

Diplomarbeit

**Einfluss von herzchirurgischen Eingriffen auf die
Nierenfunktion in der peri- und postoperativen
Phase**

eingereicht von

Lisa Queißer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Priv.Doz. OA Dr. med. univ. Gernot Schilcher

Dipl.Ing. Lucas Pflanzl-Knizacek, BSc MA

Graz, 19.04.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.04.2022

Lisa Queißer eh

Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuern Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gernot Schilcher und Herrn Dipl.-Ing. BSc MA Lucas Pflanzl-Knizacek, die mir ermöglicht haben bei dieser Studie mitzuwirken und mich mit großer Motivation und Hilfsbereitschaft unterstützt haben. Ich hätte mir für meine Diplomarbeit keine bessere Betreuung wünschen können. Bedanken möchte ich mich herzlich beim ganzen Studienteam von CBmed, insbesondere bei Fabian Wagner und Karin Mattersdorfer für die Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern Claudia und Martin, die mir diesen Weg ermöglicht haben und immer für mich da sind. Zuletzt möchte ich mich bei meinen lieben Freundinnen Rike, Judith, Mery, Hannah, Ariane, Vroni, Ann-Sophie, Vicki und Adina für die wertvolle Freundschaft und die tolle Studienzeit bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 Nierenfunktion	10
1.1.1 Messung und Bestimmung der Nierenfunktion	11
1.1.2 Einflüsse auf die Nierenfunktion	17
1.2 Akute Nierenschädigung und chronische Nierenerkrankung	23
1.2.1 Akute Nierenschädigung (engl. Acute kidney injury – AKI)	23
1.2.2 Akute Nierenerkrankung AKD	27
1.2.3 Chronische Nierenerkrankung	27
1.3 Der Herzchirurgischer Eingriff und Nierenfunktion	28
2 Material und Methoden	31
3 Ergebnisse – Resultate	35
4 Diskussion	43
5 Literaturverzeichnis	49
6 Anhang	59
Charakteristika der einzelnen Patientinnen und Patienten	59

Abkürzungsverzeichnis

ACR	Albumin-Kreatinin-Quotient
AKD	Akute Nierenerkrankung
AKI	Akute Nierenschädigung
ARC	übermäßige renale Clearance
ATN	akute Tubulusnekrose
CKD	chronische Nierenerkrankung
CrCl	Kreatinin Clearance
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HLM	Herzlungenmaschine
ICU	Intensivstation
MAP	arterieller Mitteldruck
mGFR	gemessene glomeruläre Filtrationsrate
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
sCR	Serumkreatinin

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1	
VERHÄLTNIS VON SERUMKREATININ UND GEMESSENER GFR	13
ABBILDUNG 2	
ENTWICKLUNG EINER AKUTEN NIERENSCHÄDIGUNG	25
ABBILDUNG 3	
AKI, AKD, CKD	27
ABBILDUNG 4	
SERUMKREATININ DER EINZELNEN STUDIENTEILNEHMERINNEN UND STUDIENDEILNEHMER ÜBER DIE ZEIT	37
ABBILDUNG 5	
MGFR, EGFR UND CRCL DER EINZELNEN STUDIENTEILNEHMERINNEN UND STUDIENDEILNEHMER ÜBER DIE ZEIT	38
ABBILDUNG 6	
BOXPLOT ALLER PATIENTENINNEN UND PATIENTEN ÜBER DIE ZEIT, INKLUSIVE AUSREIßER	39
ABBILDUNG 7	
BOXPLOT ALLER PATIENTENINNEN UND PATIENTEN ÜBER DIE ZEIT, EXKLUSIVE AUSREIßER	41
ABBILDUNG 8	
ANOVA GFR	42
ABBILDUNG 9	
ANOVA MESSZEITPUNKT	42

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1	
KDIGO KLASSIFIKATION DER AKUTEN NIERENSCHÄDIGUNG	23
TABELLE 2	
ÜBERBLICK ÜBER DIE PROBENGWINNUNG FÜR DIE IOHEXOL CLEARANCE	34
TABELLE 3	
CHARAKTERISTIKEN DER STUDIENTEILNEHMERINNEN UND STUDIENDEILNEHMER INSGESAMT	36
TABELLE 4	
MITTELWERT, MEDIAN, STANDARDABWEICHUNG ALLER PATIENTENINNEN UND PATIENTEN, INKLUSIVE AUSREIßER	39
TABELLE 5	
MITTELWERT, MEDIAN, STANDARDABWEICHUNG ALLER PATIENTENINNEN UND PATIENTEN, EXKLUSIVE AUSREIßER	40

Zusammenfassung

Hintergrund:

Ziel dieser Studie war es, die glomeruläre Filtrationsrate von herzchirurgischen Patientinnen und Patienten in der peri- und postoperativen Phase zu messen, den Verlauf zu beschreiben und mit geschätzter und Volumen-korrigierter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate, sowie der Kreatinin Clearance zu vergleichen, um so die Werte zur Beschreibung der Nierenfunktion zu evaluieren und mit dem Goldstandard zur Messung der Nierenfunktion in Beziehung zu setzen.

Methoden:

Bei 25 Patientinnen und Patienten wurde die glomeruläre Filtrationsrate zu drei Zeitpunkten (prä-, post-, 24h-postoperativ) mittels Iohexol Clearance gemessen. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wurde mit der auf Serumkreatinin basierenden CKD-EPI Formel berechnet. Es erfolgte zudem eine Berechnung mit Volumen-korrigiertem Serumkreatinin und die Bestimmung der Kreatinin Clearance. Die Daten wurden mithilfe deskriptiver Statistik analysiert und die Messmethoden und ihre Veränderung über die Zeit mit einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung statistisch verglichen.

Ergebnisse:

Die gemessene glomeruläre Filtrationsrate ($p=0.01$) und die Kreatinin Clearance ($p=0.004$) fielen vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt signifikant ab und stiegen dann wieder an (nicht signifikant). Die geschätzte ($p<0.001$) und die Volumen-korrigierte ($p=0.01$) glomeruläre Filtrationsrate stiegen vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt signifikant an, danach sanken sie nicht signifikant ab.

Schlussfolgerung:

Wir konnten zeigen, dass die auf Serumkreatinin basierende geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zum postoperativen Zeitpunkt bei herzchirurgischen Patientinnen und Patienten artifizial hoch ist und im Vergleich zur gemessenen glomerulären Filtrationsrate eine gegensätzliche Entwicklung vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt aufweist, mit Absinken der gemessenen glomerulären Filtrationsrate und Anstieg der geschätzten glomerulären Filtrationsrate. Der Effekt hielt auch nach einer Volumenkorrektur des Serumkreatinins an. Dies könnte bei herzchirurgischen Patientinnen und Patienten zu einer Überschätzung der Inzidenz der akuten Nierenschädigung führen.

Abstract

Introduction:

The aim of this study was to measure the glomerular filtration rate of cardiac surgery patients during the peri- and postoperative period, describe its trend and compare it to estimated glomerular filtration rate, volume-adjusted estimated glomerular filtration rate and creatinine clearance in order to evaluate its reliability and assess the underlying renal function.

Methods:

The measured glomerular filtration rate was determined in 25 cardiac surgery patients at three timepoints (pre-, post-, 24h-postoperative) by means of Iohexol clearance. Estimated glomerular filtration rate was calculated using the serum creatinine-based CKD-EPI formula and in addition it was adjusted for fluid volume and creatinine clearance was determined. The data was analyzed using descriptive statistics. The different types of measurement and their trend were compared using a two-factor ANOVA with replication.

Results:

Measured glomerular filtration ($p=0.01$) and Creatinin Clearance ($p=0.004$) decreased significantly from pre- to postoperative timepoint and increased from post- to 24h-postoperative timepoint (not significant). The estimated ($p<0.001$) and volume-adjusted ($p=0.01$) glomerular filtration rate increased significantly from pre- to postoperative timepoint and decreased from post- to 24-h-postoperative timepoint (not significant).

Conclusion:

Our study shows an artificially high serum creatinine-based estimated glomerular filtration rate in cardiac surgery patients at the postoperative timepoint and a opposite evolution from pre- to postoperative timepoint than measured glomerular filtration rate with measured glomerular filtration rate decreasing and estimated glomerular filtration rate increasing. The effect remained after volume correction of serum creatinine. These results suggest a potential overestimation of acute kidney injury incidence in cardiac surgery patients.

1 Einleitung

1.1 Nierenfunktion

Bereits im Jahr 1900 wurde im „The Journal“ eine Publikation über die Physiologie der Niere veröffentlicht. Darin beschrieb Thompson die Auswirkung einer Injektion von gelöstem Natriumchlorid auf die Nierenleistung und den arteriellen Blutdruck im Hund. Heutzutage geht die Forschung weiter, um die vielfältigen Aufgaben der Nieren besser zu verstehen, die eine entscheidende Rolle im menschlichen Körper spielen (1). Immer mehr Indizien sprechen dafür, dass die Nieren durch ihre komplexen Funktionen und ihre Effekte auf die Körperhomöostase nicht nur ein Zielorgan vieler Erkrankungen sind, sondern auch pathophysiologische Prozesse starten oder verstärken können (2).

Zu den Hauptaufgaben der Nieren zählen neben der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, die Langzeitregulation des arteriellen Blutdrucks, sowie die Produktion von Hormonen und die Erfüllung von Aufgaben im Zwischenstoffwechsel (3).

Jede Niere besteht aus circa einer Millionen Nephrone, der kleinsten Funktionseinheit der Niere. Zum Nephron gehört das Nierenkörperchen mit angeschlossenem Tubulussystem. Das Nierenkörperchen besteht aus Glomerulus und Bowman-Kapsel. Die Hauptfunktion des Nierenkörperchens ist die Filtration des Blutes. Die Schichten der glomerulären Kapillarwand bilden eine Filtrationsbarriere zwischen Blut und Urin. Am vaskulären Pol tritt die afferente Arteriole ins Glomerulum ein bzw. die efferente Arteriole aus. Für kleine Moleküle wie Wasser oder Glucose ist der Filter durchlässig, größere Moleküle wie Albumin oder die Blutkörperchen werden aufgrund ihrer Größe und Ladung zurückgehalten (4).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beschreibt das Flüssigkeitsvolumen, das von allen Nierenkörperchen pro Zeiteinheit filtriert wird. Der Referenzbereich liegt bei ca. 120 ml/min (180 l/Tag) bezogen auf 1.73 m² Körperoberfläche (5).

Sie kann mit folgender Formel beschrieben werden:

$$\text{GFR} = K_f \times \text{effektive Filtrationsdruck} = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G - \pi_B) \quad (6)$$

K_f: Filtrationskoeffizient. Produkt aus hydraulischer Leitfähigkeit und Gesamfläche der glomerulären Kapillaren

P_G: Hydrostatischer Druck Glomerulum

P_B: Hydrostatischer Druck Bowman – Kapsel

π_G : Osmotischer Druck Glomerulum

π_B : Osmotischer Druck Bowman – Kapsel

Die treibende Kraft der glomerulären Filtration ist die Summe der hydrostatischen und kolloidosmotischen Kräfte entlang der glomerulären Membran. Dazu kommt die Gesamtfläche der Kapillaren und die hydraulische Leitfähigkeit des Filters, die als Filtrationskoeffizienz (K_f) zusammengefasst werden. Hauptverantwortlich für Veränderungen der GFR sind Veränderungen des hydrostatischen Drucks. Dieser wird durch den arteriellen Blutdruck und Widerstände im Vas afferens und Vas efferens bestimmt. Eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks führt tendenziell zu einer Erhöhung der GFR, allerdings schwächt die Autoregulation der Niere diesen Effekt ab, indem die GFR bei deutlichen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes konstant gehalten wird (6). Durch eine Erhöhung des Widerstands im afferenten Gefäß sinkt der hydrostatische Druck im Kapillarbett und damit die GFR. Andersherum führt eine Dilatation zur Erhöhung des hydrostatischen Drucks und zu einer Steigerung der GFR. Eine moderate Konstriktion des Vas efferens erhöht den hydrostatischen Druck und die GFR steigt an, eine starke Konstriktion führt allerdings zu einer Senkung der glomerulären Filtrationsrate, da die Plasmaproteinkonzentration im Glomerulum ansteigt und damit auch der kolloidosmotische Druck. Eine Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks führt zu einer Senkung der GFR (6).

1.1.1 Messung und Bestimmung der Nierenfunktion

Die glomeruläre Filtrationsrate gilt als bester Index für die Nierenfunktion (7). Die GFR ist äquivalent zur Clearance eines Markers und kann daher mit folgender Formel berechnet werden:

$$GFR = \frac{\text{Urin Konzentration des Markers} \times \text{Urinvolumen}}{\text{Plasma Konzentration des Markers} \times \text{Dauer der Urinsammlung}}$$

Die exakte Messung erfolgt mittels exogener Marker wie Iohexol oder Inulin, die glomerulär frei filtrierte und tubulär nicht sezerniert oder reabsorbiert werden. Die Messung ist zeitaufwendig und wird nicht routinemäßig durchgeführt.

Im klinischen Alltag dienen die endogenen Marker Kreatinin, Harnstoff und die auf Basis von Kreatinin oder Cystatin C geschätzte GFR als Ausdruck der

Nierenfunktion. Sie werden von anderen Faktoren als der Nierenfunktion selbst beeinflusst und haben damit eine gewisse Limitation in der GFR Bestimmung (5).

Harnstoff

Harnstoff entsteht im Harnstoffzyklus zur Eliminierung von Ammoniak in der Leber. Neben der Nierenfunktion wird Harnstoff von weiteren Faktoren wie Proteinaufnahme, Lebererkrankungen und Hypovolämie beeinflusst. Es ist daher kein akkurater Marker der Nierenfunktion (5)

Kreatinin

Im Rahmen des Energiestoffwechsels entsteht Kreatinin aus Kreatin, das in Niere, Leber und Pankreas produziert wird und über den Blutweg in die Muskulatur und ins Gehirn transportiert wird. 1-2% des Muskelkreatins wird in Kreatinin umgewandelt und in den Blutkreislauf abgegeben. Die Höhe des Serumkreatinins (sCR) ist damit direkt abhängig von der Muskelmasse. Größtenteils wird Kreatinin glomerulär filtriert, 7-10% werden tubulär sezerniert und ein geringer Teil wird tubulär rückresorbiert (8). Serumkreatinin als endogener Marker verhält sich reziprok zur GFR. Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und der GFR ist nicht linear (siehe Abbildung 1). Der Anteil des tubulär sezernierten Kreatinins steigt mit eingeschränkter Nierenfunktion, ebenso der Anteil des extra renal eliminierten Kreatinins über den Gastrointestinaltrakt. Ist die tubuläre Funktion eingeschränkt, wird dazu weniger Kreatinin gebildet. Diese Faktoren führen dazu, dass Serumkreatinin Werte erst den oberen Referenzwert übersteigen, wenn die glomeruläre Filtrationsrate bereits über 50% eingeschränkt ist. Dieser Bereich wird als „Kreatininblinder Bereich“ bezeichnet (5).

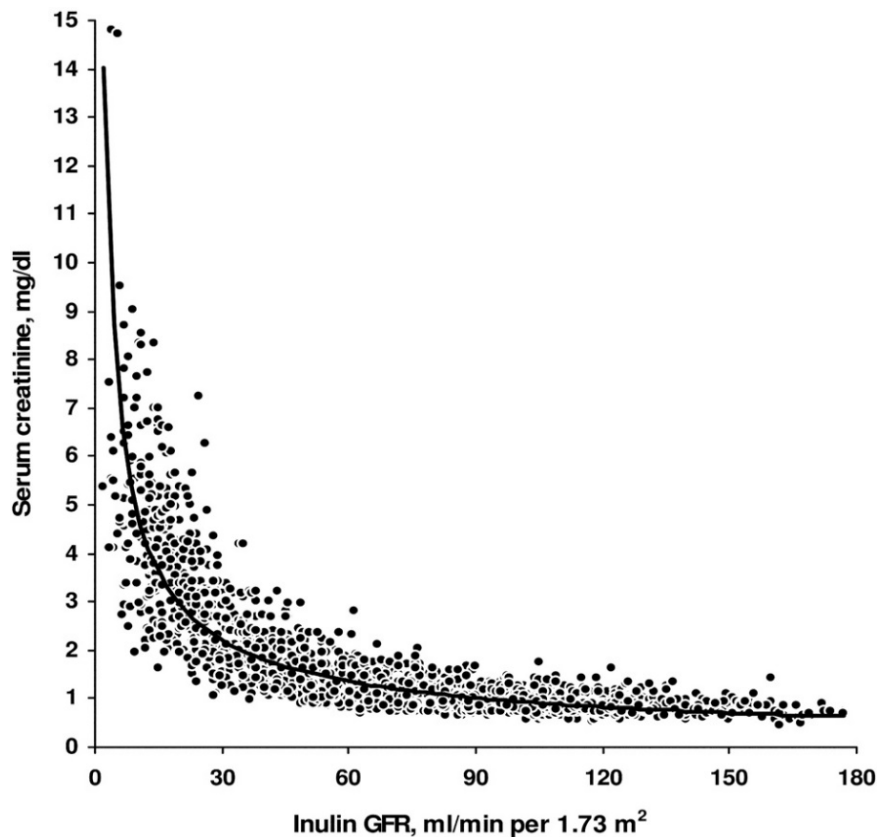


Abbildung 1 Verhältnis von Serumkreatinin und gemessener GFR mittels Inulin.

Quelle: Diagramm übernommen von Botev et al.: Estimating Glomerular Filtration Rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease Formulas Compared to Renal Inulin Clearance. CJASN. 2009

Medikamente können einen Einfluss auf das Serumkreatinin haben. So inhibieren Cimetidin und Trimethoprim beispielsweise die Tubulussekretion von Kreatinin, was zu einem Anstieg des Serumkreatinins führt, ohne die eigentliche Nierenfunktion negativ zu beeinflussen (9) .

Verschiedene Analysemethoden können eine Fehlerquelle der Kreatininmessung sein, da sich durch verschiedene Labormethoden und Instrumente unterschiedliche Werten ergeben können (5)

Geschlecht, Alter und Ethnie haben einen Einfluss auf die Muskelmasse und damit unabhängig von der Nierenfunktion auf die Serumkreatinin Konzentration (10,11).

Die tägliche Proteinaufnahme beeinflusst die Muskelmasse. Während Fleisch als Hauptquelle von Kreatin gilt und dessen Aufnahme die Serumkreatinin Konzentrationen erhöht, führt eine Diät mit Proteindefizit zum Verlust von Muskelmasse und damit zu geringeren Serumkreatinin Konzentrationen (12,13). Erkrankungen und Zustände, die mit einer veränderten Muskelmasse einhergehen,

beeinflussen die Serumkreatinin Konzentration ebenso. Bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten führen Immobilisation und Malnutrition zu einer niedrigeren Kreatinin Produktion und Erkrankungen mit kataboler Stoffwechsellage zu einer vermehrten Kreatinin Produktion (14).

Veränderungen im Verteilungsvolumen von Kreatinin können außerdem dessen Serumkonzentration beeinflussen. Das Verteilungsvolumen ist ungefähr mit dem Gesamtkörperwasser gleichzusetzen (15,16). Kritisch kranke Patientinnen und Patienten benötigen häufig viel Volumen mit einer Zunahme des Gesamtkörperwassers um bis zu 10% innerhalb von 72 Stunden (17). Das Gesamtkörperwasser beeinflusst somit die Genauigkeit des Serumkreatinins. Die Werte können mit folgender Formel für die tägliche kumulative Flüssigkeitsbilanz korrigiert werden (18):

Angepasstes Kreatinin = sCR x Korrekturfaktor.

$$\text{Korrekturfaktor} = (\text{Gewicht am Tag der Krankenhausaufnahme (kg)} \times 0.6 + \Sigma (\text{tägliche kumulative Flüssigkeitsbilanz (L)})) / (\text{Gewicht am Tag der Krankenhausaufnahme (kg)} \times 0.6)$$

Macedo et al. stellten fest, dass eine positive Flüssigkeitsbilanz bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten die Diagnose eines AKI verzögern und die Schwere des AKI unterschätzen kann (19).

Kreatinin Clearance

Für die Kreatinin Clearance (CrCl) wird Urin in der Regel über 24 h gesammelt und Blutproben entnommen. Das in diesem Zeitraum ausgeschiedene Kreatinin wird ermittelt und das Urinvolumen festgehalten. Die Kreatinin Clearance kann dann mit folgender Formel berechnet werden (5):

$$\text{CrCl} = \frac{\text{Urin Kreatinin Konzentration} \times \text{Urinvolumen}}{\text{Plasma Kreatinin Konzentration} \times \text{Dauer der Urinsammlung}}$$

Eine Überschätzung der „wahren“ GFR kommt durch die Sekretion von Kreatinin im Tubulussystem zustande. Ein Hauptproblem stellt dazu die Gewinnung des Sammelurins über die festgesetzte Zeitspanne dar (8). Für Patientinnen und

Patienten auf der Intensivstation ist es eine adäquate Alternative die Kreatinin Clearance aus dem Sammelurin über zwei Stunden zu bestimmen (20). Die Übereinstimmung von CrCl und mGFR bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten wird in Studien verschieden bewertet. Während Udy et al. im Setting von kritisch kranken Patientinnen und Patienten eine gute Korrelation zwischen der Clearance eines exogenen Markers und der Kreatinin Clearance feststellten, zeigte die Kreatinin Clearance bei Bragadottir eine schwache Präzision im Vergleich zur GFR (21,22).

Cystatin C

Neben Kreatinin stellt Cystatin C ein endogener Marker für die glomeruläre Filtrationsrate dar, der sich gegenüber Kreatinin in einer Metanalyse von Dharnidharka et al. in seiner Funktion als Marker der glomerulären Filtrationsrate überlegen zeigte (23). Cystatin C ist ein Cysteinproteinase-Inhibitor (24). Es wird von allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Rate produziert, glomerulär frei filtriert und von renalen Tubuluszellen reabsorbiert und metabolisiert. Nur ein geringer Anteil wird mit dem Urin ausgeschieden (25,26).

Die Serum Cystatin C Konzentration wird auch von anderen Faktoren als der glomerulären Filtrationsrate beeinflusst. Höheres Alter, männliches Geschlecht, höherer BMI, Diabetes mellitus, Inflammation, Tabakkonsum, sowie ein erhöhter CRP Wert, eine erhöhte Leukozytenzahl und ein erniedrigtes Serumalbumin sind Faktoren, die mit einem erhöhten Serum Cystatin C Wert assoziiert sind (27,28).

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Über die Jahre wurden verschiedene Formeln entwickelt, die dazu dienen anhand der Serum-Marker die GFR abzuschätzen. In den Formeln werden Faktoren berücksichtigt, von denen man weiß, dass sie den Serum Marker beeinflussen.

Die Formeln wurden anhand von Studienpopulationen mit stabiler chronischer Nierenerkrankung entwickelt, so dass sie für die Beschreibung der Nierenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit akuter Nierenschädigung (AKI) weniger gut geeignet sind (29)

Die Cockcroft-Gault (CG) Formel prognostiziert anhand des Serumkreatinins die Kreatinin Clearance und berücksichtigt Alter und Körpergewicht. Sie geht auf eine Studie mit einem kleinen Kollektiv von Patientinnen und Patienten zurück, von denen 96% männlich waren (30). Die MDRD Formel („Modification of Diet in Renal Disease“) schätzt die GFR auch anhand des Serumkreatinins, hier werden Alter, Geschlecht und Ethnie berücksichtigt (31). Mit der zuletzt entwickelten Formel, CKD-EPI („The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation“), wird die eGFR mit den gleichen Variablen berechnet, aber andere Koeffizienten verwendet (32). Eine Metanalyse von Matsushita et al. aus dem Jahr 2012 auf Basis von 45 Kohorten zeigte, dass die Berechnung der eGFR durch CKD-EPI durchschnittlich höhere Werte ergab als durch MDRD. Dies galt für die Allgemeinpopulation und eine hoch-Risiko Population. In den CKD Kohorten waren die eGFR Werte dagegen vergleichbar. In den Kohorten der Allgemeinbevölkerung wurden 24.4% der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer einer höheren GFR Kategorie zugeteilt, wenn ihre eGFR mit CKD-EPI berechnet wurde, dies galt vor allem bei eGFR (MDRD berechnet) Werten im Bereich zwischen 45-89 ml/min/1.73 m² (33). Zitta et al. verglichen mGFR und eGFR in einer Studienpopulation mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Bei normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion unterschätzten die eGFR Formeln die GFR. Bei schlechter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) konnte eine passable Übereinstimmung beobachtet werden. Zwischen MDRD- und CKD-EPI Formel konnte dabei kein wirklicher Unterschied festgestellt werden. Auch in einer Studie von Udy et al., die die Nierenfunktion von kritisch kranken Patientinnen und Patienten untersuchten, war die eGFR (berechnet mit CKD-EPI) signifikant geringer als die mGFR (22,34).

Gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR)

Die Messung der GFR erfolgt indirekt durch die Bestimmung der Clearance eines exogenen Filtrationsmarkers. Dazu gehören das Polyfructan Inulin, Iothalamat, EDTA, DTPA und Iohexol. Generell gehört die Messung der glomerulären Filtrationsrate nicht zur klinischen Routine, da sie zeitaufwendig und teuer ist (35). Der exogene Marker kann entweder als Infusion mit konstanter Rate oder intravenös als Bolus injiziert werden, wobei letzteres die aktuell bevorzugte Variante

ist (36). Die Plasma Clearance des Markers wird durch die Analyse der Abnahme der Plasmakonzentration nach der Bolusgabe berechnet. Dazu wird die Menge des verabreichten Markers durch die Fläche unter der Kurve der Plasmakonzentration über die Zeit dividiert. Die Abnahme der Plasmakonzentration lässt sich mit einem Zwei-Komponenten-Model beschreiben: Zunächst verteilt sich der Marker ins Verteilungsvolumen (schnelle Komponente) und wird dann später renal ausgeschieden (langsame Komponente). Zur Bestimmung der Clearance sind somit mehrere Blutabnahmen über einen definierten Zeitraum erforderlich (5).

Iohexol ist ein nicht-radiomarkiertes Kontrastmittel. Es eignet sich als exogener Marker, da es renal nicht reabsorbiert, metabolisiert oder sezerniert wird und komplett unmetabolisiert renal ausgeschieden wird. Zudem hat es eine geringe Toxizität (5). In einer Studie von Salmon-Gandonnière et al. wurde die Iohexol Clearance als zuverlässige Methode zur Bestimmung der GFR bei instabilen kritisch kranken Patientinnen und Patienten bewertet (37).

1.1.2 Einflüsse auf die Nierenfunktion

Physiologische, pathologische und pharmakologische Vorgänge haben einen Einfluss auf die Nierenfunktion und damit auch auf die glomeruläre Filtrationsrate. Ein physiologischer Einfluss ist das Alter: Schon vor über 75 Jahren konnten Davies und Shock zeigen, dass die Inulin Clearance ab einem Alter von 40-50 Jahren beim Menschen um ca. 8 ml/min/1.73m² pro Lebensdekade abnimmt (38). Auch das Geschlecht hat eine Auswirkung auf die GFR. Fenton et. al konnten zeigen, dass die GFR mit dem Alter bei Frauen im Vergleich zu Männern stärker abnimmt. Dazu kommt, dass Männer generell in jedem Lebensalter eine höhere GFR aufweisen als Frauen. So ist die durchschnittliche GFR bei Männern 127 ml/min/1.73 m² und bei Frauen 118 ml/min/1.73 m² (39). Darüber hinaus fanden Veiras et al. an Ratten heraus, dass die weibliche Niere nicht nur eine kleinere Version der männlichen Niere ist, sondern sie sich auch auf genetischer Ebene bei der Expression von Transportern und ihrem Umgang mit Salz unterscheidet (40).

Ein weiterer Einfluss ist die Ernährung. Erste Erkenntnisse von Auswirkungen der Ernährung auf die GFR wurden schon im Jahr 1923 von Addis und Drury beschrieben (41). Die Aufnahme von Proteinen führt zu einer Steigerung der GFR. Eine Studie aus dem Jahr 1983 zeigte, dass der progressive Anstieg des

Proteinanteils der Ernährung pro Tag einen signifikanten Anstieg der GFR verursacht, mit einem Maximum nach 2.5 Stunden (42). Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen sind noch nicht gut verstanden (43). Die Proteinaufnahme führt zu einem akuten Abfall des renalen Gefäßwiderstandes, begleitet vom Anstieg des renalen Blutflusses und der GFR (44). Unterschiede gibt es dabei in der Art des aufgenommenen Proteins: Vegetarische Proteinquellen haben einen geringeren GFR Anstieg zur Folge als tierische Proteine (45). Ein Begriff in diesem Zusammenhang ist die renal-funktionelle Reserve. Sie wird beschrieben als Differenz zwischen basaler GFR und der GFR bei Verwendung der maximalen renalen Kapazität, das heißt aller funktionierenden Nephrone. Die Niere reagiert also bei erhöhten Anforderungen mit einer Erhöhung der GFR (42). Um die renal-funktionelle Reserve zu quantifizieren, wird die GFR vor und nach einem Stimulus gemessen. Am häufigsten wird eine Proteinaufnahme als Stimulus verwendet, andere Stimuli sind Dopamin oder die i.v. Gabe von Aminosäuren (43). Auch in der Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses (46). Davison und Noble konnten zeigen, dass sich die Kreatinin Clearance zwischen der Menstruation und der späten Lutealphase erhöht und sich die Erhöhung nach der Konzeption weiter fortsetzt (47). E. Krutzén et al untersuchten die GFR mittels Iohexol Clearance. Sie stellten fest, dass während der unkomplizierten Schwangerschaft und eine Woche postpartum die GFR um 40% erhöht war. Danach näherte sich die GFR innerhalb eines Monats wieder der von nicht-schwangeren Frauen an (48).

Des Weiteren haben pathologische Vorgänge und damit einhergehende Erkrankungen Auswirkungen auf die Nierenfunktion. Diabetes mellitus ist im Rahmen der diabetischen Nephropathie mit dem Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert. Der Anfang einer Diabetes mellitus Erkrankung ist durch einen supraphysiologischen Anstieg der GFR charakterisiert. Diese glomeruläre Hyperfiltration ist nicht einheitlich definiert, die Schwelle wird aber zwischen 130-140 ml/min/1.73m² bei Personen mit zwei funktionsfähigen Nieren beschrieben. Die Prävalenz der Hyperfiltration variiert dabei stark, zwischen 10-67% bei Typ 1 Diabetikerinnen und Diabetiker und zwischen 6-73% bei Typ 2 Diabetikerinnen und Diabetiker (49). Eine GFR Steigerung von ungefähr 27% kann

bei Typ 1 Diabetikerinnen und Diabetiker beobachtet werden (50), bei Typ 2 Diabetikerinnen und Diabetiker kommt es zu einem Anstieg von ca. 16% (51). Mit dem Voranschreiten einer diabetischen Nephropathie werden jedoch immer mehr Glomeruli beschädigt. Noch funktionierende Nephrone hypertrophieren, um die gesamte GFR und Reabsorption im Normalbereich zu halten. Eine Hyperfiltration auf Ebene einzelner Nephrone liegt dann vor, ohne dass die Gesamt-GFR erhöht ist. Um den subklinischen Verlust von Nephronen abzuschätzen, könnte es helfen die funktionelle renale Reserve zu ermitteln (49). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese bei Diabetes mellitus Patientinnen und Patienten eingeschränkt ist (43). In einer Studie an sechzehn Typ1-Diabetes mellitus Patientinnen und Patienten konnte im Vergleich zu einer nichtdiabetischen Patientinnen- und Patientengruppe durch den Stimulus einer Aminosäureinfusion ein geringerer Anstieg der GFR nachgewiesen werden (6.9% +/- 2.8 im Vergleich zu 13.2% +/- 2.7). Es bestand dabei ein Zusammenhang zwischen erhöhter Ausgangs GFR und geringerem Anstieg der GFR (52). Entscheidende Manifestationsfaktoren eines Diabetes mellitus Typ 2 sind relative Überernährung mit Adipositas und Bewegungsmangel. Viele, aber nicht alle, Typ 2-Diabetiker sind übergewichtig oder adipös (53). Übergewicht beeinflusst die GFR. Die glomeruläre Filtrationsrate unterscheidet sich bei schlanken und übergewichtigen Menschen, so ist die GFR bei adipösen Personen um ca. 15% und bei schwer adipösen Personen um ca. 51% erhöht (54,55). Der Zusammenhang ist vermutlich auf eine erhöhte Nahrungsaufnahme zurückzuführen. In einer Studie an übergewichtigen Ratten konnten Maddox et al. zeigen, dass sich die GFR durch eine restriktive Diät auf Werte ähnlich der schlanken Vergleichsgruppe reduzieren ließ (56). Ein weiterer pathologischer Einfluss auf die Nierenfunktion, tritt bei Patientinnen und Patienten auf, die kritisch krank sind. 20-65% von ihnen zeigen im Verlauf eine „Augmented Renal Clearance“ (ARC) (*dt. übermäßige renale Clearance*) (57). Eine ARC geht mit einer erhöhten renalen Elimination von zirkulierenden gelösten Stoffen einher und wird als eine Kreatinin Clearance von $> 130 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ definiert (57). Abgegrenzt werden kann die ARC von der glomerulären Hyperfiltration aufgrund des dahinterstehenden Entstehungsmechanismus. Die glomeruläre Hyperfiltration tritt als typische Veränderung im Rahmen einer chronisch Nierenerkrankung auf und ist nicht repräsentativ für kritisch kranke Patientinnen und Patienten (58)

Brandverletzungen (59), Polytraumata (60) und traumatische Hirnverletzungen (61) sind Zustände, bei denen eine ARC beschrieben wird. Besonders ein jüngeres Alter gilt als Risikofaktor für das Auftreten einer ARC (62).

Zu den Medikamenten, die die Nierenfunktion beeinflussen können, gehören nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Sie können Nierenfunktionsstörungen verursachen (63,64). Besteht bereits eine milde Niereninsuffizienz, kann eine GFR-Reduktion um ca. 5-10 ml/min beobachtet werden (63). Durch die Cox-Inhibierung werden weniger Prostaglandine synthetisiert, so dass deren vasodilatatorische Wirkung verringert ist. Dies schränkt die renale Perfusion ein und kann eine renale Ischämie bis hin zur akuten Nierenschädigung verursachen. Die Gefahr besteht vor allem dann, wenn die renale Perfusion bereits eingeschränkt ist. Risikofaktoren dafür sind unter anderem kardioresnale Erkrankungen, Dehydratation oder die Gabe von anderen nephrotoxischen Medikamenten (63,65,66). Das Ausmaß hängt dabei von Typ, Dauer und Dosierung der NSAR ab. Während Indomethacin die höchste Komplikationsrate aufweist, haben Naproxen, Diclofenac, Piroxicam und Ibuprofen ein mittleres Risiko. Aspirin gilt als relativ unbedenklich, vor allem niedrig dosiert zur Thrombozytenaggregationshemmung (63-66).

ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorblocker gehören zu den am weitesten verbreiteten Medikamenten zur Kontrolle eines arteriellen Hypertonus (67). Durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt es zur Vasodilatation am Vas efferens und der Druck im Glomerulus sinkt. Zu Beginn einer Therapie kommt es durch die hämodynamischen Veränderungen zunächst zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate, die sich dann aber stabilisiert. Auf lange Sicht hat die Senkung des intraglomerulären Druckes eine renoprotektive Wirkung (68). Wenn in bestimmten Situationen allerdings die renale Perfusion abnimmt, können die Medikamente den intraglomerulären Druck weiter senken und ein prärenales Nierenversagen verursachen (64). In der ONTARGET-Studie wurden die Effekte auf die Niere von Ramipril (ACE-Hemmer), Telmisartan (AT1-Blocker) und deren Kombination bei Patientinnen und Patienten mit hohem vaskulärem Risiko ohne Nierenfunktionseinschränkung untersucht (69). Berichtet wurde in 2.2% (Telmisartan), 2% (Ramipril) und 2.5% (Kombination) der Fälle von einem Auftreten eines akuten Nierenversagens (Dialysepflichtigkeit, Verdopplung des Serumkreatinins) (69).

Kalziumkanalantagonisten werden ebenfalls zur Therapie der arteriellen Hypertonie eingesetzt (67). In Bezug auf die renale Hämodynamik betrachtet, führen sie experimentell zu einer Vasodilatation der prä-glomerulären Arteriole und zu einem Anstieg des renalen Blutflusses, der glomerulären Filtrationsrate und des glomerulären Druckes. Dieser Effekt wird insbesondere bei der zusätzlichen Gabe von Vasokonstriktoren wie Noradrenalin ersichtlich. Im klinischen Setting variiert die GFR Erhöhung bei Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie und Kalziumkanalantagonistentherapie zwischen keinem und deutlichem Anstieg (70). Während es bei Kalziumkanalantagonisten vom Dihydropyridin-Typ zu einer verstärkten Proteinurie kommen kann, scheinen Kalziumkanalantagonisten vom Verapamil-Typ und Diltiazem-Typ diesen Effekt nicht zu verursachen (71).

SGLT-2-Hemmer (Gliflozine) wie Empagliflozin und Dapagliflozin werden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Durch die Inhibierung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 wird weniger Glukose renal absorbiert, wodurch es zu einer pharmazeutisch induzierten Glukosurie kommt und der Blutzuckerspiegel gesenkt wird. Neben seiner blutzuckersenkenden Wirkung bestehen Hinweise auf eine nephroprotektive Wirkung (72). In der frühen Phase einer Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 Erkrankung kann es zu einer supraphysiologischen GFR Erhöhung kommen (glomeruläre Hyperfiltration), was als Risikofaktor für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gilt (49). Die SGLT-2 Inhibitoren führen zu einer Senkung der glomerulären Filtrationsrate.

In einer Studie von Bommel et al. bewirkte die Gabe von Dapagliflozin in Typ 2 Diabetes mellitus Patientinnen und Patienten nach 12 Wochen eine GFR Reduktion von 10 ml/min in der euglykämischen Phase (Baseline: 110 \pm 27, Woche 12: 101 \pm 30). Die Autorinnen und Autoren erklären sich diesen Effekt durch eine post glomeruläre Vasodilatation. Der renale Gefäßwiderstand blieb unverändert (73). In einer Studie von Cherney et al. wurde die Wirkung von Empagliflozin auf die Nierenfunktion von Diabetes mellitus Typ 1 Patientinnen und Patienten mit Hyperfiltration untersucht. Beim normoglykämischen, hyperfiltrierenden Typ-1-Diabetiker sank die GFR nach acht Wochen um 33 ml/min (Baseline: 172 \pm 23 ml/min/1.73m², Woche 8: 139 \pm 25 ml/min/1.73m²). Der renale Widerstand stieg dabei an, vereinbar mit einer prä-glomerulären Vasokonstriktion. Bei Patientinnen und Patienten mit normalfiltrierendem Typ-1-Diabetes kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der GFR (74).

Kritisch kranke Patientinnen und Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand werden häufig mit Vasopressoren behandelt, um die Gewebe- und Organperfusion zu erhalten (64). Eine Theorie besagt, dass eine akute Nierenschädigung durch eine renale Vasokonstriktion verursacht wird und Medikamente, die eine Vasokonstriktion bewirken, die Entstehung fördern. Der Blutfluss ist außerhalb des autoregulatorischen Bereichs allerdings druckabhängig. Fällt der arterielle Blutdruck also unter einen gewissen Wert, geht die autoregulatorische Fähigkeit verloren. Es kommt zu einem niedrigeren Blutfluss und damit potenziell zu einer Organischämie bis hin zum Organversagen. Die Wiederherstellung des arteriellen Blutdruckes ist demnach ein Therapieziel zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion (75). Im Jahr 2011 untersuchte eine Studie von Redfors et al. die Wirkung von Noradrenalin auf die Nierenfunktion von Patientinnen und Patienten nach einer herzchirurgischen Operation, die trotz adäquater Volumentherapie an einem vasodilatativem Schock und akuter Nierenschädigung litten. Es konnte gezeigt werden, dass eine Anhebung des arteriellen Mitteldruckes (MAP) von 60 auf 75 mmHg zu einer Erhöhung der renalen Sauerstoffzufuhr, der GFR und der renalen Oxygenierung führt. Eine weitere Anhebung des MAP mit Noradrenalin auf 90 mmHg hat eine Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes zur Folge, ohne dabei die Perfusion, Filtration und Oxygenierung zu erhöhen (76).

Eine Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens kann zu einem kardiorenenalen Syndrom führen, bei dem die kardiale Dysfunktion eine Nierenschädigung verursacht. Inotrop wirkende Medikamente wie Dobutamin und Levosimendan werden bei starker Einschränkung des Herzzeitvolumens eingesetzt, um die Perfusion der Organe zu erhalten. Dobutamin gehört dabei zu den Katecholaminen, Levosimendan ist ein Calcium-Sensitizer. Lannemayer et al. verglichen in einer Studie die Wirkung von Dobutamin und Levosimendan auf die Nierenfunktion. Eine renale Vasodilatation mit Erhöhung des renalen Blutflusses trat bei beiden Medikamenten in ähnlicher Weise auf, allerdings erhöhte nur Levosimendan die GFR (um 22%), während die Gabe von Dobutamin keine Veränderung der GFR zur Folge hatte. Die Untersucherinnen und Untersucher gehen davon aus, dass Levosimendan nur die afferenten Arteriolen erweitert, während Dobutamin sowohl die afferenten als auch die efferenten Arteriolen erweitert und daher der glomeruläre Filtrationsdruck und damit die GFR im letzteren Fall konstant bleiben (77).

Verschlechtert sich die Nierenfunktion über einen kurzen Zeitraum spricht man von einer akuten Nierenschädigung, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

1.2 Akute Nierenschädigung und chronische Nierenerkrankung

1.2.1 Akute Nierenschädigung (engl. Acute kidney injury – AKI)

Die Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Guideline definiert die akute Nierenschädigung als ein akuten Abfall der Nierenfunktion über sieben Tage oder darunter (29).

Die akute Nierenschädigung ist ein klinisches Syndrom, das im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen auftritt und mit einer rapiden Abnahme der Nierenfunktion innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen einhergeht.

Es kommt zur Akkumulation von Stoffwechselprodukten, zur Störung des Säure-Basen-Haushalts und zur Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts.

Seit 2002 gibt es eine einheitliche Definition, die RIFLE (risk, injury, failure, loss, end stage) Kriterien. Diese wurden im Verlauf von der Acute Dialysis Quality Initiative angepasst (AKIN) und sind mittlerweile zu den KDIGO Kriterien kombiniert (siehe Tabelle 1) (78).

Die Kriterien beruhen zum einen auf der Serumkreatinin Konzentration und zum anderen auf der Urinausscheidung (79).

Schweregrad	Serumkreatinin-Konzentration	Urin- Ausscheidung
1	1.5 – bis 1.9- fache innerhalb von sieben Tagen oder ≥ 0.3 mg/dL innerhalb von 48 Stunden	< 0.5 mL/kg/h über mehr als sechs Stunden
2	2.0- bis 2.9-fache	< 0.5 mL/kg/h für > 12 h
3	≥ 3 -fache oder Serumkreatinin ≥ 4 mg/dL mit einem akuten Anstieg ≥ 0.5 mg/dL	< 0.3 mL/kg/h für > 24 h oder Anurie > 12 h

Tabelle 1 KDIGO Klassifikation der akuten Nierenschädigung

Quelle: nach Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int. Suppl. 2012.

Etwa 10-15% der im Krankenhaus aufgenommenen Patientinnen und Patienten leiden während ihres Aufenthalts an einer akuten Nierenschädigung (80). Auf der Intensivstation sind es im Verlauf über die Hälfte der Patientinnen und Patienten (81).

Klinisch kann die Ätiologie der akuten Nierenschädigung in drei Gruppen eingeteilt werden: prärenal, renal und postrenal (82).

25% des kardialen Auswurfs werden zur Niere für deren Versorgung transportiert. Zwischen 80 und 90% davon gehen zur Perfusion des renalen Cortex, dem Ort der glomerulären Filtration. Ein geringerer Teil des Blutes fließt zum Nierenmark, wo der Harn konzentriert wird. Dort herrscht physiologisch ein niedriger Sauerstoffpartialdruck zwischen 5 und 15 mmHg, was es in Kombination mit der Energieanforderung anfällig für ischämische Schäden macht (83).

Beeinträchtigungen des systemischen oder intrarenalen Kreislaufs führen zu einer verminderten renalen Perfusion und die GFR sinkt infolgedessen. Das Nierenparenchym wird dadurch zunächst nicht geschädigt.

Zu den Ursachen einer prärenalen Nierenschädigung gehören hypovolämische Zustände (beispielsweise infolge von Blutungen, Dehydratation oder Erbrechen), ein verminderter kardialer Auswurf (beispielsweise infolge einer Herzinsuffizienz), eine periphere Vasodilatation (beispielsweise ausgelöst durch eine Sepsis oder vasodilatatorisch wirkende Medikamente) oder eine renale Vasokonstriktion (beispielsweise infolge einer Hyperkalzämie oder vasokonstriktiv wirkender Medikamente).

Kann die zugrundeliegende Ursache behoben werden, ist die prärenale Nierenschädigung reversibel. Bleibt der Zustand lange erhalten oder ist schwerwiegend, kann es zu einer ischämischen Schädigung der Nieren kommen (siehe Abbildung 4) (82,84).

Die intrarenale Nierenschädigung ist auf eine Störung der verschiedenen renalen Strukturen zurückzuführen. Man kann tubuläre, glomeruläre, interstitielle und vaskuläre Ursachen unterscheiden. Der häufigste Grund einer intrarenalen Nierenschädigung ist die akute Tubulusnekrose (ATN) Die Bezeichnung ist umstritten, da in der Regel keine histologische Diagnose durch eine Biopsie erfolgt. Sie kann hämodynamisch verursacht (durch ein andauernde prärenale Nierenschädigung, arterielle Hypotonie oder Sepsis) auftreten oder toxisch nach Gabe von Antibiotika, Kontrastmittel oder Chemotherapeutika sein(85). Eine

Glomerulonephritis kann primär durch eine Erkrankung an den Glomeruli, wie der IgA-Nephropathie oder sekundär durch eine Systemerkrankung, wie Lupus erythematodes bedingt sein (86). Die interstitielle Nephritis wird durch Medikamente oder Infektionen ausgelöst. Eine durch Medikamente ausgelöste interstitielle Nephritis kann in manchen Fällen unmittelbar nach einer Medikamentengabe auftreten oder für gewöhnlich einigen Wochen nach Beginn der Einnahme. Typische Medikamente sind Antibiotika und NSAR (85,87).

Die postrenale Nierenschädigung entsteht durch eine Verlegung der harnableitenden Wege. Die häufigsten Ursachen sind Prostatahyperplasie, Karzinome von Prostata und Zervix, sowie retroperitoneale Erkrankungen (96). Auch Nierensteine, koaguliertes Blut oder kolorektale Tumore können einen Verschluss verursachen. In der Regel müssen die harnableitenden Wege beidseits betroffen sein oder nur eine funktionsfähige Niere vorhanden sein, damit es zu einer postrenalen Nierenschädigung kommt (82,84).

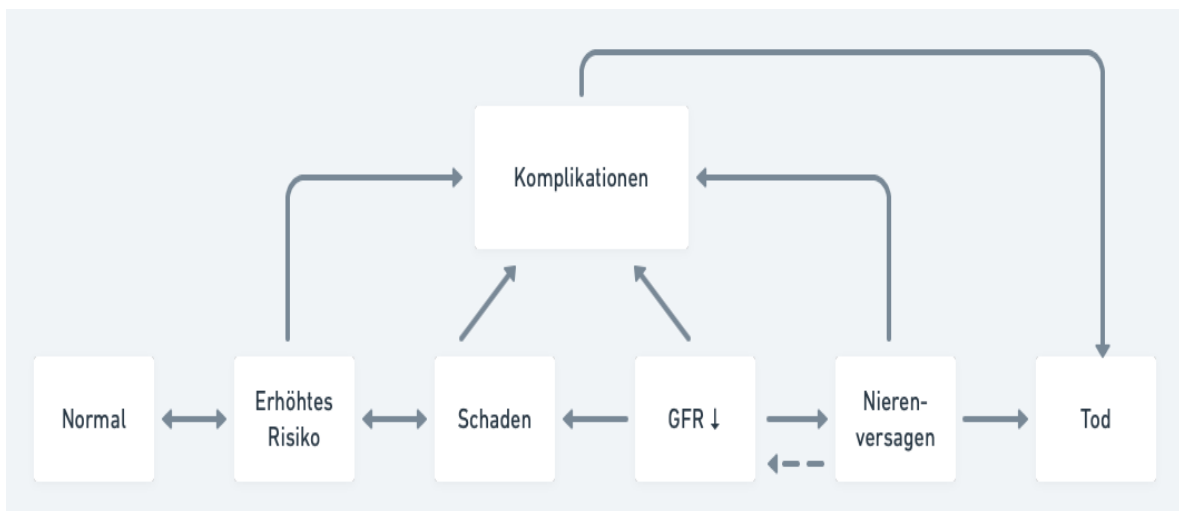


Abbildung 2 Entwicklung einer akuten Nierenschädigung

Quelle: nach Mehta: Timed and targeted therapy for acute kidney injury: a glimpse of the future. Kidney Int. 2010.

Die Diagnose einer akuten Nierenschädigung kann mit den oben genannten KDIGO Kriterien gestellt werden. Kreatinin und Harnstoff werden im Serum gemessen und die Diurese evaluiert. Es muss beachtet werden, dass bei Patientinnen und Patienten, die viel Flüssigkeit erhalten, Serumkreatinin verdünnt wird, diese Verdünnung jedoch durch mathematische Modelle korrigierbar ist (85).

Neue Biomarker von strukturellen und funktionellen Nierenschädigungen sind eine Chance für eine Verbesserung der AKI Diagnostik. Ihr Vorteil soll in einer früheren Diagnostik und einem Rückschluss auf die Ursache der AKI liegen (88). Cystatin C ist beispielsweise mit einer funktionellen Nierenschädigung assoziiert (89), andere Marker wie KIM-1, NGAL und IL-18 mit einer strukturellen Schädigung (90,91). Eine Veränderung der Marker im Verlauf der Behandlung könnte zudem zur Verlaufskontrolle hilfreich sein (92). Weitere Studien sind erforderlich, bevor die neuen Biomarker in der klinischen Routine Anwendung finden (93).

Eine Hilfe bei der Unterscheidung zwischen prärenalen und intrarenalen Nierenschädigung ist die Untersuchung von Harnosmolarität, Harnnatrium, fraktioneller Natrium-, Chlorid-, Harnstoff- und Harnsäureexkretion, sowie Harnsediment (94).

Eine Ultraschalluntersuchung der Nieren und die Restharnbestimmung der Blase können postrenale Ursachen der Nierenschädigung ausschließen (85).

An erster Stelle der Therapie steht die Behandlung der zugrundeliegenden Grunderkrankung, dann die symptomatische Therapie (85). Dazu gehört das intravasale Volumen mit einer geeigneten Flüssigkeitstherapie wiederherzustellen oder zu erhalten. Dies ist für die hämodynamische Stabilität, die Oxygenierung und Organfunktion essenziell (95). Eine Flüssigkeitsüberladung ist in Studien mit einem ungünstigen Outcome assoziiert (96,97).

Bei lebensbedrohlichen Komplikationen wird ein Nierenersatzverfahren eingeleitet. Zu welchem Zeitpunkt mit einer Dialyse begonnen wird ist nicht einheitlich definiert. Bei schwerer Hyperkaliämie, schwerer Azidose, Lungenödem oder urämischen Symptomen sollte sie zügig gestartet werden (29).

Trotz der Möglichkeit von Nierenersatzverfahren bleibt die Mortalität der akuten Nierenschädigung hoch (98). Eine Erklärung dafür ist die Dysregulation von Organen, ausgelöst durch das Auftreten einer akuten Nierenschädigung. Lunge, Herz, Gehirn, Milz, Leber und Gastrointestinaltrakt sind Organe, die von diesem sogenannten „Organcrosstalk“ betroffen sind (99). Zu den dahinterstehenden Mechanismen gehören eine gestörte Entzündungsreaktion, die Einwanderung von Leukozyten, oxidativer Stress und Apoptose (100).

1.2.2 Akute Nierenerkrankung AKD

Die Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup definiert die akute Nierenerkrankung (AKD) als eine Fortsetzung der akuten Nierenschädigung über sieben Tage bis zum Übergang in eine Chronische Nierenschädigung nach 90 Tagen (siehe Abbildung 5). Eine analoge Stadieneinteilung zu KDIGO soll die Einschätzung der Schwere des AKD ermöglichen und Aussagen über den Outcome der Patientinnen und Patienten über den Zeitraum ermöglichen (101).

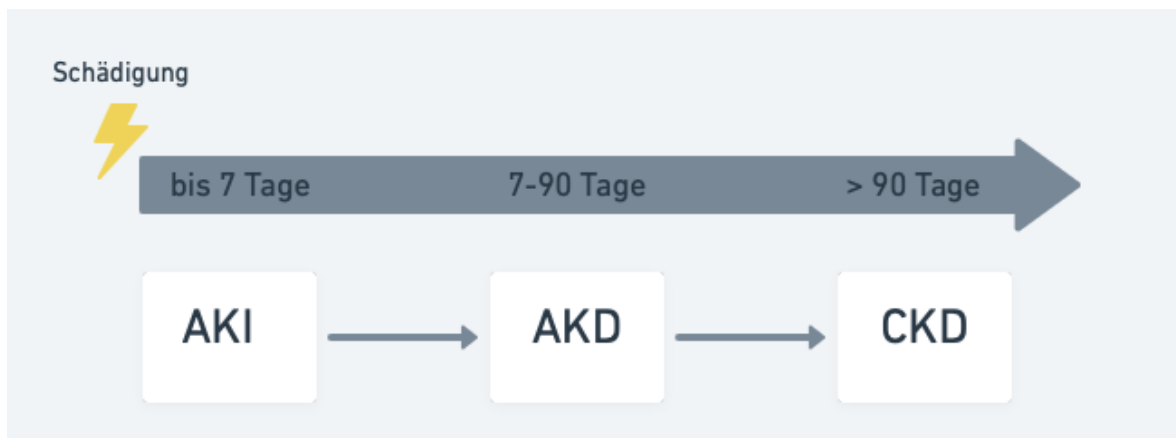


Abbildung 3 AKI, AKD, CKD

Quelle: nach Chawla et al.: Acute kidney disease and renal recovery: consensusreport of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat. Rev. Nephrol. 2017

1.2.3 Chronische Nierenerkrankung

KDIGO definiert die chronische Nierenerkrankung (CKD) als eine Störung von Struktur oder Funktion der Niere, die länger als drei Monate andauert. Die Klassifizierung erfolgt nach Ursache, GFR-Kategorie und Albuminurie-Kategorie. KDIGO empfiehlt die initiale GFR-Beurteilung mittels Serumkreatinin und Schätzungsformel und die Evaluation der Albuminurie mittels Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR), so dass eine Risikoeinschätzung möglich ist.

Die häufigsten Ursachen einer chronischen Nierenerkrankung sind Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie (7).

1.3 Herzchirurgischer Eingriff und Nierenfunktion

Jedes Jahr werden weltweit circa zwei Millionen herzchirurgische Eingriffe vorgenommen (102). Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen ist die akute Nierenschädigung (103).

Zwischen 5 und 30% aller Patientinnen und Patienten entwickeln nach einer herzchirurgischen Operation eine akute Nierenschädigung. Tritt die Komplikation auf, ist dies mit einer erhöhten Mortalität verbunden (104).

Risikofaktoren

Patientinnen und Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine herzchirurgisch assoziierte Nierenschädigung haben, sollten frühzeitig identifiziert werden (105).

Zu den präoperativen Risikofaktoren zählen fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, das Vorliegen einer schweren Herzerkrankung mit Herzinsuffizienz oder Ejektionsfraktion von < 35%, sowie Vorerkrankungen wie eine prä-existierende chronische Nierenerkrankung, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, COPD und die Einnahme von Diuretika, ACE-Hemmern oder AT1-Blockern (106). Auch sind Patientinnen und Patienten anfälliger für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung, wenn sie notfallmäßig operiert werden müssen oder präoperativ eine intraaortale Ballonpumpe eingesetzt werden muss (107). Der Typ der kardiochirurgischen Operation und die angewandte Operationstechnik haben einen Einfluss auf das Risiko im Verlauf eine akute Nierenschädigung zu entwickeln (108). So hat eine komplexe Operation an der Herzklappe eine höhere AKI Inzidenz als eine Bypass Operation (109). Die Abklemmungsdauer der Aorta, die Dauer an der Herz-Lungen-Maschine (HLM), der nicht-pulsatile Fluss im Rahmen der HLM, das Vorkommen von Hämolyse und Blutverdünnung stellen ebenfalls Risikofaktoren dar, die mit dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung assoziiert sind (110). Umstritten bleibt das Risiko zwischen *on-pump* versus *off-pump* Operationen. Bei der *off-pump* Operation wird am schlagenden Herz ohne Einsatz der Herzlungenmaschine operiert, *on-pump* Operationen erfolgen mit Herzlungenmaschine (111). CORONARY und ROOBY, zwei große randomisiert kontrollierte Studien konnten kein renoprotektiven Effekt der *off-pump* Operation zeigen (112,113). Postoperativ stellen ein niedriger kardialer Auswurf, ein niedriger

Hämatokrit-Wert, sowie die Gabe nephrotoxischer Medikamente Risikofaktoren dar (114,115).

Um das individuelle Risiko von Patientinnen und Patienten einzuschätzen, wurden mehrere Risiko Scores entwickelt. Diese werden allerdings noch nicht überall in der klinischen Routine angewendet (116).

Pathophysiologie

Wie die akute Nierenschädigung nach einem herzchirurgischen Eingriff entsteht, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Pathophysiologie ist vielschichtig und vermutlich multifaktoriell bedingt (117).

Zu den pathophysiologischen Wegen gehören Ischämie und Reperfusion, Inflammation, oxidativer Stress, neurohumorale Aktivierung, Nephrotoxine und metabolische Faktoren. Diese können zu jedem Zeitpunkt, prä-, intra-, peri- oder postoperativ, wirken (118).

Bereits präoperativ haben die Patientinnen und Patienten unter Umständen eine eingeschränkt linksventrikuläre Funktion mit verminderter renaler Perfusion und damit eine Prädisposition für die Entwicklung einer AKI (110).

In der Herzlungenmaschine fließt das Blut mit einer niedrigen Geschwindigkeit, mit niedrigem Druck, nicht-pulsatil, blutverdünnt und temperaturverändert. Dies ist mit dem Auftreten einer renalen Hypoperfusion assoziiert. Blutungskomplikationen können die renale Ischämie verstärken. Die Hypoperfusion resultiert in einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, bleibt der ischämische Zustand erhalten, kommt es zu strukturellen Veränderungen an der Niere (119). Verbessert sich die Perfusion, kann eine Ischämie-Reperfusionsschädigung zur akuten Nierenschädigung beitragen. Mit der Reperfusion kommt es zur Aktivierung von Entzündungsprozessen und Zellschäden. Endothelzellen und Entzündungszellen im Gewebe werden aktiviert und gebildete reaktive Sauerstoffspezies schädigen das Gewebe durch direkte Toxizität und durch die Aktivierung von Entzündungskaskaden (83). Entzündungsreaktionen werden zusätzlich durch den Kontakt des Blutes mit der Herzlungenmaschine und durch die Gewebeverletzung im Rahmen der Operation initiiert (120). Eine postoperative Erhöhung inflammatorischer Zytokine ist dabei mit erhöhtem Risiko einer akuten Nierenschädigung verbunden (121).

Die Herzlungenmaschine schädigt dazu die durchlaufenden Erythrozyten und freies Hämoglobin im Serum steigt an. Dieses schädigt die Nieren, indem es unter anderem Stickstoffmonoxid eliminiert, was eine renale Vasokonstriktion zur Folge hat (122). Zudem wird unter der Anwesenheit von Oxidantien aus Häm labiles Eisen freigesetzt, das mit dem Auftreten eines AKI assoziiert ist (123).

Nephrotoxische Medikamente wie Antibiotika sind oftmals Bestandteil der Therapie von Patientinnen und Patienten, die am Herzen operiert werden. NSAR, ACE-Hemmer und AT-1-Blocker können durch eine Veränderung der Autoregulation zur akuten Nierenschädigung beitragen (85,110).

Durch hämodynamische Veränderungen während der Operation kommt es zur Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit der Folge einer systemischen Vasokonstriktion und dadurch reduzierten renalen Perfusion (124).

Zuletzt gibt es genetische Variationen, die eine Prädisposition für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung bedeuten, so war in einer prospektiven Studie der 174G>C Polymorphismus im IL-6 Gen mit einem höheren IL-6 Plasmalevel und einer schlechteren Nierenfunktion postoperativ nach einem Koronararterienbypass Eingriff verbunden (125).

Das Vorliegen einer akuten Nierenschädigung nach einer herzchirurgischen Operation kann mit den KDIGO Kriterien diagnostiziert werden. Eine akute Nierenschädigung liegt vor, wenn das Serumkreatinin um 0.3 mg/dl vom Baseline Wert innerhalb von 48 Stunden postoperativ oder innerhalb von 7 Tagen postoperativ um 50% des Baseline Wertes ansteigt oder wenn die Diurese auf unter 0.5 ml/kg/h innerhalb von sechs Stunden absinkt (126).

Maciel et al. untersuchten Serumkreatinin innerhalb von 48 Stunden nach einem herzchirurgischen Eingriff. Ein Anstieg des Serumkreatinins über 0.3 mg/dl konnte in den meisten Fällen 6-12 Stunden nach ICU Aufnahme festgestellt werden, so dass sie von einem schnellen und starken Abfall der GFR in der frühen postoperativen Phase ausgehen (127).

Tritt eine akute Nierenschädigung auf, bleibt das Sterberisiko unabhängig von anderen Risikofaktoren nach 10 Jahren hoch, auch wenn die Niere sich erholt (104). In einer Studie von Lassnigg et. al. waren bereits kleine Erhöhungen des Serumkreatinins mit einer erhöhten 30 Tage Mortalität verbunden.

Interessanterweise war in dieser Studie ein größeres Absinken des Serumkreatinins (Delta Krea <-0.3 mg/dl) ebenso mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (128). Eine mögliche Erklärung für das postoperative Absinken von Serumkreatinin, wie von Lassnigg et al. beschrieben, sahen wir in der renalen Reserve, also einer zusätzlichen Rekrutierung von Nephronen, durch den perioperativen Stress, die Narkose oder den in dieser Phase applizierten Arzneimitteln.

Zu genaueren Charakterisierung der perioperativen Nierenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen, untersuchten wir die glomeruläre Filtrationsrate mittels des exogenen Markers (Iohexol) und verglichen diese gemessene GFR (mGFR) mit anderen, in der klinischen Routine häufig verwendeten Methoden der GFR Bestimmung (eGFR, volume-adjusted eGFR, Kreatinin Clearance etc.).

2 Material und Methoden

Studiendesign und Übersicht

Zwischen September 2016 und Juni 2021 wurde die offene, monozentrische Pilotstudie CLINIBIL am LKH-Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Ziel war es, alle Routinedaten zum Thema Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement in einer möglichst homogenen Gruppe von kritisch kranken Patientinnen und Patienten mit einer Prognose für die Entwicklung einer Nierenschädigung zu erheben. Es wurde in regelmäßigen Intervallen Harn- und Blutproben entnommen und auf Routine-Biomarker, wie z.B. Natrium, Chlorid und Sauerstoff, aber auch spezifische Proteine untersucht. Die Untersuchung der Biomarker diente dazu, Frühindikatoren für Nierenfunktionsstörungen zu definieren.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Studienpopulation

176 volljährige (≥ 18 Jahre) Patientinnen und Patienten wurden primär für die CLINIBIL Studie rekrutiert.

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten erfolgte bei der präoperativen Narkoseuntersuchung an der klinischen Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgische Anästhesiologie und Intensivmedizin der Medizinischen Universität Graz. Die Patientinnen und Patienten wurden in einem umfassenden Informationsgespräch über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie (informed consent) wurde vor Beginn eingeholt. Alle Patientinnen und Patienten wurden anonymisiert und mit fortlaufender Nummer gekennzeichnet. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit vollendetem 18. Lebensjahr, einem erwarteten Aufenthalt auf der Intensivstation über 48 Stunden und einem post-operativen Aufenthalt auf den Intensivstationen ICINTC oder ICINTD. Ausschlusskriterien waren eine renale Insuffizienz (eGFR-CKD-EPI unter 45 ml/min), der Bedarf einer Dialyse, schwere Infektionen (Fieber über 38°C oder CRP über 50 ml/l), ein erhöhtes Risiko für perioperatives Multiorganversagen aufgrund von Komorbiditäten wie kardiale Dekompensation direkt vor der Operation, verringerter Herzauswurf, beginnender kardiogener Schock und septisches Zustandsbild bei Klappenendokarditis, sowie körperliche und psychische Erkrankungen, die wahrscheinlich mit der normalen Studiendurchführung interferieren würden. Eine vorherige Einnahme von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln der Patientinnen und Patienten stellte kein Ausschlusskriterium dar. Die Patientinnen und Patienten schieden spätestens mit Ende des Aufenthalts auf der Intensivstation aus der Studie aus.

Durchführung

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unterzogen sich am Universitätsklinikum Graz einer geplanten Operation am Herzen und wurden unmittelbar danach auf die Intensivstation der Herzchirurgie verlegt. Im Rahmen des Monitorings für die Operation erhielten die Patientinnen und Patienten routinemäßig einen Harnkatheter.

Jeder Patientin und jedem Patienten wurde, um eine optimale Versorgung auf der Intensivstation zu garantieren, im Rahmen der Routinebehandlung viermal täglich Blut abgenommen und Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte und bei Bedarf andere Serumparameter bestimmt. Für die CLINIBIL Studie notwendige Parameter wurden

aus diesem Routineprogramm entnommen. Es wurde zusätzlich zu den Routineblutabnahmen (4x täglich, t= 5, 12, 18 und 22 Uhr) ein Serum-Röhrchen abgenommen, um studienspezifische Biomarker zu bestimmen. Der Spontanharn wurde zu denselben Zeitpunkten entnommen, indem der Harnkatheter kurz nach dem Septum abgeklemmt und die Probe mithilfe einer Spritze und Kanüle entnommen wurde. Zusätzlich erfolgte zweimal am Tag eine Analyse des Sammelharns.

Die Blut- und Harnproben wurden dem Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik für die routinemäßigen Analysen übermittelt. Die restlichen Proben (Aliquote von Serum-, Spontanharn- und Sammelharnproben) wurden gemäß dem Biobank-Informed-Consent in der Biobank Graz auf -80°C gelagert und zu einem späteren Zeitpunkt einer Biomarkerbestimmung (u.a. NGAL, KIM-1, Cystatin C) unterzogen.

Die erhaltenen Daten zur Flüssigkeits- und Elektrolyteinfuhr wurden retrospektiv analysiert. Die Menge an Infusionsvolumen sowie die Elektrolytkonzentrationen wurden auf Basis von Flüssigkeits- und Medikationsinhaltsstoffen berechnet.

Bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde die Iohexol Clearance zu drei Zeitpunkten jeweils prä-operativ, post-operativ und 24 Stunden post-operativ durchgeführt.

Dafür erfolgte bei der Patientin/ beim Patienten zunächst eine Leerwert Blutentnahme (t=0) aus einer Venenverweilkanüle. Anschließend wurden der Patientin/ dem Patienten über eine zweite Venenverweilkanüle intravenösen 5 ml Iohexol injiziert und in bestimmten zeitlichen Abständen über sechs Stunden insgesamt elfmal Blut zu je 1.5 ml aus der ersten Venenverweilkanüle entnommen. Bei der prä-operativen Iohexol Clearance gab die Patientin/ der Patient zum Zeitpunkt t=0 prä-operativ Spontanharn ab, bei der post-operativ und 24 Stunden post-operativ durchgeführten Iohexol Clearance wurde der Patientin/ dem Patienten im Verlauf der Messung viermal Spontanharn aus dem Harnkatheter entnommen. Sammelharn wurde über den Messzeitraum von sechs Stunden gesammelt (Tabelle 2).

Die Routineblutproben, sowie alle Harnproben wurden direkt dem Klinischen Institut für Medizinische und chemische Labordiagnostik (KIMCL) zugestellt. Die Blutproben der Iohexol Clearance wurden vom Studienpersonal über 10 min bei

einer Drehzahl von 3500 zentrifugiert, das Plasma abgetrennt und gekühlt, anschließend ans Klinische Institut für Medizinische und chemische Labordiagnostik (KIMCL) gebracht. Die GFR wurde anhand der Bolusinjektion von Iohexol und anschließender Untersuchung des Plasmakonzentrationsprofils über die Zeit im Sinne einer pharmakokinetischen Methode gemessen (mGFR). Die eGFR wurde anhand der CKD-EPI Formel bestimmt. Um einen Einfluss des verabreichten Volumens auf die eGFR zu untersuchen, wurde in einem weiteren Schritt eine Volumen Korrektur mit genannter Formel durchgeführt. Die Kreatinin Clearance wurde aus dem Sammelharn ermittelt.

Probe nr.	Zeit[min]		zusätzlich
0	0		Blut (Li-Hep) and Urin
		Iohexol Injektion	
1	20		
2	30		
3	40		
4	50		
5	60		
6	90		
7	120		Urin
8	180		
9	240		Urin
10	300		
11	330		
12	360		Urin, Sammelharn über 6 Stunden und Blut (Li-Hep und Serum)

Tabelle 2 Überblick über die Probengewinnung für die Iohexol Clearance

Statistik

Die erhaltenen Daten wurden mithilfe deskriptiver Statistik (Histogramm, arithmetischer Mittelwert, Varianz, Standardabweichung, Box Plot) analysiert und auf Normalverteilung getestet. Die verschiedenen Messmethoden und ihre Veränderung über die Zeit wurden mit einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung statistisch verglichen. Dabei wurden beide Variablen als Messwiederholungen modelliert, da bei beidem jeweils dieselben Patientinnen und

Patienten vorkommen. Zur Prüfung der Normalverteilung der Daten in den jeweiligen Ausprägungsgruppen wurden Shapiro-Wilk Tests verwendet. Im Falle eines statistisch signifikanten Effekts der ANOVA wurden Bonferroni korrigierte post-hoc Tests verwendet.

3 Ergebnisse – Resultate

Von den 176 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten schlossen 97 die CLINIBIL Studie ab. Gründe für einen Abbruch waren unter anderen ein ICU Aufenthalt < 48 Stunden und logistische Probleme bei der Probengewinnung.

41 Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich für die Iohexol Clearance rekrutiert, wobei davon 25 die Clearance vollständig abgeschlossen haben. Die Hauptgründe Gründe für einen Abbruch waren hier logistische Probleme und ein instabiler Zustand der Patientinnen und Patienten.

Die Verabreichung des Markers wurde von allen Patientinnen und Patienten komplikationslos vertragen, es wurde von keinen Nebenwirkungen berichtet. Die Baseline Charakteristiken der Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, waren die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zwischen 51 und 81 Jahren alt. 20 der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren männlich. 20 der Patientinnen und Patienten erhielten einen Koronararterienbypass.

Präoperative Charakteristiken	
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	5 (20%)
Männlich	20 (80%)
Alter (Jahre)	
Min	47
Max	84
Mittelwert	66.44
Körpergewicht in kg	

Min	60
Max	108
Mittelwert	84.32
Adipositas, n	6 (24%)
Diabetes mellitus, n	7 (28%)
davon insulinpflichtig, n	2 (8%)
NSAR, n	0
ACE-Hemmer, n	11 (81%)
AT-1 Antagonisten, n	5 (20%)
Kalziumantagonisten, n	7 (28%)
SGLT-2-Hemmer, n	4 (16%)
CKD-EPI präoperativ <90 ml/min/m ² , n	18 (72%)
Perioperative Charakteristiken	
Operationstyp	
Koronararterienbypass	20 (76%)
Klappenersatz	5 (20%)
HLM Zeit in min	
Min	60
Max	259
Mittelwert	126
HLM Bilanz in ml	
Min	-654
Max	8416
Mittelwert	3585.36
OP Bilanz *	
Min	-2358
Max	4252
Mittelwert	1310.04

Tabelle 3 Charakteristiken der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer insgesamt

*exklusive P 153, Daten fehlend

Eine Tabelle mit den Charakteristiken der einzelnen Patientinnen und Patienten ist im Anhang zu finden.

Abbildung 6 zeigt den Serumkreatinin Verlauf der einzelnen Patientinnen und Patienten. Abbildung 7 den Verlauf von mGFR, eGFR (CKD-EPI) und CrCl für die einzelnen Patientinnen und Patienten.

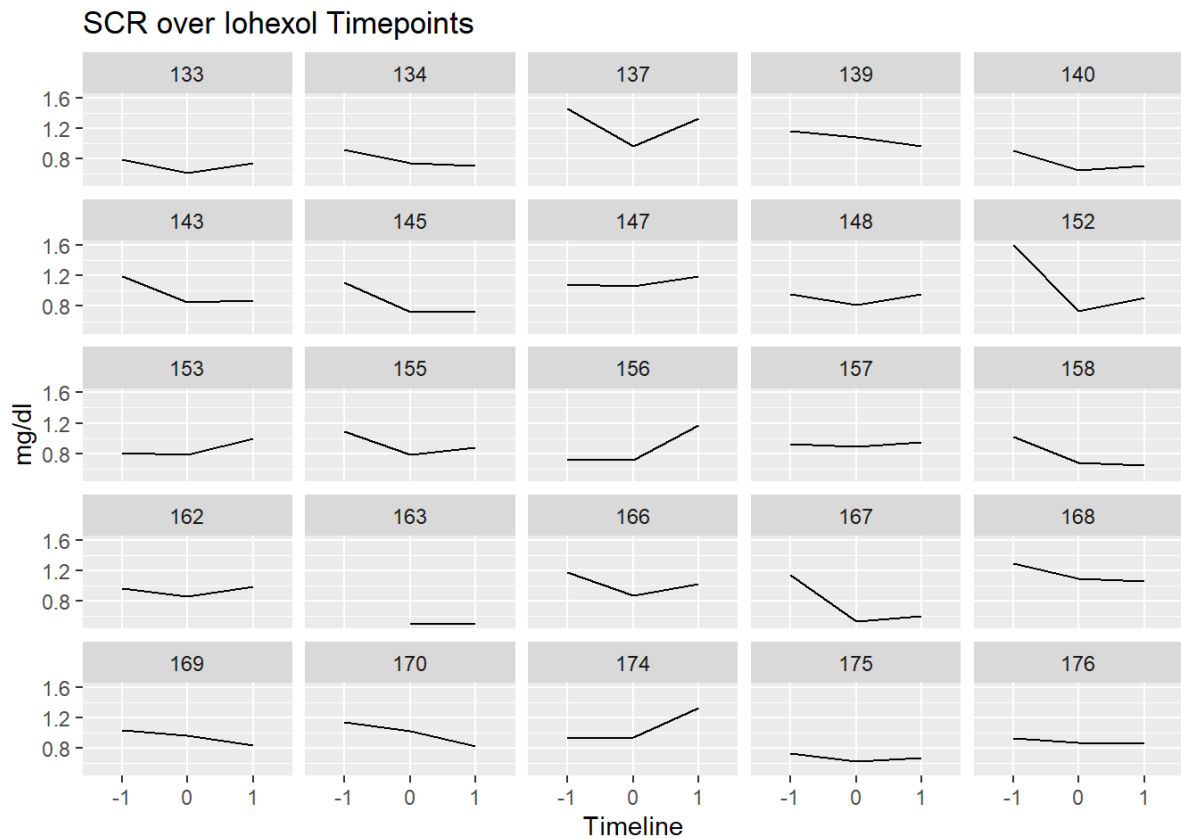


Abbildung 4 Serumkreatinin der einzelnen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer über die Zeit

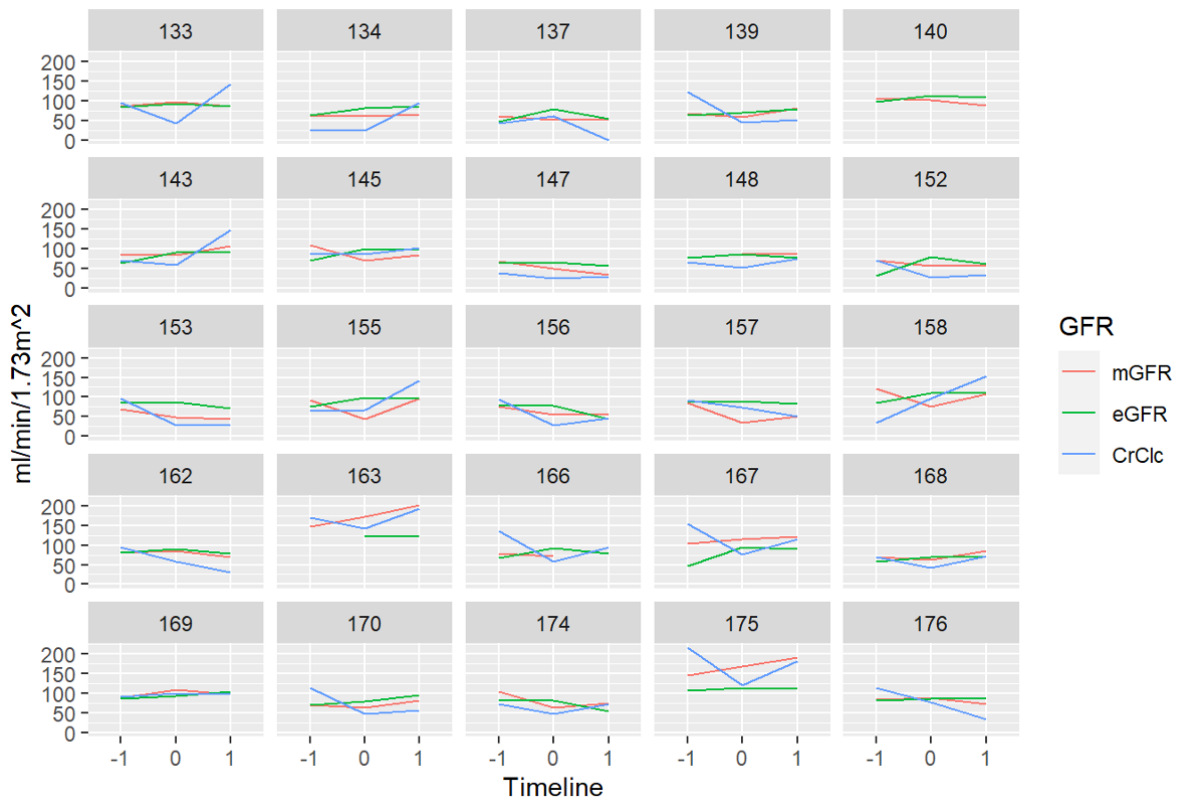


Abbildung 5 mGFR, eGFR und CrCl der einzelnen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer über die Zeit

Die Mittelwerte der verschiedenen Messtypen zu den drei Zeitpunkten präoperativ, postoperativ und 24-postoperativ können Tabelle 4 entnommen werden.

	Prä-operativ	Post-operativ	24h-postoperativ
mGFR (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 88.63 Median = 84.1 SD = 23.73	Mittelwert = 79.25 Median = 70.3 SD = 34.24	Mittelwert = 87.45 Median = 83.4 SD = 39.27
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 72.95 Median = 75.71 SD = 16.91	Mittelwert = 89.84 Median = 89.1 SD = 14.35	Mittelwert = 83.91 Median = 86.57 SD = 20.32
eGFR Volumen-korrigiert (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 72.95 Median = 75.71 SD = 16.91	Mittelwert = 83.25 Median = 80.6 SD = 16.97	Mittelwert = 77.87 Median = 79.66 SD = 21.5
CrCl (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 92.08 Median = 89.92 SD = 43.86	Mittelwert = 62.77 Median = 58.39 SD = 30.44	Mittelwert = 84.77 Median = 74.81 SD = 51.77

Tabelle 4 Mittelwert, Median, Standardabweichung aller Patientinnen und Patienten, inklusive Ausreißer

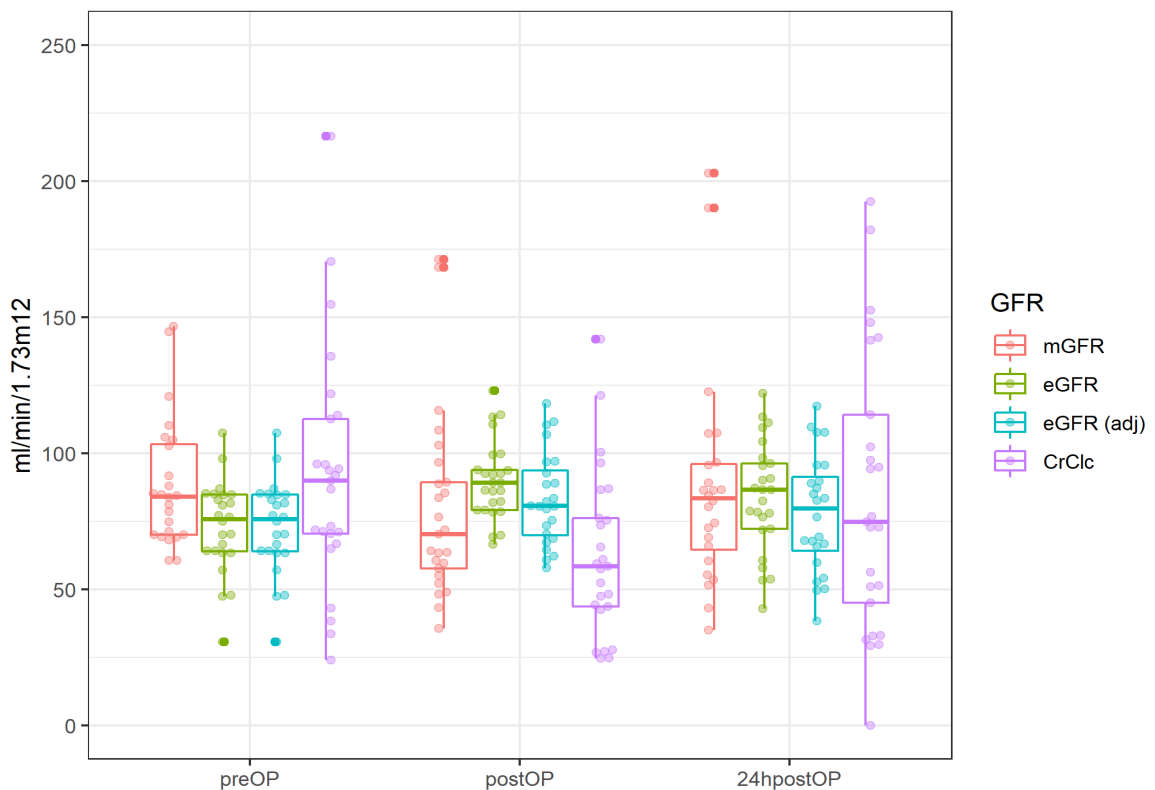


Abbildung 6 Boxplot aller Patientinnen und Patienten über die Zeit, inklusive Ausreißer

Drei Patientinnen und Patienten zeigten einen oder mehrere Ausreißer der Messwerte, wobei ein Messwert sogar als Extremwert einzustufen war. Bei einer Patientin/ einem Patienten war die präoperative eGFR abweichend niedrig, bei einer Patientin/ einem Patienten waren mGFR, eGFR und Kreatinin Clearance postoperativ und 24-Stunden postoperativ abweichend hoch und bei einer Patientin/ einem Patienten war die mGFR und Kreatinin Clearance postoperativ und 24-Stunden postoperativ abweichend hoch. Aufgrund der Abweichungen ergaben Shapiro-Wilk Tests statistisch signifikante Abweichungen von der Normalverteilung der Werte. Die signifikanten Abweichungen verschwanden nach Ausschluss der drei betroffenen Studienteilnehmenden aus der ANOVA Berechnung (Tabelle 5).

	Prä-operativ	Post-operativ	24h-postoperativ
mGFR (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 84.02 Median = 83.8 SD = 16.88	Mittelwert = 72.01 Median = 67.25 SD = 21.98	Mittelwert = 78.35 Median = 82.4 SD = 22.27
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 73.3 Median = 75.71 SD = 13.09	Mittelwert = 87.72 Median = 87.78 SD = 12.03	Mittelwert = 82.0 Median = 84.53 SD = 18.37
eGFR Volumen-korrigiert (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 73.3 Median = 75.71 SD = 13.1	Mittelwert = 90.98 Median = 80.44 SD = 14.74	Mittelwert = 75.77 Median = 76.6 SD = 19.32
CrCl (ml/min/1.73 m ²)	Mittelwert = 83.79 Median = 88.35 SD = 32.81	Mittelwert = 58.12 Median = 57.87 SD = 22.76	Mittelwert = 77.81 Median = 73.84 SD = 43.36

Tabelle 5 Mittelwert, Median, Standardabweichung aller Patientinnen und Patienten, exklusive Ausreißer

mGFR (p=0.01) und CrCl (p=0.004) fielen vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt signifikant ab und stiegen dann wieder an, allerdings nicht signifikant. eGFR (p<0.001) und eGFR-adj. (p=0.01) stiegen vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt signifikant an, danach sanken sie nicht signifikant ab.

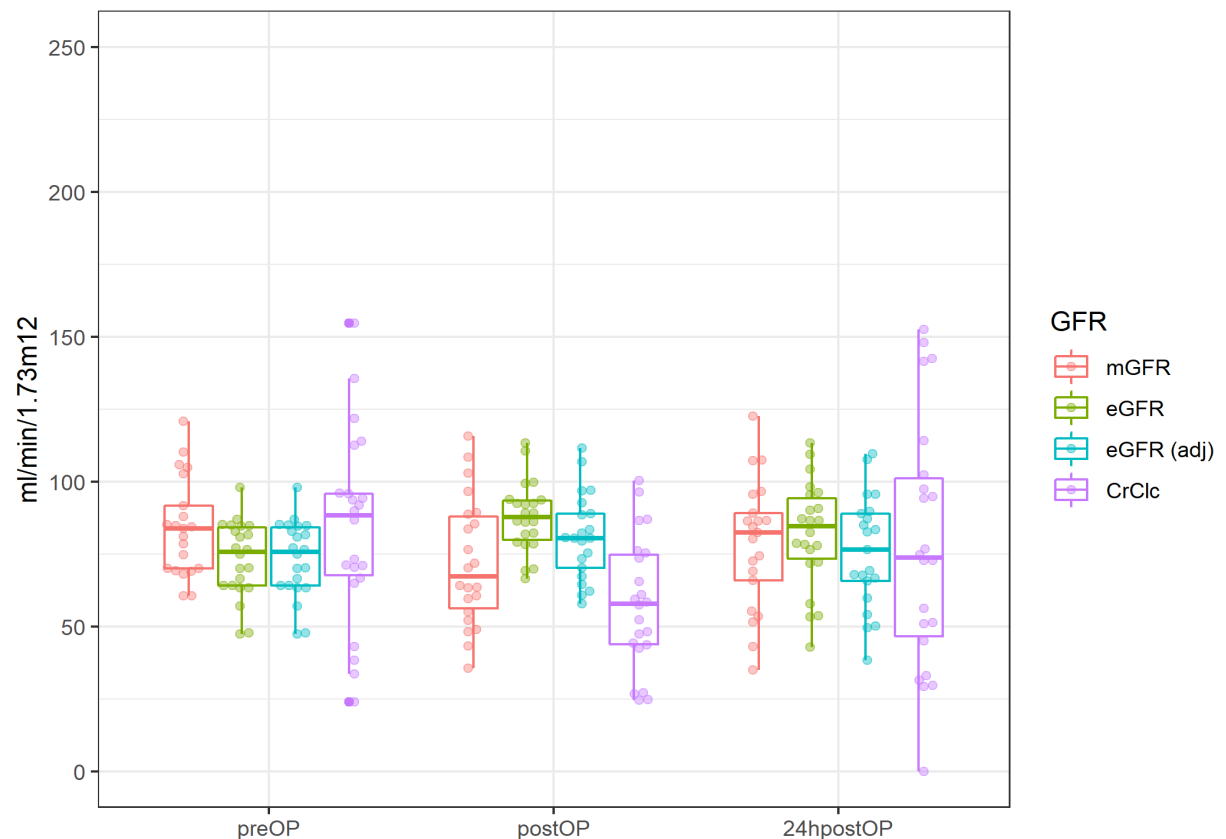


Abbildung 7 Boxplot aller Patientinnen und Patienten über die Zeit, exklusive Ausreißer

Ein signifikanter Interaktionseffekt bestand zwischen der Art der GFR Bestimmung und dem Zeitpunkt der Messung $F(2.16, 38.83)=4.721, p<0.001$. Dies deutet darauf hin, dass Unterschiede zwischen der Art der GFR Bestimmung vom gemessenen Zeitpunkt abhängen. Bonferroni-korrigierte post-hoc Tests zeigten präoperativ einen signifikanten Unterschied zwischen mGFR und eGFR ($p=0.007$). Zum postoperativen Zeitpunkt zeigten mGFR und eGFR ebenso einen signifikanten Unterschied ($p=0.007$). eGFR unterschied sich signifikant von eGFR-adj. ($p<0.001$) und CrCl ($p<0.001$). CrCl unterschied sich zudem signifikant zu eGFR-adj. ($p<0.001$). Zum 24-h-postoperativen Zeitpunkt unterschieden sich eGFR und eGFR-adj. signifikant ($p<0.001$). Unterschiede innerhalb der Methoden der GFR Bestimmung über die Zeit wurden für alle Methoden gefunden, aber waren nur zwischen prä- und postoperativem Zeitpunkt signifikant (mGFR prä-post $p=0.01$, eGFR prä-post $p<0.001$, eGFR-adj. 0.01 , CrCl prä-post $p=0.004$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede der GFR Messarten zwischen post-op und 24-h-postop, sowie prä- und 24-h-postop gefunden werden.

Anova, $F(2.16,38.83) = 4.72, p = 0.013, \eta_g^2 = 0.07$

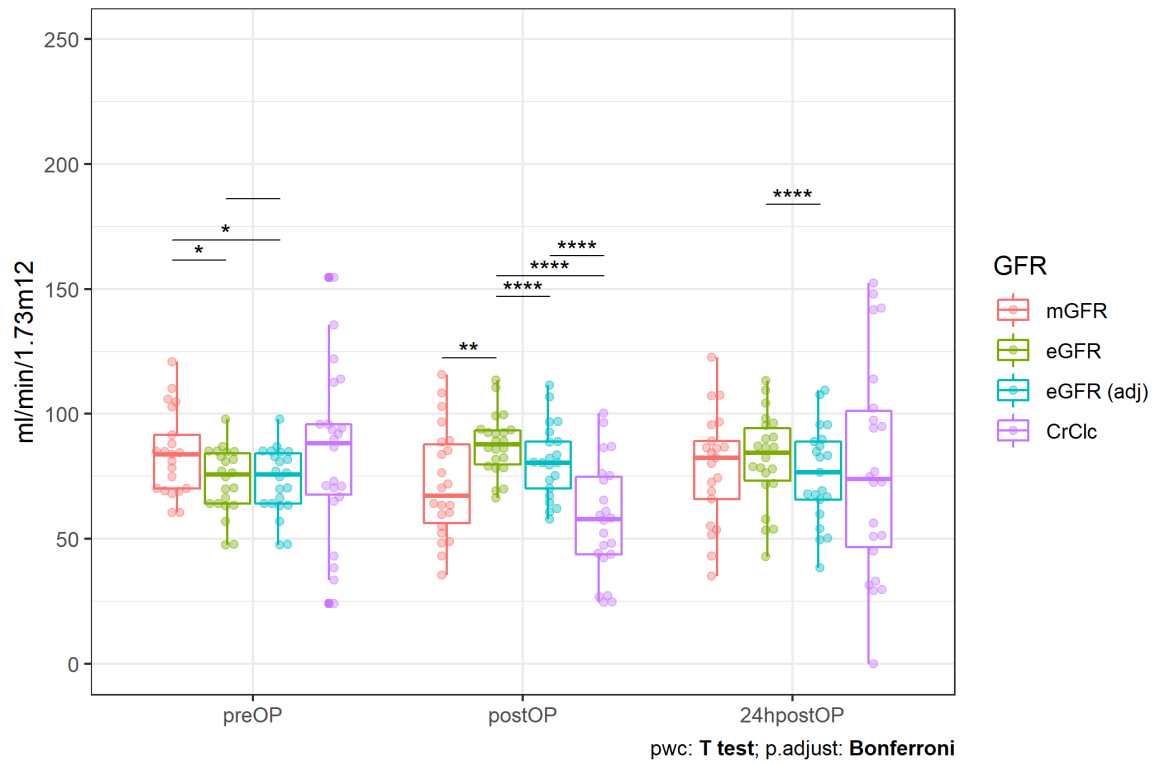


Abbildung 8 ANOVA GFR

Anova, $F(2.16,38.83) = 4.72, p = 0.013, \eta_g^2 = 0.07$

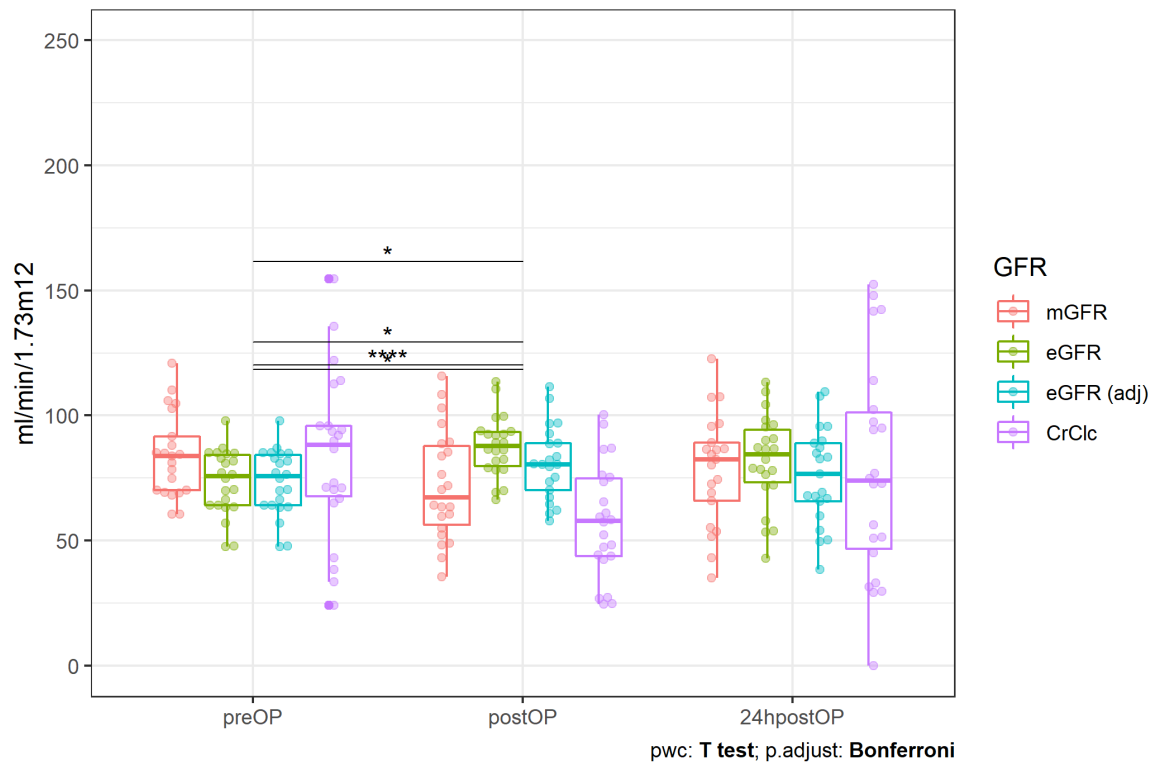


Abbildung 9 ANOVA Messzeitpunkt

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Nierenfunktion von herzchirurgischen Patientinnen und Patienten in der peri- und postoperativen Phase untersucht. Ziel der Studie war es, die glomeruläre Filtrationsrate mittels des exogenen Markers Iohexol (mGFR) zu messen, den Verlauf zu beschreiben und mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), Volumen-korrigierter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR-adj.) sowie der Kreatinin Clearance zu vergleichen (CrCl), um so die in der Studie gemessenen Kreatinin basierten Werte zur Beschreibung der Nierenfunktion zu evaluieren und mit dem Goldstandard zur Messung der Nierenfunktion in Beziehung zu setzen.

In einer Studie von Lassnigg et al. zeigten diejenigen Patientinnen und Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eine erhöhte 30-Tage Mortalität, die mit dem Serumkreatinin anstiegen, aber interessanterweise auch diejenigen, die mit dem Serumkreatinin stärker absanken, so dass wir uns die Frage stellten, wie sich die gemessene glomeruläre Filtrationsrate nach einem herzchirurgischen Eingriff entwickelt und wie sie sich im Vergleich zu anderen Messmethoden verhält. Wir vermuteten eine Rekrutierung der renalen Reserve und damit einen Anstieg der gemessenen GFR unmittelbar postoperativ, was eine Erklärung für jene Fälle mit einem Abfall des Serumkreatinins darstellen würde.

Unsere Ergebnisse ergaben, dass mGFR und CrCl vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt signifikant abfielen und die eGFR dagegen signifikant anstieg. Die mGFR fiel im Median von 83.3 ml/min/1.73 m² auf 67.25ml/min/1.73 m² ab, die CrCl von 88.35ml/min/1.73 m² auf 57.87 ml/min/1.73 m² und die eGFR stieg im Median von 75.71ml/min/1.73 m² auf 87.78ml/min/1.73 m² an. Der Effekt hielt auch an, nachdem die eGFR Volumen korrigiert wurde und stieg im Median dann von 75.71ml/min/1.73 m² auf 80.44ml/min/1.73 m² an. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen prä-operativem und 24-postoperativen Zeitpunkt, sowie zwischen postoperativem und 24-Stundenpostoperativem Zeitpunkt.

Da sich das Serumkreatinin reziprok zur eGFR verhält, entspricht eine Erhöhung der eGFR einem Serumkreatinin Abfall.

Herzchirurgische Patientinnen und Patienten haben ein erhöhtes Risiko, postoperativ eine akute Nierenschädigung zu erleiden, was mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (104). Lassnigg. et al. stellten fest, dass bereits geringe

Veränderungen des Serumkreatinins mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Das günstigste Outcome in Bezug auf die Mortalität zeigten in der Studie diejenigen Patientinnen und Patienten, die einen geringen Abfall des Serumkreatinins um maximal 0.3 mg/dl hatten. Neben einer Erhöhung des Kreatinins, zeigten auch die Patientinnen und Patienten eine erhöhte 30-Tage-Mortalität, bei denen das Serumkreatinin um mehr als 0.3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden vom präoperativen Baselinewert abfiel. Diese Patientinnen und Patienten zeigten ein komplizierteren Krankheitsverlauf und erhielten vermehrt Volumen und Bluttransfusionen (128). In unserer Untersuchung beobachteten wir eine diskordante Entwicklung von eGFR und mGFR vom präoperativen zum postoperativen Zeitpunkt. Es kam zwar zu einem Anstieg der eGFR, allerdings spiegelte dies die Dynamik der mGFR nicht wider. Es kam nicht wie angenommen zu einem postoperativen Anstieg der mGFR, sondern zu einem Abfall und somit nicht zur Rekrutierung der renalen Reserve. Auch die Entwicklung einer „Augmented Renal Clearance“ mit Erhöhung der GFR konnten wir in unserer Studienpopulation nicht beobachten. Allerdings könnte der Abfall der mGFR bei gleichzeitigem Anstieg der eGFR eine Erklärung für die erhöhte Mortalität bei starkem Abfall des Serumkreatinins darstellen.

Bernardi et al. untersuchten Serumkreatininlevel 120 Minuten nach herzchirurgischen Eingriffen. Bei 5923 Patientinnen und Patienten fiel es im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt, bei 1728 Patientinnen und Patienten stieg es an (129). Blutverdünnung, Volumentherapie und Blutverluste erklären dabei leichte Abfälle des Serumkreatinins perioperativ (130).

In unserer Studie blieb die diskordante Entwicklung von mGFR und eGFR auch bestehen, nachdem die eGFR mit Volumen-korrigiertem Serumkreatinin berechnet wurde. Macedo et al. verglichen Serumkreatinin mit und ohne Volumenkorrektur von kritisch kranken Patientinnen und Patienten. Über den Untersuchungszeitraum stieg die mediane kumulative Flüssigkeitsbilanz von 2.7l an Tag 2 auf 6.5l an Tag 7. Serumkreatinin Konzentrationen mit Flüssigkeitsbilanzkorrektur waren dabei zu jedem Zeitpunkt signifikant höher als nicht-korrigierte Werte, der mediane Unterschied erhöhte sich im Verlauf des Zeitraums von 0.09mg/dl auf 0.65mg/dl. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine Verdünnung zu einer Unterschätzung der AKI Schwere und zu einer verzögerten AKI Diagnose führen könnte (19). Dies können wir durch unsere Studie nicht bestätigen. Liegt kein Baseline Serumkreatinin vor, empfiehlt die KDIGO Leitlinie den niedrigsten Wert

des Klinikaufenthaltes als Baseline zu verwenden, um AKI zu diagnostizieren und zu klassifizieren (29). Fällt Serumkreatinin nun - entsprechend einem eGFR Anstieg - vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt, während mGFR abfällt, ist das Serumkreatinin zum postoperativen Zeitpunkt als artifiziell niedrig zu betrachten und die Verwendung im weiteren Verlauf als Ausgangswert für die AKI Diagnose könnte zu einer falsch hohen Inzidenz an AKI bei kritischen kranken Patientinnen und Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen führen.

Innerhalb der Messarten konnten wir zwischen postoperativem Zeitpunkt und 24h-postoperativem Zeitpunkt, sowie zwischen prä- und 24h-postoperativem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede mehr feststellen. Wir schlussfolgern daraus, dass sich die Nierenfunktion insbesondere in der frühen postoperativen Phase sehr dynamisch entwickelt. Passend dazu beobachteten Maciel et al. in ihrer Studie einen Serumkreatinin Anstieg nach herzchirurgischen Eingriffen; in den meisten Fällen zwischen 6 und 12 h postoperativ. Bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten hielt dabei ein AKI weniger als 24 h an (127).

Je nach betrachtetem Zeitpunkt unterschieden sich die Messarten untereinander. Zum präoperativen Zeitpunkt stellten wir einen signifikanten Unterschied zwischen mGFR und eGFR fest. Zum postoperativen Zeitpunkt unterschied sich die eGFR neben der mGFR auch signifikant von der Volumen-korrigierten eGFR und CrCl. Zum 24h-postoperativem Zeitpunkt unterschieden sich eGFR und Volumen-korrigierte eGFR signifikant. Bragadottir et al. untersuchten die gemessene GFR im Vergleich zur Kreatinin Clearance und geschätzter GFR bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten mit AKI nach herzchirurgischem Eingriff zwischen dem 2. und 12. postoperativem Tag. In der Studie zeigten eGFR und mGFR eine schlechte Übereinstimmung und die eGFR-Formeln überschätzten die mGFR. In einer Studie von Udy et al. unterschätzte die eGFR die mGFR bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation (22).

Für die Kreatinin Clearance wurde eine schlechte Übereinstimmung mit der gemessenen GFR gefunden (21). Die Kreatinin Clearance zeigte in unserer Studie einen gleichsinnigen Verlauf wie die mGFR und es zeigten sich zu den drei Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zur mGFR. Vom präoperativem zum postoperativen Zeitpunkt kam es im Durchschnitt dennoch zu einem stärkeren Abfall der CrCl im Vergleich zur mGFR. Im Gegensatz geht man in der Literatur eher von

einer Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate durch die Sekretion von Kreatinin im Tubulussystem aus (8).

Wir verwendeten zur Messung der GFR den exogenen Marker Iohexol. Die Iohexol Clearance wurde bei der GFR Bestimmung instabiler Patientinnen und Patienten als zuverlässig bewertet (37). Die Stärke der Studie liegt in der Messung der glomerulären Filtrationsrate mit dem Goldstandard. Die eGFR wurde anhand der CKD-EPI Formel bestimmt. CKI-EPI ergab in einer Metanalyse in der Allgemeinbevölkerung durchschnittlich höhere Werte für die eGFR als die MDRD Formel (33).

Wie bereits beschrieben, änderten sich unsere Ergebnisse durch eine Korrektur des Serumkreatinins für die kumulative Flüssigkeitsbilanz nicht signifikant. Wir verwendeten dabei dieselbe Formel wie Macedo et al. (19). Die Kreatinin Clearance wurde in unserer Studie aus dem Sammelharn über 6 Stunden ermittelt. In der Regel wird für die Kreatinin Clearance ein Sammelharn über 24 Stunden verwendet, allerdings hat sich gezeigt, dass auf Intensivstationen ein Sammelurin von zwei Stunden ausreichend ist (20). Bragadottir et al. verwendeten für ihre Studie sogar lediglich ein Sammelurin von 30 min zur Bestimmung der CrCl (21).

Im Gegensatz zur Studie von Lassnigg et al. stellte die Mortalität bei uns kein Endpunkt dar.

Der beschriebene entgegengesetzte Verlauf von eGFR und mGFR ist uns so aus der Literatur nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung wäre eine Verdünnung des Serumkreatinins, zurückzuführen auf das intraoperativ verabreichte Volumen durch die Anästhesie, sowie das Volumen für die Herz-Lungen-Maschine. Wie bereits beschrieben, bestand auch nach Anwendung der Korrekturformel ein diskordanter Verlauf von Volumen-korrigierter eGFR und der mGFR. Serumkreatinin wird auch von anderen Faktoren als der Nierenfunktion beeinflusst, so zum Beispiel von Muskelmasse, Proteinaufnahme, Immobilisation und auch von Medikamenten wie Cimetidin und Trimethoprim, welche die Studienpatientinnen und – patienten allerdings nicht erhielten und ein Anstieg des Serumkreatinins zur Folge hätten. Faktoren wie Geschlecht, Alter und Ethnie beeinflussen ebenfalls das Serumkreatinin, werden aber in den eGFR Formeln berücksichtigt. Zuletzt darf auch der „kreatininblinde“ Bereich nicht außer Acht gelassen werden, so übersteigen

Serumkreatinin Werte erst den oberen Referenzbereich, wenn die GFR bereits über 50% eingeschränkt ist. Dies macht Serumkreatinin zu einem späten Marker der Nierenfunktion.

Unsere Hypothese, dass es zu einer Rekrutierung der renalen Reserve kommen könnte, wurde durch das Absinken der mGFR vom präoperativen zum postoperativen Zeitpunkt widerlegt. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion unmittelbar postoperativ ist allerdings nachvollziehbar, so können Ischämie und Reperfusion, Inflammation, oxidativer Stress, neurohumorale Aktivierung, die Gabe von nephrotoxischen Medikamenten und metabolische Faktoren im Rahmen der herzchirurgischen Operation zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion perioperativ führen.

Es war nicht möglich einzelne Einflussfaktoren zu untersuchen, da die Studienpopulation klein war. Weitere Limitationen stellen die ungleiche Geschlechterverteilung, sowie die begrenzte Zeitspanne auf 24 h postoperativ dar, so dass eine weitere Beobachtung nicht möglich war.

Schlussfolgerung

Jedes Jahr werden weltweit zwei Millionen herzchirurgische Eingriffe vorgenommen. Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen ist mit 5-30% hoch und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Eine korrekte Beurteilung der Nierenfunktion ist postoperativ wichtig, um eine Verschlechterung frühzeitig zu erkennen und die Patientinnen und Patienten optimal versorgen zu können. In der klinischen Routine wird Serumkreatinin als Marker für die Nierenfunktion verwendet. Dieser wird von anderen Faktoren als der Nierenfunktion beeinflusst, unter anderem auch von hohen Verteilungsvolumina. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die auf Serumkreatinin basierende geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zum postoperativen Zeitpunkt bei herzchirurgischen Patientinnen und Patienten artifiziell hoch ist und im Vergleich zur gemessenen GFR eine gegensätzliche Entwicklung vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt aufweist, mit Absinken der gemessenen GFR und Anstieg der geschätzten GFR. Der Effekt hielt auch nach einer Volumenkorrektur des Serumkreatinins an. Dies könnte bei herzchirurgischen Patientinnen und Patienten zu einer Überschätzung der Inzidenz der akuten Nierenschädigung führen. Die Messung der glomerulären Filtrationsrate wird weiterhin zu aufwendig für die

klinische Routine sein, so dass weitere Forschung zur präziseren Diagnostik der Nierenfunktion durchgeführt werden sollte. Eine Chance stellen neuere Biomarker wie KIM-1, NGAL und IL-18 dar, die in Studien weiter evaluiert werden müssen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Robson L. The kidney - an organ of critical importance in physiology. *J Physiol* 2014;592(18):3953-3954.
- (2) Eckardt K, Coresh J, Devuyst O, Johnson R, Köttgen A, Levey A, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158-169.
- (3) Silbernagl S. Die Funktion der Nieren. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9th ed. Stuttgart: Thieme; 2019. p. 383-441.
- (4) Verlander J, Clapp W. Anatomy of the Kidney. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed.: Elsevier; 2020. p. 38-79.
- (5) Krishnan A, Levin A. Chapter 23: Laboratory Assessment of Kidney Disease: Glomerular Filtration Rate, Urinalysis, and Proteinuria. *The Kidneys*. 11th ed.: Elsevier; 2019. p. 732-757.
- (6) Hall J, Hall M. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- (7) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
- (8) Halwachs-Baumann G. Nephrologische Labordiagnostik. In: Halwachs-Baumann G, editor. *Labormedizin*. 2nd ed.: SpringerWienNewYork; 2011. p. 287-303.
- (9) National Kidney Foundation. *Frequently Asked Questions About GFR Estimates*. 2014.
- (10) Levey A. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38(1):167-184.
- (11) Jones C, McQuillan G, Kusek J, Eberhardt M, Herman W, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):992-999.
- (12) Crim M, Calloway D, Margen S. Creatine metabolism in men: urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. *J Nutr* 1975;105(4):428-438.
- (13) Bleiler R, Schedl H. Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med* 1962;59:945-955.
- (14) Robert S, Zarowitz B. Is there a reliable index of glomerular filtration rate in critically ill patients? *DICP* 1991;25(2):169-178.

- (15) Edwards K. Creatinine space as a measure of total body water in anuric subjects, estimated after single injection and haemodialysis. *Clin Sci* 1959;18:455-464.
- (16) Schloerb P. Total body water distribution of creatinine and urea in nephrectomized dogs. *Am J Physiol* 1960;199:661-665.
- (17) Perko M, Jarnvig I, Højgaard-Rasmussen N, Eliassen K, Arendrup H. Electric impedance for evaluation of body fluid balance in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(1):44-48.
- (18) Moran S, Myers B. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985;27(6):928-937.
- (19) Macedo E, Bouchard J, Soroko S, Chertow G, Himmelfarb J, Ikizler T, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14(3):R82.
- (20) Herrera-Gutiérrez M, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega J. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med* 2007;33(11):1900-1906.
- (21) Bragadottir G, Redfors B, Rickstern S. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury - true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care* 2013;17(3):R108.
- (22) Udy A, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care* 2014;18(6):657.
- (23) Dharnidharka V, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):221-226.
- (24) Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268(2):287-294.
- (25) Tenstad O, Roald A, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56(5):409-414.
- (26) Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38(Suppl 1):S20-S27.
- (27) Knight E, Verhave J, Spiegelman D, Hillege H, de Zeeuw D, Curhan G, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65(4):1416-1421.

- (28) Stevens L, Schmid C, Greene T, Li L, Beck G, Joffe M, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75(6):652-660.
- (29) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury . *Kidney Int Suppl* ;2:1-138.
- (30) Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- (31) Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. . *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-470.
- (32) Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro, AF 3rd, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612.
- (33) Matsushita K, Mahmoodi B, Woodward M, Emberson J, Jafar T, Jee S, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307(18):1941-1951.
- (34) Zitta S, Schrabmair W, Reibnegger G, Meinitzer A, Wagner D, Estelberger W, et al. Glomerular filtration rate (GFR) determination via individual kinetics of the inulin-like polyfructosan sinistrin versus creatinine-based population-derived regression formulae. *BMC Nephrol* 2013;14:159.
- (35) Mohanram A, Toto R. Measurement of kidney function. In: Pereira B, Sayegh M, Blake P, editors. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 20-30.
- (36) Buclin T, Sechaud R, Bertschi A, Decosterd L, Belaz N, Appenzeller M, et al. Estimation of glomerular filtration rate by sinistrin clearance using various approaches. . *Ren Fail* 1998;20(2):267-276.
- (37) Salmon-Gondonnière C, Benz-de Bretagne I, Mercier E, Joret A, Halimi J, Ehrmann S, et al. Iohexol clearance in unstable critically ill patients: a tool to assess glomerular filtration rate. *Chlin Chem Lab Med* 2016;54(11):1777-1786.
- (38) Davies D, Shock N. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29(5):496-507.
- (39) Fenton A, Montgomery E, Nightingale P, Peters A, Sheerin N, Wroe A, et al. Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. *BMC Nephrol* 2018;19(1):336.

- (40) Veiras L, Giardi A, Curry J, Pei L, Ralph D, Tran A, et al. Sexual Dimorphic Patern of Renal Transporters and Electrolyte Homeostatis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(12):3504-3517.
- (41) Addis T, Drury D. The rate of urea excretion: VII. The effect of various other factors than blood urea concentration on the rate of urea excretion. *J Biol Chem* 1923;55(4):629-638.
- (42) Bosch J, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerulsr filtration rate. *Am J Med* 1983;75(6):943-950.
- (43) Palsson R, Waikar S. Renal Functional Reserve Revisited. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):e1-e8.
- (44) Viberti G, Boggetti E, Wiseman M, Dodds R, Gross J, Keen H. Effect of protein-restricted diet on renal response to to a meat meal in humans. *Am J Physiol* 1987;253(3 Pt 2):F388-F393.
- (45) Kontessis P, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 1990;38(1):134-144.
- (46) Sims E, Krantz K. Serial Studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal woman. *J Clin Invest* 1958;37(12):1764-1774.
- (47) Davison J, Noble M. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(1):10-17.
- (48) Krutzén E, Olofsson P, Back S, Nilsson-Ehle P. Glomerular filtration rate in pregnancy: a study in normal subjects and in patients with hypertension, preeclampsia and diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52(5):387-392.
- (49) Tonneijck L, Muskiet M, Smits M, van Bommel E, Heerspink H, van Raalte D, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1023-1039.
- (50) Christiansen J, Gammelgaard J, Frandsen M, Parving H. Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term insulin-dependent diabetics. *Diabetologia* 1981;20(4):451-456.
- (51) Nelson R, Bennett P, Beck G, Tan M, Knowler W, Mitch W, et al. Development and progression of renal disease in Prima Indians with non-insulin dependant diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(22):1636-1642.
- (52) ter Wee P, van Ballegooie E, Rosman J, Meijer S, Donker A. Renal reserve filtration capacity in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2(6):504-509.

- (53) American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
- (54) Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995;26(4):610-615.
- (55) Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(5):F817-F822.
- (56) Maddox D, Alavi F, Santella R, Zawada EJ. Prevention of obesity-linked renal disease: Age-dependent effects of dietary food restriction. *Kidney Int* 2002;62(1):208-219.
- (57) Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(9):1107-1121.
- (58) Udy A, Roberts J, Boots R, Paterson D, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(1):1-16.
- (59) Loirat P, Rohan J, Baillet A, Beutilis F, David R, Chapman R. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tabromycin. *N Engl J Med* 1978;299(17):915-919.
- (60) Minville V, Asehnoune K, Ruiz S, Breden A, Georges B, Seguin T, et al. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study. *Crit Care* 2011;15(1):R49.
- (61) Udy A, Boots R, Senthuran S, Stuart J, Deans R, Lassig-Smith M, et al. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2010;111(6):1005-1010.
- (62) Udy A, Baptista J, Lim N, Joynt G, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med* 2014;42(3):520-527.
- (63) Krüger B, Benck U, Singer T, Krämer B. Nierenfunktionsstörungen durch Medikamente. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137(38):1873-1877.
- (64) Pannu N, Nadim M. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S216-S223.
- (65) Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106(5B):13S-24S.

- (66) Pazhayattil G, Shirali A. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:457-468.
- (67) Williams B, Mancia G, Spiering W, et al ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104.
- (68) Björck S, Mulec H, Johnsen S, Nordén G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304(6823):339-343.
- (69) Mann J, Schmieder R, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET-study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-553.
- (70) Loutzenhiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. *Am J Med* 1987;82(3B):23-28.
- (71) Demarie B, Bakris G. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;113(12):987-877.
- (72) Herold GuM. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2019.
- (73) van Bommel E, Muskiet M, van Baar M, Tonneijck L, Smits M, Emanuel A, et al. The renal hemodynamic effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int* 2020;97(1):202-212.
- (74) Cherney D, Perkins B, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2014;129(5):587-597.
- (75) Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl.):S179-S186.
- (76) Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Swärd K, Ricksten S. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2011;37(1):60-67.
- (77) Lannemyr L, Ricksten S, Rundqvist B, Andersson B, Bartfay S, Ljungman C, et al. Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients with Heart Failure and Renal Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7(16):e008455.
- (78) Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;394(10212):1949-1964.
- (79) Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologe* 2013;8(3):247-251.

- (80) Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum J. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(2):654-660.
- (81) Hoste E, Bagshaw S, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411-1423.
- (82) Thadhani R, Pascual M, Bonventre J. Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 1996;334(22):1448-1460.
- (83) Okusa M. The Inflammatory Cascade in Acute Ischemic Renal Failure. *Nephron* 2002;90(2):133-138.
- (84) Basile D, Anderson M, Sutton T. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol* 2012;2(2):1303-1353.
- (85) Elhassan E, Schrier R. Acute Kidney Injury. In: Vincent J, Abraham E, Moore F, Kochanek P, Fink M, editors. *Textbook of Critical Care*. 7th ed.: Elsevier; 2017. p. 773-783.
- (86) Burghardt S, Sanghani V, Falk R, Hladik G. Glomerulonephritis. In: Vincent J, Abraham E, Moore F, Kochanek P, Fink M, editors. *Textbook of Critical Care*. 7th ed.: Elsevier; 2017. p. 794-798.
- (87) Burghardt S, Sanghani V, Falk R, Hladik G. Interstitial Nephritis. In: Vincent J, Abraham E, Moore F, Kochanek P, Fink M, editors. *Textbook of Critical Care*. 7th ed.: Elsevier; 2017. p. 799-800.
- (88) Murray P, Mehta R, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum J, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513-521.
- (89) Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(3):1115-1122.
- (90) Bonventre J. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3265-3268.
- (91) Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(4):419-428.
- (92) Srisawat N, Wen X, Lee M, Kong L, Elder M, Carter M, et al. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1815-1823.
- (93) Prowle J, Rosner M. Have biomarkers failed in acute kidney injury? We are not sure. *Intensive Care Med* 2017;43(6):890-892.

- (94) Esson M, Schrier R. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002;137(9):744-752.
- (95) Ragaller M, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;Suppl 17:S33-S39.
- (96) Bouchard J, Soroko S, Chertow G, Himmelfarb J, Ikizler T, Paganini E, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76(4):422-427.
- (97) RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med* 2012;40(6):1753-1760.
- (98) Wald R, McArthur E, Adhikari N, Bagshaw S, Burns K, Garg A, et al. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically-ill adults: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;65(6):870-877.
- (99) Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney Int* 2016;89(3):555-564.
- (100) Grams M, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81(10):942-948.
- (101) Chawla L, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein S, Siew E, Bagshaw S, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(4):241-257.
- (102) Parikh C, Coca S, Thiessen-Philbrook H, Shlipak M, Koyner J, Wang Z, et al. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Adult Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1748-1757.
- (103) Bove T, Monaco F, Covello RD, Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1(3):13-21.
- (104) Hobson C, Yavas S, Segal M, Schold J, Tribble C, Layon A, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119(18):2444-2453.
- (105) Chertow G, Lazarus J, Christiansen C, Cook E, Hammermeister K, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95(4):878-884.
- (106) Coleman M, Shaefi S, Sladen R. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24(1):70-76.
- (107) Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao Y, Chen L, Zhang Y, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2,157 Cases and 49,777 Controls - A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2016;6(3):237-250.

- (108) Bucerius J, Gummert J, Walther T, Schmitt D, Doll N, Falk V, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy. *Ann Thorac Surg* 2004;77(4):1250-1256.
- (109) Grayson A, Khater M, Jackson M, Fox M. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6):1829-1835.
- (110) Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):19-32.
- (111) Meyer R. Bypassoperationen am schlagenden Herzen bislang ohne Vorteil. *Dtsch Arztebl* 2009;106(48):A2392.
- (112) Lamy A, Devereux P, Prabhakaran D, Taggart D, Hu S, Paolasso E, et al. Effects of Off Pump and On Pump Coronary Artery Bypass Grafting at 1 Year. *N Engl J Med* 2013;368(13):1179-1188.
- (113) Shroyer A, Grover F, Hattler B, Collins J, McDonald G, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361(19):1827-1837.
- (114) Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):153-160.
- (115) Conger J. Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Dis* 1995;26(4):565-576.
- (116) Hoste E, Kellum J, Selby N, Zarbock A, Palevsky P, Bagshaw S, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(10):607-625.
- (117) Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(11):697-711.
- (118) Bellomo R, Auricchio S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough P, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008;31(2):166-178.
- (119) Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Rickstern S. Effects of cardiopulmonary bypass on renal perfusion, filtration, and oxygenation in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2017;126(2):205-213.
- (120) Laffey J, Boylan J, Cheng D. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97(1):215-252.

- (121) Zhang W, Garg A, Coca S, Devereaux P, Eikelboom J, Kavsak P, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):3123-3132.
- (122) Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw S, Ronco C, Bellomo R. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib Nephrol* 2007;156:340-353.
- (123) Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2024-2033.
- (124) Schrier R, Abraham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(8):577-585.
- (125) Gaudino M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Lacoviello L, et al. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(4):1107-1112.
- (126) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-c184.
- (127) Maciel A, Nassar AJ, Vitorio D. Very Transient Cases of Acute Kidney Injury in the Early Postoperative Period After Cardiac Surgery: The Relevance of More Frequent Serum Creatinine Assessment and Concomitant Urinary Biochemistry Evaluation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30(1):56-63.
- (128) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann L, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1597-1605.
- (129) Bernardi M, Ristl R, Neugebauer T, Hiesmayr M, Druml W, Lassnigg A. Very early changes in serum creatinine are associated with 30-day mortality after cardiac surgery: A cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37(10):898-907.
- (130) Swaminathan M, Phillips-Bute B, Conlon P, Smith P, Newman M, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):784-791.

6 Anhang

6.1 Charakteristika der einzelnen Patientinnen und Patienten

Studien Nr.	Größe	Gewicht	Alter	Adipositas	Geschlecht
P133	171	79	81	nein	m
P134	148	64	71	nein	w
P137	165	90	72	ja	m
P139	178	80	71	nein	m
P140	175	90	57	nein	m
P143	178	93	65	nein	m
P145	174	92	64	ja	m
P147	173	89	80	nein	m
P148	173	88	77	nein	m
P152	160	60	78	nein	w
P153	178	85	78	nein	m
P155	174	82	57	nein	m
P156	169	77	81	nein	w
P157	173	74	66	nein	m
P158	176	71	51	nein	m
P162	182	69	68	nein	m
P163	172	90	55	ja	m
P166	176	88	74	nein	m
P167	170	83	74	nein	f
P168	172	100	67	ja	m
P169	175	88	48	nein	m
P170	173	76	59	nein	m
P174	178	108	70	ja	m
P175	183	92	51	nein	m
P176	167	99	72	ja	m

Studien Nr.	CKD-EPI <90 ml/min	Albumin-H prä-op	ACE-Hemmer	AT1Blocker
P133	ja	11	nein	ja
P134	ja	< 3	nein	nein
P137	ja	171	nein	ja
P139	ja	5	nein	ja
P140	nein	15	ja	nein
P143	ja	< 3	nein	ja
P145	nein	14	nein	ja
P147	ja	4	ja	nein
P148	ja	5	ja	nein

P152	ja	6	nein	nein
P153	ja	5	ja	nein
P155	nein	23	nein	nein
P156	ja	3	nein	nein
P157	ja	3	ja	nein
P158	nein	3	ja	nein
P162	ja	14	ja	nein
P163	nein	8	ja	nein
P166	ja	8	ja	nein
P167	nein	9	nein	nein
P168	ja	3	ja	nein
P169	ja	13	nein	nein
P170	ja	32	nein	nein
P174	ja	11	ja	nein
P175	nein	5	nein	nein
P176	ja	19	nein	nein

Studien Nr.	SGLT2-Inh.	Kalziumkanalblocker	Diuretika	NSAR
P133	nein	ja	nein	Thrombo-ASS
P134	ja	nein	nein	Thrombo-ASS
P137	nein	ja	ja	Thrombo-ASS
P139	nein	ja	nein	nein
P140	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P143	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P145	ja	nein	nein	Thrombo-ASS
P147	nein	ja	nein	Thrombo-ASS
P148	nein	ja	ja	nein
P152	nein	nein	nein	nein
P153	nein	nein	ja	Thrombo-ASS
P155	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P156	nein	ja	nein	Thrombo-ASS
P157	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P158	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P162	nein	nein	ja	Thrombo-ASS
P163	ja	nein	ja	nein
P166	nein	nein	nein	nein
P167	nein	nein	nein	nein
P168	ja	nein	nein	Thrombo-ASS
P169	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P170	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P174	nein	nein	nein	nein
P175	nein	nein	nein	Thrombo-ASS
P176	nein	ja	nein	nein

Studien Nr.	Diabetes mellitus	Insulinpflichtig
P133	ja	nein
P134	ja	nein
P137	ja	nein
P139	nein	nein
P140	nein	nein
P143	nein	nein
P145	ja	nein
P147	nein	nein
P148	nein	nein
P152	nein	nein
P153	nein	nein
P155	nein	nein
P156	nein	nein
P157	nein	nein
P158	nein	nein
P162	ja	ja
P163	ja	ja
P166	ja	nein
P167	nein	nein
P168	ja	nein
P169	nein	nein
P170	nein	nein
P174	nein	nein
P175	nein	nein
P176	nein	nein

Studien Nr.	Art der OP	HLM Dauer min	Bilanz HLM ml	Bilanz OP ml
P133	Aortenklappenersatz	60	3707	2663
P134	CABG	117	4547	4216
P137	CABG	110	1701	1175
P139	CABG	174	3438	1962
P140	CABG	118	1408	778
P143	CABG	108	2601	1402
P145	CABG	128	-654	4252
P147	Aortenklappenersatz	168	2847	165
P148	CABG, Aortenklappenersatz	176	4104	2182
P152	CABG	63	2120	2333
P153	CABG, Ascendensersatz	178	4037	0
P155	CABG	95	3438	-145
P156	CABG	110	3493	995
P157	CABG	140	4134	-1324

P158	CABG	91	2451	1285
P162	Aortenklappenersatz	103	3026	2000
P163	CABG	118	4290	1246
P166	CABG	149	6662	1693
P167	Aortenklappenersatz	110	2174	-262
P168	CABG	259	8416	1716
P169	CABG	178	4229,5	2288
P170	CABG	78	4401	2210
P174	CABG	74	3191	1440
P175	CABG	92	3733	839
P176	CABG, Herzohrverschluss	153	6139,5	-2358

Studien Nr.	Arterenol*	Levosimendan*	Ephedrin*	Dobutamin*
P133	ja	nein	nein	nein
P134	ja	ja	nein	nein
P137	ja	nein	nein	ja
P139	ja	nein	ja	nein
P140	ja	nein	nein	nein
P143	ja	nein	nein	nein
P145	ja	nein	ja	nein
P147	ja	nein	nein	nein
P148	ja	nein	ja	nein
P152	ja	nein	ja	nein
P153	ja	nein	nein	nein
P155	ja	ja	nein	nein
P156	ja	nein	nein	nein
P157	ja	nein	ja	nein
P158	ja	nein	ja	nein
P162	ja	nein	nein	nein
P163	ja	ja	nein	nein
P166	ja	nein	ja	nein
P167	ja	nein	nein	nein
P168	ja	ja	nein	nein
P169	ja	ja	nein	ja
P170	ja	nein	ja	nein
P174	ja	nein	nein	nein
P175	ja	nein	nein	nein
P176	ja	ja	Nein	nein

*intraoperativ **postoperativ

Studien Nr.	Antibiotika*	AKI SCr+Urin **	AKI SCr **	AKI Urin **
P133	Vancomycin	Stadium 1	nein	Stadium 1
P134	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1

P137	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 2	Stadium 1	Stadium 2
P139	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P140	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P143	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P145	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 2	nein	Stadium 2
P147	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	Stadium 1	Stadium 1
P148	Vancomycin	Stadium 1	nein	Stadium 1
P152	Cefuroxim, Teicoplanin	nein	nein	nein
P153	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	Stadium 1	Stadium 1
P155	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P156	Cefuroxim, Teicoplanin	Stadium 2	Stadium 1	Stadium 2
P157	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P158	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P162	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P163	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P166	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P167	nein	nein	nein	nein
P168	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P169	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	nein	Stadium 1
P170	Vancomycin, Cefuroxim	nein	nein	nein
P174	Vancomycin, Cefuroxim	Stadium 1	Stadium 1	Stadium 1
P175	Vancomycin, Cefuroxim	nein	nein	nein
P176	Levofloxacin, Vancomycin	Stadium 1	nein	Stadium 1
*intraoperativ **postoperativ				