

**Diplomarbeit**

**Einfluss perioperativer Inflammation auf das  
Auftreten  
postoperativer Nierenschädigung**

eingereicht von

**Andreas Bayer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

Klinische Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin 1

Unter der Anleitung von Betreuer\*innen

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Andrea Kurz

Dr.med.univ. Michael Eichlseder

Graz, am 14.10.2024

## 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 entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.10.2024

Andreas Bayer eh.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des Schreibens meiner Diplomarbeit und während meines Studiums unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gebührt meinen beiden Betreuern, Frau Prof<sup>in</sup> Andrea Kurz und Herrn Dr. Michael Eichlseder für ihre kontinuierliche Unterstützung zu jeder Zeit und ihre Fachkenntnisse. Ihre konstruktiven Ratschläge und ihr Engagement haben maßgeblich zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen.

Weiters will ich mich bei dem gesamten Forschungsteam der INSIGHT-Studie bedanken. Ich konnte schon früh im Studium wertvolle Erfahrungen im Bereich der Anästhesie und klinischen Forschung in diesem Team sammeln, die ich heute nicht missen möchte.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Familie und all meinen Freunden bedanken. Die bedingungslose Unterstützung, nicht nur beim Schreiben dieser Arbeit, sondern auch während meines gesamten Studiums, war von unschätzbarem Wert.

Außerdem bedanke ich mich herzlichst bei der Mutter meiner Freundin, Elfriede, bei meiner Schwägerin Johanne und bei meinem Bruder Stephan für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Freundin Elena bedanken, die für mich eine unglaublich große moralische Unterstützung während dieser Diplomarbeit und meines Studiums war, mich unermüdlich motiviert und mich durch Höhen und Tiefen begleitet hat.

Danke!

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Weltweit werden jährlich über 300 Millionen Operationen durchgeführt. Dabei entwickeln 1,8-39,9% Patient\*innen ein postoperatives akutes Nierenversagen (engl. Acute kidney injury, AKI). Das Auftreten von AKI ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden. Inwiefern postoperatives AKI mit der perioperativen Inflamationsreaktion in Zusammenhang steht, ist noch nicht geklärt und soll durch diese Arbeit näher beleuchtet werden.

**Methodik:** Um den Zusammenhang zwischen perioperativer Inflammation und dem Auftreten von postoperativem AKI zu untersuchen, werden die Daten der ersten 100 Patient\*innen der INSIGHT-Studie des Studienstandortes Graz herangezogen. Bei dieser Studie werden die Konzentrationen des Parameters Kreatinin und der inflammatorischen Parameter C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) untersucht und auf Korrelation getestet. Neben einer präoperativen Baseline erfolgen Messungen an den ersten drei postoperativen Tagen und am fünften postoperativen Tag. Weiters werden die Unterschiede der maximalen inflammatorischen Parameter CRP, IL-6 und PCT in den Gruppen AKI und NAKI (engl. no acute kidney injury) untersucht. AKI wird gemäß KDIGO Leitlinien durch einen erhöhten Kreatinin-Anstieg definiert.

**Ergebnisse:** Es wurden 100 Patient\*innen statistisch ausgewertet. 69% der Studienpopulation waren männlich und 31% weiblich, das mediane Alter betrug 68 Jahre (IQR:15). 15% der Patient\*innen hatten ein AKI, wobei dies in 73% (n=11) der Fälle erstgradig und in 27% (n=4) zweitgradig war. Es zeigte sich ein schwacher Zusammenhang ( $R^2=0,052$ ,  $p=0,023$ ) der maximalen postoperativen Kreatinin- und PCT- Werten. Der Vergleich von CRP, PCT und IL-6 in den Gruppen AKI und NAKI zeigt keine statistische Signifikanz.

**Diskussion:** Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die perioperative Inflammation an der Entstehung von postoperativem AKI beteiligt sein könnte. Um exaktere Aussagen treffen zu können, werden weitere Untersuchungen mit größerem Stichprobenumfang benötigt. Die Beendigung der INSIGHT-Studie hat das Ziel die fehlenden Daten zu liefern. In Zukunft könnte es sinnvoll sein, therapeutische Strategien zu entwickeln, welche gezielt die perioperative Inflamationsreaktion reduzieren, um das Auftreten von postoperativem AKI zu minimieren.

## Abstract

**Introduction:** Over 300 million operations are performed each year worldwide. In the process, 1.8-39,9% of patients develop postoperative acute kidney injury (AKI). The occurrence of AKI is associated with increased mortality and morbidity. The extent to which postoperative AKI is associated with the perioperative inflammatory response has not yet been clarified and will be examined in more detail in this study.

**Methods:** In order to further investigate the relationship between perioperative inflammation and the occurrence of postoperative AKI, data of the first 100 patients included in the INSIGHT study (study site Graz) is evaluated. In this study, the concentrations of the parameter creatinine are measured and compared to the concentrations of the inflammatory parameters C-reactive Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) and Procalcitonin (PCT). In addition to a preoperative baseline, measurements are taken on the first three postoperative days and on the fifth postoperative day. Furthermore, differences in the maximum levels of CRP, IL-6 and PCT were measured and evaluated in the AKI and NAKI (no acute kidney injury) groups. AKI is defined according to KDIGO guidelines by an increased creatinine level.

**Results:** 100 patients were statistically analyzed. 69% of the study population were male and 31% female, the median age was 68 years (IQR:15). 15% of patients had AKI, with 73% (n=11) of cases being first-degree and 27% (n=4) second-degree. There was a weak correlation ( $R^2=0.052$ ,  $p=0.023$ ) between the maximum postoperative creatinine and PCT values. The comparison of CRP, PCT and IL-6 in the AKI and NAKI groups shows no statistical significance.

**Discussion:** The results provide initial evidence that perioperative inflammation may be involved in the development of postoperative AKI. Further investigations with a larger sample size are needed to make more precise statements. The completion of the INSIGHT-study aims to provide the missing data. In the future it may be useful to develop therapeutic strategies that specifically target on reducing the perioperative inflammatory reaction in order to minimize the occurrence of postoperative AKI.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis .....	3
1. Einleitung.....	4
1.1 Akute Nierenschädigung .....	5
1.1.1 Klassifikation .....	5
1.1.2 Epidemiologie.....	8
1.1.3 Ätiologie.....	9
1.1.3.1 Prärenal.....	9
1.1.3.2 Intrarenal .....	9
1.1.3.3 Postrenal .....	10
1.1.4 Pathophysiologie .....	11
1.1.5 Risikofaktoren.....	13
1.1.5.1 Perioperative Risikofaktoren.....	13
1.1.6 Folgen .....	14
1.2 Perioperative Inflammationsreaktion .....	15
1.2.1 Einflussfaktoren der Inflammationsreaktion.....	16
1.2.1.1 Chirurgisches Trauma .....	16
1.2.1.2 Postoperative Immunsuppression .....	19
1.2.1.3 Medikamente (Hypnotika, Opiode, Steroide).....	20
1.2.1.4 Bluttransfusion.....	23
1.2.1.5 Sauerstoff und Beatmung.....	23
1.2.1.6 Perioperative Hypothermie .....	24
1.3 Laborparameter .....	25
1.3.1 Kreatinin .....	25
1.3.2 CRP .....	26
1.3.3 IL-6 .....	26
1.3.4 PCT .....	27
2. Materialien und Methoden .....	29
2.1 Fragestellung.....	29
2.2 Endpunkte .....	29
2.3 Studiendesign und Durchführung .....	29
2.3.1 Ziel der Diplomarbeit .....	29

2.3.2	Studienpopulation.....	30
2.3.2.1	Einschlusskriterien .....	30
2.3.2.2	Ausschlusskriterien .....	31
2.3.2.3	Aufklärungsgespräch.....	31
2.3.3	Ethikkommission .....	31
2.4	Messungen.....	32
2.4.1	Laborwerte .....	32
2.4.2	KDIGO-AKI Score .....	32
2.4.3	Demographische und Morphometrische Daten .....	32
2.4.3.1	Body-Mass-Index .....	33
2.4.3.2	ASA-Klassifikation .....	33
2.4.4	Statistische Auswertung .....	34
3.	Ergebnisse .....	35
3.1	Deskriptive Statistik .....	35
3.1.1	Studienpopulation.....	35
3.1.2	Parameter.....	38
3.1.2.1	Kreatinin .....	38
3.1.2.2	CRP.....	40
3.1.2.3	IL-6 .....	43
3.1.2.4	PCT .....	46
3.1	Test auf Normalverteilung .....	49
3.2	Schließende Statistik.....	49
3.2.1	Vergleich .....	49
3.2.2	Korrelation Kreatinin und Inflammation .....	50
4.	Diskussion .....	54
4.1	Interpretation .....	54
4.2	Limitationen .....	57
4.3	Ausblick .....	58
5.	Literaturverzeichnis .....	60

## Abkürzungen und deren Erklärung

ACE	.....	Angiotensin-Converting-Enzyme
AKI	.....	Akute Nierenschädigung
AKIN	.....	Acute Kidney Injury Network
APP	.....	Akute-Phase Proteine
ARB	.....	Angiotensin 1 Rezeptorblocker
ASA	.....	American Society of Anaesthesiology
Base	.....	Baseline
BMI	.....	Body-Mass-Index
CRF	.....	Case Report Form
CRP	.....	C-reaktives Protein
DAMP	.....	Damage-associated molecular pattern
GFR	.....	Glomeruläre Filtrationsrate
HMGB-1	.....	High-Mobility-Group-Protein-1
IAP	.....	Intraabdominal pressure
IL-10	.....	Interleukin 10
IL-6	.....	Interleukin-6
INSIGHT	.....	<i>Peroperative inflammatory reSponse assessment In hiGH-Risk patientS undergoing noncardiac surgery</i>
KDIGO	.....	Kidney Disease: Improving Global Outcome
MDSC	.....	Myeloid-derived suppressor cell
MHC-II	.....	Major histocompatibility complex-II
NAKI	.....	No Acute Kidney Injury
NFκB	.....	Nuclear factor kappa B
NK-Zellen	.....	Natürliche Killerzellen
NSAR	.....	Nicht steroidale Antirheumatika
PAMP	.....	Pathogen associated molecular pattern
PCh	.....	Phosphochylin
PCT	.....	Procalcitonin
PHD-HIF	.....	Prolyhydroxylase-hypoxie-induzierbarer Transkriptionsfaktor
PRR	.....	Pattern Recognition Receptor
RAGE	.....	Receptor for advanced glycation end products
ROS	.....	Reactive oxygen species
STAT	.....	Signal transducers and activators of transcription
Th2-Zellen	.....	Typ-2-T-Helferzellen
TLR	.....	Toll-like-rezeptor
TNFα	.....	Tumornekrosefaktor α

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Ursachen der akuten Nierenschädigung adaptiert von Symons (27). .....	12
Abbildung 2: Ablauf der perioperativen Inflammationsreaktion adaptiert von Rossaint/Zarbock (44). .....	18
Abbildung 3: Einfluss von Opioiden auf das Immunsystem adaptiert von Roy et al. (55). ... .....	22
Abbildung 4: Verteilung Kreatinin. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt Kreatinin in mg/dL. ....	39
Abbildung 5: Verteilung C-reaktives Protein (CRP). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt CRP in mg/L. ....	40
Abbildung 6: Zeitverlauf von C-reaktives Protein (CRP) aufgeteilt in die Gruppen akutes Nierenversagen (AKI) und kein akutes Nierenversagen (NAKI). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt CRP in mg/L.....	41
Abbildung 7: Verteilung Interleukin-6 (IL-6). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt IL-6 in mg/dl. ....	43
Abbildung 8: Zeitverlauf von Interleukin-6 (IL-6) aufgeteilt in die Gruppen akutes Nierenversagen (AKI) und kein akutes Nierenversagen (NAKI). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5),die Y-Achse zeigt IL-6 in mg/dl. ....	44
Abbildung 9: Verteilung Procalcitonin (PCT). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt PCT in ng/ml. ....	46
Abbildung 10: Zeitverlauf von Procalcitonin (PCT) aufgeteilt in die Gruppen akutes Nierenversagen (AKI) und kein akutes Nierenversagen (NAKI). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5),die Y-Achse zeigt PCT in ng/ml. ....	47
Abbildung 11: Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Max. Kreatinin und Max. CRP. Die X-Achse zeigt die maximalen postoperativen CRP-Werte, die Y-Achse zeigt die maximalen postoperativen Kreatinin-Werte ( $R^2=0,018$ ).....	52
Abbildung 12: Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Max. Kreatinin und Max. IL-6. Die X-Achse zeigt die maximalen postoperativen IL-6-Werte, die Y-Achse zeigt die maximalen postoperativen Kreatinin-Werte ( $R^2=0,039$ ).....	52
Abbildung 13: Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Max. Kreatinin und Max. PCT. Die X-Achse zeigt die maximalen postoperativen PCT-Werte, die Y-Achse zeigt die maximalen postoperativen Kreatinin-Werte ( $R^2=0,052$ ).....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: RIFLE Klassifikation der akuten Nierenschädigung .....	6
Tabelle 2: AKIN Klassifikation der akuten Nierenschädigung .....	7
Tabelle 3: KDIGO-Klassifikation der akuten Nierenschädigung.....	8
Tabelle 4: Auflistung verschiedener Ursachen der akuten Nierenschädigung unter Angabe der zugrunde liegenden Pathologie und Einteilung in die ätiologischen Subklassen.....	10
Tabelle 5: Einschlusskriterien INSIGHT-Studie .....	30
Tabelle 6: Ausschlusskriterien INSIGHT-Studie .....	31
Tabelle 7: Body-Mass-Index Klassifikation beim Erwachsenen .....	33
Tabelle 8: American Society of Anesthesiology-Klassifikation.....	33
Tabelle 9: Deskriptive Darstellung numerischer Ausprägungsmerkmale der Studienpopulation .....	35
Tabelle 10: Deskriptive Darstellung nominaler Ausprägungsmerkmale der Studienpopulation.....	36
Tabelle 11: Deskriptive Darstellung Risikofaktoren aufgeteilt in die Gruppen AKI und NAKI .....	37
Tabelle 12: Darstellung der Verteilung von Kreatinin am Basiswert, POD1,2,3 und 5....	39
Tabelle 13: Darstellung der Verteilung von CRP am Basiswert, POD1,2,3 und 5 aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI.....	42
Tabelle 14: Darstellung der Verteilung von IL-6 am Basiswert, POD1,2,3 und 5 aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI.....	45
Tabelle 15: Darstellung der Verteilung von PCT am Basiswert, POD1,2,3 und 5 aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI.....	48
Tabelle 16: Testung der maximalen Werte der postoperativen Tage 1,2,3 und 5 der inflammatorischen Parameter auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI.....	49
Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test Max. Werte der inflammatorischen Parameter CRP, IL-6 und PCT in Bezug auf die Gruppen AKI und NAKI.....	50
Tabelle 18: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho der maximalen postoperativen Werte der inflammatorischen Parameter mit den maximalen postoperativen Werten von Kreatinin.....	51

# 1. Einleitung

Jährlich werden über den ganzen Globus verteilt mehr als 300 Millionen operative Eingriffe durchgeführt (1). Laut einer Studie aus dem Vereinigten Königreich besteht bei 13% der Patient\*innen, die sich einer Operation unterziehen, ein hohes Risiko an Komplikationen, die für 80% der postoperativen Todesfälle verantwortlich sind (2). Als postoperative Komplikationen werden u.a. Ereignisse wie Herzstillstand, Sepsis, Schlaganfall, Transitorische Ischämische Attacke, Herzinfarkt, Versagen der Beatmungsentwöhnung, aber auch Nierenversagen und Niereninsuffizienz genannt (3).

Die Literatur ist sich einig, dass das Auftreten von einer postoperativen akuten Nierenschädigung (engl. acute kidney injury, AKI) bzw. akutem Nierenversagen zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität führt (4,5). Zusätzlich kann AKI zu weiteren postoperativen Komplikationen wie Infektionen, Koagulopathien, Anämien, der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung und kardiovaskulären Ereignissen führen (6). Neben diesen akuten Konsequenzen haben Patient\*innen nach einem AKI ein erhöhtes Risiko an chronischen Nierenerkrankungen wie chronischer Niereninsuffizienz zu erkranken, was zu einer langfristigen Dialysebehandlung führen kann (5,7).

Mit dem Auftreten von AKI werden Patient\*innen-Charakteristika wie männliches Geschlecht, und Alter > 50 Jahre, sowie präoperativ bekannte Komorbiditäten wie arterieller Hypertonus, Diabetes Mellitus, Herzinsuffizienz und chronische Nierenschädigung in Verbindung gebracht. Polypharmazie, die Einnahme von Medikamenten der Klasse Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (engl. Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, ACE-Hemmer) oder Angiotensin 1-Rezeptorblocker (ARB) und eine Erhöhung der American Society of Anesthesiologists Klassifikation (ASA) stellen weitere Risikofaktoren dar (5). Weitere Einflussfaktoren sind kardiovaskuläre Erkrankungen, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung und ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) (8). Neben präoperativen Risikofaktoren nehmen weitere intra- und postoperative Faktoren wie intraperitoneale Operationen, Hypovolämie, Verwendung von nephrotoxischen Medikamenten sowie Anästhetika eine bedeutende Rolle ein. Ein weiterer Faktor im perioperativen Setting ist die Inflammationsreaktion, inwiefern diese eine Rolle spielt ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt (5).

Perioperativ wird auf verschiedenen Wegen eine Immunreaktion ausgelöst. Durch das chirurgische Trauma und die mechanische Beatmung wird eine Immunreaktion im Sinne einer Inflammationsreaktion induziert, wobei gegensätzlich weitere Faktoren wie Medikamente oder Bluttransfusionen zu einer postoperativen Immunsuppression führen können. Weitere Einflüsse, wie zum Beispiel Hypothermie, können die Immunantwort sowohl induzieren als auch supprimieren (9,10).

Der Zusammenhang zwischen AKI und Inflammation ist noch nicht eindeutig geklärt und eine genauere Untersuchung ist aufgrund der klinischen Relevanz von großem Interesse. Daher ist das Ziel dieser Diplomarbeit im Speziellen den Zusammenhang zwischen perioperativer Inflammation und postoperativem AKI nach nicht-herzchirurgischen Operationen genauer zu beleuchten. Dafür werden Daten der ersten 100 Patient\*innen der INSIGHT-Studie (Perioperative inflammatory reSponse assessment In hiGH-Risk patientS undergoing noncardiac surgery - INSIGHT) des Studienstandortes LKH Univ. Klinikum Graz untersucht. INSIGHT ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, welche das Ziel hat, 1400 Patient\*innen einzuschließen (11).

## **1.1 Akute Nierenschädigung**

Unter AKI wird ein Syndrom verstanden, welches mit einer Schädigung der Ausscheidungsfunktion der Niere und somit mit einem plötzlichen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einhergeht, was klinisch an einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum, wie Kreatinin und Harnstoff, und/ oder verminderter Harnausscheidung erkennbar ist (12–14).

### **1.1.1 Klassifikation**

AKI wird in der Literatur, unter verschiedenen Namen, seit langer Zeit beschrieben. 1802 wird es anfänglich „Ischuria Renalis“, was definitionsgemäß Suppression oder Retention des Harns bedeutet, bezeichnet (15). Im Zweiten Weltkrieg wird AKI bei Patienten mit Crush-Syndrom beschrieben und es wird aufgezeigt, dass Veränderungen der Nierenfunktion nach Schock oder Kreislaufversagen entstehen. 1951 wird der Terminus „Akutes Nierenversagen“ eingeführt (16). Dieser Ausdruck wurde 2004 durch den aktuell gängigen Namen AKI ersetzt, um zur

Geltung zu bringen, dass eine physiologische und strukturelle Schädigung dem Funktionsverlust bis hin zum Versagen der Niere vorausgeht (12,17). Somit umfasst der Begriff ein breiteres Spektrum an Entitäten und inkludiert auch weniger schwerwiegende Zustände wie Beeinträchtigungen der Niere ohne strukturelle Schäden (18).

Mit Stand 2002 sind in der Literatur 35 verschiedene Definitionen vorhanden. Die meisten dieser Definitionen haben drei Merkmale gemein. Erstens erfolgt eine Einteilung durch eine indirekte Messung der Clearance, meistens durch Serumkreatinin, zweitens durch Harnausscheidung pro Stunde, meist in einem Zeitverlauf über 24 Stunden und drittens werden Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen gesondert betrachtet (19).

2004 werden, als erster Konsens, die RIFLE- Kriterien aufgesetzt. Dabei wird die Nierenschädigung anhand des Abfalls der GFR, gemessen am relativen Serumkreatinin-Anstieg verglichen mit der Baseline, und der Harnausscheidung eingeteilt (20). RIFLE steht dabei für das Akronym „Risk“ (engl. Risiko), „Injury“ (engl. Schädigung), „Failure“ (engl. Versagen), „Loss“ (engl. Verlust) und „End Stage Kidney Disease“ (engl. Terminale Niereninsuffizienz) (17). Die detaillierten Informationen werden in Tabelle 1 aufgelistet.

*Tabelle 1: RIFLE Klassifikation der akuten Nierenschädigung adaptiert von Venkataraman/Kellum (21).*

<b>RIFLE Klassifikationssystem</b>			
<b>Zeit (7 Tage)</b>	<b>Anstieg</b>	<b>Abfall der GFR</b>	<b>Harnzeitvolumen</b>
<b>Stadium</b>	<b>Serumkreatinin</b>		
<b>R - Risk</b>	x 1,5	> 25%	< 0,5 ml/kg/h/KG (über 6 h)
<b>I - Injury</b>	x 2	> 50%	< 0,5 ml/kg/h/KG (über 12 h)
<b>F - Failure</b>	x 3 oder Serum-Kreatinin ≥ 4,0mg/dL + akuter Anstieg von ≥ 0,5 mg/dL	> 75%	< 0,3 ml/kg/KG/h (über 24 h) oder Anurie (über 12 h)
<b>L - Loss</b>	Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen		

<b>E - End Stage Kidney Disease</b>	Verlust der Nierenfunktion > 3 Monate
GFR = Glomeruläre Filtrationsrate	

2007 entsteht aus den RIFLE- Kriterien die angepasste Version, die Acute Kidney Injury Network (AKIN) – Kriterien (17). Neu ist, dass auch geringe absolute Serumkreatinin Anstiege unabhängig vom prozentualen Anstieg in die Klassifikation miteinbezogen werden, da auch diese mit unerwünschten Ereignissen einhergehen (18). Des Weiteren wird das diagnostische Zeitfenster von 7 Tagen bei den RIFLE Kriterien zu 48 Stunden herabgesetzt (17,18). Die genaue Definition ist in Tabelle 2 ersichtlich.

*Tabelle 2: AKIN Klassifikation der akuten Nierenschädigung adaptiert von Goren/Matot (17).*

<b>AKIN-Klassifikation</b>		
<b>Zeit (48 h) Stadium</b>	<b>Anstieg Serumkreatinin</b>	<b>Harnzeitvolumen</b>
<b>1</b>	x 1,5 - 2 ≥ 0,3 mg/dL	< 0,5 ml/kg/h/KG (über 6 h)
<b>2</b>	x 2 – 3	< 0,5 ml/kg/h/KG (über 12 h)
<b>3</b>	x 3 oder mehr ≥ 4,0mg/dL + akuter Anstieg von ≥ 0,5 mg/dL	< 0,3 ml/kg/KG/h (über 24 h) oder Anurie (über 12 h)
AKIN = Acute Kidney Injury Network		

Die zwei Klassifikationen werden 2012 im Rahmen der Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO)-Kriterien zusammengefasst, da die Sensitivität als auch Spezifität der bisherigen Konzepte variabel sind und beide somit Vor- und Nachteile bringen: Sowohl relative als auch absolute Serumkreatinin-Veränderungen werden miteinbezogen und beide diagnostischen Zeitfenster, 48 Stunden und 7 Tage, werden akzeptiert (17).

Gemäß den KDIGO-Kriterien ist AKI definiert durch einen Serumkreatininanstieg von  $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden, einen  $\geq 1,5$ -fachen Serumkreatininanstieg innerhalb der vorausgegangenen 7 Tage oder eine Harnausscheidung von  $\leq 0,5$ ml/kg/h über die Dauer von 6 Stunden (22). Das exakte Staging der KDIGO-Kriterien wird in der nächsten Tabelle erklärt.

*Tabelle 3: KDIGO-Klassifikation der akuten Nierenschädigung adaptiert von Goren/Matot (17).*

<b>KDIGO AKI Klassifikation</b>		
<b>Stadium</b>	<b>Serumkreatinin</b>	<b>Harnzeitvolumen</b>
<b>1</b>	Anstieg x 1,5 – 1,9 der Baseline oder $\geq 0,3$ mg/dL innerhalb 48h	< 0,5ml/kg/KG/h (6 – 12 h)
<b>2</b>	Anstieg x 2,0 – 2,9 der Baseline	< 0,5ml/kg/KG/h ( $\geq 12$ h)
<b>3</b>	Anstieg x 3,0 der Baseline Oder $\geq 4,0$ mg/dL oder Start einer Nierenersatztherapie oder GFR Abfall < 35 ml/min/1,73 <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/KG/h ( $\geq 24$ h) Oder Anurie ( $\geq 12$ h)
KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcome AKI = Akute Nierenschädigung GFR = Glomeruläre Filtrationsrate		

### 1.1.2 Epidemiologie

Durch die oben beschriebene, oftmals veränderte Definition von AKI ist es schwierig die Prävalenz und Inzidenz exakt zu bestimmen (17). In der Bevölkerung treten jährlich über 5 000 Fälle von AKI pro 1 000 000 Menschen auf. 295 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr erkranken an dialysepflichtiger AKI. Abhängig von der Zielpopulation, ist die Inzidenz variabel (12).

In der Literatur herrscht Uneinigkeit über die Inzidenz von postoperativem AKI. Einige retrospektive Daten weisen darauf hin, dass die Inzidenz zwischen 1,8 und 39,9% beträgt (23). Eine andere große retrospektive Studie zeigt, dass aufgeteilt in verschiedenen Operationsarten die Inzidenz bei abdominalen Operationen 26,8%, bei vaskulären

Operationen 31,9%, bei thorakalen Operationen 34,5% und bei kardialen Operationen 54,6% beträgt (24). In einer weiteren Studie wird das Auftreten von postoperativem AKI mit 18,7% bei kardialen Operationen, gefolgt von 13,2% bei allgemeinchirurgischen Operationen und 12,0% bei thorakalen Operationen angegeben (25).

Als mögliche Gründe für die variablen Ergebnisse werden neben unterschiedlichen Populationen in unterschiedlichen Ländern auch operationsabhängige Faktoren wie Art, Technik und Dauer der Operation genannt. Auch führen die in der Literatur uneinheitlich verwendeten AKI-Definitionen zu variablen Ergebnissen (23).

### **1.1.3 Ätiologie**

AKI wird üblicherweise ätiologisch in drei Subklassen eingeteilt: prärenal, intrarenal und postrenal (17). Eine detaillierte Auflistung möglicher Ursachen und der Einteilung in die jeweiligen ätiologischen Subklassen findet sich in Tabelle 4 (26).

#### **1.1.3.1 Prärenal**

Renale Hypoperfusion ist die Ursache eines prärenal AKI. Um eine normale GFR aufrechterhalten zu können, benötigt die Niere im physiologischen Zustand bis zu 25% des Herzzeitvolumens. Die GFR ist perfusionsabhängig, was zur Folge hat, dass jede Schädigung, die zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens oder des intrarenalen Blutflusses führt, als Grund des prärenal AKI genannt werden kann (26).

#### **1.1.3.2 Intrarenal**

Intrarenale Schädigungen lassen sich gemäß der Anatomie der Niere in intrarenale Blutgefäße, Interstitium, Tubuli und Glomeruli einteilen (26). Ursächlich für Schäden an intrarenalen Blutgefäßen können Vaskulitiden, embolische Ereignisse, maligne Hypertension, aber auch ein Hämolytisch-urämisches Syndrom sein. Allergische Reaktionen, Lymphome, Leukämie und bakterielle Infektionen führen zu Störungen am renalen Interstitium, Inflammation und Toxine, sowohl endogene als auch exogene, schädigen die Tubuli (17). Lupus Nephritis, IgA Glomerulonephritis u.a. führen zu Schäden an den Glomeruli (26).

### 1.1.3.3 Postrenal

Eine akute Obstruktion in den ableitenden Harnwegen ist beim postrenalen AKI der Auslöser. Dabei steigt der intrarenale Druck, was zu einem Abfall der GFR führt. Infolgedessen können durch die Obstruktion auch der renale Blutfluss und inflammatorische Vorgänge verändert werden, was in einer weiteren Minderung der GFR mündet (26).

*Tabelle 4: Auflistung verschiedener Ursachen der akuten Nierenschädigung unter Angabe der zugrunde liegenden Pathologie und Einteilung in die ätiologischen Subklassen adaptiert von Makris/Spanou (26).*

Subklasse	Pathologie	Mögliche Ursachen
<b>Prärenal</b>	Hypovolämie	Blutung Volumenverlust Renaler Flüssigkeitsverlust Verbrennungen
	Reduziertes Herzzeitvolumen	Herzinsuffizienz Akuter Myokardinfarkt Lungenembolie
	Systemische Vasodilatation	Antihypertensiva Leberzirrhose Anaphylaxie
	Erhöhter Gefäßwiderstand	Narkose Operation Medikamente
<b>Intrarenal</b>	Tubulussystem	Renale Ischämie Nephrotoxische Medikamente Endogene Toxine
	Glomeruli	Akut Postinfektöse Glomerulonephritis Lupus Nephritis

		IgA Glomerulonephritis Infektiöse Endokarditis Goodpasture-Syndrom Morbus Wegener
	Interstitium	Infektionen Medikamente
	Intrarenale Blutgefäße	Nierenarterienstenose Nierenvenenthrombose Vaskulitis Emboli Hämolytisch-urämisches Syndrom
<b>Postrenal</b>	Extrarenale Obstruktion	Prostatahypertrophie Fehlplatzierter Katheter Krebserkrankung
	Intrarenale Obstruktion	Nephrolithiasis Blutgerinnsel

### 1.1.4 Pathophysiologie

Am häufigsten entsteht AKI durch vermindertes zirkulierendes Blutvolumen oder durch renale Hypoperfusion (27). Ursächlich dafür können zum Beispiel eine Sepsis, Operationen oder eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz sein (17,27).

Durch kompensatorische Mechanismen ist die Niere dazu fähig, trotz verringertem mittleren arteriellen Druck oder verändertem Volumenstatus, die GFR für eine gewisse Dauer aufrecht zu halten (17). Das sympathische Nervensystem wird stärker aktiviert, Vasopressin ausgeschüttet und das Renin-Angiotensin-Aldosteron System steigert die Aktivität von Angiotensin II (27). Was anfänglich zu einer Aufrechterhaltung der GFR, gesteigerter Natriumrückresorption und vermehrter Wasserretention führt, endet, wenn die ursächliche Hypoperfusion nicht behoben wird, in einer Vasokonstriktion der renalen Arteriolen, sowohl der Afferenzen als auch der Efferenzen, und somit in einem Abfall der Filtrationsleistung (17).

Dieses eben beschriebene Ischämie Modell kann die Entstehung von AKI als Folge von Hypovolämie erklären, jedoch kann es den Verlauf der Erkrankung sowie andere Typen von AKI nicht gänzlich erläutern. Einen weiteren ursächlichen Faktor von AKI stellt u.a. die Inflammationsreaktion dar (28).

Aufgrund von Schädigungen an Epithel- und Endothelzellen werden Mediatoren des Immunsystems, wie Interleukin 6 (IL-6), 8, C-Cmotif Chemokin 2, 6 und Tumornekrosefaktor freigesetzt. Diese führen zusammen mit zellulären Komponenten des Immunsystems, wie Neutrophilen, T-Zellen, Makrophagen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), sowie dem Komplementsystem, zu einer weiteren Aktivierung des Immunsystems. Dieser Vorgang startet als Reaktion auf die Nierenverletzung und den darauffolgenden Reparaturprozessen, führt aber durch reziproke Interaktionen zu einer dysregulierten Immunreaktion, welche wiederum AKI verschlechtern kann (27). Sowohl ischämische als auch inflammatorische Prozesse führen durch Induktion von Nekrose und Apoptose zu einem Absterben der Nierenzellen (29).

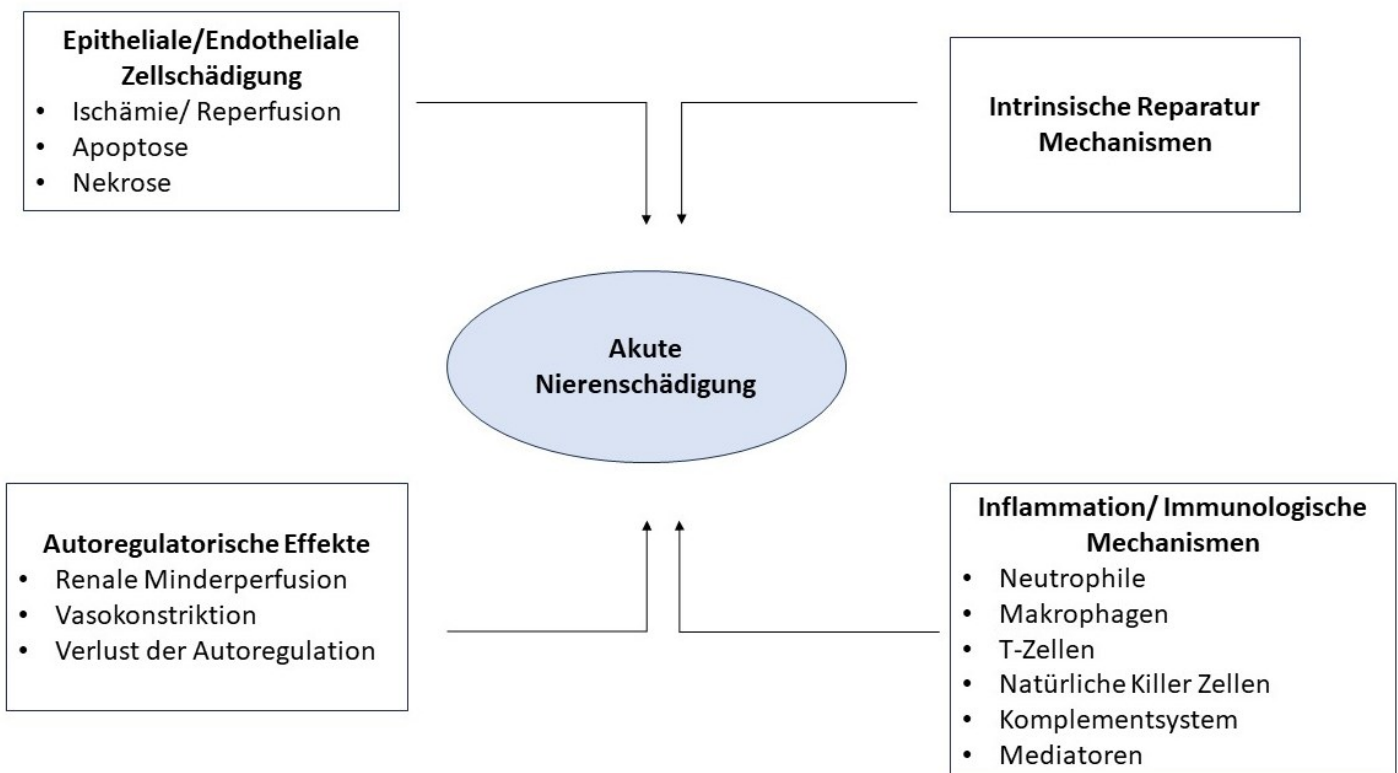


Abbildung 1: Pathophysiologische Ursachen der akuten Nierenschädigung adaptiert von Symons (27).

### **1.1.5 Risikofaktoren**

In den drei gültigen Risikoklassifikationen für perioperatives AKI werden folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von AKI beschrieben: Patient\*innenbezogene Charakteristika wie ein Alter über 50 Jahre und männliches Geschlecht, operationsbezogene Merkmale wie eine Notoperation und intraperitoneale Operationen und anästhesiebezogene Charakteristika wie eine erhöhte ASA-Klassifikation, Polypharmazie und die Verwendung von nephrotoxischen Medikamenten wie ACE-Hemmern und ARB. Die Risikoklassifikationen für perioperatives AKI inkludiert auch die Komorbiditäten Diabetes Mellitus, Aszites, Herzinsuffizienz und arterielle Hypertension (5).

Weitere Faktoren, die mit dem Auftreten von AKI in Verbindung gebracht werden können, sind Komorbiditäten wie Chronische Niereninsuffizienz, Metabolisches Syndrom, hepatobiliäre- und kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypoalbuminämie und Albuminurie. Rauchen wird auch mit dem vermehrten Auftreten von AKI assoziiert. Weiters sind perioperative Faktoren wie der chirurgische Eingriff, erhöhter intraabdomineller Druck und das anästhesiologische Management bekannte Risikofaktoren von AKI (17).

#### **1.1.5.1 Perioperative Risikofaktoren**

Neben allgemeinen Risikofaktoren stellen perioperative Faktoren ein zusätzliches Risiko dar. Jede Operation kann unter anderem durch Reduktion des effektiven Blutvolumens zu Hypovolämie und Hypotension führen. Verminderter Blutfluss der Nierenarterien, sowie verringerter mittlerer arterieller Blutdruck (< 55mmHg), stellen einen Risikofaktor für AKI dar (17).

Nephrotoxische Medikamente sind für das Auftreten von AKI bei 15- 25% aller Fälle bei kritisch kranken Patient\*innen verantwortlich. Zu den nephrotoxischen Medikamenten zählen nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), ACE-Hemmer, ARB, Calcineurininhibitoren, Aminoglykoside, Amphotericin B und weitere (30).

Ein zusätzlicher Risikofaktor ist die gemeinsame Verabreichung mehrerer Klassen antihypertensiver Medikamente. Besonders problematisch ist die gemeinsame Einnahme von Diuretika in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB und Medikamenten der Klasse

NSAR. Dabei kann es über verschiedene Mechanismen zu Schädigungen der Niere kommen: Diuretika verursachen eine Hypovolämie, ACE-Hemmer und ARB führen durch eine Vasodilatation der efferenten Arteriolen zu einer Reduktion der GFR und NSAR verringern die Prostaglandinsynthese resultierend in einer Vasokonstriktion der renalen afferenten Arteriolen (31).

Bei erhöhtem Intraabdominellen Druck (engl.: intraabdominal pressure, IAP) kommt es zu vermehrtem Auftreten von AKI (32). Erhöhter IAP ist mit einer Prävalenz von 33- 41% ein häufiges Problem bei Intensivpatient\*innen nach großen Bauchoperationen. IAP entsteht durch vermehrte intraoperative Flüssigkeitsgabe, welche zu erhöhter Gefäßpermeabilität und im weiteren Verlauf zu viszeralem Ödem führt (33). In Folge entsteht ein abdominelles Kompartment-Syndrom, renale Venen werden mechanisch komprimiert und die Aktivierung des vegetativen Nervensystems führt zu einer Vasokonstriktion der renalen Arterien. Letztendlich resultiert dies in ischämischen Insulten der Niere durch eine verminderte Perfusion der Niere und in AKI (17).

Direkte Schädigungen an der Niere, die sehr häufig mit Operationen in Verbindung gebracht werden können, niedrige systemische Gefäßwiderstände und Kompressionen von Blutgefäßen zählen zu den weiteren perioperativen Risikofaktoren (17).

### **1.1.6 Folgen**

Als Folgen einer akuten Nierenschädigung sind unerwünschte Ereignisse wie verlängerte Aufenthalte auf Normal- sowie Intensivstationen, Entwicklung eines chronischen Nierenversagens und eine erhöhte kurz- und langfristige Mortalität zu nennen (34).

Im Gegensatz zur ursprünglichen Auffassung, dass AKI zu keiner langfristigen Schädigung der Niere führt, ist sich die Literatur mittlerweile einig, dass AKI mit dem Auftreten von chronischen Nierenerkrankungen in Verbindung gebracht werden kann. Teils ist sogar eine dauerhafte Nierenersatztherapie notwendig (7,35).

Perioperatives AKI ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität (17). Eine prospektive Studie von 1200 Patient\*innen beschreibt eine erhöhte

Krankenhausmortalität bei Patient\*innen mit AKI nach nicht-herzchirurgischen Operationen im Vergleich zu Patienten\*innen ohne AKI (6,1% VS 0,9%, P=0,003) (36). Ein weiterer Autor beschreibt einen 8-fachen Anstieg der 30- Tages Mortalität nach dem Auftreten von AKI (37). Des Weiteren treten bei Patient\*innen mit AKI häufiger postoperative Komplikationen wie Koagulopathien sowie Anämien auf und die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung ist vermehrt gegeben. Unabhängig davon kann AKI, auch mit nur geringen Serumkreatininveränderungen, zu einem erhöhten langfristigen Sterberisiko führen (38).

Bei Patient\*innen mit AKI kommt es nicht nur zu isolierten Schäden der Niere, sondern im weiteren Verlauf ist es mit Schädigungen anderer Organe wie Herz, Leber und Gehirn assoziiert. Diese Organschäden können wiederum mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden (39).

## **1.2 Perioperative Inflammationsreaktion**

Perioperative Inflammation beschreibt die Immunreaktion des Körpers, die während operativer Eingriffe entsteht. Dabei kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion, die durch die Ausschüttung von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren wie Zytokinen, Chemokinen und anderen immunmodulatorischen Substanzen gekennzeichnet ist, wodurch Immunzellen beeinflusst werden (9).

Als perioperative Auslöser der Inflammationsreaktion können mehrere Faktoren wie chirurgisches Trauma, mechanische Beatmung, die Transfusion von Blutprodukten und verschiedene Klassen von Medikamenten genannt werden (9,40). Eine kontrollierte Immunreaktion, die das Ziel hat die Organhomöostase wiederherzustellen, ist dabei von essenzieller Bedeutung. Eine überschießende Immunreaktion hingegen kann neben Gewebsschädigungen auch zu Funktionsstörungen von Organen wie Leberversagen, Thrombosen, akutem Atemnotsyndrom, neurologischen Beeinträchtigungen, mikrovaskulären Störungen und Nierenschädigung führen (40,41).

## 1.2.1 Einflussfaktoren der Inflammationsreaktion

### 1.2.1.1 Chirurgisches Trauma

Das chirurgische Trauma ist einer der Hauptauslöser der Inflammationsreaktion. Zum einen ist generell das Risiko für eine perioperative Infektion durch die Schädigung der Haut und der darunterliegenden Gewebe gegeben, zum anderen führt die Gewebsschädigung direkt zur Freisetzung von Alarminen, welche die Inflammationsreaktion induzieren (40). Alarmine sind körpereigene, stetig vorhandene Proteine bzw. Peptide, die als Antwort auf die Immunreaktion, aber auch durch Degranulation oder Zellschädigung bzw. Zelltod, freigesetzt werden, um eine Immunreaktion zu induzieren (42). Moleküle aus der Gruppe der Alarmine, welche vermehrt bei Gewebsschädigung bzw. chirurgischem Trauma aus nekrotischen Zellen oder durch aktive Sezernierung als Stressantwort freigesetzt werden, nennt man Schaden-assoziierte molekulare Muster (engl.: Damage associated molecular patterns, DAMPs) (9). Unter anderem sind high- mobility group protein 1 (HMGB-1), S-100-Proteine, Heparansulfat, Fibrinogen, Formylpeptid, LL-37 und Syndecan Vertreter dieser Gruppe (9,40,42). Heparansulfat und Syndecan können als Bausteine der endothelialen Proteoglykanstruktur (Glykolkalix) dienen und somit auch direkt in Verbindung mit Gewebsschädigungen gebracht werden (40).

Der Wirkmechanismus der DAMPs ist trotz der heterogenen Gruppe von strukturell unterschiedlichen Molekülen ähnlich: Der Ligand, in diesem Fall ein DAMP, bindet an einen Mustererkennungsrezeptor (engl.: Pattern Recognition Receptor, PRR) und führt auf molekularer Ebene zur Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden, in deren Zentrum die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie z.B. nuclear factor kappa B (NFκB) steht, was dazu führt, dass die Zytokinproduktion verändert wird und Immunzellen, wie Gewebemakrophagen, dendritische Zellen und Endothelzellen, aktiviert werden (9).

Eine wichtige Gruppe der PRRs sind die Toll-ähnlichen Rezeptoren (engl.: Toll-like-rezeptor, TLR). Diese Oberflächenrezeptoren werden hauptsächlich von mononukleären Phagozyten und dendritischen Zellen exprimiert und aktivieren diese nach Bindung mit einem Liganden (43). Neben den TLRs gibt es Interleukin-1-Rezeptoren Typ 1- ST2 oder Receptor for advanced glycation end products (RAGE) als Rezeptoren für Alarmine (42).

Durch die Rezeptor-Liganden Bindung wird neben dem angeborenen Immunsystem auch das erworbene Immunsystem über die Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen, wie dendritischen Zellen und Monozyten, angeregt. Alarmine wie S100-Proteine sind dazu fähig, Leukozyten direkt zu aktivieren und im peripheren Gewebe zu rekrutieren. Bestimmte Alarmine wie Interleukine, Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und HMGB-1 sind in der Lage, die zelluläre Immunantwort indirekt zu beeinflussen, indem sie gewebständige Makrophagen, dendritische Zellen und Endothelzellen aktivieren (44). Zusätzlich dazu wird die Zytokinproduktion in Mastzellen induziert, dendritische Zellen sammeln sich in Lymphknoten an, naive T-Zellen reifen zu T- Helferzellen heran, T-Zellen werden aktiviert und es kommt zur Expression von Oberflächenadhäsionsmolekülen auf vaskulären Endothelzellen (9).

Neben der Freisetzung von DAMPs führt die Hautschädigung auch zur Freisetzung von chemotaktisch wirkenden Zytokinen wie C-X-C-motif chemokine ligand 1 und C-X-C-motif chemokine ligand 2, welche wichtig für die Infiltration von Neutrophilen sind. Ein chirurgischer Eingriff und die damit verbundene Schädigung der Haut führt auch zu einem erhöhten Risiko von perioperativen Infektionen, welche mit der Freisetzung von Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (engl.: Pathogen associated molecular pattern, PAMP) einhergehen (8). PAMPs sind eine heterogene Gruppe aus exogenen Molekülen von Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten, die auf ähnliche Art über Bindungen an PRRs eine Immunantwort auslösen. Dies macht die Unterscheidung zwischen chirurgischer und infektiöser Genese schwierig (13). Ziel der bereits beschriebenen inflammatorischen Prozesse ist die Wiederherstellung der Homöostase im Sinne einer Reparatur der Gewebsschädigung oder einer Abwehr von Infektionen (9). Hierbei ist anzumerken, dass eine fehlgesteuerte Immunantwort bzw. eine überschießende Immunreaktion zu Funktionsstörungen von Organsystemen oder auch zu einer Sepsis, als Zeichen einer systemischen Entzündung, führen kann (40,45).

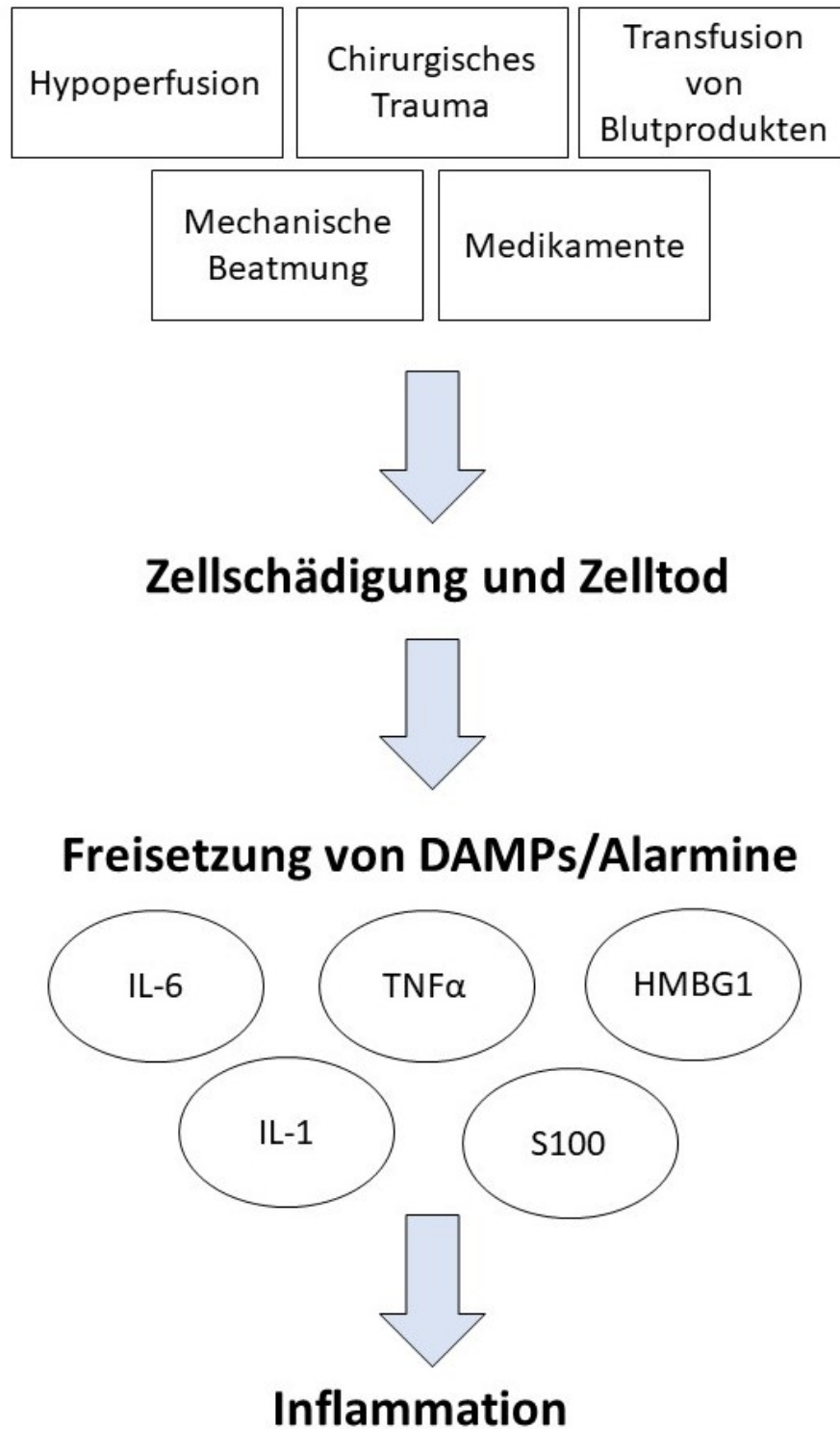


Abbildung 2: Ablauf der perioperativen Inflammationsreaktion adaptiert von Rossaint/Zarbock (44).

### 1.2.1.2 Postoperative Immunsuppression

Um einer überschießenden inflammatorischen Reaktion entgegenzuwirken, werden während des Entzündungsprozesses neben proinflammatorischen Zytokinen auch antiinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, was im weiteren Verlauf zu einer postoperativen Immunsuppression führt (46). Diese immunsuppressive Reaktion ist mit postoperativen Folgen wie nosokomialen Infektionen, beeinträchtigter kognitiver Funktion, funktionellen Beeinträchtigungen und Schmerzen, gestörte Erholung aber auch einer erhöhten Inzidenz von Multiorganversagen und Mortalität vergesellschaftet (9).

Gemäß einer Studie, die an Polytraumapatient\*innen durchgeführt wurde, ist sowohl ein hoher Spiegel an proinflammatorischen (IL-6) und antiinflammatorischen (Interleukin-10 (IL-10) Zytokinen als auch ein hohes Verhältnis von IL-6 zu IL-10 mit einer erhöhten Inzidenz von Multiorganversagen und Mortalität assoziiert (46). IL-6 wird neben anderen Zytokinen wie Interleukin-8, IL-10 und TNF $\alpha$  auch mit einer Funktionsminderung des Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisses in Verbindung gebracht (47).

Operative Eingriffe, welcher mit einer Gewebsschädigung einhergehen, führen zu einer erniedrigten Expression von Haupthistokompatibilitätskomplex-II (engl.: Major histocompatibility complex-II, MHC-II) auf antigenpräsentierenden Zellen. Darüber hinaus kommt es über „signal transducers and activators of transcription“ (STAT) -Signalwege zu einem veränderten Zytokinexpressionsmuster, wobei sich ein gesteigertes Verhältnis von anti- zu proinflammatorischen Zytokinen zeigt. Beide Vorgänge gehen mit einer erhöhten Inzidenz von nosokomialen Infektionen einher (9).

In einer weiteren Studie wird die spezifische Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie STAT3, cAMP response element binding protein und NF $\kappa$ B in CD14<sup>+</sup> Monozyten mit klinischen Parametern der postoperativen Genesung wie funktioneller Beeinträchtigung und Schmerzen in Korrelation gebracht (48).

Als Reaktion auf ein perioperatives Trauma werden nicht nur proinflammatorische Mediatoren, sondern auch Suppressor-Gene aktiviert, die für Antigen-Präsentation, Funktion von NK-Zellen und T-Zell Rezeptoren sowie T-Zell Proliferation verantwortlich sind (18). In der frühen postoperativen Phase kommt es zu einem Abfall an CD4<sup>+</sup> und

CD8<sup>+</sup> T-Zellen, der mit einem Anstieg an immunsuppressiven myeloiden Suppressorzellen (engl.: Myeloid-derived suppressor cell, MDSC) gekoppelt ist. MDSCs sind unreife Immunzellen, die sich aus myeloischen Stammzellen entwickeln und in der Lage sind durch Freisetzung von antiinflammatorischen Mediatoren wie IL-10 und transformierender Wachstumsfaktor  $\beta$  die Funktion von T-Zellen zu verändern (9,13).

### **1.2.1.3 Medikamente (Hypnotika, Opioide, Steroide)**

Viele Medikamente, welche häufig im perioperativen Setting verwendet werden, wie Anästhetika, Lokalanästhetika, Opioide und Kortikosteroide, modulieren über teils verschiedene Wirkmechanismen das Immunsystem (9,44).

Mitochondriale Dysfunktionen werden sowohl mit entzündlichen Erkrankungen als auch mit dem Immunsystem in Verbindung gebracht. Da Anästhetika meist einen Einfluss auf den Energiestoffwechsel der Mitochondrien haben, wirken sie demnach immunmodulierend (9). Barbiturate sowie volatile Anästhetika wie Sevofluran hemmen in ähnlicher Weise den Komplex 1 der mitochondrialen Elektronentransportkette (9,49). Lokalanästhetika inhibieren die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien, was gleichermaßen zu einem verringerten mitochondrialen Energiestoffwechsel führt (9). Gemeinsamer Endpunkt ist die Aktivierung von Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinasen, die eine Immunsuppression induzieren, indem die TLR4 vermittelte Neutrophilen-Aktivierung gehemmt wird (50).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich volatile Anästhetika negativ auf Tumorpatient\*innen auswirken, indem sie Wachstumsfaktoren wie HIF1- $\alpha$  und insulinähnliche Wachstumsfaktoren hochregulieren. Im Gegensatz dazu reduziert Propofol die Expression von HIF1- $\alpha$  und weist antiinflammatorische Eigenschaften auf. Laut mehreren Studien reduzieren die volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran die Anzahl bestimmter Immunzellen wie NK-Zellen und zytotoxische T-Lymphozyten, wohingegen Propofol die Immunantwort während Operationen aufrechterhält (51,52).

Weitere präklinische Studien haben gezeigt, dass die immunsupprimierende Wirkung der Anästhetika neben bereits genannten Effekten auch auf die Apoptose von Leukozyten

sowie auf eine verminderte Funktion von neutrophilen Granulozyten zurückzuführen ist, die in ihrer Phagozytose beeinträchtigt sind (13).

Eine weitere Klasse, der häufig im perioperativen Setting verwendeten Medikamente, sind Opioide (44). Über eine Bindung an  $\mu$ -Rezeptoren führen sie eine analgetische Wirkung herbei, indem sie sowohl prä- als auch postsynaptische sensorische Neuronen beeinflussen. Opioid-Rezeptoren werden nicht nur von Zellen des peripheren und zentralen Nervensystems exprimiert, sondern befinden sich auch auf Zellen des Immunsystems wie Makrophagen, und anderen Leukozyten wie T-Zellen und B-Zellen (53). Durch die Bindung von Opioiden an  $\mu$ -Rezeptoren auf Makrophagen werden Chemokinrezeptoren wie CXCR-1 und CXCR-2 zum einen desensibilisiert, zum anderen wird durch eine NF $\kappa$ B Suppression die Chemokinhomöostase gestört. Über eine gestörte Bildung von freien Sauerstoffradikalen und einer verminderten Phagozytose-Aktivität führt die Bindung an Opioidrezeptoren auch zu einer beeinträchtigten Granulozytenfunktion (9,44). Opioide modulieren weitere Zellen des angeborenen Immunsystems wie dendritische Zellen, Mastzellen und NK-Zellen, aber auch Zellen des erworbenen Immunsystems wie T- und B-Zellen. Die Proliferation von B-Zellen, die Produktion von Antikörpern sowie die Expression von MHC-II Molekülen bei B-Zellen und weiteren antigenpräsentierenden Zellen werden durch den Einsatz von Opioiden herabgesetzt (22). Gleichzeitig ist die Proliferation und Aktivierung der T-Zellen vermindert. Einhergehend kommt es zu einer durch die Opioide vermittelten Veränderung der T-Zellen, in der sich naive T-Zellen bevorzugt zu Typ-2-T-Helferzellen (T<sub>H</sub>2-Zellen) differenzieren, was einen wichtigen Aspekt der Immunmodulation darstellt (9).

Kortikosteroide werden im perioperativen Setting hauptsächlich zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen verwendet. Als Nebeneffekt hat diese Gruppe an Medikamenten eine antiinflammatorische Wirkung, die sich durch die Hemmung von Cyclooxygenasen und Lipooxygenasen erklären lässt (54).

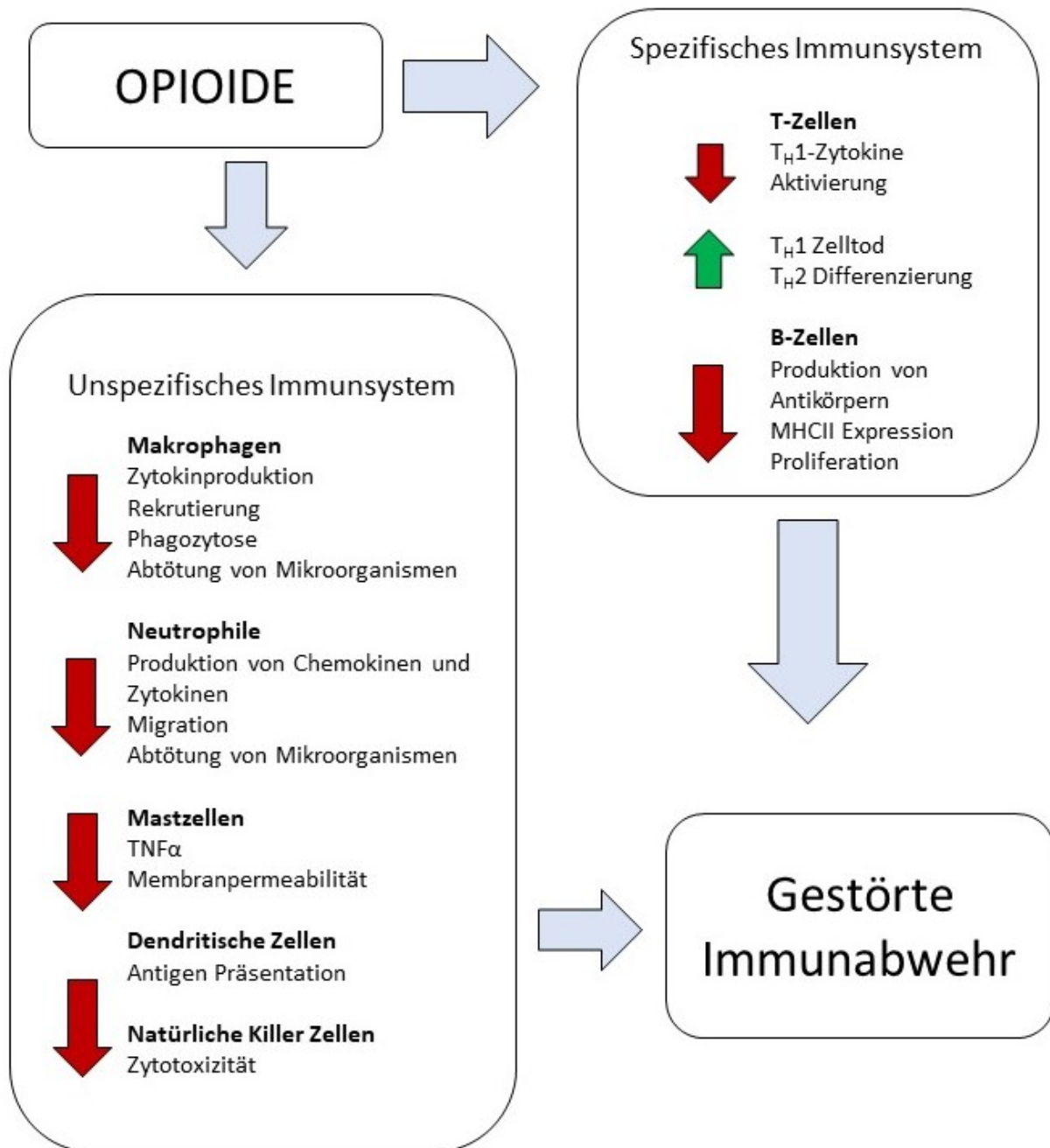


Abbildung 3: Einfluss von Opioiden auf das Immunsystem adaptiert von Roy et al. (55).

#### **1.2.1.4 Bluttransfusion**

Bei Operationen kann die Gabe einer allogenen Bluttransfusion notwendig sein. Diese ist auch ein Faktor der Immunmodulation (9). Vor allem länger gelagerte Bluttransfusionen sind mit einer verminderten Genexpression von Zytokinen und Transkriptionsfaktoren wie Interleukin-12, Interleukin-23 und RAR-related orphan receptor gamma T assoziiert, was zu einer verstärkten Immunsuppression und somit zu klinischen Outcomes wie vermehrten nosokomialen Infektionen führt (24). Eben genannte Veränderungen der Genexpression führen zu einer abgeschwächten angeborenen Immunabwehr sowie zu einer verminderten Aktivität von T-Helferzellen (25).

#### **1.2.1.5 Sauerstoff und Beatmung**

Sowohl Hypoxie als auch Hyperoxie kann auf den menschlichen Organismus immunmodulierend wirken (9). Auf zellulärer Ebene kommt es bei hypoxischen Bedingungen zu einer Aktivierung des Prolyhydroxylase-hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors (PHD-HIF), welcher sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem beeinflusst. Teile des PHD-HIF Signalwegs wirken aktivierend auf den NFκB Signalweg, womit die Verbindung zwischen Inflammation und Hypoxie erklärt wird (56): Die Expression von TLRs wird angehoben, was die Bildung von antimikrobiellen Faktoren fördert und zu einer vermehrten Phagozytoseaktivität führt. Die Leukozyten-Rekrutierung und das erworbene Immunsystem werden stimuliert (57).

Neben oben genannten Effekten führen hypoxische Bedingungen auch zur vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie IL-6. Gegenätzlich führt Hyperoxie zu einer Verminderung von proinflammatorischen Mediatoren wie Interleukin-1β, IL-6, sowie TNFα und zu einer Erhöhung von antiinflammatorischen Chemokinen wie Interleukin-8 (9).

Hyperoxie führt zur Freisetzung von Reaktiven Sauerstoffspezies (engl. Reactive oxygen species, ROS). ROS sind instabile Metaboliten wie Superoxid, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikale und weitere, welche als gemeinsames Merkmal stark oxidierende Fähigkeiten aufweisen (58). Unter physiologischen Bedingungen werden über 90% der ROS über Zwischenschritte zu Wasser abgebaut, wodurch nur wenige freie Radikale

entstehen, welche in weiterer Folge von Antioxidantien gesäubert werden können. Durch Hyperoxie wird das Gleichgewicht von ROS und Antioxidantien durch eine erhöhte Konzentrationen an ROS und freien Radikalen gestört, was zu vermehrten Bindungen mit zellulären und extrazellulären Strukturen und somit zu Zell-, Gewebs- und Organschaden führt (59). ROS werden auch Funktionen als Signalmoleküle und Inflammediatoren zugeschrieben (58).

In der Literatur wird auch der Einfluss der mechanischen Beatmung auf die Inflammediation diskutiert. Eine Studie, die den Unterschied verschiedener Tidalvolumina bei 39 Patienten ohne systemische Infektion untersucht, zeigt, dass die Plasmaspiegel der Zytokine IL-6 und TNF $\alpha$  konstant niedrig bleiben (60). Bei anderen Studien kommt es bei der Anwendung von höheren Tidalvolumina in der Flüssigkeit der bronchoalveolären Lavage zu einer vermehrten Ausschüttung von IL-6, IL-8 und TNF $\alpha$ . Die Verwendung niedriger Tidalvolumina bei mechanischer Beatmung kann demnach zu einer verringerten pulmonalen Inflammation führen (61,62).

### **1.2.1.6 Perioperative Hypothermie**

Perioperative Hypothermie ist definiert als Körperkerntemperatur unter 36,0°C und tritt, abhängig von der Operation, mit einer Inzidenz von 20% bis 70% auf. Hypothermie wird mit Faktoren wie chirurgischen Wundinfektionen und nosokomialen Infektionen, Blutverlust und damit einhergehenden Bluttransfusionen, postoperativem Shivering sowie verlängerter Dauer der Genesung bzw. des Krankenhausaufenthaltes in Verbindung gebracht und ist somit maßgeblich mitverantwortlich für Morbidität und Mortalität (63).

Im perioperativen Setting wird durch die Einleitung der Vollnarkose bzw. Regionalanästhesie der Sollwert der Körpertemperatur im Hypothalamus herabgesetzt. Der Wärmeverlust entsteht zum einen durch Wärmeumverteilung, ausgelöst durch die Narkoseeinleitung, zum anderen durch einen ständigen Wärmeaustausch zwischen Körper und Umgebung, welcher sich durch vier Mechanismen erklären lässt: Konduktion, Konvektion, Radiation und Evaporation (64).

Diverse Arbeiten haben gezeigt, dass Inflammation und Hypothermie miteinander in Verbindung stehen. Einerseits kann Hypothermie selbst zu einer Modulation der

Immunantwort führen andererseits führt eine systemische Inflammation zu einer biphasischen Temperaturschwankung, häufig in Form von Hypothermie gefolgt von Hyperthermie (10,65).

### **1.3 Laborparameter**

Im folgenden Abschnitt werden die in der INSIGHT-Studie analysierten Parameter genauer beschrieben. Dabei handelt es sich um den Nierenparameter Kreatinin und die inflammatorischen Parameter C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT).

#### **1.3.1 Kreatinin**

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), welche das pro Zeiteinheit von den Glomeruli gefilterte Volumen angibt, stellt die beste Abschätzung der Nierenfunktion dar. Klinisch wird die GFR anhand der Clearance von Kreatinin bemessen (66).

Kreatinin entsteht konstant durch die Umwandlung von Kreatinphosphat, bei der Herstellung von ATP in Muskeln und anderen Geweben. Kreatinin wird effizient glomerulär filtriert und mit dem Harn ausgeschieden (67). Die Kreatinin-Clearance hat eine hohe Ähnlichkeit mit der glomerulären Filtrationsrate und weist eine reziproke Beziehung mit Serumkreatinin vor (68). Somit kann Kreatinin zur Abschätzung der Nierenfunktion verwendet werden. Es zeigte sich jedoch, dass Kreatinin kein idealer Filtrationsmarker ist: Geringe Mengen an Kreatinin werden von peritubulären Kapillaren in die Tubuli sezerniert, was dazu führt, dass die renale Kreatinin-Clearance um 15-20% höher als die GFR ist (66). Weiters steigt Serumkreatinin erst zeitversetzt nach 24 bis 48 Stunden nach stattgehabter Schädigung der Niere an und der Parameter wird von mehreren Faktoren wie Geschlecht, Ernährung, Muskelmasse und bestimmten Medikamenten beeinflusst, die GFR-unabhängig sind (69). Ein weiterer Nachteil ist der kreatininblinde Bereich, der beschreibt, dass Kreatinin bis zu Nierenschädigungen von 50% nicht ansteigt (70).

Durch seine prognostischen Fähigkeiten ist Serumkreatinin trotzdem Teil der KDIGO-AKI Kriterien (69).

### **1.3.2 CRP**

Der Parameter CRP gehört zu den Akute-Phase Proteinen (APP). Per Definition sind APP jene Proteine, deren Plasmakonzentration während entzündlichen Prozessen um 25% steigt oder fällt (71). Infektionen, Entzündungen, Gewebstraumata, Verbrennungen, Neoplasien, aber auch operative Eingriffe führen demnach zu einer vermehrten Bildung von diesen (71,72).

CRP wird hauptsächlich von Hepatozyten in der Leber, induziert durch Interleukin-6, gebildet (72–74). Weitere Zellen, in denen die Synthese möglich ist, sind Muskelzellen, Makrophagen, Endothelzellen und Adipozyten. CRP wird primär als Monomer synthetisiert. Erst im Endoplasmatischen Retikulum wird es zu einem Plasmaprotein mit fünf symmetrisch angeordneten Untereinheiten verbunden (73). Diese fünf Untereinheiten haben die Fähigkeit, Calcium abhängig an körperfremde Strukturen zu binden, welche Phosphochylin (PCh)- Gruppen an der Oberfläche vorweisen. Da jede der Untereinheiten eine PCh bindende Seite vorweist und diese auf derselben Seite vorhanden sind, legt sich das C-reaktive Protein förmlich auf seinen Liganden bzw. „maskiert“ seinen Liganden (75). An die gegenüberliegende Seite kann zum einen das C1q Molekül binden, was zu einer Aktivierung des Komplementsystems führt und zum anderen können Fc- Rezeptoren der Immunglobuline G an CRP binden und somit die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen induzieren (73).

Beim Gesunden beträgt der Plasmaspiegel weniger als 0,5mg/l. Bei Virusinfektionen ist ein Anstieg von CRP gering bis gar nicht vorhanden. Bei bakteriellen Infektionen hingegen ist ein Anstieg bis auf das 1000- fache möglich. Die Synthese von CRP startet nach 6-8 Stunden sinkt nach durchgemachter Erkrankung wie seine Halbwertszeit nach 18-20 Stunden und normalisiert sich innerhalb von ein bis zwei Wochen (72,73,76).

### **1.3.3 IL-6**

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin, welches eine bedeutende Rolle bei Entzündungsprozessen und der Immunantwort einnimmt (77).

IL-6 wird von Fibroblasten, Makrophagen, Monozyten, T-Zellen und Endothelzellen produziert (78). Die Synthese wird durch Infektionen und Gewebsschaden induziert.

Dabei binden PAMPs und DAMPs an PRRs wie TLRs und führen über Aktivierung verschiedener Signalwege wie NF- $\kappa$ B zu einer Produktion von inflammatorischen Zytokinen wie IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  (79).

Interleukin- 6 aktiviert Immunzellen, hämatologische Zellen und Hepatozyten, um eine Immun- sowie hämatologische Reaktion hervorzurufen und eine Akut-Phase Reaktion zu induzieren, bei dem es zu einem raschen Anstieg an Akut-Phase Proteinen, wie CRP, kommt (79,80). Weitere physiologische Rollen hat IL-6 bei der Ausreifung von B-Lymphozyten, bei der Proliferation von Thymus und T-Zellen, bei der Sekretion und Synthese von Immunglobulinen, bei der Aktivierung von natürlichen Killerzellen sowie im Reproduktionssystem und Knochenstoffwechsel (81).

Der IL-6 Serumspiegel beträgt beim Gesunden weniger als 4pg/ml, steigt bei Infektionen oder Gewebsschäden auf bis zu mehrere Hunderte pg/ml und sinkt nach der Beseitigung des auslösenden Faktors wieder auf Normalwerte (80). Die Höchstwerte werden, deutlich schneller als CRP, nach zwei bis drei Stunden erreicht (76).

### **1.3.4 PCT**

PCT ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin, wird physiologisch in den C-Zellen der Schilddrüse produziert und reguliert durch Kalziumeinlagerungen im Knochen den Kalziumstoffwechsel (76,82).

Procalcitonin zählt zu den Akut-Phase Proteinen und wird in der Sepsis Diagnostik verwendet (82). Während systemischen bakteriellen Infektionen steigt die Plasmakonzentration von PCT bis auf das 1000- fache an. PCT wird dabei über alternative Signalwege hauptsächlich in der Leber, aber auch in der Milz, den Nebennieren, Lymphozyten, Monozyten und dem Darm produziert (83). Induziert wird die Produktion durch Lipopolysaccharide und andere Metaboliten oder durch inflammatorische Mediatoren wie Interleukin-6 oder TNF $\alpha$  (76). Die Sekretion von PCT startet innerhalb von zwei bis vier Stunden, erreicht sein Maximum zwischen sechs und 24 Stunden, bevor es nach 24 Stunden wieder abfällt, was einer Halbwertszeit von 24 Stunden entspricht (83,84).

Bei viralen Infektionen, chronisch-entzündlichen Prozessen und autoimmunologischen Erkrankungen hat PCT keine große Aussagekraft (72).

## **2. Materialien und Methoden**

### **2.1 Fragestellung**

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der perioperativen Inflammationsreaktion und dem Auftreten von postoperativer Nierenschädigung?

### **2.2 Endpunkte**

Es wird die Korrelation zwischen dem maximalen postoperativen Kreatinin-Wert und den jeweils maximalen postoperativen Werten der inflammatorischen Biomarker CRP, IL-6 und PCT untersucht. Zusätzlich werden die maximalen postoperativen Konzentrationen von CRP, IL-6 und PCT zwischen den beiden Gruppen, akute Nierenschädigung (engl.: Acute Kidney Injury, AKI) und keine akute Nierenschädigung (engl.: no acute kidney injury, NAKI) verglichen.

### **2.3 Studiendesign und Durchführung**

Die Diplomarbeit findet im Rahmen der INSIGHT-Studie (Perioperative inflammatory reSponse assessment In hiGH-Risk patientTs undergoing noncardiac surgery- a prospective non-interventional observational study) statt. Die INSIGHT-Studie ist eine multizentrische prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie, die an der Medizinischen Universität Graz und der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wird. Ziel der Studie ist es 1400 Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, an denen nicht-herzchirurgischer Operationen vorgenommen werden, zu inkludieren. Dabei wird die perioperative Inflammationsreaktion der Patient\*innen mit dem Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen sowie AKI untersucht.

#### **2.3.1 Ziel der Diplomarbeit**

Die Datenerhebung dieser Diplomarbeit befasst sich mit den ersten 100 Studienteilnehmer\*innen des Standortes Graz. Ziel ist es, die mögliche Korrelation der perioperativen Inflammationsreaktion mit dem Auftreten postoperativer Nierenschädigung näher zu untersuchen.

## 2.3.2 Studienpopulation

### 2.3.2.1 Einschlusskriterien

Um für die Studie geeignet zu sein, müssen die Patient\*innen alle der folgenden Kriterien erfüllen: Sie müssen sich einer elektiven nicht-herzchirurgische Operation unterziehen, welche eine geplante Dauer von mehr als 2 Stunden hat und in Allgemeinanästhesie durchgeführt wird. Die Studienproband\*innen müssen  $\geq 45$  Jahre alt sein und eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

Zusätzlich müssen sie mindestens eines der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

*Tabelle 5: Einschlusskriterien INSIGHT-Studie.*

<b>Einschlusskriterien (A-K):</b>
A) N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid $\geq 200$ ng/l
B) Troponin T $> 25$ ng/l
C) Koronare Herzkrankheit in Anamnese
D) Periphere arterielle Verschlusskrankheit in Anamnese
E) 75 Jahre oder älter
F) Transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall in Anamnese
G) Aktuelles Rauchen oder Raucherentwöhnung innerhalb von 2 Jahren
H) Diabetes oder derzeitige Einnahme von Antidiabetika
I) Hyperlipidämie
J) Hypertonie oder derzeitige Einnahme eines Antihypertonikums
K) Vorhofflimmern

### 2.3.2.2 Ausschlusskriterien

Die Patient\*innen dürfen keine der folgenden Ausschlusskriterien besitzen:

*Tabelle 6: Ausschlusskriterien INSIGHT-Studie.*

<b>Ausschlusskriterien (A – H):</b>
A) Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie
B) Intensivpatient*innen, die sich einer Operation unterziehen
C) Präoperative Sepsis/System-inflammatorisches Antwortsyndrom, die einer Behandlung auf der Intensivstation bedürfen
D) Präoperative hämodynamisch instabile Patient*innen (Notwendige Vasopressoren / Inotropika Gabe)
E) Schwere Herzinsuffizienz in der Anamnese (definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 %)
F) Leberzirrhose
G) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
H) Schwere rheumatische Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie

### 2.3.2.3 Aufklärungsgespräch

Um Patienten\*innen für die Studie einschließen zu können, evaluiert das Studienpersonal am Tag vor der Operation die Patient\*innen gemäß des Operationsplans und führt anschließend bei geeigneten Patient\*innen auf den zugehörigen Stationen ein Aufklärungsgespräch durch.

### 2.3.3 Ethikkommission

Die Studie wird gemäß den ethischen Grundprinzipien der „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt und wurde vom Ethik-Komitee der Medizinischen Universität Graz am 4. Juni 2021 genehmigt. Am 15. Februar 2021 wurde die INSIGHT-Studie bei ClinicalTrials.gov (NCT04753307) registriert und der Patient\*inneneinschluss startete in Graz im August 2021.

## **2.4 Messungen**

### **2.4.1 Laborwerte**

Die zu untersuchenden Laborwerte sind der Nierenwert Kreatinin und die inflammatorischen Biomarker CRP, IL-6, PCT. Die dafür benötigten Blutabnahmen werden von Studienmitarbeiter\*innen durchgeführt. Der Basiswert (engl.: Baseline, Base) wird kurz vor der Narkoseeinleitung abgenommen und vier weitere Messungen werden, unter der Voraussetzung, dass die Patienten noch stationär behandelt werden, postoperativ am ersten, zweiten, dritten und fünften Tag durchgeführt. Die Werte der Laborparameter werden im Prüfbogen (engl.: Case- Report Form, CRF) dokumentiert. Die notwendigen Messungen der Diplomarbeit werden an der klinischen Abteilung für Labormedizin gemäß Versorgungsstandards der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

Die Datenerhebung startete am 19.August 2021 am LKH- Univ. Klinikum Graz und endete am 29.Mai 2022.

### **2.4.2 KDIGO-AKI Score**

Um die postoperative Nierenschädigung gemessen am Anstieg des Laborparameters Kreatinin genauer einzuteilen, werden die KDIGO-Kriterien für AKI verwendet. Berücksichtigt werden die maximalen Werte des Serumkreatinins innerhalb der ersten drei postoperativen Tage sowie am fünften postoperativen Tag. Als Ausgangswert wird der Basiswert, welcher direkt vor der Narkoseeinleitung gemessen wird, verwendet.

### **2.4.3 Demographische und Morphometrische Daten**

Zeitgleich werden oben genannte Ein- und Ausschlusskriterien sowie demographische Patient\*innen-Charakteristika im CRF dokumentiert. Zu den demographischen Daten zählen Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI) Art der Operation, ASA-Klassifikation und Komorbiditäten. Auch wird eine Sozialanamnese durchgeführt, die den Tabakkonsum berücksichtigt.

### 2.4.3.1 Body-Mass-Index

Die Body-Mass-Index-Klassifikation (BMI) wird in der klinischen Praxis zur Detektion und Einteilung von Adipositas verwendet. BMI wird berechnet mit der Formel Körpergewicht [kg] dividiert durch die quadrierte Körpergröße [m<sup>2</sup>] (85).

*Tabelle 7: Body-Mass-Index Klassifikation beim Erwachsenen adaptiert von Yumuk et al. (85).*

BMI-Klassifikation beim Erwachsenen	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Kategorie
<18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
25-29,9	Präadipositas
30-34,9	Adipositas I
35-39,9	Adipositas II
≥ 40	Adipositas III

BMI = Body-Mass-Index

### 2.4.3.2 ASA-Klassifikation

Die American Society of Anesthesiology-Klassifikation (ASA) teilt Patient\*innen anhand ihres körperlichen Zustands und der Vorerkrankungen in sechs Gruppen ein. Diese Einteilung korreliert mit der perioperativen Letalität und Morbidität und wird sowohl in der klinischen Routine als auch in der Wissenschaft verwendet (86).

*Tabelle 8: American Society of Anesthesiology-Klassifikation adaptiert von Irlbeck et al. (86).*

ASA-Klassifikation	
<b>ASA I</b>	Gesunder Patient
<b>ASA II</b>	Patient mit leichten Allgemeinerkrankungen
<b>ASA III</b>	Patient mit schweren Allgemeinerkrankungen
<b>ASA IV</b>	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die das Leben ständig bedrohen
<b>ASA V</b>	Moribunder Patient
<b>ASA VI</b>	Hirntoter Organspender

#### **2.4.4 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Laborwerte Kreatinin, CRP, IL-6, PCT sowie der KDIGO-AKI Score und die demographischen Daten wie Alter, Gewicht, Körpergröße, BMI, Geschlecht, Rauchverhalten, ASA-Klassifikation und Art der Operation werden zuerst deskriptiv dargestellt. Die deskriptive Statistik wird gesamt und dann getrennt in zwei Gruppen, AKI und NAKI, erstellt. Auch werden die Risikofaktoren getrennt in den Gruppen AKI und NAKI angegeben. Für kategorielle Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für metrische Variablen werden Median, erstes Quartil, drittes Quartil, Minimum und Maximum berechnet. Es erfolgt eine graphische Darstellung des Verteilungsmusters der verwendeten Parameter CRP, IL-6, PCT und Kreatinin mittels Boxplot. Weiters erfolgt eine graphische Darstellung der Parameter CRP, IL-6 und PCT im zeitlichen Verlauf in den Gruppen AKI und NAKI. Dies wird mittels Liniendiagramm unter Angabe vom ersten und dritten Quartil dargestellt.

Die maximalen Konzentrationen der inflammatorischen Parameter CRP, PCT und IL-6 sowie Kreatinin der postoperativen Messzeitpunkte werden auf Normalverteilung getestet. Die Normalverteilung wird graphisch mittels Histogramms und Normalverteilungskurve dargestellt und analytisch mittels Shapiro-Wilk Test getestet.

Mittels einfacher Korrelationsanalyse nach Spearman Rho werden die maximalen postoperativen Konzentrationen aller inflammatorischen Biomarker mit Kreatinin als abhängige Variable analysiert. Die lineare Regressionsanalyse wird additiv graphisch dargestellt.

Zusätzlich wird untersucht, ob sich die maximal gemessenen postoperativen Konzentrationen der Inflammationsparameter zwischen den beiden Gruppen (AKI vs. NAKI) unterscheiden. Je nachdem ob eine Normalverteilung vorliegt, wird entweder ein parametrischer (Students T-Test) oder nicht parametrischer (Mann-Whitney-U Test) Test verwendet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Studienpopulation

Die Daten der ersten 100 Patient\*innen der INSIGHT-Studie wurden statistisch ausgewertet. Dabei zeigte sich bei 15 Patient\*innen ein AKI. Von denen ließ sich der Schweregrad bei 11 der Proband\*innen in KDIGO I und 4 in KDIGO II einteilen. Die eingeschlossenen Patient\*innen waren im Median 68 Jahre alt, wobei die jüngste Person 46 und die älteste 85 Jahre alt war. Der Median des Gewichts betrug 78 kg, der der Körpergröße lag bei 172 cm und der BMI war bei dieser Studienpopulation im Median bei 26,58. Eine Darstellung der Daten inklusive Auflistung der numerischen Ausprägungsmerkmale aufgeteilt in die Gruppen akute Nierenschädigung und keine akute Nierenschädigung gibt Tabelle 9.

*Tabelle 9: Deskriptive Darstellung numerischer Ausprägungsmerkmale der Studienpopulation.*

Ausprägungsmerkmal	Median (Interquartilsabstand)		
	Gesamt, N=100	AKI, n=15	NAKI, n=85
<b>Alter</b> [Jahre]	68 (15)	70 (17)	68 (15)
<b>Gewicht</b> [kg]	78 (20)	78 (15)	78 (21)
<b>Körpergröße</b> [cm]	172 (13)	166 (17)	172 (10)
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	26,58 (5,8)	27,12 (4,26)	26,57 (5,95)
N = Gesamtpopulation			
n = Stichprobengröße			
BMI = Body-Mass-Index			
AKI = Akute Nierenschädigung (engl.: acute kidney injury)			
NAKI = Keine akute Nierenschädigung (engl.: no acute kidney injury)			

Von den eingeschlossenen Patient\*innen waren 69 männlich und 31 weiblich. 26 der Studienteilnehmer\*innen waren Raucher\*innen und 74 Nichtraucher\*innen. Eine Person der Gesamtpopulation wurde mit ASA-Klassifikation I eingeschlossen. 35 Patient\*innen hatten ASA II, 56 Patient\*innen ASA III und 8 Studienproband\*innen ASA IV.

Patient\*innen mit ASA V oder VI wurden nicht eingeschlossen. Die häufigste Art der Operationen unter den Proband\*innen waren urologische Operationen mit einer Anzahl von 47. Des Weiteren gab es 31 orthopädische und 22 allgemein chirurgische Operationen. Von den 100 Operationen waren 63 Tumor-assoziierte Operationen und 37 nicht Tumor-assoziierte Operationen.

Eine genauere Auflistung der Charakteristika inklusive der Aufteilung in die Gruppen akute Nierenschädigung und keine akute Nierenschädigung findet sich in Tabelle 10.

*Tabelle 10: Deskriptive Darstellung nominaler Ausprägungsmerkmale der Studienpopulation.*

Ausprägungsmerkmal	Häufigkeit [%]		
	Gesamt, N=100	AKI, n=15	NAKI, n=85
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	69	8 (53)	61 (72)
Weiblich	31	7 (47)	24 (28)
<b>Rauchen</b>			
Ja	26	5 (33)	21 (25)
Nein	74	10 (67)	64 (75)
<b>ASA</b>			
I	1	0	1 (1)
II	35	8 (53)	27 (32)
III	56	5 (33)	51 (60)
IV	8	2 (13)	6 (7)
<b>Art der Operation</b>			
Allgemeinchirurgie	22	2 (13)	20 (23,5)
Urologie	47	10 (67)	37 (43,5)
Orthopädie	31	3 (20)	28 (33)
<b>Tumor-assoziierte Operation</b>			
Ja	63	12 (80)	51 (60)
Nein	37	3 (20)	34 (40)

N = Gesamtpopulation

ASA = American Society of Anesthesiology

AKI = Akute Nierenschädigung (engl.: acute kidney injury)

Tabelle 11 zeigt eine Darstellung der erhobenen Risikofaktoren für das Auftreten von AKI in der gesamten Studienpopulation sowie in den Gruppen AKI und NAKI. Es zeigte sich, dass 97 Prozent der Studienteilnehmer\*innen über 50 Jahre alt und 69 Prozent Männer waren. Die präoperative glomeruläre Filtrationsrate war bei 14 Teilnehmer\*innen kleiner als 60. 82 Patient\*innen hatten als Komorbidität arterielle Hypertension, 27 hatten Diabetes Mellitus und 11 Herzinsuffizienz. An 30 Prozent der Patient\*innen wurde eine intraperitoneale Operation durchgeführt. 64 Studienproband\*innen hatten als Risikofaktor für AKI einen ASA-Wert  $\geq 3$ . 65 Teilnehmer\*innen nahmen regelmäßig Medikamente der Klasse ACE-Inhibitoren oder Angiotensin Rezeptorblocker oder beider Klassen ein. 68 Patient\*innen hatten als Risikofaktor eine Polypharmazie welche als gleichzeitige Einnahme von mindestens drei oder mehr Medikamenten definiert wird.

*Tabelle 11: Deskriptive Darstellung der Risikofaktoren aufgeteilt in die Gruppen AKI und NAKI.*

<b>Risikofaktor</b>	<b>Gesamt, N=100</b> Anzahl [%]	<b>AKI, n=15</b> Anzahl (%)	<b>NAKI, n=85</b> Anzahl (%)
<b>Alter &gt; 50</b> [Jahre]	97	15 (100)	82 (96)
<b>Männliches Geschlecht</b>	69	8 (53)	61 (72)
<b>GFR &lt; 60</b>	14	5 (33)	9 (11)
<b>Komorbiditäten</b>			
Arterielle Hypertension	82	13 (87)	69 (81)
Diabetes Mellitus	27	4 (27)	23 (27)
Herzinsuffizienz	11	3 (20)	8 (9)
<b>Intraperitoneale Operation</b>	30	4 (27)	26 (31)
<b>ASA <math>\geq 3</math></b>	64	7 (47)	57 (67)
<b>Medikamente</b>			
ACE-Inhibitor / ARB	65	11 (73)	54 (64)

Polypharmazie	68	9 (60)	59 (69)
N = Gesamtpopulation n = Stichprobengröße AKI = Akute Nierenschädigung (engl.: acute kidney injury) NAKI = Keine akute Nierenschädigung (engl.: no acute kidney injury) GFR = glomeruläre Filtrationsrate ASA = American Society of Anesthesiology ACE = Angiotensin-Umwandlungs-Enzym (engl.: „Angiotensin Converting Enzyme“) ARB = Angiotensin Rezeptorblocker			

### 3.1.2 Parameter

Im kommenden Kapitel werden die Laborparameter Kreatinin, CRP, IL-6 und PCT in den Gruppen AKI, NAKI und Gesamt zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Die verschiedenen Zeitpunkte sind der Basiswert und die postoperativen Tage eins bis drei und fünf. Die verarbeiteten Patientenproben waren beim Basiswert sowie am ersten postoperativen Tag vollständig. Am zweiten postoperativen Tag waren 98%, am dritten 92% und am fünften 76% der möglichen Patient\*innenproben vorhanden. Entlassungen vor dem fünften postoperativen Tag war der ausnahmslose Grund für die fehlenden Patient\*innenproben. Die Ausreißer wurden für eine bessere Übersicht graphisch nicht dargestellt.

#### 3.1.2.1 Kreatinin

Das folgende Diagramm (Diagramm 1) zeigt das Verteilungsmuster von Kreatinin zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Der Basiswert von Kreatinin zeigte einen Median von 0,90 mg/dl. Am ersten postoperativen Tag betrug der Median 0,98 mg/dl, am zweiten postoperativen Tag 0,98 mg/dl, am dritten postoperativen Tag 0,93 mg/dl und am fünften postoperativen Tag 0,87 mg/dl. Die genaueren Werte können aus Tabelle 12 entnommen werden.

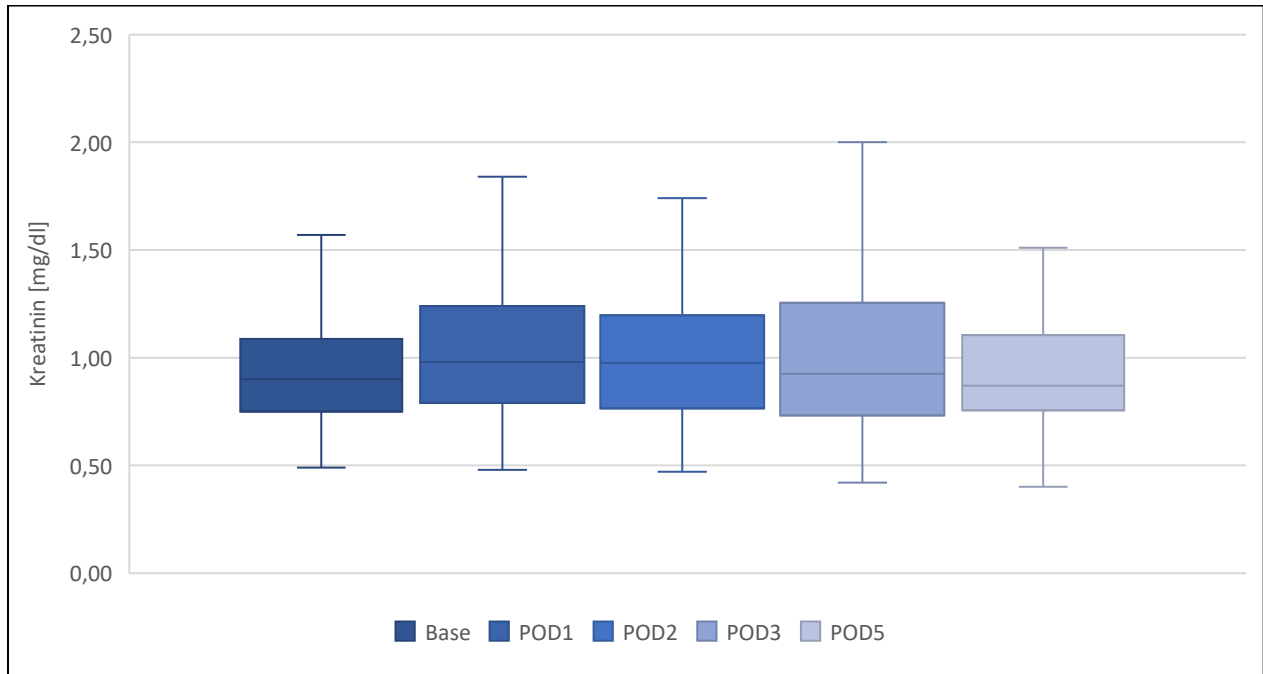


Abbildung 4: Verteilung Kreatinin. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt Kreatinin in mg/dL.

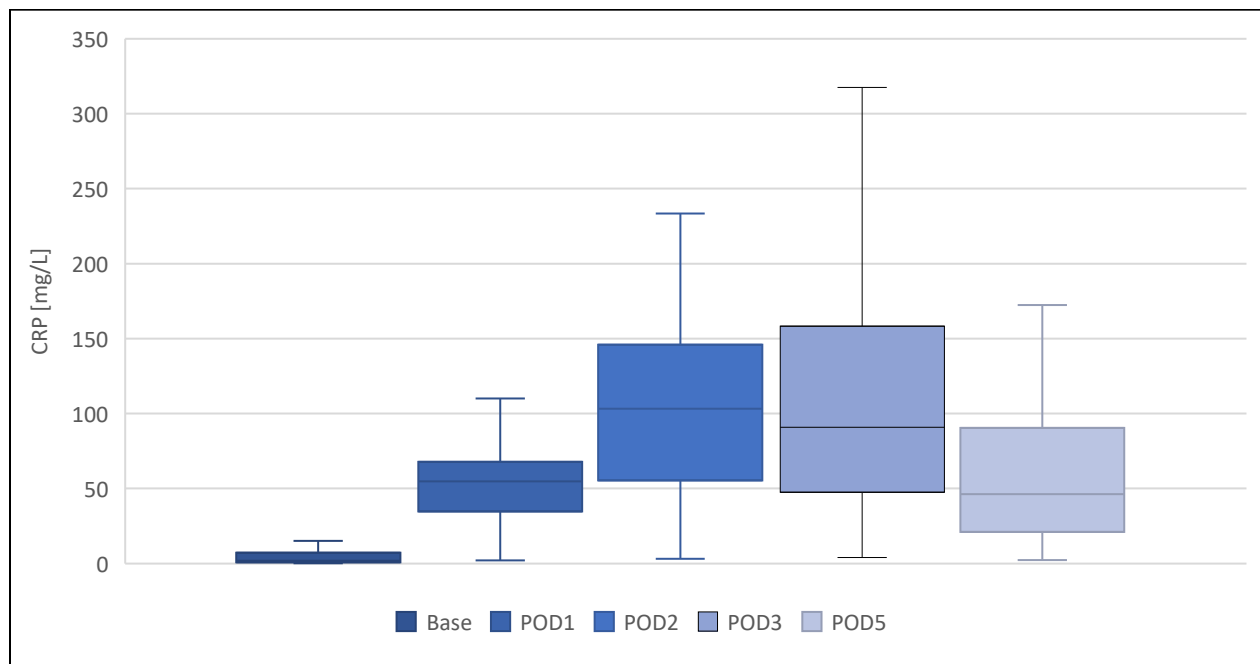
Tabelle 12: Darstellung der Verteilung von Kreatinin am Basiswert, POD1,2,3 und 5.

Verteilung Kreatinin [mg/dl]					
	Median	Minimum	1. Quartil	3. Quartil	Maximum
<b>Base</b>	0,90	0,49	0,75	1,09	1,84
<b>POD1</b>	0,98	0,48	0,79	1,24	1,84
<b>POD2</b>	0,98	0,47	0,77	1,19	2,94
<b>POD3</b>	0,93	0,42	0,74	1,25	2,40
<b>POD5</b>	0,87	0,40	0,76	1,10	3,26

Base = Basiswert  
POD = Postoperativer Tag

### 3.1.2.2 CRP

Diagramm 2 zeigt das Verteilungsmuster von CRP zu den verschiedenen Messzeitpunkten. CRP hatte beim Basiswert einen Median von 1,85 mg/L. Am ersten postoperativen Tag betrug der Median 54,75 mg/L, am zweiten postoperativen Tag 103,3 mg/L, am dritten postoperativen Tag 90,85 mg/L und am fünften postoperativen Tag 46,4 mg/L.



*Abbildung 5: Verteilung C-reaktives Protein (CRP). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt CRP in mg/L.*

Das Diagramm 3 zeigt den Zeitverlauf der CRP-Werte in den Gruppen AKI/NAKI/Gesamt. Der Median betrug in der Gruppe AKI beim Basiswert 1,40 mg/L, am ersten postoperativen Tag 50,90 mg/L, am zweiten postoperativen Tag 92,90 mg/L, am dritten postoperativen Tag 98,65 mg/L und am fünften postoperativen Tag 66,50 mg/L. In der Gruppe NAKI betrug der Median beim Basiswert 1,90 mg/L, am ersten postoperativen Tag 54,90 mg/L, am zweiten postoperativen Tag 104,00 mg/L am dritten postoperativen

Tag 90,85 mg/L und am fünften postoperativen Tag 44,70 mg/L. Die detaillierten Ergebnisse können aus der Tabelle 13 entnommen werden.

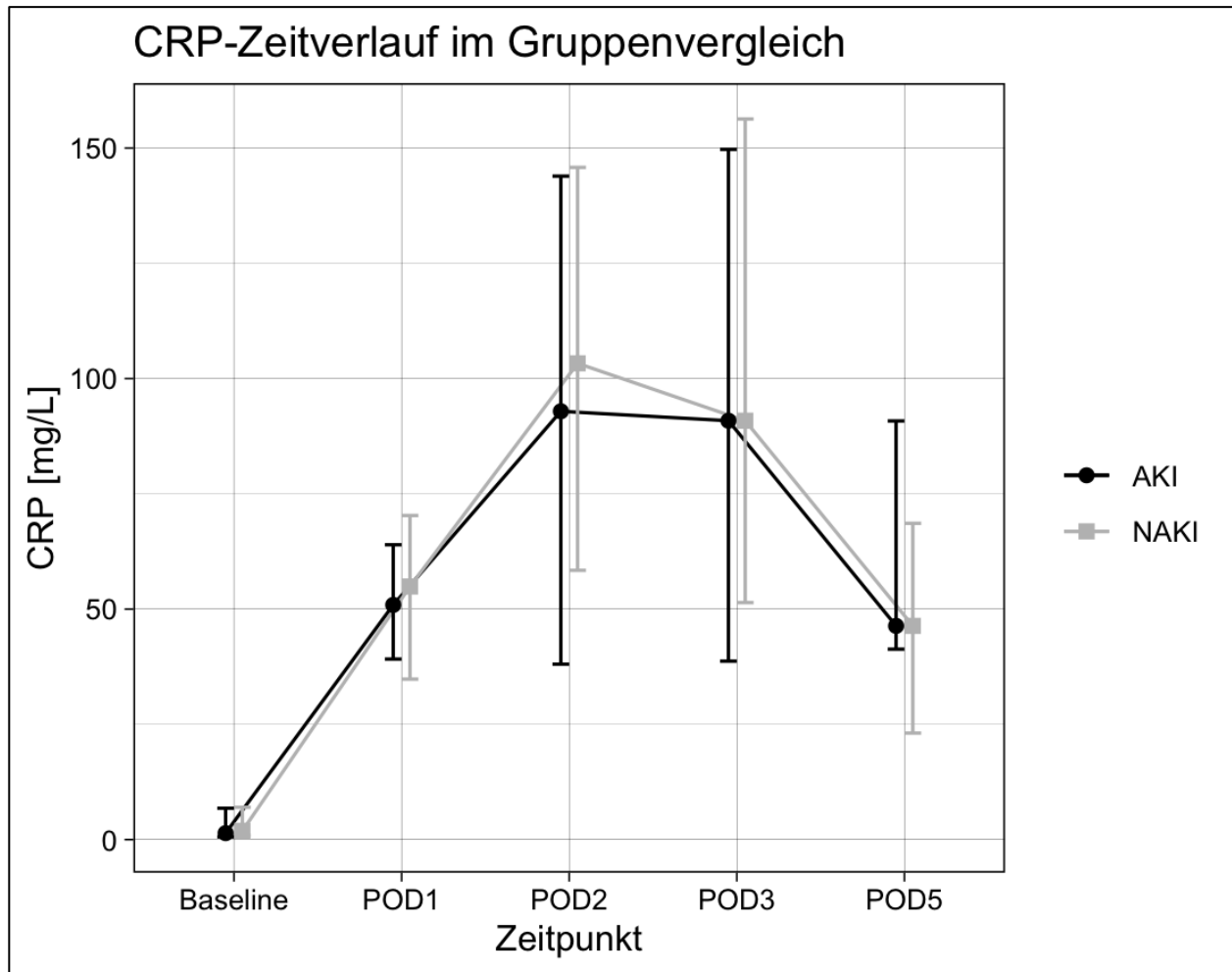


Abbildung 6: Zeitverlauf von C-reaktives Protein (CRP) aufgeteilt in die Gruppen akutes Nierenversagen (AKI) und kein akutes Nierenversagen (NAKI). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeicht CRP in mg/L.

Tabelle 13: Darstellung der Verteilung von CRP am Basiswert, POD1,2,3 und 5 aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI sowie der Gesamtkohorte.

Verteilung CRP [mg/l] in den Gruppen AKI/NAKI/Gesamt						
		Median	Minimum	1. Quartil	3. Quartil	Maximum
<b>Base</b>	AKI	1,40	0,60	0,60	8,60	22,90
	NAKI	1,90	0,06	0,90	7,00	124,80
	Gesamt	1,85	0,06	0,85	7,20	124,80
<b>POD1</b>	AKI	50,90	9,40	34,60	64,10	94,60
	NAKI	54,90	2,10	34,80	70,30	264,40
	Gesamt	54,75	2,10	34,70	67,65	264,40
<b>POD2</b>	AKI	92,90	5,0	33,0	155,60	344,40
	NAKI	104,00	3,20	56,50	145,90	331,60
	Gesamt	103,30	3,20	55,50	145,90	344,40
<b>POD3</b>	AKI	98,65	17,50	36,50	157,10	317,40
	NAKI	90,85	4,00	50,00	158,40	275,20
	Gesamt	90,85	4,00	47,85	158,05	317,40
<b>POD5</b>	AKI	66,50	8,30	21,40	147,00	213,60
	NAKI	44,70	2,20	21,10	87,00	172,30
	Gesamt	46,40	2,20	21,20	90,10	213,60
CRP = C-reaktives Protein AKI = Akute Nierenschädigung NAKI = Keine akute Nierenschädigung POD = Postoperativer Tag						

### 3.1.2.3 IL-6

Diagramm 4 zeigt die Verteilung von IL-6 zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Der Basiswert von IL-6 zeigte einen Median von 3,30 mg/dl, am ersten postoperativen Tag betrug der Median 62,75 mg/dl. Am zweiten postoperativen Tag 48,3 mg/dl, am dritten postoperativen Tag 22,5 mg/dl und am fünften postoperativen Tag 15,40 mg/dl.

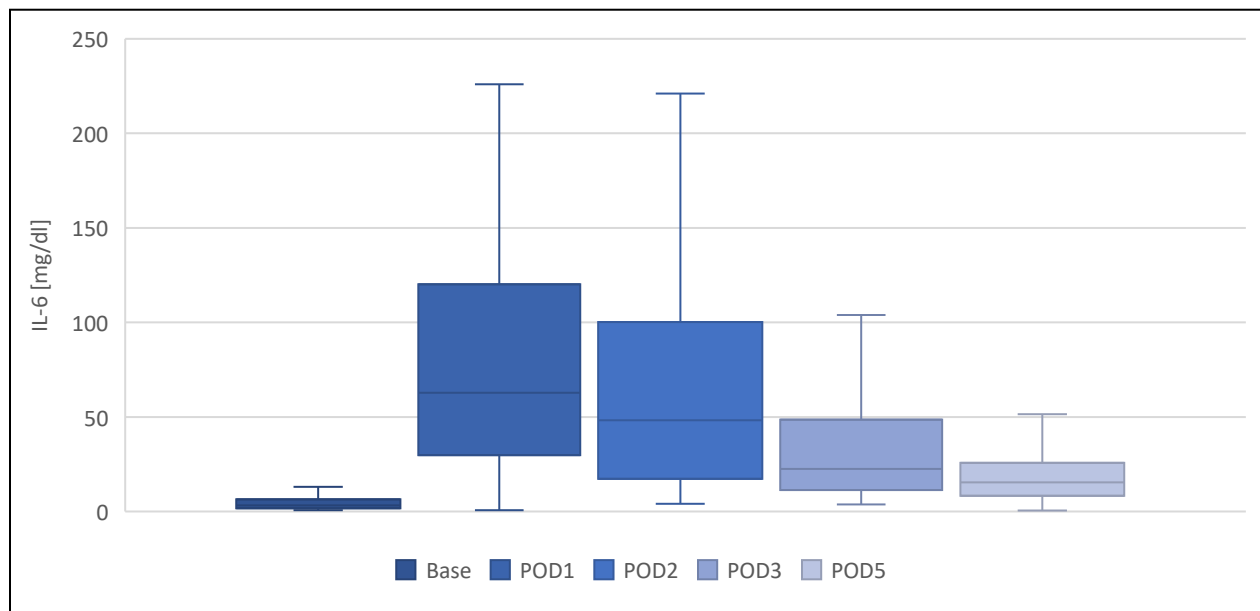


Abbildung 7: Verteilung Interleukin-6 (IL-6). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt IL-6 in mg/dl.

Diagramm 5 zeigt den zeitlichen Verlauf der IL-6-Werte in den Gruppen AKI/NAKI. Der Median war in der Gruppe AKI beim Basiswert bei 5,00 mg/dl, am ersten postoperativen Tag bei 73,00 mg/dl, am zweiten postoperativen Tag bei 44,40 mg/dl, am dritten postoperativen Tag bei 30,80 mg/dl und am fünften postoperativen Tag bei 15,50 mg/dl. In der Gruppe NAKI betrug der Median beim Basiswert 3,10 mg/dl, am ersten postoperativen Tag 62,30 mg/dl am zweiten postoperativen Tag 49,60 mg/dl, am dritten postoperativen Tag 20,40 mg/dl und am fünften postoperativen Tag 15,30 mg/dl. Der Basiswert von IL-6 zeigte einen Median von 3,30 mg/dl. Am ersten postoperativen Tag betrug der Median 62,75 mg/dl, am zweiten postoperativen Tag 48,30 mg/dl, am dritten

postoperativen Tag 22,50 mg/dl und am fünften postoperativen Tag 15,40 mg/dl. Die detaillierten Ergebnisse können aus der Tabelle 14 entnommen werden.

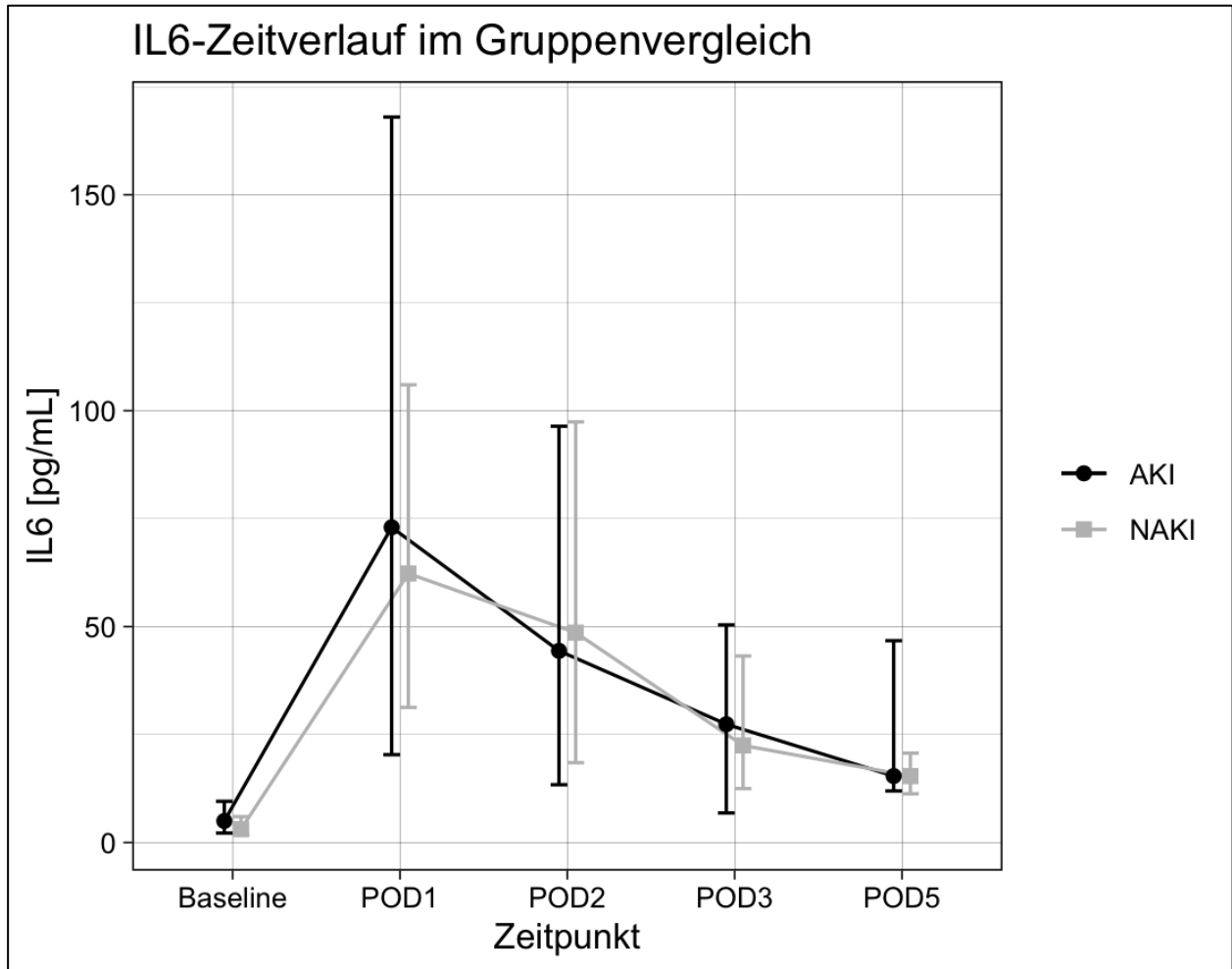


Abbildung 8: Zeitverlauf von Interleukin-6 (IL-6) aufgeteilt in die Gruppen akutes Nierenversagen (AKI) und kein akutes Nierenversagen (NAKI). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt IL-6 in mg/dl.

Tabelle 14: Darstellung der Verteilung von IL-6 am Basiswert, POD1,2,3 und 5 aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI sowie der Gesamtkohorte.

Verteilung IL-6 [mg/dl] in den Gruppen AKI/NAKI						
		Median	Minimum	1. Quartil	3. Quartil	Maximum
<b>Base</b>	AKI	5,00	1,50	2,20	10,70	63,70
	NAKI	3,10	0,65	1,80	6,00	64,30
	Gesamt	3,30	0,65	1,80	6,50	64,30
<b>POD1</b>	AKI	73,00	11,90	18,40	169,00	486,00
	NAKI	62,30	0,64	31,30	106,00	490,00
	Gesamt	62,75	0,64	29,90	118,50	490,00
<b>POD2</b>	AKI	44,40	4,10	11,70	108,00	702,00
	NAKI	49,60	6,30	17,60	99,60	491,00
	Gesamt	48,30	4,10	17,30	99,60	702,00
<b>POD3</b>	AKI	30,80	5,20	6,70	52,80	401,00
	NAKI	20,40	3,70	12,20	45,80	240,00
	Gesamt	22,50	3,70	11,60	48,40	401,00
<b>POD5</b>	AKI	15,50	2,10	7,90	59,30	156,00
	NAKI	15,30	0,49	8,90	24,10	164,00
	Gesamt	15,40	0,49	8,50	25,65	164,00
CRP = C-reaktives Protein AKI = Akute Nierenschädigung NAKI = Keine akute Nierenschädigung POD = Postoperativer Tag						

### 3.1.2.4 PCT

Das folgende Diagramm (Diagramm 6) zeigt das Verteilungsmuster von PCT zu den verschiedenen Messzeitpunkten. PCT hatte beim Basiswert einen Median von 0,05 ng/ml. Am ersten postoperativen Tag lag der Median bei 0,17 ng/ml, am zweiten postoperativen Tag bei 0,17 ng/ml, am dritten postoperativen Tag bei 0,12 ng/ml und am fünften postoperativen Tag bei 0,09 ng/ml. Die genauen Werte können aus Tabelle 14 entnommen werden.

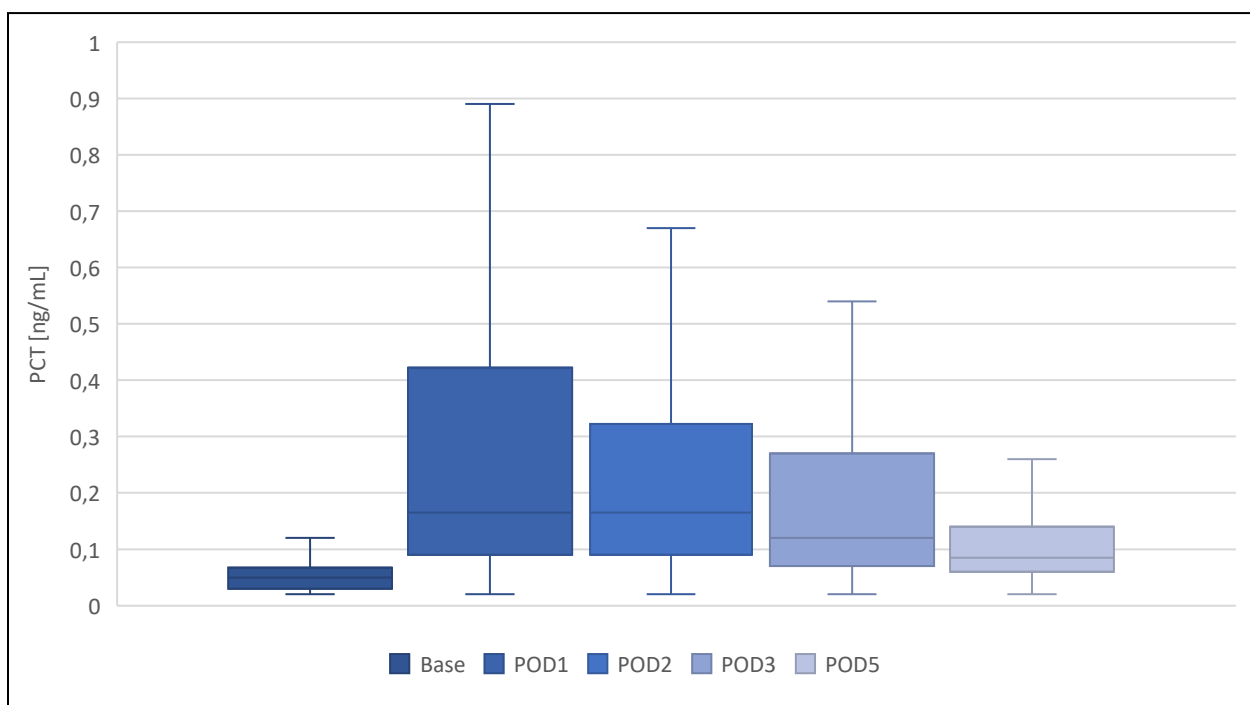


Abbildung 9: Verteilung Procalcitonin (PCT). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt PCT in ng/ml.

Diagramm 7 zeigt den zeitlichen Verlauf der PCT-Werte aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI. Der Median war in der Gruppe AKI beim Basiswert bei 0,05 ng/ml, am ersten postoperativen Tag bei 0,21 ng/ml, am zweiten postoperativen Tag bei 0,25 ng/ml, am dritten postoperativen Tag bei 0,32 ng/ml und am fünften postoperativen Tag bei 0,26 ng/ml. In der Gruppe NAKI betrug der Median beim Basiswert 0,04 ng/ml, am ersten postoperativen Tag 0,16 ng/ml, am zweiten postoperativen Tag 0,16 ng/ml, am dritten

postoperativen Tag 0,12 ng/ml und am fünften postoperativen Tag 0,08 ng/ml. Die genauen Ergebnisse können aus der Tabelle 15 entnommen werden.

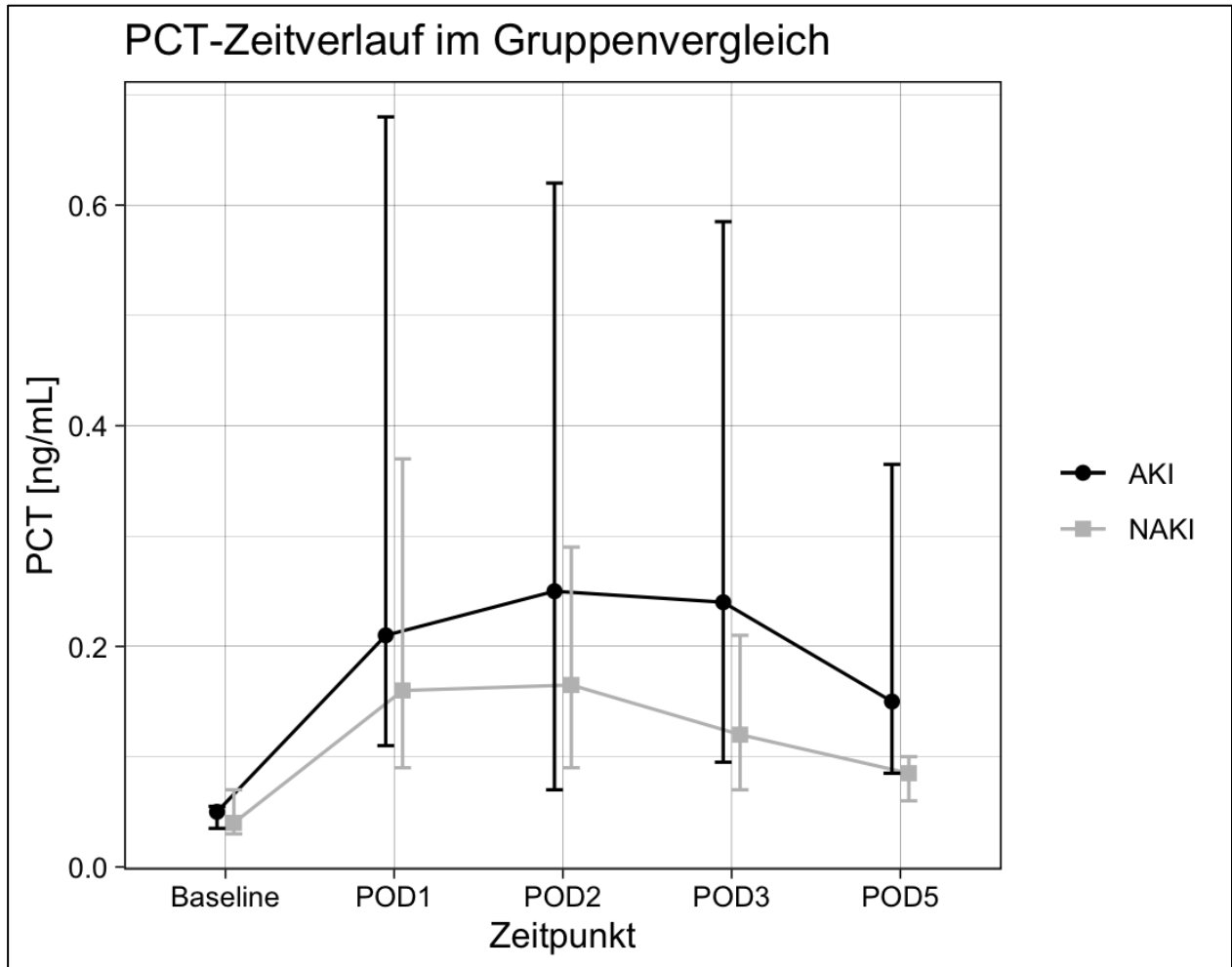


Abbildung 10: Zeitverlauf von Procalcitonin (PCT) aufgeteilt in die Gruppen akutes Nierenversagen (AKI) und kein akutes Nierenversagen (NAKI). Die X-Achse zeigt die verschiedenen Messzeitpunkte Basiswert (Base) sowie Postoperativer Tag 1,2,3 und 5 (POD1,2,3 und 5), die Y-Achse zeigt PCT in ng/ml.

Tabelle 15: Darstellung der Verteilung von PCT am Basiswert, POD1,2,3 und 5 aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI sowie der Gesamtkohorte.

Verteilung PCT [ng/ml] in den Gruppen AKI/NAKI						
		Median	Minimum	1. Quartil	3. Quartil	Maximum
<b>Base</b>	AKI	0,05	0,02	0,03	0,06	0,50
	NAKI	0,04	0,02	0,03	0,07	0,60
	Gesamt	0,05	0,02	0,03	0,07	0,60
<b>POD1</b>	AKI	0,21	0,05	0,10	0,80	14,00
	NAKI	0,16	0,02	0,09	0,37	1,93
	Gesamt	0,17	0,02	0,09	0,42	14,00
<b>POD2</b>	AKI	0,25	0,02	0,05	0,70	11,60
	NAKI	0,16	0,04	0,09	0,32	1,29
	Gesamt	0,17	0,02	0,09	0,32	11,60
<b>POD3</b>	AKI	0,32	0,03	0,08	0,63	6,32
	NAKI	0,12	0,02	0,07	0,23	0,77
	Gesamt	0,12	0,02	0,07	0,26	6,32
<b>POD5</b>	AKI	0,26	0,02	0,07	0,82	1,84
	NAKI	0,08	0,02	0,06	0,11	0,50
	Gesamt	0,09	0,02	0,06	0,14	1,84
PCT = Procalcitonin AKI = Akute Nierenschädigung NAKI = Keine akute Nierenschädigung POD = Postoperativer Tag						

### 3.1 Test auf Normalverteilung

Die Datensätze wurden nach Shapiro-Wilk auf Normalverteilung überprüft. Es zeigte sich, dass die maximalen Werte der Parameter CRP, IL-6 und PCT in den beiden Gruppen AKI und NAKI nicht-normalverteilt waren.

*Tabelle 16: Testung der maximalen Werte der postoperativen Tage 1,2,3 und 5 der inflammatorischen Parameter auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test aufgeteilt in die Gruppen AKI/NAKI.*

Shapiro-Wilk (p-Wert)		
	AKI	NAKI
<b>Max.CRP</b>	0,015	0,013
<b>Max.IL-6</b>	<0,001	<0,001
<b>Max.PCT</b>	<0,001	<0,001
AKI = Akute Nierenschädigung		
NAKI = Akute Nierenschädigung		
Max. = Maximaler Wert der postoperativen Tage 1-3 und 5		
CRP = C-reaktives Protein		
IL-6 = Interleukin-6		
PCT = Procalcitonin		

### 3.2 Schließende Statistik

#### 3.2.1 Vergleich

In der nächsten Tabelle (Tabelle 17) wird ein Mann-Whitney-U Tests gezeigt, um Unterschiede zwischen den Gruppen AKI und NAKI in Bezug auf die maximalen postoperativen Konzentrationen der gemessenen Inflammationsparameter zu untersuchen.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei keinem der getesteten Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zu finden war.

Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test der maximalen postoperativen Werte der inflammatorischen Parameter CRP, IL-6 und PCT in Bezug auf die Gruppen AKI und NAKI.

Mann-Whitney U Test			
		Median (Q1-Q3)	p-Wert
<b>Max. CRP</b>	AKI (n=15)	108,30 (50,90-157,20)	0,761
	NAKI (n=85)	109,30 (64,00-172,60)	
<b>Max. PCT</b>	AKI (n=15)	0,40 (0,10-1,23)	0,149
	NAKI (n=85)	0,18 (0,11-0,39)	
<b>Max. IL-6</b>	AKI (n= 15)	73,00 (22,30-169,00)	0,854
	NAKI (n=85)	67,90 (37,20-150,00)	
AKI = Akute Nierenschädigung NAKI = Keine akute Nierenschädigung Max. = Maximaler postoperativer Wert CRP = C-reaktives Protein PCT = Procalcitonin IL-6 = Interleukin-6			

### 3.2.2 Korrelation Kreatinin und Inflammation

Die folgende Tabelle (Tabelle 18) zeigt eine Korrelationsanalyse der maximalen Werte der inflammatorischen Parameter CRP, IL-6 und PCT mit jeweils den maximalen Kreatinin-Werten. Dabei wurden bei allen Parametern die maximalen Werte der postoperativen Tage eins bis drei und fünf verwendet. Es wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman verwendet, da die Datensätze der inflammatorischen Parameter keine Normalverteilung aufzeigten.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Parameter CRP und Kreatinin. Auch wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Parameter IL-6 und Kreatinin festgestellt.

Die Korrelationsanalyse der maximalen postoperativen Werte von PCT und Kreatinin hingegen erwies sich statistisch signifikant. Es konnte ein geringer Zusammenhang festgestellt werden.

*Tabelle 18: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho der maximalen postoperativen Werte der inflammatorischen Parameter mit den maximalen postoperativen Werten von Kreatinin.*

<b>Spearman-Rho</b>			
<b>Korrelationskoeffizient (p-Wert)</b>			
	<b>Max.CRP</b>	<b>Max.IL-6</b>	<b>Max.PCT</b>
<b>Max.Krea</b>	-0,076 (0,452)	-0,088 (0,384)	0,268 (0,007)
Max. = Maximaler Wert POD1,2,3 und 5			
CRP = C-reaktives Protein			
PCT = Procalcitonin			
IL-6 = Interleukin-6			
Krea= Kreatinin			

In den weiteren Diagrammen (Diagramm 8 bis 10) wird eine einfache Korrelationsanalyse mittels Streudiagramm erstellt. Additiv wird eine lineare Regressionsgerade graphisch dargestellt. Dabei wurde die Beziehung der maximalen postoperativen Werte der inflammatorischen Parameter CRP, IL-6 und PCT jeweils mit den postoperativen Maximalwerten von Kreatinin untersucht. Die inflammatorischen Parameter stellten dabei jeweils die unabhängige Variable dar, Kreatinin die abhängige.

Die Korrelationsanalyse des Parameters CRP mit Kreatinin lieferte ein Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) von 0,018 ( $p=0,178$ ). Die Gleichung der Regressionsgerade ist  $y=1,05+9,08 \cdot 10^{-4} \cdot x$ .

Die Regressionsanalyse des Parameters IL-6 mit Kreatinin lieferte ein Bestimmtheitsmaß von 0,039 ( $p=0,05$ ). Die Regressionsgerade wird mit  $y=1,07+7,92 \cdot 10^{-4} \cdot x$  beschrieben.

Die Analyse der Maximalwerte der Parameter PCT und Kreatinin lieferte ein  $R^2=0,052$  ( $p=0,023$ ) und erklärte somit 5,2% der Varianz des Modells. Die Regressionsgerade wird mit  $y=1,12+0,08 \cdot x$  beschrieben.

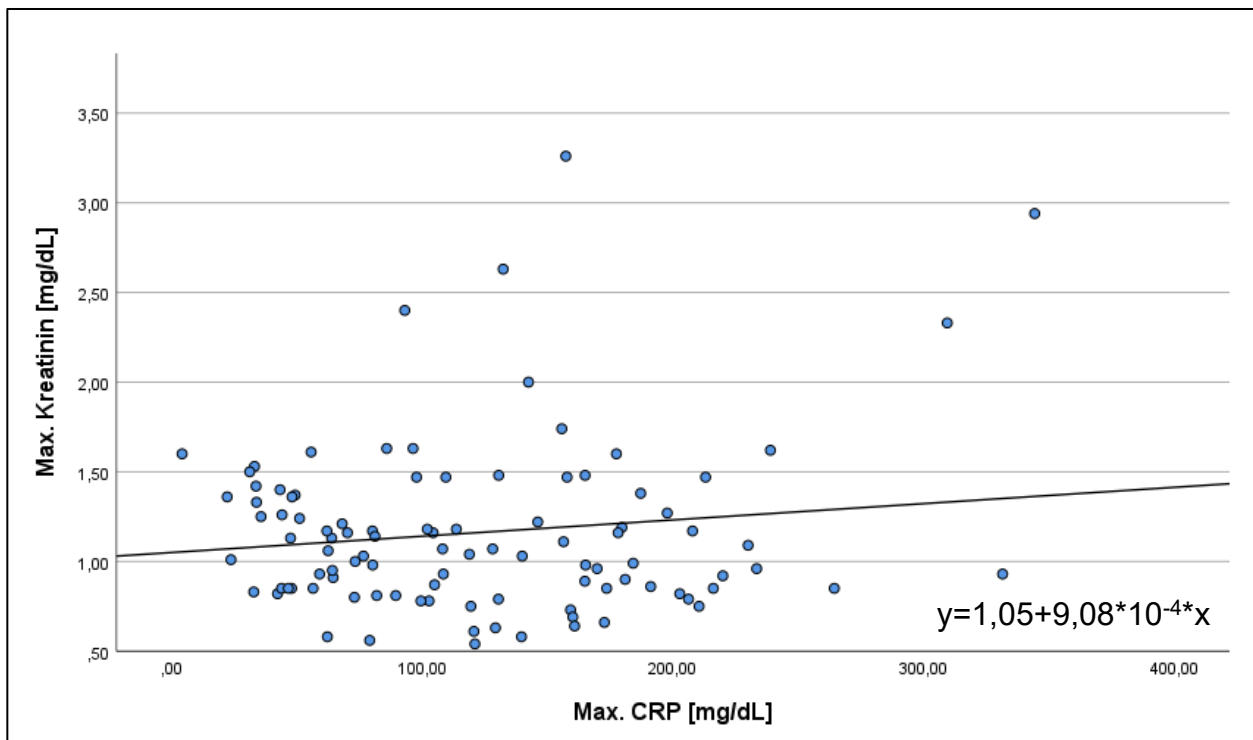


Abbildung 11: Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Max. Kreatinin und Max. CRP. Die X-Achse zeigt die maximalen postoperativen CRP-Werte, die Y-Achse zeigt die maximalen postoperativen Kreatinin-Werte ( $R^2=0,018$ ).

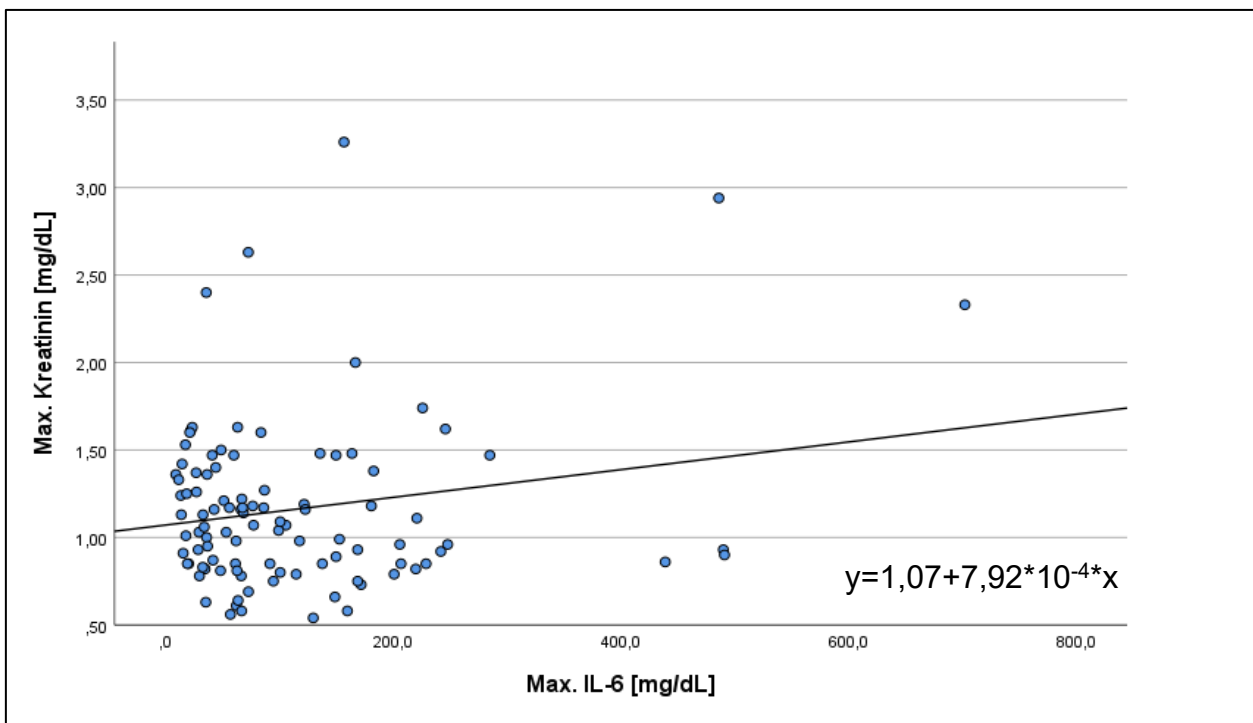


Abbildung 12: Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Max. Kreatinin und Max. IL-6. Die X-Achse zeigt die maximalen postoperativen IL-6-Werte, die Y-Achse zeigt die maximalen postoperativen Kreatinin-Werte ( $R^2=0,039$ ).

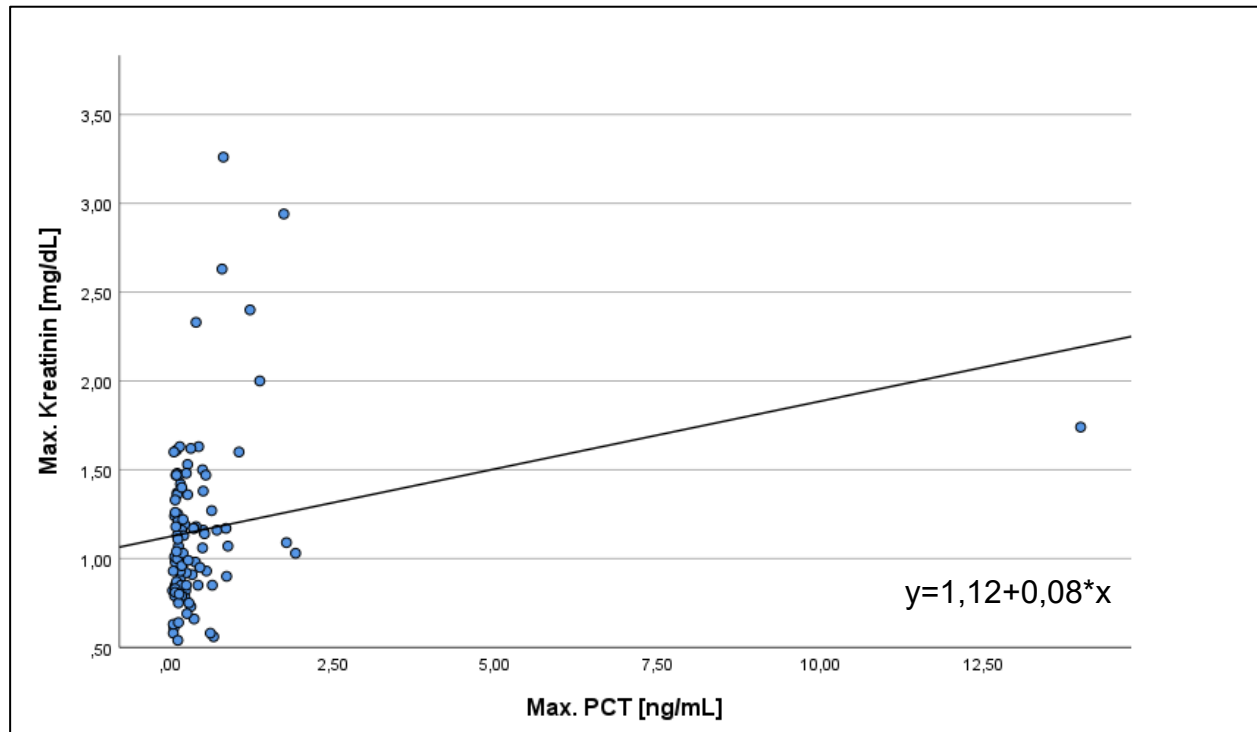


Abbildung 13: Einfache lineare Regressionsanalyse zwischen Max. Kreatinin und Max. PCT. Die X-Achse zeigt die maximalen postoperativen PCT-Werte, die Y-Achse zeigt die maximalen postoperativen Kreatinin-Werte ( $R^2=0,052$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Interpretation

Um den Zusammenhang der perioperativen Inflammationsreaktion mit dem Auftreten postoperativer Nierenschädigung zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit die ersten 100 Studienproband\*innen der INSIGHT-Studie untersucht.

Die Ergebnisse der Diplomarbeit konnten erste signifikante Ergebnisse liefern, den Zusammenhang jedoch nicht endgültig klären. Die Korrelationsanalyse zwischen den maximalen postoperativen Werten des inflammatorischen Parameters PCT mit den maximalen postoperativen Kreatininwerten zeigte eine signifikante, aber nur sehr schwache Korrelation ( $R^2=0,052$ ). Alle anderen Untersuchungen, wie die Korrelationsanalysen zwischen CRP und Kreatinin, sowie IL-6 und Kreatinin und auch die Vergleiche zwischen den Gruppen AKI und NAKI lieferten kein signifikantes Ergebnis, wenn die jeweiligen Maximalwerte miteinander verglichen werden. Somit ist lediglich von einem bedingten Zusammenhang zwischen dem inflammatorischen Parameter PCT und einem Anstieg der maximalen postoperativen Kreatininwerte auszugehen. Das ist ein Hinweis dafür, dass die Inflammationsreaktion einen Einfluss auf das Auftreten von perioperativem AKI hat, jedoch weitere Einflussfaktoren für das Auftreten von AKI in relevantem Ausmaß ursächlich sind.

Um die perioperative Inflammationsreaktion zu quantifizieren, wurden in dieser Diplomarbeit die Inflammationsparameter CRP, IL-6 und PCT verwendet. Jeder dieser Parameter hat sowohl Vor- als auch Nachteile. Postoperativ kann es unabhängig von Infektionen innerhalb von 24 Stunden zu einem Anstieg des Parameters PCT kommen, wobei die exakte Ursache noch nicht geklärt ist. Bei einer bakteriellen systemischen Infektion steigt PCT tendenziell stärker an, im Falle einer perioperativen Infektion klassischerweise mit einem verzögerten zweiten Peak (87). Ansonsten kommt es postoperativ zu einem raschen Absinken des Werts. PCT ist im Vergleich zu CRP sensitiver und spezifischer bei der Unterscheidung bakterieller Infektionen von nicht-infektiösen Entzündungsursachen (88). *Oussalah et al.* zeigen, ab welchen PCT-Werten eine Bakteriämie anzunehmen ist und bei welchen Werten eine Bakteriämie äußerst unwahrscheinlich ist. PCT-Konzentrationen von  $\geq 10$  ng/ml gehen mit hoher

Wahrscheinlichkeit mit einer Bakteriämie einher. PCT-Schwellenwerte von  $\leq 0,4$  ng/ml bis  $\leq 0,75$  ng/ml hingegen schließen meist klinisch relevante systemische bakterielle Infektionen aus (89). Anhand der Daten dieser Diplomarbeit zeigt sich, dass sich relevante systemische bakterielle Infektionen in der Studienpopulation selten darstellen lassen. Der Median von PCT beträgt zu allen Zeitpunkten  $\leq 0,4$  ng/ml. In der Gruppe AKI betragen die Werte des 3. Quartils der PCT-Konzentrationen zu allen Messzeitpunkten  $\leq 0,75$  ng/ml, außer am dritten und fünften postoperativen Tag. In der Gruppe AKI zeigen sich höhere maximale PCT-Konzentrationen als in der Gruppe NAKI. Die einzige Studienteilnehmerin mit einem PCT  $\geq 10$  ng/ml, und somit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Bakteriämie, hatte bereits am ersten postoperativen Tag ein AKI. Um den Trend zu bestätigen, dass eine Bakteriämie mit einem erhöhten Risiko an AKI zu erkranken einhergeht, müssen weitere Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

PCT ist der einzige Laborparameter im Zeitverlauf, bei dem sich in der Gruppe AKI im Median stetig höhere Werte im Vergleich zur Gruppe NAKI zeigen. Die gering erhöhten Werte erreichen am POD2 in der Gruppe AKI ihren medianen Höchstwert von 0,36 ng/ml. Da PCT der einzige signifikante inflammatorische Parameter in dieser Untersuchung ist, stellt sich die Frage, ob im Rahmen der perioperativen Situation relevante bakterielle Translokationen auftreten und ob diese einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativem AKI haben. Unter bakterieller Translokation versteht man die Bewegung von Bakterien aus dem Darmlumen über die Schleimhaut in normalerweise steriles Gewebe wie mesenteriale Lymphknoten und andere Organe (90). Eine mögliche Ursache dafür ist eine erhöhte Darmpermeabilität aufgrund eines chirurgischen Traumas, intestinaler Ischämie, Blutverlust und Anästhetika. In weiterer Folge können bakterielle Translokationen zu systemischen Infektionen und postoperativer Sepsis führen (90). *Hoste et al.* beschreiben in der EPI-AKI-Studie neben Hypovolämie Sepsis als die häufigste Ätiologie von AKI. Diese multinationale Querschnittsstudie zeigt, dass 40,7% der kritisch kranken Patient\*innen auf Intensivstationen zur Zeit des Auftretens von AKI an einer Sepsis erkrankt sind (34). Inwiefern bakterielle Translokationen und die darauffolgende Immunreaktion mit dem Auftreten von AKI zusammenhängen, muss noch genauer untersucht werden.

Ein weiterer Grund für die stetig erhöhten PCT-Werte könnte die Inflammationsreaktion durch das chirurgische Trauma sein. Durch die chirurgische Schädigung werden DAMPs freigesetzt, welche eine „saubere“ perioperative Inflammationsreaktion induzieren. DAMPs weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zu PAMPs auf, welche eine heterogene Gruppe aus exogenen Molekülen von Bakterien, Pilzen und Viren darstellen (44). Wie oben genannt, steigt PCT bei bakteriellen Infektionen stark an. Denkbar ist, dass die strukturelle Ähnlichkeit der DAMPs mit den PAMPs zu einem vermehrten Anstieg von PCT im Vergleich zu den anderen inflammatorischen Parametern führt. Dies würde für einen Zusammenhang der perioperativen Inflammation mit dem Auftreten von AKI sprechen. Um dies genauer zu untersuchen, werden weitere Studien mit größeren Fallzahlen benötigt.

Im Zeitverlauf lässt sich bei den Inflammationsparametern CRP und IL-6 im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied bei den Maximalwerten erkennen. Im Median steigt CRP in beiden Gruppen bis zum zweiten postoperativen Tag an, hält sich bis zum dritten postoperativen Tag auf ähnlichen Werten und sinkt am fünften postoperativen Tag. Die medianen IL-6-Werte zeigen im Gruppenvergleich ein ähnliches Muster: Sie steigen entsprechend ihrer Kinetik postoperativ schneller an, erreichen ihren höchsten medianen Wert am ersten postoperativen Tag und sinken dann stetig bis zum fünften postoperativen Tag ab. Bei graphischer Betrachtung des 3. Quartils zeigen sich in der Gruppe AKI stetig erhöhte Werte im Vergleich zur Gruppe NAKI. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei einigen Patient\*innen inflammatorische Prozesse für das Auftreten von AKI mitverantwortlich sind. Die langsamere Kinetik von CRP im Vergleich zu IL-6 deckt sich mit bisheriger Literatur und lässt sich u.a. damit erklären, dass IL-6 an der Induktion von Akut-Phase-Proteinen wie CRP beteiligt ist (91).

Bestehende retrospektive Daten zeigen, dass die Inzidenz von perioperativem AKI zwischen 1,8 und 39,9% liegt. Von den in dieser Diplomarbeit analysierten 100 Patient\*innen erkrankten 15 an AKI, was sich mit den Daten einer kürzlich publizierten Studie von *Zarbock et al.* deckt (23).

Wie bereits dargelegt ist die Inflammation nicht als alleiniger Auslöser für perioperatives AKI anzusehen. Neben patient\*innen- und operationsbezogenen Charakteristika stellen

Polypharmazie und nephrotoxische Medikamente Risikofaktoren dar (5). In dieser Diplomarbeit zeigte eine Darstellung der Risikofaktoren für AKI keinen Unterschied in den beiden Gruppen AKI und NAKI, wobei hier jedoch besonderes Augenmerk auf die limitierende Fallzahl von 100 Proband\*innen gelegt werden muss. Unabhängig von dieser Arbeit erscheint eine präoperative Evaluierung und Optimierung dieser Risikofaktoren sinnvoll.

Unabhängig von den Ergebnissen in Bezug auf AKI ist festzuhalten, dass dies wohl nicht die einzige negative Auswirkung einer erhöhten perioperativen Inflammationsreaktion darstellt. *Kaptoge et al.* beschreiben in einer Meta-Analyse Zusammenhänge zwischen erhöhten CRP-Konzentrationen und Komplikationen wie ischämischen Schlaganfall, koronarer Herzerkrankung, gesteigerter vaskulärer Mortalität und Tod durch unterschiedliche Tumorerkrankungen sowie Lungenerkrankungen (92). Es wäre somit von großem Interesse, ob sich dies auch in der Insight-Studie zeigt und ob eine Reduktion der perioperativen Inflammation zu einem verbesserten Outcome der Patient\*innen führen kann.

## **4.2 Limitationen**

Die durchgeführte Diplomarbeit hat einige Einschränkungen vorzuweisen. Eine starke Limitation ist die geringe Anzahl der untersuchten Patient\*innen. Der Abschluss der noch laufenden INSIGHT-Studie, ein Projekt mit dem Ziel 1400 Patient\*innen einzuschließen, sollte weitere Erkenntnisse liefern. Eine Erhöhung des Stichprobenumfangs würde zu einer Steigerung der Power der Studie und somit zu einer höheren statistischen Aussagekraft führen. Dies geht mit einem deutlich höheren Potential einher, klinisch relevante Effekte aufzudecken.

Eine weitere Limitation der Studie ist die variable Invasivität der Operationen. Die Literatur beschreibt verschiedene Inzidenzen von AKI bei unterschiedlichen Operationen. Bei urologischen und allgemeinchirurgischen Eingriffen besteht im Vergleich zu orthopädischen Operationen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von perioperativem AKI (23). Zudem könnten verschiedene Operationsarten mit unterschiedlicher Invasivität und Dauer eine Varianz im Ausmaß der Inflammation hervorrufen.

Weiters war das intraoperative anästhesiologische Management nicht standardisiert. Studien weisen darauf hin, dass die Wahl des Narkoseverfahrens, das Volumenmanagement und auch das Analgesiemanagement einen entscheidenden Einfluss auf die Ausprägung der Inflammationsreaktion haben (5,93). Ein standardisiertes anästhesiologisches Management könnte Störfaktoren reduzieren.

Um die akute Nierenschädigung in Stadien einzuteilen, wurden in der INSIGHT-Studie und somit auch in dieser Diplomarbeit Teile der KDIGO-Klassifikation verwendet. Die Einteilung beschränkte sich auf die Serumkreatininwerte und dabei nur auf den Grad des Anstiegs. Eine Veränderung des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb der ersten 48 Stunden wurde aus organisatorischen Gründen nicht in die Studie einbezogen (17). Dadurch könnte die Inzidenz von AKI vor allem bei Patient\*innen mit hohen Serumkreatinin-Basiswerten unterrepräsentiert sein. Des Weiteren wurde auf eine Einteilung mittels Harnzeitvolumenmessungen verzichtet. *Zarbock et al.* beschreiben in der EPIS-AKI Studie, dass ohne Messungen des Harnzeitvolumens die Inzidenz von AKI unterschätzt wird (23). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Inzidenz von AKI in dieser Diplomarbeit aus oben genannten Gründen unterrepräsentiert sein könnte.

Positiv zu erwähnen ist, dass die Blutabnahmeadhärenz bei der Studie sehr hoch war. Sofern die Patient\*innen bis zum fünften postoperativen Tag im Krankenhaus verblieben sind, konnte jede Blutabnahme bis auf eine durchgeführt werden. Somit ließ sich der postoperative Verlauf der ersten 100 Patient\*innen gut darstellen.

Eine weitere Stärke ist die langfristige Darstellung des Krankheitsverlaufes der Studienteilnehmer\*innen. INSIGHT ist eine der ersten prospektiven Studien, die den postoperativen Verlauf von bis zu fünf Tagen kontrolliert.

### **4.3 Ausblick**

Weltweit werden jährlich über 300 Millionen Menschen operiert, wobei die Inzidenz eines perioperativen AKI je nach Eingriff im mittleren zweistelligen Prozentbereich liegt. Die Literatur ist sich einig, dass mit einem AKI eine erhöhte Mortalität und Morbidität einhergeht (1,23). Somit stellt AKI ein aktuelles und sehr relevantes Problem des Gesundheitssystems dar.

Risikofaktoren sollten identifiziert und gezielt minimiert werden, um die Behandlung der Patient\*innen optimieren zu können. Es wird wichtig sein, Risikopatient\*innen frühzeitig zu erkennen, um gezielte Präventivmaßnahmen einzuleiten. Neben dem intra- und postoperativen Management könnten diese Präventionsmaßnahmen die Inzidenz von perioperativem AKI senken und schlussendlich das postoperative Outcome der Patient\*innen verbessern. Des Weiteren ist es von großem Interesse zu erforschen, wie sich das anästhesiologische Management, im Speziellen unterschiedliche Narkoseverfahren sowie Flüssigkeits- und Blutdruckmanagement, auf die Inflammationsreaktion und auf das Auftreten von AKI auswirken.

Diese Arbeit liefert Einblicke in den möglichen Zusammenhang von perioperativer Inflammation mit dem Auftreten von postoperativem AKI. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit liefern erste signifikante Ergebnisse, welche einen Zusammenhang zwischen dem inflammatorischen Parameter PCT und einem Anstieg der maximalen postoperativen Kreatininwerte zeigen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die komplexen Wechselwirkungen zu verstehen. Die Möglichkeit, gezielt in den perioperativen Entzündungsprozess einzugreifen, könnte in Zukunft neue therapeutische Strategien darstellen, um das Auftreten von AKI zu senken und potenziell Mortalität und Morbidität zu beeinflussen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ* 2016;94(3):201-209F. PubMed PMID: 26966331; PubMed Central PMCID: PMC4773932.
2. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* 2006;10(3):R81. PubMed PMID: 16749940; PubMed Central PMCID: PMC1550954.
3. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005;242(3):326-41; discussion 341-3. PubMed PMID: 16135919; PubMed Central PMCID: PMC1357741.
4. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 2016;42(4):521–30. PubMed PMID: 26602784.
5. Prowle JR, Forni LG, Bell M, Chew MS, Edwards M, Grams ME, et al. Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(9):605–18. PubMed PMID: 33976395; PubMed Central PMCID: PMC8367817.
6. Hobson C, Lysak N, Huber M, Scali S, Bihorac A. Epidemiology, outcomes, and management of acute kidney injury in the vascular surgery patient. *J Vasc Surg* 2018;68(3):916–28. PubMed PMID: 30146038; PubMed Central PMCID: PMC6236681.
7. Girndt M. Diagnostik und Therapie der chronischen Nierenerkrankung. *Internist (Berl)* 2017;58(3):243–56. PubMed PMID: 28194476.
8. Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care* 2018;8(1):22. PubMed PMID: 29427134; PubMed Central PMCID: PMC5807256.

9. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Perioperative Inflammation. *Anaesthesist* 2019;68(7):421–7. PubMed PMID: 31076810.
10. Aydın H, Şimşek T, Demiraran Y. Effects of Inadvertent Perioperative Hypothermia on Metabolic and Inflammatory Mediators. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2019;47(6):448–55. PubMed PMID: 31828241; PubMed Central PMCID: PMC6886828.
11. Pichler A, Kurz A, Eichlseder M, Graf A, Eichinger M, Taschner A, et al. Perioperative inflammatory response assessment in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery (INSIGHT): study protocol of a prospective non-interventional observational study. *BMJ Open* 2023;13(7):e065469. PubMed PMID: 37474184; PubMed Central PMCID: PMC10357807.
12. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380(9843):756–66. PubMed PMID: 22617274.
13. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med* 2017;167(9):ITC66-ITC80. PubMed PMID: 29114754.
14. Tyagi A, Aeddula NR. StatPearls: Azotemia. Treasure Island (FL); 2023.
15. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002;22(2-3):225–30. PubMed PMID: 12097745.
16. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int* 2007;71(10):971–6. PubMed PMID: 17396117.
17. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* 2015;115 Suppl 2:ii3-14. PubMed PMID: 26658199.
18. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31. PubMed PMID: 17331245; PubMed Central PMCID: PMC2206446.
19. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(6):509–14. PubMed PMID: 12454534.
20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information

- technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12. PubMed PMID: 15312219; PubMed Central PMCID: PMC522841.
21. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007;22(4):187–93. PubMed PMID: 17712054.
  22. Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron* 2022;146(3):302–5. PubMed PMID: 34167119.
  23. Zarbock A, Weiss R, Albert F, Rutledge K, Kellum JA, Bellomo R, et al. Epidemiology of surgery associated acute kidney injury (EPIS-AKI): a prospective international observational multi-center clinical study. *Intensive Care Med* 2023;49(12):1441–55. PubMed PMID: 37505258; PubMed Central PMCID: PMC10709241.
  24. Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, Chang TI, Lii J, Garg AX, et al. Preoperative statin use and postoperative acute kidney injury. *Am J Med* 2012;125(12):1195-1204.e3. PubMed PMID: 23062398; PubMed Central PMCID: PMC3597342.
  25. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis* 2016;67(6):872–80. PubMed PMID: 26337133; PubMed Central PMCID: PMC4775458.
  26. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* 2016;37(2):85–98. PubMed PMID: 28303073; PubMed Central PMCID: PMC5198510.
  27. Symons JM. Moving beyond supportive care--current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2014;29(2):173–81. PubMed PMID: 23407998.
  28. Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol* 2015;35(1):64–74. PubMed PMID: 25795500.
  29. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2012;2(2):1303–53. PubMed PMID: 23798302; PubMed Central PMCID: PMC3919808.

30. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S169-74. PubMed PMID: 20502171.
31. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346(jan08 12):e8525-e8525. PubMed PMID: 23299844; PubMed Central PMCID: PMC3541472.
32. Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34(4):707–13. PubMed PMID: 18157662.
33. Demarchi ACdS, Almeida CTP de, Ponce D, e Castro MCN, Danaga AR, Yamaguti FA, et al. Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery. *Ren Fail* 2014;36(4):557–61. PubMed PMID: 24456177.
34. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411–23. PubMed PMID: 26162677.
35. Kline J, Rachoïn J-S. Acute kidney injury and chronic kidney disease: it's a two-way street. *Ren Fail* 2013;35(4):452–5. PubMed PMID: 23409917.
36. Biteker M, Dayan A, Tekkeşin Aİ, Can MM, Taycı İ, İlhan E, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *Am J Surg* 2014;207(1):53–9. PubMed PMID: 24050540.
37. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 2009;110(3):505–15. PubMed PMID: 19212261.
38. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg* 2009;249(5):851–8. PubMed PMID: 19387314.

39. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012;116(5):1139–48. PubMed PMID: 22415388.
40. Rossaint J, Margraf A. Inflammation und perioperative Organdysfunktion. *Anaesthesist* 2021;70(1):83–92. PubMed PMID: 33258991.
41. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454(7203):428–35. PubMed PMID: 18650913.
42. de Yang, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev* 2017;280(1):41–56. PubMed PMID: 29027222; PubMed Central PMCID: PMC5699517.
43. Kaufmann SHE. *Basiswissen Immunologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
44. Rossaint J, Zarbock A. Perioperative Inflammation and Its Modulation by Anesthetics. *Anesth Analg* 2018;126(3):1058–67. PubMed PMID: 28922235.
45. Märker-Hermann E. Systemische Inflammation. *Internist (Berl)* 2013;54(4):397–8. PubMed PMID: 23503718.
46. Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, Patellongi I, Massi MN, Pusponegoro AD, et al. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *Int J Burns Trauma* 2016;6(2):37–43. PubMed PMID: 27335696; PubMed Central PMCID: PMC4913232.
47. Kline R, Wong E, Haile M, Didehvar S, Farber S, Sacks A, et al. Peri-Operative Inflammatory Cytokines in Plasma of the Elderly Correlate in Prospective Study with Postoperative Changes in Cognitive Test Scores. *Int J Anesthesiol Res* 2016;4(8):313–21. PubMed PMID: 28317003; PubMed Central PMCID: PMC5351884.
48. Gaudillière B, Fragiadakis GK, Bruggner RV, Nicolau M, Finck R, Tingle M, et al. Clinical recovery from surgery correlates with single-cell immune signatures. *Sci Transl Med* 2014;6(255):255ra131. PubMed PMID: 25253674; PubMed Central PMCID: PMC4334126.

49. Hanley PJ, Ray J, Brandt U, Daut J. Halothane, isoflurane and sevoflurane inhibit NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) of cardiac mitochondria. *J Physiol* 2002;544(3):687–93. PubMed PMID: 12411515; PubMed Central PMCID: PMC2290615.
50. Zhao X, Zmijewski JW, Lorne E, Liu G, Park Y-J, Tsuruta Y, et al. Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;295(3):L497-504. PubMed PMID: 18586954; PubMed Central PMCID: PMC2536800.
51. Evans MT, Wigmore T, Kelliher LJS. The impact of anaesthetic technique upon outcome in oncological surgery. *BJA Educ* 2019;19(1):14–20. PubMed PMID: 33456849; PubMed Central PMCID: PMC7807913.
52. Buddeberg BS, Seeberger MD. Anesthesia and Oncology: Friend or Foe? *Front Oncol* 2022;12:802210. PubMed PMID: 35359377; PubMed Central PMCID: PMC8963958.
53. Ninković J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids* 2013;45(1):9–24. PubMed PMID: 22170499; PubMed Central PMCID: PMC3912755.
54. Myles PS, Corcoran T. Benefits and Risks of Dexamethasone in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2021;135(5):895–903. PubMed PMID: 34370818.
55. Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, Charboneau RG, Das S, Dutta R, et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011;6(4):442–65. PubMed PMID: 21789507; PubMed Central PMCID: PMC3601186.
56. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011;364(7):656–65. PubMed PMID: 21323543; PubMed Central PMCID: PMC3930928.
57. Kuhlicke J, Frick JS, Morote-Garcia JC, Rosenberger P, Eltzschig HK. Hypoxia inducible factor (HIF)-1 coordinates induction of Toll-like receptors TLR2 and TLR6 during hypoxia. *PLoS One* 2007;2(12):e1364. PubMed PMID: 18159247; PubMed Central PMCID: PMC2147045.

58. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(7):1126–67. PubMed PMID: 23991888; PubMed Central PMCID: PMC3929010.
59. Mantell LL, Horowitz S, Davis JM, Kazzaz JA. Hyperoxia-induced cell death in the lung--the correlation of apoptosis, necrosis, and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1999;887:171–80. PubMed PMID: 10668473.
60. Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Spiegel T von, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000;93(6):1413–7. PubMed PMID: 11149435.
61. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrove D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care* 2010;14(2):R39. PubMed PMID: 20236550; PubMed Central PMCID: PMC2887148.
62. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(2):378–83. PubMed PMID: 16077402.
63. Ruetzler K, Kurz A. Consequences of perioperative hypothermia. *Handb Clin Neurol* 2018;157:687–97. PubMed PMID: 30459033.
64. Torossian A, Bräuer A, Höcker J, Bein B, Wulf H, Horn E-P. Preventing inadvertent perioperative hypothermia. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(10):166–72. PubMed PMID: 25837741; PubMed Central PMCID: PMC4383851.
65. Leon LR. Hypothermia in systemic inflammation: role of cytokines. *Front Biosci* 2004;9:1877–88. PubMed PMID: 14977594.
66. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102(1):37–43. PubMed PMID: 27647862.
67. Moore JF, Sharer JD. Methods for Quantitative Creatinine Determination. *Curr Protoc Hum Genet* 2017;93:A.30.1-A.30.7. PubMed PMID: 28384398.

68. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473–83. PubMed PMID: 16760447.
69. Wallbach M, Tampe B, Dihazi H, Koziolk MJ. Akute Nierenschädigung: von Kreatinin zu KIM-1? *Internist (Berl)* 2019;60(6):578–86. PubMed PMID: 31001671.
70. Al Musaimi O, Abu-Nawwas AH, Al Shaer D, Khaleel NY, Fawzi M. Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker. *Semergen* 2019;45(1):44–51. PubMed PMID: 30509849.
71. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–54. PubMed PMID: 9971870.
72. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold, Gerd; 2020. 1002 p.
73. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 2018;9:754. PubMed PMID: 29706967; PubMed Central PMCID: PMC5908901.
74. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun* 2018;70:61–75. PubMed PMID: 29499302.
75. Agrawal A. CRP after 2004. *Mol Immunol* 2005;42(8):927–30. PubMed PMID: 15829284; PubMed Central PMCID: PMC3833354.
76. Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring - procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019;51(4):299–305. PubMed PMID: 31550871.
77. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(8). PubMed PMID: 28778870; PubMed Central PMCID: PMC6071487.
78. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol* 2016;64(6):1403–15. PubMed PMID: 26867490.

79. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6(10):a016295. PubMed PMID: 25190079; PubMed Central PMCID: PMC4176007.
80. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2016;941:79–88. PubMed PMID: 27734409.
81. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2020;28(5):115327. PubMed PMID: 31992476.
82. Velissaris D, Zareifopoulos N, Lagadinou M, Platanaki C, Tsiotsios K, Stavridis EL, et al. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(1):466–79. PubMed PMID: 33506938.
83. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol* 2019;39(7):893–903. PubMed PMID: 30926891.
84. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin* 2020;36(1):23–40. PubMed PMID: 31733680; PubMed Central PMCID: PMC6866676.
85. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8(6):402–24. PubMed PMID: 26641646; PubMed Central PMCID: PMC5644856.
86. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA-Klassifikation : Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. *Anaesthesist* 2017;66(1):5–10. PubMed PMID: 27995282.
87. Bavare A, Rissmiller B, Devaraj S, Guffey D, Rajapakshe D, Weiner H, et al. Perioperative Procalcitonin in Predicting Infection in Children Undergoing Surgical Procedures. *J Surg Res* 2021;258:332–8. PubMed PMID: 33131765.
88. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206–17. PubMed PMID: 15307030.

89. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection. *Medicine* 2015;94(44):e1774.
90. Doudakmanis C, Bouliaris K, Kolla C, Efthimiou M, Koukoulis GD. Bacterial translocation in patients undergoing major gastrointestinal surgery and its role in postoperative sepsis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2021;12(6):106–14. PubMed PMID: 34877025; PubMed Central PMCID: PMC8611185.
91. Ngwa DN, Pathak A, Agrawal A. IL-6 regulates induction of C-reactive protein gene expression by activating STAT3 isoforms. *Mol Immunol* 2022;146:50–6. PubMed PMID: 35430542; PubMed Central PMCID: PMC9811655.
92. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132–40. PubMed PMID: 20031199; PubMed Central PMCID: PMC3162187.
93. Schneemilch CE, Schilling T, Bank U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(3):493–507. PubMed PMID: 15212341.