephron, sodass der filtrierte Primärharn Richtung Tubulussystem abgeleitet wird (sog. Harnpol). Als letzten Teil des Nierenkörperchens bezeichnet man den juxtaglomerulären Apparat. Hierbei handelt es sich um eine Zellpopulation, welche dem Gefäßpol des Glomerulums anliegt. Diese Zellen übernehmen regulatorische Funktionen wie die Steuerung der Nierendurchblutung und die Bildung des Hormons Renin (Welsch et al. 2018/ Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

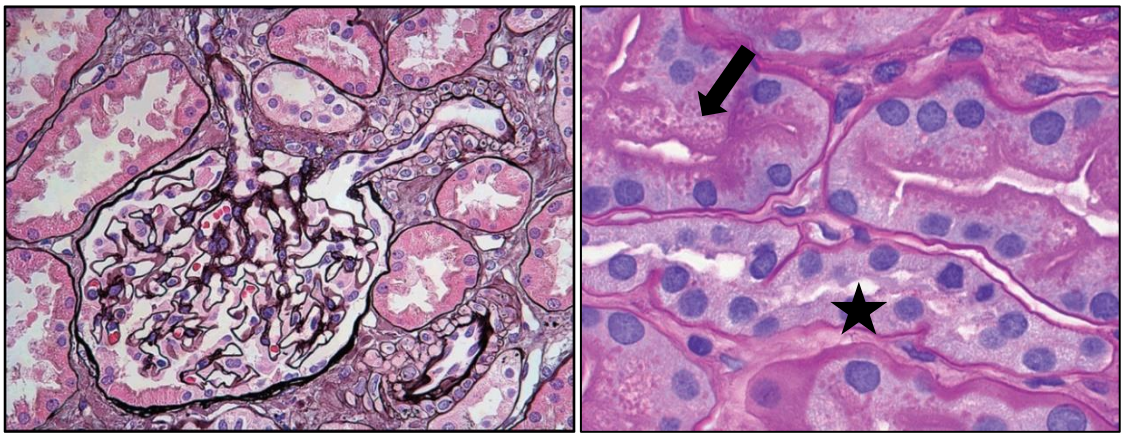

Abbildung 1 A/B: Lichtmikroskopische Abbildungen zum histologischen Aufbau des Nierenparenchyms

1A (links): Lichtmikroskopische Abbildung eines Glomerulus (Methenamin-Silberfärbung, X 400). Man sieht sowohl die zu- als auch die abführenden Gefäße und das dazwischen liegende Gefäßknäul. Des Weiteren lässt sich in dieser Färbung die Bowman-Kapsel anhand der starken Ablagerung von Silber erkennen.

1B (rechts): Lichtmikroskopische Abbildung verschiedener Tubuli (PAS, X 1000). Der Pfeil markiert einen proximalen Tubulus, erkennbar an dem PAS positiven apikalen Bürstensaum. Der Stern markiert einen distalen Tubulus. Dieser ist anhand des fehlenden Bürstensaums und anhand des abgeflachten Epithels von einem proximalen Tubulus gut zu differenzieren. Basierend auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Das Nierentubulussystem ist nach dem Nephron die nächste funktionelle Einheit, welche den Primärharn in Richtung des Nierenbeckenkelchsystems leitet (Abbildung 1B). Auf dieser Strecke finden Resorption- und Sekretionsvorgänge statt, wodurch am Ende des Tubulussystems ein kondensierter Sekundärharn entsteht (Welsch et al. 2018/ Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Auf den proximalen Tubulus folgt der Intermediärtubulus, der sich überwiegend im inneren Nierenmark befindet und aus einem stark abgeflachten Epithel besteht. An den intermediären Tubulus schließt der distale Tubulus an (Welsch et al. 2018/ Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Die Verbindung zwischen dem Tubulussystem und dem Nierenbeckenkelchsystem stellt der Verbindungstubulus her. Als finaler Abschnitt ist das Sammelrohr zu nennen, das hauptsächlich aus zwei Zellarten besteht: den Hauptzellen, ein isoprismatisches Epithel, das eine hormonell regulierte Wasserdurchlässigkeit aufweist und den Schaltzellen, die für die regulatorischen Prozesse im Säure-Basen-Haushalt zuständig sind (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

1.2 Radikale Tumornephrektomie und Folgen für die Nierenfunktion

Neoplastische Veränderungen der Niere nehmen circa 2% aller weltweit gestellten Tumordiagnosen ein und zeigten – vor allem in westlich geprägten Ländern – in den vergangenen Jahrzehnten eine signifikante Zunahme der Inzidenz (Capitanio et al. 2018). Ein Großteil der malignen Tumoren ist ausgehend von den tubulär gelegenen Epithelzellen und wird somit der heterogenen Gruppe der Nierenzellkarzinome zugeordnet (Zentrum für Krebsregisterdaten, Nierenkrebs 2023). Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Männer bei 68 und für Frauen bei 72 Jahren. Bei der Behandlung des lokalisierten Nierenzellkarzinoms steht ein operatives Vorgehen im Vordergrund.

Die operative Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms erfolgt idealerweise organerhaltend mittels Nierenteilresektion. Kann die Niere aufgrund der Lage oder Größe des Tumors nicht erhalten werden, erfolgt eine radikale Nephrektomie (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms 2020). Dabei wird die tumortragende Niere samt Fettkapsel entfernt. Etablierte Operationszugänge sind die offene lumbale Tumornephrektomie oder die laparoskopische (Roboter-assistierte) transabdominelle oder retroperitoneoskopische Tumornephrektomie. Für fortgeschrittene Tumore mit evtl. Vena-Cava-Thrombus bietet sich der offene thorakoabdominelle Zugang an (Burt 1991; Ciancio et al. 2006; Mickisch 2002).

Für den lumbalen Zugang werden die Patient:innen nach der präoperativen Vorbereitung und der Einleitung der Narkose durch die Anästhesie in überstreckter Seitenlagerung gelagert. Nach der darauffolgenden Desinfektion des Operationsgebietes wird der Operationssitus durch einen lumbalen Schnitt, meist zwischen der elften und zwölften Rippe, eröffnet. Häufig beginnt man mit dem Aufsuchen des Harnleiters. Dieser wird auf Höhe der Kreuzung der Iliakalgefäße abgesetzt. Auf die Freilegung der Niere folgt die Präparation des Nierenhilus. Bei der Operation der linken Niere muss zusätzlich auf die Vena Testikularis/Ovarica unterhalb des Nierenpols geachtet werden. Auf der gegenüberliegenden Seite kann das Gefäß durch die anatomischen Verhältnisse geschont werden. Nachdem die Hilusgefäße identifiziert und frei präpariert worden sind, werden diese mit Gefäßklemmen verschlossen bzw. zwischen zwei Overholts durchtrennt und abgesetzt, sodass das Präparat entfernt werden kann (Albers et al. 2005; Smith et al. 2012). Abschließend wird der Situs auf Bluttrockenheit kontrolliert. Als letzter Schritt vor Schließung des Situs folgt meist die Einlage einer Drainage in die Nierenloge. Solange keine postoperativen Komplikationen auftreten, kann die Drainage nach einem bis drei Tagen gezogen werden (Smith et al. 2012).

Zu den intraoperativen Komplikationen der radikalen Nephrektomie zählen Blutungen sowie Verletzung von Nachbarorganen und Gefäßen. Das Blutungs- und Komplikationsrisiko steigt bei vorbestehenden Verwachsungen an. Neben lokalen Verwachsungen kann es auch zur Invasion des Tumors in große Gefäße kommen, wobei vor allem die Vena Cava von Thromben betroffen sein kann. Diese Thromben können bis in den Thorax reichen und damit einen gefäßchirurgischen Eingriff notwendig machen. Insgesamt sind Komplikationen jedoch eher selten und die Mortalität des Eingriffes liegt deutlich unter 2% - beides ist jedoch u. a. abhängig von der Tumorgröße, Konstitution der Patient:innen, Voroperationen und Erfahrungen der Operateur:innen (Albers et al. 2005; O´Connor et al. 2020). Weitere mögliche post-operative Komplikationen sind – neben der AKI – Nachblutungen, Wundinfektionen und vorübergehende Darmpassagestörungen. Als Spätkomplikation ist die Entwicklungen einer CKD nach Nephrektomie zu nennen (Desai et al. 2005).

Für den laparoskopischen Zugang findet die Lagerung der Patient:innen meist in abgeschwächter Seitenlage auf einer Vakuummatratze statt. Es sollte für eine ausreichende Fixierung gesorgt werden, um die Lagerung in alle Richtungen zu ermöglichen. Die Positionierung der Trokare, durch welche die Arbeitsgeräte und eine Kamera eingeführt werden können, wird in Abhängigkeit von den Gegebenheiten der Patient:in durch die Operateur:in festgelegt (Albers et al. 2005; Smith et al. 2012). Die darauffolgenden operativen Abläufe sind vergleichbar zu der Vorgehensweise bei einer offenen Nephrektomie. Die abgesetzte Niere wird intraperitoneal in einen speziellen Bergebeutel platziert, welcher durch einen der Trokare eingebracht wird. Anschließend wird der Zugang zur Bauchhöhle mittels eines muskelschonenden Schnittes erweitert und das Präparat in toto durch diesen entfernt (Albers et al. 2005; Smith et al. 2012). Die laparoskopische Tumornephrektomie ist auch roboterassistiert möglich. Hierbei profitiert man ebenfalls von den Vorteilen der

minimalinvasiven Operation (z. B. geringerer Blutverlust, schnellere Rekonvaleszenz) und die Operateur:innen werden durch die Möglichkeiten des Roboters (z. B. dreidimensionale Beweglichkeit der Roboterarme, Vergrößerung) unterstützt (Albers et al. 2005; Gorin et al. 2011).

Nach der Nephrektomie verbleiben die Patient:innen in der Regel für fünf bis zehn Tage stationär. Hier findet eine Überwachung der Patient:innen, begleitet von Kostaufbau, Mobilisation und Entfernung der Ableitungen mit anschließender Entlassung in das häusliche Umfeld statt. Die regelmäßigen Nachkontrollen (Tumornachsorge) geschehen mittels einer ambulanten fachurologischen Anbindung.

Als Folge der Nephrektomie müssen die verbliebenen Nephrone kompensatorisch ihre Filtrationsleistung anpassen (Zhou et al. 2017). Auch bei ansonsten gesunden Patient:innen kann es initial zu einem Anstieg der Retentionsparameter kommen. Der Organismus benötigt postoperativ ca. sechs Monate, um sich an die Situation anzupassen. Nach dieser Periode können die nierenbezogenen Parameter wieder in den Normbereichen der jeweiligen Altersgruppe liegen (Albers et al. 2005; Smith et al. 2012). Insbesondere bei einer Vorschädigung der verbleibenden Niere kann es zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion kommen (Corman et al. 2000). Dieser Sachverhalt wird in Kapitel 2.3 „Nierenfunktion und akute Nierenschädigung“ ausführlich dargelegt.

Das ermittelte AKI-Risiko post Nephrektomie lag bei 42,3% (Caddeo et al. 2013). Ähnliche Inzidenzen zeigten sich in Arbeiten aus China, wo das Risiko für eine AKI nach Nephrektomie signifikant über dem AKI-Risiko der Gesamtbevölkerung lag (Xu et al. 2020). In schweren Fällen ist sogar eine (kurzfristige) Dialysepflichtigkeit zu beobachten.

Im Falle eines postoperativen AKI nach Nephrektomie resultierte bei einem relevanten Anteil an Patienten:innen eine verlängerte Hospitalisationsphase und eine erhöhte Wiederaufnahmerate. Als Spätfolge zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine CKD (Chertow et al. 2006). Patient:innen, die im Rahmen einer strukturierten Nachsorge weiter betreut wurden, zeigten im Laufe eines Jahres ein Risiko von 16% für ein CKD und 30% für eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie (Kim et al. 2020; Schmid et al. 2014). Länger angelegte Untersuchungen berichten sogar von einer bleibenden Nierenfunktionseinschränkung bei bis zu 60% aller Patient:innen (Thompson et al. 2012; Weight et al. 2010).

Neben den uro-onkologischen Patient:innen lässt sich auch ein Anstieg der Prävalenz des CKD in der Gesamtbevölkerung erkennen (Levey et al. 2009). Mit steigendem Alter häufen sich Komorbiditäten, die einen voranschreitendem Funktionsverlust der Nieren begünstigen. Das Erreichen des Vollbilds einer CKD bedingt darüber hinaus auch selbst vermehrte Hospitalisationen und das vermehrte Auftreten von Komplikationen, woraus neben dem damit verbundenen Verlust an Lebensqualität eine enorme gesundheitsökonomische Belastung entsteht.

1.3 Nierenfunktion und akute Nierenschädigung

Unter der Nierenfunktion wird die Gesamtheit aller Stoffwechselvorgänge der Nieren, also den Wasser- und Elektrolyt- sowie den Säure-Basen-Haushalt zu regulieren, zusammengezählt (Pape et al. 2019). Der Begriff ist weitestgehend ein Synonym für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (Andreucci et al. 2016). Die GFR gibt das pro Zeiteinheit durch die Glomeruli filtrierte Volumen an und wird in ml/min/1,73m^2 angegeben. In der Labormedizin wird meist die geschätzte (estimated) GFR (eGFR) bestimmt. Die eGFR wird aus dem Serumkreatinin und anhand von Angaben über das Alter, Geschlecht und Hautfarbe der Patient:innen berechnet (Pape et al. 2019).

Zur Berechnung der eGFR werden verschiedene Formeln genutzt. Die gängigsten sind die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel (CKD-EPI) und die Modification of Diet in Renal Disease Formel (MDRD). Beide Ansätze nutzen die gleichen Parameter, unterscheiden sich jedoch durch die Gewichtung der einzelnen Parameter, wodurch eine geringe Varianz der Ergebnisse entsteht (Levey et al. 2014). Trotz moderner Analysetechniken ist die Bestimmung der Nierenfunktion aufgrund ihrer Abhängigkeit von vielen einzelnen Variablen oft ungenau. Zunächst weist die Produktion des Kreatinins in der Muskulatur eine große Abhängigkeit zu individuellen Charakteristika einzelner Patient:innen auf. Das Kreatinin zeigt eine Abhängigkeit sowohl zur Gesamtmuskelmasse der Patient:in als auch zu Alter und Geschlecht (Pape et al. 2019). Darüber hinaus ist der Metabolismus des Kreatinins bei erkrankten Personen im Vergleich zu Kontrollgruppen verändert. Bei nephrologischen Patient:innen, welche vermehrt eine Volumentherapie benötigen, kann es durch die Verdünnung zu einer Verschleierung der wahren Nierenfunktion kommen. Zudem spielen einige Medikamente eine größere Rolle bei der Sekretion der tubulären Zellen. Daher – und aufgrund des verzögerten Anstiegs des Serumkreatinins – können zur genaueren Bestimmung der Nierenfunktion weitere Laborparameter bestimmt werden (Andreucci et al. 2016). Einer dieser Parameter ist z. B. das Cystatin C. Im Gegensatz zu Kreatinin wird dies nicht im Tubulussystem sezerniert und weist dazu auch einen deutlich schnelleren Anstieg auf. Die Bestimmung des Kreatinins im Serum bleibt der aktuelle Goldstandard.

1.3.1 Definition und Epidemiologie der akuten Nierenschädigung

Das Verständnis über Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik, Therapie und Outcome der AKI hat sich im Verlauf der Zeit stark gewandelt. Mittlerweile gibt es über 30 verschiedene Definitionen und verschiedene Kriterien anhand welcher die AKI in verschiedene Schweregrade eingeordnet wird (Case et al. 2013).

Für die Diagnostik der AKI sind Anamnese, Vorerkrankungen und die Medikation relevant, welche dem Ziel einer Differenzierung zwischen einer AKI und einem exazerbierten chronischen Nierenversagen dienen. Die wichtigsten zu bestimmenden Parameter sind das Serumkreatinin, aus welchem die GFR errechnet wird, sowie die Urinausscheidung.

Im Jahr 2004 wurde durch die Acute Dialysis Quality Iniative Arbeitsgruppe eine neue Definition eingeführt: die Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Classification, kurz RIFLE Klassifikation. 2006 wurde diese auf die drei AKIN (Acute Kidney Injury Network) Stadien reduziert, welche mit den ersten drei Stadien der RIFLE Klassifikation übereinstimmen. Das Loss- und das End-Stage Stadium werden seitdem als Folgen der akuten Nierenschädigung gewertet und nicht in der Klassifikation aufgeführt. 2012 wurden beide Klassifikationen durch die „Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO)"-Leitlinie abgelöst (siehe Kapitel 3.2.1 Patientenbezogene Daten) (Ronco et al. 2019). Darüber hinaus können zur besseren Bestimmung auch Microalbumin, N-Acetyl-beta-d-glucosamindase, Urinary KIM-1, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Urinary IL-18, Netrin und Beta2-Microglobulin bestimmt werden, welche insbesondere in der Diagnostik des AKI eingesetzt werden könnten (Schmid et al. 2015). Bisher hat sich jedoch keiner dieser Parameter in der klinischen Routine durchsetzen können.

In der Fachliteratur wird das Nierenversagen je nach Auslöser des Nierenschadens unterteilt nach prärenaler, renaler oder postrenaler Genese. Oftmals liegen der akuten Nierenschädigung jedoch mehrere Ursachen zugrunde.

Das prärenale Nierenversagen ist begründet durch eine renale Minderperfusion. Die verminderte Perfusion der glomerulären Gefäße resultiert in einer erniedrigten GFR. Ursachen dafür können ein intravasaler Volumenmangel (z. B. bei Schock, Blutverlust, Sepsis), eine relative Hypotension, ein vermindertes Herzzeitvolumen oder das hepatorenale Syndrom sein (Macedo und Mehta 2009; Kuhlmann et al. 2008). Da es in den meisten Fällen nicht durch einen eigentlichen Schaden des Nierengewebes bedingt ist, spricht man auch von der „reversiblen Form des Nierenversagens" (Macedo und Mehta 2009). Bei Progress des Nierenversagens sieht man mikroskopisch eine akute Tubulusnekrose (ATN) (Macedo und Mehta 2009).

Die renale Form der AKI wird hervorgerufen durch eine renale Parenchymschädigung. Der Parenchymschaden kann sowohl die Glomeruli, die Tubuli als auch das Interstitium betreffen. Die häufigsten mikroskopischen Manifestationen sind eine Glomerulonephritis, die ATN und eine akute interstitielle Nephritis. Eine Parenchymschädigung kann durch endogene und exogene Stoffe verursacht werden. Beispiele für eine endogene Schädigung des Parenchyms sind das Tumorlysesyndrom und die Rhabdomyolyse. Diese bewirken eine indirekte Schädigung der Niere durch massenhafte Ausschüttung von spezifischen Proteinen in die Blutbahn. In diese Kategorie fällt auch das in Folge einer Nephrektomie auftretende Nierenversagen, bei dem es durch die Operation zu einer Reduktion der funktionsfähigen Nephrone kommt. Die operationsbedingte Verringerung der an den Filtrationsprozessen beteiligten Nephrone bedingt eine hämodynamische Umstrukturierung des Gewebes. Es kommt zu einer glomerulären Hyperperfusion vitaler Areale und einer dadurch bedingten erhöhten GFR einzelner Nephrone (single nephron glomerular filtration rate [SNGFR]) (Brenner et al. 1996). Dies bedingt eine Veränderung der prä- und postglomerulären Drücke,

aus denen parenchymale Metaplasien wie eine Glomerulosklerose der noch intakten Areale hervorgehen. Der daraus einstehende Circulus Vitiosus wird durch das Vorliegen metabolischer Erkrankungen beschleunigt (Brenner et al. 1996).

Als letztes ist die postrenale AKI zu nennen, welche meist durch einen ungenügenden Abfluss des Urins gekennzeichnet ist. Diese Abflussstörung sorgt für einen Rückstau des Harns in die Nieren. In bildgebenden Verfahren zeigt sich dieser durch ein dilatiertes Nierenbeckenkelchsystem. Durch den gestörten Abfluss kommt es zu einer Akkumulierung von harnpflichtigen Substanzen im Körper. Ursachen hierfür können z. B. die Urolithiasis (obstruierendes Konkrement) oder Blasenentleerungsstörungen (Harnverhalt bei Prostatahyperplasie) sein (Kuhlmann et al. 2008).

Unabhängig von Form und Auslöser ist zu beobachten, dass circa 30% aller intensivpflichtigen Patient:innen eine AKI erleiden (Case et al. 2013). Dadurch ist die Mortalität der intensivpflichtigen Patient:innen um das Doppelte erhöht. Die Fallzahlen von akuten Nierenschädigungen bei nicht intensivpflichtigen schwanken dagegen stark. Ein Grund hierfür könnte sein, dass selbst mit den neuen Diagnosekriterien die AKI noch immer unterdiagnostiziert wird. Dennoch ließ sich feststellen, dass die Fallzahlen von hospitalisierten Patient:innen von durchschnittlich 4,9% (1983) auf 20% (2012) angestiegen sind (Case et al. 2013).

Urologische Patient:innen haben ein erhöhtes Risiko für eine AKI (Caddeo et al. 2013). Ursächlich hierfür sind die unmittelbar die Nieren und den Harntrakt betreffenden Erkrankungen und Operationen (Huang et al. 2009). In Auswertungen aus Großbritannien zeigte sich, dass über ein Jahr verteilt durchschnittlich 6,7% aller hospitalisierten urologischen Patient:innen eine AKI erleiden. Das deutlichste Risiko fand sich bei Patient:innen, welche eine Nephrektomie benötigten. Dieser Zusammenhang ist weiter in Kapitel 2.3. Radikale Tumornephrektomie und Folgen für die Nierenfunktion beschrieben. Diese Inzidenzen zeigen die Notwendigkeit einer präoperativen Risikoabschätzung, um Risikopatient:innen zu identifizieren und ggf. eine Therapieanpassung durchzuführen. Eine Möglichkeit zur Kalkulation der postoperativen Nierenfunktion wäre beispielsweise die Auswertung präoperativer Werte mittels einer Regressionsanalyse anhand eines Nomogramms. Ein solches Nomogramm verwendet alle gängigen Prädiktoren einzelner Patient:innen anhand derer das Risiko errechnet werden kann (Xu et al. 2020). So kann zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AKI in Abhängigkeit zu Alter und Vorerkrankungen dargestellt und somit die klinische Entscheidungsfindung vereinfacht werden. Solche Nomogramme haben sich in der klinischen Routine bisher nicht standardmäßig etabliert.

1.3.2 Klinik der akuten Nierenschädigung

Eine AKI kann aufgrund einer verminderten Nierenfunktion oder einer verminderten Ausscheidung zu einer Dysbalance der physiologischen Regulation des Flüssigkeits- und Salzhaushaltes des Körpers führen. Daraus folgt ein Überschuss des extrazellulären Volumens, eine Hyperkaliämie und eine metabolische Azidose (Kuhlmann et al. 2008). Klinisch präsentieren sich Patient:innen zu Beginn meist mit unspezifischen Symptomen. Auch komplett asymptomatische Verläufe sind möglich. Für alle Formen des AKI gilt, dass sie als Leitsymptom eine Oligurie bis hin zur Anurie aufweisen. Dies kann im Verlauf durch Zeichen der Überwässerung deutlich werden, welche sich als Beinödeme und Anasarka manifestieren können (Kuhlmann et al. 2008). Die reduzierte Nierenfunktion allein ist bei diesen Patient:innen jedoch nur selten Ursache einer vital bedrohlichen Situation, vielmehr entsteht diese durch vorstehende kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patient:innen (Yang und Ma 2020). Die aus der AKI resultierende geringere bis fehlende Diurese kann jedoch durch Verschiebung des Salzhaushaltes zu lebensbedrohlichen Komplikationen (Gefahr von Arrhythmien) führen. Eine AKI kann eine Letalität von bis zu 50% aufweisen. Eine solch hohe Letalität ist aber vor allem bei alten, multimorbiden und septischen Patient:innen zu beobachten.

Bei Patient:innen, die nach einer Nephrektomie eine AKI entwickeln, sind die beschriebenen Symptome in den meisten Fällen nicht nachweisbar. Stellt sich in dieser Situation eine AKI ein, reicht bereits ein leichter Verlauf mit weiterer Einschränkung der Nierenfunktion und es wird eine signifikant erhöhte Mortalität beschrieben, welche auch noch nach Jahren besteht (Cho et al. 2011).

1.3.3 Therapie der akuten Nierenschädigung

Die Therapie der AKI unterliegt momentan einem Wandel, da die gängigen nephroprotektiven Medikamente in der akuten Phase vermehrt in den Hintergrund rücken.

Der Einsatz von ACE-Hemmern und ATII-Rezeptorblockern im Rahmen eines AKI wird heute zunehmend differenziert betrachtet. Während diese Medikamente traditionell bei der Behandlung von Herzinsuffizienz und zur Blutdruck-Kontrolle eingesetzt werden, gibt es im Rahmen eines AKI Bedenken hinsichtlich einer möglichen Verschlechterung der Nierenfunktion. Studien zeigen, dass ACE-Hemmer und Sartane zwar langfristig nephroprotektiv wirken, jedoch während einer akuten Nierenschädigung das Risiko einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion besteht (Brar et al. 2018). Auf der anderen Seite zeigt sich aber auch, dass ein Absetzen dieser Medikamente nach einem AKI das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität erhöhen kann (Bidulka et al. 2020). Daher wird in den aktuellen Leitlinien, wie der KDIGO-Leitlinie, empfohlen, den Einsatz dieser Medikamente bei akutem Nierenversagen sorgfältig abzuwägen und in bestimmten Phasen zu pausieren, um eine Verschlechterung der GFR zu vermeiden (Herold 2020; Kellum und Lameire 2013).

Des Weiteren sollten die Patient:innen evtl. eine hochkalorische eiweiß- und kaliumarme Diät verabreicht bekommen (Kuhlmann et al. 2008). Grundlegend ist die Überwachung der Urinausscheidung und Flüssigkeitsbilanz. Ein besonderes Augenmerk gilt der Therapie der Hyperkaliämie, um das Auftreten von Arrhythmien zu verhindern. Bei Patient:innen, welche neben der Hyperkaliämie auch eine Azidose aufweisen, sollte die Gabe von Natriumbikarbonat in Betracht gezogen werden, da dies sowohl die Azidose puffert als auch eine Hyperkaliämie senkt (Kuhlmann et al. 2008). Teilweise werden Diuretika als Therapieversuch eingesetzt.

Die Indikation zur Einleitung einer Dialysetherapie im Rahmen eines akuten Nierenversagens stellt eine entscheidende therapeutische Maßnahme dar und erfolgt in der Regel dann, wenn konservative Behandlungsansätze zur Kontrolle schwerer metabolischer und systemischer Komplikationen unzureichend sind. Dabei basieren die Entscheidungskriterien teils auf etablierten metabolischen Grenzwerten sowie der klinischen Manifestation der Komplikationen (Herold 2020).

Die Hyperkaliämie zählt zu den wichtigsten Komplikationen im Rahmen eines AKI. Eine Dialyse sollte evaluiert werden, sobald der Serumkaliumspiegel 6,5 mmol/L überschreitet und nicht auf konservative Therapiemaßnahmen anspricht, da persistierende Hyperkaliämien das Risiko für potenziell letale kardiale Arrhythmien erhöhen können (Brar et al. 2018; Herold 2020; Kellum und Lameire 2013).

Eine weitere zentrale Indikation für die Dialyse stellt eine stark erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut dar. Hierbei kommt es aufgrund der verminderten renalen Filtrationskapazität zu einer Akkumulation von urämischen Toxinen. Hieraus können schwerwiegende klinische Komplikationen im Sinne einer urämischen Enzephalopathie, Perikarditis oder Koagulopathien entstehen (Kellum et al., 2012; Herold 2020).

Neben den beispielhaft genannten laborchemischen Indikationen gibt es eine Vielzahl an weiteren laborchemischen und klinischen Parametern zur Evaluation einer Dialyseeinleitung. Die endgültige Entscheidung basiert aber nicht nur auf der isolierten Betrachtung einzelner Laborparameter, sondern erfordert immer eine integrative Betrachtung des Gesamtzustandes des Betroffenen/der Betroffenen. Leitlinien, wie die der KDIGO, liefern hierfür evidenzbasierte Empfehlungen, die eine differenzierte Abwägung der Dialyseindikation für jeden Einzelfall ermöglichen (Kellum und Lameire 2013; Yong et al. 2011).

Im perioperativen Setting werden nebst beschriebener Allgemeinmaßnahmen weitere Optimierungen diskutiert, denen eine positive Auswirkung auf die Nierenfunktion zugeordnet wird. Zum Beispiel kann durch eine Unterbindung der Gefäßzufuhr (Ausklemmen der renalen Gefäße) im Rahmen einer Teilnephrektomie ein Ischämie-bedingter Schaden entstehen (Simmons et al. 2008). Eine Reduktion dieser sogenannten Ischämiezeit würde vor allem bei Patient:innen mit vorbekannten Risikofaktoren das postoperative Outcome deutlich verbessern (Ali et al. 2007; Cho et al. 2011). Idealerweise

intendiert man ganz ohne Ischämie zu arbeiten. Ein weiterer Ansatz zum Schutz des Nierenparenchyms während der Ischämiephase ist der perioperative Einsatz von osmotisch aktiven Substanzen wie Mannitol. Deren vermuteter nephroprotektiver Effekt ist umstritten und konnte bisher in keiner klinischen Studie zweifelsfrei bewiesen werden, weshalb der Einsatz von Mannitol nicht mehr Teil der aktuellen Leitlinien ist (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms 2020). Auch das intraoperative Flüssigkeitsmanagement bildet einen wichtigen Ansatzpunkt, da eine ausreichende Perfusion der renalen Gefäße einen starken Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion hat (Williams et al. 2019). Neben der arteriellen Perfusion der Niere spielt auch der zentrale Venendruck (ZVD) zunehmend eine Rolle in der Forschung. Bei operativen Eingriffen in der Bauchhöhle kann es zur Erhöhung des intraabdominellen Druckes kommen. Dies hat eine direkte Auswirkung auf den ZVD, welcher während einer solchen Operation seine Grenzwerte deutlich überschreiten kann. Dies wird nicht nur bei offenen Operationen beobachtet, sondern insbesondere bei laparoskopischen oder roboter-assistierten Eingriffen. An eine Erhöhung des ZVDs ist direkt eine Erhöhung des venösen Drucks im renalen System gekoppelt (Gameiro et al. 2018). Das Nierenbecken kann eine gewisse Druckerhöhung zwar durch Dilatation der Gefäße kompensieren, aber bei länger andauernder Operation kann dies einen Einfluss auf die postoperative Entwicklung der Nierenfunktion haben (Shalabi et al. 2017).

1.4 Bisherige Forschungsansätze und Ziele dieser Arbeit

Die Wachsamkeit gegenüber einer AKI bei urologischen Patient:innen muss geschärft werden. Bei der Diagnostik des AKI steht die Suche nach Möglichkeiten im Vordergrund, welche eine frühzeitige, sichere und zuverlässige Erkennung eines AKI zulassen. In diesem Zusammenhang hat die Untersuchung von Nephrektomiepräparaten von Patient:innen mit einer neoplastischen Grunderkrankung der Niere gezeigt, dass durchschnittlich jedes zehnte Präparat eine nicht-neoplastische parenchymale Veränderung von relevantem Ausmaß enthielt (Henriksen et al. 2007). Als häufigste Veränderung präsentierte sich die Glomerulosklerose. Diese stellt in der Vielzahl der Fälle das histologische Korrelat eines beginnenden hypertoniebedingten Nierenschadens oder einer diabetischen Nephropathie dar und erhöht das Risiko einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsreduktion in der postoperativen Phase signifikant (Gautam et al. 2010). Der Großteil solcher Patient:innen präsentierte im Verlauf eine über sechs Monate persistierende GFR-Reduktion (Bijol et al. 2006). Studien mit Beobachtungszeiträumen von bis zu zehn Jahren konnten die Entwicklung einer CKD bestätigen (Brandina et al. 2016). Für weitere, häufig bei nephrektomierten Patient:innen gefundene Veränderungen wie die Pyelonephritis, Nephrokalzinose und Arteriosklerose der renalen Gefäße konnte noch keine Korrelation zu postoperativ auftretenden Nierenfunktionseinschränkungen gefunden werden. Dennoch stellt die histologische Analyse der nicht-neoplastischen Veränderungen von

Nephrektomiepäparaten bisher ein noch wenig untersuchtes Gebiet der urologischen Forschung dar.

Diese Dissertation schließt daher an die genannten Arbeiten an und untersucht die nicht-neoplastische Parenchymveränderungen der Niere und deren Aussagekraft als Prädiktoren für das Auftreten einer AKI nach radikaler Tumornephrektomie bei Patient:innen mit Nierenzellkarzinom. Ob parenchymale Veränderungen eine Rolle für das Auftreten eines postoperativen AKI in unserem Kollektiv spielen, soll die folgende Auswertung zeigen. Wenn sich in dieser Arbeit die vermuteten Zusammenhänge bestimmter Veränderungen des Nierenparenchyms mit einem erhöhten AKI-Risiko bestätigen sollten, könnten sich daraus Auswirkungen auf die postoperative Überwachung, Therapie und Nachsorge der Nierenfunktion für die Patient:innen ergeben. Eine unmittelbar postoperativ beginnende nephroprotektive Therapie könnte die Ausprägung eines AKI verhindern oder zumindest abschwächen. Auch eine prophylaktische Therapie von Risikopatient:innen könnte die Rate an möglichen AKI-bedingten Komplikationen senken, wodurch sich schlussendlich auch ein wirtschaftlicher Vorteil für die behandelnden Kliniken ergeben würde (Weiss et al. 2019).

Generell sollte die Aufdeckung und Prävention von Risikofaktoren für die Entstehung einer AKI oder eines CKD als zukünftiges Qualitätsziel in der Uro-Onkologie verfolgt werden (Schmid et al. 2014).

2 Patient:innen und Methodik

2.1 Studienpopulation

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patient:innen, die sich zwischen dem 01.01.2013 und dem 31.12.2018 an der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) einer Tumornephrektomie unterzogen hatten (Ethikvotum [9/1/19] der (UMG). Auch Patient:innen, die im Untersuchungszeitraum aufgrund eines Tumors nephrektomiert und nach einigen Jahren auch an der zweiten Niere operiert wurden, gingen in die Studie ein. Hier wurde jeweils der erste Eingriff untersucht. Die Datenerhebung wurde nur bei Patient:innen durchgeführt, die im Behandlungsvertrag in die Nutzung ihrer biomedizinischen Materialien für Studienzwecke eingewilligt hatten. Bei Vorliegen einer solchen Einwilligung erfolgte keine weitere Information der Patient:innen. Bei fehlender Einwilligung wurde folgendermaßen vorgegangen: Patient:innen, die die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten, wurden postalisch und ggf. telefonisch kontaktiert und nach ausführlicher Aufklärung um eine schriftliche Zustimmung gebeten. Bei bereits verstorbenen Patient:innen wurde versucht, die Angehörigen zu kontaktieren und über den mutmaßlichen Willen der Patient:innen befragt. Bei allen Patient:innen, bei denen keine postalische Anschrift vorlag, wurde ein Kontakt über das Einwohnermeldeamt hergestellt.

Patient:innen, die einer Verwendung von Biomaterialien widersprochen hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren neben einer Nephrektomie aufgrund einer nicht-neoplastischen Grunderkrankungen der Nieren eine bekannte bilaterale Nierenerkrankung, eine anatomische Fehlbildung der kontralateralen Niere und eine fehlende Anlage der kontralateralen Niere. Auch Patient:innen, die aufgrund einer unzureichenden Restnierenfunktion eine Dialyse benötigten, wurden aus der Kohorte ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patient:innen, deren Dokumentation essenzielle Daten für die Auswertung nicht enthielt. Ausgeschlossen wurden auch alle minderjährigen (Alter < 18) Patient:innen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten in die vorliegende Arbeit insgesamt 135 Patient:innen eingeschlossen werden (Abbildung 2).

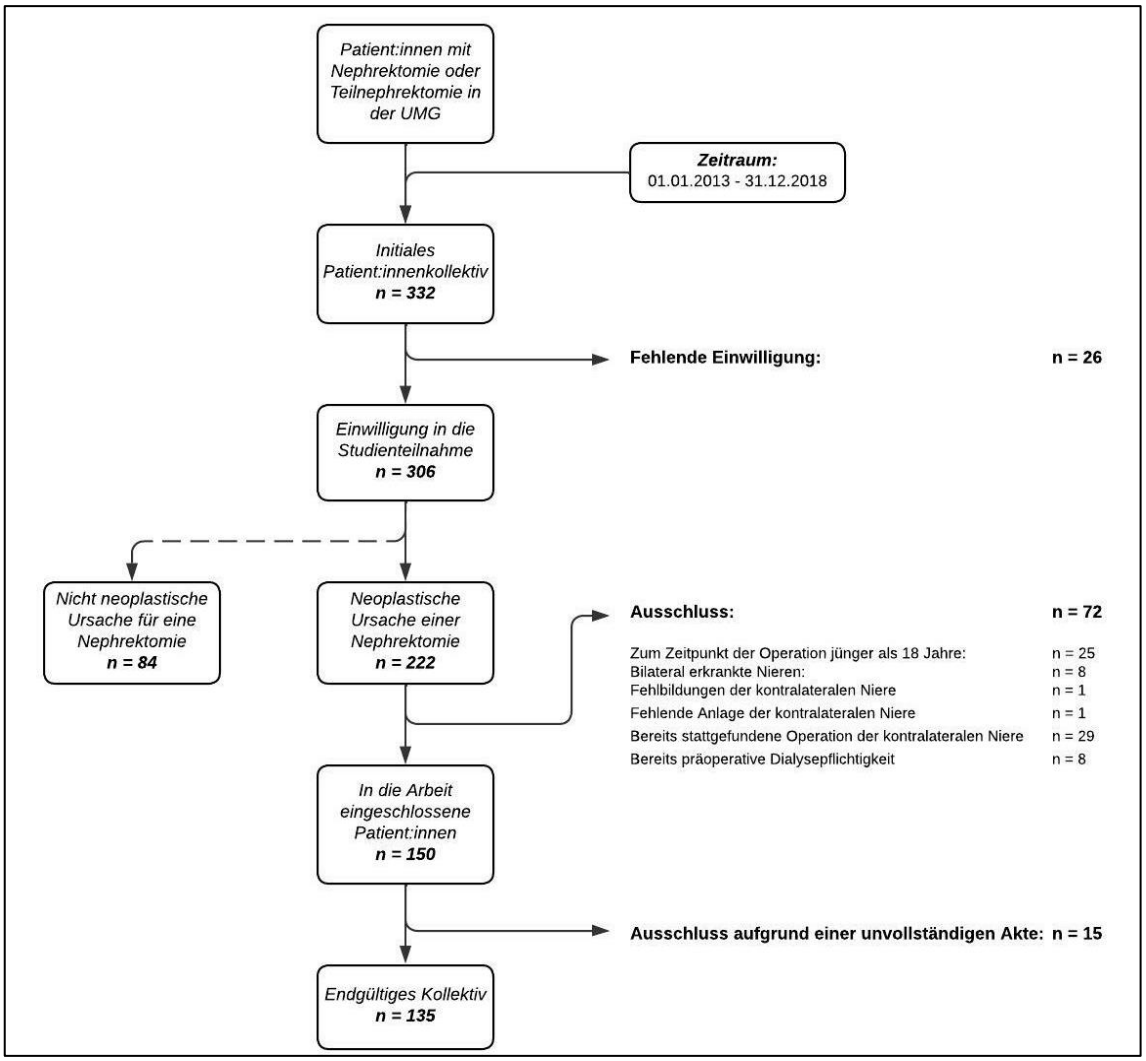

Abbildung 2: Flowchart Patient:innenkollektiv. Diese Abbildung veranschaulicht den Ein- und Ausschlussprozess zur Erstellung des endgültigen Patientenkollektivs.

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden im Zeitraum von März 2019 bis November 2019 retrospektiv erhoben. An der UMG werden verschiedene elektronische Systeme für die Dokumentation von Untersuchungen, Operationen und patientenbezogenen Dokumenten verwendet. Die ärztlichen und pflegerischen Daten der stationären Patient:innen werden auf sogenannten „Kurven“ schriftlich festgehalten und später digitalisiert. Diese digitalisierten Patientenakten gehen zurück bis in das Jahr 2013. Ältere Akten sind nicht digitalisiert und befinden sich in den Papierarchiven der medizinischen Fakultät. Aktuell wurde die Dokumentation teilweise auf eine elektronische Patientenakte (MEONA) umgestellt. Aufgrund der zeitaufwendigen Aufarbeitungs- und Sortierungsmaßnahmen der nicht digitalen Patientenakten musste der Patientenstamm für diese Arbeit auf Patient:innen beschränkt werden, deren Akten digital verfügbar waren. Die Gesamtheit aller betreffenden Akten verblieb restlos im Bestand der UMG und die Auswertung erfolgte ausschließlich in pseudonymisierter Form. Somit ist eine Identifizierung einzelner Studienteilnehmer nur durch den Projektleiter möglich.

Die Daten wurden nach Inhalt und Datenquelle in folgende Kategorien unterteilt:

- Patientenbezogenen Daten, welche aus demografischen Angaben und Daten zu Vorerkrankungen und Medikamenten der Patient:innen bestanden und aus Anamnesebögen, Anästhesieprotokollen und Arztbriefen erhoben wurden.
- Labor- und Urinparameter, welche aus dem klinikeigenen Informationssystem entnommen wurden.
- Perioperative Daten, welche Informationen rund um den operativen Eingriff der radikalen Nephrektomie aus dem OP-Bericht, sowie Anästhesieprotokoll, Entlassbrief und aus dem klinikeigenen Informationssystem umfassten.
- Histopathologische Parameter, welche aus dem pathologischen Befund erhoben wurden.

2.2.1 Patientenbezogene Daten

Die Patient:innen wurden durch eine fortlaufende Nummerierung pseudonymisiert. Als Erstes wurden das Alter in Lebensjahren bei Aufnahme sowie das Geschlecht erfasst. Die Kodierung des Geschlechts erfolgte binär (1 = männlich, 2 = weiblich). Weitere Patienten-Parameter wie die Größe in Zentimetern (cm) und das Gewicht in Kilogramm (kg) zur Errechnung des Body-Mass-Index (BMI, kg/m2) wurden ebenfalls numerisch erhoben. Entsprechend der klinischen Dokumentation wurden Komorbiditäten erfasst und ebenfalls binär dokumentiert (Allergien sowie die wichtigsten Vorerkrankungen). Hier lag der Fokus auf Erkrankungen wie der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, atherosklerotisch bedingten Erkrankungen und der Herzinsuffizienz. Insbesondere auf vorangegangene Nierenerkrankungen wie z. B. eine langjährige Nephrolithiasis oder auch nephrotische und nephritische Erkrankungen wurde bei der Datenerhebung geachtet. Ebenso zählten bereits stattgefundene Operationen an der betreffenden Niere als wichtiger Parameter. Für den Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) wurde den Patient:innen anhand ihres Alters und vorliegender Grunderkrankungen ein Punktwert zugeteilt, welcher eine standardisierbare Abschätzung des individuellen Mortalitäts-Risikos anhand relevanter Nebenerkrankungen zulässt (Charlson et al. 2022). Weitere patientenbezogene Daten bildeten die Medikamentenanamnese. Hier spielten vor allem Diuretika sowie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Antihypertensiva und Betablocker eine wichtige Rolle. Die Medikamenten-Einnahme wurde ebenfalls binär codiert. Auch Lifestylefaktoren wie ein zurückliegender oder gegenwärtiger Nikotinabusus wurden berücksichtig (Raucher: ja/nein/ehem. Raucher).

Laborparameter wie das Serum-Kreatinin (mg/dl) und der Hämoglobin-Wert (g/dl), welche im Zentrallabor der UMG bestimmt wurden, konnten aus den vorliegenden Akten entnommen werden. Die entsprechenden Blutentnahmen erfolgten standardisiert bei Aufnahme in die Klinik, am ersten postoperativen Tag und meist am letzten stationären Tag.

Auf Basis dieser Ergebnisse erfolgte die Einteilung und Einordnung entsprechend der KDIGO-Klassifikation. Die AKI wird nach KDIGO anhand folgender Kriterien in Beziehung zur Prognose in drei Stadien unterteilt. Grundlage ist das Serum-Kreatinin-Konzentration bzw. die Urinausscheidung (Weiss et al. 2019). Dadurch können auch mildere Formen des AKIs berücksichtigt werden (siehe Tabelle 1). Die Urin-Ausscheidung allein ist ein schwer interpretierbarer Parameter, da eine akute Nierenschädigung sowohl mit Polyurie als auch mit Normurie, Oligurie oder Anurie vorliegen kann.

Tabelle 1: KDIGO-Klassifikation

Stadium	*Serumkreatinin*	*Urinausscheidung*
1	Anstieg um 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) (innerhalb von 48 Stunden) oder 1,5- bis 1,9-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen)	<0,5 mL/kgKG/h für 6–12 h
2	2- bis 2,9-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen)	<0,5 mL/kgKG/h für ≥12 h
3	≥3-facher Anstieg (innerhalb von 7 Tagen) oder Anstieg auf ≥4 mg/dL (353,6 µmol/L) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder Patient:innen <18 Jahre: Abfall der eGFR auf <35 mL/min/1,73 m2	<0,3 mL/kgKG/h für ≥24 h oder Anurie für ≥12 h

Tabelle 1 zeigt die Stadien-Einteilung des AKI anhand der Parameter Serumkreatinin und Urinausscheidung. Sind das Stadium der Serumkreatinin-Konzentration und der Urinausscheidung nicht übereinstimmend, so wird das höhere der erreichten Stadien angenommen. Die Beurteilung sollte erst nach Ausschluss einer Obstruktion des Harnwegstraktes und nach adäquater Flüssigkeitssubstitution erfolgen. Basierend auf (Ronco et al. 2019).

Zur Erfassung der eGFR wurde, wie in Kapitel 2.4.1 Definition und Epidemiologie der akuten Nierenschädigung beschrieben, die vereinfachte MDRD-Formel genutzt (Levey et al. 2009). Neben den Daten aus Blutuntersuchungen wurden präoperative Urinparameter wie der pH-Wert [−lg(H3O+)], die Anzahl von Leukozyten (µl), die Anzahl von Erythrozyten (µl) und die Proteinausscheidung (mg/dL) verzeichnet. Die Vitalparameter Blutdruck (mmHg) und Herzfrequenz (bpm), welche sowohl präoperativ als auch postoperativ und zur Entlassung der Patient:innen dokumentiert wurden, wurde ebenfalls für die Analyse erfasst.

2.2.2 Perioperative Daten

Daten zu Art des OP-Verfahrens wurden erhoben. Hier wurde eine Unterteilung in offen chirurgisch, laparoskopisch bzw. roboterassistiert verwendet. Ebenfalls wurden die Operationsdauer (min) sowie Besonderheiten während des Operationsverlaufes – z. B. eines schwierigen Situs oder ausgeprägter Tumorausdehnung – erfasst und intraoperative Komplikationen aufgezeichnet. Diese waren ein erhöhter Blutverlust, die Notwendigkeit einer Bluttransfusion sowie eine intra- oder postoperativ aufgetretene Reanimationspflichtigkeit und die Verletzung von Nachbarorganen. Auch postoperative Komplikationen wie Nachblutungen und Infektionen wurden erfasst, ebenso wie das Auftreten eines Toxic Shock Syndroms (TSS), einer plötzlich auftretenden und lebensbedrohlichen Komplikation als Folge einer vorangegangen bakteriellen Infektion (Herold 2020).

2.2.3 Histopathologische Parameter

Grundlage für diese Arbeit war die Untersuchung vollständiger Nierenpräparate, welche im Rahmen einer Tumornephrektomie entnommen worden waren. In der Regel werden alle intraoperativ gewonnenen Gewebe postoperativ durch das pathologische Institut der UMG auf Veränderungen untersucht. Die Ergebnisse dieser standardisierten postoperativen pathologischen Untersuchung werden in (histo-) pathologischen Berichten festgehalten. Es erfolgt eine standardisierte makro- und mikroskopische Beschreibung des Präparates. Das Hauptaugenmerk liegt – im Falle einer Tumornephrektomie – auf der neoplastischen Erkrankung der Niere und umfasst Parameter wie die Größe der Nieren, die makroskopische Größe des Tumors sowie die Tumorhistologie. Die Befunde aus den vorliegenden Berichten wurden in fünf Gruppen unterteilt (Chu et al. 2014; Xu et al. 2021). Diese beruhten auf den häufigsten in diesen Untersuchungen gefunden histologischen Parenchymveränderungen: 1) Entzündliche Veränderungen (wie z. B. Pyelonephritiden), 2) Fibrosierungen des Gewebes, 3) die Nephro- beziehungsweise die Glomerulosklerose und die 4) Nephrokalzinose. Berichte, in denen 5) ein blandes Nierenparenchym beschrieben wurde, wurden separat als Kontrolle erfasst. Weiter waren Beschreibungen zu Stadium, Grad und Bestimmung des Resektionsstatus relevant.

2.3 Pathologische Korrelate typischer Nierenerkrankungen

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, die entweder direkt oder indirekt eine der beschriebenen histologischen Parenchymveränderungen bedingen können oder mit ihnen einher gehen. Darüber hinaus zeigen sie alle eine Auswirkung auf die zuvor in Kapitel 2.1 Funktion, Anatomie und Aufbau der Niere beschriebenen physiologischen Prozesse und Strukturen der Nieren. Bestehen Erkrankungen über einen längeren Zeitraum, kann es zu diversen, teils irreversiblen Metaplasien des funktionellen Gewebes kommen (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Im Folgenden werden die diabetische Nephropathie, der hypertoniebedingte Nierenschaden, die akute Tubulusnekrose, die verschiedenen Formen der tubulo-interstitiellen Nephritis und kurz die Nephrolithiasis vorgestellt und deren lichtmikroskopisches Erscheinungsbild beschrieben, um sie später mit gefundenen Veränderungen des renalen Parenchyms im Nephrektomie-Präparat vergleichen zu können. Tabelle 2 fasst die wichtigen nephropathologischen Veränderungen des Nierenparenchyms zusammen und stellt diese zusammenfassend dar.

Tabelle 2: Übersicht der pathologischen Korrelate von typischen Nierenerkrankungen (Basierend auf (Herold 2020; Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Diabetische Nephropathie	
Ursache	Jahrelang erhöhte Blutglukosespiegel bei allen Diabetes Mellitus Typen
Makroskopie	Initial meist normale Makroskopie, später verkleinerte Nieren
Mikroskopie	Glomerulär: ▪ Diffuse Form: o Frühe Form mit gleichmäßiger Fibrose der Glomeruli ▪ Noduläre Form: o Späte Form mit Bildung von Kimmelstiel-Wilson Knoten ▪ (Definieren den Übergang in die Noduläre Form) o Reduktion des Lumens der Kapillaren o Akkommodation von hyalinen Ablagerungen in den Basalmembranen Tubulär: ▪ Fibrose mit starker Lumenreduktion
Folgen	Initial: ▪ Kompensatorische Hyperperfusion mit verbundener Hyperfiltration (Anstieg der eGFR) Spät: ▪ Abfall der eGFR ▪ Persistierende Albuminurie
Hypertoniebedingter Nierenschaden	
Ursache	Jahrelang erhöhte Blutdruckwerte
Makroskopie	Meist normale Makroskopie
Mikroskopie	Glomerulär: ▪ Verdickung und Kräuselung der Basalmembranen ▪ Sklerose des gesamten Glomerulus Tubulär: ▪ Tubuläre Atrophie ▪ Fibrose des Interstitiums mit begleitendem entzündlichem Infiltrat Große und mittelgroße arterielle Gefäße:

Folgen	▪ Initial exzentrische Intimaverdickung ▪ Fortgeschrittene Stadien mit konzentrischer Lumenreduktion Arteriolen: ▪ Hyaline Arteriolosklerose Initial: ▪ Kompensatorische Hyperperfusion mit verbundener Hyperfiltration Spät: ▪ Abfall der eGFR
Akute Tubulusnekrose	
Ursache	Nephrotoxische Substanzen, ischämische Schäden und metabolische Erkrankungen
Makroskopie	Vergrößerte und bis zu 30% schwerere Niere im Vergleich zu einem Normalbefund. Kortex wirkt eher blass und deutlich vergrößert. Mark hyperäm.
Mikroskopie	Glomerulär: ▪ Metaplasie der Bowman-Kapsel (beginnend am Harnpol) Tubulär: ▪ Epitheliale Einzelzellnekrosen, Apoptosen und segmentale Nekrosen ▪ Basalmembran Denudation ▪ Verlegung des Lumens durch gelöste Zellen und Zellreste der Apoptosen
Folgen	Akutes Nierenversagen
Tubulo-Interstitielle Nephritis - Akut infektiös	
Ursache	Hämatogene Streuung pathologischer Keime
Makroskopie	Vergrößerte Nieren, mit dilatierten Nierenbeckenkelchsystem Ausgeprägte Krankheitsverläufe: ▪ Ein oder mehrere kleine Abszesse
Mikroskopie	Interstitielles Ödem mit ausgeprägter neutrophiler Invasion
Folgen	Rapide Verschlechterung der renalen Funktion, begleitet von einer Entzündungsreaktion des gesamten Organismus. Meist Restitutio ad Integrum.
Tubulo-Interstitielle Nephritis - Chronisch infektiös	
Ursache	Übergang aus akuter Form
Makroskopie	Vergrößerte Nieren
Mikroskopie	Gomerulär: ▪ Fibrotischer Umbau Tubulär: ▪ Interstitielle Fibrose ▪ Tubulären Atrophie mit „thyroidem Umbau“ ▪ Mononukleäres Begleitinfiltrat

Folgen	Eingeschränkte Nierenfunktion mit fortschreitender Funktionseinschränkung
Tubulo-Interstitielle Nephritis - Nicht infektiös	
Ursache	Durch verschiedene nephrotoxische Substanzen
Makroskopie	Vergleichbar mit der akuten Form
Mikroskopie	Glomerulär: ▪ Bei den meisten Formen unauffällig ▪ Ausnahme Analgetika-bedingte Form o Entzündliche Reaktion des Glomerulums Tubulär: ▪ Fokale oder teilweise auch multifokale Stromaexpansion ▪ Mononukleares Begleitinfiltrat
Folgen	Eingeschränkte Nierenfunktion mit fortschreitender Funktionseinschränkung
Nephrolithiasis	
Ursache	Abhängig von der Steinentität, oft durch Trinkmenge und Stoffwechsel beeinflusst
Makroskopie	Steinbildung in den Papillen
Mikroskopie	Parenchym: ▪ Randallplaques Tubulär: ▪ Apatitablagerungen in der tubulären Basalmembran, an denen Steinbildung stattfindet
Folgen	Obstruktion der ableitenden Harnwege

Tabelle 2 erläutert die für diese Arbeit relevanten pathologischen Korrelate von typischen Nierenerkrankungen mit Fokus auf die mikro- und makroskopischen Veränderungen des Parenchyms. Zusätzlich werden die direkten Auswirkungen auf die Nierenfunktion beschrieben.

2.3.1 Diabetische Nephropathie

Eine der häufigsten Nierenerkrankungen ist die diabetische Nephropathie bei Vorhandensein eines Diabetes Mellitus. Hauptsächlich manifestiert sie sich bei schlecht eingestellten Diabetiker:innen in einer fortgeschrittenen Phase der Erkrankung. Klinisch charakterisiert ist sie durch eine persistierende Albuminurie, eine sinkende Filtrationsleistung und einen erhöhten Blutdruck (Herold 2020).

Der erste lichtmikroskopische Befund ist an den Glomeruli lokalisiert. Dort kommt es zu einer Hypertrophie der Glomeruli (Abbildung 3A) als Anzeichen für eine erhöhte Perfusion und Filtrationsleistung des Nephrons (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Es können sich zwei Verlaufsformen der diabetischen Nephropathie entwickeln: die diffuse diabetischen Glomerulosklerose und die noduläre diabetische Glomerulosklerose. Im Tubulussystem kommt es zu einer fortschreitenden Atrophie der tubulären Zellen (Abbildung 3B). Diese Veränderung wird begleitet von einer zunehmenden Hypertrophie der Basalmembran,

ähnlich den Veränderungen der Basalmembranen im glomerulären Apparat. Es kommt zu einer Einengung des tubulären Lumens (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Charakteristisch für die diabetische Nephropathie aus pathologischer Sicht ist, dass trotz starker fibrotischer Prozesse und einem teils kompletten Funktionsverlust des Nephrons eine histologische Abgrenzung der Strukturen stets möglich ist. Bei vielen anderen der nicht neoplastischen Krankheitsbilder des renalen Gewebes schreitet der Umbau der Glomeruli so weit fort, dass eine Differenzierung von den umliegenden sklerotischen Arealen erschwert wird (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Als klinisches Korrelat der zunehmenden morphologischen Umstrukturierungen lässt sich bei den Patient:innen labortechnisch eine abnehmende Filtrationsleistung feststellen bis hin zum Erliegen der renalen Funktion (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

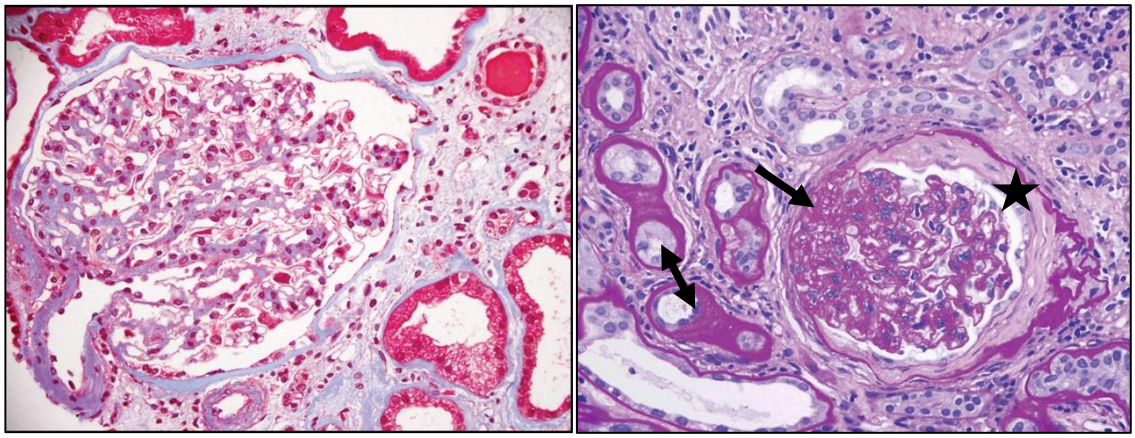

Abbildung 3 A/B: Vergleich zweier lichtmikroskopischer Abbildungen eines Glomerulus in unterschiedlichen Stadien der diabetischen Nephropathie

3A (links): Glomerulus mit beginnender diabetischer Nephropathie (Trichrom, X 400). Das Präparat zeigt eine geringgradige Glomerulomegalie als Korrelat einer beginnenden diabetischen Nephropathie.
3B (rechts): Glomerulus mit ausgeprägter diabetischer Nephropathie (PAS, X 400). Ausgeprägte diabetische Nephropathie mit begleitendem ischämisch bedingtem, sklerotischem Umbau (Stern). Die Verdickung der Basalmembran ist deutlich im linken Bereich des Glomerulums zu erkennen (Pfeil). Auch an den angeschnittenen Tubuli lassen sich bereits beginnende Veränderungen der Basalmembran feststellen, wodurch es zu einer Lumen Reduktion kommt (Doppelpfeil). Basierend auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

2.3.2 Hypertoniebedingter Nierenschaden

Da die arterielle Hypertonie klinisch oftmals spät entdeckt wird, liegen in den meisten Fällen bereits parenchymale Schäden zum Zeitpunkt der Diagnose vor (Herold 2020). Lichtmikroskopisch zeigen die großen und mittelgroßen arteriellen Gefäße eine charakteristische Intimaverdickung (Abbildung 4). In den frühen Stadien zeigt sich eine exzentrische Veränderung der Gefäßwand (Abbildung 4A), die sich in den späteren Phasen in eine konzentrische Form umwandelt und damit eine Lumenreduktion bedingt (Abbildung 4B). Neben den Intimaprozessen finden auch Umbauprozesse in der Media statt, wodurch die Verengung des Lumens potenziert wird (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

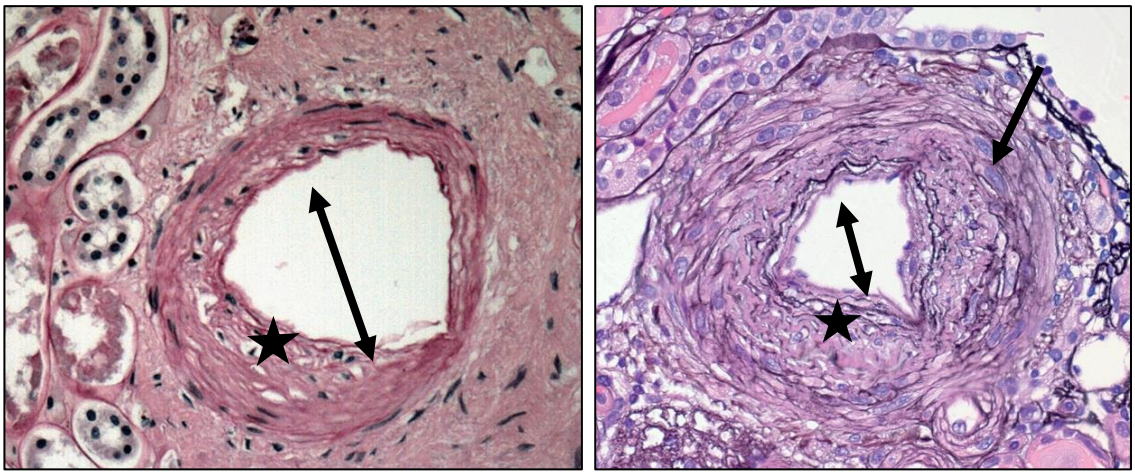

Abbildung 4 A/B: Vergleich zweier lichtmikroskopischer Abbildungen einer Interlobararterie in unterschiedlichen Stadien der Hypertonie bedingten Schädigung

4A (links): Interlobararterie mit beginnendem hypertoniebedingtem Schaden (PAS Hämatoxylin, X 200). Das Präparat zeigt ein frühes Stadium der renalen Schädigung. Dies lässt sich an der nur gering ausgeprägten Intimafibrose (Stern) der interlobular Arterie mit noch relativ großen Restlumen (Doppelpfeil)festmachen.
4B (rechts): Interlobararterie mit fortgeschrittenem hypertoniebedingtem Schaden (PAS, X 370). In diesem Präparat ist eine deutlich fortgeschrittene Form der Intimafibrose (Stern) zu erkennen und eine damit verbundene Verdickung der Gefäßwand, welche zu einer Lumenreduktion (Doppelpfeil) führt. Der zwiebelschalenartige Anblick (Pfeil) ist deutlich zu erkennen. Basierend auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Nicht nur die größeren arteriellen Gefäße sind betroffen, auch die Arteriolen weisen deutliche Veränderungen der Gefäßwand auf. Diese hyaline Arteriolosklerose ist durch eine glasartig wirkende Verdickung der Intima gekennzeichnet. Neben den arteriellen Gefäßen finden sich auch sklerotische Umbauprozesse im glomerulären Kapillargebiet. Dieser Prozess setzt sich entlang der Bowman-Kapsel fort und endet in einer kompletten Veränderung des Nephrons. Im Endstadium des Umbauprozesses kommt es zu einer Resorption der Basalmembran, wodurch die histologische Differenzierung zwischen Parenchym und Interstitium erschwert wird.

Bei Präparaten von Patient:innen mit einer fortgeschrittenen hypertensiver Nephrosklerose liegt dieser Zustand bei bis zu 25% der Nephrone vor (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Als Folge des reduzierten Blutflusses und der Hypoxie beobachtet man eine tubuläre Atrophie sowie eine verstärkte Fibrose des Interstitiums mit einer verminderten Kapillardichte und einem deutlich erkennbaren Entzündungsinfiltrat Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Schwere Formen der hypertoniebedingten Nierenschädigung erkennt man an drei deutlich ausgeprägten Charakteristika: hyperplastische Arteriosklerose mit typischem „zwiebelschalenartigem“ Umbau (Abbildung 4B), thrombotische Mikroangiopathien und fibrinoide Nekrosen. Sie treten auf, wenn der diastolische Blutdruck einen Wert von 120 mmHg dauerhaft überschreitet (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

2.3.3 Akute Tubulusnekrose

Bei der akuten Tubulusnekrose (ATN) handelt es sich um eine Nierenfunktionseinschränkung, die auf einem Tubulusepithelschaden beruht. Dieser Schaden kann auf diversen nephrotoxischen Substanzen oder einem ischämischen Gesehen basieren. Auch metabolische Erkrankungen wie beispielsweise eine akute Pankreatitis oder ein akutes auf chronisches Leberversagen können ein solches Schädigungsmuster verursachen. Diese Krankheitsbilder können über verschiedene Mechanismen, wie etwa durch die Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren oder durch die Beeinträchtigung der hämatologischen und biochemischen Balance, zu einer Schädigung des Tubulusepithels führen. Im Rahmen eines akut auf chronischen Leberversagens, kommt es fast immer zur Akkumulation zumeist toxischer Metabolite im Blutstrom, welche zu einer Organschädigung führen können. (Herold 2020).

Histologisch finden sich im Vollbild der Erkrankung epitheliale Einzelzellnekrosen, Apoptosen und segmentale Nekrosen des tubulären Systems, deren Auftreten je nach Betroffenheit des Gewebes variieren (Abbildung 5A). Die tubuläre Basalmembran wird durch das segmentale Ablösen des Tubulusepithels freigelegt. Von der Basalmembran gelöste Zellen „fallen“ in das Tubuluslumen und sorgen dort mit den Zellresten apoptotischer Zellen für eine Verengung des Lumens (Abbildung 5B) (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

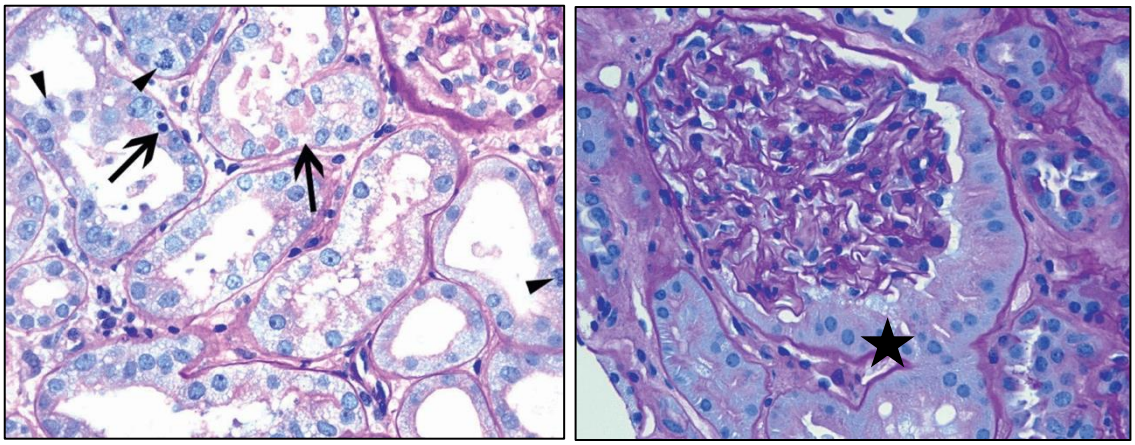

Abbildung 5 A/B: Lichtmikroskopische Abbildung der histologischen Korrelate bei einer ATN.

5A (links): Lichtmikroskopische Abbildung mehrerer Tubuli mit deutlichem zellulärem Schaden (PAS, X 400). In diesem Präparat findet man neben apoptotischen tubulären Zellen (linker Pfeil) und Tubuluszellnekrosen (rechter Pfeil) auch kompensatorische Mitosen der tubulären Zellen (kleine Pfeile).
5B (rechts): Lichtmikroskopische Abbildung eines Glomerulus mit tubulärer Metaplasie (PAS, X 400). Metaplasie des parietalen Blattes der Bowman-Kapsel, welche vom Harnpol ausgeht (Stern).
Basierend auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Auch im glomerulären Apparat zeigen sich charakteristische metaplastische Veränderungen, die am parietalen Blatt der Bowman-Kapsel lokalisiert sind(Abbildung 5B) (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Die klinische Prognose der zu bleibenden Einschränkungen der Nierenfunktion ist

abhängig vom Ausmaß der initialen Schädigung, der Ursache und den Begleiterkrankungen. So zeigt sich bei Patient:innen mit chronischen vaskulären Erkrankungen ein deutlich schlechteres Outcome (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Es konnte gezeigt werden, dass bei 5 bis 16 % der betroffenen Patient:innen ein irreversibler Nierenfunktionsverlust zurückbleibt. Vor allem bei Patient:innen, die im Verlauf eine AKI entwickeln, steigt die Mortalität auf bis zu 60 % an (Rewa und Bagshaw 2014).

2.3.4 Tubulo-interstitielle Nephritis

Die tubulo-interstitielle Nephritis ist eine Parenchymschädigung, welche durch verschiedene Auslöser entstehen kann. Man unterscheidet die akut auftretende von einer Vielzahl chronisch verlaufender Varianten.

Lichtmikroskopisch lässt sich eine segmentale Beteiligung des Kortex anhand eines interstitiellen Ödems mit ausgeprägter neutrophiler Invasion feststellen (Abbildung 6A). Die Neutrophilen lagern sich entweder direkt an die tubuläre Basalmembran an (Tagging), wandern in das Epithel oder in das tubuläre Lumen ein (Tubulitis). Das Glomerulum ist in der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht betroffen (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Die akute Form geht klinisch mit einer rapiden Verschlechterung der renalen Funktion und einer generellen Reaktion des Gesamtorganismus einher, ist jedoch meistens, trotz rapider Verschlechterung, komplett reversibel (Herold 2020).

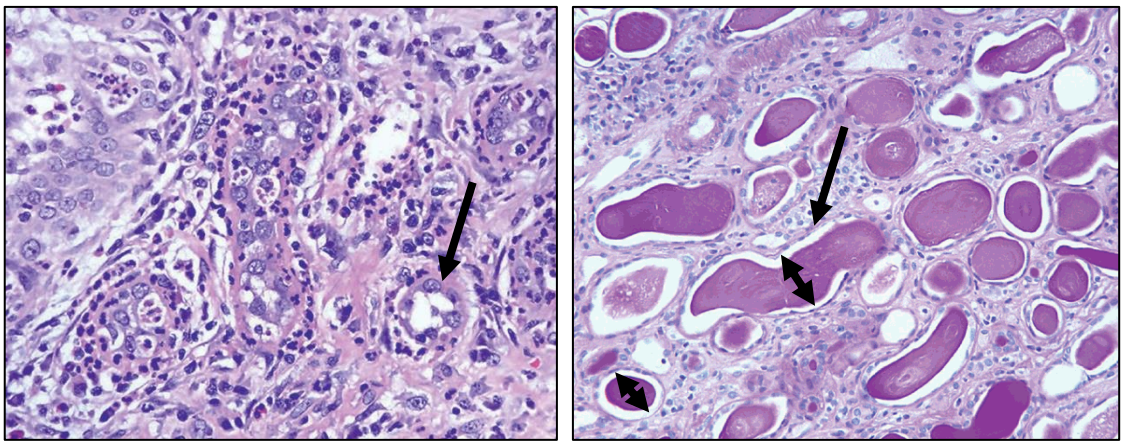

Abbildung 6 A/B: Lichtmikroskopische Abbildung der histologischen Korrelate bei einer tubulo-interstitiellen Nephritis

6A (links): Lichtmikroskopische Abbildung mehrerer Tubuli bei Vorliegen einer tubulo-interstitiellen Nephritis (HE, X 400). Dieses Präparat zeigt sowohl das Tagging als auch die Tubulitis und das Eindringen von neutrophilen Granulozyten in das Lumen der Tubuli. Deutlich an dem mit einem Pfeil markierten Tubulus zu sehen.

6B (rechts): Lichtmikroskopische Abbildung eines thyroiden Umbaus des renalen Parenchyms (PAS, X 200). In diesem Präparat erkennt man den thyroiden Umbau. Die Tubuli wirken dilatiert und mit einem flachen Epithel (Pfeil) ausgekleidet, was auf die chronische Form der tubulo-interstitiellen Nephritis deutet. Basierend auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Die chronische (infektiöse) Form der tubulo-interstitiellen Nephritis zeigt sich mikroskopisch durch eine interstitielle Fibrose (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Bei den meisten Formen beobachtet man eine mononukleäre Infiltration, begleitet von einer Abflachung des tubulären Epithels. Diese, für die tubulo-interstitielle Nephritis charakteristische Veränderung, wird auch als „thyroider Umbau" beschrieben, da die atrophen Tubuli mit den hyalinen Ablagerungen an den mikroskopischen Aufbau der Schilddrüse erinnern (Abbildung 6B) (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Im Gegensatz zu der akuten Form finden sich bei der chronischen auch fibrotische Veränderungen an den Glomeruli. Dies führt zu einem ischämischen Kollaps der betroffenen Glomeruli Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Bei stark betroffenen Präparaten ist eine kompensatorische Hypertrophie der verbleibenden, nicht betroffenen Nephrone zu beobachten, woraus das bunte Bild aus hypertrophierten und fibrosierten Glomeruli in der Rinde der betroffenen Nieren entsteht (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Klinisch tritt als Begleiterscheinung oft eine generalisierte und ausgeprägte Entzündungsreaktion des gesamten Organismus auf bis hin zu einem septischen Erscheinungsbild. Daher ist in den meisten Fällen eine antibiotische Therapie nötig. Bei schweren Verläufen kann auch eine chirurgische Intervention zur Entfernung abgekapselter Herdenötig werden (Herold 2020).

Neben der infektiösen Genese kann eine tubulo-interstitielle Nephritis auch nichtinfektiöse Ursachen haben. Histologisch finden sich fokale oder teilweise auch multifokale Stromaexpansionen, die von einer deutlicher Ödembildung und einem begleitenden zellulären Infiltrat umgeben sind. Diese Infiltrate sind vor allem durch mononukleäre Zellen dominiert, weisen aber teilweise auch eosinophile Granulozyten auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Der glomeruläre Apparat sowie die afferenten und efferenten Gefäße sind bei den meisten Varianten der nichtinfektiösen Form der Nephritis unauffällig.

Klinisch zeigt sich oftmals ein febriler Verlauf mit einer ausgeprägten Eosinophilie im Differentialblutbild. Teilweise lässt sich auch in der Urinuntersuchung eine Eosinophilen-Ausscheidung neben einer sterilen Proteinurie und Mikrohämaturie feststellen. Die Therapie dieser Variante der tubulo-interstitielle Nephritis ist abhängig von den Grunderkrankungen und dem Ausmaß der Schädigung (Herold 2020).

2.3.5 Nephrolithiasis

Bei der Nephrolithiasis weisen die meisten Steine eine typische Zusammensetzung aus Kalziumoxalat und Phosphat auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Allen Steinen gemeinsam ist die makroskopische Lage in den Papillen. Dort liegen sie direkt im Lumen und sind über subepitheliale Hydroxylapatitplaques im Parenchym verankert. Löst sich eine solche Verankerung aufgrund veränderter physikalischer Parameter, rutscht der Stein in die ableitenden Harnwege und präsentiert sich mit der typischen Symptomatik (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

Histologisch lassen sich in den frühen Stadien der Nephrolithiasis punktuelle Ablagerungen von Apatit in der tubulären Basalmembran finden (Abbildung 7). An diesen Ablagerungen beginnt dann die luminale Steinbildung (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). In späteren Phasen kommt es auch zu einer Einlagerung des Apatits in das Stroma der näheren Umgebung der Sammelrohre. Diese Plaques werden auch als „Randalplaques" bezeichnet. Entgegen der Erwartung führen die Plaques zu keiner Entzündungsreaktion oder Verstärkung einer bereits vorhandenen Fibrosierung (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

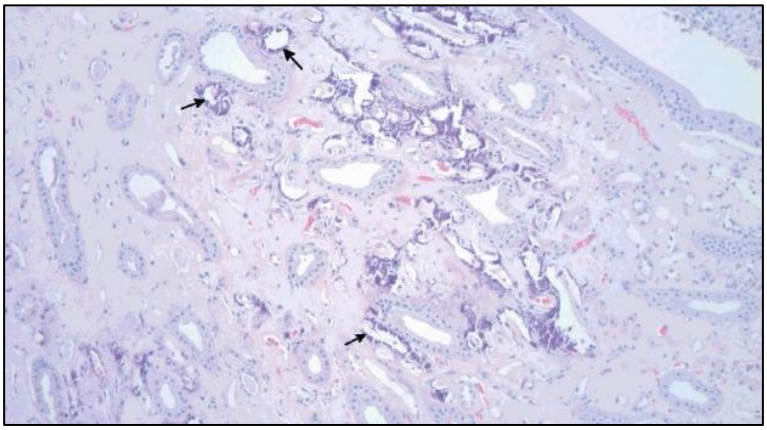

Abbildung 7: Lichtmikroskopische Abbildung von Randallplaques

Dieses Präparat zeigt diverse Randallplaques (HE, X 40), welche sowohl an intestinales als auch subepitheliales und tubuläres Apatit gebunden sind. Deutlich zu erkennen an der sich von den restlichen Geweben abhebenden Färbung. Basierend auf (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)).

2.4 Anpassung der Forschungsziele im Rahmen der SARS-CoV-2 Pandemie

Der im Winter 2019 erstmals entdeckte SARS-CoV-2 Erreger, der sich innerhalb weniger Monate weltweit ausbreitete und zu Beginn des Jahres 2020 auch Deutschland erreichte, hatte sowohl auf das öffentliche Leben als auch auf das Gesundheitssystem drastische Auswirkungen. Mit steigenden Fallzahlen während der ersten Welle von Februar bis April 2020 wurden durch die Georg-August Universität Göttingen neue Regelungen für Lehre und Forschung festgelegt. Neben der Präsenzlehre wurde auch die studentische Forschung vor Ort auf ein Minimum reduziert.

Durch diese Auflagen und die allgemeinen Beschränkungen des Bundes konnte eine zunächst für diese Arbeit geplante erneute histologische Aufarbeitung aller Nephrektomiepräparate inklusive Anfertigung neuer, spezieller Präparate bezüglich Veränderungen am nicht-tumorbefallenen Nierenparenchym nicht durchgeführt werden. Als erster Schritt war eine allgemeine Betrachtung aller bereits angefertigter histologischer Schnittpräparate der Patient:innen geplant. Hierbei wäre eine grobe Sichtung des Gewebes in einer geringen Vergrößerung von Vorteil gewesen, um einen Überblick über die vorliegenden Veränderungen zu gewinnen. Im Anschluss daran war eine erneute Diagnostik

der Neoplasie vorgesehen, gefolgt von einem Vergleich der erhobenen Befunde mit den initialen pathologischen Berichten. Das Hauptaugenmerk der geplanten neuerlichen histologischen Untersuchung hätte auf der Diagnostik von parenchymalen Veränderungen des umliegenden Gewebes gelegen. In zweifelhaften Fällen wäre eine immunpathologische Färbung möglich gewesen, um eine endgültige Diagnose stellen zu können. Die Ergebnisse einer neuerlichen histopathologischen Begutachtung vorhandener Nephrektomiepräparat-Schnitte hätte in die Auswertung dieser Arbeit einfließen sollen. Aus diesem Grund wurde der Fokus in der Einleitung besonders auf histopathologische Veränderungen des Nierenparenchyms gelegt.

Die Pandemiebedingten, angepassten Abläufe für diese Arbeit sahen wie folgt aus: Für die histologische Beurteilung des tumorumgebenden Parenchyms wurden die bereits im Rahmen der standardmäßigen Untersuchung angefertigten histopathologischen Berichte herangezogen. Anhand der dort beschriebenen Befunde wurde die Auswertung zum Auftreten von histologischen Veränderungen des Nierenparenchyms und deren Korrelation mit dem Auftreten eines postoperativen AKI durchgeführt.

Im Zuge dieser Anpassung des Forschungsprozederes fielen dabei folgende Limitationen auf: Die vorliegenden histopathologischen Berichte waren in den meisten Fällen auf die neoplastische Erkrankung zentriert. Des Weiteren präsentierte sich eine untersucher-abhängige, variierende Qualität der Beschreibung des Gewebes und der Genauigkeit der Diagnosen. Die übliche histopathologische Beschreibung richtet sich nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Die Leitlinien für die Diagnostik von Nephrektomiepräparaten orientieren sich an der International Collaboration on Cancer Reporting. Dort wird eine fakultative Untersuchung des restlichen Nierengewebes empfohlen. Eine tiefgreifende Analyse des nicht-neoplastischen Nierenparenchyms gehört nicht zur standardisierten Diagnostik (S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms 2018). Auffälligkeiten des umliegenden Parenchyms wurden in weniger als der Hälfte der Befunde beschrieben. Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse anderer Studien und des hohen Standards des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Göttingen wurde das Studiendesign entsprechend angepasst. Befunde ohne pathologische Veränderungen des umgebenden Parenchyms wurden als negativ für das Vorliegen einer Nierenschädigung gewertet.

Abschließend konnten trotz der unfreiwilligen Änderung des Ablaufes dieser Arbeit die vorliegenden histopathologischen Berichte für die weiteren Analysen herangezogen und valide Ergebnisse gewonnen werden.

2.5 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die erhobenen Parameter unter Zuhilfenahme des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft® Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erfasst. In einem ersten Schritt wurde speziell auf nicht plausible Daten geachtet und im Falle des Auftretens solcher eine erneute Prüfung der Quelle vorgenommen. Im Anschluss an diese erste Plausibilisierung der Daten erfolgten mehrere statistische Auswertungen mithilfe der Software RStudio 2011 (RStudio PBC, Boston, MA, USA). Dank einer integrierten Entwicklungsumgebung mit grafischer Benutzeroberfläche für die statistische Programmiersprache R konnten so umfangreiche detaillierte Auswertungen vorgenommen werden, um eine holistische Betrachtung der Daten zu ermöglichen.

Es erfolgte vorerst die Darstellung des Gesamtkollektivs. Kontinuierliche Parameter wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Für kategoriale Daten wurden Absolutwerte und Prozent (%) angegeben. Zur Auswertung des primären Outcomes AKI wurden, wie in Kapitel 2.3.1 Definition und Epidemiologie der akuten Nierenschädigung, die Definitionen anhand des Serumkreatinins genutzt. Beim Vergleich der beiden Gruppen AKI vs. kein AKI wurde ein besonderes Augenmerk auf Korrelationen mit nicht-neoplastischen Veränderungen des Nierenparenchyms sowie den weiteren Outcomes (peri-, postoperative Komplikationen) gelegt. Statistische Vergleiche erfolgten je nach zugrundeliegender Verteilung mit dem Student's t-Test bzw. dem Wilcoxon-Rangsummen-Test für kontinuierliche Variablen. Verteilungen wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Test überprüft. Kategoriale Variablen wurden in der Regel mithilfe des Chi^2-Tests verglichen, in Ausnahmen wurde bei geringer Stichprobengröße der Fisher-Exakt-Test genutzt.

Zur Prädiktion eines postoperativen AKI wurden univariate und multivariable logistische Regressionsmodelle verwendet. Nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen, wie z. B. das Patientenalter, wurden hierfür in Kategorien unterteilt. Variablen mit einem univariaten $p<0,1$ wurden für den Einschluss in das multivariable Modell berücksichtigt und verblieben dort bei einem $p<0,05$. Um eine Korrelation der präoperativen Nierenfunktion und den postoperativen Verlauf besser auswerten zu können, wurden abschließend univariable Subgruppenanalysen bei Patient:innen mit einer eGFR von größer oder gleich 60 $ml/min/1,73m^2$ und Patient:innen mit einer eGFR von weniger als 60 $ml/min/1,73m^2$ durchgeführt (Koyner et al. 2016; Temilola et al. 2019). Das Signifikanzniveau der p-Werte außerhalb der multivariaten Analyse für die Ergebnisse entspricht folgender Einteilung: Als nicht signifikant (= n. s.) gelten Werte größer gleich 0,05. Ergebnisse mit Werten von 0,05 und weniger wurden als signifikant (= *) gekennzeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Von den 135 Patient:innen, die in die Analyse eingeschlossen werden konnten, waren 87 (64,4 %) männlich und 48 (35,6 %) weiblich. Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme lag bei 67,1 Jahren (Interquartilsabstand = 59.2 - 76.8), wobei die männlichen Patienten mit 68,1 Jahren im Vergleich zu den weiblichen Patientinnen (Durchschnitt: 65,4 Jahre) ein leicht höheres Diagnosealter hatten (p=0,1). Es zeigte sich ein durchschnittlicher BMI von 27,7 kg/m², welcher damit für das gesamte Kolletiv im Bereich der Präadipositas lag. Insgesamt konnten in der Auswertung 62 % der Patient:innen mit einem aktuellen Gewicht oberhalb der normalen Grenzwerte festgestellt werden.

Folgende Komorbiditäten wurden im Kollektiv festgestellt: 18,5 % der untersuchten Patient:innen hatten einen Diabetes Mellitus Typ 2, 65,9 % einen arteriellen Hypertonus, 13,3 % eine chronische Herzinsuffizienz und 16,4 % eine koronare Herzkrankheit (KHK). 6,7 % der Patient:innen hatten in ihrer Krankengeschichte bereits einen akuten Myokardinfarkt erlitten. Der Raucherstatus war lediglich bei 73 von 135 Fällen angegeben.

Bei Betrachtung der direkt die Niere betreffenden Erkrankungen zeigt sich, dass 31,9 % bereits vor Operation eine der zuvor in Kapitel 3.3 Pathologische Korrelate typischer Nierenerkrankungen beschriebenen Nierenerkrankung aufwiesen. Eine Aufschlüsselung der spezifischen Mortalität der Patient:innen nach CCI zeigte keine statistische Signifikanz im Hinblick auf die postoperative Nierenfunktion. Präoperativ zeigte sich ein durchschnittlicher Serum-Kreatinin Wert von 1,19 (±10,3) mg/dl und eine dementsprechende durchschnittliche eGFR von 73,7 (±25,7) ml/min/1,73m². Bezüglich des präoperativen Hämoglobinwertes zeigt sich ein durchschnittlicher Wert von 12,7 (±1,9) mg/dl.

Im Rahmen der perioperativen Daten zeigte sich, dass die Operationen in 80 % der Fälle offen chirurgisch durchgeführt wurden, bei sechs Operationen (4,4 %) wurde laparoskopisch operiert und in 21 Fällen (15,6 %) wurde laparoskopisch mit Hilfe des Da-Vinci-Roboters operiert.

Aus histopathologischer Sicht zeigen sich in den Präparaten vor allem klarzellige (78/57,7 %) und papilläre (21/15,5 %) Nierenkarzinome. Andere Tumorentitäten sowie Metastasen oder Infiltrationen anderer Tumore waren kaum vertreten. Bei 10 Patient:innen (7,04 %) lag bereits bei Diagnose eine lymphogene Metastasierung vor, bei 37 Patient:innen (30,3 %) zeigte sich eine mikroskopische oder makroskopische Blutgefäßinvasion.

Tabelle 3: Basischarakteristika des Patientenkolletivs

	Gesamt
Patient:innen	135
Geschlecht	
Männlich	87 (64,4 %)
Weiblich	48 (35,6 %)
Mittleres Alter bei Diagnose (± Standardabweichung)	67,1 ± 11,7 Jahre
Mittlerer präoperativer BMI (± Standardabweichung)	27,7 ± 4,99 kg/m²
Charlson-Komorbiditätsindex	
1	6 (4,4 %)
2	48 (35,6 %)
3	41 (30,4 %)
4	40 (29,6 %)
Komorbiditäten	
Nikotinabusus	18 (24,7 %)
Diabetes Mellitus	25 (18,5 %)
Arterielle Hypertonie	89 (65,9 %)
Koronare Herzkrankheit	22 (16,4 %)
Bekannte Nierenerkrankungen	43 (31,9 %)
Stadien der chronischen Niereninsuffizienz:	
Stadium 1	32 (23,7 %)
Stadium 2	65 (48,1%)
Stadium 3a	28 (20,7 %)
Stadium 3b	9 (6,7%)
Stadium 4	1 (0,7 %)
Stadium 5	3 (2,2 %)
Op-Art	
Offen chirurgisch	108 (80 %)
Laparoskopisch	6 (4,4 %)
Roboter-assistiert	21 (15,6 %)
Tumorhistologie	
Klarzelliges Nierenkarzinom	83 (61,5 %)
Histologie des tumorumgebenden Parenchyms	
Pyelonephritis	23 (17,0 %)
Nephrofibrose	6 (4,4 %)
Glomerulosklerose	19 (14,1 %)
Nephrokalzinose	0 (0 %)
Mittlerer präoperativer Serum-Kreatinin Wert (± Standardabweichung)	1,19 ± 1,03 [mg/dl]
Mittlerer postoperativer Serum-Kreatinin Wert (± Standardabweichung)	1,55 ± 0,83 [mg/dl]

Postoperatives AKI	
Gesamt	60 (44,4 %)
Grad I	52 (38,5 %)
Grad II	5 (3,7 %)
Grad III	3 (2,2 %)
Mittlere präoperative eGFR (± Standardabweichung)	73,7 ± 25,7 [ml/min/1,73m²]
Mittlere postoperative eGFR (± Standardabweichung)	55,6 ± 23,1 [ml/min/1,73m²]
Mittlerer präoperativer Hämoglobin Wert (± Standardabweichung)	12,7 ± 1,95 [mg/dl]
Mittlerer postoperativer Hämoglobin Wert (± Standardabweichung)	10,5 ± 1,92 [mg/dl]

Tabelle 3 präsentiert das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit. Es ist aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Kriterien Komorbiditäten, OP-Modalität sowie der Tumorhistologie als auch der histologischen Veränderungen des umgebenden Parenchyms. Zusätzlich wird das Geschlechterverhältnis des Kollektivs gezeigt sowie das Durchschnittsalter bei Probenentnahme.

3.2 Auswertungen zum Auftreten einer AKI

Am ersten postoperativen Tag zeigte sich insgesamt ein durchschnittliches Serum-Kreatinin von 1,55 (±0,83) mg/dl (Tabelle 4). Bei 60 Patient:innen (44,4 %) zeigte sich eine AKI. Diese war in dieser Auswertung vor allem bei Patient:innen mit einem präoperativ niedrigeren Serum-Kreatininwert zu beobachten (0,894 ± 0,19 mg/dl, Tabelle 4). Die Kohorte, welche eine AKI entwickelte, zeigte postoperativ ein durchschnittliches Serum-Kreatinin von 1,51 (± 0,331) mg/dl. Dies entsprach einer absoluten Steigerung von 0,62 mg/dl zwischen den definiteren Messpunkten. Von diesen 60 Patient:innen entwickelten 52 (86,7 %) ein AKI ersten Grades, was 38,5 % der gesamten Kohorte entspricht. Fünf (8,3 %) Patient:innen zeigten einen Anstieg des Serum-Kreatinin entsprechend eines AKI zweiten Grades während bei drei Patient:innen (5,0 %) ein AKI dritten Grades diagnostiziert wurde. Innerhalb dieser Gruppe mit AKI dritten Grades mussten zwei Patient:innen (1,5 % der Gesamtkohorte) Dialysiert werden.

Tabelle 4: Auswertung des Serum-Kreatininwerts

Serum -Kreatinin	Total	Auftreten einer AKI	Keine AKI	p-Wert
Präoperativ				< 0,01
[mg/dl] Mittelwert (μ) ± Standardabweichung (σ)	1,19 ± 1,03	0,89± 0,198	1,43 ± 1,33	
Erster postoperativer Tag				0,55

[mg/dl]			
Mittelwert (μ) ± Standardabweichung (σ)	1,55 ± 0,83	1,51 ± 0,331	1,59 ± 1,08

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Anhängigkeit von den prä- und postoperativ bestimmten Serum-Kreatininwerten.

Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion der eGFR vom präoperativen Ausgangswert um 18 ml/min/1,73m^2 auf 55,6 (±23,1) ml/min/1,73m^2 postoperativ. Das Auftreten einer AKI war in dieser Auswertung analog zum Serum-Kreatinin bei Patient:innen mit einer präoperativ höheren eGFR zu beobachten (86,5 ± 21,6 ml/min/1,73m^2). Postoperativ zeigte sich eine durchschnittliche eGFR-Reduktion um 22 ml/min/1,73m^2 auf 44,5 (±11,2) ml/min/1,73m^2. Demgegenüber zeigte die Kohorte der Patient:innen, die keine AKI entwickelten, eine präoperative eGFR von 63,5 (±24,1) ml/min/1,73m^2. Die postoperative eGFR-Veränderung fiel hier im Vergleich deutlich geringer aus und lag bei 1 ml/min/1,73m^2. Postoperativ zeigte sich für diese Kohorte eine durchschnittliche eGFR von 64,4 (±26,2) ml/min/1,73m^2.

Tabelle 5: Auswertung der Estimated Glomerular Filtration Rate

eGFR (MDRD)	Total	Auftreten einer AKI	Keine AKI	p-Wert
Präoperativ				< 0,01
[ml/min/1,73m^2]				
Mittelwert (μ) ± Standardabweichung (σ)	73,7 ± 25,7	86,5 ± 21,6	63,5 ± 24,1	
Erster postoperativer Tag				< 0,01
[ml/min/1,73m^2]				
Mittelwert (μ) ± Standardabweichung (σ)	55,6 ± 23,1	44,5 ± 11,2	64,4 ± 26,2	

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Abhängigkeit zu den prä- und postoperativ GFR-Raten.

3.2.1 Auswertung der Basischarakteristika im Gruppenvergleich

Tabelle 6 zeigt das Patientenkollektiv stratifiziert nach Auftreten einer postoperativen AKI. Hier sind im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters zu beobachten. Dabei waren Patient:innen, die ein AKI erlitten, durchschnittlich drei Jahre jünger als die Patient:innen in der Vergleichskohorte. Ebenfalls zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede für das Auftreten einer AKI, weshalb im Folgenden keine Geschlechtsdifferenzierung stattfand. Patient:innen mit einer postoperativen AKI

hatten im Vergleich einen höheren BMI (nicht signifikant). Auch hinsichtlich Komorbiditäten und CCI waren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennbar, wobei in der Kohorte der Patient:innen mit postoperativen AKI die Anzahl der Patient:innen mit diagnostizierter KHK oder DM erhöht war.

Tabelle 6: Demografische Daten und Vorerkrankungen im Vergleich von Patient:innen mit akuter Nierenschädigung (AKI) vs. keine

	Total	**Auftreten einer AKI**	**Keine AKI**	**p-Wert**
Alter bei Diagnose				0,10
[Jahre] $\mu \pm \sigma$	67,1 ± 11,7	65,3 ± 11,7	68,7 ± 11,5	
Geschlecht				1,00
Männlich	87 (64,4 %)	39 (65,0 %)	48 (64,0 %)	
Weiblich	48 (35,6 %)	21 (35,0 %)	27 (36,0 %)	
BMI Präoperativ				0,22
[kg/m²] $\mu \pm \sigma$	27,7 ± 4,99	28,4 ± 4,3	27,2 ± 5,46	
Nikotinabusus				0,45
Nein	55 (75,3 %)	26 (81,2 %)	29 (70,7 %)	
Ja	18 (24,7 %)	6 (18,8 %)	12 (29,3 %)	
Diabetes Mellitus				0,54
Nein	110 (81,5 %)	47 (78,3 %)	63 (84,0 %)	
Ja	25 (18,5 %)	13 (21,7 %)	12 (16,0 %)	
Arterielle Hypertonie				0,70
Nein	46 (34,1 %)	22 (36,7 %)	24 (32,0 %)	
Ja	89 (65,9 %)	38 (63,3 %)	51 (68,0 %)	
Herzinsuffizienz				0,44
Nein	117 (86,7 %)	54 (90,0 %)	63 (84,0 %)	
Ja	18 (13,3 %)	6 (10,0 %)	12 (16,0 %)	
KHK				1,00
Nein	112 (83,6 %)	50 (83,3 %)	62 (83,8 %)	
Ja	22 (16,4 %)	10 (16,7 %)	12 (16,2 %)	
Myokardinfarkt				0,30
Nein	126 (93,3 %)	58 (96,7 %)	68 (90,7 %)	
Ja	9 (6,7 %)	2 (3,3 %)	7 (9,3 %)	
Bekannte Nierenerkrankungen				0,33

Nein	92 (68,1 %)	44 (73,3 %)	48 (64,0 %)	
Ja	43 (31,9 %)	16 (26,7 %)	27 (36,0 %)	
Urolithiasis				1,00
Nein	128 (97,7 %)	57 (98,3 %)	71 (97,3 %)	
Ja	3 (2,3 %)	1 (1,7 %)	2 (2,7 %)	
Voroperationen der betreffenden Niere				0,03
Nein	124 (91,9 %)	47 (100,0 %)	77 (87,5 %)	
Ja	11 (8,1 %)	0 (0,0 %)	11 (12,5 %)	
CCI				0,19
1	6 (4,4 %)	5 (8,3 %)	1 (1,3 %)	
2	48 (35,6 %)	23 (38,3 %)	25 (33,3 %)	
3	41 (30,4 %)	16 (26,7 %)	25 (33,3 %)	
4	40 (29,6 %)	16 (26,7 %)	24 (32,0 %)	

Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Abhängigkeit zu der Demografie und Geschlechtsverteilung der Patient:innen sowie den betreffenden Komorbiditäten der präsentierten Kohorte.

In Tabelle 7 sind die erhobenen Medikamente aufgeführt. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs für die gängigen Antihypertensiva, Beta-Blocker und NSAR konnte eine fast ausgeglichene Verteilung zwischen Einnahme und Nichteinnahme festgestellt werden. Für die AT1-Rezeptorantagonisten, Diuretika und Kalziumantagonisten lag diese Verteilung zugunsten der Nichteinnahme. Hier nahm durchschnittlich nur ein Viertel der Patient:innen mindestens eines der beschriebenen Therapeutika ein.

Insgesamt zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Medikamenteneinnahme zwischen den Gruppen. Lediglich bei Betrachtung der AT1-Rezeptorantagonisten zeigte sich, dass die Subgruppe, die keine AT1-Rezeptorantagonisten einnahm, eine ausgeglichene Verteilung zwischen Auftreten bzw. nicht Auftreten einer AKI aufwies (p=0,13). Bei 27 Patient:innen, die bereits präoperativ eine solche Therapie einnahmen, zeigte sich bei 29,6 % Patient:innen eine postoperative AKI im Vergleich zu 70,4 % ohne AKI. Eine ähnliche Verteilung ließ sich für die Diuretikaeinnahme beobachten. Hier lag in der Gruppe der Patient:innen, die keine Diuretika einnahmen, eine fast ausgeglichene Verteilung zwischen AKI-Auftreten bei 48 (50,5 %) und nicht Auftreten bei 47 Patient:innen (49,5 %) vor. Patient:innen, die präoperativ ein Diuretikum einnahmen, zeigten zu 30,8 % eine postoperative AKI im Gegensatz zu 69,2 % ohne AKI. Bei einem Signifikanzwert von p=0,06 darf auch in diesem Fall keine annähernde Normalverteilung angenommen werden.

Tabelle 7: Vergleich von ausgewählten Medikamenten bezüglich der Korrelation zum Auftreten einer AKI

Medikation präoperativ	Total	Auftreten einer AKI	Keine AKI	p-Wert
Antihypertensiva				0,34
Nein	58 (43,0 %)	29 (48,3 %)	29 (38,7 %)	
Ja	77 (57,0 %)	31 (51,7 %)	46 (61,3 %)	
ACE-Hemmer				0,92
Nein	94 (69,6 %)	41 (68,3 %)	53 (70,7 %)	
Ja	41 (30,4 %)	19 (31,7 %)	22 (29,3 %)	
AT1-Rezeptorantagonisten				0,13
Nein	108 (80,0 %)	52 (86,7 %)	56 (74,7 %)	
Ja	27 (20,0 %)	8 (13,3 %)	19 (25,3 %)	
Beta-Blocker				0,26
Nein	68 (50,4 %)	34 (56,7 %)	34 (45,3 %)	
Ja	67 (49,6 %)	26 (43,3 %)	41 (54,7 %)	
Diuretika				0,06
Nein	95 (70,9 %)	48 (80,0 %)	47 (63,5 %)	
Ja	39 (29,1 %)	12 (20,0 %)	27 (36,5 %)	
Kalziumantagonisten				0,50
Nein	109 (81,3 %)	50 (84,7 %)	59 (78,7 %)	
Ja	25 (18,7 %)	9 (15,3 %)	16 (21,3 %)	
NSAR				1,00
Nein	89 (65,9 %)	40 (66,7 %)	49 (65,3 %)	
Ja	46 (34,1 %)	20 (33,3 %)	26 (34,7 %)	

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Abhängigkeit von den präoperativ verordneten Medikamenten der präsentierten Kohorte.

Die Auswertung der präoperativen und postoperativen Hämoglobinwerte zeigt eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer postoperativen AKI. Zunächst fiel für das gesamte Kollektiv ein mittlerer reduzierter Hb-Wert von 12,7 (± 1,9) g/dl auf. Patient:innen, die im Verlauf eine AKI entwickelten, hatten präoperativ einen leicht höheren Hb-Wert von 13,4 (± 1,44) g/dl im Vergleich zu 12,1 (± 2,13) g/dl bei jenen Patient:innen, die keine AKI entwickelten. Im Verlauf konnte ein postoperativer Hb-Abfall um 2,2 g/dl für alle Patient:innen festgestellt werden. Die Differenz der Hb-Werte zeigte für die Betrachtung der AKI Patient:innen ein Delta von - 2,3 g/dl, wohingegen Patient:innen ohne ein postoperatives AKI ein Delta von – 2,0 g/dl aufwiesen (p=0,49).

Betrachtet man nur die postoperativen Hb-Werte so zeigten auch hier die Patient:innen mit einer AKI einen höheren Hb-Wert von 11,1 (± 1,72) g/dl im Vergleich zu 10,1 (± 1,95) g/dl bei Patient:innen, die keine AKI entwickelten.

Tabelle 8: Auswertung des Hämoglobinwertes (Hb-Wert) bezüglich einer Korrelation zum Auftreten einer AKI

Hb-Wert	Total	Auftreten einer AKI	Keine AKI	p-Wert
Präoperativ				< 0,01
[mg/dl] Mittelwert (μ) ± Standardabweichung (σ)	12,7 ± 1,9	13,4 ± 1,44	12,1 ± 2,13	
Erster postoperativer Tag				< 0,01
[mg/dl] Mittelwert (μ) ± Standardabweichung (σ)	10,5 ± 1,92	11,1 ± 1,72	10,1 ± 1,95	

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Abhängigkeit zu den prä- und postoperativ bestimmten Hb-Werten.

3.2.2 Auswertung der perioperativen Daten im Gruppenvergleich

44 (73,3 %) Patient:innen mit AKI wurden offen chirurgisch, 2 (3,3 %) laparoskopisch und 14 (23,3 %) mittels laparoskopisch Roboter-assistiertem Eingriff operiert. Bei Betrachtung der Dauer des Eingriffs zeigt sich, dass bei Patient:innen mit einer AKI eher ein kürzerer Eingriff von durchschnittlich 167 Minuten durchgeführt wurde. Hingegen zeigen Patient:innen ohne AKI eine durchschnittliche Eingriffszeit von 185 Minuten. Intraoperativ trat bei zehn Patient:innen ein starker Blutverlust auf, zwei Patient:innen mussten reanimiert werden. Weitere Komplikationen wurden intraoperativ nicht beobachtet. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterscheide zwischen den Gruppen.

Insgesamt trat bei 11,1 % der Patient:innen, wie in Tabelle 9 gezeigt, eine postoperative Komplikation auf. Postoperativ waren bei 9,6 % Nachblutungen zu beobachten. Neben Infektionen des Wundgebietes, die bei 7,4 % der Patient:innen auftraten, konnten weitere Komplikationen in Form einer tiefen Beinvenenthrombose, eines ischämischen Schlaganfalls oder eines Toxic Schock Syndroms nur in Einzelfällen festgestellt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht zu beobachten.

Tabelle 9: Vergleich der perioperativen Parameter bzgl. einer Korrelation zum Auftreten einer AKI

	Total	Auftreten einer AKI	Keine AKI	p-Wert
OP-Art				0,08
Offen	108 (80,0 %)	44 (73,3 %)	64 (85,3 %)	
Laparoskopisch	6 (4,4 %)	2 (3,3 %)	4 (5,3 %)	
Da-Vinci	21 (15,6 %)	14 (23,3 %)	7 (9,3 %)	
OP-Dauer				0,14
[min] $\mu \pm \sigma$	177 ± 63,6	167 ± 63,9	185 ± 62,8	
Intraoperative Komplikationen				0,04
Erhöhter Blutverlust	10 (7,4 %)	8 (5,92 %)	2 (1,4 %)	
Reanimationspflichtigkeit	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	0 (0 %)	
Postoperative Komplikationen				0,35
Nachblutungen	13 (9,6 %)	8 (5,92 %)	5 (3,7 %)	
Postoperative Wundinfektion	5 (3,7 %)	2 (1,48 %)	1 (0,74 %)	
Tiefe Beinvenenthrombose	1 (0,74 %)	0 (0 %)	1 (0,74 %)	
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,74 %)	1 (0,74 %)	0 (0 %)	
Toxic Schock Syndrom	1 (0,74 %)	0 (0 %)	1 (0,74 %)	

Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Abhängigkeit von den intraoperativen Modalitäten sowie hinsichtlich der intra- und postoperativen Komplikationen.

3.2.3 Histopathologische Auswertung im Gruppenvergleich

Insgesamt wiesen 48 von 135 Patient:innen (35,5 %) mindestens eine histopathologische Veränderung des nicht-neoplastischen Nierenparenchyms auf. Von den Patient:innen , die während ihres Krankenhausaufenthalts ein postoperatives AKI entwickelten, waren 22 betroffen (16,3 %), im Vergleich zu 26 Patient:innen (19,3 %), die kein AKI aufwiesen (p = 1,0).

Die Differenzierung der Parenchymveränderungen nach den definierten Kategorien ergab folgende Verteilung: Bei 23 Patient:innen konnte eine Pyelonephritis diagnostiziert werden, bei 19 eine Nephrosklerose und in 6 Fällen eine Nephrofibrose. Keine der untersuchten Proben zeigte histologische Hinweise auf eine Nephrokalzinose. Von den 23 Patient:innen mit Pyelonephritis entwickelten 12 ein AKI. Für das Auftreten einer Nephrofibrose zeigte sich eine grenzwertig signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines AKI. Weder Nephrosklerose noch Pyelonephritis oder Nephrokalzinose wiesen jedoch eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten eines AKI auf.

Unter den 87 Patient:innen (64,4 %), deren Nephrektomiepräparate keine Parenchymveränderungen aufwiesen, entsprach die Verteilung der demographischen Merkmale denjenigen der Gesamtkohorte. Im Hinblick auf Komorbiditäten zeigten sich signifikant niedrigere Prävalenzen metabolischer Erkrankungen: Bei 10 Patient:innen (11,4 %) war ein bekannter Diabetes mellitus (DM) vorhanden, während bei 49 Patient:innen (56,3 %) ein diagnostizierter und behandelter Hypertonus vorlag. Bei den weiteren in die Analyse einbezogenen Erkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung.

Betrachtet man die Patient:innen mit einem höhergradigen AKI zeigte sich, dass von den fünf Patient:innen mit einem AKI zweiten Grades bei einer Patient:in eine Pyelonephritis (20,0 % der AKI-II-Gruppe und 4,3% der Patient:innen mit Pyelonephritis) und bei zweien eine Nephrosklerose (40,0 % der AKI-II-Gruppe und 10,5 % der Patient:innen mit Sklerose) vorlagen. Eine Signifikate Assoziation konnte in dieser Untergruppe nicht gezeigt werden.

Bei den Patient:innen welche ein postoperatives AKI dritten Grades entwickelten, konnte eine statistische Signifikanz für die Korrelation zu dem Vorliegen einer Pyelonephritis gezeigt werden. Bei allen der drei Patient:innen (100,0 % der AKI-III-Gruppe und 13,0 % der Patient:innen mit Pyelonephritis) mit einem solchen drittgradigem AKI konnte in der histologischen Aufarbeitung eine Pyelonephritis nachgewiesen werden (p = 0,014).

Tabelle 10: Vergleich der nicht neoplastischen Parenchymveränderungen des Nierengewebes

Pathologische Tumor-Klassifikation	Total	Auftreten einer AKI	Keine AKI	p-Wert
Histopathologische Parenchymveränderungen				1,0
Keine Parenchymveränderungen	87 (64,4 %)	40 (29,6 %)	47 (34,8 %)	
Parenchymveränderungen	48 (35,5 %)	22 (16,3 %)	26 (19,3 %)	
Entzündung/Pyelonephritis				0,56
keine Pyelonephritis	112 (83,0 %)	48 (80,0 %)	64 (85,3 %)	
Pyelonephritis	23 (17,0 %)	12 (20,0 %)	11 (14,7 %)	
Fibrosierung				0,07
keine Fibrosierung	129 (95,6 %)	60 (100,0 %)	69 (92,0 %)	
Fibrosierung	6 (4,4 %)	0 (0.0 %)	6 (8,0 %)	
Nephrosklerose oder Glomerulosklerose				0,60
keine Nephrosklerose	116 (85,9 %)	50 (83,3 %)	66 (88,0 %)	
Nephrosklerose	19 (14,1 %)	10 (16,7 %)	9 (12,0 %)	
Nephrokalzinose				0,20
keine Nephrokalzinose	135 (100,0 %)	60 (100,0 %)	75 (100,0 %)	

Diabetische Nephropathie				1,00
keine diabetische Nephropathie	128 (94,8 %)	57 (95,0 %)	71 (94,7 %)	
Diabetische Nephropathie	7 (5,2 %)	3 (5,0 %)	4 (5,3 %)	

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Abhängigkeit von dem Vorhandensein histologischer Veränderungen des Parenchyms.

Bei Patient:innen mit einem pT1-Stadium trat bei 50,9 % eine AKI auf (Tabelle 11). Bei pT3-Tumoren zeigten 21 von 60 Patient:innen eine AKI (35 %). Bei Patient:innen mit Stadium pT4 trat eine AKI in 50 % der Fälle auf. Hier muss jedoch auf die geringe Patientenzahl hinweisen werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich nicht.

Patient:innen mit einer histopathologisch bestätigten Invasion in Blutgefäße erlitten in 27 % der Fälle eine AKI (p=0,04). Ähnlich sah das Ergebnis für die bestätigten Cava-Thromben aus: 22,7 % der Patient:innen entwickelten nach der Operation ein AKI (p=0,05).

Tabelle 11: Gruppenvergleich des histologischen Tumorstadiums

Pathologische Tumor-Klassifikation	Total	Auftreten einer AKI	Keine AKI	p-Wert
T-Stadium				0,09
0	1 (0,8 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	
1	49 (39,2 %)	28 (50,9 %)	21 (30,0 %)	
2	11 (8,8 %)	3 (5,5 %)	8 (11,4 %)	
3	60 (48,0 %)	21 (38,2 %)	39 (55,7 %)	
4	4 (3,2 %)	2 (3,6 %)	2 (2,9 %)	
N-Stadium				0,48
0	29 (74,4 %)	12 (85,7 %)	17 (68,0 %)	
1	5 (12,8 %)	1 (7,1 %)	4 (16,0 %)	
2	5 (12,8 %)	1 (7,1 %)	4 (16,0%)	
M-Stadium				1,00
0	16 (50,0 %)	6 (46,2 %)	10 (52,6 %)	
1	16 (50,0 %)	7 (53,8 %)	9 (47,4%)	
Invasion in Lymphgefäße				0,23
0	111 (91,7 %)	50 (96,2 %)	61 (88,4 %)	
1	10 (8,3 %)	2 (3,8 %)	8 (11,6 %)	
Invasion in Blutgefäße				0,04
0	85 (69,7 %)	42 (80,8 %)	43 (61,4 %)	
1	37 (30,3 %)	10 (19,2 %)	27 (38,6 %)	
Cava-Thrombus				0,05

kein Cava-Thrombus	107 (82,9 %)	52 (91,2 %)	55 (76,4 %)
Cava-Thrombus	22 (17,1 %)	5 (8,8 %)	17 (23,6 %)

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines AKI in Abhängigkeit zu den verschiedenen tumorhistologischen Kriterien im Sinne der TNM-Klassifikation und Invasivität.

3.3 Multivariate Analyse

Tabelle 12 fasst die univariat signifikanten präoperativen Parameter für das Auftreten einer AKI im Kollektiv in einer multivariaten Analyse zusammen: eGFR präoperativ, Voroperationen der betreffenden Niere und präoperativer Hb-Wert. Für alle drei Parameter zeigte sich eine hohe Signifikanz. Eine Veränderung der präoperativen eGFR zeigte eine direkte Korrelation für das Risiko einer postoperativen AKI. Die Odds Ratio ergab einen Faktor von 1,05 bei einer numerischen Steigerung. Ähnliches war für den präoperativen Hb-Wert festzustellen, wobei der Faktor hier 1,37 beträgt.

Entgegen dieser zwei Parameter zeigte sich für stattgefundene Operationen der betreffenden Niere in der Patientenvorgeschichte eine Veränderung des Risikos um den Faktor 0,05.

Tabelle 12: Signifikante Parameter der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs

Parameter	Odds Ratio	Konfidenzintervall Unterer & Oberer Grenzwert		Signifikanz
eGFR präoperativ [MDRD]				**<0,001**
	1,05	1,03	1,08	
Voroperationen der betreffenden Niere Referenzkategorie: keine Voroperation				**0,012**
	0,05	0,00	0,36	
Hb präoperativ				**0,009**
	1,37	1,09	1,77	
Kollektiv	135			
R^2	0,327			

Tabelle 12 zeigt die Parameter, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, in Abhängigkeit von ihrem errechneten Odds Ratio in Bezug auf das Auftreten eines AKI.

4 Diskussion

In der aktuellen Leitlinie zur Therapie des Nierenzellkarzinoms gilt die primäre chirurgische Intervention mit einem Empfehlungsgrad A als Mittel der ersten Wahl bei lokalisierten und lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Metastasierung (Ciccarese et al. 2023). Zu beachten ist das erhöhte postoperative Risiko für das Auftreten einer AKI, wie bereits in Kapitel 2.2 Radikale Tumornephrektomie und Folgen auf die Nierenfunktion beschrieben. Eine frühzeitige, sichere und zuverlässige Erkennung einer AKI ist dabei eine besondere Herausforderung, um eine adäquate Therapie zu ermöglichen.

Die aktuelle Klassifikation der AKI nach KDIGO weist bekannte Limitationen auf: Das Serumkreatinin ist abhängig von vielen Faktoren, wodurch die Aussagekraft geschwächt und somit eine eindeutige Diagnose verzögert sein kann. Für den klinischen Alltag ist es dennoch eine elegante wie einfache Methode, die Nierenfunktion abzuschätzen (Ronco et al. 2019). Auch die alternative Möglichkeit der Erfassung über die Urinausscheidung stellt sich im klinischen Alltag als aufwändig heraus. In der aktuellen Datenerhebung zeigte sich in diesem Zusammenhang, dass sogenannte Bilanzierungsprotokolle stark in der Qualität variieren und in vielen Fällen nicht in ausreichender Qualität und Quantität aufzufinden sind, wodurch eine retrospektive Analyse nicht möglich war. Weitere Parameter, welche die Diagnose einer AKI nach Nephrektomie optimieren können, sind gefordert.

Im Rahmen pathologischer Untersuchungen von Nephrektomiepräparaten stellte sich heraus, dass durchschnittlich jedes zehnte Organ eine parenchymale Auffälligkeit von relevantem Ausmaß aufweist (Henriksen et al. 2007). Weiterführende postoperative Analysen konnten eine Einschränkung der postoperativen Nierenfunktion, eine reduzierte Stresstoleranz und Kompensationsfähigkeit des Organs mit vorbestehenden strukturellen Veränderungen des Parenchyms in Verbindung bringen (Bravi et al. 2019). Dies führte bei urologischen Patient:innen, die sich einer Nephrektomie unterzogen, zu einer höheren Auftrittswahrscheinlichkeit einer AKI (Bravi et al. 2019). Bereits 2010 konnte ein Zusammenhang zwischen der histologisch diagnostizierten Glomerulosklerose und einem signifikant erhöhten Risiko einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsreduktion in der postoperativen Phase gezeigt werden (Gautam et al. 2010). Diese These konnte durch weitere Arbeiten in den letzten Jahren bestätigt werden (Brandina et al. 2016).

Für andere häufig bei nephrektomierten Patient:innen gefundene Veränderungen wie die Pyelonephritis, Nephrokalzinose und Arteriosklerose der renalen Gefäße, konnte bisher keine Korrelation zu postoperativ auftretenden Nierenfunktionseinschränkungen gefunden werden.

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht: Erstens, wie häufig ein AKI bei den Patient:innen des vorliegenden Kollektivs innerhalb des definierten postoperativen Intervalls auftrat. Zweitens, ob nicht-neoplastische Nierenparenchymveränderungen, wie beispielsweise eine Glomerulosklerose oder eine

interstitielle Fibrose, in den vorliegenden pathologischen Präparaten vorhanden sind und in welchem Ausmaß diese mit dem Auftreten eines AKI korrelieren. Drittens wurde die Identifikation zusätzlicher Risikofaktoren, wie Komorbiditäten oder die vorliegende medikamentöse Therapie, die das Auftreten eines AKI begünstigen könnten, analysiert. Abschließend sollten auf Grundlage der Ergebnisse Empfehlungen für die postoperative Überwachung, Therapie und Nachsorge der Nierenfunktion nach Nephrektomie erarbeitet und diskutiert werden.

4.1 Auftreten AKI im untersuchten Kollektiv

Im Kollektiv wurde bei 44,4 % der Patient:innen ein AKI diagnostiziert. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Publikationen und Meta-Analysen, in deren Auswertungen zwischen 40-45 % der Patient:innen postoperative Nierenfunktionseinschränkungen aufwiesen (Ahn et al. 2018; Canes et al. 2009). Damit liegt die Inzidenz in der postoperativen Phase nach Nephrektomie deutlich über der durchschnittlichen Inzidenz bei hospitalisierten Patient:innen, die sich auf circa 13,7 % der Fälle beläuft (Khadzhynov et al. 2019).

Im Rahmen der Auswertung zeigte sich jedoch auch, dass wie in weiteren vergleichbaren Arbeiten einzelne Patientengruppen nicht ausreichend durch die gängige Diagnostik erfasst werden. Dies ist der laborchemischen Grundlage der aktuellen Diagnostik und (?) der Messung des Serumkreatinins geschuldet (Delanaye et al. 2017; Weiss et al. 2019). Betroffen sind unter anderem Patient:innen mit einer bereits präoperativ verschlechterten Nierenfunktion. Der durchschnittliche präoperative Serumkreatininwert in der vorliegenden Auswertung lag für Patient:innen ohne Auftreten eines AKI bei 1,4 mg/dl. Der Wert ist damit bei Männern 0,2 mg/dl und bei Frauen 0,4 mg/dl über dem oberen Grenzwert und entspricht einer chronischen Nierenfunktionsreduktion. Ein ausreichend hoher Kreatinin-Peak, um die Diagnosekriterien für eine AKI zu erfüllen, ist bei Patient:innen mit einem solchen chronischem Nierenschaden seltener zu beobachten (Chertow et al. 2005). So kann es durch die Anwendung der momentanen Diagnosekriterien zur Verschleierung einer AKI und daraus resultierend zu einer Unterversorgung relevanter Gruppen kommen. Eine schnelle Therapie würde ein verbessertes Outcome der Patient:innen ermöglichen (Lassnigg et al. 2003).

4.2 Parenchymveränderungen und Bewertung als Risikofaktor für eine AKI

Im Kontext einer möglichen Risikostratifizierung für eine AKI galt als primäres Ziel dieser Arbeit die Identifizierung von Parenchymveränderungen, welche mit dem Auftreten einer AKI assoziiert sein können (Henriksen et al. 2007).

Bei Betrachtung des Kollektivs zeigte sich, dass in 48 der 135 der untersuchten Nephrektomiepräparate, also bei 35,5 % der Patient:innen, nicht-neoplastische Parenchymveränderungen vorlagen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten anderer Analysen, in denen ebenfalls auf die pathologischen Standardfärbungen zurückgegriffen wurde. Hier zeigten sich bei 30 – 40 % der untersuchten Organe histomorphologische Ausfälligkeiten des umgebenden Parenchyms (Noroozinia et al. 2019). Größer angelegte Studien, die mit einer weiteren Aufbereitung der Präparate, Durchführung spezieller Färbungssequenzen und einer ausführlichen Diagnostik durch erfahrene Nephropathologen einhergingen, zeigten sogar deutlich höhere Prävalenzen. In diesen konnten die Autoren teils in mehr als der Hälfte der durchgeführten Untersuchungen morphologische Ausfälligkeiten diagnostizieren (Bazzi et al. 2005; Henriksen et al. 2007).

Den Hauptanteil der gefundenen Veränderungen machten in dieser Arbeit entzündliche Prozesse im Rahmen ein Pyelonephritis und die Glomerulosklerose aus. Von den insgesamt 135 Präparaten zeigten 23 (17.0 %) eine Pyelonephritis, 19 (14.1 %) eine Glomerulosklerose, 6 (4.4 %) eine Fibrose und 7 (5.2 %) Zeichen einer diabetischen Nephropathie. In der Literatur ist eine vergleichbare Verteilung beschrieben. Noroozinia et al. und Bijol et al. beschrieben jeweils die Glomerulosklerose als Hauptveränderung mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 15 respektive 25 % der untersuchten Organe.

Auch weitere Arbeiten konnten als Hauptbefund mit einer Glomerulosklerose vereinbare Veränderungen zeigen. In diesen Arbeiten wurden meist spezifischere Färbungen genutzt, wodurch die Differenzierung der einzelnen Stadien der Glomerulosklerose ermöglicht wurde. So präsentierten sich vor allem spätere Stadien mit diffuser und ausgeprägter Sklerose in den untersuchten Präparaten (Henriksen et al. 2007). Auch chronische entzündliche Prozesse, wie sie im Rahmen einer Pyelonephritis und einer mesanigalen Hyperzellularität als Korrelat fibrotischer Prozesse zu finden sind, wurden häufig beschrieben (Bijol et al. 2006; Noroozinia et al. 2019).

Ein signifikanter Zusammenhang der verschiedenen Parenchymveränderungen und dem Auftreten einer AKI konnte in dieser Arbeit für das nicht festgestellt werden. Berücksichtigt man das gesamte Kollektiv, so lässt sich trotzdem eine Tendenz erkennen: 31 der Patient:innen (22,9 %) mit Parenchymveränderungen entwickelten eine AKI im Vergleich zu 17 Patient:innen (12,5 %), die keine AKI entwickelten, was jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,18$). Betrachtet man hingegen isoliert die Patient:innen mit einem höhergradigem postoperativen AKI, so zeigten sich im Vergleich hier vermehrt histomorphologische Auffälligkeiten des Parenchyms. So wurden bei 4 (50 %) von 8 Patient:innen Zeichen einer Pyelonephritis und bei 2 (25 %) eine vorliegende Glomerulosklerose nachgewiesen. Patient:innen zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko (OR 4,43) für die Entwicklung eines AKI Grad II bei Vorliegen einer Glomerulosklerose. Eine ähnliche Korrelation konnte ebenfalls für das Vorliegen einer Pyelonephritis gezeigt werden, wobei das Risiko für das Auftreten

eines höhergradigen AKI (AKI Grad II: OR 1,3; AKI Grad III: OR >33,6) signifikant erhöht war.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, wie auch deren Vergleich mit Resultaten anderer Autoren, veranschaulichen, dass das Vorliegen der verschiedenen Parenchymveränderungen einen relevanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen AKI darstellen. Dennoch ist eine strukturierte nephropathologische Auswertung des nicht-neoplastischen Parenchyms aktuell noch kein Bestandteil der leitlinienbasierten klinischen Standarddiagnostik nach Nephrektomie. Insbesondere eine ausgeprägte histopathologisch gesicherte Glomerulosklerose konnte in den vergangenen Jahren immer wieder in Auswertungen mit einer deutlichen Reduktion der postoperativen Nierenfunktion in Verbindung gebracht werden. Eine manifeste Glomerulosklerose entsteht in der Hauptzahl der Fälle, wie in Kapitel 3.3 Pathologische Korrelate typischer Nierenerkrankungen beschrieben, im Rahmen einer diabetischen Nephropathie oder als Korrelat zu einem beginnenden hypertoniebedingten Nierenschaden. Im Rahmen der Nephrektomie kommt es pathophysiologisch zu einer weiteren, nun iatrogen bedingten Reduktion funktionsfähiger Nephrone. Dies spiegelt sich in einem signifikant erhöhten postoperativen Risiko für eine mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsreduktion wider (Gautam et al. 2010; Salvatore et al. 2013). Ebenfalls ließ sich eine lineare Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil der von Glomerulosklerose betroffenen Nephrone und der Abnahme der eGFR zeigen. Eine Glomerulosklerose bedingte eine eGFR-Reduktion um ca. 9 %, ausgehend von der präoperativen baseline Funktion der betroffenen Patient:innen (Gautam et al. 2010). Diese Beobachtungen konnten auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden: Trotz der vergleichsweise geringen Stichprobengröße wurden häufiger Veränderungen einer Glomerulosklerose bei Patient:innen mit einem höhergradigen AKI festgestellt.

Weiter wird auch die Rolle von entzündlichen Prozessen in der Entstehung eines postoperativen AKI in dieser Arbeit verdeutlicht. Studien zeigen, dass pathologische Veränderungen, wie sie im Rahmen von Entzündungsprozessen auftreten, häufig mit der Entwicklung eines AKI assoziiert sind (Bijol et al. 2006; Noroozinia et al. 2019). Histomorphologisch lassen sich vermehrte Entzündungsinfiltrate beobachten, diese sind durch CD15-positiven Neutrophilen Granulozyten dominiert. Im Verlauf kommt es zu einer fortschreitenden Infiltration des tubulären Epithels durch diese CD15-positiven Zellen, wodurch die Nierenschädigung gefördert wird (Dellepiane et al. 2020; Puthumana et al. 2020; Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Tritt zusätzlich zu einem entzündungsfördernden Reiz, wie beispielsweise durch eine Nephrektomie, auf. Wird durch IL-17-abhängige Mechanismen die Rekrutierung von Neutrophilen angeregt, was zu einer weiteren Progredienz führt und sich klinisch als AKI manifestieren kann (Dellepiane et al. 2020). Diese Erkenntnisse bieten eine plausible Erklärung für die Korrelation zwischen dem Vorliegen von entzündlichen Prozessen, wie bei einer akuten Pyelonephritis, und der Entwicklung höhergradiger postoperativer AKI. Ähnliche Zusammenhänge wurden in vergleichbaren Studien beschrieben (Bijol et al. 2006; Henriksen et al. 2007; Noroozinia et al. 2019).

Als weiterer bestätigter Risikofaktor gilt seit 2015 die renale Fibrose. Für diese konnte durch mehre Publikationen eine signifikante Korrelation zu einem vermehrten Auftreten einer postoperativen AKI nachgewiesen werden (Rockey et al. 2015). Diese Metaplasie wird im Rahmen einer ATN sowie begleitend bei einer chronischen interstitiellen Nephritis beobachtet. Pathophysiologisch kommt es vor allem durch die vermehrten Umbauprozesse des glomerulären Epithels wie auch des Endothels zu einer Reduktion des renalen Blutflusses und daraufhin zu einer gesamten Reduktion der Filtrationsleistung (Bazzi et al. 2015; Rockey et al. 2015). In stark betroffenen Präparaten führt der vermehrte Ausfall zu einer kompensatorischen Hypertrophie der verbleibenden nicht betroffen Nephrone, woraus das bunte Bild aus hypertrophierten und fibrosierten Glomeruli in der Rinde der betroffenen Nieren entsteht (Zhou XJ (Hrsg.) (2017)). Insgesamt lag die Inzidenz der renalen Fibrose in der vorliegenden Arbeit bei 4,4 % und damit etwas niedriger als in der Literatur vorbeschrieben (9 %). Eine Bestätigung dieser Aussagen kann mittels der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden. Dies liegt einerseits an der geringen Inzidenz der Fibrose innerhalb der ausgewerteten Stichprobe, welche somit deutlich unter den beschriebenen Inzidenzen anderer Arbeiten liegt. Auch unterscheiden sich die Stichprobenanzahl sowie die Einschlusskriterien der Patient:innen wie auch die verwendeten Diagnoserichtlinien der AKI, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

4.3 Risikostratifizierung nach Vorerkrankungen

Im Rahmen dieser Arbeit konnte hinsichtlich der Entwicklung eines akuten postoperativen Nierenversagens kein Zusammenhang zwischen einem höheren Alter oder bekannten Vorerkrankungen und einer erhöhten Inzidenz von AKI gezeigt werden. Bezüglich dieser Fragestellung sind die Ergebnisse anderer Arbeiten nicht konklusiv. Grundsätzlich bekannt ist jedoch eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein metabolischer Grunderkrankungen und der Diagnose einer renalen Parenchymveränderung. So zeigte sich für Erkrankungen wie dem Diabetes Mellitus oder der arteriellen Hypertonie eine statistisch signifikante Assoziation zum Auftreten einer renalen Fibrose oder Glomerulosklerose (Gautam et al. 2010; Salvatore et al. 2013).

Vor allem die Auswirkung einer latenten hyperglykämischen Stoffwechsellage auf den Organismus und besonders auf das renale Parenchym sind bereits gut untersucht. Auf zellulärer Ebene kommt es durch den dauerhaften oxidativen Stress im Rahmen der Stoffwechsellage zu einer Aktivierung multipler metabolischer Enzymkaskaden. Es resultieren Metaplasien fast aller Zellreihen des renalen Parenchyms mit bereits beschriebenen Auswirkungen auf die glomeruläre Filtrationsbarriere und somit auf die Nierenfunktion (Hobbs et al. 2014; Qian et al. 2014). Grundsätzlich wird daher die Diagnose eines manifesten Diabetes Mellitus als Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens angesehen (Padmanabhan et al. 2017; Patschan et al. 2016).

Bei der arteriellen Hypertonie steht im Gegensatz dazu der reduzierte arterielle Blutfluss und die daraus resultierende Hypoxie im Vordergrund, die eine tubuläre Atrophie sowie eine verstärkte Fibrose des Interstitiums bedingt und über diese Mechanismen ebenfalls Auswirkungen auf die glomeruläre Filtrationsbarriere und somit auf Nierenfunktion zeigt (Bhailis 2022; Zhou et al. 2017).

Die Kombination aus dem Vorliegen eines Diabetes Mellitus oder einer arteriellen Hypertonie mit einem erhöhten Alter, die sowohl im vorliegenden Patientenkollektiv als auch in der Allgemeinbevölkerung häufig anzutreffen sind, stellt ein hohes Risiko für die Entstehung einer CKI dar (Padmanabhan et al. 2017). Abgesehen von diesen Erkenntnissen deuten die bereits im Vorfeld angestellten pathophysiologischen Überlegungen ebenfalls auf eine vermehrte Anfälligkeit für eine akute Verschlechterung der Organfunktion bereits vorgeschädigter Nieren hin. Auch die Analyse von Hobbs et al. konnte diesen vermuteten Effekt feststellen. Hier zeigte sich, dass von 3400 untersuchten Patient:innen, mit einer AKI, 22,3 % an einem Diabetes Mellitus ($p < 0{,}001$) und 48,6 % an einer arteriellen Hypertonie ($p < 0{,}001$) litten. Unter den Patient:innen die kein AKI entwickelten lag die Quote an Patient:innen mit Diabetes Mellitus bei 10 % und mit arterieller Hypertonie bei 26 % (Hobbs et al. 2014), Damit wird durch Patchan und Hobbs gezeigt, dass ein relevanter Einfluss auf die Funktion der Niere vorliegen muss. Bei beiden Arbeiten handelt es sich um umfangreiche multizentrische Analysen mit großen Stichproben, wodurch auch kleinere Effekte besser abgebildet werden können.

Trotz dieser theoretischen Erkenntnisse sowie des bereits beschriebenen Zusammenhang der Krankheitsentitäten konnte in der vorliegenden Arbeit weder für den Diabetes Mellitus noch für eines der weiteren Krankheitsbilder ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung eines postoperativen AKI gezeigt werden. Dennoch ist sie nicht die erste Studie, welche diese Korrelation nicht nachweisen konnte. Auch die bereits genannte Analyse von Trongtrakul et al. zeigte keine signifikanten Ergebnisse für das Auftreten eines AKI bei Patient:innen mit Diabetes Mellitus oder arterieller Hypertonie (Trongtrakul et al. 2020).

4.4 Risikostratifizierung nach Vormedikation

Die Niere ist – wie bereits im Kapitel 2.4.2 beschrieben – neben ihrer filtrativen Wirkung an der Eliminierung verschiedenster Metabolite beteiligt. Hieraus resultiert eine größere Anfälligkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen als sie bei anderen Geweben, abgesehen von der Leber, vorliegt. Inwieweit die Einnahme bestimmter Medikamente die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AKI im postoperativen Setting erhöht, soll hierbei eine Auswahl für die Kohorte typischer Medikamente zeigen (Brar et al. 2018; Chen et al. 2021).

Wirkstoffe, die trotz ihres nephroprotektiven Potentials im Zusammenhang mit dem Auftreten eines AKI genannt werden, sind die ACE-Hemmer und deren alternative Wirkstoffgruppe der AT I-Rezeptorblocker (Brar et al. 2018). Innerhalb der aktuell gültigen KDIGO Leitlinien wird von einer Gabe dieser Wirkstoffklassen in Zuständen einer akuten Nierenfunktionseinschränkung abgeraten, obwohl eine Evidenz hierfür nicht abschließend belegt ist (Hines et al. 2020). Umstritten ist vor allem die Auswirkung dieser Substanzen auf das RAAS im Rahmen chronischer renaler Beteiligungen metabolischer Erkrankungen und die daraus resultierende Wirkung auf die eGFR. In solchen Situationen konnte durch einen systemisch erniedrigten Gefäßwiederstand eine bessere renale Durchblutung beobachtet werden (Hines et al. 2020). Hieraus resultierte ein weiteres Absinken des Blutdruckes durch die fehlende Modulation der Ausscheidung durch das RAAS. Hierzu kann es vor allem in Stresssituationen wie dem postoperativen Setting kommen (Brar et al. 2018).

Im Rahmen dieser vorbeschriebenen Korrelation zwischen ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker mit einer AKI ergibt sich die Frage nach der zugrundeliegenden Ursache. Neuste Erkenntnisse sprechen dafür, dass im Rahmen einer verminderten globalen Zirkulation der nephroprotektive Effekt des RAAS durch die Gabe der Medikation unterbunden wird (Brar et al. 2018; Chen et al. 2021; Sicca 2007). In Verbindung mit einer operativ bedingten renalen Ischämie unter Ausschaltung dieses Schutzmechanismus scheint es somit denkbar, dass im postoperativen Verlauf eine Funktionseinschränkung im Sinne einer AKI vermehrt auftritt. Dem gegenüber stehen weitere Ergebnisse mit längerem Follow-up, in denen vor allem Patient:innen, die eine AKI entwickelt hatten, eine bessere Erholung der Nierenfunktion zeigten. (Hines et al. 2020)

Eine weitere Wirkstoffklasse, deren Wirkung sich durch die Einschränkung des RAAS entfaltet, sind die Aldosteronantagonisten. Dieser Substanzklasse werden ebenfalls aufgrund ihrer pathophysiologischen Wirkweise eine verstärkte Nephrotoxizität in Zuständen einer globalen minder Zirkulation unterstellt (Sicca 2007). Besonders in postoperativen Situationen zeigten sich aber auch protektive Effekte dieser Substanzklasse, da durch sie effektiv einer Hypoperfusion der verbleibenden Niere entgegengewirkt und somit eine ausreichende eGFR aufrechterhalten werden konnte. Vor allem neuere Substanzen mit einer ausschließlichen Wirkung an den renalen Mineralkortikoid-Rezeptoren zeigten eine Auswirkung auf die Mortalität (Chandrashekar et al. 2016).

Die Aufarbeitung der vorliegenden Daten konnte ähnlich den bereits beschriebenen Vorerkrankungen keine statistisch signifikante Korrelation erbringen. Weder nephro-proktektive noch nierenfunktionskompromittierende Effekte konnten gezeigt werden.

Auch die präoperative Einnahme von NSAR konnte nicht mit einer Erhöhung des Risikos für eine postoperative AKI in Verbindung gebracht werden. Die NSAR, eine heterogene Gruppe an Schmerzmitteln, die eine bekannte vasokonstriktive Wirkung über die Cyclooxygenase-2 Inhibition aufweisen, gelten als Hauptauslöser der analgetischen Nephropathie. Hierbei handelt es sich um eine ausgeprägte papilläre Nekrose mit

begleitender chronischer Entzündung und vermehrter Arteriolosklerose. Im Vollbild ähnelt sie der tubulo-interstitiellen Nephritis und geht mit einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion einher. Basierend auf diesen Komplikationen raten nephrologische Fachgesellschaften zu einer vollständigen Vermeidung von NSAR bei Patient:innen mit eingeschränkten eGFR (Drożdżal et al. 2021; Stölting 2020). Dennoch zeigte sich eine hohe Verschreibungsrate solcher Präparate in der zugrunde liegenden Stichprobe. Im Rahmen der präoperativen Medikamentenerhebung gaben 34,1 % der Patient:innen eine Einnahme von verschreibungspflichtigen oder freiverkäuflichen NSAR-Präparaten an. Damit entsprechen die erhobenen Daten dem kritisch zu beobachtenden Trend der Normalisierung einer regelmäßigen NSAR-Einnahme und damit auch der zu beobachtenden Zunahme an medikamenteninduzierten Nebenwirkungen (Sondergaard et al. 2016).

Eine weitere viel untersuchte Medikamentenklasse sind die Diuretika. Hierunter fasst man eine große Gruppe von ausscheidungsstimulierenden Substanzen zusammen. In der aktuell gültigen KDIGO Leitlinien werden sie als symptomatisches Medikament verordnet, einen präventiven oder therapeutischen Effekt ordnet man dieser Gruppe dort jedoch nicht zu (Bienholz et al. 2013). Gegensätzlich wird jedoch auch durch die verminderte renale Durchblutung im Rahmen einer Diuretika Therapie von verzögerter Erholung und teils auch deutlicher Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet. Anhand der aktuellen Studienlage ist davon auszugehen, dass eine Diuretikatherapie in den Anfängen einer AKI und bei Aufrechterhaltung einer Euvolämie ein Fortschreiten einer AKI verzögern/verhindern kann. In späteren Stadien sollte auf einen übermäßigen Diuretikaeinsatz verzichtet werden. Zumindest für die präoperative diuretische Therapie konnte diese Arbeit ein abweichendes Ergebnis zeigen: Patient:innen mit einer diuretischen Dauertherapie wiesen in weniger Fällen ein AKI auf (Patschan et al. 2019). Dieses Ergebnis sollten dennoch kritisch gesehen werden und bedarf grundsätzlich einer genaueren Analyse mittels deutlich größerer Stichproben.

4.5 Weitere Risikofaktoren für eine AKI

4.5.1 Risikostratifizierung nach Operationsmethode

Vor allem die Durchführung einer laparoskopischen, roboter-assistierten Nephrektomie erwies sich im Vergleich zu den offen chirurgisch durchgeführten Eingriffen als Risikofaktor für eine postoperative AKI. Insgesamt entwickelten 66,6 % der Patient:innen dieser Kohorte derartige Komplikation. Unsere Analysen bestätigen somit einen gängigen Verdacht bei dem Eingriffe, die mit einem Pneumoperitoneum einhergehen, mit einer Auswirkung auf die Nierenfunktion in Zusammenhang gebracht werden können. Die Grundlage dieser Theorien bilden die Resultate mehrere Studien, welche sich mit laparoskopischen Eingriffen und deren postoperativen Mortalität beschäftigten (Copur et al. 2022; Smeltz et al. 2014; Srisawat et al. 2018). Bedingt durch das für die Operation benötigte iatrogene Pneumoperitoneum kommt es zu einer unphysiologisch starken Kompression des Nierenbeckens.

Dies stellt vor allem bei Eingriffen von längerer Dauer und bei bereits vorliegenden chronischen Schäden der Niere ein hohes Risiko dar. Eine Akkumulation dieser Faktoren führt zum Ausschöpfen der physiologischen Kompensationsmechanismen der Niere und somit zu einer Minderperfusion des Gewebes. Diese relative Ischämie bedingt einen parenchymalen Schaden in Form einer ATN und damit einer Reduktion der funktionsfähigen Nephrone, was sich postoperativ im Auftreten eines AKIs zeigt (Afsar et al. 2016; Smeltz et al. 2014).

Neben der direkten Auswirkung auf die Niere, kommt es durch die Kompression der nicht muskelstarken Venen zu einer deutlichen ZVD-Erhöhung. Hieraus resultiert eine Behinderung des venösen Abflusses der abdominellen Organe, vor allem der im Retroperitonealraum liegenden exponierten Nieren. Ein solcher Zustand der hämorrhagischen Überlastung geht in vielen Fällen mit einem hämorrhagischen Organinfarkt einher und einem daraus resultierenden Untergang von präoperativ noch vitalem und funktionellem Gewebe (Avraamidou et al. 2012). Vor allem bei alten und multimorbiden Patient:innen scheint es in Verbindung mit den genannten Prozessen zu einer verstärkten humoralen Immunantwort und damit zum häufigeren Entstehen eines postoperativen AKI zu kommen (Gameiro et al. 2018; Teixeira et al. 2014).

Die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse lassen vor allem bei älteren, multimorbiden Patient:innen eine Evaluation der Operationsmethode weiter in den Vordergrund rücken. Hier tendiert man – bei entsprechender Operationsfähigkeit – im klinischen Alltag bereits zu einer schnellen, weniger kreislauf-belastenden, offen chirurgischen Nephrektomie, da bei einer schnellen Operation das damit verbundene perioperative Risiko geringer erscheint. Dennoch bestehen ebenfalls Indikationen für eine laparoskopische Herangehensweise, da diese zentrumsabhängig, aufgrund des geringeren Blutverlustes, der schnelleren postoperativen Rekonvaleszenz und daraus resultierend der kürzeren Hospitalisierungsdauer, mit einer geringeren Mortalität spezifischer Patientengruppen einher gehen (Albqami und Janetschek 2006).

4.5.2 Risikostratifizierung nach Hb-Wert

Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigte einen signifikant erniedrigten Hb-Wert in der gesamten Kohorte, der durchschnittlich bei 12,7 g/dl lag. Hierbei handelt es sich um die Manifestation einer nicht weiter differenzierbaren Anämie, die auf mehrere Ursachen zurückgeführt werden kann. Zunächst beobachtet man die sogenannte Anämie bei chronischer Erkrankung, die im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion auftritt, häufig in Verbindung mit malignen Erkrankungen. Aber auch das fortgeschrittene Alter und die Manifestation weiterer Komorbiditäten kann zu einer Anämiemanifestation führen (Cetin et al. 2014; Fowler et al. 2015).

In der Auswertung der Daten konnte eine Korrelation zwischen den präoperativen Hb-Werten und dem Auftreten eines postoperativen AKI nachgewiesen werden. Patient:innen mit einer postoperativen Nierenfunktionsreduktion wiesen präoperativ im Durchschnitt einen um 1 g/dl höheren Hb-Wert auf. Diese Hb-Erhöhung könnte auf einen Verlust an intravasalem Wasser im Rahmen einer Exsikkose zurückzuführen sein. Besonders bei älteren Patient:innen wird Dehydration, vor allem im klinischen Umfeld, häufig übersehen und stellt somit einen unterschätzten Risikofaktor für das Auftreten eines AKI dar (Hay et al. 2023). Ein unzureichender Volumenstatus kann die Nieren bereits präoperativ belasten und erhöht im operativen Kontext die Anfälligkeit für weitere renale Schäden. Der Mechanismus dahinter beruht auf der relativen Reduktion renalen Perfusion und der daraus resultierenden Reduktion der GFR, was das Risiko eines ischämischen Nierenschadens und letztlich die Entstehung eines AKI begünstigen kann (An et al. 2017; Mok et al. 2023).

Während der Nephrektomie wurde bei allen untersuchten Patient:innen eine deutliche Abnahme des Hb-Wertes beobachtet. Dieser Rückgang kann unter anderem durch die intraoperative Volumentherapie sowie einen Blutverlust während des Eingriffs erklärt werden. Das Delta zwischen den präoperativen und postoperativen Hb-Werten betrug in der Gruppe der Patient:innen mit AKI im Durchschnitt 2,3 g/dl und in der Gruppe ohne AKI 2,0 g/dl. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,48$). Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass der intraoperative Abfall des Hämoglobinwertes zwar als erwartbare Komplikation betrachtet werden kann, jedoch in dieser Kohorte kein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines AKI darstellt.

Betrachtet man isoliert die intraoperativen Komplikationen, insbesondere das Vorliegen einer relevanten Blutung und deren Zusammenhang mit der Entstehung eines AKI, so zeigt die vorliegende Arbeit deutlich, dass Patient:innen, die während der Operation einen erhöhten Blutverlust erlitten, ein signifikant höheres Risiko hatten, ein postoperatives AKI zu entwickeln. In dieser Kohorte entwickelten 8 von 10 Patient:innen mit intraoperativem Blutverlust ein AKI. Dies unterstreicht die Bedeutung der intraoperativen Hämodynamik und die Notwendigkeit einer sorgfältigen Kontrolle des Blutverlustes zur Vermeidung von postoperativen Nierenkomplikationen. Wie bereits in der Literatur beschrieben, stellt ein erhöhter Blutverlust einen kritischen Faktor für die Entwicklung eines postoperativen AKI dar (Listiano et al. 2023). Die aktuelle Forschung legt nahe, dass ein akuter Blutverlust in einer Minderversorgung des renalen Gewebes resultiert, was wiederum zu einem Parenchymuntergang führen kann. Diese Gewebeschädigung erhöht in Kombination mit weiteren Risikofaktoren, wie Hypotonie und Dehydration, die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines postoperativen AKI erheblich (Cetin et al. 2014; Teixeira et al. 2014).

In Metaanalysen konnte darüber hinaus auch eine Verbindung zwischen einer fortbestehenden postoperativen Anämie und daraus resultierende Auswirkung auf die 30-Tage Mortalitätsrate bewiesen werden (Fowler et al. 2015; Lombardi et al. 2021).

Eine reziproke Korrelation zwischen einem postoperativen AKI und der Entwicklung einer chronischen Anämie konnte in den letzten Jahren zweifelsfrei belegt werden. In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass ein postoperatives AKI als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer chronischen Anämie fungiert (Nishimoto et al. 2021). Diese Korrelation verdeutlicht die enge Verknüpfung zwischen den beiden Krankheitsbildern und legt nahe, dass ein AKI nicht nur akute renale Folgen hat, sondern auch langfristige hämatologische Komplikationen begünstigen kann (Cetin et al. 2014).

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen somit die Bedeutung intraoperativer Managementstrategien zur Minimierung von Blutverlusten und zur frühzeitigen Intervention bei hämodynamischen Instabilitäten. Die Überwachung und Minimierung von intraoperativen Blutverlusten ist daher ein entscheidender Faktor, um postoperative renale Komplikationen zu vermeiden. Zudem ist eine adäquate Bilanzierung des prä-, intra- und postoperativen Flüssigkeitshaushalts essenziell, da die Dehydration mit einem deutlich erhöhten postoperativen Risiko einhergehen kann und die Optimierung des Volumenstatus eine wirkungsvolle Prävention darstellen kann.

4.6 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich signifikant von den zuvor genannten Studien durch eine umfassendere Analyse prä- und postoperativer Faktoren, insbesondere im Kontext der Nephrektomie. Im Rahmen der Auswertung wurden histopathologische Befunde in Kombination mit klinischen Parametern untersucht, um eine breitere Basis für das Verständnis der Entwicklung eines postoperativen AKI nach Nephrektomie zu schaffen.

Dabei wurden nicht nur verschiedene Operationstechniken und Komorbiditäten einbezogen, sondern auch deren Korrelation mit Parenchymveränderungen detailliert analysiert, was die Erkenntnisse früherer Studien erweitert. Darüber hinaus erfolgte eine präzise Kategorisierung und Analyse der AKI-Stadien gemäß der KDIGO-Klassifikation (Grad I, II, III), wodurch die methodische Präzision der Arbeit erhöht wurde. Dies ermöglichte es, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines höhergradigen AKI bei Vorliegen bestimmter histopathologischer Befunde, wie etwa Glomerulosklerose, zu identifizieren. Die Detailtiefe in der Analyse der AKI-Risikofaktoren übersteigt die methodische Präzision vieler vergleichbarer Studien.

Die statistische Aussagekraft der Arbeit beruht, wie beschrieben, auf der Analyse eines kleinen, jedoch repräsentativen Patientenkollektivs mit Nierentumoren. Dieses Kollektiv umfasst vor allem Patient:innen in der fünften bis achten Lebensdekade, die häufig bekannte Grunderkrankungen und eine umfangreiche Vormedikation aufweisen, wodurch sich das Kollektiv dieser Arbeit zudem deutlich von anderen Auswertungen unterscheidet. Trotz der begrenzten Stichprobengröße wurden signifikante Ergebnisse erzielt.

Allerdings erwies sich die Anzahl der untersuchten Fälle in einigen Bereichen als nicht ausreichend, um alle Vorerkrankungen und Medikationen präzise zu bewerten.

Einen zusätzlichen Einfluss auf die Arbeit hatte die SARS-CoV-2-Pandemie, die zu erheblichen Einschränkungen in der Datenerhebung führte. Insbesondere die für diese Arbeit ursprünglich geplante histologische Aufarbeitung der Nephrektomiepräparate konnte aufgrund der pandemiebedingten Restriktionen nicht durchgeführt werden. Stattdessen basierte die histopathologische Beurteilung des Parenchyms, wie beschrieben, auf den bereits vorliegenden Berichten, die sich jedoch primär auf die neoplastische Erkrankung konzentrierten und nur teilweise detaillierte Informationen über das nicht-tumoröse Parenchym enthielten. Die Studie musste daher dahingehend angepasst werden, dass pathologische Befunde ohne festgestellte Veränderungen des Parenchyms als negativ für das Vorliegen einer Nierenschädigung gewertet wurden.

Trotz der unfreiwilligen Abänderung des ursprünglichen Studiendesigns konnten die histopathologischen Berichte weiterhin für die Analyse herangezogen werden und es wurden valide Ergebnisse erzielt. Jedoch wäre für die detaillierte Untersuchung der nicht-neoplastischen Parenchymveränderungen eine prospektive Studie mit einer größeren Stichprobe vorteilhaft gewesen. Dies hätte eine tiefergehende pathologische Aufarbeitung und eine robustere statistische Basis ermöglicht. Die geringe Fallzahl, insbesondere bei seltenen Parenchymveränderungen, reduzierte die statistische „Power“, um eine belastbare Verbindung zwischen Parenchymveränderungen und dem Risiko eines AKI nachzuweisen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vorliegenden Limitationen, insbesondere die begrenzte Stichprobengröße und die pandemiebedingten Einschränkungen, die Aussagekraft der Ergebnisse in bestimmten Bereichen reduzieren. Dennoch bieten die gewonnenen Erkenntnisse wertvolle Einsichten in die Zusammenhänge zwischen prä- und postoperativen Faktoren sowie dem Auftreten eines akuten Nierenversagens. Zukünftige Studien mit größeren, prospektiven Kollektiven und einer tiefergehenden histopathologischen Analyse könnten dazu beitragen, die hier aufgezeigten Zusammenhänge weiter zu validieren und die diagnostische sowie therapeutische Praxis zu optimieren.

4.7 Abschließende Bewertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung wie auch der Vergleich mit Resultaten anderer Autoren bestätigen, dass die Tumornephrektomie mit einem hohen AKI-Risiko assoziiert ist. Die postoperative Auswertung des nicht-neoplastischen Nierenparenchyms zeigte bereits anhand histopathologischer Standardfärbungen bei 35,5 % der Patient:innen vorliegende parenchymale Veränderungen. Der statistische Zusammenhang einzelner Veränderungen zu dem Auftreten eines postoperativen AKI, wie in Resultaten anderer Autoren veranschaulicht, konnte nicht bestätigt werden. Dennoch zeigte sich mit 22,9 % ein deutlich erhöhtes AKI-Risiko für die Gesamtheit aller Parenchymveränderungen.

Des weiteren konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Glomerulosklerose sowie entzündlicher Veränderungen im Sinne eine Pyelonephritis und dem postoperativen Auftreten höhergradiger AKI gezeigt werden.

Dies steht im Einklang mit den bereits dokumentierten erhöhten postoperativen Mortalitätsraten nach einer Nephrektomie bei gleichzeitigem Vorliegen von Parenchymveränderungen. Angesichts der aktuellen Studienlage, die darauf hindeutet, dass eine schnelle und angemessene Behandlung der AKI die Überlebensraten positiv beeinflusst, ist es bemerkenswert, dass bisher kaum Schritte unternommen wurden, um eine Standardisierung der pathologischen Diagnostik bei solchen Parenchymveränderungen einzuführen. Eine weiterführende Aufarbeitung der histologischen Veränderungen des renalen Parenchyms erscheint daher essenziell, um sowohl die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen als auch die klinischen Auswirkungen besser zu verstehen. Dies könnte entscheidend dazu beitragen, das klinische Therapiekonzept zu optimieren und das Management von Patient:innen zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es, nicht-neoplastische Parenchymveränderungen der Niere als Prädiktoren einer akuten Nierenschädigung (AKI) nach radikaler Tumornephrektomie zu bewerten.

Methoden: Retrospektiv wurden Daten von 135 Patient:innen mit Nierenzellkarzinom analysiert, die sich zwischen 2013 und 2018 einer laparoskopischen, offenen oder Da Vinci Roboter assistierten Nephrektomie unterzogen hatten. Die histopathologischen Befunde der Nephrektomiepräparate wurden ausgewertet und in fünf Gruppen unterteilt. Zusätzlich wurden prä- und postoperative Nierenfunktionsparameter im Hinblick auf die Diagnose eines AKI nach den KDIGO-Kriterien analysiert. Die nicht-neoplastischen Parenchymveränderungen wurden auf eine mögliche Korrelation mit dem Auftreten eines postoperativen AKI untersucht, ebenso wie das Auftreten eines AKI in Zusammenhang mit demografischen, präoperativen und intraoperativen Daten.

Ergebnisse: Insgesamt entwickelten 44 % (n=60) der Patient:innen ein AKI. Nicht-neoplastische Parenchymveränderungen wurden bei 35,5 % (n=48) der Nephrektomiepräparate nachgewiesen: Pyelonephritis bei 17 % (n=23), Glomerulosklerose bei 14 % (n=19), weitere fibrotische Veränderungen bei 4,4 % (n=6) und diabetische Nephropathien bei 5 % (n=7). Eine Nephrokalzinose wurde in keinem Präparat beobachtet (n=0). Obwohl keine der untersuchten Parenchymveränderungen mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines postoperativen AKI in Verbindung gebracht werden konnte, wiesen 16,3 % (n=22) der Patient:innen mit AKI eine der genannten Parenchymveränderungen auf. Bei einer isolierten Betrachtung von Patient:innen mit einem höhergradigen AKI zeigte sich bei allen Patient:innen mit einem AKI Grad III (n=3) das Vorliegen einer Pyelonephritis (100 %, $p < 0{,}01$).

Schlussfolgerung: Die dargelegte Analyse der nicht-neoplastischen Parenchymveränderungen in Tumornephrektomiepräparaten deutet darauf hin, dass diese Veränderungen bei der Abschätzung des Risikos für ein postoperatives AKI eine zentrale Rolle spielen könnten. Insbesondere bei Patient:innen mit schwergradigem AKI (Grad III) konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Pyelonephritis und dem Auftreten eines AKI festgestellt werden. Auch wenn keine Korrelation auserhalb dieser Subgruppe gezeigt werden konnte, bieten die gewonnenen Erkenntnisse wertvolle Einsichten in die Zusammenhänge zwischen prä- und postoperativen Faktoren sowie dem Auftreten eines akuten Nierenversagens. Zukünftige Studien mit größeren, prospektiven Kollektiven könnten dazu beitragen, die hier aufgezeigten Zusammenhänge weiter zu validieren und die diagnostische sowie therapeutische Praxis zu optimieren. Angesichts der hohen Inzidenz postoperativer AKI sind solche Untersuchungen essenziell, um potenzielle diagnostische Marker zur frühzeitigen Identifizierung gefährdeter Patient:innen im klinischen Alltag zu etablieren und so die Therapieansätze zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M (2016): Focus on renal congestion in heart failure. Clin Kidney J 9, 39–47

Ahn T, Ellis RJ, White VM, Bolton DM, Coory MD, Davis ID, Francis RS, Giles GG, Gobe GC, Hawley CM et al. (2018): Predictors of new-onset chronic kidney disease in patients managed surgically for T1a renal cell carcinoma: An Australian population-based analysis. J Surg Oncol 117, 1597–1610

Albers P, Heidenreich A (Hrsg.): Standardoperationen in der Urologie, 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Thieme, Stuttgart 2014

Albqami N, Janetschek G (2006): Indications and contraindications for the use of laparoscopic surgery for renal cell carcinoma. Nat Clin Pract Urol 3, 32–37

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. Journal of the American Society of Nephrology 18, 1292–1298

An, Y., Shen, K., Ye, Y. (2018): Risk factors for and the prevention of acute kidney injury after abdominal surgery. Surgery Today, 48, 573–583.

Andreucci M, Faga T, Riccio E, Sabbatini M, Pisani A, Michael A (2016): The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury. Int J Nephrol Renovasc Dis 9, 205–221

Avraamidou A, Marinis A, Asonitis S, Perrea D, Polymeneas G, Voros D, Argyra E (2012): The impact of ischemic preconditioning on hemodynamic, biochemical and inflammatory alterations induced by intra-abdominal hypertension: an experimental study in a porcine model. Langenbecks Arch Surg 397, 1333–1341

Bazzi WM, Chen LY, Cordon BH, Mashni J, Sjoberg DD, Bernstein M, Russo P (2015): Non-neoplastic parenchymal changes in kidney cancer and post-partial nephrectomy recovery of renal function. Int Urol Nephrol 47, 1499–1502

Bhailis ÁM, Kalra PA (2022): Hypertension and the kidneys. British journal of hospital medicine 83, 1–11

Bidulka, P., Fu, E.L., Leyrat, C., Kalogirou, F., McAllister, K.S.L., Kingdon, E.J., Mansfield, K.E., Iwagami, M., Smeeth, L., Clase, C.M., Bhaskaran, K., van Diepen, M., Carrero, J.J., Nitsch, D., Tomlinson, L.A. (2020): Stopping renin-angiotensin system blockers after acute kidney injury and risk of adverse outcomes: parallel population-based cohort studies in English and Swedish routine care. BMC Medicine, 18(1), 195.

Bienholz, A., Kribben, A. (2013): KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. Nephrologie 8, 247–251

Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat-Baslanti T, Bozorgmehri S, Efron PA, Moore FA, Segal MS, Hobson CE (2013): National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury. Crit Care Med 41, 2570–2583

Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S, Rennke HG, Nosé V (2006): Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure. Am J Surg Pathol 30, 575–584

Brandina R, Moreira Leite KR, Gregório EP, Fernandes KBP, Srougi M (2016): Histologic Abnormalities in Non-neoplastic Renal Parenchyma and the Risk of Chronic Kidney Disease Following Radical Nephrectomy. Urology 100, 158–162

Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N (2018): Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. JAMA Intern Med 178, 1681–1690

Bravi CA, Vertosick E, Benfante N, Tin A, Sjoberg D, Hakimi AA, Touijer K, Montorsi F, Eastham J, Russo P et al. (2019): Impact of Acute Kidney Injury and Its Duration on Long-term Renal Function After Partial Nephrectomy. Eur Urol 76, 398–403

Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS (1996): The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. Kidney Int 49, 1774–1777

Burt M (1991): Inferior vena caval involvement by renal cell carcinoma. Use of venovenous bypass as adjunct during resection. Urol Clin North Am 18, 437–444

Caddeo G, Williams ST, McIntyre CW, Selby NM (2013): Acute kidney injury in urology patients: incidence, causes and outcomes. Nephrourol Mon 5, 955–961

Canes D, Hegarty NJ, Kamoi K, Haber G-P, Berger A, Aron M, Desai MM (2009): Functional outcomes following percutaneous surgery in the solitary kidney. J Urol 181, 154–160

Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P (2019): Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 75, 74–84

Case J, Khan S, Khalid R, Khan A (2013): Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Crit Care Res Pract 2013, 479730

Cetin B, Afsar B, Deger SM, Gonul II, Gumusay O, Ozet A, Benekli M, Coskun U, Buyukberber S (2014): Association between hemoglobin, calcium, and lactate dehydrogenase variability and mortality among metastatic renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol 46, 1081–1087

Chandrashekar KB, Lopez-Ruiz A, Juncos LA (2016): The Promise of Mineralocorticoid Antagonism in Acute Kidney Injury. Nephron 134, 154–159

Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C (2022): Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. Psychother Psychosom 91, 8–35

Charlton JR, Portilla D, Okusa MD (2014): A basic science view of acute kidney injury biomarkers. Nephrology, dialysis, transplantation 29, 1301–1311

Chen J-Y, Tsai I-J, Pan H-C, Liao H-W, Neyra JA, Wu V-C, Chueh JS (2021): The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers on Clinical Outcomes of Acute Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol 12, 665250

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW (2005): Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. Journal of the American Society of Nephrology 16, 3365–3370

Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, Mehta RL (2006): Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. Kidney Int 70, 1120–1126

Cho A, Lee JE, Kwon G-Y, Huh W, Lee HM, Kim Y-G, Kim DJ, Oh HY, Choi HY (2011): Postoperative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. Nephrology, dialysis, transplantation 26, 3496–3501

Ciancio G, Livingstone AS, Soloway M (2007): Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques. Eur Urol 51, 988-94; discussion 994-5

Ciccarese C, Strusi A, Arduini D, Russo P, Palermo G, Foschi N, Racioppi M, Tortora G, Iacovelli R (2023): Post nephrectomy management of localized renal cell carcinoma. From risk stratification to therapeutic evidence in an evolving clinical scenario. Cancer Treat Rev 115, 102528

Corman JM, Penson DF, Hur K, Khuri SF, Daley J, Henderson W, Krieger JN (2000): Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. BJU Int 86, 782–789

Delanaye P, Cavalier E, Pottel H (2017): Serum Creatinine: Not So Simple! Nephron 136, 302–308

Dellepiane, S., Leventhal, J.S., Cravedi, P. (2020): T cells and acute kidney injury: A two-way relationship. Frontiers in Immunology, 11, 1546.

Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS (2005): Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 173, 38–41

DGP (2018): Tumoren des Nierenparenchyms. S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Tumoren des Nierenparenchyms des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. https://www.pathologie-dgp.de/pathologie/leitlinien/; abgerufen am 10.11.2023

DKG (2021): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Version 4). https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom; abgerufen am 10.11.2023

Drenckhahn, D., Benninghoff, A. (Hrsg.): Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem (Anatomie Bd. 1), 17., durchgesehene Auflage; Elsevier, München 2008

Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM (2015): Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg 102, 1314–1324

Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA (2018): Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. Ann Intensive Care 8, 22

Gautam G, Lifshitz D, Shikanov S, Moore JM, Eggener SE, Shalhav AL, Chang A (2010): Histopathological predictors of renal function decrease after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 184, 1872–1876

Gorin MA, Ramanathan R, Leveillee RJ (2011): Laparoscopic techniques applied to open surgery: sliding-clip renorrhaphy. Urology 77, 751–753

Hay, R.E., Parsons, S.J., Wade, A.W. (2023): The effect of dehydration, hyperchloremia and volume of fluid resuscitation on acute kidney injury in children admitted to hospital with diabetic ketoacidosis. Pediatric Nephrology, 39, 889–896.

Henriksen KJ, Meehan SM, Chang A (2007): Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases. Am J Surg Pathol 31, 1703–1708

Herold G: Innere Medizin 2020; De Gruyter, Berlin, Boston 2020

Hines A, Li X, Ortiz-Soriano V, Saleh S, Litteral J, Ruiz-Conejo M, Wald R, Silver SA, Neyra JA (2020): Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Acute Kidney Disease after an Episode of AKI: A Multicenter Prospective Cohort Study. Am J Nephrol 51, 266–275

Hobbs H, Bassett P, Wheeler T, Bedford M, Irving J, Stevens PE, Farmer CKT (2014): Do acute elevations of serum creatinine in primary care engender an increased mortality risk? BMC Nephrol 15, 206

Hobson C, Lysak N, Huber M, Scali S, Bihorac A (2018): Epidemiology, outcomes, and management of acute kidney injury in the vascular surgery patient. J Vasc Surg 68, 916–928

Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P (2009): Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol 181, 55-61; discussion 61-2

Kellum, J.A., & Lameire, N., for the KDIGO AKI Guideline Work Group (2013): Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary. Critical Care, 17, 204.

Khadzhynov D, Schmidt D, Hardt J, Rauch G, Gocke P, Eckardt K-U, Schmidt-Ott KM (2019): The Incidence of Acute Kidney Injury and Associated Hospital Mortality. Dtsch Arztebl Int 116, 397–404

Kim NY, Chae D, Lee J, Kang B, Park K, Kim SY (2021): Development of a risk scoring system for predicting acute kidney injury after minimally invasive partial and radical nephrectomy: a retrospective study. Surg Endosc 35, 1626–1635

Kim WH, Shin KW, Ji S-H, Jang Y-E, Lee J-H, Jeong CW, Kwak C, Lim Y-J (2020): Robust Association between Acute Kidney Injury after Radical Nephrectomy and Long-term Renal Function. J Clin Med 9

Koyner JL, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR (2015): Urine Biomarkers and Perioperative Acute Kidney Injury: The Impact of Preoperative Estimated GFR. Am J Kidney Dis 66, 1006–1014

Kuhlmann U: Nephrologie, 5., überarbeitete und erweiterte Auflage; Thieme, s.l. 2008

Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004): Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. Journal of the American Society of Nephrology 15, 1597–1605

Levey AS, Inker LA, Coresh J (2014): GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis 63, 820–834

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T et al. (2009): A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 150, 604–612

Lisitano, L., Röttinger, T., Thorne, T., Förch, S., Cifuentes, J., Rau, K., Vounatsos, P.D., Mayr, E. (2023): A comprehensive analysis of intraoperative factors associated with acute-on-chronic kidney injury in elderly trauma patients: blood loss as a key predictor. Aging Clinical and Experimental Research, 35, 2729–2737.

Lombardi Y, Ridel C, Touzot M (2021): Anaemia and acute kidney injury: the tip of the iceberg? Clin Kidney J 14, 471–473

Macedo E, Mehta RL (2009): Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. Curr Opin Crit Care 15, 467–473

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007): Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 11, R31

Mickisch GHJ (2002): Principles of nephrectomy for malignant disease. BJU Int 89, 488–495

Mok, V., Nixon, J., Hu, J., Ma, D. (2023): The impact of perioperative acute kidney injury/failure on short and long surgical outcomes. Anesthesiology and Perioperative Science, 1(9).

Nishimoto M, Murashima M, Kokubu M, Matsui M, Eriguchi M, Samejima K-I, Akai Y, Tsuruya K (2021): Anemia following acute kidney injury after noncardiac surgery and long-term outcomes: the NARA-AKI cohort study. Clin Kidney J 14, 673–680

Noroozinia F, Makhdoomi K, Behnamfard H, Mohammadi S, Dindarian S, Bagheri M, Mohammadi H (2018): The pathological evaluation of nonneoplastic kidney disorder in tumor nephrectomy specimens. Saudi J Kidney Dis Transpl 29, 586–590

O'Connor E, Timm B, Lawrentschuk N, Ischia J (2020): Open partial nephrectomy: current review. Transl Androl Urol 9, 3149–3159

Padmanabhan A, Gohil S, Gadgil NM, Sachdeva P (2017): Chronic renal failure: An autopsy study. Saudi J Kidney Dis Transpl 28, 545–551

Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. (Hrsg.): Physiologie, 9. vollständig überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart 2019

Patschan D, Müller GA (2016): Acute Kidney Injury in Diabetes Mellitus. Int J Nephrol, 6232909

Patschan D, Patschan S, Buschmann I, Ritter O (2019): Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. Kidney Blood Press Res 44, 457–464

Puthumana, J., Thiessen-Philbrook, H., Xu, L., Coca, S.G., Garg, A.X., Himmelfarb, J., Bhatraju, P.K., Ikizler, T.A., Siew, E.D., Ware, L.B., Liu, K.D., Go, A.S., Kaufman, J.S., Kimmel, P.L., Chinchilli, V.M., Cantley, L.G., Parikh, C.R. (2020): Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. Journal of Clinical Investigation, 130(10), 5673-5685.

Qian Y, Feldman E, Pennathur S, Kretzler M, Brosius FC (2008): From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. Diabetes 57, 1439–1445

Rewa O, Bagshaw SM (2014): Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. Nat Rev Nephrol 10, 193–207

Rockey DC, Bell PD, Hill JA (2015): Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. N Engl J Med 372, 1138–1149

Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (2019): Acute kidney injury. Lancet 394, 1949–1964

Salvatore SP, Cha EK, Rosoff JS, Seshan SV (2013): Nonneoplastic renal cortical scarring at tumor nephrectomy predicts decline in kidney function. Arch Pathol Lab Med 137, 531–540

Schmid M, Abd-El-Barr A-E-R, Gandaglia G, Sood A, Olugbade K, Ruhotina N, Sammon JD, Varda B, Chang SL, Kibel AS et al. (2014): Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Oncol 32, 1259–1266

Schmid M, Dalela D, Tahbaz R, Langetepe J, Randazzo M, Dahlem R, Fisch M, Trinh Q-D, Chun FK-H (2015): Novel biomarkers of acute kidney injury: Evaluation and evidence in urologic surgery. World J Nephrol 4, 160–168

Shalabi A (2017): Impact of Pneumoperitoneum on the Post-Operative Renal Function and Level of Acute Kidney Injury Markers: Comparison between Laparoscopic and Open Nephrectomy. International Archives of Urology and Complications 3

Simmons MN, Schreiber MJ, Gill IS (2008): Surgical renal ischemia: a contemporary overview. J Urol 180, 19–30

Smeltz AM, Cooter M, Rao S, Karhausen JA, Stafford-Smith M, Fontes ML, Kertai MD (2018): Elevated Pulse Pressure, Intraoperative Hemodynamic Perturbations, and Acute Kidney Injury After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 32, 1214–1224

Smith JA, Howards SS, Preminger GM, Hinman F (eds.): Hinman's atlas of urologic surgery: Get full access and more at expertconsult.com, 3. ed; Elsevier/Saunders, Philadelphia 2012

Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen A-M, Fosbol EL, Lippert FK, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Folke F (2017): Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 3, 100–107

Srisawat N, Kongwibulwut M, Laoveeravat P, Lumplertgul N, Chatkaew P, Saeyub P, Latthaprecha K, Peerapornratana S, Tiranathanagul K, Eiam-Ong S et al. (2018): The role of intraoperative parameters on predicting laparoscopic abdominal surgery associated acute kidney injury. BMC Nephrol 19, 289

Stölting P (2020): Multidisziplinäre Empfehlungen zum sicheren Einsatz von NSAR: Schmerztherapie und Nebenwirkungen. Fortbildung.: Schmerztherapie und Nebenwirkungen. ARS MEDICI 7, 220-223

Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N, Mendes I, Peixoto L, Dias S, Melo MJ, Pereira M, Bicha Castelo H, Lopes JA (2014): Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. Crit Care Res Pract 2014

Temilola DO, Bezuidenhout K, Erasmus RT, Stephen L, Davids MR, Holmes H (2019): Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol 20, 387

Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Blute ML, Campbell SC (2012): Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. Urology 79, 356–360

Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX (2006): Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. Journal of the American Society of Nephrology 17, 2034–2047

Trongtrakul K, Patumanond J, Kongsayreepong S, Morakul S, Pipanmekaporn T, Akaraborworn O, Poopipatpab S (2020): Acute kidney injury risk prediction score for critically-ill surgical patients. BMC Anesthesiol 20, 140

Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, Kaouk JH, Klein EA, Novick AC (2010): Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. J Urol 183, 1317–1323

Weiss R, Meersch M, Pavenstädt H-J, Zarbock A (2019): Acute Kidney Injury: A Frequently Underestimated Problem in Perioperative Medicine. Dtsch Arztebl Int 116, 833–842

Welsch, U., Kummer, W., Deller, T. (Hrsg.): Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie das Lehrbuch, 5. Auflage; Elsevier, München 2018

Williams AM, Kumar SS, Bhatti UF, Biesterveld BE, Kathawate RG, Sung RS, Woodside KJ, Englesbe MJ, Alameddine MB, Waits SA (2019): The impact of intraoperative fluid management during laparoscopic donor nephrectomy on donor and recipient outcomes. Clin Transplant 33, e13542

Xu J, Ruan M, Wu J, Huang L, Xue C, Chen S, Mei C, Mao Z (2021): The Role of Renal Pathology in the Prognosis and Recovery of Community-Acquired Acute Kidney Injury. Nephron 145, 353–362

Xu L, Li C, Zhao L, Zhou B, Luo C, Man X, Luan H, Che L, Wang Y, Xu Y (2020): Acute kidney injury after nephrectomy: a new nomogram to predict postoperative renal function. BMC Nephrol 21, 181

Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, Qian J, Liu B, Han S, Xu A et al. (2015): Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. Clinical journal of the American Society of Nephrology 10, 1510–1518

Yang Y, Ma J (2020): Mild AKI is associated with mortality of patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. Exp Ther Med 20, 2969–2974

Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W (2011): Acute kidney injury: controversies revisited. Int J Nephrol 2011, 762634

Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS (2014): Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clinical journal of the American Society of Nephrology 9, 12–20

ZfKD (2023): Zentrum für Krebsregisterdaten - Nierenkrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html; abgerufen am: 10.11.2023

Zhou F, Luo Q, Han L, Yan H, Zhou W, Wang Z, Li Y (2017): Evaluation of Absolute Serum Creatinine Changes in Staging of Cirrhosis-Induced Acute Renal Injury and its Association with Long-term Outcomes. Kidney Blood Press Res 42, 294–303

Zhou XJ (Hrsg.) (2017): Silva's diagnostic renal pathology (Cambridge medicine); Cambridge University Press, Cambridge 2017