

Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Liebold

**Prospektive Beobachtungsstudie zur Beurteilung der  
Nierenfunktion mittels NGAL und Cystatin C nach aortalem  
Cross-Clamping**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen  
Fakultät der Universität Ulm

Hannah Wilpert,  
geboren in Simmerath

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Bernd Mühling

2. Berichterstatter: PD Dr. Milorad Susa

Tag der Promotion: 30.10.2015

## Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis.....	III
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Das akute Nierenversagen .....	1
1.2 Das akute Nierenversagen in der Aorten Chirurgie .....	2
1.3 Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion .....	3
1.3.1 Kreatinin .....	3
1.3.2 Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach MDRD2 .....	4
1.3.3 Cystatin C.....	6
1.3.4 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).....	7
1.4 Ziel und Fragestellung der Studie.....	7
<b>2. Patienten, Material und Methodik.....</b>	<b>9</b>
2.1 Studiendesign.....	9
2.2 Studienablauf.....	9
2.2.1 Präoperatives Vorgehen .....	9
2.2.2 Intra-und postoperatives Vorgehen.....	10
2.3 Messung der Nierenparameter.....	10
2.3.1 Kreatinin im Serum.....	10
2.3.2 Die GFR nach MDRD2 .....	11
2.3.3 Cystatin C im Serum.....	11
2.3.4 NGAL im Urin .....	11
2.4 Statistische Auswertung.....	12
2.4.1 Auswertung der präoperativ gemessenen Werte.....	12
2.4.2 Auswertung der postoperativ gemessenen Werte .....	13
2.4.3 Zeitlicher Verlauf der Biomarker .....	13
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
3.1 Patientendaten .....	14
3.2 Vergleich der präoperativ gemessenen Werte.....	16
3.3 Vergleich der postoperativ gemessenen Werte .....	17
3.4 Verlauf der Biomarker.....	19
3.4.1 Kreatinin im Serum.....	19

3.4.2 Die GFR nach MDRD2 .....	20
3.4.3 Cystatin C im Serum.....	21
3.4.4 NGAL im Urin .....	22
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>23</b>
4.1 Vergleich der präoperativ gemessenen Werte.....	23
4.1.1 Kreatinin und Cystatin C .....	23
4.1.2 Cystatin C und die GFR nach MDRD2 .....	24
4.2 Vergleich der postoperativ gemessenen Werte .....	26
4.2.1 Kreatinin und Cystatin C .....	26
4.2.2 Kreatinin und NGAL.....	26
4.2.3 Kreatinin und die GFR nach MDRD2.....	28
4.3 Abschließende Beurteilung .....	29
4.4 Limitationen der Studie .....	29
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>31</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>33</b>
<b>7. Lebenslauf .....</b>	<b>40</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHT	Arterielle Hypertonie
ANV	Akutes Nierenversagen
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BAA	Bauchaortenaneurysma
BMI	Body-Mass-Index
CA	Karzinom (Carcinom)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CLS	Chronisches Leriche-Syndrom
CMIA	Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
DM	Diabetes mellitus
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
iGFR	Mittels Iothalamat gemessene glomeruläre Filtrationsrate
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Konversion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	Myokardinfarkt
NA	Nikotinabusus
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NI	Niereninsuffizienz
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RIFLE	Einteilung des akuten Nierenversagens in die Stadien Risk, Injury, Failure, Loss of Function und End Stage Disease
TAAA	Thorakoabdominelles Aortenaneurysma

## **1. Einleitung**

### **1.1 Das akute Nierenversagen**

Das akute Nierenversagen (ANV) beschreibt eine schnelle Abnahme der Nierenfunktion, die plötzlich einsetzt und aufgrund der Retention von harnpflichtigen Substanzen zu Störungen im Säure-Base- und Elektrolythaushalt führt. Zudem führt eine Oligo-/Anurie zu einer Beeinflussung der Flüssigkeitsbilanz. Anhand seiner Pathogenese unterscheidet man das prärenale, das renale und das postrenale Nierenversagen. Ursache für das prärenale Nierenversagen ist eine Minderdurchblutung der Niere, die unter anderem durch einen Kreislaufschock oder eine Sepsis verursacht wird. Das renale Nierenversagen kann durch toxische Stoffe, wie Medikamente oder Kontrastmittel, durch Ischämien, Thrombembolien, Immunablagerungen und durch viele weitere Ursachen bedingt sein. Beim postrenalen Nierenversagen kommt es zu einer Abflussstörung durch einen Stein, einen Tumor, eine Fehlbildung oder eine Entzündung. Das ANV ist eine bekannte klinische Komplikation bei hospitalisierten Patienten, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht [7, 21, 26, 29, 30, 40, 48, 57]. Schon ein geringer Anstieg von Kreatinin führt zu einer erhöhten Sterblichkeit, einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und hohen Kosten [7]. Bei gleichen Diagnosekriterien beobachteten einzelne Studien von 1979 und 1996 eine Zunahme der Inzidenz des ANV bei hospitalisierten Patienten, die internistisch oder chirurgisch versorgt wurden [20, 40]. Je nach Art und Design der Studie liegt die Inzidenz zwischen 1,9 % und 7,2 % und die Mortalität zwischen 19 % und 21 % [20, 26, 40].

Bei schwer kranken, intensivpflichtigen Patienten und bei Patienten, die sich großen Operationen unterziehen, beträgt die Inzidenz des ANV 1 % bis 57 % [12, 15, 27, 29, 30, 36, 45]. Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten ist die Mortalität für diese Patienten mit ANV mit bis zu 79 % sehr hoch [10]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass ein großer Teil intensivpflichtiger Patienten heute älter und multimorbider ist [12].

Aufgrund der hohen Inzidenz und Sterblichkeit ist es maßgeblich, ein ANV früh und sicher zu detektieren. Nur so kann rechtzeitig eine Therapie eingeleitet werden. Um dies zu ermöglichen war es zunächst wichtig, eine einheitliche Definition für das ANV festzulegen. Mit den RIFLE-Kriterien wurde diese 2004 in einer internationalen Konsensuskonferenz eingeführt. Basierend auf der

Urinausscheidung, der Höhe der glomerulären Filtrationsrate und des Serumkreatinins sowie der Dauer des Funktionsverlustes werden folgende 5 Stadien unterschieden [4]:

*Tabelle 1: Definition und Einteilung des akuten Nierenversagens nach RIFLE [4] (Seite R206)*

*GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, h: Hour, RIFLE: Die Stadien „Risk“, „Injury“, „Failure“, „Loss“ und „End Stage renal Disease“ des akuten Nierenversagens*

<b>Stage</b>	<b>Creatinine/GFR Criteria</b>	<b>Urine Output Criteria</b>
Risk	Increased Creatinine x 1,5 Or GFR decreases >25 %	Urine Output <0,5ml/kg/h X 6 hours
Injury	Increased Creatinine x 2 Or GFR decreases >50 %	Urine Output <0,5ml/kg/h X 12 hours
Failure	Increased Creatinine x 3 or GFR decreases >75 % or Creatinine ≥ 4mg/dl (with acute rise of ≥ 0,5 mg/dl)	Urine Output <0,3ml/kg/h X 24 hours or Anuria x 12 Hours
Loss	Persistent acute renal Failure = complete loss of kidney function for > 4 weeks	
ESKD	End Stage Kidney Disease	

Durch die Einführung dieser Klassifikation ist eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander besser möglich. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens bei hospitalisierten Patienten beträgt nach RIFLE 20 %, wobei die Krankenhausmortalität beinahe linear mit dem Schweregrad des Nierenfunktionsverlustes nach den RIFLE-Stadien ansteigt [54].

## **1.2 Das akute Nierenversagen in der Aorten Chirurgie**

Es existieren viele Studien, die sich mit dem Risiko für ein ANV nach herzchirurgischen Eingriffen beschäftigt haben [2, 8, 29, 45]. 2007 führten Kheterpal et al. dann eine Studie an Erwachsenen mit präoperativ uneingeschränkter Nierenfunktion und nicht-herzchirurgischen Eingriffen durch. Hierbei trat in 0,8 % der Fälle ein ANV auf. Interessant ist aber, dass ein sehr hoher Anteil der ANV nach gefäßchirurgischen Eingriffen auftrat [21].

Des Weiteren geht innerhalb der gefäßchirurgischen Eingriffe vor allem die

operative Ausschaltung von Aortenaneurysmata mit einem hohen Risiko für ein akutes Nierenversagen einher [9, 27, 50]. Dazu kommt es pathogenetisch vor allem bei langer Operationsdauer und der möglichen Notwendigkeit eines suprarenalen aortalen Cross-Clampings [27]. Beide Umstände können die renale Perfusion vermindern. Die Inzidenz des ANV liegt je nach Wahl der Diagnosekriterien zwischen 23 % und 40 % [6, 9, 14, 18]. Schon ein milder, häufig vorkommender, postoperativer Anstieg von Kreatinin erhöht das Mortalitätsrisiko und kann zu einem Organversagen führen [27, 48]. Liegt schon präoperativ eine Nierenfunktionseinschränkung vor, ist das Risiko für die Entwicklung eines ANV in diesem Patientenkollektiv zusätzlich erhöht [9, 11]. Zudem gibt es unabhängige, alle Patientengruppen betreffende, Risikofaktoren wie das Alter über 59 Jahre, ein Body-Mass-Index (BMI) größer als 32 kg/m<sup>2</sup>, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und ein Hoch-Risiko-Eingriff [21].

### **1.3 Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion**

Die hohe Inzidenz des akuten Nierenversagens und das damit einhergehende Mortalitätsrisiko zeigt wie wichtig eine effiziente Behandlung ist. Um eine frühe therapeutische Intervention zu ermöglichen, muss eine Nierenschädigung rechtzeitig und sicher erkannt werden. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass Kreatinin trotz des häufigen Einsatzes in der Klinik kein idealer Marker für die Nierenfunktion ist. Es gibt einige neue Marker, deren Bestimmung zwar kostenaufwendiger ist, deren Vorteile gegenüber Kreatinin aber schon häufig beschrieben wurden. Im Folgenden werden einige Marker besprochen, die in unserer Studie bestimmt, ausgewertet und miteinander verglichen werden.

#### **1.3.1 Kreatinin**

Als Vorläufer von Kreatinin wird Kreatin hauptsächlich in Leber und Niere gebildet und nach Abgabe ins Blut von der Muskulatur und anderen Geweben aufgenommen. Circa 98 % des Gesamtkreatins im Körper befindet sich in der Muskulatur in Form von Kreatin und Kreatinphosphat, welches dem Muskel als Energiespeicher dient. Nur ein kleiner Teil, etwa 2 %, wird täglich durch nichtenzymatische Dehydration des Muskelkreatins in Kreatinin umgewandelt, ins Blut abgegeben und mithilfe glomerulärer Filtration und tubulärer Sekretion über die Niere ausgeschieden [19, 41].



Die Messung von Kreatinin im Serum ist aufgrund der einfachen Bestimmung und des geringen Kostenaufwandes die in der Klinik am häufigsten gebrauchte Methode zur Ermittlung der GFR [5, 51, 55]. Kreatinin wird in der Niere frei filtriert, aber nicht metabolisiert, liegt nicht proteingebunden vor und ist physiologisch inert. Es weist also einige Eigenschaften eines perfekten Markers zur Ermittlung der Nierenfunktion auf [41].

Die Größe des Kreatininpools aber hängt hauptsächlich von Alter, Geschlecht und Muskelmasse ab [41, 49]. Zudem führen Entzündungen, Fieber, emotionaler Stress und proteinreiche Ernährung zu einer Erhöhung des Markers im Serum. Ein niedriges Serumkreatinin findet man bei eingeschränkter Bildung von Kreatin, zum Beispiel bei Patienten mit Leberzirrhose und bei Patienten mit geringer Muskelmasse, wie älteren Menschen sowie Para- und Tetraplegikern [19, 32, 41]. Auch nimmt bei Nierenkranken die tubuläre Sekretion von Kreatinin bei einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion zu. Durch die damit einhergehende Erniedrigung des Serumkreatinins kann das Ausmaß der Nierenerkrankung unterschätzt werden. Erst ein 50-%iger Abfall der GFR führt zu pathologischen Werten von Serumkreatinin [51].

Die Diagnose eines akuten Nierenversagens kann bei Kreatininmessungen erst verzögert gestellt werden, da die Akkumulation eine gewisse Zeit benötigt, um als abnormal eingestuft zu werden [37, 52]. Ein schneller und starker Abfall der GRF geht mit einem langsamen Anstieg des Serumkreatinins einher [51].

Auch die gebräuchlichste Methode zur Messung des Kreatinins, der kinetische Farbttest nach Jaffé, weist Ungenauigkeiten auf. Durch positive Interferenzen einiger Stoffe, wie z.B. dem Acetoacetat bei Vorliegen einer Ketoazidose, kommt es zu einer vermehrten Farbreaktion, deren Resultat ein zu hoch geschätzter Kreatininwert ist [35, 41].

Die Messung von Kreatinin zur Bestimmung der Nierenfunktion weist also viele Nachteile auf, denen im Klinikalltag sowie bei der Beurteilung der Nierenschädigung nach den RIFLE-Kriterien, Beachtung geschenkt werden sollte.

### **1.3.2 Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach MDRD2**

Die GFR ist der beste prädiktive Wert zur Einschätzung der Nierenfunktion. Die GFR kann nicht direkt gemessen werden. Indirekt ist eine sehr genaue Bestimmung über eine Messung der Ausscheidung exogener Filtrationsmarker, wie Inulin, Iohexal oder Iothalamat, möglich. Da diese Messungen sehr aufwendig

und teuer sind, werden sie im klinischen Alltag kaum angewandt [39]. Daher wird häufig die Kreatininclearance zur Bestimmung der GFR verwendet. Weil die Serumkonzentration von Kreatinin nicht nur durch die glomeruläre Filtration beeinflusst wird und die benötigte 24 Stunden-Urinsammlung aufwendig und oft fehlerhaft ist, ist die Ermittlung der GFR auf diese Weise nicht exakt [24, 42].

In der 1999 durchgeführten „Modification of Diet in Renal Disease“ – Studie konnten mit der Einführung der MDRD-Formel einige dieser Einflussfaktoren durch Einbezug in die Formel eliminiert werden. Die Studie basiert auf der Messung der GFR mittels Iothalamat-Clearance (iGFR) an einer Kohorte von 1628 ambulanten Patienten mit chronischer renaler Dysfunktion. Alter, Geschlecht, Herkunft, Harnstoff- und Albuminkonzentration sowie das Kreatinin im Serum werden in die Formel mit einbezogen. Hierdurch ist eine exaktere Berechnung der GFR möglich. Ein weiterer Vorteil für die Nutzung der Formel nach MDRD ist die Standardisierung der Körperoberfläche auf 1,73 m<sup>2</sup>, wodurch die Ermittlung von Körpergewicht und -größe entfällt [24].

Eine breite Anwendung in der Klinik findet die vereinfachte Formel nach MDRD2, die auf einem standardisiertem Kreatinin und den unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht und Hautfarbe basiert [25, 42].

$$GFR \left[ \frac{ml}{min \times 1,73m^2} \right] = 175 \times (SCr)^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203} \times (0,742 \text{ für Frauen}) \times (1,212 \text{ für Schwarze})$$

*GFR nach MDRD2 [25] (Seite 771)*

*GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, SCr: Serum-Kreatinin, min: Minute; Alter in Jahren*

Die Formel nach MDRD wurde an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz entwickelt und hat bei diesen eine hohe Aussagekraft in Bezug auf die Nierenfunktion [24, 43]. Bei Nierengesunden allerdings führt die Anwendung zu einer systematischen Unterschätzung der GFR [43]. Zudem hat ein Vergleich der Berechnung der GFR nach MDRD mit der mittels Iothalamat gemessenen GFR (iGFR) an schwer kranken, hospitalisierten Patienten gezeigt, dass die GFR nach MDRD keine zuverlässige Aussage über die aktuelle Nierenfunktion erlaubt [42].

### 1.3.3 Cystatin C

Cystatin C ist ein basisches Polypeptid und gehört zur Familie der Cystein-Proteaseinhibitoren. Mit einem Molekulargewicht von 13 kD wird es von jeder kernhaltigen Zelle im Körper produziert. Kodiert durch ein konstitutiv exprimiertes Gen („housekeeping gene“) hat es eine stabile Produktionsrate und ist somit unabhängig von Geschlecht, Gewicht und Muskelmasse [5, 55]. Daher ist die Messung von Cystatin C vor allem bei Kindern, älteren Menschen und Patienten mit reduzierter Muskelmasse vorteilhaft [5]. Cystatin C wird in den Glomerula der Niere frei filtriert, in den Tubuli komplett resorbiert und metabolisiert und im Gegensatz zu Kreatinin tubulär nicht sezerniert. Cystatin C sollte daher bei Nierengesunden nur im Serum, nicht aber im Urin, gemessen werden [49]. Der Einfluss einiger Faktoren auf den Cystatinspiegel wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einzelne Studien berichten von einer Beeinflussung durch entzündliche und maligne Geschehen [22, 49], andere wiederum sehen eine Unabhängigkeit des Markers gegenüber diesen Prozessen [5]. Interferenzen zeigen sich bei der Einnahme von Glukokortikoiden und einer manifesten Schilddrüsenfehlfunktion. Eine Glukokortikoideinnahme nach einer Nierentransplantation hat eine dosisabhängige Erhöhung des Cystatin C zur Folge, was in diesem Fall zu einer systematischen Unterschätzung der GFR führt [44]. Eine Hypothyreose geht mit einer signifikanten Erniedrigung des Cystatin C einher, bei einer Hyperthreose liegt ein signifikant erhöhtes Cystatin C vor. Daher sollte vor Bestimmung und Bewertung des Cystatin C-Levels eine Abklärung der Schilddrüsenfunktion erfolgen [13]. Wechselwirkungen mit anderen Substanzen konnten in Bezug auf das Messverfahren beim Cystatin C im Gegensatz zu Kreatinin nicht beobachtet werden. Eine Ausnahme stellt ein exzessiv erhöhter Rheumafaktor dar [49]. Viele Studien konnten belegen, dass Cystatin C im „kreatininblinden“ Bereich, also bei Vorliegen milder Niereneinschränkungen, eine höhere Sensitivität aufweist als Kreatinin [5, 55]. Zudem kann ein ANV mithilfe von Cystatin C ein bis zwei Tage früher detektiert werden als durch den Einsatz von Kreatinin [31]. Bei Vorliegen einer manifesten Niereninsuffizienz ist die Sensitivität von Kreatinin und Cystatin C vergleichbar [5].

### **1.3.4 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)**

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ist ein Transportprotein für lipophile Substanzen und gehört zur Familie der Lipocaline. Zunächst wurde es in Überständen von aktivierten Neutrophilen gefunden, es wird aber auch in anderen menschlichen Geweben wie der Niere, der Prostata und dem Verdauungs- und Respirationstrakt exprimiert [3, 28]. Durch seine Fähigkeit Eisen zu binden, reguliert NGAL den intrarenalen Eisenstoffwechsel. Zudem übt es bakterio-statische Effekte aus und spielt in der embryonalen Tubulus- und Nierenepithelentwicklung eine Rolle [17]. Aufgrund seiner geringen Größe von 25 kDa und seiner Resistenz abgebaut zu werden, kann NGAL in den Glomerula frei filtriert und nach Ausscheidung im Urin gemessen werden [28]. Nach nephrotoxischer oder ischämischer Schädigung der Niere wird die Synthese wenige Stunden nach der Verletzung deutlich gesteigert, so dass NGAL früh in den Tubuli, im Blut und im Urin akkumuliert [38]. Es hat also die Fähigkeit, eine akute Nierenschädigung früh zu erkennen [3, 28, 33, 52, 53, 56]. Ein Anstieg von NGAL wird vor allem bei strukturellen Nierenerkrankungen beobachtet, wodurch eine Unterscheidung zwischen einer prärenalen und intrinsischen Schädigung möglich ist [52].

Neben der akuten Nierenschädigung erkennt NGAL auch chronische Nierenerkrankungen (CKD) und deren Schweregrad [34].

Der Einsatz von NGAL im klinischen Alltag ist durch die Möglichkeit zur frühen Intervention bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens vielversprechend. Durch eine adäquate Therapie könnte das Risiko weiterer postoperativer Komplikationen minimiert werden.

### **1.4 Ziel und Fragestellung der Studie**

In der Aorten Chirurgie liegt die Inzidenz des akuten Nierenversagens je nach Diagnosekriterien zwischen 33,7 % und 54 %. Auch die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus ist mit einem prozentualen Anteil zwischen 11,4 % und 27,3 % sehr hoch [9, 27, 50]. Dies unterstreicht, wie wichtig ein frühes und sicheres Erkennen eines ANV ist. Die von uns untersuchten, neuen Biomarker weisen in vorangegangenen Studien die Fähigkeit auf, Schädigungen auch im „kreatininblinden“ Bereich zu erkennen. Weiterhin wurde ein zeitlicher Vorteil in der Detektion einer Nierenschädigung von NGAL und Cystatin C gegenüber Kreatinin beschrieben [31, 33, 56].

In der Literatur gibt es bisher keine veröffentlichten Studien, die die neuen Biomarker Cystatin C und NGAL mit dem etablierten Marker Kreatinin bei aortalem Cross-Clamping vergleichen. In unserer Studie vergleichen wir diese Biomarker und die GFR nach MDRD2 in Bezug auf ihre Fähigkeit, das Auftreten einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten nach aortalem Cross-Clamping zu detektieren. Zudem stellen wir uns die Frage, welche Marker zur präoperativen Erkennung von bereits bestehenden Nierenfunktionseinschränkungen eingesetzt werden können.

Vor Beginn der Datensammlung haben wir folgende Hypothesen formuliert, die wir anhand unserer Arbeit belegen oder widerrufen möchten:

1. Cystatin C detektiert präoperativ vorhandene Einschränkungen der Nierenfunktion besser als Kreatinin und ist somit ein verlässlicher Marker der Nierenfunktion vor aortalem Cross-Clamping.
2. Die Messung von Cystatin C und der GFR nach MDRD2 ist bei der präoperativen Beurteilung der Nierenfunktion in unserem Patientengut gleichwertig.
3. NGAL, Cystatin C und die GFR nach MDRD2 eignen sich besser zur Erkennung eines akuten Nierenversagens nach aortalem Cross-Clamping als Kreatinin.

## **2. Patienten, Material und Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Am Universitätsklinikum Ulm wurden in der Abteilung der Thorax- und Gefäßchirurgie vom 26.01.2011 bis zum 23.01.2012 23 Patientinnen und Patienten, die sich einem aortalen Cross-Clamping unterzogen, in unsere Studie aufgenommen. Wir führten eine prospektive Beobachtungsstudie durch, wobei die Rekrutierung der Patienten und die Erhebung der Daten in Zusammenarbeit der Gefäßchirurgie mit der Klinik für diagnostische Radiologie und dem Institut für Klinische Chemie der Universität Ulm erfolgte. Die Genehmigung der Ethikkommission mit der Nummer 14-08 vom März 2008 liegt vor.

Die Studie schließt Patienten zwischen 18 und 85 Jahren mit einem Serumkreatinin kleiner als 120  $\mu\text{mol/l}$  ein. Dialysepflichtigkeit und ein aktives Malignom gelten als Störfaktoren und führten daher zum Ausschluss aus der Studie.

Nach einem Aufklärungsgespräch über die Bedingungen und die Vorgehensweise der Studie erteilten die Patienten mit ihrer Unterschrift ihr Einverständnis zur Teilnahme. Die Auswertung erfolgte anonymisiert.

### **2.2 Studienablauf**

#### **2.2.1 Präoperatives Vorgehen**

Nach Aufnahme der Patienten in die Studie wurden Name, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen, die Diagnose zur Operationsindikation und der Durchmesser des Aneurysmas notiert. Zudem wurden die einzelnen Patienten anhand ihres Risikoprofils in die Klassifizierung nach ASA eingeteilt und wenn nötig erfolgte eine Optimierung der Medikation.

Bis zu sieben Tage vor dem operativen Eingriff gaben die Patienten venöses Blut für die Bestimmung von Serumkreatinin und Serum-Cystatin C sowie eine Urinprobe zur Bestimmung von NGAL ab. Anhand von Kreatinin im Serum erfolgte zusätzlich eine Berechnung der GFR nach MDRD2.

## **2.2.2 Intra- und postoperatives Vorgehen**

Abhängig von Bedarf, Risikoprofil und Dauer der Operation erfolgte intra- und postoperativ eine individuelle Infusionstherapie. Hochrisikopatienten wurden postoperativ zunächst intensivmedizinisch überwacht. Die anderen Patienten wurden auf der Normalstation nachbehandelt und beobachtet.

Der letztlich erfolgte operative Zugangsweg, die Art der eingesetzten Prothese und die Höhe des aortalen Cross-Clampings wurden festgehalten. Bei suprarenalem Clamping wurde die Dauer des Clampings notiert.

Am ersten, zweiten und dritten Tag nach dem Eingriff wurde den Patienten erneut venöses Blut zur Bestimmung von Kreatinin und Cystatin C im Serum und der Berechnung der GFR nach MDRD2 entnommen. Ebenso gaben sie an allen drei Tagen Spontanurin zur Ermittlung von NGAL ab.

Die Vorbereitung der jeweiligen Blut- und Urinröhrchen erfolgte am Vortag. In der Regel wurde das Blut dann am nächsten Morgen mit den Routineblutabnahmen der Station durch einen Arzt oder Studenten abgenommen. Für die Gewinnung des Spontanurins sorgte das Pflegepersonal.

## **2.3 Messung der Nierenparameter**

Die Bestimmung von Kreatinin und Cystatin C im Serum fand in der Klinischen Chemie am Safranberg des Universitätsklinikums Ulm statt. Zudem erfolgte hier die Berechnung der GFR nach MDRD2.

Das Blut wurde in Lithium-Heparin-Röhrchen abgenommen. Diese wurden am Tag der Abnahme im Laborbereich Safranberg bearbeitet. Die Bestimmung von NGAL im Urin erfolgte im auswärtigen Labor Susa in Ulm. Nach der Entnahme wurde das Urinröhrchen zunächst im Kühlschrank der Klinischen Chemie gelagert. Drei Mal die Woche wurden die dort gesammelten Proben abgeholt und bearbeitet.

### **2.3.1. Kreatinin im Serum**

Die Bestimmung von Kreatinin im Serum erfolgte im Laborbereich Safranberg am Universitätsklinikum Ulm mittels enzymatischem Verfahren mit dem Roche/Hitachi Cobas c System.

In diesem Verfahren wird Kreatinin mit Hilfe der Enzyme Kreatininase, Kreatinase und Sarcosinoxidase in drei Schritten zu Glycin, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid umgewandelt. Mittels Katalyse durch eine Peroxidase wird im letzten Schritt ein Chinoniminfarbstoff gebildet, dessen Farbintensität

photometrisch gemessen werden kann und sich direkt proportional zu der in der Probe enthaltenen Kreatininkonzentration verhält [46].

### 2.3.2 Die GFR nach MDRD2

Eine rechnerische Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate ist mit der Formel nach MDRD2 möglich und erfolgte in der Abteilung der Klinischen Chemie im Universitätsklinikum Ulm. Im Laborbereich Safranberg wird die ethnische Herkunft der Patienten nicht berücksichtigt, so dass der Faktor für Schwarze in der Berechnung der GFR entfällt.

$$GFR \left[ \frac{ml}{min \times 1,73m^2} \right] = 186 \times (SCr)^{-1,154} \times (Alter)^{-0,203} \times (0,742 \text{ für Frauen})$$

*GFR nach MDRD2 (vor neuer Kalibrierung) [25] (Seite 771)*

*GFR. Glomeruläre Filtrationsrate; SCr: Serum-Kreatinin, min: Minute; Alter in Jahren*

### 2.3.3 Cystatin C im Serum

Die Abteilung der Klinischen Chemie am Universitätsklinikum Ulm bestimmte Cystatin C mittels Turbidimetrie, einem immunologischen Trübungstest. Zur Bestimmung des Reagenz wird das Roche/Hitachi Cobas c System verwendet.

Bei dieser Methode bilden sich Aggregate zwischen dem Cystatin C der Serumprobe und Latexpartikeln, die mit Anti-Cystatin C- Antikörpern beschichtet sind. Mithilfe der Turbidimetrie können diese Aggregate bei einer Hauptwellenlänge von 546 nm und einer Nebenwellenlänge von 700 nm gemessen werden [47].

### 2.3.4 NGAL im Urin

Die Bestimmung von NGAL im Urin erfolgte in der Laborarztpraxis Dr. Susa in Ulm. Dazu wurde der ARCHITECT Urine NGAL Assay, ein Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA), dessen Nachweis von NGAL auf folgendem Zwei-Schritt-Immunoassay basiert, verwendet. Nach Verdünnung der Urinprobe mit einem Puffer, wird ein Teil dieser Probe mit Waschpuffer und Mikropartikeln, die mit anti-NGAL beschichtet sind, vermischt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird ausgewaschen und es erfolgt die Zugabe von anti-NGAL Konjugat. Nach erneutem Auswaschen werden Pre-Trigger- und Triggerlösungen



hinzugegeben. In der nun erfolgten Chemolumineszenzreaktion ist die Menge an NGAL in dem Probenmaterial proportional zu den vom Gerät gemessenen relativen Lichteinheiten [1].

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte im Anschluss an eine Beratung durch Prof. Dr. Rainer Muehe vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm.

Bei der Auswertung berücksichtigten wir für Cystatin C, NGAL und die GFR nach MDRD2 folgende Referenzbereiche: Für die berechnete GFR nach MDRD2 liegt der Normbereich  $\geq 90$  ml/Minute. Cystatin C ist bei einem Wert  $\leq 0,96$  mg/l normwertig, NGAL bei einem Wert  $\leq 130$  ng/ml. Für Kreatinin legten wir den in unserer Studienplanung beschriebenen Wert von  $\leq 120$   $\mu\text{mol/l}$  als Normwert für beide Geschlechter fest.

*Tabelle 2: Festgelegte Referenzbereiche der Nierenparameter für die Patienten mit aortalem Cross-Clamping, prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, 2011-2012*

*NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; min: Minute*

Nierenparameter	Normbereich
Kreatinin im Serum	$\leq 120$ $\mu\text{mol/l}$
Cystatin C im Serum	$\leq 0,96$ mg/l
NGAL im Urin	$\leq 130,0$ ng/ml
GFR nach MDRD2	$\geq 90$ ml/min

Alle Messwerte, sowie weitere Informationen, wie Vorerkrankungen und das Operationsverfahren der Patienten, wurden in eine Tabelle eingetragen.

### 2.4.1 Auswertung der präoperativ gemessenen Werte

Die Anzahl der bereits vor dem Eingriff oberhalb des Normbereiches liegenden Messwerte für Kreatinin, Cystatin C und NGAL wurde in einer Tabelle notiert. Außerdem erfolgte eine Gegenüberstellung der Anzahl der erhöhten Messwerte von Cystatin C und Kreatinin, sowie von Cystatin C und der GFR nach MDRD2 in einer Vierfeldertafel. Die Unterschiede in der Häufigkeit wurden auf Signifikanz geprüft. Nach Beratung durch das Institut für Biometrie wurde hierfür der Test nach

Mc Nemar verwendet. Die Berechnung erfolgte mit dem Programm SigmaStat Version 3.5. Ist der Signifikanzwert  $p < 0,05$  wird von signifikant, bei einem  $p < 0,01$  von hochsignifikant gesprochen.

#### **2.4.2 Auswertung der postoperativ gemessenen Werte**

Bei der Auswertung der postoperativen Parameter verglichen wir diese mit dem präoperativ gemessenen Ausgangswert. Ein Erreichen des Stadium „Risk“ nach RIFLE definierten wir als akutes Nierenversagen. Dies entspricht einem Anstieg von Kreatinin auf das 1,5-fache, beziehungsweise einem Abfall der GFR um 25 % vom Ausgangswert. Auch die Auswertung von Cystatin C und NGAL wurde anhand der Klassifikation nach RIFLE durchgeführt, da für diese Biomarker keine einheitliche Definition für ein akutes Nierenversagen existiert. Wie oft dabei ein akutes Nierenversagen mithilfe der einzelnen Parameter aufgedeckt wurde, ist in einer Tabelle notiert. Der Zeitpunkt der Detektion wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.

#### **2.4.3 Zeitlicher Verlauf der Biomarker**

Eine Darstellung des Verlaufs der Messwerte jedes einzelnen Patienten erfolgte mithilfe von Kurvendiagrammen. Für jeden Marker wurde ein Diagramm erstellt. Anhand dieser kann der zeitliche Verlauf untersucht werden. Zudem beschrifteten wir die Kurvenverläufe der Patienten, die postoperativ anhand aller Parameter ein akutes Nierenversagen entwickelten, so dass ein Vergleich der Marker untereinander besser möglich ist. Die Darstellung erfolgte bei 20 der 21 Patienten (95 %). Aufgrund unvollständiger Messwerte wurde der Kurvenverlauf eines Patienten nicht abgebildet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten

23 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Zwei Patienten wiesen präoperativ einen Serumkreatininwert größer als 120  $\mu\text{mol/l}$  auf. Ihre Daten wurden in der präoperativen Statistik berücksichtigt, im weiteren postoperativen Verlauf im Rahmen der Studie jedoch nicht weiter beobachtet. 21 Patienten wurden nach ihrem Eingriff weiter beobachtet. Zwei der 23 Patienten (9 %) waren weiblich, 21 (91 %) männlich. Alle Patienten wiesen eine weiße Hautfarbe auf. Zum Zeitpunkt der Operation lag das mediane Alter bei 66 Jahren (Streubreite 50 – 83 Jahre). Der Mittelwert betrug 67,1 Jahre. Der Durchschnitt des BMI lag bei 27,63  $\text{kg/m}^2$  bei einer Spannbreite von 22,04  $\text{kg/m}^2$  bis 37,87  $\text{kg/m}^2$  und einem Median von 26,88  $\text{kg/m}^2$ .

Präoperativ erfolgte zudem eine Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren des Patientenkollektivs. 61 % (14/23) der Patienten haben eine arterielle Hypertonie (AHT), 17 % (4/23) einen Diabetes mellitus (DM) und 22 % (5/23) eine koronare Herzkrankheit (KHK). Jeweils 4 % (1/23) leiden an einer Niereninsuffizienz (NI) und einem Karzinom (CA). Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) besteht bei 39 % (9/23) der Patienten, 70 % (16/23) sind Raucher. 9 % (2/23) erlitten bereits einen Myokardinfarkt (MI).

Bei der präoperativen Beurteilung des Operationsrisikos anhand der Schwere der Vorerkrankungen wurden alle 23 Patienten (100 %) dem Stadium III nach ASA (American Society of Anesthesiologists) zugeordnet, welches einen Patienten mit einer schweren Allgemeinerkrankung beschreibt.

Bei allen Operationen handelte es sich um elektive Eingriffe. Indikation für das aortale Cross-Clamping war bei 17 Patienten (74 %) ein Bauchaortenaneurysma (BAA). Zwei dieser Patienten wiesen zusätzlich Aneurysmata in den Iliakalarterien auf. Weitere Gründe für den Eingriff waren bei zwei Patienten (9 %) ein chronisches Leriche-Syndrom (CLS), bei einem Patienten (4 %) eine PAVK, bei einem Patienten (4 %) ein thorakoabdominelles Aortenaneurysma (TAAA) und bei zwei Patienten (9 %) eine Konversion (KV). Der Durchmesser der Aortenaneurysmata wurde in 74 % (17/23) der Fälle notiert. Dieser hat eine Spannbreite von 4,5 cm bis 10 cm und einen Mittelwert von 5,7 cm. Der Median liegt bei 5,6 cm.

Bei 65% der Patienten (15/23) wurde intraoperativ eine Rohrprothese eingesetzt.

Bei 67% der Patienten (10/15) erfolgte der Einsatz über einen retroperitonealen, bei 33% der Patienten (5/15) über einen transperitonealen Zugang. 26% der Patienten (6/23) erhielten Bifurkationsprothesen über einen transperitonealen Zugang. Ein Patient (4%) erhielt einen aortofemorale Bypass, bei einem weiteren Patienten (4%) wurde eine aortobifemorale Bifurkationsprothese eingesetzt.

Während der Operation wurde die Aorta bei 19 Patienten (83 %) infrarenal abgeklemmt, bei vier Patienten (17 %) suprarenal. Die Dauer des suprarenalen Cross-Clamping betrug zwischen 16 und 29 Minuten mit einem Mittelwert von 23,25 Minuten und einem Median von 24 Minuten.

Bei 86 % (18/21) der postoperativ beobachteten Patienten wurden Angaben zu einer postoperativen Bilanzierung gemacht. Diese bewegte sich zwischen -1250 ml bis + 2250 ml, beträgt im Mittel 1048 ml und weist einen Median von 1335 ml auf.

An den ersten drei postoperativen Tagen wurden durchschnittlich 6762 ml intravenöse Flüssigkeit gegeben. Die minimale Gabe betrug 1000 ml, maximal wurden 19000 ml infundiert. Der Median liegt bei 7000 ml.

*Tabelle 3: Daten der Patienten mit aortalem Cross-Clamping, prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, 2011-2012*

*AHT: Arterielle Hypertonie; DM: Diabetes mellitus; KHK: Koronare Herzkrankheit; NI: Niereninsuffizienz; CA: Carcinom; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NA: Nikotinabusus; MI: Myokardinfarkt; BAA: Bauchaortenaneurysma; CLS: Chronisches Leriche Syndrom; PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; TAAA: Thorakoabdominelles Aortenaneurysma; KV: Konversion*

<b>Anzahl n der Patienten</b>	<b>23</b>
Altersdurchschnitt	67,1 Jahre
Geschlecht	weiblich: 9 % (2/23); männlich 91 % (21/23)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	AHT: 61 %; DM: 17 %; KHK: 22 %; NI: 4 %; CA: 4 %; COPD: 39 %; NA: 70 %, MI:9 %
Operationsindikationen	BAA: 74 %; CLS: 9 %; PAVK: 4 %; TAAA (4 %), KV: 9 %
Cross-Clamping	infrarenal: 83 %, suprarenal: 17 %
Spannbreite der postoperativen Bilanzierung	-1250 ml bis +2250 ml
Durchschnittliche Infusionsmenge	6762 ml

### 3.2 Vergleich der präoperativ gemessenen Werte

In die Auswertung der präoperativen Werte für die verschiedenen Marker wurden n = 23 Patienten einbezogen.

Präoperativ wiesen 9 % Patienten (2/23) einen erhöhten Messwert für Kreatinin auf. Bei 70 % (16/23) der Patienten war Cystatin C erhöht, eine GFR < 90 ml/Minute wurde bei 57 % der Patienten (13/23) berechnet.

Anhand der Referenzwerte wurden Kreatinin und Cystatin C in zwei Gruppen, „erhöht“ und „normwertig“, eingeteilt. Die GFR nach MDRD2 dementsprechend in „erniedrigt“ und „normwertig“.

In der nun folgenden Gegenüberstellung von Kreatinin und Cystatin C in einer Vierfeldertafel prüften wir den Unterschied in der Häufigkeit der Erhöhung der Biomarker mithilfe des Tests nach Mc Nemar auf Signifikanz.

*Tabelle 4: Vergleich der vor aortalem Cross-Clamping erhobenen Werte von Kreatinin im Serum und Cystatin C im Serum bei n=23 Patienten des Universitätsklinikums Ulm, 2011-2012*

	<b>Cystatin C erhöht</b>	<b>Cystatin C normwertig</b>	<b>Summe</b>
<b>Kreatinin erhöht</b>	2	0	2
<b>Kreatinin normwertig</b>	14	7	21
<b>Summe</b>	16	7	

Mit einem p = 0,001 ist der Unterschied zwischen den beiden im Serum gemessenen Nierenparametern Kreatinin und Cystatin C statistisch hochsignifikant.

Zudem erfolgte eine Gegenüberstellung der GFR nach MDRD2 und Cystatin C.

*Tabelle 5: Vergleich der vor aortalem Cross-Clamping erhobenen Werte von der GFR nach MDRD2 und Cystatin C im Serum bei n=23 Patienten des Universitätsklinikums Ulm, 2011-2012*

*GFR: glomeruläre Filtrationsrate*

	<b>Cystatin C erhöht</b>	<b>Cystatin C normwertig</b>	<b>Summe</b>
<b>GFR erniedrigt</b>	13	0	13
<b>GFR normwertig</b>	3	7	10
<b>Summe</b>	16	7	

Mit einem  $p = 0,248$  konnte zwischen der berechneten GFR nach MDRD2 und dem Cystatin C im Serum kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede rein zufällig bedingt sind.

### **3.3 Vergleich der postoperativ gemessenen Werte**

Bei der postoperativen Nachbeobachtung der Patienten über drei Tage wurde die Nierenschädigung nach RIFLE klassifiziert. Als Definition für ein akutes Nierenversagen legten wir das Stadium „Risk“ nach RIFLE fest, welches mit einem Anstieg von Kreatinin auf mehr als das 1,5-fache, beziehungsweise mit dem Abfall der GFR um mehr als 25 % des Ausgangswertes einhergeht. Postoperativ konnte bei 19 % (4/21) der Patienten ein Anstieg von Kreatinin auf mehr als 150 % beobachtet werden. Alle Patienten hatten präoperativ normwertiges Kreatinin. Ein Abfall der GFR um mehr als 25 % wurde bei 29 % (6/21) der Patienten beobachtet.

In unserer Auswertung wandten wir die RIFLE-Kriterien auch auf die neueren Biomarker Cystatin C und NGAL an. Ein postoperativer Anstieg von Cystatin C auf mehr als 150 % des präoperativ gemessenen Wertes konnte bei 19 % (4/21) der Patienten beobachtet werden. Es waren dieselben Patienten betroffen wie beim Anstieg von Kreatinin auf mehr als das 1,5-fache. 75 % dieser Patienten (3/4) wiesen präoperativ bereits ein erhöhtes Cystatin C auf.

Bei 76 % (16/21) der Patienten konnte ein Anstieg auf mehr als 150 % des Ausgangswertes beobachtet werden. Allerdings lag bei nur 14 % (3/21) der Patienten der ermittelte Wert für NGAL postoperativ über dem Normwert von 130,0 ng/ml.

*Tabelle 6: Prozentuale Auftretenshäufigkeit eines akuten Nierenversagens bei Patienten nach aortalem Cross-Clamping, definiert als 1,5-facher Anstieg des Markers bzw. Abfall der GFR um 25 %, prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, 2011-2012*

*GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

<b>Parameter</b>	<b>Anzahl der Patienten in %</b>
Kreatinin im Serum	19 % (4/21)
GFR nach MDRD2	29 % (6/21)
Cystatin C im Serum	19 % (4/21)
NGAL im Urin	76 % (16/21)

### 3.4 Verlauf der Biomarker

Für die vier Parameter wurde jeweils ein Diagramm erstellt, welches den zeitlichen Verlauf der Messwerte zeigt. Jeder Patient ist anhand einer Linie dargestellt, die Linien der Patienten mit ANV nach RIFLE wurden mit den Buchstaben A bis D gekennzeichnet.

#### 3.4.1 Kreatinin im Serum

Anhand des postoperativen Anstiegs von Kreatinin wurde bei 4 der 21 Patienten (19 %) ein ANV detektiert. Die Nierenfunktion von Patient A wurde mit einer >3-fachen Erhöhung vom präoperativ gemessenen Kreatinin dem RIFLE-Stadium „Failure“ zugeordnet. Bei den Patienten B, C und D kam es im postoperativen Verlauf zu einem Anstieg von Kreatinin um >2-fache, was dem Stadium „Injury“ nach RIFLE entspricht.

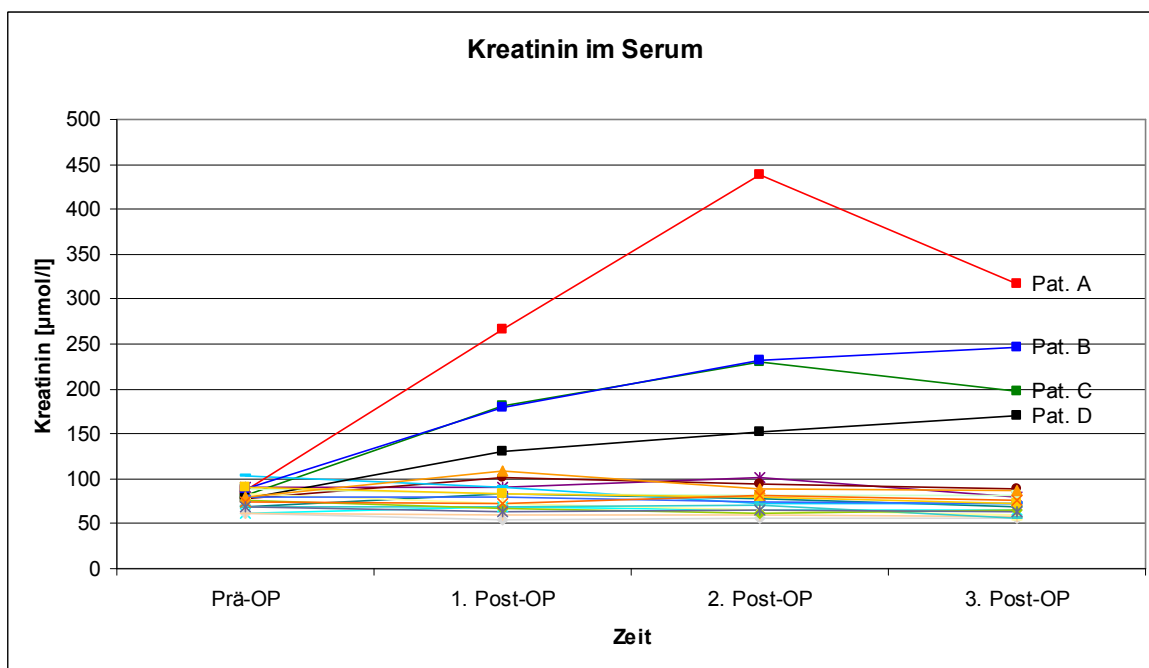


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Kreatinin-Werte im Serum aller Patienten mit aortalem Cross-Clamping; Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei den hervorgehobenen Patienten A bis D, Universitätsklinikum Ulm, 2011-2012

Pat: Patient; Prä-OP: Präoperativ; Post-OP: Postoperativer Tag



### 3.4.2 Die GFR nach MDRD2

Anhand der GFR wurde bei sechs der 21 Patienten (29 %) postoperativ ein ANV diagnostiziert werden. Zum besseren Vergleich werden hier die Patienten A-D, die gemessen an allen Parametern ein ANV entwickelten, hervorgehoben. Eine Abnahme der GFR nach MDRD2 um > 75 % entsprechend dem RIFLE-Stadium „Failure“ wurde bei Patient A beobachtet. Die Patienten B, C, D befanden sich mit einer Abnahme der GFR um > 50 % im RIFLE-Stadium „Injury“.

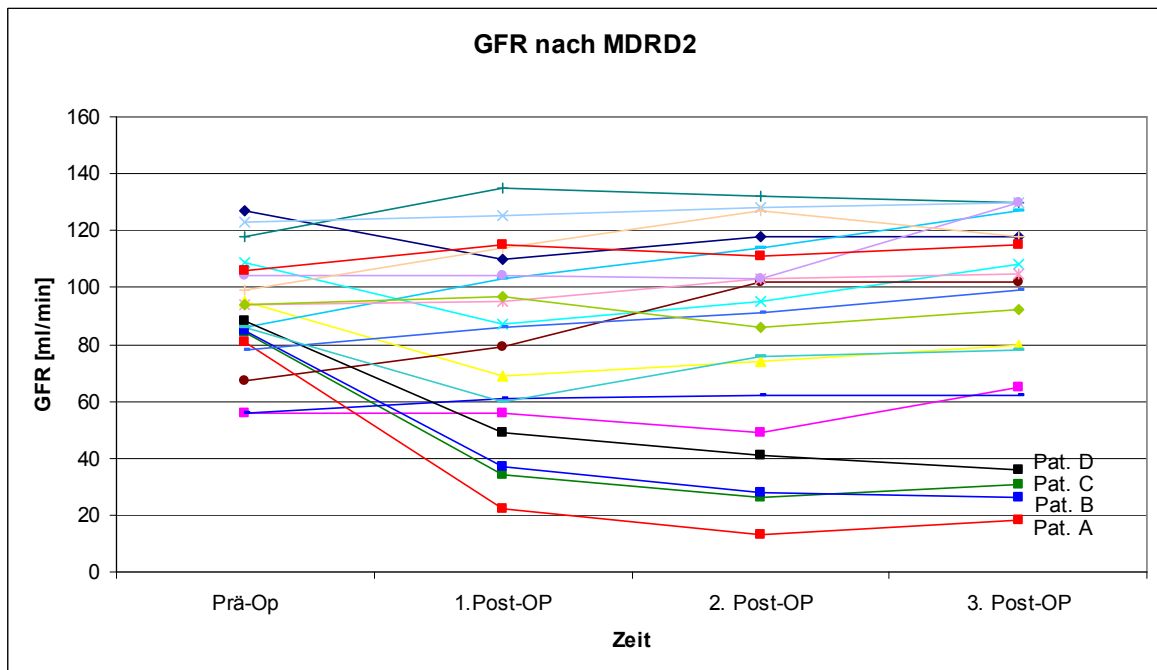


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der GFR nach MDRD2 aller Patienten mit aortalem Cross-Clamping; Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei den hervorgehobenen Patienten A-D, Universitätsklinikum Ulm, 2011-2012

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, MDRD2: Modifizierung der „Modification of Diet in Renal Disease“ Formel; Pat.: Patient; Prä-OP: Präoperativ; Post-OP: Postoperativer Tag

### 3.4.3 Cystatin C im Serum

Auch bei der Anwendung der RIFLE-Kriterien auf Cystatin C wurde bei den Patienten A-D ein ANV diagnostiziert. Patient A befand sich im RIFLE-Stadium „Failure“, die Patienten B und C im Stadium „Injury“ und der Patient D im „Risk“-Stadium.

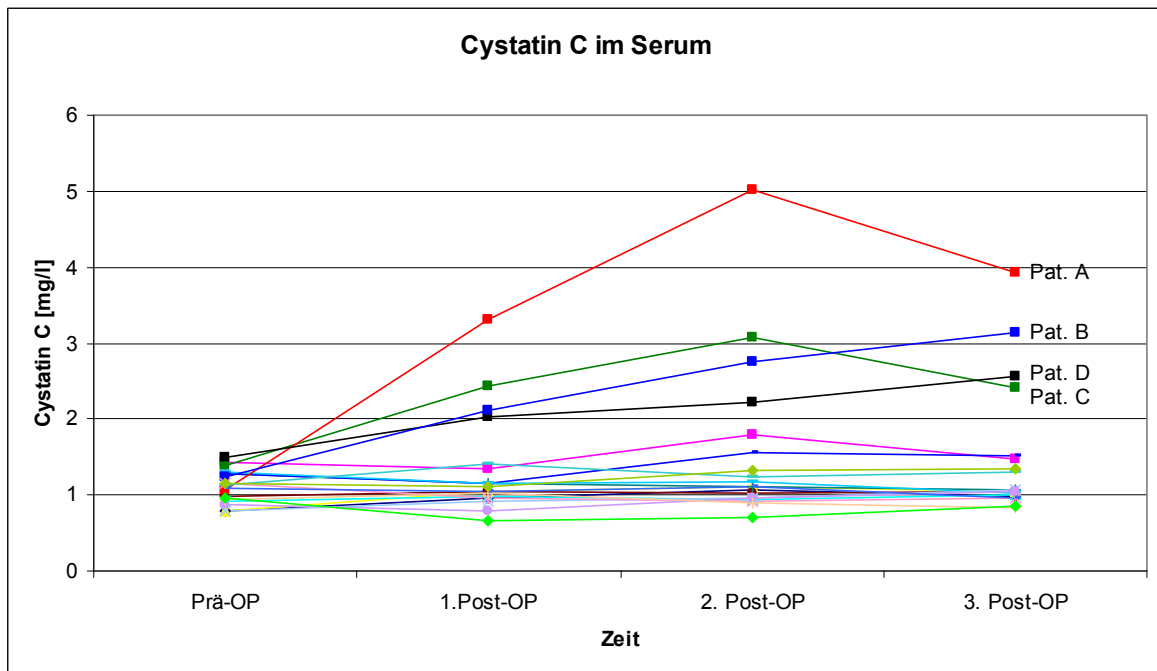


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Cystatin C-Werte im Serum aller Patienten mit aortalem Cross-Clamping; Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei den hervorgehobenen Patienten A-D, Universitätsklinikum Ulm, 2011-2012

Pat.: Patient; Prä-OP: Präoperativ; Post-OP: Postoperativer Tag

### 3.4.4 NGAL im Urin

Bei der Darstellung von NGAL wurden die Patienten A-D gekennzeichnet, die anhand aller Parameter ein ANV entwickelten. Patient A wies im Verlauf maximal ein NGAL von 1044 ng/ml auf, was einer Zunahme, verglichen mit dem präoperativ gemessenen Wert, um mehr als das 49-fache entspricht. Bei Patient B wurde eine Zunahme von NGAL auf das 8,6-fache beobachtet. Im Gegensatz hierzu kam es bei den Patienten C und D im Verlauf zwar zu einer Zunahme von NGAL um mehr als das 1,5-fache, allerdings waren die Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum normwertig.

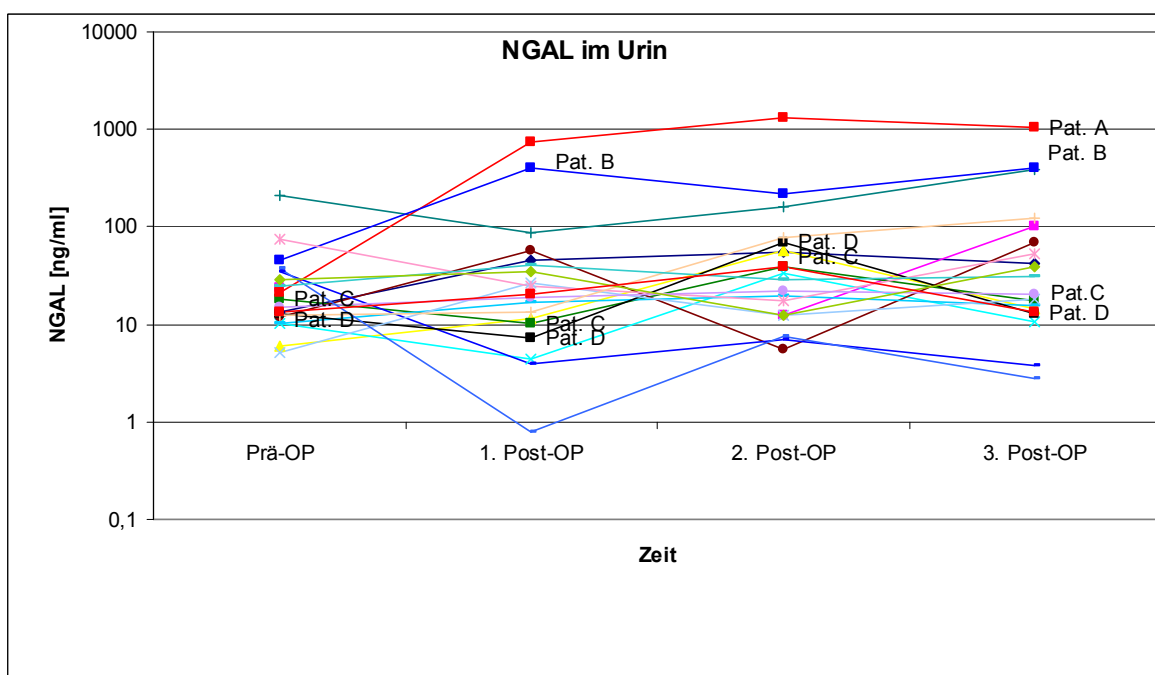


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der NGAL-Werte im Urin aller Patienten mit aortalem Cross-Clamping; Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei den Patienten A-D, Universitätsklinikum Ulm, 2011-2012

NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Pat.: Patient; Prä-OP: Präoperativ; Post-OP: Postoperativer Tag

## 4. Diskussion

### 4.1 Vergleich der präoperativ gemessenen Werte

#### 4.1.1 Kreatinin und Cystatin C

In unseren Ergebnissen ist bei der präoperativ durchgeführten Messung ein signifikanter Unterschied in der Einschränkung der Nierenfunktion, gemessen anhand von Kreatinin und Cystatin C, zu erkennen. 70 % der Patienten (16/23) weisen bereits hier eine oberhalb des Normwertes liegende Cystatin C-Konzentration auf. Eine über den Normwert hinausgehende Erhöhung von Kreatinin ist bei nur 9 % der Patienten (2/23) zu erkennen. Gemessen an Cystatin C weisen in unserer Studie demnach signifikant mehr Patienten schon präoperativ eine Nierenschädigung auf. Sind diese, meist geringen, Erhöhungen Ausdruck einer klinisch relevanten Nierenschädigung? Haben sie Einfluss auf das postoperative renale Outcome unserer Patienten?

Studien an verschiedenen Patientengruppen haben bereits gezeigt, dass milde Nierenfunktionseinschränkungen durch Cystatin C besser erkannt werden als durch Kreatinin [5, 22]. Bei einer GFR zwischen 60 ml/min und 80 ml/min weist Cystatin C eine höhere Sensitivität und Spezifität auf als Kreatinin. Außerhalb dieses Bereiches konnte allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Markern detektiert werden [5]. Auch Le Bricon et al. erkannten eine höhere Sensitivität von Cystatin C gegenüber Kreatinin bei intensivpflichtigen Patienten mit einer GFR unter 80 ml/min [22]. Schon Shemesh et al. zeigte, dass erst ein 50-%iger Abfall der GFR zu einem pathologischen Anstieg des Serumkreatinins führt, milde Einschränkungen der Nierenfunktion in diesem „kreatininblinden“ Bereich können nicht erkannt werden [51].

Es wurde mehrfach beschrieben, dass eine bereits präoperativ bestehende Nierenfunktionseinschränkung einen Risikofaktor für das Entstehen eines akuten postoperativen Nierenversagens nach aortalen Eingriffen darstellt [9, 11]. 19 % unserer Patienten (4/21) entwickelten postoperativ ein akutes Nierenversagen. Bei 75 % der ANV-Patienten (3/4) liegt Cystatin schon präoperativ leicht über dem Normwert, Kreatinin ist bei allen vier Patienten präoperativ normwertig.

In einer prospektiven Studie an Kindern konnten Risikopatienten für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach kardialen Eingriffen detektiert werden. Cystatin C erkannte eine frühe postoperative renale Dysfunktion und

korrelierte durch seine höhere Sensitivität im Vergleich zu Kreatinin mit dem klinischen Outcome der jungen Patienten [55]. Chang et al. zeigte in einer Studie an Patienten mit endovaskulärer Therapie eines Aortenaneurysmas, dass Cystatin C auch hier besser mit der GFR korreliert als Kreatinin [6]. Ein erhöhtes Cystatin C geht mit einem höheren Mortalitätsrisiko einher. Mit Hilfe der präoperativen Messung von Cystatin C aber können gefährdete Patienten schon früh erkannt werden [23]. Gemessen an Cystatin C weisen in unserer Studie signifikant mehr Patienten eine Nierenschädigung auf als gemessen an Kreatinin.

In einer Studie an Patienten mit nicht-kardiochirurgischen Eingriffen konnten unter anderem ein Alter über 59 Jahre, ein Body-Mass-Index (BMI) größer als 32 kg/m<sup>2</sup> und ein Hoch-Risiko-Eingriff als Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV detektiert werden [21]. 83 % unserer Patienten (19/23) sind zum Zeitpunkt ihrer Operation älter als 59 Jahre, bei 22 % (5/23) liegt der BMI über 32 kg/m<sup>2</sup>. Offene Eingriffe an der Aorta, die in unserer Studie durchgeführt wurden, können als Hoch-Risiko-Eingriffe betrachtet werden. Patienten mit drei oder mehr Risikofaktoren sind hochrisikogefährdet für das Auftreten eines postoperativen ANV [21]. Vor allem nach suprarenalem, aortalem Cross-Clamping kommt es zu einem vermehrten Auftreten einer postoperativen Niereneinschränkung [27].

Die Erstellung eines Risikoprofils und Erkennung von bereits vorhandenen renalen Dysfunktionen mittels Cystatin C in unserem Patientenkollektiv sind daher von hoher klinischer Relevanz. Zur Minimierung der postoperativen Nierenfunktionseinschränkung sollten bei gefährdeten Patienten frühzeitig nephroprotektive Maßnahmen erfolgen, zum Beispiel mit einer intensivierten peri- und postoperativen Infusionstherapie.

#### **4.1.2 Cystatin C und die GFR nach MDRD2**

Wir formulierten anfangs die Fragestellung, ob die Messung von Cystatin C und die GFR nach MDRD2 in der präoperativen Beurteilung der Nierenfunktion in unserem Patientengut gleichwertig ist. 16 Patienten (70 %) wiesen schon präoperativ ein über dem Normwert liegendes Cystatin C auf, 13 Patienten (57 %) hatten vor dem Eingriff eine GFR kleiner 90 ml/min. Anhand des Tests nach McNemar konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit eines erhöhten Cystatin C und einer erniedrigten GFR nach MDRD2 festgestellt werden. Dies bestätigt unsere Hypothese. Ein direkter Vergleich dieser beiden Nierenmarker wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Beide Biomarker

sind nicht frei von Einflussfaktoren, weisen aber im Vergleich zu Kreatinin Vorteile in der Ermittlung der Nierenfunktion auf.

Die Größe des Kreatininpools hängt hauptsächlich von der Muskelmasse und somit von Alter, Geschlecht und Trainingszustand ab und weist daher Einschränkungen bei der genauen Ermittlung einer Nierenfunktion auf [41, 49]. Die MDRD2 Formel berücksichtigt das Alter, das Geschlecht, die Herkunft und das Kreatinin im Serum. Obwohl die Berechnung der GFR auf Kreatinin im Serum basiert, weist sie wohl gegenüber Kreatinin aufgrund der Elimination einiger Störfaktoren Vorteile in der Einschätzung der aktuellen Nierenfunktion auf. In einer Studie an Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und potentiellen Nierenspendern wurde die Genauigkeit der GFR nach MDRD mit der iGFR verglichen. Bei den chronisch Nierenkranken hatte die GFR nach MDRD eine gute Aussagekraft auf die Nierenfunktion. Bei den potentiellen Nierenspendern aber unterschätzte sie die Nierenfunktion im Vergleich zu der iGFR systematisch [43]. Poggio et al. führten eine weitere Studie an hospitalisierten, schwer kranken Patienten mit fortgeschrittenem Nierenversagen durch. Eine exakte Einschätzung der GFR mittels MDRD Formel - auch hier im Vergleich zur iGFR - war nicht möglich [42].

Da die GFR nach MDRD2 auf Kreatinin basiert, ist trotz Elimination einiger Einflussfaktoren zu erwarten, dass sie bei bestimmten Patientengruppen Ungenauigkeiten in der Einschätzung der Nierenfunktion aufweist. Auch Entzündungen, Fieber, emotionaler Stress, Traumata und proteinreiche Ernährung haben Einfluss auf die Höhe des Kreatininspiegels [19]. Vor allem bei hospitalisierten Patienten spielen einige diese Faktoren natürlich eine große Rolle. Im Vergleich zu Kreatinin ist Cystatin C ein Marker, der unabhängig von einem Alter über einem Jahr, Geschlecht, Gewicht und Muskelmasse ist [5, 55]. Der Einfluss entzündlicher und maligner Prozesse wird in der Literatur kontrovers diskutiert [5, 22, 49]. Interferenzen zeigen sich in Studien zudem bei der Einnahme von Glukokortikoiden und einer manifesten Schilddrüsenfehlfunktion [13, 44]. Milde renale Dysfunktionen im „kreatininblinden“ Bereich können mithilfe von Cystatin C detektiert werden [5, 22].

Sowohl die Berechnung der GFR nach MDRD2, als auch die Messung von Cystatin C weisen also Vor- und Nachteile in der Beurteilung der Nierenfunktion auf. Es gibt keinen Referenzmarker in unserer Studie, der sicher Auskunft darüber geben kann, wie stark eine leichte Erniedrigung der GFR nach MDRD2 oder eine

leichte Erhöhung von Cystatin C mit der tatsächlichen GFR korreliert. Hierzu wäre der Vergleich mit der iGFR hilfreich. Mit einem  $p = 0,248$  ist der Unterschied zwischen Cystatin C und der GFR nach MDRD2 in unserer Studie nicht signifikant. Im direkten Vergleich der zwei Parameter ist die Messung von Cystatin C der Berechnung der GFR nach MDRD2 weder unter-, noch überlegen.

## **4.2 Vergleich der postoperativ gemessenen Werte**

### **4.2.1 Kreatinin und Cystatin C**

Unter Beachtung unserer Definitionskriterien entwickelten 19 % der Patienten (4/21) postoperativ ein ANV. Bei diesen Patienten konnte sowohl ein Anstieg von Kreatinin auf das 1,5-fache, als auch ein Anstieg von Cystatin C auf das 1,5-fache vom Ausgangswert verzeichnet werden. In der Erkennung eines akuten Nierenversagens ist die Messung von Cystatin C also entgegen unserer anfangs aufgestellten Hypothese der Messung von Kreatinin in unserem Patientengut nicht überlegen.

Auch in einer Studie an kardiochirurgischen Patienten mit gleicher Definition eines akuten postoperativen Nierenversagens waren bei Auftreten eines ANV beide Marker mit einem Peak am dritten postoperativen Tag signifikant erhöht [45]. Eine andere Studie zeigte, dass Cystatin C ein postoperatives ANV sogar ein bis zwei Tage früher detektieren kann als Kreatinin [31]. In unserer Studie haben wir dem zeitlichen Auftreten des ANV keine Beachtung geschenkt. Rückblickend kann aufgrund der geringen Patientenzahl und der kurzen Nachbeobachtungszeit über drei Tage keine Aussage in Bezug auf diese Fragestellung getroffen werden. Insgesamt ist die Sensitivität von Cystatin C und Kreatinin in den ersten Tagen nach dem Eingriff in dieser Studie in Hinblick auf das Erkennen eines ANV vergleichbar.

### **4.2.2 Vergleich von Kreatinin und NGAL**

Vor der Durchführung unserer Studie haben wir die Hypothese aufgestellt, dass NGAL eine akute Nierenschädigung nach aortalem Cross-Clamping besser erkennt als Kreatinin. Wir beobachteten einen mehr als 1,5-fachen Anstieg von NGAL in den ersten drei Tagen nach dem aortalen Cross-Clamping bei 76 % der Patienten (16/21). Bei Kreatinin sind es 19 % (4/21).

In vielen vorangegangenen Studien wurde der zeitliche Vorteil von NGAL bei der

Detektion einer Nierenschädigung gegenüber anderen Markern beschrieben. Mori et al. beobachtete eine deutliche Synthesesteigerung und Akkumulation von NGAL in den Tubuli, im Blut und Urin bereits wenige Stunden nach nephrotoxischer oder ischämischer Schädigung der Niere [38]. In einer prospektiven Studie an Kindern, die während einer kardiologischen Operation an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen wurden, konnte eine akute Nierenschädigung durch Bestimmung von NGAL im Serum und im Urin bereits zwei bis sechs Stunden postoperativ detektiert werden. Die Diagnose eines akuten Nierenversagens mittels Kreatinin im Serum konnte erst ein bis drei Tage postoperativ gestellt werden. Der frühe, signifikante Anstieg von NGAL erfolgte unabhängig von der GFR, sagte aber einen später auftretenden Abfall der GFR hervor. NGAL blieb zudem über den ganzen Beobachtungszeitraum von fünf Tagen erhöht [33]. 2006 führten Wagener et al. eine ähnliche Studie an Erwachsenen durch. Bereits eine Stunde nach dem Eingriff kam es zu einem signifikanten Anstieg von NGAL bei Patienten, die ein akutes postoperatives Nierenversagen entwickelten. Kreatinin erreichte seinen Peak durchschnittlich erst nach vier Tagen. Auch hier blieb NGAL bis zur letzten Messung nach 24 Stunden erhöht [56]. Da unsere erste Messung erst bis zu 36 Stunden postoperativ stattfand, kann unsere Studie keine Aussage über einen möglichen frühen Anstieg von NGAL treffen.

Um Kreatinin und NGAL in unserer Studie gut miteinander vergleichen zu können, haben wir die RIFLE-Kriterien auch auf NGAL angewandt und somit dem prozentualen postoperativem Anstieg der Marker Aufmerksamkeit geschenkt. In vorangegangenen Studien wurde nicht der prozentuale Anstieg von NGAL, sondern der absolute Wert auf Sensitivität und Spezifität in Hinblick auf die Nierenschädigung untersucht [16, 33]. Bei Auftreten eines ANV in der pädiatrischen Herzchirurgie wurden im Mittel Anstiege von NGAL von 1,6 ng/ml auf 147 ng/ml beobachtet [33]. Fraglich ist deshalb, ob ein Anstieg von NGAL auf das 1,5-fache des Ausgangswertes klinisch relevant ist. Anhand der RIFLE Kriterien für Kreatinin entwickeln vier Patienten ein akutes Nierenversagen. Allerdings können milde Einschränkungen der Nierenfunktion im „kreatininblinden“ Bereich nicht erkannt werden und führen somit nicht zu einem Anstieg von Kreatinin über den Normwert hinaus [51]. Das Risiko unseres Patientenkollektivs aufgrund des Eingriffes und vorhandener Risikofaktoren eine Nierenschädigung zu entwickeln ist sehr hoch. NGAL wies in den vorangegangenen Studien eine hohe



Sensitivität und Spezifität bei der Aufdeckung akuter Nierenschädigungen auf [33, 56]. Der mehr als 1,5-fache Anstieg von NGAL bei 76 % unserer Patienten (16/21) könnte auf eine milde Nierenschädigung hinweisen, auch wenn die Werte noch im Normbereich liegen. Über die Relevanz der Aufdeckung dieser Schädigungen kann mithilfe unserer Studie aber keine Aussage getroffen werden.

#### **4.2.3 Kreatinin und die GFR nach MDRD2**

19 % der Patienten (4/21) entwickelten anhand der Messung von Kreatinin postoperativ ein akutes Nierenversagen nach RIFLE. Bei diesen Patienten waren die Kriterien neben dem Anstieg von Kreatinin auf mehr als das 1,5-fache auch durch einen Abfall der GFR um mehr als 25 % erfüllt. Ein Patient befand sich postoperativ im Stadium „Failure“ nach RIFLE, drei Patienten entwickelten ein ANV im Stadium „Injury“ nach RIFLE. Auch im Hinblick auf diese Zuordnung konnte bei diesen vier Patienten kein Unterschied zwischen Kreatinin und der GFR nach MDRD2 festgestellt werden.

Bei Anwendung der Kriterien auf die GFR nach MDRD2 entwickelten zwei weitere Patientin ein ANV, bei denen ein ANV durch die Messung von Kreatinin nicht entdeckt werden konnte. Wie zu erwarten reagiert die GFR nach MDRD2 in unserem Patientenkollektiv sensibler auf das Vorliegen eines ANV als Kreatinin.

Beide Parameter basieren auf der Messung von Kreatinin, dessen Höhe neben der Nierenfunktion vor allem durch Alter, Geschlecht und Muskelmasse beeinflusst wird [41, 49]. Die Berechnung der GFR nach MDRD2 ist durch Einbezug in die Formel unabhängiger von Alter und Geschlecht, wodurch eine genauere Einschätzung der Nierenfunktion möglich ist als mit Kreatinin alleine [24]. Es ist aber auch bekannt, dass Kreatinin – zum Beispiel im Vergleich mit Cystatin C - zwar Nachteile im Erkennen milder renaler Dysfunktionen aufweist, eine starke Einschränkung allerdings vergleichbar gut detektieren kann [5, 51]. Die Patienten, die anhand von Kreatinin ein ANV entwickelten, weisen sehr hohe Werte für Kreatinin auf, die auf eine starke Dysfunktion der Niere hinweisen. Die Möglichkeit des Erkennens einer so starken Einschränkung durch Kreatinin könnte der Grund dafür sein, dass das ANV bei vier der sechs Patienten, die anhand der GFR nach MDRD2 ein ANV entwickelten, durch Kreatinin und die GFR nach MDRD2 gleichermaßen detektiert wird.

Es ist zu vermuten, dass vor allem milde Einschränkungen der Nierenfunktion durch die Berechnung der GFR nach MDRD2 besser erkannt werden können als

durch Kreatinin. Eine Aussage hierzu kann unsere Studie aber nicht sicher treffen.

### **4.3 Abschließende Beurteilung**

Das akute postoperative Nierenversagen ist eine häufige Komplikation bei Patienten, die sich einem aortalen Cross-Clamping unterziehen [9, 27, 50]. Schon für Patienten, die sich im Stadium „Risk“ nach RIFLE befinden, ist das Mortalitätsrisiko erhöht [27]. Das sichere und genaue Erkennen einer Einschränkung der Nierenfunktion ist deshalb von hoher klinischer Relevanz. In dieser Studie haben wir den etablierten, aber nicht perfekten Marker Kreatinin mit den neuen Biomarkern NGAL und Cystatin C und der GFR nach MDRD2 in Bezug auf ihre Fähigkeit zur Detektion einer Nierenfunktionseinschränkung verglichen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass milde, präoperativ vorhandene renale Dysfunktionen von Cystatin C besser erkannt werden als von Kreatinin. Beim Vergleich von Cystatin C mit der GFR nach MDRD2 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Präoperativ existierende Niereneinschränkungen stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines ANV dar [9, 11]. Neben der präoperativen Erstellung eines Risikoprofils anhand der Vorerkrankungen der Patienten ist es deshalb sinnvoll, Cystatin C oder die GFR nach MDRD2 einzusetzen.

Bei der postoperativen Beurteilung der einzelnen Marker konnten wir keinen Unterschied zwischen dem Einsatz von Kreatinin und dem von Cystatin C feststellen. Beide Marker erkannten das Auftreten eines ANV gleichermaßen. Der Einsatz der GFR nach MDRD2 war dem Messen von Kreatinin im Serum überlegen. Der Vergleich von Kreatinin und NGAL zeigte ein häufigeres Vorkommen einer Erhöhung von NGAL um mehr als das 1,5-fache vom Ausgangswert. Inwieweit aber dieser Anstieg von NGAL klinisch relevant ist, ist fraglich und sollte in nachkommenden Studien untersucht werden.

### **4.4 Limitationen der Studie**

Bei der Beurteilung dieser Studie fallen Vor- und Nachteile auf. Ein großer und wichtiger Vorteil ist, dass wir eine prospektive Studie durchführten. Zudem wurden die Datenreihen bei mehr als 95 % der Patienten vollständig erhoben. Nachteile sind unter anderem die geringe Anzahl von 23 Patienten, sowie die kurze Dauer der Nachbeobachtungszeit. Die Frage nach der klinischen Relevanz einer Erhöhung von NGAL hätte mit einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion zu

einem späteren Zeitpunkt beantwortet werden können. Diese Nachbeobachtung könnte Auskunft darüber geben, ob die von NGAL detektierte Nierenschädigung vollständig reversibel war oder zu einer chronischen Niereninsuffizienz geführt hat. Bei der Messung und Beurteilung von NGAL fallen weitere Nachteile dieser Studie auf. Unsere erste postoperative Messung fand erst einen Tag nach dem Eingriff statt. Da NGAL ein früher Marker einer Nierenschädigung ist, sollte die erste Messung von NGAL in nachfolgenden Studien unmittelbar und wenige Stunden postoperativ erfolgen.

Beachtet werden sollten auch der Einfluss und die Intensität der Infusionstherapie auf die Höhe der Konzentration von NGAL im Urin. Je nach Klinik und Nierenfunktion bekamen unsere Patienten zwischen 1000 ml und 19000 ml Flüssigkeit. Bei hoher Flüssigkeitszufuhr könnte es allerdings zu einem Verdünnungseffekt auf die Urinkonzentration von NGAL kommen. Wie viel Einfluss dies aber auf unsere Messung von NGAL hatte ist unklar. Eine Ausschaltung dieses Einflussfaktors kann durch Ermittlung der NGAL/Kreatinin-Ratio im Urin erfolgen. Hierzu fehlt uns die Messung von Kreatinin im Urin.

Um Sensitivität und Spezifität von NGAL, Cystatin C und der GFR nach MDRD2 besser beurteilen zu können, sollte ein Vergleich mit einem Marker erfolgen, der im Gegensatz zu Kreatinin unabhängig von Einflussfaktoren ist und somit genaue Auskunft auf die Nierenfunktion geben kann. Hierzu eignet sich zum Beispiel die iGFR. Methodisch zwar aufwendig, wäre hierdurch eine sehr genaue Bestimmung der GFR möglich [39]. In unserer Studie können wir nur vermuten, dass der postoperativ aufgetretene, prozentuale Anstieg von NGAL spezifisch für eine Nierenschädigung ist, da der Vergleichsmarker Kreatinin milde Nierenschädigungen nicht detektiert. Interessant wäre bei der postoperativen Beurteilung unserer vier Marker zusätzlich die Berücksichtigung des genauen Zeitpunkts des Auftretens eines ANV.

Unsere Studie zeigt, dass der Einsatz von Cystatin C und NGAL zur Beurteilung der Nierenfunktion bzw. Schädigung vielversprechend ist. Damit sich die Marker für einen Einsatz in der Klinik etablieren können, müssen weitere Studien an unterschiedlichen Patientengruppen erfolgen.

## 5. Zusammenfassung

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine häufig auftretende Komplikation bei hospitalisierten Patienten. Eingriffe in der Aorten Chirurgie gehen mit einem besonders hohen Risiko für die Entwicklung eines ANV einher.

Auch schon präoperativ bestehende Einschränkungen der Nierenfunktion begünstigen das Auftreten eines ANV. Wichtig ist daher ein schnelles und sicheres Detektieren von Störungen der Nierenfunktion. Vorangegangene Studien zeigen, dass der in der Klinik häufig verwendete Marker Kreatinin renale Störungen nicht sensibel und zudem erst spät erkennt.

Unsere Studie beschäftigt sich daher einerseits mit der Fragestellung, ob sich der neue Biomarker Cystatin C zur Detektion einer bereits präoperativ vorhandenen Nierenfunktionseinschränkung besser eignet als Kreatinin. Zudem stellen wir die Hypothese auf, dass Cystatin C und die glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach der vereinfachten „Modification of Diet in Renal Disease“-Formel (GFR nach MDRD2), ein ANV gleichermaßen detektieren. Außerdem untersuchen wir, ob die neuen Marker Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Cystatin C und die GFR nach MDRD2 ein nach aortalem Cross-Clamping auftretendes ANV besser erkennen als Kreatinin.

Da es in der Literatur bisher keine vergleichbaren Studien gibt, führten wir eine prospektive Beobachtungsstudie durch. An dieser nahmen innerhalb eines Jahres 23 Patienten, die sich in der Abteilung der Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Ulm einem aortalem Cross Clamping unterzogen, teil. Mittels Urin- und Blutproben wurden die Marker präoperativ und an den ersten drei Tagen nach dem operativen Eingriff im Labor bestimmt.

Bei den präoperativ ermittelten Parametern prüften wir die Unterschiede in der Häufigkeit einer Erhöhung der Werte von Cystatin C und von Kreatinin, bzw. einer Erniedrigung der berechneten GFR nach MDRD2 auf Signifikanz. Postoperativ beurteilten wir die Marker anhand ihres prozentualen Anstiegs bzw. Abfalls bezogen auf den präoperativ ermittelten Wert. Hierbei wandten wir die RIFLE-Kriterien neben Kreatinin und der GFR nach MDRD2 auch auf die neueren Biomarker Cystatin C und NGAL an. Einen Anstieg des Ausgangswertes auf mehr als das 1,5-fache bzw. einen Abfall der GFR um mehr als 25 % legten wir als Definition für ein ANV fest.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Werte für Cystatin C im Serum präoperativ

signifikant häufiger erhöht sind als die Werte für Kreatinin im Serum. Zwischen den Werten von Cystatin C und der GFR nach MDRD2 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Postoperativ entwickelten bei Anwendung unserer Diagnosekriterien nach RIFLE auf Kreatinin und Cystatin C je 19 % der Patienten, auf die GFR nach MDRD2 29 % der Patienten ein ANV. Im Vergleich hierzu waren bei der Auswertung der Werte für NGAL im Urin 79 % der Patienten betroffen.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass gemessen an Cystatin C signifikant mehr Patienten eine Nierenschädigung aufweisen als gemessen an Kreatinin. Studien haben gezeigt, dass Cystatin C vor allem milde Einschränkungen der Nierenfunktion besser erkennt als Kreatinin. Ein solche, schon präoperativ bestehende Dysfunktion, kann einen Risikofaktor für die postoperative Entwicklung eines ANV darstellen. Der Einsatz von Cystatin C zur Erkennung und der damit einhergehenden Möglichkeit zur Minimierung des Risikos eines späteren Auftretens eines ANV erscheint also sinnvoll.

Im direkten Vergleich von Cystatin C und der GFR nach MDRD2 zeigte sich keine Überlegenheit für einen der beiden Marker. Beide Marker weisen Vor- und Nachteile in der Beurteilung der Nierenfunktion auf und sollten in nachfolgenden Studien noch einmal genauer untersucht werden.

Postoperativ entwickelte anhand der Messung von Kreatinin und Cystatin C die gleiche Anzahl von Patienten ein ANV. Wider Erwarten ist die Messung von Kreatinin der Messung von Cystatin C nicht unterlegen. Mögliche Ursachen sind die geringe Patientenzahl und die fehlende Berücksichtigung des genauen Zeitpunkts des Auftretens des ANV. Es scheint zudem, als könne die GFR nach MDRD2 ein ANV nach aortalem Cross-Clamping sensibler detektieren als Kreatinin; eine sichere Aussage ist aufgrund der geringen Anzahl von Patienten allerdings nicht möglich. Im Vergleich mit Kreatinin trat ein ANV bei Anwendung der Diagnosekriterien auf NGAL häufiger auf. Über die klinische Relevanz dieser wahrscheinlich sehr geringen Nierenschädigung kann unsere Studie keine Aussage treffen.

Insgesamt ist der Einsatz von Cystatin C und NGAL zur Detektion von Nierenschädigungen bei Patienten mit aortalem Cross-Clamping vielversprechend. Weitere Studien, die dieser Thematik nachgehen, sollten zur Etablierung der Marker erfolgen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abbott Ireland Diagnostics Division Longford: Architect Urine NGAL (G2-3045/R04, B1P371). Firmenschrift: Packungsbeilage(2011)
2. Abel R M, Buckley M J, Austen W G, Barnett G O, Beck C H,Jr, Fischer J E: Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 71: 323-333(1976)
3. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci*, 54: 221-224(2009)
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, Mehta R L, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8: R204-12(2004)
5. Bicik Z, Bahcebasi T, Kulaksizoglu S, Yavuz O: The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate. Is it a more reliable marker for renal failure?. *Clin Chem Lab Med*, 43: 855-861(2005)
6. Chang C K, Chuter T A, Niemann C U, Shlipak M G, Cohen M J, Reilly L M, Hiramoto J S: Systemic inflammation, coagulopathy, and acute renal insufficiency following endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 49: 1140-1146(2009)
7. Chertow G M, Burdick E, Honour M, Bonventre J V, Bates D W: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*, 16: 3365-3370(2005)
8. Chertow G M, Lazarus J M, Christiansen C L, Cook E F, Hammermeister K E, Grover F, Daley J: Preoperative renal risk stratification. *Circulation*, 95: 878-884(1997)

9. Cina C S, Lagana A, Bruin G, Ricci C, Doobay B, Tittley J, Clase C M: Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a prospective cohort study of 121 cases. *Ann Vasc Surg*, 16: 631-638(2002)
10. Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M: Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transpl*, 9: 179-182(1994)
11. Crawford E S, Crawford J L, Safi H J, Coselli J S, Hess K R, Brooks B, Norton H J, Glaeser D H: Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg*, 3: 389-404(1986)
12. de Mendonca A, Vincent J L, Suter P M, Moreno R, Dearden N M, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intens Care Med*, 26: 915-921(2000)
13. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C: Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*, 63: 1944-1947(2003)
14. Godet G, Fleron M H, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B, Kieffer E, Coriat P: Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg*, 85: 1227-1232(1997)
15. Gursel G, Demir N: Incidence and risk factors for the development of acute renal failure in patients with ventilator-associated pneumonia. *Nephrology*, 11: 159-164(2006)
16. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator G: Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 54: 1012-1024(2009)
17. Haase M, Haase-Fielitz A: [Acute kidney injury after cardiac surgery : early diagnosis with neutrophil gelatinase-associated lipocalin]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 106: 111-116(2011)

18. Hassoun H T, Miller C C, 3rd, Huynh T T, Estrera A L, Smith J J, Safi H J: Cold visceral perfusion improves early survival in patients with acute renal failure after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 39: 506-512(2004)
19. Heymsfield S B, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S: Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr*, 37: 478-494(1983)
20. Hou S H, Bushinsky D A, Wish J B, Cohen J J, Harrington J T: Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*, 74: 243-248(1983)
21. Kheterpal S, Tremper K K, Englesbe M J, O'Reilly M, Shanks A M, Fetterman D M, Rosenberg A L, Swartz R D: Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*, 107: 892-902(2007)
22. Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S: Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med*, 43: 953-957(2005)
23. Ledoux D, Monchi M, Chapelle J P, Damas P: Cystatin C blood level as a risk factor for death after heart surgery. *Eur Heart J*, 28: 1848-1853(2007)
24. Levey A S, Bosch J P, Lewis J B, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130: 461-470(1999)
25. Levey A S, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens L A, Kusek J W, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology C: Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*, 53: 766-772(2007)



26. Liangos O, Wald R, O'Bell J W, Price L, Pereira B J, Jaber B L: Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1: 43-51(2006)
27. Macedo E, Castro I, Yu L, Abdulkader R R, Vieira J M,Jr: Impact of mild acute kidney injury (AKI) on outcome after open repair of aortic aneurysms. *Renale Failure*, 30: 287-296(2008)
28. Malyszko J, Malyszko J S, Mysliwiec M: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin Transplant*, 23: 681-686(2009)
29. Mangos G J, Brown M A, Chan W Y, Horton D, Trew P, Whitworth J A: Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust NZ J Med*, 25: 284-289(1995)
30. Mataloun S E, Machado F R, Senna A P, Guimaraes H P, Amaral J L: Incidence, risk factors and prognostic factors of acute renal failure in patients admitted to an intensive care unit. *Braz J Med Biol Res*, 39: 1339-1347(2006)
31. McDougal W S: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *J Urology*, 174: 1024-1025(2005)
32. Mirahmadi M K, Byrne C, Barton C, Pender N, Gordon S, Vaziri N D: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine in spinal cord injury patients. *Paraplegia*, 21: 23-29(1983)
33. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes M M, Ma Q, Kelly C, Ruff S M, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 365: 1231-1238(2005)
34. Mitsnefes M M, Kathman T S, Mishra J, Kartal J, Khoury P R, Nickolas T L, Barasch J, Devarajan P: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 22: 101-108(2007)

35. Molitch M E, Rodman E, Hirsch C A, Dubinsky E: Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med*, 93: 280-281(1980)
36. Moore E M, Bellomo R, Nichol A D: The meaning of acute kidney injury and its relevance to intensive care and anaesthesia. *Anaesth Intens Care*, 40: 929-948(2012)
37. Moran S M, Myers B D: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*, 27: 928-937(1985)
38. Mori K, Lee H T, Rapoport D, Drexler I R, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott K M, Chen X, Li J Y, Weiss S, Mishra J, Cheema F H, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*, 115: 610-621(2005)
39. Myers G L, Miller W G, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey A S, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt J H, National Kidney Disease Education Program Laboratory Working, Group: Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*, 52: 5-18(2006)
40. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 39: 930-936(2002)
41. Perrone R D, Madias N E, Levey A S: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 38: 1933-1953(1992)
42. Poggio E D, Nef P C, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis V W, Hall P M: Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis*, 46: 242-252(2005)
43. Poggio E D, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall P M: Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16: 459-466(2005)

44. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber A R: Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem*, 47: 2055-2059(2001)
45. Ristikankare A, Poyhia R, Kuitunen A, Skrifvars M, Hammainen P, Salmenpera M, Suojaranta-Ylinen R: Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*, 89: 689-694(2010)
46. Roche Diagnostics GmbH Mannheim: CREP2 - Creatinine plus ver.2 (03263991190V10). Firmenschrift: Packungsbeilage(2012)
47. Roche Diagnostics GmbH Mannheim: CYSC - Tina-quant Cystatin C (04975723190V5). Firmenschrift: Packungsbeilage(2012)
48. Ryckwaert F, Alric P, Picot M C, Djoufelkit K, Colson P: Incidence and circumstances of serum creatinine increase after abdominal aortic surgery. *Intens Care Med*, 29: 1821-1824(2003)
49. Salgado J V, Neves F A, Bastos M G, Franca A K, Brito D J, Santos E M, Salgado Filho N: Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. *Braz J Med Biol Res*, 43: 528-536(2010)
50. Schepens M A, Defauw J J, Hamerlijnck R P, Vermeulen F E: Risk assessment of acute renal failure after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Surg*, 219: 400-407(1994)
51. Shemesh O, Golbetz H, Kriss J P, Myers B D: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 28: 830-838(1985)
52. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas T L, Barasch J, Luft F C, Schmidt-Ott K M: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int*, 80: 405-414(2011)
53. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J, Mai V, Mishra J, Jain A, Bullington N, Devarajan P, Investigators of the HUS-SYNSORB Pk Multicenter Clinical,Trial: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol*, 21: 989-994(2006)

54. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 34: 1913-1917(2006)
55. Vassalos A, Young D, MacArthur K, Pollock J, Lyall F, Danton M H: Cystatin C: influence of perfusion and myocardial injury on early (<24 h) renal function after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*, 21: 1185-1191(2011)
56. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch J M, Sladen R N, Lee H T: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*, 105: 485-491(2006)
57. Yaghoubian A, Ge P, Tolan A, Saltmarsh G, Kaji A H, Neville A L, Bricker S, De Virgilio C: Renal insufficiency predicts mortality in geriatric patients undergoing emergent general surgery. *Am Surg*, 77: 1322-1325(2011)

## **7. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.