

**Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale
Gefäßchirurgie der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. R. Leyh

**Zusammenhang zwischen perioperativen HO-1- und NGAL-
Konzentrationen und der Inzidenz einer akuten Nierenschädigung nach
herzchirurgischem Eingriff**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der**

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

**vorgelegt von
Attila Magyar
aus Würzburg**

Würzburg, Juni 2020

Referent: Prof. Dr. med. R. Leyh

Korreferent: Prof. Dr. med. Stefan Störk

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2021

Der Promovend ist Arzt.

Gewidmet

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 1 |
| Akute Nierenschädigung nach Herzoperation | 1 |
| Definition der akuten Nierenschädigung | 3 |
| Limitationen der AKI-Diagnostik mittels sCr und Urin-Ausscheidung | 6 |
| NGAL (Neutrophiles Gelatine-assoziiertes Lipocalin) | 8 |
| Zusammenhang zwischen NGAL und AKI nach Herzoperation | 9 |
| Hämoxygenase-1 | 10 |
| Zielsetzung und Fragestellung | 12 |
| 2. Material und Methoden | 13 |
| Patientenpopulation | 13 |
| Ablauf und Inhalte der Datenerhebung | 15 |
| Basisdaten | 16 |
| Intraoperative Daten | 17 |
| Postoperative Daten | 17 |
| Biomarker Messungen | 18 |
| Klinische Endpunkte | 20 |
| Statistik | 20 |
| 3. Ergebnisse | 22 |
| Patientendaten | 22 |
| Kreatinin-, NGAL- und HO-1-Konzentrationen perioperativ | 24 |
| AKI-Stadien | 29 |
| Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen | 30 |
| ROC-Analysen | 32 |
| 4. Diskussion | 35 |

| | |
|-----------------------|----|
| 5. Zusammenfassung | 40 |
| Literaturverzeichnis | 42 |
| Tabellenverzeichnis | 50 |
| Abbildungsverzeichnis | 51 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AKI | Acute Kidney Injury |
| AKIN | Acute Kidney Injury Network |
| ANV | Akutes Nierenversagen |
| AUC | Area Under the Curve |
| CABG | Coronary Artery Bypass Grafting |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society |
| cGMP | Cyclisches Guanosinmonophosphat |
| CKD | Chronic Kidney Disease |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| CO | Kohlenmonoxid |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CPB | Kardiopulmonaler Bypass |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DHCA | Deep Hypothermic Circulatory Arrest |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay, |
| ESRD | End Stage Renal Disease |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| HO | Häm-Oxygenase |
| HTC | Klinik- und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie |
| ICD | Implantable Cardioverter Defibrillator |
| ICU | Intensive Care Unit |
| IGFBP7 | Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7 |
| INR | International Normalized Ratio |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MAO | Monoaminoxidase |

| | |
|-------|--|
| mRNA | Messenger Ribonukleinsäure |
| NADP | Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat |
| NGAL | Neutrophilen-Gelatinase assoziiertes Lipocalin |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NYHA | New York Heart Association |
| OPCAB | Off Pump Coronary Artery Bypass |
| PCI | Percutaneous Coronary Intervention |
| PCT | Procalcitonin |
| PDGF | Platelet Derived Growth Factor |
| pAVK | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| RIFLE | Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD |
| ROS | Reactive Oxygen Species |
| sCr | Serumkreatinin |
| TIA | Transitorische Ischämische Attacke |
| TIMP2 | Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 |

1. Einleitung

Akute Nierenschädigung nach Herzoperation

Akute Nierenschädigung (AKI) nach einem herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach einer Herzoperation und erhöht das Risiko für Mortalität, Morbidität sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (1-6). Die Inzidenz von AKI in Verbindung mit einer Herzoperation kann 50% erreichen, abhängig von der Definition (4, 7-10). Die Mechanismen der akuten Nierenschädigung nach Herzoperation sind multifaktoriell und stehen meistens im Zusammenhang mit der Verwendung von kardiopulmonalem Bypass (CPB). Pathophysiologische Hintergründe dafür sind Ischämie-Reperfusionsschaden, Mikroembolisationen, Hämolyse, Inflammation, verminderte Nierenperfusion, oxidativer Stress, Hämodilution und Verwendung nephrotoxischer Medikamente (11).

Die chronische Nierenerkrankung präoperativ scheint eines der wichtigsten Risikofaktoren für perioperative AKI zu sein. Die prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren für AKI nach Herzoperation sind in der **Tabelle 1** aufgelistet (12). Über Maßnahmen, um eine AKI nach Herzoperation zu verhindern, wurden mit verschiedenen Erfolgsraten berichtet. Präoperative Maßnahmen sind die Gabe von Aspirin, Vermeidung von Diuretika, ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz, Vermeidung von Anämie, Verwendung von Erythropoietin und Verwendung von prophylaktischer Nierenersatztherapie (13). Intraoperative Maßnahmen sind die Vermeidung von Anämie und Transfusionen, ausreichender Perfusionsdruck, pulsatile Perfusion während der extrakorporalen Zirkulation, OPCAB-Technik und miniaturisierte Herz-Lungenmaschine (13). Postoperativ ist eine rechtzeitige Indikationsstellung zur Nierenersatztherapie zur Nierenprotektion effektiv (11). Die Gabe von Kolloidalen Lösungen war in einigen Studien mit erhöhter AKI-Rate assoziiert (14, 15).

Tabelle 1: Die prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren für AKI nach Herzoperation mit CPB

| Präoperativ | Intraoperativ | Postoperativ |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|
| Alter | Komplexe Operation | Vasopressor- |
| weibliches Geschlecht | CPB-Dauer | inotrope Therapie |
| Hypertonie | Erneuter CPB-Anschluss | Diuretikum |
| Hyperlipidämie | Anämie während CPB | Transfusion |
| chronische Niereninsuffizienz | Aortenklemmzeit | Anämie |
| Leberinsuffizienz | Hypoperfusion | Hypovolämie |
| pAVK | Hypovolämie | venöse Stauung |
| Schlaganfall anamnestisch | venöse Stauung | kardiogener Schock |
| Rauchen | Emboli | |
| Diabetes mellitus | inotrope Therapie | |
| Anämie | | |

In einer Studie wurde Zusammenhang zwischen der Dauer der akuten Nierenschädigung postoperativ und der Langzeitmortalität beschrieben (16). Es wurden 4987 Patienten nach herzchirurgischem Eingriff in einem Zentrum zwischen 2002 und 2007 untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass das Langzeitüberleben signifikant von der AKI-Dauer beeinflusst wird. Als Konklusion aus der Studie kann man feststellen, dass AKI und AKI-Dauer wichtige Auswirkungen auf die Patientenversorgung haben und können in der klinischen Praxis bei der Risikostratifizierung helfen.

Die Auswirkungen und Prognosen der AKI variieren erheblich je nach Schweregrad, klinischer Umgebung, Komorbiditäten und auch geografischer Lage. Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass AKI mit schwerwiegenden Kurz- und Langzeitkomplikationen, insbesondere erhöhter Mortalität und Morbidität, die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) und hohe Kosten für das Gesundheitssystem vergesellschaftet ist (17).

Definition der akuten Nierenschädigung

Akute Nierenschädigung (AKI) ist charakterisiert durch eine schnelle (Stunden bis Tage) Verschlechterung der Nierenfunktion. Es wird oft im Zusammenhang mit anderen akuten Erkrankungen diagnostiziert und kommt besonders häufig bei kritisch kranken Patienten vor. Die klinischen Folgen der akuten Nierenschädigung umfassen die Akkumulation von Abfallprodukten wie Harnstoff und Kreatinin, Elektrolyten und Flüssigkeiten, aber auch weniger offensichtliche Auswirkungen, einschließlich verminderter Immunität und Funktionsstörung nicht-renaler Organe (Organ-Cross-Talk) (18).

Die ersten Versuche, AKI zu definieren, stammen aus dem 17. Jahrhundert. Trotzdem tauchte zum ersten Mal der Begriff akutes Nierenversagen nur im Jahr 1951 auf (19). Seitdem wurden viele uneinheitliche Definitionen verwendet, was zu einem Mangel an vergleichbaren Forschungsergebnissen führte. Eine Überprüfung der unterschiedlichen Klassifizierungen fand mehr als 35 Definitionen von akutem Nierenversagen (20). Die meisten Definitionen verwenden Urinmenge und Serumkreatinin als Marker für die Nierenfunktion, aufgrund der Nierenspezialität und einfacher Messbarkeit.

Die erste Veröffentlichung der Konsenskriterien für AKI wurde im Jahr 2004 publiziert (21). Das System wurde RIFLE genannt, dies unterscheidet drei Grade der akuten Nierenschädigung: **R**isk - Risiko, **I**njury – Verletzung und **F**ailure – Nierenversagen. Die nächste Stufe ist der komplette Verlust der Nierenfunktion mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens für vier Wochen: **L**oss of kidney function - Verlust der Nierenfunktion. Das letzte Stadium ist die terminale Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit der Nierenersatztherapie für mehr als drei Monate: **E**nd stage renal disease - Nierenversagen im Endstadium. Die Beurteilung basiert auf zwei, im Klinikalltag vorhandenen Parametern, nämlich der Veränderung der Serumkreatininkonzentration und der über einen definierten Zeitraum produzierten Urinmenge (21). Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach RIFLE-Kriterien werden in der **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach RIFLE-Kriterien

| RIFLE-Stadium | Serumkreatinin/GFR | Urin-Ausscheidung |
|----------------------|--|---------------------------------------|
| Risk (R) | 1,5-facher Anstieg, oder GFR-Abfall > 25% | < 0,5mL/kg/h x 6h |
| Injury (I) | 2-facher Anstieg, oder GFR-Abfall > 50% | < 0,5mL/kg/h x 12h |
| Failure (F) | 3-facher Anstieg, oder GFR-Abfall > 75%, oder sCr > 4mg/dL | < 0,3mL/kg/h x 24h, oder Anurie x 12h |
| Loss (L) | Dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen | |
| ESRD (E) | Dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate | |

Später im Jahr 2007 wurde eine modifizierte Definition der RIFLE-Kriterien durch AKIN (Acute Kidney Injury Network) veröffentlicht (22). Die AKIN-Kriterien waren eine Weiterentwicklung der RIFLE-Kriterien, ein wesentlicher Fortschritt war allerdings die Tatsache, dass kleine Änderungen der sCr-Konzentrationen sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (23). Ein wesentlicher Unterschied noch, dass bei den AKIN-Kriterien der Ausgangswert von sCr unbedeutend ist. Die Kriterien für die AKIN-Einteilung bestehen aus einem Anstieg des Serumkreatinins um > 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, dem prozentuellen Anstieg des Serumkreatinins um > 50% oder einer Oligurie von < 0,5 ml/kg Körpergewicht für mehr als 6 Stunden (Stadium 1). Das Stadium 2 bedeutet den zwei- bis dreifachen Anstieg des Kreatinins oder einen Abfall der Urinausscheidung < 0,5 ml/kg Körpergewicht für mehr als 12 Stunden. Stadium 3 bedeutet mehr als dreifachen Anstieg des Kreatinins mit mindestens einem Anstieg von 0,5 mg/dl, eine Kreatininkonzentration von über 4 mg/dl oder Dialyse. Bei der Urinausscheidung spricht man über einen Rückgang der Diurese mehr als 0,3 ml/kg Körpergewicht für mehr als 24 Stunden oder eine Anurie für mindestens 12 Stunden. Die RIFLE-Stadien „Loss“ und „ESRD“ werden als

Spätfolgen der akuten Nierenschädigung in der AKIN-Klassifikation nicht berücksichtigt. Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach AKIN-Kriterien werden in der **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach AKIN-Kriterien

| AKIN-Stadium | Serumkreatinin | Urin-Ausscheidung |
|--------------|--|---|
| 1 | 1,5- bis 1,9-facher oder > 50% Anstieg innerhalb von 48 Stunden | < 0,5 ml/kg/h über mehr als sechs Stunden |
| 2 | 2,0- bis 2,9-facher Anstieg | < 0,5 ml/kg/h über mehr als zwölf Stunden |
| 3 | ≥ 3-facher Anstieg mit einem Anstieg von 0,5 mg/dl oder ≥ 4 mg/dl oder Dialyse | < 0,3 ml/kg/h über mehr als 24 Stunden oder Anurie für 12 Stunden |

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, um den prediktiven Wert von den 2 Klassifizierungen für das Auftreten von der postoperativen AKI vorherzusagen (24, 25). Beide Schemata sagen das Ergebnis der AKI mit unterschiedlicher Empfindlichkeit voraus. Hier spielt eine wichtige Rolle, wann der Ausgangs-sCr bestimmt wird.

Im Jahr 2012 wurde eine klinische Leitlinie der AKI vom KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) vorgeschlagen (26). Die Leitlinie beinhaltet eine umfassende Überprüfung der AKI-Definition, Risikostratifizierung, Diagnose, Prävention, Behandlung und Nierenersatztherapie. Die AKI-Kriterien von KDIGO waren eine Weiterentwicklung der RIFLE- und AKIN-Kriterien. Die KDIGO-Kriterien umfassen sowohl die relative als auch die absolute Änderung des Serumkreatinins. Es existiert ein kurzer (48 Stunden) und ein erweiterter (7 Tage)

Zeitraumen für die Diagnose von AKI. Die Kriterien bezüglich der Ausscheidungsmenge blieben praktisch unverändert. Die Klassifizierung nach KDIGO-Kriterien wird dargestellt in der **Tabelle 4**.

Tabelle 4: Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach KDIGO-Kriterien

| AKI-Stadium | Serumkreatinin | Urin-Ausscheidung |
|-------------|--|---|
| 1 | 1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von sieben Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden | $< 0,5$ ml/kg/h über mehr als sechs Stunden |
| 2 | 2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg | $< 0,5$ ml/kg/h über mehr als zwölf Stunden |
| 3 | ≥ 3 -facher Kreatininanstieg oder Serumkreatinin ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl | $< 0,3$ ml/kg/h über mehr als 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für \geq zwölf Stunden |

Die AKI-Definitionen beschreiben die Nierenschädigung und nicht das Nierenversagen. Die deutsche Abkürzung ANV bedeutet inhaltlich „acute kidney injury“. Es gibt zahlreiche Diskussionen, ob der Begriff ANV durch AKI ersetzt werden sollte, allerdings viele nationale Klassifikationssysteme benutzen den Begriff ANV (27). In dieser Arbeit wird bewusst die konsequentere Abkürzung AKI benutzt.

Limitationen der AKI-Diagnostik mittels sCr und Urin-Ausscheidung

Serumkreatinin ist ein Metabolit von Kreatin, einem Molekül, welches aus den Aminosäuren Glycin und Arginin in der Leber, Bauchspeicheldrüse und Nieren synthetisiert wird und dient als eine schnell mobilisierbare Reserve energiereicher Phosphate in der Skelettmuskulatur. Die Kreatininproduktion wird bestimmt durch die Synthese, Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt und

Muskelaktivität. Mit einem Molekulargewicht von 113 Da, Kreatinin wird von den Glomeruli frei gefiltert. Bei gesunden besteht ein steady state, die Kreatinin-Produktion wird mit der Elimination ausgeglichen. Die Rolle von Kreatinin als Marker für die Nierenfunktion ist begrenzt durch die Tatsache, dass seine Halbwertszeit von 4 Stunden bis auf 24–72 Stunden steigt, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) abnimmt. Dementsprechend kann es 24-36 Stunden dauern bis die Konzentration von sCr nach einer definitiven Nierenschädigung ansteigt. Außerdem können Medikamente auch durch Beeinflussung der Tubulusfunktion die Serumkreatininkonzentration ändern ohne Änderung der Nierenfunktion. Die sCr-Konzentration hängt auch vom Volumenstatus ab. Bei Volumenverschiebungen oder Hypervolämie kann die Diagnose der AKI verspätet gestellt oder sogar falsch ausgeschlossen werden (28). Eine weitere Einschränkung für alle Kreatinin-basierten Definitionen von AKI sind, dass sie im Idealfall einen Referenzwert benötigen zur Beschreibung der stationären Nierenfunktion des Patienten vor AKI. Allerdings Informationen über die Nierenfunktion prähospital sind nicht immer verfügbar. Die Nierenfunktion kann mit Verwendung einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 75ml/min/1,73 m² nur geschätzt werden. Im Weiteren werden bei Kreatinin-basierte Kriterien für AKI die Reserven der Nierenfunktion nicht berücksichtigt. Bei Patienten zum Beispiel mit normaler Nierenfunktion, ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl kann in der Tat eine erhebliche Reduktion der Nierenfunktion bedeuten. Im Gegensatz, bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kann ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl im Rahmen der alltäglichen Variabilität sein (29).

Urin-Ausscheidung hängt nicht nur von der Nierenfunktion ab. Auch bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion kann die Urin-Ausscheidung vorhanden sein. Oligurie kann ebenfalls physiologische Reaktion bei normaler Nierenfunktion sein (30). Die KDIGO-Kriterien für AKI basieren auf dem Zeitintervall von Oligurie für mindestens 6 Stunden (26). Nach Expertenmeinung sollte entweder diese Mindestdauer verlängert werden oder die untere Schwelle für die Urin-Ausscheidung reduziert werden (31). Bei adipösen Patienten kann die gewichtsbezogene Urin-Ausscheidung irreführend sein. Die Leitlinien vom

European Renal Best Practice Guidelines empfehlen das Verwenden vom Idealgewicht bei der Berechnung der Urinmenge (32).

Zusammenfassend wird in der klinischen Praxis die Diagnose einer akuten Nierenschädigung mit Hilfe von funktionellen Markers, wie Anstieg des Serumkreatinins oder Rückgang der Ausscheidung gestellt. Das bedeutete keinen Echtzeitigen Nachweis eines akuten renalen Schadens. Kreatinin ist ein retrospektiver und insensitiver Marker für eine akute Nierenschädigung. Es muss 50% der glomerulären Filtrationsrate verlustig gegangen sein, um überhaupt zu einem Serumkreatininanstieg zu kommen. Dieser kann unter Umständen mehrere Tage ohne Einleitung einer adequaten Therapie dauern (33).

NGAL (Neutrophiles Gelatine-assoziiertes Lipocalin)

In den letzten Jahren wurden mehrere Biomarker im Urin und Blut identifiziert, welche bei der Früherkennung von AKI helfen könnten (34). Neutrophiles Gelatine-assoziiertes Lipocalin (NGAL) scheint einer vielversprechende AKI-Biomarker zu sein. NGAL ist auch als Lipocalin-2 (LCN2) bekannt. Es handelt sich hierbei um ein 25 kDa schweres Protein aus der Familie der Lipocaline. NGAL wird normalerweise in einer Vielzahl vom menschlichen Gewebe einschließlich Knochenmark, Gebärmutter, Prostata, Speicheldrüse, Magen, Dickdarm, Luftröhre, Lunge, Leber und Niere produziert (35). NGAL bindet Siderophore, welche kleine eisenbindende Moleküle sind. Siderophore werden von Bakterien synthetisiert, um Eisen zu erwerben. NGAL wirkt durch Erschöpfung von Siderophoren bakteriostatisch. NGAL ist ein Teil der angeborenen Immunität gegen bakterielle Infektionen (36). Auf der anderen Seite ist NGAL für den Eisentransport von verschiedenen Zellen verantwortlich, damit hat eine entscheidende Bedeutung bei verschiedenen Zellreaktionen wie Proliferation und Differenzierung (35, 37). Nach einer Nierenschädigung wird das NGAL-Protein besonders in den Nierentubuluszellen innerhalb weniger Stunden hochreguliert und spielt eine zentrale Rolle bei der Kontrolle des Zellüberlebens und Proliferation (38). Die Induktion von NGAL im Rahmen einer Nierenschädigung führt zu einer Aufrechterhaltung der Funktion und zur Abschwächung der Apoptose. Diese Schutzwirkung ist abhängig von der

Chelatbildung vom toxischem Eisen und von der geregelten Transportierung von Siderophoren und Eisen in den intrazellulären Raum (38).

Obwohl Plasma-NGAL von Glomeruli frei gefiltert wird, es wird fast vollständig in den proximalen Tubuli reabsorbiert (38). Die Ausscheidung von NGAL ist wahrscheinlich nur bei gleichzeitiger Schädigung der proximalen Tubuli mit unmöglicher Reabsorption oder durch de novo Synthese erhöht. Allerdings Genexpressionsstudien in AKI haben eine schnelle und massive Hochregulation von NGAL-mRNA im distalen Nephron gezeigt, welche den Hauptanteil von NGAL im Urin ausmachen könnte (36, 38).

Zusammenhang zwischen NGAL und AKI nach Herzoperation

Das Molekül Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) ist ein Biomarker mit hoher Sensitivität und Spezifität für die Prediktion der AKI nach herzchirurgischem Eingriff. In einer Kohortenstudie wurde ein deutlicher Anstieg der NGAL-Konzentration im Plasma und im Urin bei Probanden auf der Intensivstation mit akutem Nierenversagen nachgewiesen. Die NGAL-Erhöhung hat mit dem Kreatininanstieg korreliert (39). In einer Studie konnte bei Kindern nach herzchirurgischem Eingriff eine hohe diagnostische Genauigkeit des NGALs für AKI gezeigt werden. Bei 71 Kindern wurde 2 Stunden nach dem kardiopulmonalen Bypass NGAL sowohl im Urin (uNGAL), als auch im Plasma (pNGAL) gemessen. Die Sensitivität bei uNGAL betrug 100% mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,998. Bei pNGAL wurde eine Sensitivität von 70% und AUC von 0,906 beschrieben (40). In einer prospektiven Studie zeigte sich bei Erwachsenen mit AKI postoperativ 1-3 Stunden nach Herzoperation ein Anstieg der NGAL-Konzentration im Urin (41). Hier konnte bei Patienten ohne AKI ebenfalls ein NGAL-Anstieg beobachtet werden, nur in einem viel geringeren Ausmaß als bei Patienten mit AKI. Die AUC betrug in dieser Studie 0,74. In einer Metaanalyse wurde die diagnostische Genauigkeit von NGAL in der frühen postoperativen Phase (innerhalb 12 Stunden) nach herzchirurgischem Eingriff untersucht. Die Sensitivität betrug 0,68 [95% CI, 0,65–0,70] und die Spezifität

betrug 0,79 (95% CI, 0,77–0,80). Sowohl pNGAL als auch uNGAL hatte einen hohen prädiktiven Wert für die Vorhersage von AKI.

Hämoxygenase-1

Hämoxygenase (HO), auch Hsp32 genannt, ist ein Enzym, welches das Molekül Häm zu Eisen (in Form von Fe^{3+} -Ionen), Biliverdin (wird durch Reduktion schnell Bilirubin) und Kohlenstoffmonoxid (CO) oxidiert und abbaut (**Abbildung 1**). HO existiert in Säugetieren in bis zu drei Isoformen, beim Menschen in zwei Isoformen: die HO-1 Isoform ist induzierbar, die HO-2 Isoform ist konstitutiv. HO-1 hat eine molare Masse von 32 kDa. Hämoxygenase-1 wird in Geweben von Säugetieren durch eine große Anzahl von Stimuli hochreguliert, wie Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Platelet-derived growth factor (PDGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), NO, Peroxinitrit, Lipidperoxide, Sauerstoffmangel, Oxidativer Stress, Zytokine und andere. HO-2 wird konstitutiv in Gehirn, Endothel und Hoden gebildet. Der Abbau von Häm durch das Hämoxygenase-System ist die hauptsächliche Quelle für die Bildung von Kohlenstoffmonoxid im Körper (42).

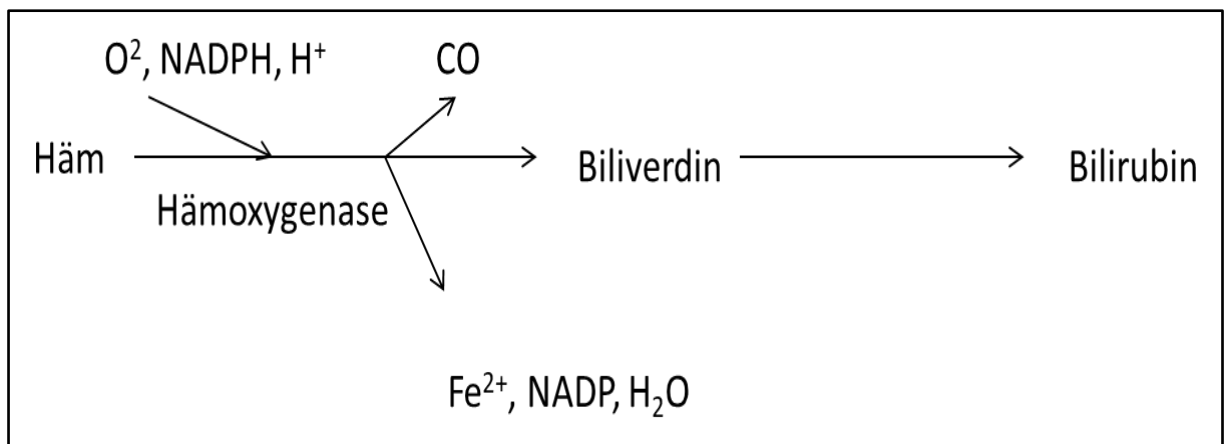
Die Häm-Abbauprodukte (Eisen, Biliverdin und Kohlenstoffmonoxid) haben wichtige physiologische Effekte: Kohlenstoffmonoxid ist ein potenter Vasodilatator und hat eine wichtige Rolle in der cGMP- und Gefäßtonus-Regulierung. Biliverdin und Bilirubin haben eine potente antioxidative Wirkung. „Freies Eisen“ erhöht den oxidativen Stress und reguliert die Expression von verschiedenen mRNAs (z.B. DCT-1, Ferritin und Transferrin-Rezeptor)(42).

HO-1 wurde erstmals als schnelle und protektive Antwort im Zusammenhang mit Rhabdomyolyse und Hämpigment-induzierter AKI in Tiermodellen erkannt (43). Die positiven Effekte von HO-1 auf oxidativen Stress und die Prävention von AKI wurden in mehreren Tiermodellen beschrieben (44-46).

Sämtliche experimentelle Studien beschrieben die Rolle des HO-1 in kardiovaskulären Erkrankungen. Es gibt zahlreiche Mechanismen, wie die HO-1-Aktivität das Risiko der Herz-Kreislaufkrankungen beeinflussen kann. HO-1 hat wichtige antioxidative Eigenschaften und wirkt dadurch zytoprotektiv. In

atherosklerotischen Läsionen zeigt sich eine Hochregulierung des Enzyms. Die Hemmung von HO-1 verstärkt die Bildung von atherosklerotischen Läsionen und erhöht die oxydative Schädigung, darauf hindeutend, dass HO-1 vor Lipidperoxidation schützen kann (47). In einer anderen Arbeit zeigte sich die HO-1-Überexpression in Kardiomyozyten als protektiver Faktor bei Reperfusionsschäden mit antiinflammatorischen Wirkungen (48). Die Häm-Abbauprodukte haben auch antioxidative Wirkungen: Kohlenmonoxid kann sich an Hämproteine binden (z. B. NADPH-Oxidase und Cytochrom-C-Oxidase), um den Elektronentransport und die ROS-Produktion (Reactive Oxygen Species) zu hemmen. Kohlenmonoxid kann ebenfalls andere pro-oxidative Häm-Proteine hemmen (49). Bilirubin ist ein starker ROS-Scavenger, es kann die Oxidation von LDL und anderen Lipiden verhindern (50). HO-1 hat auch eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung (42).

Abbildung 1: Der Abbau von Häm durch das Hämoxygenase-System (eigene Illustration).



Zielsetzung und Fragestellung

Die akute Nierenschädigung ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation mit Beeinflussung der Morbidität und Mortalität nach Herzoperation. Die Diagnose der AKI wird in der klinischen Praxis nach den aktuellen Leitlinien mit Hilfe von funktionellen Markern wie Anstieg des Serumkreatinins oder Rückgang der Urinausscheidung gestellt. So kann die Diagnose einer AKI unter Umständen verspätet gestellt werden. Sogar eine subklinische AKI, die herkömmlichen Diagnosekriterien nicht erfüllt, kann die Mortalität nach einer Herzoperation beeinflussen (51). In diesem Fall könnten die Biomarker die Nierenschädigung vor dem Funktionsverlust zeigen.

Zu den vielversprechendsten Biomarkern einer tubulären Schädigung zählt NGAL. NGAL zeigt eine tubuläre Schädigung früher als funktionelle Marker an. In der klinischen Praxis kann es dadurch unter Umständen zu früheren adequaten Therapieentscheidungen führen.

HO-1 ist ein Biomarker mit entzündungshemmender und antioxidativer Wirkung, dementsprechend kann die Pathophysiologie der AKI nach herzchirurgischem Eingriff mit Einsatz der Herz-Lungenmaschine durch HO-1 beeinflusst werden. Die Bedeutung von HO-1 bei AKI nach herzchirurgischem Eingriff wurde systematisch noch kaum untersucht.

Frühzeitige Vorhersage von AKI könnte ein interventionelles Therapieregime auf der Intensivstation (ICU) ermöglichen, bevor der Schaden an glomerulären oder renalen tubulären Zellen evtl. irreversibel wird. Darüber hinaus könnte eine frühzeitige Unterscheidung der Stadien und Ursachen der AKI die Entscheidungsfindung in Bezug auf Katecholamintherapie, Dialyse oder Flüssigkeitsmanagement in der postoperativen Behandlung erleichtern.

In dieser prospektiven Kohortenstudie mit 150 herzchirurgischen Patienten wurde der Zusammenhang zwischen den Biomarkern NGAL sowie HO-1 und das Auftreten von akuter Nierenschädigung nach herzchirurgischem Eingriff untersucht.

2. Material und Methoden

Patientenpopulation

Die Studienpopulation besteht aus kardiochirurgischen Patienten, die sich in der Klinik- und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg einer geplanten Operation unterzogen. 165 Patienten wurden zwischen April und Dezember 2014 eingeschlossen (erwachsene Patienten, Koronararterien-Bypass-Transplantat (CABG), Klappenchirurgie (Rekonstruktion, Ersatz) oder kombinierte CABG- und Klappenchirurgie und Operation der thorakalen Aorta, mit unterschriebener Einverständniserklärung.) Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) Stadium 4 oder 5, d.h. eGFR <30 ml / min, mit Anzeichen einer aktiven Infektion (klinische Beurteilung) und Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit wurden aus der Studie ausgeschlossen wie Patienten mit COMT-Inhibitoren, MAO-Hemmern oder mit Immunsuppression. Die Patientenrekrutierung erfolgte mindestens 24 Stunden vor der Operation. Die Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich in der **Tabelle 5**. Diese Arbeit war ein Teil der COMT-Studie (52). Demographische Daten, Anamnese, Medikation, Auffälligkeiten der körperlichen Untersuchung, Anästhesiedetails, chirurgische Daten und der postoperative Verlauf bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus wurden vom Studienpersonal gesammelt. Das Studienprotokoll dieser prospektiven Kohortenstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (Vote 302/13) und dem Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

| Einschlusskriterien |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Geplante elektive Operation an der Klinik- und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg |
| <ul style="list-style-type: none"> • Herzoperation mit Einsatz der HLM |
| 1. Koronare Bypass-Operation (Coronary artery bypass grafting (CABG)) |
| 2. Herzklappenoperationen (Reparatur der eigenen Herzklappe, Ersatz der Herzklappe) |
| 3. Herzklappenoperation in Kombination mit koronarer Bypass-Operation |
| 4. Aortenchirurgie |
| 5. Kombinationseingriffe mit Aortenchirurgie und Herzklappenoperationen und/oder CABG |
| <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre |
| <ul style="list-style-type: none"> • schriftliche persönliche Einwilligung zur Studienteilnahme |
| |
| Ausschlusskriterien |
| <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 4 oder 5, d.h. glomeruläre Filtrationsrate (GFR) \leq30ml/min (CKD-EPI-Formel) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Infektion diagnostiziert basierend auf CRP, PCT, und einer klinischen Untersuchung (Diese Patienten werden in der Klinik nicht elektiv operiert) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Notfall-Operationsindikation (Operation innerhalb 24 Stunden nach Symptom-Beginn) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentöse Therapie mit COMT-Inhibitoren, Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmern oder Immunsuppressiva. |

Ablauf und Inhalte der Datenerhebung

Die Aufklärung und Einholung der Einwilligung erfolgte durch eine/n Studienarzt/-ärztin oder eine/n Wissenschaftlichen Mitarbeiter/in oder eine Study Nurse zu Beginn der Studie in der Klinik- und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg. Es wurden das Ziel der Studie, der Studienablauf, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Datenerhebung und -verarbeitung (inkl. Anonymität) erörtert. Dem potentiellen Studienteilnehmer wurde ausreichend Bedenkzeit und die Gelegenheit gegeben, in einem Gespräch Fragen zur Teilnehmerinformation zu stellen. Alle Patienten wurden ausdrücklich auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit widerrufen zu können, hingewiesen. Danach wurde der potentielle Studienteilnehmer gebeten, seine Zustimmung durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zu geben.

Die Untersuchungen der Teilnehmer erfolgten in der Klinik- und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg. Es wurde grundsätzlich zwischen Routinedaten und Studiendaten unterschieden. Die Routinedaten wurden im Rahmen der klinischen Behandlung des Patienten erhoben und später in die Studiendatenbank eingearbeitet. Die zusätzlichen Studienuntersuchungen erfolgten durch geschultes Studienpersonal (Studienarzt, wissenschaftliche Mitarbeiter, Studienassistenten). Die für Studienzwecke erhobenen Daten wurden den behandelnden Ärzten/Pflegepersonal nicht zur Verfügung gestellt bzw. lagen erst nach Abschluss der stationären Behandlung vor (z.B. Biomarker-Messungen). Eine Einflussnahme auf die Routine-Therapie durch die Kohortenstudie war somit weitgehend ausgeschlossen.

Die Basisuntersuchung enthält Informationen zur kardialen Funktion, Komorbiditäten, intermediären Phänotypen und Risikofaktoren. Diese Informationen wurden in unterschiedlichen Modulen durch ein persönliches Interview, den Einsatz von Fragebögen, standardisierte Messungen oder Untersuchungen sowie einer Blutentnahme erhoben.

Basisdaten

Die Basisdaten enthalten die Ergebnisse eines persönlichen Interviews, einer körperlichen Untersuchung, einer laborchemischen Untersuchung sowie der Fragebögen.

Das persönliche Interview (Anamnese), die körperliche Untersuchung und die Blutuntersuchung ist Bestandteil der Klinikroutine.

Die Basisdatenerhebung beinhaltet die Erfassung aller Informationen zu

- demographischen Daten (Geschlecht, Geburtsdatum, Aufnahmedatum, Größe, Gewicht, Hauptdiagnose)
- Medikamenteneinnahme
- Familienanamnese (hinsichtlich kardialer Erkrankungen, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen)
- präoperativen kardialen Befunden (LVEF) und Untersuchungsart, Befund der Koronarangiographie, PCI, NYHA-Klassifikation (I-IV), CCS-Klassifikation (I-IV), Z.n. Myokardinfarkt (ja/nein/Zeitpunkt), Pulmonaler Hypertonus (nein/ja 31-55mmHg/<55mmHg/keine Angabe), Dringlichkeit des Eingriffes, Vorangegangene Perikardöffnung (ja/nein/Anzahl), Rhythmus bei Aufnahme (Sinusrhythmus Vorhofflimmern, Schrittmacherrhythmus, sonstiges), Schrittmacher/ICD-Träger, Kritischer Zustand (Z.n. Ventrikulärer Tachykardien, Reanimation, Beatmung, mechanische Kreislaufunterstützung, kardiogener Schock).
- Vorerkrankungen/Begleiterkrankungen/kardiovaskuläre Risikofaktoren (COPD und Behandlung, Diabetes mellitus und Behandlung, HbA1c, Tumorerkrankungen, Niereninsuffizienz, Creatinin, GFR, PAVK-Stadium, Akute Infektionen (inkl. Endokarditis), Neurologische Erkrankungen, Hepatische Erkrankungen, Alkoholabusus, Serum Bilirubin, Serum Albumin, INR-Wert, Aszites)
- EuroScore II ist ein Risiko-Score (Mortalitätsrisikorechner) für herzchirurgische Patienten unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Lungenerkrankung, extrakardialer Arteriopathie, neurologischem Status,

Nierenstatus, Herzstatus sowie der Komplexität des geplanten Eingriffs (53). Die CPB-Zeit steht für die Dauer der Operation, bei der das Myokard unter oxidativem Stress leidet (54). Darüber hinaus stellt es einen soliden Surrogate-Marker für den Operationsverlauf dar und ist ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und Morbidität nach Herzoperationen (55).

Intraoperative Daten

Die Intraoperative Datenerhebung beinhaltet die Erfassung aller Informationen zu:

- Operation (OP-Dauer, HLM-Zeit, Kreislaufstillstandszeit).
- Operationsart, Anzahl der Grafts, Aorten-, Mitral-, Trikuspidal-, oder Pulmonalklappenstenose/-insuffizienz, Eingriffstyp, Ventiltyp, Ventildurchmesser, Rekonstruktionen, Ersatz der Aorta mit Ausdehnung, Maze-Prozedur, Vorhofohrresection, Tumoroperationen, weitere Eingriffe)
- Intraoperative Echokardiographie

Postoperative Daten

Die postoperative Datenerhebung beinhaltet die Erfassung folgender Daten:

- postoperativer Verlauf (Dauer der Behandlung auf Intensivstation, Beatmungsdauer, Reanimation, Rhythmus bei Entlassung, Wundheilungsstörungen, Mediastinitis, Rethorakotomie mit Ursache, Neurologisches Ereignis, Kreatinin, Dialyse, Low-Cardiac-Output, Mechanische Kreislaufunterstützung, Respiratorische Insuffizienz, Tracheostoma (Anlage und Datum), Durchgangssyndrom, Gefäßkomplikationen und Art der Komplikation, Entlassungsdatum).
- Postoperative Echokardiographie

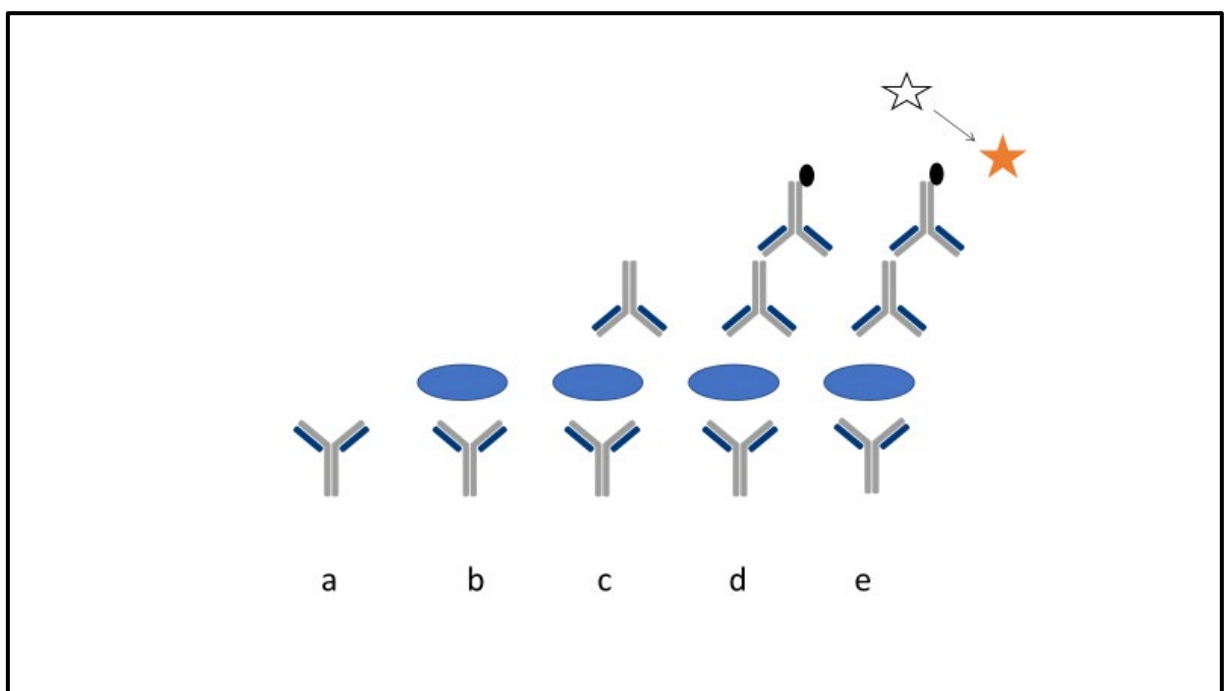
Biomarker Messungen

Wir sammelten Blutproben nach einem vordefinierten Zeitplan (präoperativ, bei Aufnahme auf der Intensivstation, 24h und 48h nach der Operation und 1 Woche postoperativ). Diese Zeitpunkte wurden nach Klinikablauf definiert. Proben wurden durch das behandelnde Personal gesammelt, die weitere Verarbeitung wurde durch das Studienpersonal durchgeführt. Alle Proben für die Biomarkeranalyse (NGAL und HO-1) wurden bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingelagert. Für Biomarkeranalysen wurden Serumproben bei $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut. HO-1- (Enzo Life Sciences, Ann Arbor, Michigan, USA) und NGAL- (BioPorto Diagnostics A/S, 2900 Hellerup, Dänemark) Konzentrationen wurden mittels ELISA gemäß den Anleitungen des Herstellers gemessen.

ELISA ist die Abkürzung für „enzyme-linked immunosorbent assay“. Hierbei geht es um die sogenannte Sandwich-ELISA oder auch Antigen-ELISA. Die Technik verwendet zwei Antikörper. Diese binden spezifisch an das nachzuweisende Antigen. Es ist wichtig, dass beide Antikörper an unterschiedlichen Stellen (Epitope) an das Antigen binden, da sie sich sonst gegenseitig behindern würden. Der erste (coat) Antikörper wird an eine feste Phase (meist Mikrotiterplatten mit 96 „wells“ genannten Vertiefungen) gebunden. Die Probe mit dem nachzuweisenden Antigen wird dann in die wells gegeben und inkubiert. Während dieser Zeit bindet der an die Platte gebundene Antikörper das in der Probe vorhandene Antigen. Nach Ablauf der Inkubationsphase wird die Platte gewaschen: Die ungebundenen Bestandteile der Probe werden dadurch entfernt, und zurückbleibt nur an den Antikörper gebundene Antigen. Ein zweiter primärer, unmarkierter Detektionsantikörper wird hinzugefügt, um das Sandwich zu vervollständigen. Durch erneutes Waschen der Platte wird der überschüssige Detektionsantikörper ausgewaschen. Das Ergebnis kann quantifiziert werden, indem ein markierter sekundärer Antikörper hinzugefügt wird, der an den zweiten primären Antikörper bindet und die enzymatische Farbreaktion katalysiert. Für quantitative Nachweise wird üblicherweise eine Serie mit bekannten Antigenkonzentrationen (Standardreihe) durchgeführt, um eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal (optische Extinktion, emittierte Intensität) zu erhalten. Der Farbumschlag kann dann mit Hilfe eines Photometers

genau gemessen werden. Die Stärke der Reaktion korreliert außerdem mit der Konzentration an Antikörper bzw. Antigen und somit kann mittels ELISA auch quantitativ ein Protein nachgewiesen werden. Die **Abbildung 2** zeigt die graphische Darstellung der Sandwich-ELISA-Technik.

Abbildung 2 (eigene Illustration): Sandwich-ELISA: a: Coat-Antikörper, an den Boden der Mikrotiterplatte (nicht dargestellt) gebunden. b: Zugabe der Probe mit dem nachzuweisenden Antigen und Inkubation. c: Zugabe des Detektions-Antikörpers. d: Zugabe und Komplexbildung des enzyme-linked Antikörper – Antigen – Antikörper. e: Zugabe eines zum Enzym passenden Substrat, welches zu einem nachweisbaren Reaktionsprodukt umgesetzt wird.



HO-1 wurde bei Anästhesie-Induktion präoperativ (Grundlinie), bei Aufnahme auf der Intensivstation und am 1. postoperativen Tag (24 Stunden nach der Operation) gemessen. NGAL wurde bei Anästhesie-Induktion präoperativ (Grundlinie) und bei Aufnahme auf der Intensivstation gemessen. Eine NGAL-Bestimmung im späteren Zeitpunkt bringt entsprechend der Literatur keine zusätzliche Information (36).

Klinische Endpunkte

Primärer Endpunkt war das Auftreten einer akuten Nierenschädigung (AKI) innerhalb von 48 Stunden nach kardiochirurgischem Eingriff.

AKI wird definiert als (nach KDIGO-Kriterien (26)):

- Anstieg des Serumkreatinins ($\geq 0,3$ mg/dl) innerhalb 48 Stunden
- Prozentualer Anstieg des Serumkreatinins ($\geq 50\%$, das 1,5 fache des Ausgangswertes)
- Verminderung der Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kg/h über mindestens 6 Stunden

Sekundäre Endpunkte waren die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, die Dauer der maschinellen Beatmung und die Mortalität im Krankenhaus, sowie die AKI-Stadien.

Statistik

Die erhobenen Daten wurden mittels des Statistikprogramms SPSS 23 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) gesammelt und ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden als Medianwerte mit interquartilem Bereich beschrieben. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen und Prozentsätze dargestellt. Normalverteilte Variablen wurden hinsichtlich AKI (Ja/Nein) durch t-Test, parametrische Variablen durch Mann-Whitney-U-Test verglichen. Fisher's exact oder der χ^2 -Test wurde für kategoriale Werte verwendet. Korrelationen wurden durch Pearson's Rangkorrelationstest ausgewertet. Multivariate logistische

Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Assoziationen zwischen Prädiktoren für die Entwicklung von AKI einschließlich klinisch relevanter Variablen und Nierenbiomarkern zu untersuchen. Die Variablen wurden in die multivariable Analyse mit einer schrittweisen Rückwärtsanalyse mit Kriterien von $p < 0,05$ für die Aufnahme und $p > 0,10$ für die Entfernung aus dem Modell aufgenommen. Aufgrund der relativ geringen Probengröße und der Inzidenz von AKI in unserer Kohorte (35 Patienten erreichten den primären Endpunkt der Studie) wurde die Rückwärtsanalyse anstelle der „Eingabe“-Methode verwendet. Vor den multivariaten Analysen wurde ein Multikollinearitätstest durchgeführt. Die VIF-Werte betragen 1.076-1.498. Die Methode der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve) wurde benutzt, um den Grenzwert (cutoff) für die Biomarker-Konzentrationen zur Vorhersage von AKI 48 Stunden postoperativ zu bestimmen. Der optimale HO-1-Cutoff-Wert wurde definiert, welcher die höchste Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage von AKI lieferte. Unterschiede wurden ab einem $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Patientendaten

Von den eingeschlossenen 165 Patienten wurden 15 aufgrund vom Zurückziehen der Einwilligung oder der Änderung des chirurgischen Eingriffs zur Off-Pump-Operation (ohne Einsatz der Herz-Lungenmaschine) ausgeschlossen. Die durch die Entwicklung von AKI stratifizierten Patientenmerkmale sind in der **Tabelle 6** dargestellt.

Patienten mit AKI innerhalb von 48 Stunden nach der Operation waren älter (70 [65-77] vs. 65 [59-75] Jahre, $p=0.015$) und berichteten häufiger über Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIA) in der Anamnese ($p=0.013$). EuroScore II war tendenziell höher, ohne dass bei Patienten mit AKI eine statistische Signifikanz erreicht wurde (1.78 [1.15-3.50] vs. 1.63 [0.89-2.77], $p=0.055$). Darüber hinaus war die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (110 [66-270] vs. 109 [88-127] Minuten, $p=0.04$) bei den Patienten länger mit AKI im Vergleich zu denen ohne AKI. Patienten mit AKI hatten eine längere Beatmungszeit postoperativ (14 [11-23] vs. 12 [10-15] Stunden, $p=0.006$) und längere Behandlungsdauer auf der Intensivstation (55 [22-96] vs. 23 [21-44] Stunden, $p = 0.001$) und hatten ebenfalls ein höheres Risiko für Tod im Krankenhaus (14,3% vs. 0%, $p = 0.001$).

Tabelle 6: Patientendaten bezüglich AKI in 48 Stunden postoperativ

| | Keine AKI (n=115) | AKI (n=35) | p-Wert |
|------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Preoperativ | | | |
| Frauen n (%) | 33 (28.7%) | 9 (25.7%) | 0.83 |
| Alter (Jahre) | 65 (59-75) | 70 (65-77) | 0.015 |
| Größe (cm) | 178 (172-180) | 167 (161-170) | 0.18 |
| Gewicht (kg) | 82 (74-90) | 81 (75-92) | 0.37 |
| Z.n. Myokardinfarkt (%) | 25 (21.7%) | 6 (17.1%) | 0.64 |
| Schrittmacher/ICD n (%) | 13 (11.3%) | 3 (8.6%) | 0.76 |
| Art. Hypertonie n (%) | 90 (78.3%) | 25 (71.4%) | 0.49 |
| Diabetes mellitus n (%) | 24 (20.9%) | 4 (11.4%) | 0.32 |
| Niereninsuffizienz n (%) | 7 (6.1%) | 1 (2.9%) | 0.68 |
| COPD n (%) | 5 (4.3%) | 2 (5.7%) | 0.66 |
| pAVK n (%) | 32 (27.8%) | 11 (31.4%) | 0.67 |
| EuroScore II | 1.63 (0.89-2.77) | 1.78 (1.15-3.50) | 0.05 |
| Schlaganfall/TIA n (%) | 6 (5.2%) | 7 (20.0%) | 0.013 |
| Intraoperativ | | | |
| ACB n (%) | 67 (58.3%) | 19 (54.3%) | 0.7 |
| Klappenchirurgie n (%) | 61 (53.0%) | 19 (54.3%) | 0.999 |
| ACB/Klappe Kombieingriff n (%) | 12 (10.4%) | 3 (8.5%) | 0.999 |
| Aorten Chirurgie n (%) | 10 (8.7%) | 5 (14.3%) | 0.34 |
| Redo Operation n (%) | 12 (10.4%) | 3 (8.6%) | 0.999 |
| DHCA n (%) | 8 (7.0%) | 3 (8.6%) | 0.71 |
| Operationsdauer (min) | 229 (193-260) | 212 (204-345) | 0.013 |
| CPB Zeit (min) | 109 (88-127) | 110 (66-270) | 0.04 |
| Postoperativ | | | |
| Beatmungszeit (h) | 12 (10-15) | 14 (11-23) | 0.006 |
| ITS-Aufenthaltsdauer (h) | 23 (21-44) | 55 (22-96) | 0.001 |
| Reanimation n (%) | 3 (2.6%) | 2 (5.7%) | 0.33 |
| Mortalität n (%) | 0 (0%) | 5 (14.3%) | 0.001 |
| Mediastinitis n (%) | 2 (1.7%) | 0 (0%) | 0.999 |
| Myokardinfarkt n (%) | 1 (0.9%) | 1 (2.9%) | 0.41 |
| Hemodynamische Instabilität n (%) | 8 (7.0%) | 9 (25.7%) | 0.005 |
| Noradrenalin Dosis (mg) | 2.25 (0.94-5.58) | 5.76 (2.37-18.7) | <0.001 |
| Rethorakotomie n (%) | 5 (4.3%) | 3 (8.6%) | 0.39 |
| Respiratorische Insuffizienz n (%) | 5 (4.3%) | 4 (11.4%) | 0.21 |
| Transfusionen n (%) | 35 (30.4%) | 22 (62.9%) | 0.001 |
| Arrhythmia n (%) | 33 (28.7%) | 15 (42.9%) | 0.14 |
| Delir n (%) | 6 (5.2%) | 2 (5.7%) | 0.999 |

Kreatinin-, NGAL- und HO-1-Konzentrationen perioperativ

Die präoperative Serumkreatininkonzentration unterschied sich nicht zwischen Patienten, die AKI entwickelten, im Vergleich zu Patienten ohne AKI (AKI: 1.00 [0.78-1.23] vs. keine AKI: 0.90 [0.75-1.02] mg/dL; $p=0.535$; **Tabelle 7, Abbildung 3**). Weder die präoperativen Serum-NGAL- noch die präoperativen HO-1-Konzentrationen unterschieden sich zwischen Patienten, die später AKI entwickelten, und denen, die keine AKI entwickelten (**Tabelle 7, Abbildung 4 und 5**). Die Konzentrationen von beiden Markern waren bei ICU-Ankunft im Vergleich zum Ausgangswert höher ($p<0.001$ für NGAL bzw. HO-1; **Tabelle 7, Abbildung 4 und 5**, ohne Darstellung der Signifikanz). NGAL-Konzentrationen waren signifikant höher bei Patienten, die AKI innerhalb von 48 Stunden postoperativ entwickelten (960 [614-1262] vs. 600 [461-783] pg/ml, $p<0.001$); während die HO-1-Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt nicht unterschiedlich waren ($p=0.88$) (**Tabelle 7, Abbildung 4 und 5**). Bei Patienten, die AKI entwickelten, wurde 24 Stunden nach der Operation ein zusätzlicher Anstieg der Serum-HO-1-Konzentration beobachtet, während bei Patienten, die später keine AKI entwickelten, die Serum-HO-1-Konzentrationen abnahmen (AKI: 12.75 [8.69-34-35] vs. keine AKI: 8.30 [4.13-15.60] ng/ml, $p=0.031$; **Tabelle 7 und Abbildung 5**). Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation korrelierte mit HO-1-Konzentrationen bei der Ankunft auf ITS ($p=0.046$, Korrelationskoeffizient=0,236). Diese Korrelation war nach 24 Stunden nicht mehr vorhanden ($p=0.219$), aber EuroScore II korrelierte mit HO-1-Konzentrationen 24 Stunden postoperativ ($p=0.048$, Korrelationskoeffizient=0,181).

Tabelle 7: Serumkreatinin präoperativ, 6-, 24- und 48 Stunden postoperativ, NGAL präoperativ und bei der Ankunft auf ITS, HO-1 präoperativ, bei der Ankunft auf ITS und 24 Stunden postoperativ bei allen Patienten, bzw. bei Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ

| | alle Patienten | keine AKI | AKI | p-Wert |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Kreatinin präop. (mg/dl) | 0.92 (0.76-1.04) | 0.90 (0.75-1.02) | 1.00 (0.78-1.23) | 0.535 |
| Kreatinin 6h (mg/dl) | 1.01 (0.83-1.04) | 0.95 (0.78-1.11) | 1.21 (1.09-1.50) | 0.001 |
| Kreatinin 24h (mg/dl) | 0.99 (0.81-1.23) | 0.90 (0.75-1.04) | 1.37 (1.20-1.78) | <0.001 |
| Kreatinin 48h (mg/dl) | 0.97 (0.83-1.27) | 0.89 (0.77-1.07) | 1.68 (1.32-2.06) | <0.001 |
| NGAL präoperativ (pg/ml) | 352 (278-466) | 336 (271-468) | 360 (304-616) | 0.80 |
| NGAL ITS (pg/ml) | 628 (490-828) | 600 (461-783) | 960 (614-1262) | <0.001 |
| HO-1 präoperativ (ng/ml) | 7.34 (4.63-9.66) | 6.98 (4.44-9.01) | 6.29 (4.48-10.88) | 0.83 |
| HO-1 ITS (ng/ml) | 12.81 (8.81-19.59) | 12.91 (8.73-19.54) | 11.65 (9.95-21.49) | 0.88 |
| HO-1 24h postop. (ng/ml) | 9.71 (4.49-16.75) | 8.30 (4.13-15.60) | 12.75 (8.69-34.35) | 0.031 |

Abbildung 3: Kreatinin präoperativ, bei der Ankunft auf ITS, 24- bzw. 48 Stunden postoperativ von Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ. 0 bedeutet keine AKI in 48 Stunden postoperativ, 1 bedeutet AKI in 48 Stunden postoperativ.

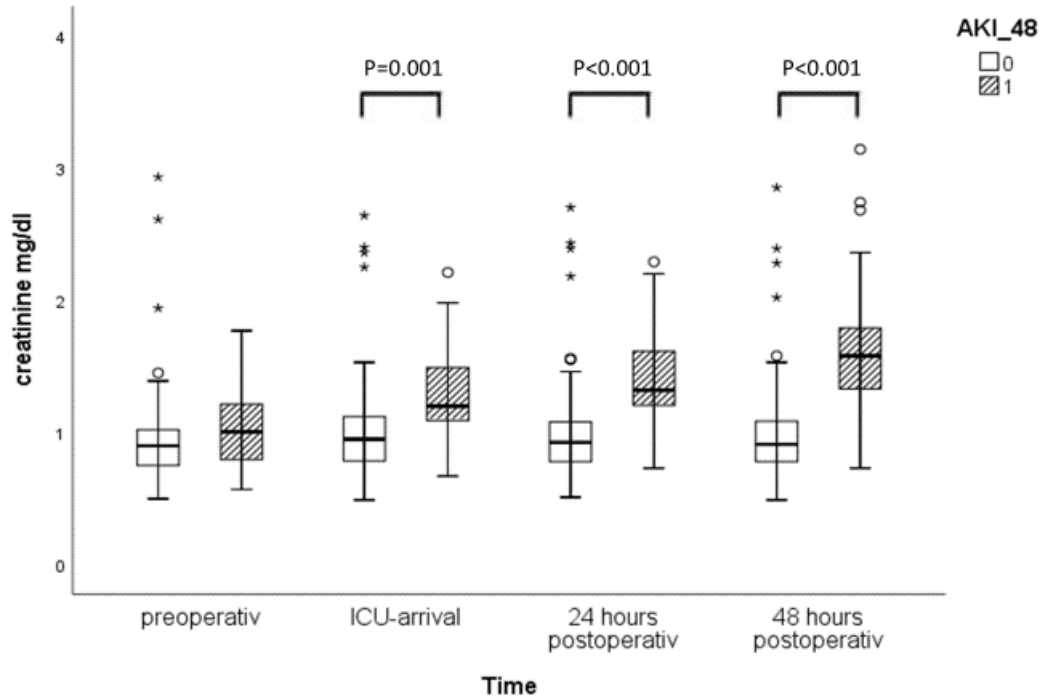


Abbildung 4: NGAL präoperativ und bei der Ankunft auf ITS von Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ. 0 bedeutet keine AKI in 48 Stunden postoperativ, 1 bedeutet AKI in 48 Stunden postoperativ.

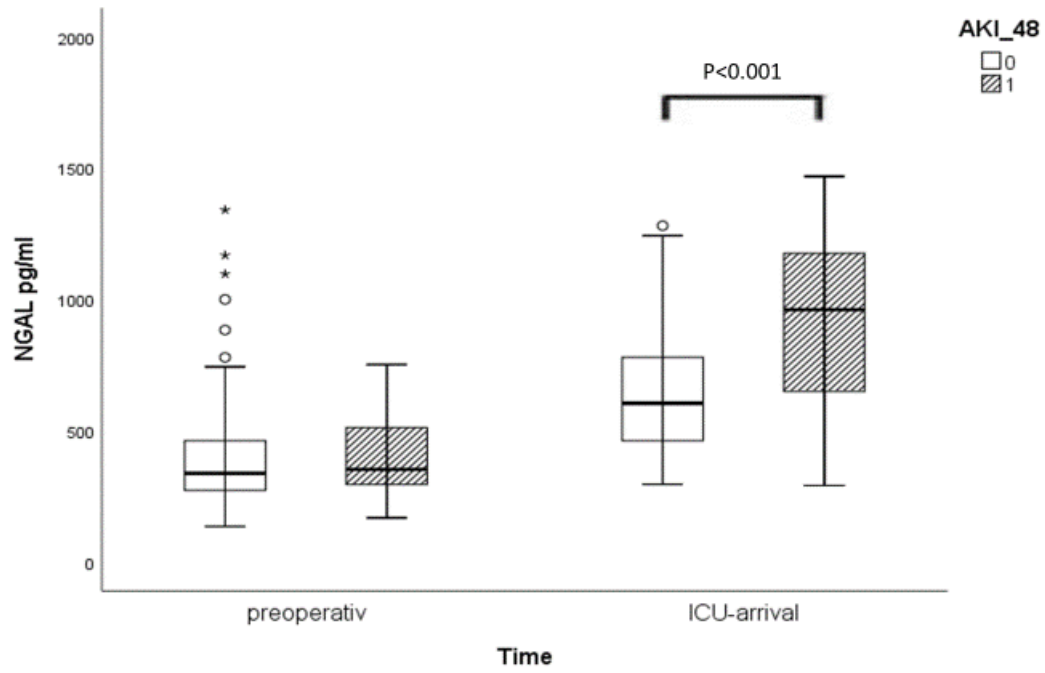
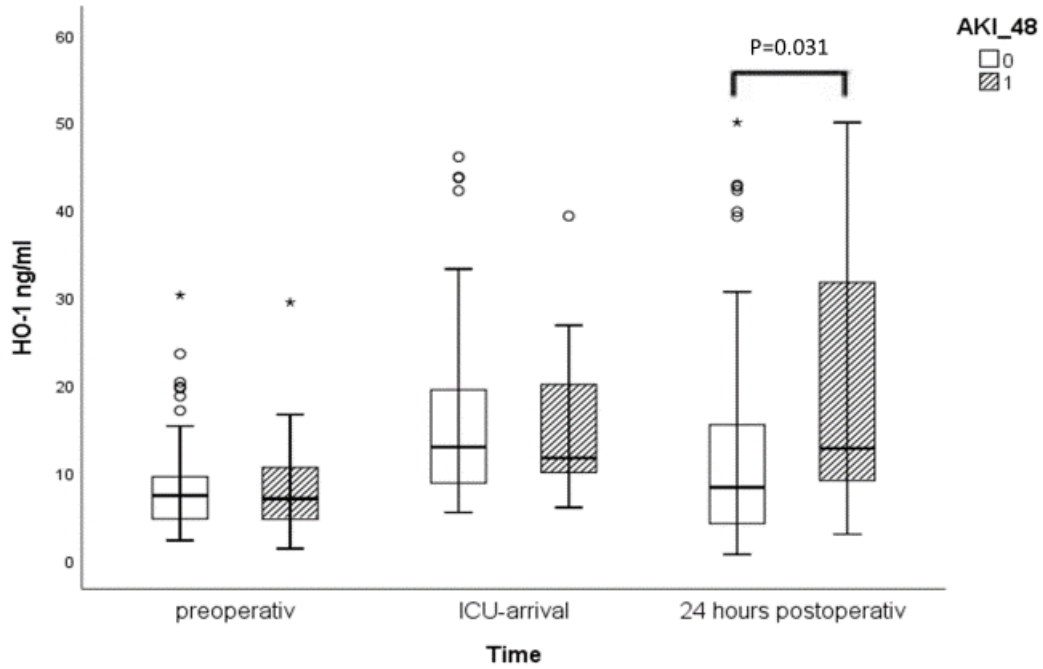


Abbildung 5: HO-1 präoperativ, bei der Ankunft auf ITS, 24- bzw. 48 Stunden postoperativ von Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ. 0 bedeutet keine AKI in 48 Stunden postoperativ, 1 bedeutet AKI in 48 Stunden postoperativ.



AKI-Stadien

Insgesamt 45 Patienten (30%) entwickelten AKI in den ersten 7 postoperativen Tagen, 3 davon brauchten eine Nierenersatztherapie (**Tabelle 8**). In der Tabelle 8 wurden die AKI Stadien innerhalb 48 Stunden (primärer Endpunkt) und 7 Tagen postoperativ dargestellt.

Tabelle 8: AKI-Stadien innerhalb 48 Stunden und innerhalb 7 Tagen postoperativ, bzw. Patienten mit Dialyse-Notwendigkeit

| Variable | Alle Patienten |
|------------------------------|-----------------------|
| AKI innerhalb 48h, n (%) | 35 (23.5) |
| Stadium 1 | 27 (18.0) |
| Stadium 2 | 6 (4.0) |
| Stadium 3 | 2 (1.3) |
| AKI innerhalb 7 Tagen, n (%) | 45 (30.2) |
| Stadium 1 | 32 (21.3) |
| Stadium 2 | 9 (6.0) |
| Stadium 3 | 4 (2.7) |
| Dialyse, n (%) | 3 (2.0) |

Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalysen sind in der **Tabelle 9** dargestellt. In die Analyse wurden klinisch relevante Variablen (Alter, EuroScore II, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, COPD, pAVK, Schlaganfall in der Anamnese, CPB-Dauer, hypothermer Kreislaufstillstand, Beatmungszeit, Noradrenalin-Dosis, Reanimation, hämodynamische Instabilität, Rethorakotomie und Transfusionen) sowie Serum-HO-1-Konzentration eingenommen. In der multivariaten Analyse wurde eine unabhängige Beziehung der Serum-HO-1-Konzentration 24 Stunden nach der Operation mit der Entwicklung einer AKI innerhalb 48 Stunden postoperativ gefunden ($p=0.043$, OR 1.053, 95% CI: 1.002-1.007).

Tabelle 9: Determinanten der AKI-Entwicklung innerhalb 48 Stunden nach Herzoperation (univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen)

| Variablen | Unadjusted (univariate analysis) P-value | Odds ratio (95% CI) | Adjusted (multivariate analysis) P-value | Odds ratio (95% CI) |
|------------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|
| Alter | 0.013 | 1.054 (1.011-1.099) | 0.033 | 1.058 (1.005-1.114) |
| EuroScore II | 0.140 | 1.080 (0.975-1.196) | | |
| Art. Hypertonus | 0.404 | 1.440 (0.611-3.392) | | |
| Diabetes | 0.217 | 2.044 (0.657-6.354) | | |
| COPD | 0.738 | 1.333 (0.247-7.192) | | |
| pAVK | 0.680 | 0.841 (0.370-1.914) | | |
| Schlaganfall in der Anamnese | 0.011 | 0.220 (0.069-0.707) | | |
| CPB-Zeit | 0.013 | 1.010 (1.002-1.019) | 0.031 | 1.012 (1.001-1.023) |
| DHCA | 0.749 | 0.798 (0.200-3.184) | | |
| Beatmungszeit | 0.006 | 1.071 (1.020-1.124) | | |
| Noradrenalin Dosis | 0.001 | 1.090 (1.038-1.144) | 0.004 | 1.110 (1.034-1.192) |
| HO-1 24h ng/ml | <0.001 | 1.075 (1.035-1.117) | 0.043 | 1.053 (1.002-1.107) |
| Reanimation | 0.382 | 0.442 (0.071-2.757) | | |
| Hämodynamische Instabilität | 0.004 | 0.216 (0.076-0.614) | | |
| Rethorakotomie | 0.339 | 0.485 (0.110-2.140) | | |
| Transfusionen | 0.001 | 0.269 (0.122-0.594) | | |

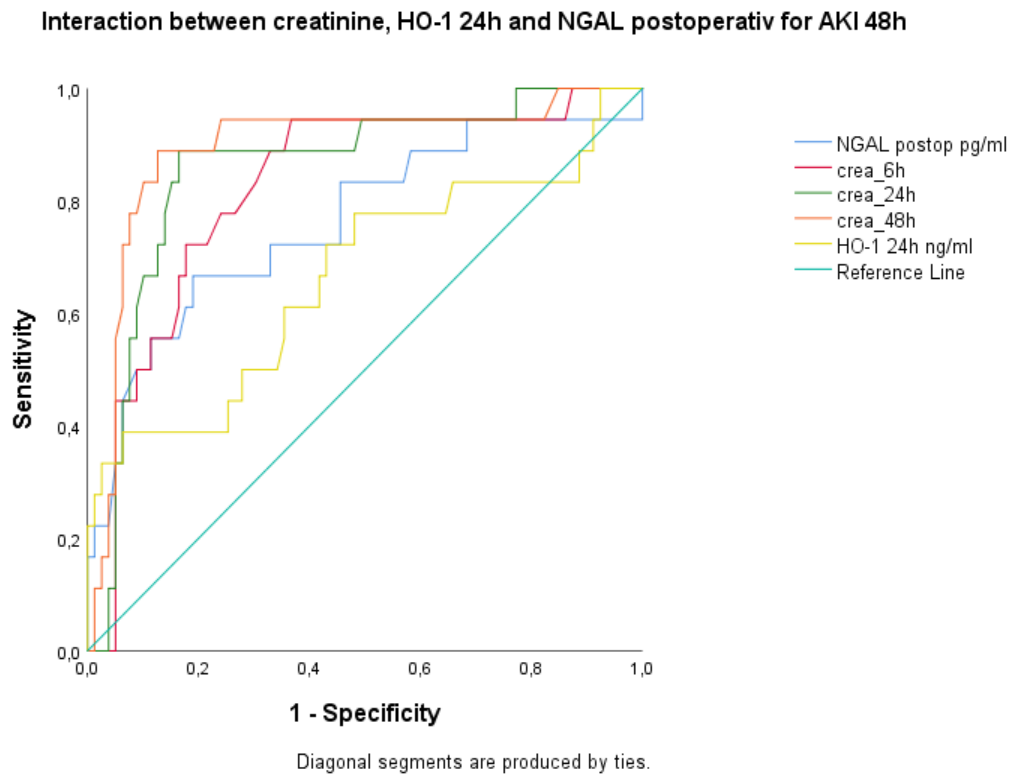
ROC-Analysen

Es wurden ROC-Analysen zur Vorhersage von AKI innerhalb von 48 Stunden postoperativ mit Serumkreatinin (6-, 24- und 48 Stunden), NGAL unmittelbar postoperativ bei der Ankunft auf ITS und HO-1 24 Stunden postoperativ durchgeführt (**Abbildung 6**). Die Daten sind in der **Tabelle 10** dargestellt. In unserer Kohorte zeigen die unmittelbar postoperativ abgenommenen Serumkreatininkonzentrationen eine Sensitivität von 94,4% und eine Spezifität von 63,3% bei einem Cut-off-Wert von 1,00 mg/dl. Wie das zu erwarten war, war die diagnostische Genauigkeit von Serumkreatinin 48 Stunden postoperativ am höchsten bei einem Cut-off-Wert von 1,22 mg/dl. Auffällig ist die hohe Spezifität von HO-1-Konzentration 24 Stunden postoperativ bei einem Cut-off-Wert von 23,66 ng/ml.

Tabelle 10: Daten aus der ROC-Analyse für AKI-Prediktion innerhalb 48 Stunden postoperativ

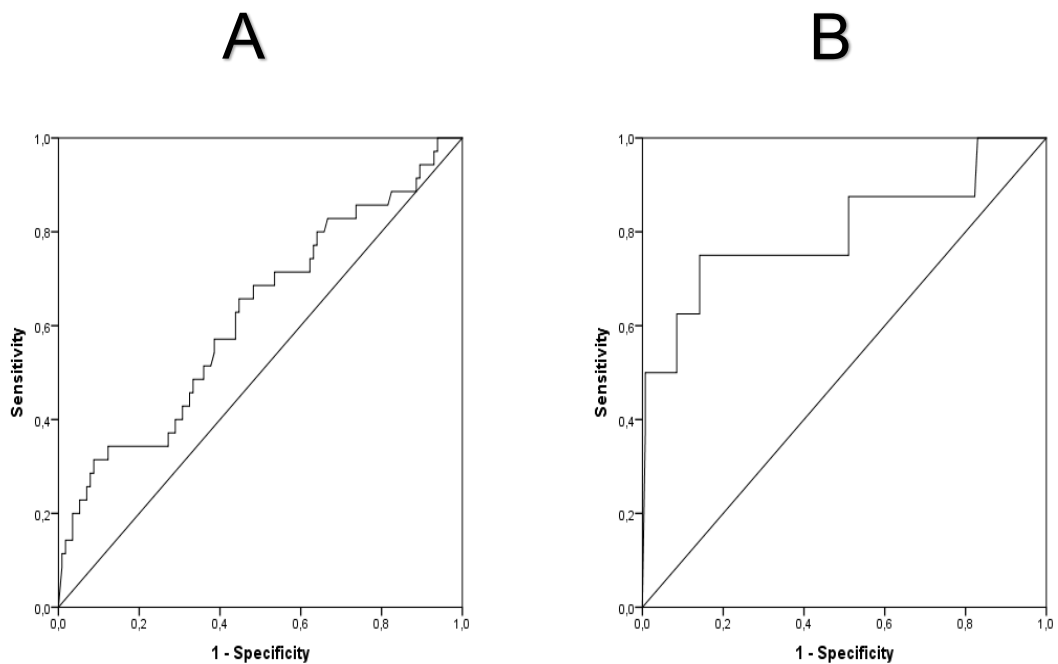
| Variable | AUC | P-Wert | SE | 95% CI | cutoff | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | PPV | NPV |
|---------------------|-------|--------|-------|-------------|--------|------------------|----------------|-------|-------|
| Kreatinin 6h mg/dl | 0.824 | <0.001 | 0.054 | 0.719-0.929 | 1.00 | 94,4 | 63,3 | 40,3% | 94,4% |
| Kreatinin 24h mg/dl | 0.857 | <0.001 | 0.050 | 0.759-0.955 | 1.13 | 88,9 | 83,5 | 53,8% | 92,8% |
| Kreatinin 48 mg/dl | 0.893 | <0.001 | 0.048 | 0.798-0.987 | 1.22 | 88,9 | 87,3 | 68,2% | 95,3% |
| NGAL postop pg/ml | 0.762 | 0.001 | 0.070 | 0.626-0.899 | 810 | 66,7 | 81 | 44,8% | 92% |
| HO-1 24h ng/ml | 0.665 | 0.030 | 0.080 | 0.508-0.821 | 23.66 | 38,9 | 93,7 | 63,2% | 82,6% |

Abbildung 6: Die ROC-Analyse zeigt die Interaktion zwischen Serumkreatinin 6-24- und 48 Stunden postoperativ, sowie NGAL unmittelbar postoperativ und HO-1 24 Stunden postoperativ für das Auftreten von AKI 48 Stunden postoperativ.



Die diagnostische Genauigkeit für HO-1 24 Stunden nach der Herzoperation war zuverlässiger mit einer Sensitivität von 75% und Spezifität von 85,8% für die Vorhersage von AKI-Stadium 2 und 3 nach 48 Stunden postoperativ (AUC 0.802, SE=0.102, 95% CI: 0.602-1.000, p=0.004; **Abbildung 7**).

Abbildung 7: ROC-Kurven für Serum HO-1 24 Stunden postoperativ für die Prediktion von AKI 48 Stunden postoperativ von allen Stadien (A), sowie für die Prediktion von AKI 48 Stunden postoperativ von Stadium 2 und 3 (B).



4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Daten aus einer prospektiven Kohortenstudie von 150 erwachsenen herzchirurgischen Patienten untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine unterschiedliche HO-1-Kinetik bei Patienten, die eine AKI innerhalb von 48 Stunden postoperativ entwickelt haben im Vergleich mit Patienten ohne AKI postoperativ. Alle Patienten zeigen unmittelbar nach der Operation einen HO-1-Anstieg, unabhängig vom Auftreten von akuter Nierenschädigung postoperativ. Während AKI-Patienten einen zweiten HO-1-Burst 24 Stunden nach der Operation zeigten, HO-1-Konzentrationen bei Patienten ohne AKI sanken fast auf Baseline-Werte. In multivariaten Analysen HO-1-Konzentration 24 Stunden nach der Operation war mit AKI innerhalb von 48 Stunden assoziiert. Es zeigte sich eine stärkere Assoziation zwischen HO-1-Konzentration und höheren AKI-Stadien (2 und 3). Weitere Untersuchungen zeigten eine Assoziation zwischen Anstieg von der NGAL-Konzentration in der frühpostoperativen Phase und der Inzidenz von akuter Nierenschädigung innerhalb 48 Stunden postoperativ.

AKI wird in den aktuellsten Richtlinien als Anstieg des SCrs von $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden definiert (26). Obwohl ein leichter Anstieg von SCR innerhalb von 48 Stunden postoperativ klinisch unbemerkt ohne signifikante Veränderung der Urinproduktion stattfinden kann, allerdings eine AKI Grad 1 kann schon die Prognose eines Patienten beeinflussen (3, 7, 9, 56-58). Patienten mit AKI innerhalb 48 Stunden postoperativ nach herzchirurgischem Eingriff zeigen nicht nur kurzfristig schlechtere Prognose mit erhöhter Krankenhaus-Mortalität – wie das in unserem Kohort beschrieben wurde -, sondern auch eine schlechtere langfristige Prognose mit einer höheren Rate bei der Rehospitalisierung, Sterblichkeit und Herzinsuffizienz (3, 7, 9, 56-58).

HO-1 wird in proximalen tubulären Zellen in Reaktion auf oxidativen Stress hochreguliert und hat schützende entzündungshemmende und antioxidative Effekte (43). Assoziationen mit AKI wurden schon in Tiermodellen festgestellt

(44). Bei herzchirurgischen Patienten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen AKI postoperativ und HO-1, allerdings es ging um eine sehr kleine Kohorte mit 74 Patienten (59). Diese Substudie eines klinischen Trials setzt ACE-Inhibitor gegen inflammatorische Reaktionen nach herzchirurgischem Eingriff ein. ACE-Inhibitor steigert die HO-1 Expression, kann dadurch Bias verursachen (60). In unserer Kohorte war die Erhöhung von HO-1-Serumkonzentration früh nach CPB nicht mit der AKI assoziiert, sondern mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation. Die Ischämie-Reperfusionbelastung während der Klemmzeit und diastolischem Herzstillstand bedeutet oxidativen Stress, welcher die HO-1-Produktion in verschiedenen Geweben auslöst (54, 61, 62). CPB-Zeit ist ein sehr guter Surrogate-Marker bezüglich der herzchirurgischen Komplexität des Verfahrens (55). Je länger ein Patient die extrakorporale Zirkulation benötigt, desto mehr oxidativer Stress wird im Myokard und anderen sensitiven Organen produziert (55, 62, 63). Daher war eine positive Korrelation zwischen der CPB-Zeit und frühen HO-1-Konzentrationen auch zu erwarten, wie es sich in unseren Messungen bestätigt hat. CPB-Zeit war ein Determinant für AKI nach Herzchirurgie, allerdings frühpostoperative HO-1-Messungen waren überraschenderweise nicht mit dieser Komplikation verbunden. Die höhere CPB-Zeit und Klemmzeit verursachen oxidativen Stress im Myokardgewebe und sind Surrogate-Marker für den Stress, welcher im gesamten Organismus auftritt. HO-1-Erhöhung ist ein sehr spezifisches Signal der Nierenschädigung. Induktion von HO-1 unterscheidet sich nicht in den frühen postoperativen Stunden zwischen AKI und nicht-AKI-Patienten. Hier kann man davon ausgehen, dass die von der extrakorporalen Zirkulation selbst verursachte Nierenbelastung für AKI innerhalb 48 Stunden postoperativ in unserer Kohorte nicht verantwortlich sein kann. Patienten mit verlängerten CPB-Zeiten neigen dazu, höhere Inzidenz von kardiogenem Schock, Anämie, Blutungen, Arrhythmie und Lungenkomplikationen zu haben - alle möglichen Auslöser von AKI für sich selbst (55, 63-66). Unsere Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass nicht der direkte oxidative Stress auf die Niere durch den CPB die Ursache für AKI ist, sondern die sekundären Komplikationen und Auswirkungen eines längeren chirurgischen Eingriffs. Die Assoziation zwischen CPB-Zeit und HO-1-Konzentrationen verlor

ihre statistische Signifikanz 24 Stunden nach der Operation, welches zeigt, dass der oxidative Stress auf die Niere nicht durch den CPB verursacht wird. Angenommen, dass entzündlicher Stress als Ursache für postoperative AKI ist, kann dieses durch mehrere mögliche postoperative Ereignisse und Komplikationen auslösen und HO-1 steigern, wie auch AKI auslösen bei diesen Patienten (67-69). Der zweite Anstieg von HO-1 kann darauf hindeuten, dass inadäquates Flüssigkeitsmanagement, diuretische Behandlung, kardiogener Schock und Arrhythmien könnten die Ursache für die Nierenbelastung sein, während bei den anderen Patienten HO-1-Konzentrationen auf die präoperativen Werte sinken. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass die unmittelbare postoperative Zeitspanne für die Entwicklung von AKI entscheidend sein kann. Aus diesem Grund sind höchste Aufmerksamkeit und Ansetzen der bekannten nierenprotektiven Maßnahmen nötig, AKI postoperativ möglichst verhindern zu können (68, 70).

Es konnte eine Assoziation zwischen HO-1-Konzentration 24 Stunden postoperativ und Euroscore II beobachtet werden. Euroscore II ist ein weit benutztes Risikoscore in der Herzchirurgie, zieht Komorbiditäten, Demographie und andere Faktoren in Betracht, und stellt damit eine gute Zusammenfassung aller relevanten operativen Risikofaktoren zur Verfügung (53). Unsere Ergebnisse deuten ebenso darauf hin, dass der oxidative Stress der Niere durch die Komorbiditäten eines Patienten verursacht oder beeinflusst werden kann, wie es in der Literatur beschrieben ist (67, 68, 71, 72).

Nach kardiochirurgischem Eingriff konnten erhöhte Serum-NGAL-Konzentrationen früh innerhalb von 2 Stunden gemessen werden. In der Literatur wurde das als prädiktiv für die Dauer und Schwere der AKI nach Herzoperationen beschrieben (33). Nun, NGAL wurde ausführlich untersucht und scheint einer der vielversprechendsten frühen Biomarker einer Nierenschädigung zu sein (73). In einer Meta-Analyse wurden Daten aus 19 Studien mit 2500 Patienten analysiert, um die diagnostische und therapeutische Genauigkeit von NGAL bei AKI abzuschätzen (33). Zusammenfassend wurde festgestellt, dass NGAL ein nützlicher früher Prädiktor für AKI mit prognostischem Wert für klinische

Endpunkte ist. Leider kann eine substantielle extrarenale NGAL-Produktion als Reaktion auf systemischen Stress in Abwesenheit von AKI den NGAL-Spiegel erhöhen (33).

HO-1 ist nach einer Herzoperation ein eher später Marker und scheint in der klinischen Routine für frühe Diagnostik einer akuten Nierenschädigung nach Herzoperationen im Vergleich zu anderen Biomarkern nicht hilfreich zu sein. Übereinstimmend mit der Literatur beobachteten wir 24 Stunden nach der Operation einen statistisch signifikanten Unterschied in der HO-1 zwischen AKI- und nicht-AKI-Patienten (59). Ebenfalls unterschieden sich NGAL-Konzentrationen zwischen den Gruppen bereits nach dem CPB in unseren Kohorten, wie in der Literatur beschrieben wurde (33, 74). Aber selbst NGAL bietet in unserer Kohorte keinen Vorteil gegenüber SCr, bezüglich eines Vorhersagewertes (predictive value).

Biomarker, die nach einer tubulären Schädigung induziert sind, sind für eine Frühdiagnostik ungeeignet, da ab diesem Zeitpunkt die sinnvolle und effektive Therapieoptionen deutlich limitiert sind. (74). Einige Biomarker, wie der Gewebeinhibitor der Metalloproteinase 2 und das insulinähnliche Wachstumsfaktor-bindende Protein 7 ([TIMP-2] * [IGFBP7]) scheinen einen signifikanten Zeitvorteil zu bieten (74-77). HO-1 könnte einige Vorteile gegenüber anderen Markern bringen. Im Gegensatz zu NGAL ist HO-1 sehr spezifisch für die AKI (73, 78). In unserer Kohorte HO-1-Serumkonzentrationen 24 Stunden nach der Operation hatten eine Spezifität von über 91% für AKI. Im Gegensatz dazu nehmen die NGAL-Konzentrationen im Serum aufgrund von oxidativem Stress auch in anderen Organen zu und sind weniger spezifisch für AKI (74). [TIMP-2] * [IGFBP7] weist in der Literatur eine sehr hohe Sensitivität von bis zu 90% auf, jedoch mit dem Nachteil einer eher geringen Spezifität (etwa 60%) (77, 79). Mit seiner hohen Spezifität könnte HO-1 zusätzliche Informationen über AKI sammeln, insbesondere in Kombination mit anderen Markern.

Obwohl die behandelnden Ärzte hinsichtlich der HO-1- und NGAL-Messungen blind gehalten wurden, sprechen wir einige Einschränkungen der vorliegenden Studie an. Eine begrenzte Stichprobengröße verhindert extensive multivariate

Anpassungen, aber diese Studie untersuchte immer noch die größte prospektive Kohorte in der Herzchirurgie. Darüber hinaus konnten wir mit den vordefinierten Ausschlusskriterien in unserer Kohorte keine Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener CKD untersuchen und können keine Kommentare oder Extrapolationen zu Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Grad 4 oder höher gemäß der KDIGO-Klassifikation abgeben (26). Weitere Informationen könnten durch Messung von HO-1 auch im Urin gewonnen werden, was jedoch im Studienprotokoll nicht dargestellt wurde. Schließlich gibt es einen möglichen Behandlungsbias, weil unser Protokoll keine vordefinierten Behandlungsansätze bei postoperativer AKI beinhaltete.

5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven Kohortenstudie von 150 erwachsenen herzchirurgischen Patienten wurde der Zusammenhang zwischen den Biomarkern NGAL und HO-1 und der postoperativen akuten Nierenschädigung innerhalb 48 Stunden nach dem Eingriff mit Herz-Lungenmaschine untersucht. Die Diagnose der postoperativen AKI wurde nach den aktuellen KDIGO-Leitlinien mit Hilfe von funktionellen Markern wie Anstieg des Serumkreatinins oder Rückgang der Urinausscheidung gestellt. Im Zusammenhang mit der Literatur bedeutete eine AKI postoperativ in unserer Kohorte auch eine erhöhte Morbidität und Mortalität.

Patienten mit AKI innerhalb 48 Stunden postoperativ zeigten einen HO-1-Anstieg 24 Stunden nach der Operation. Die multivariaten Analysen zeigten eine unabhängige Beziehung zwischen HO-1 24 Stunden postoperativ und AKI innerhalb 48 Stunden postoperativ. Diese Assoziation war stärker bei höheren AKI-Stadien (2 und 3) als bei AKI Stadium 1. Frühpostoperative Messungen auf der Intensivstation zeigten keine Assoziation mit AKI.

Weitere Untersuchungen zeigten Zusammenhang zwischen Anstieg der NGAL-Konzentration in der frühpostoperativen Phase und der Inzidenz von AKI innerhalb 48 Stunden postoperativ. In unserer Kohorte beobachteten wir den postoperativen Anstieg vom Serumkreatinin bei AKI-Patienten auch in der frühpostoperativen Phase.

Die Kinetik der HO-1-Serumkonzentrationen nach einer Herzoperation und der Zusammenhang der HO-1-Konzentration mit der Entwicklung von AKI liefert neue Informationen über die potenzielle Nützlichkeit von HO-1 als Biomarker. Dies könnte dazu beitragen, die Kausalität von AKI sowie die Stratifizierung und Behandlung von Patienten zu bestimmen. Leider zeigt HO-1 die Nierenschädigung nicht frühzeitig, um ein Therapieregime vor evtl. irreversibler Nierenschädigung zu ermöglichen. Weitere Untersuchungen zu diesem Marker an größeren Kohorten sind wichtig, um den gesamten Wert und die

Determinanten der HO-1-Kinetik zu charakterisieren. Die klinische Brauchbarkeit dieses Markers muss noch untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P, et al. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):21-9.
2. Fung MM, O'Connor DT. Complex renal traits: role of adrenergic genetic polymorphism. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(6):1172-4.
3. Pickering JW, Blunt IR, Than MP. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. 2016.
4. Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):283-93.
5. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-93.
6. Wu VC, Wu CH, Huang TM, Wang CY, Lai CF, Shiao CC, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(3):595-605.
7. Kandler K, Jensen ME, Nilsson JC, Moller CH, Steinbruchel DA. Acute kidney injury is independently associated with higher mortality after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(6):1448-52.
8. Li SY, Chen JY, Yang WC, Chuang CL. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(3):323-8.
9. Olsson D, Sartipy U, Braunschweig F, Holzmann MJ. Acute kidney injury following coronary artery bypass surgery and long-term risk of heart failure. *Circulation Heart failure*. 2013;6(1):83-90.
10. Reents W, Hilker M, Borgermann J, Albert M, Plotze K, Zacher M, et al. Acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting

in elderly patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(1):9-14; discussion - 5.

11. Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N, Monedero P, Rao V. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(5):637-45.

12. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FTt. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*. 2016;20(1):187.

13. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl 2:ii3-14.

14. Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, Charbonneau A, Nguyen LT, Rioux JP, et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):602.

15. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.

16. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(4):1142-8.

17. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney international*. 2013;84(3):457-67.

18. Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):751-62.

19. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002;22(2-3):225-30.

20. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(6):509-14.

21. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.

22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
23. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(6):1597-605.
24. Bang JY, Lee JB, Yoon Y, Seo HS, Song JG, Hwang GS. Acute kidney injury after infrarenal abdominal aortic aneurysm surgery: a comparison of AKIN and RIFLE criteria for risk prediction. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):993-1000.
25. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2011;15(1):R16.
26. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice*. 2012;120(4):c179-84.
27. Alscher MD. [Acute renal failure: a disease picture with many names]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(4):244.
28. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care*. 2010;14(3):R82.
29. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):649-72.
30. Zaloga GP, Hughes SS. Oliguria in patients with normal renal function. *Anesthesiology*. 1990;72(4):598-602.
31. Md Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, Endre ZH. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Crit Care*. 2013;17(3):R112.
32. Ad-hoc working group of E, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-72.

33. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Mockel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(1):124-30.
34. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(2):127-32.
35. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(12):3073-82.
36. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*. 2010;4(2):265-80.
37. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol*. 2003;171(12):6630-9.
38. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(2):407-13.
39. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(3):610-21.
40. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.
41. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006;105(3):485-91.
42. Fredenburgh LE, Merz AA, Cheng S. Haeme oxygenase signalling pathway: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(24):1512-8.
43. Nath KA, Balla G, Vercellotti GM, Balla J, Jacob HS, Levitt MD, et al. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(1):267-70.

44. Agarwal A, Balla J, Alam J, Croatt AJ, Nath KA. Induction of heme oxygenase in toxic renal injury: a protective role in cisplatin nephrotoxicity in the rat. *Kidney international*. 1995;48(4):1298-307.
45. Blydt-Hansen TD, Katori M, Lassman C, Ke B, Coito AJ, Iyer S, et al. Gene transfer-induced local heme oxygenase-1 overexpression protects rat kidney transplants from ischemia/reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(3):745-54.
46. Shimizu H, Takahashi T, Suzuki T, Yamasaki A, Fujiwara T, Odaka Y, et al. Protective effect of heme oxygenase induction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med*. 2000;28(3):809-17.
47. Ishikawa K, Sugawara D, Wang X, Suzuki K, Itabe H, Maruyama Y, et al. Heme oxygenase-1 inhibits atherosclerotic lesion formation in ldl-receptor knockout mice. *Circ Res*. 2001;88(5):506-12.
48. Yet SF, Tian R, Layne MD, Wang ZY, Maemura K, Solovyeva M, et al. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res*. 2001;89(2):168-73.
49. Knauert M, Vangala S, Haslip M, Lee PJ. Therapeutic applications of carbon monoxide. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:360815.
50. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem*. 1994;269(24):16712-9.
51. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Virani SS, Allison PM, Elayda MA, et al. Subclinical changes in serum creatinine and mortality after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):682-8 e1.
52. Oezkur M, Magyar A, Thomas P, Reif A, Stork S, Heuschmann PU, et al. The COMT-polymorphism is not associated with the incidence of acute kidney injury after cardiac surgery - a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):34.
53. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
54. Miyamoto TA, Miyamoto KJ. Oxidative stress during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):598.
55. Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity

and mortality after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2008;22(6):814-22.

56. Brown JR, Parikh CR, Ross CS, Kramer RS, Magnus PC, Chaisson K, et al. Impact of perioperative acute kidney injury as a severity index for thirty-day readmission after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;97(1):111-7.

57. Elmistekawy E, McDonald B, Hudson C, Ruel M, Mesana T, Chan V, et al. Clinical impact of mild acute kidney injury after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(3):815-22.

58. Silver SA, Harel Z, McArthur E, Nash DM, Acedillo R, Kitchlu A, et al. 30-Day Readmissions After an Acute Kidney Injury Hospitalization. *The American journal of medicine*. 2017;130(2):163-72 e4.

59. Billings FTt, Yu C, Byrne JG, Petracek MR, Pretorius M. Heme Oxygenase-1 and Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery. *Cardiorenal Med*. 2014;4(1):12-21.

60. Yim HE, Kim JH, Yoo KH, Bae IS, Hong YS, Lee JW. Spironolactone and enalapril differentially up-regulate the expression of VEGF and heme oxygenase-1 in the neonatal rat kidney. *Pediatr Res*. 2011;69(5 Pt 1):378-83.

61. Nath KA. Heme oxygenase-1: a provenance for cytoprotective pathways in the kidney and other tissues. *Kidney international*. 2006;70(3):432-43.

62. Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:189863.

63. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T, Loponen P, Tarkiainen P, et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion*. 2009;24(5):297-305.

64. Basran S, Frumento RJ, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, et al. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2006;103(1):15-20, table of contents.

65. Canadyova J, Zmeko D, Mokracek A. Re-exploration for bleeding or tamponade after cardiac operation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(6):704-7.

66. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:615987.
67. Angeloni E, Melina G, Benedetto U, Refice S, Capuano F, Roscitano A, et al. Metabolic syndrome affects midterm outcome after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery.* 2012;93(2):537-44.
68. Vellinga S, Verbrugghe W, De Paep R, Verpooten GA, Janssen van Doorn K. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after cardiac surgery. *Neth J Med.* 2012;70(10):450-4.
69. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):844-61.
70. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1551-61.
71. Gaudino M, Luciani N, Giungi S, Caradonna E, Nasso G, Schiavello R, et al. Different profiles of patients who require dialysis after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery.* 2005;79(3):825-9; author reply 9-30.
72. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):391-400.
73. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1505-17.
74. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):149-73.
75. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9(3):e93460.
76. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):19-28.

77. Wetz AJ, Richardt EM, Wand S, Kunze N, Schotola H, Quintel M, et al. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *Crit Care*. 2015;19:3.
78. Singer E, Marko L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Muller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207(4):663-72.
79. Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, Bihorac A, Al-Khafaji A, Kashani K, et al. TIMP2*IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;80(2):243-9.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren für AKI nach Herzoperation mit CPB

Tabelle 2: Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach RIFLE-Kriterien

Tabelle 3: Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach AKIN-Kriterien

Tabelle 4: Die Definition und Stadieneinteilung der AKI nach KDIGO-Kriterien

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Tabelle 6: Patientendaten bezüglich AKI in 48 Stunden postoperativ

Tabelle 7: Serumkreatinin präoperativ, 6-, 24- und 48 Stunden postoperativ, NGAL präoperativ und bei der Ankunft auf ITS, HO-1 präoperativ, bei der Ankunft auf ITS und 24 Stunden postoperativ bei allen Patienten, bzw. bei Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ

Tabelle 8: AKI-Stadien innerhalb 48 Stunden und innerhalb 7 Tagen postoperativ, bzw. Patienten mit Dialyse-Notwendigkeit

Tabelle 9: Determinanten der AKI-Entwicklung innerhalb 48 Stunden nach Herzoperation (univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen)

Tabelle 10: Daten aus der ROC-Analyse für AKI-Prediktion innerhalb 48 Stunden postoperativ

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Abbau von Häm durch das Hämoxygenase-System (eigene Illustration).

Abbildung 2 (eigene Illustration): Sandwich-ELISA

Abbildung 3: Kreatinin präoperativ, bei der Ankunft auf ITS, 24- bzw. 48 Stunden postoperativ von Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ.

Abbildung 4: NGAL präoperativ und bei der Ankunft auf ITS von Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ.

Abbildung 5: HO-1 präoperativ, bei der Ankunft auf ITS, 24- bzw. 48 Stunden postoperativ von Patienten mit und ohne AKI 48 Stunden postoperativ.

Abbildung 6: Die ROC-Analyse zeigt die Interaktion zwischen Serumkreatinin 6-24- und 48 Stunden postoperativ, sowie NGAL unmittelbar postoperativ und HO-1 24 Stunden postoperativ für das Auftreten von AKI 48 Stunden postoperativ.

Abbildung 7: ROC-Kurven für Serum HO-1 24 Stunden postoperativ für die Prediktion von AKI 48 Stunden postoperativ von allen Stadien (A), sowie für die Prediktion von AKI 48 Stunden postoperativ von Stadium 2 und 3 (B).

Danksagung

Mit der Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank all den Personen aussprechen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen und mich während dieses Prozesses unterstützt haben:

Ein besonderes Wort des Dankes gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh, Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg, für die Möglichkeit, diese Dissertation zu erstellen, für die freundliche Überlassung des Themas, für die Übernahme des Erstreferats und für die konstruktive und hilfreiche Unterstützung,

Herrn Dr. med. M. Oezkur für seine beständige Unterstützung, Inspiration und Motivation in klinischer und wissenschaftlicher Hinsicht.

Herrn Dr. med. M. Wagner für die engagierte Betreuung sowie seine konstruktiven Anmerkungen.

Darüberhinaus möchte ich mich auch Univ.-Prof. Dr. P. U. Heuschmann und Fr. C. Malsch aus dem Lehrstuhl für klinische Epidemiologie und Biometrie, Univ.-Prof. Dr. S. Störk aus dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg für die sehr gute Zusammenarbeit und die Hilfe bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken für den liebevollen Rückhalt und die verlässliche Unterstützung in jeder Lebenslage.