

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Neue diagnostische Ansätze zur Früherkennung
des akuten Nierenversagens**

Farid Temori

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer *innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Peter B. Lippa
2. Priv.- Doz. Dr. Tobias Lahmer

Die Dissertation wurde am 11.08.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2023 angenommen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
A. Einleitung	6
I. Vorwort	6
II. Epidemiologie	6
III. Die Definition von SEPSIS	7
IV. Pathophysiologie der Organdysfunktion bei SEPSIS	10
V. Das akute Nierenversagen (ANV).....	10
VI. Die Phasen des akuten Nierenversagens	12
VII. Die Bedeutung des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation.....	12
VIII. Die Wertigkeit des akuten Nierenversagens im APACHE II Score.....	13
IX. Die Diagnostik des akuten Nierenversagens nach RIFLE und AKIN Klassifikationssystemen	15
X. Die Schwächen beider Klassifikationssysteme	17
XI. Das Serumkreatinin	19
XII. Der Harnstoff.....	21
XIII. Die neuen Biomarker.....	21
1. Cystatin C	21
2. NGAL.....	22
3. KIM-1	23
4. TIMP-2 und IGFBP-7	23
B. Problem und Fragestellung.....	26
C. Materialien und Methoden	27
I. Studienart.....	27
II. Population.....	27
III. Vorgehensweise.....	28
IV. Statistische Auswertung	35
V. Votum der Ethikkommission.....	36
D. Ergebnisse	37
I. Allgemeine Patientencharakteristika	37
II. Letalität.....	39
III. Der Vergleich von SOFA- und APACHE II-Score von verstorbener und überlebender Studienpatienten	40
IV. Prävalenz /Inzidenz von ANV/CNV und deren verschiedene Konstellationen innerhalb der Studiengesamtpopulation anhand der Analysen aus den Kreatinin-Kumulativlisten.....	42
1. Bezogen auf die Gruppe a: Patienten <u>mit</u> vorbekannten Baseline Kreatininwerten.....	42
2. Bezogen auf die Gruppe b: Patienten <u>ohne</u> vorbekannte Kreatinin-Baseline Werte.....	44
3. Bezogen auf das Studiengesamtkollektiv (mit- und ohne vorbekannte Baseline- Kreatinin Werte).....	46
V. Statistische Korrelationen zwischen den Biomarkern	48
1. Die Beziehung von Serumkreatinin zur NephroCheck-Urinmessung (Kreatinin gegen NC) bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	48

2.	Die Beziehung von Serumkreatinin zu Serum-Harnstoff (Kreatinin gegen BUN) zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0 – T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	53
3.	Die Beziehung von Serumkreatinin zu Serum-Cystatin C (Kreatinin gegen Cystatin C) zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0 – 48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	53
4.	Die Beziehung von NC zu Serum-Cystatin C (NephroCheck gegen Cystatin C) bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	54
VI.	Auswertung der paarig verbundenen Laborkenngrößen	59
1.	Vergleich der Mediane des Serumkreatinins zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	59
2.	Vergleich der Mediane des Serum-Harnstoffs zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	62
3.	Vergleich der Mediane des Serum-Cystatin C zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	65
4.	Vergleich der Mediane des NC-Tests zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	68
VII.	Auswertung der unpaarig verbundenen Laborkenngrößen	71
1.	Mediane der Serumkreatinin-Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0.	71
2.	Mediane der Serum-Harnstoff Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0	76
4.	Mediane der Serum-Cystatin C Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0	81
5.	Mediane der NC-Werte von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0.....	86
VIII.	ROC - Analysen	91
1.	Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	91
2.	Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der ICU-Mortalität bezogen auf das Gesamtkollektiv	97
3.	Die prädiktive Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der Hospital-Mortalität bezogen auf das Gesamtkollektiv	103
4.	Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der Nierenersatztherapie (Dialysepflicht) bezogen auf das Gesamtkollektiv	108
5.	Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich des Eintretens eines akuten Nierenversagens (ANV) bezogen auf das Gesamtkollektiv.....	113
6.	Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich des Eintretens eines CNV auf Basis eines ANV bezogen auf das Gesamtkollektiv	119
E.	Diskussion	120
I.	Die Prävalenz von ANV/CNV und die Häufigkeit unklarer Zuordnung bei ICU-Aufnahme.	123
II.	Das Verhältnis einzelner Biomarker zueinander.....	124
III.	Die Sensitivität einzelner Biomarker auf Veränderungen in der Nierenfunktion	126

IV.	Die Fähigkeit einzelner Biomarker zur Differenzierung einer normaler Nierenfunktion von einem ANV oder CNV	127
V.	Wertigkeit einzelner Biomarker in der Vorhersage wichtiger Nierenfunktionsänderungen	128
1.	Mortalität	129
2.	Nierenersatzverfahren (Dialysepflicht)	130
3.	Eintreten eines ANV	132
4.	Eintreten eines CNV auf Basis eines vorausgegangenen ANV.....	133
F.	Limitation der Studie.....	134
G.	Zusammenfassung	136
H.	Literaturverzeichnis.....	138
I.	Tabellenverzeichnis	145
J.	Liste aller Zeichnungen.....	151
K.	Liste der Abbildungen	152
L.	Danksagung	157

Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
CNV	Chronisches Nierenversagen
MOF	Multi Organ Failure
ARDS	Acute Respiratory Disease Syndrome
WHO	World Health Organisation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TIMP-2	Tissue Inhibitor of MetalloProteinases 2
IGFBP-7	Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End stage
AKIN	Acute Kidney Injury Network
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NC-Test	NephroCheck-Test

A. Einleitung

I. Vorwort

Unter Multiorganversagen (MODS von engl. *multi organ dysfunction syndrome* oder MOF von engl. *multi organ failure*) versteht man das gleichzeitige oder partielle Versagen oder die schwere Funktionseinschränkung verschiedener lebenswichtiger Organsysteme des Körpers (1). Je nachdem, in welchem Ausmaß die Organe betroffen sind, ist es entscheidend für die Prognose der Patienten auf der Intensivstation. Es gilt: je mehr Organe betroffen sind, desto höher die Mortalitätsrate (2). Neben den traumatischen Ursachen (z.B. nach einer Operation), ist die Entwicklung von Organversagen auf der Intensivstation hauptsächlich auf die schweren Folgen der Sepsis zurückzuführen (1). Es handelt sich hierbei um eine komplexe systemische Entzündungsreaktion des Organismus als Antwort auf eine akute Infektion durch Bakterien, deren Toxine, oder Pilze (1). Obwohl auf der Intensivstation die ausgefallenen Organfunktionen durch verschiedene Verfahren (Beatmung, Gerinnungsfaktorenersatz, Kreislauftherapie, Nierenersatz-Therapie etc.) vorübergehend ersetzt oder unterstützt werden können, versterben dennoch 30 – 50 % der betroffenen Patienten (3,4,5). Eine frühe Diagnostik und Therapie sind entscheidend für das klinische Outcome (1,4). Von Sepsis betroffene Patienten mit Organversagen haben in der Regel eine lange stationäre Liegedauer, und verursachen enorme Behandlungskosten (1,5). Rund ein Drittel aller intensivmedizinischen Kosten entstehen durch Therapiebehandlung der Sepsis (6). Im Jahre 2017 erklärte die WHO daher das Krankheitsbild der Sepsis zu einer der wichtigsten Prioritäten in den Gesundheitssystemen der Mitgliedsstaaten, um die stationäre Lage der Sepsis-Patienten bei der Diagnostik, Therapie, Erfassung und Nachsorge zu unterstützen (9,10).

II. Epidemiologie

Laut einer statistischen Analyse basierend auf der deutschlandweiten fallpauschalbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) von 2007 bis 2013, stieg die Zahl der von Sepsis oder MOF Betroffenen seit 2007 von 200535 auf 279530 Fälle im Jahre 2013. Das entspricht einem jährlichen Anstieg der Fallzahlen um durchschnittlich 5,7 % (5). Im Jahre 2013 starben 67849 Menschen an Folgen der Sepsis und Organversagen (5). Am häufigsten wurde die Sepsis bei Neugeborenen und bei zunehmend alt werdenden Patienten erfasst. Ab dem 40. Le-

bensjahr stieg die Zahl der Betroffenen linear an (5). Dies ist auf den demografischen Wandel bei gleichzeitiger Ausweitung von invasiver und immunsupprimierender medizinischer Behandlung bei älteren Patienten zurückzuführen (5).

Die Prävalenz der Sepsis in Deutschland beträgt 76 – 110/100000, auf Intensivstationen bis zu 16 % (12). Laut Angaben eines Kompetenznetzes „SepNet“ erkrankten in Deutschland etwa 154.000 Menschen jedes Jahr an Sepsis, wovon ca. 56.000 an deren Folgen versterben (Sterberate 36 Prozent). Dies entspricht 154 Menschen pro Tag. Außerdem seien septisch bedingte Erkrankungen auf nicht kardiologischen Intensivstationen die häufigsten Todesursachen (7,13). Man könnte daher das Krankheitsbild der Sepsis an dritter Stelle der Todesursachen neben Herzkreislauf- und Tumorerkrankungen annehmen (4,6,13). Dies wird allerdings in der Todesursachenstatistik nicht aufgeführt, da dort nur die Grunderkrankungen registriert sind (6,8). Weltweit gibt das Kompetenznetz die Zahl der Betroffenen mit 1.500.000 Menschen, 500.000 Todesfälle und einer Sterberate von 33,3 % an (7). Laut Angaben der „Deutschen Sepsis-Hilfe e.V.“ sterben weltweit mehr als 1400 Menschen pro Tag an einer schweren Sepsis (8).

III. Die Definition von SEPSIS

Vor 30 Jahren gab es keine einheitliche Definition von Sepsis. Diese wurden zum ersten Mal vom „American College of Chest Physicians“ und der „Society of Critical Care Medicine“ in einer internationalen Konsensuskonferenz in Northbrook im Jahre 1991 festgelegt (11).

Demnach sprach man von SIRS (systemic inflammatory response syndrome), d.h. von einer generalisierten Entzündungsreaktion, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren (12,13):

Tabelle 1: Die SIRS-Kriterien nach „American College of Chest Physicians“ und der „Society of Critical Care Medicine“ festgelegt im Jahre 1991 (12,13)

Körpertemperatur	> 38 Grad Celsius oder < 36 Grad Celsius
Tachykardie	Herzfrequenz > 90 / Min
Tachypnoe	Atemfrequenz > 20 / Min oder PaCO ₂ < 32 mmHg
Leukozyten	> 12.000 mm ³ (Leukozytose) oder < 4.000 mm ³ (Leukopenie); > 10 % unreife Granulozyten im Differentialblutbild (Linksverschiebung)

Wurde bei einem SIRS-Patienten klinisch eine Infektion nachgewiesen, so sprach man von einer Sepsis. Kam zusätzlich der Ausfall von Organfunktion(en) hinzu, so wurde dies als schwere Sepsis bezeichnet. Bei zusätzlich persistierender arterieller Hypotension, trotz adäquater Volumentherapie, ging man von einem Septischen Schock aus – Tabelle 2 (12,13):

Tabelle 2: Die veralteten SEPSIS-Kriterien (12,13)

Kriterien	Definition
SIRS + Infektion	➔ SEPSIS
SEPSIS + Organdysfunktion	➔ Schwere Sepsis
Schwere Sepsis + Volumenrefraktäre Hypotension	➔ Septischer Schock

Die Definition der Sepsis wurde in den vergangenen Jahren immer wieder kritisch hinterfragt und auf Basis aktueller Wissenschaftlicher Erkenntnisse in den Jahren 2001 (Sepsis 2) und 2014 (Sepsis 3) erneuert. Zum einen haben sich die SIRS Kriterien zu sensitiv, zum anderen nicht sehr spezifisch für eine Infektion erwiesen. Beispielweise würde eine Angstreaktion typischerweise Tachykardie mit Tachypnoe verursachen und somit fälschlicherweise in die Definition von SIRS eingestuft werden. In einer prospektiven Kohortenstudie einer operativen Intensivstation erfüllten 93 % aller Patienten die SIRS-Kriterien, allerdings wurde dagegen nur bei 25 – 50 % tatsächlich eine Infektion entdeckt (14).

Nach der aktuellsten Definition aus dem Jahre 2014 (Sepsis 3) wurde Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine systemische Infektion, festgelegt (15). Die Organdysfunktion soll dabei anhand eines „**SOFA Scoring**“ Systems identifiziert werden. SOFA steht für „Sequential Organ Failure Assessment“. Für seine Bestimmung werden auf der Basis der Dysfunktion der Atmung, Gerinnung, Leber und Herzkreislauf jeweils bis zu 4 Punkte vergeben. Dabei legt im Rahmen einer Infektion eine Änderung von mindestens 2 Punkten eine Organdysfunktion fest. Bei Patienten ohne vorbestehende Organdysfunktion wird ein SOFA Score von 0 Punkten angenommen. Ein hoher „SOFA Score“ geht mit hoher Mortalität einher (15). Demnach würde man von einem Septischen Schock sprechen, wenn Patienten bei vorbestehender Organdysfunktion eine persistierende Hypotension in Begleitung von einem erhöhten Laktat > 2 mmol/l aufweisen – Tabelle 3 (15):

Tabelle 3: **Die neuen Sepsis-Kriterien (15):**

Kriterien	Definition
SOFA Score im Rahmen einer Infektion ≥ 2 Punkte = Organdysfunktion	→ SEPSIS
Sepsis + persistierende Hypotension + Laktat > 2 mmol/L	→ Septischer Schock

Zusätzlich wurde ein **quick SOFA (qSOFA)** vorgestellt, der nur drei Kriterien enthält. Dadurch sollen Patienten mit besonders hohem Sterblichkeitsrisiko initial besser identifiziert werden. Es müssen zwei der folgenden Kriterien vorliegen (15):

Tabelle 4: **Quick-SOFA Kriterien (15)**

• Atemfrequenz > 22
• Eingeschränktes Bewusstsein
• Systolischer RR < 100 mm Hg

IV. Pathophysiologie der Organdysfunktion bei SEPSIS

Beim Krankheitsbild der Sepsis können Erreger im Blutkreislauf überall im Körper streuen und somit eine generalisierte systemische Infektion hervorrufen. Bakterielle Toxine aktivieren die Zellen des unspezifischen Immunsystems, vor allem die Monozyten, Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Monozyten und Makrophagen schütten daraufhin proinflammatorische Entzündungsmediatoren wie Zytokine aus, um den Wirtsorganismus vor der schädigenden Wirkung der bakteriellen Toxine zu schützen. Gleichzeitig wird durch die Induktion der Entzündung auch die Bildung von freien Sauerstoffradikalen und proteolytischen Enzymen angeregt, die das körpereigene Gewebe schädigen, insbesondere die Endothelien der Gefäße. Im Folgenden wird die Permeabilität in den Poren der Gefäße erhöht und es kommt zum Flüssigkeitsübertritt von intravasal nach extravasal mit Entstehung von ödematösen Schwellungen ubiquitär im Körper des Patienten. Als Reaktion auf die akute systemische Infektion werden zusätzlich Gerinnungskaskaden aktiviert, es kommt dadurch zum übermäßigen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (Verbrauchskoagulopathie) und Entstehung von Mikrothromben, die zur Minderperfusion von diversen Organen wie Lunge, Nieren, Leber, Herz führen. Infolge der verminderten Durchblutung kommt es auf allen Ebenen der Oxygenierung, d.h. von der Sauerstoffaufnahme in der Lunge bis zur Sauerstoffabgabe im Gewebe, zu Beeinträchtigungen. Ohne eine adäquate Oxygenierung können die Zellen in diversen Organen ihre Funktionen nicht ausüben. Daher unterliegen sie einem programmierten Zelltod (Apoptosen) und die betroffenen Organe sterben irreversibel ab (1).

V. Das akute Nierenversagen (ANV)

Beim Krankheitsbild des Multiorganversagens kommt dem akuten Nierenversagen eine besondere Bedeutung zu. Hierauf wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen. Im Folgenden werden die Ätiologie und die Pathogenese des akuten Nierenversagens dargestellt. Unter akutem Nierenversagen wird die akute Abnahme der Nierenfunktion verstanden, die über Tage anhält. Diese ist prinzipiell reversibel und kann bei voller Ausprägung in eine chronische Niereninsuffizienz übergehen. Mehrere Ursachen können zum akuten Nierenversagen führen. Dabei ist es sehr wichtig, die genaue Ursache zu identifizieren, um rechtzeitig eine adäquate Therapie einzuleiten. Ätiologisch kommen für die Entstehung von akutem Nierenversagen drei verschiedene Gebiete in Betracht (12,13):

Tabelle 5: Die Ätiologie des akuten Nierenversagens (12,13)

Ätiologie	Häufigkeit	Pathologie
Prärenal	60 %	Hauptsächlich ist das ANV auf die verminderte Durchblutung der Nieren zurückzuführen, bedingt durch: <ul style="list-style-type: none"> • Hypovolämie • Hypotension bei einer Herz-/Kreislaufinsuffizienz oder Schock
Intrarenal	35 %	Verschiedene Endogene und Exogene Noxen schädigen den Nierenbestandteilen und beeinträchtigen dabei ihre Funktion. Zu den Endogenen Noxen bzw. Risikofaktoren zählen: <ul style="list-style-type: none"> • Proinflammatorische Entzündungsmediatoren im Rahmen von Sepsis (Zytokine oder freiem Sauerstoffradikale) • Folgen von primär renalen Erkrankungen Exogene Noxen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika • Zytostatika • NSAIR • Röntgenkontrastmittel
Postrenal	5 %	Angeborene Fehlbildungen oder Tumore in den harnableitenden Wegen, können den Harnfluss obstruieren. Dabei kann sich als Komplikation der Harn bis zum Nierenbecken zurückstauen (Reflux).

Die ätiologischen Übergänge sind fließend. Oft endet eine prärenale und postrenale Form des akuten Nierenversagens in einer intrarenalen Form (16). Klinisch kommt es beim akuten Nierenversagen zu verminderter Urinausscheidung sowie zur Retention von harnpflichtigen Substanzen und Störungen der Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Base- Haushalte (12). Dabei können diverse Komplikationen auftreten (siehe Tabelle 6), die den Verlauf der Grunderkrankung, vor allem auf der Intensivstation enorm verschlechtern können (12,13):

Tabelle 6: Mögliche Komplikationen eines akuten Nierenversagens (12,13)

Pulmonal	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenödem • Pneumonien • ARDS im Rahmen von MOV
Herzkreislauf	<ul style="list-style-type: none"> • Perikarditis • Herzrhythmusstörungen bedingt durch Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie) • Art. Hypertonie
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • Epileptische Anfälle, Somnolenz, Koma • Urämische Enzephalopathie
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Ulcera, Gastrointestinale Blutungen • Motilitätsstörungen
Hämatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Urämische Blutungsneigungen • Anämien
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis (HWI, Wundinfektionen) • Nosokomiale Infektionen

VI. Die Phasen des akuten Nierenversagens

In einer Zeitspanne von einer bis drei Wochen durchlaufen die Nieren während der akuten Belastungsphase typischerweise folgende Stadien (12,17):

1) Initialphase

In den ersten Stunden bis Tagen nach dem nierentoxischen Ereignis zeigen sich klinisch keine Symptome. Die Nierenfunktion ist normal.

2) Zweite Phase des manifesten Nierenversagens

Diese Phase geht mit einer Verminderung der GFR und einem Anstieg von Retentionsparametern im Serum einher. Dabei kommt es zu Olig- oder Anurie, verbunden mit Elektrolytentgleisungen. Der Patient muss in dieser Phase dialysiert werden.

3) Diuretische Phase (Erholungsphase)

Die Zellen in den Nierentubuli regenerieren sich. Es kommt wieder zur Urinausscheidung, jedoch in Form von Polyurie aufgrund von osmotischen Kräften, bedingt durch erhöhte Harnstoffwerte im Blutplasma.

4) Regenerationsphase

Im Idealfall regenerieren sich die Nieren über die folgenden Tage bis Wochen und es stellt sich wieder eine normale Nierenfunktion ein.

VII. Die Bedeutung des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation

Das ANV stellt eine schwerwiegende Komplikation im Krankheitsverlauf eines Intensivpatienten dar, die den Ausgang der Grunderkrankung entscheidend verschlechtert. Auf der Intensivstation ist das häufige Auftreten von ANV auf postoperative Zustände, Multiorganversagen im Rahmen von Sepsis oder ARDS zurückzuführen, welche mit akuten Schockzuständen und Hypovolämien einhergehen (12,13). Anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden vom September 2000 bis Dezember 2001, in 54 Krankenhäusern in insgesamt 23 Ländern, 29.269 Intensivpatienten auf das Vorkommen von ANV untersucht. Dabei betrug die Inzidenz von ANV 5,6 %, und die damit verbundene Mortalität lag bei 60 %. Eine schwere Sepsis und ein septischer Schock verbunden mit ANV waren die Hauptursachen für die hohe Mortalitätsrate (18). Nach einer anderen Studie schwankte die Mortalität von Intensivpatienten mit ANV

sogar zwischen 28 % und 90 % (20). Diese Zahlen werden heute immer noch in einigen Standardlehrbüchern bestätigt (12,19). In anderen Lehrbüchern wird die Prävalenz von ANV auf der Intensivstation sogar zwischen 10 – 35 % angegeben, die Sterblichkeit durch ANV im Rahmen von MOF oder ARDS mit 70 bis 100 % (13,17). Trotz der therapeutischen Fortschritte in vielen Bereichen der Intensivmedizin ist die Häufigkeit des ANV in den letzten Jahren weiterhin gestiegen und die damit verbundene hohe Mortalität unverändert geblieben (12,19,20,21,22). Dies ist vor allem auf die zunehmende Anzahl von multimorbiden, alten Patienten im Rahmen des demographischen Wandels der letzten Jahre zurückzuführen (5).

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens beim Intensivpatienten stellt somit einen unabhängigen Risikofaktor für zunehmende Mortalität dar (23). Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen weisen, im Verhältnis zu Intensivpatienten ohne ANV, ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (23). Aus einer anderen Studie geht deutlich hervor, dass Intensivpatienten mit ANV, im Gegensatz zu Patienten ohne ANV, eine längere stationäre Verweildauer haben und hohe Therapiekosten verursachen. Die Kliniken haben es somit mit einem enormen sozioökonomischen Problem zu tun (24,52).

VIII. Die Wertigkeit des akuten Nierenversagens im APACHE II Score

Die Bedeutung des akuten Nierenversagens wird auch im APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score) zum Ausdruck gebracht. Es handelt sich dabei um eine festgelegte Zusammenstellung aus einer bestimmten Anzahl von Vitalparametern, den Laborwerten sowie des Alters des Patienten und seiner Anamnese. Diese werden bei jedem Intensivpatienten innerhalb von 24 Stunden während des Krankheitsgeschehens objektiv erhoben und jeweils mit Punkten bewertet. Je schlechter die Parameter ausfallen, desto mehr Punkte (maximal 4 pro Vitalparameter) werden vergeben. Die Gesamtanzahl der Punkte im APACHE II Score kann dabei 0 bis 74 betragen. Anhand der jeweils erreichten Gesamtpunktzahl wird der Schweregrad der Krankheit des Intensivpatienten bewertet, so dass eine Prognose zur Sterbewahrscheinlichkeit vorgenommen werden kann. Zu den Laborwerten gehört auch der Serumkreatinin-Wert des Patienten, der Aufschluss über die Funktion und den Zustand der Niere gibt. Besonders hervorzuheben ist, dass bei einem akuten Nierenversagen, im Gegensatz zum chronischen Nierenversagen, die Punkte jeweils verdoppelt werden. Dies bedeutet, dass ein Patient mit akutem Nierenversagen und einem Serumkreatinin-Wert von 3,5 mg/dL anstelle von 4 Punkten 8 Punkte zugeteilt bekommt, siehe dazu

Tabelle 7 (25). Im Rahmen einer Studie, die von 1979 bis 1982 auf 12 Intensivstationen in den USA mit 5.815 Patienten durchgeführt wurde, hatte sich die Sterbeproggnose durch den APACHE II Score bei über 80 % bestätigt (25). Die prognostische Aussagekraft des APACHE II Score hat sich auch in einer weiteren Studie positiv bestätigt (26).

Es gilt: Je mehr Punkte vergeben werden, desto höher die Sterbewahrscheinlichkeit (25,26). Daraus könnte man schließen, dass die doppelte Punkteanzahl beim akuten Nierenversagen im APACHE II Score eine unabhängige Variable darstellt, die indirekt auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hinweist.

Tabelle 7: Überblick über einige wichtige Parameter im APACHE II-Scoring-System (25)

Parameter	hoher abnormaler Bereich					niedriger abnormaler Bereich					Punkte
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4		
Rektale Temperatur (° Celsius)	>41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9		
Mittlerer art. Druck (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49		
HF/min	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39		
Atemfrequenz	≥50	35-49		24-34	12-24	10-11	6-9		≤5		
Oxygenierung (FiO2)/PaO2 (mm Hg)	≥500	350-499	200-349		<200 PaO2>70	PaO2 61-70		PaO2 55-60	PaO2<55		
Art. pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15		
Serumkreatinin (doppelte Punkte bei ANV)	≥3,5	2-3,4	1,4-1,9		0,6-1,4		<0,6				
Hämatokrit (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20		
Leukozyten	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1		
GCS= 15 – GCS bei stat. Aufnahme											
Alter (Jahre)	≤44 =0 Punkte /45-54= 2 Punkte/55-64 =3 Punkte/55-64 =3 Punkte/ 65-74 =5 Punkte/ ≥75 =6 Punkte										

IX. Die Diagnostik des akuten Nierenversagens nach RIFLE und AKIN Klassifikationssystemen

Bis vor einigen Jahren gab es keine einheitliche Definition für das akute Nierenversagen. Es gab über 30 verschiedene Teildefinitionen, die sich meist auf eine Population in einer Gesellschaft beschränkten. Auch international gab es keine Einigung zu der Thematik (17). Erst im Jahre 2004 wurde im Zuge einer internationalen Konferenz durch eine Expertengruppe eine einheitliche Definition für das ANV festgelegt. Dabei handelte es sich um die RIFLE Kriterien, einem Akronym aus **R**isk – **I**njury – **F**ailure – **L**oss – **E**SRD (End Stage Renal Disease), übersetzt in etwa: Risiko – Schädigung – Versagen (der Nieren) – Verlust (der Nierenfunktion) – Terminales Nierenversagen (12,13,17,27). Die Tabelle 8 gibt eine Übersicht über diese Kriterien wieder (27):

Tabelle 8: Die RIFLE Kriterien zum ANV (27)

Stadium	GFR/Serumkreatinin Kriterien	Urin-Ausscheidung
Risk	1,5- bis 1,9-facher Kreatininanstieg im Vergleich zum Basis-Kreatinin oder Reduktion der GFR um 25 %	UA < 0,5 ml/kg/h über 6 – 12h
Inury	2- bis 2,9-facher Kreatininanstieg im Vergleich zum Basis-Kreatinin oder Reduktion der GFR um 50 %	UA < 0,5 ml/kg/h für Mindestens 12h
Failure	3-facher Kreatininanstieg im Vergleich zum Basis-Kreatinin oder Serumkreatinin > 4 mg/dL mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dL oder Nierenersatzbehandlung oder Reduktion der GFR um 75 %	UA < 0,3 ml/kg/h für 24h oder Anurie für Mindestens 12h
LOSS	Dauerhafter Nierenfunktionsverlust für > 4 Wochen	
ESKD	Dauerhafter Nierenfunktionsverlust für > 3 Monate (End Stage Kidney Disease)	

Um der enormen Komplexität des Krankheitsbildes gerecht zu werden, wurde im Jahre 2007 in einer weiteren Konferenz von einer neuen Expertengruppe der bis dahin weitverbreitete Begriff „Acute Renal Failure“ (akutes Nierenversagen) durch einen neuen Begriff „Acute Kidney Injury“, abgekürzt AKI (akute Nierenschädigung) ersetzt. Die Definition und der Schweregrad für das Krankheitsbild wurden präzisiert. Ziel war es unter anderem, die Sensitivität für das ANV zu erhöhen, und das RIFLE System sinnvoll zu ergänzen.

Das neue Diagnosesystem wurde nach der Expertengruppe benannt, nämlich „Acute Kidney Injury Network“, abgekürzt AKIN. Demnach ist das akute Nierenversagen wie folgt definiert (12,13,17,28):

- ➔ Anstieg des Serumkreatinins von größer oder gleich 0,3 mg/dL innerhalb von 48 Stunden
- ➔ Erhöhung des Serumkreatinins um das 1,5-fache des Ausgangswertes innerhalb der letzten 7 Tage

→ Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h über 6 Stunden

Die Klassifikationsstadien des ANV nach AKIN ist in Tabelle 9 dargestellt (28).

Tabelle 9: Die Klassifikation der akuten Nierenschädigung nach AKIN (28)

AKIN-Stadium	Serumkreatinin Kriterien	Urin-Ausscheidung
1	Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dL oder 1,5- bis 1,9-facher Kreatininanstieg (150 – 200 %) im Vergleich zum Basis-Kreatinin	UA < 0,5 ml/kg/h für mehr als 6 Stunden
2	2- bis 2,9-facher Kreatininanstieg (200 – 300 %) im Vergleich zum Basis-Kreatinin	UA < 0,5 ml/kg/h für Mindestens 12h
3	3-facher Kreatininanstieg (> 300 %) im Vergleich zum Basis-Kreatinin oder Serumkreatinin > 4 mg/dL mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dL oder Nierenersatzbehandlung	UA < 0,3 ml/kg/h für 24h oder Anurie für Mindestens 12h

Die Parallelen und Unterschiede bei der Klassifikationssysteme sind in Tabelle 10 zusammengefasst (12,13,17,27,28):

Tabelle 10: Parallelen und Unterschiede in den Stadien-Einteilungen des akuten Nierenversagens nach RIFLE und AKIN

RIFLE-Stadium	AKIN-Stadium	Serumkreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1	1,5- bis 1,9-facher Kreatininanstieg nach RIFLE und AKIN oder <i>Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dL nur nach AKIN</i>	< 0,5 ml/kg/h über 6 – 12h
Injury	2	2- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h für Mindestens 12h
Failure	3	3-facher Kreatininanstieg oder Serumkreatinin > 4 mg/dL mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dL oder Nierenersatzbehandlung oder Abfall der eGFR auf < 35 ml/min/1,73m ² bei einem Patienten < 18 J.	< 0,3 ml/kg/h für 24h oder Anurie für Mindestens 12h
Loss	-----	Dauerhafter Nierenfunktionsverlust für > 4 Wochen	
ESRD	-----	Dauerhafter Nierenfunktionsverlust für > 3 Monate	

Die RIFLE-Stadien „Loss“ und „ESRD“ werden als Folgen länger bestehender Niereninsuffizienz in AKIN-Stadien Einteilung nicht berücksichtigt. Die Urinkriterien sind im AKIN System unverändert geblieben. Die Einstufung des Patienten mit einem Kreatinin Anstieg von 0,3 mg/dL zum Ausgangswert in Stadium 1 und die Erfassung der Kreatinin-Werte innerhalb 48 Stunden im AKIN System erhöhen die Sensitivität für das Auftreten eines ANV. Hat ein Patient Dialyse erhalten, so wird er automatisch in Stadium 3 nach AKIN eingeteilt, unabhängig von seinen Kreatinin-Werten oder Urin-Ausscheidung.

X. Die Schwächen beider Klassifikationssysteme

Um schwerwiegende Komplikationen des akuten Nierenversagens frühzeitig zu verhindern und dessen sozioökonomische Folgen zu minimieren, ist eine präzise und sorgfältige Diagnostik unabdingbar. Obwohl es seit einigen Jahren zwei international anerkannte Diagnostik- und Klassifikationssysteme gibt, sind die Inzidenz, die Letalität und die hohen Behandlungskosten, bedingt durch das Krankheitsbild des akuten Nierenversagens, nicht gesunken. Es scheint, dass die beiden diagnostischen Klassifikationssysteme keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern. Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist, beruht die Diagnostik eines akuten Nierenversagens sowohl beim AKIN- als auch beim RIFLE System auf der Serumkreatinin-Konzentration oder der Urin-Ausscheidung des Patienten. Demnach sind mindestens zwei Kreatinin Werte notwendig, um eine Aussage bezüglich der Nierenfunktion treffen zu können: der Kreatinin-Baseline Konzentrationswert und der momentane Kreatinin-Wert des Patienten bei der stationären Aufnahme. Im klinischen Alltag kommt es allerdings relevant häufig vor, dass Patienten bei der stationären Aufnahme hohe Serumkreatinin-Konzentrationen aufweisen, ohne dass die Kreatinin-Baseline Werte bekannt sind.

In diesem Fall kann nicht weiter differenziert werden, ob es sich dabei um ein akutes Nierenversagen oder um eine chronische Niereninsuffizienz (CNV) handelt, die bereits vor der stationären Aufnahme bestand. Die „KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)“-Leitlinien schlagen in diesen Fällen vor, den Baseline-Kreatinin Wert im Normbereich vorauszusetzen bzw. aus der folgenden MDRD Formel (Modification of Diet in Renal Disease) annähernd abzuschätzen (27,29):

$$\mathbf{eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serumkreatinin (mg/dL)})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203}$$

Bei einer weiblichen Person soll das Ergebnis zusätzlich mit Faktor 0,742 multipliziert werden, bei schwarzer Hautfarbe mit dem Faktor 1,212. Setzt man eine normale GFR mit 75 ml/min pro 1,73 m² Körperoberfläche an, so können die Kreatinin-Baseline Konzentrationswerte ausgerechnet werden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass ein chronisches Nierenversagen bei Patienten in der Regel aus der Anamnese zu erheben ist, und daher die Kreatinin-Baseline Werte dann meist zu finden sind. Dennoch gibt es zahlreiche Fälle, bei denen die chronische Niereninsuffizienz noch nicht aufgedeckt worden ist. In solchen Fällen würden Patienten mit hohen Kreatinin-Aufnahmewerten bei unbekanntem Kreatinin-Baseline Wert nach Anwendung der MDRD-Formel fälschlich dem Krankheitsbild des akuten Nierenversagens zugeordnet werden.

Potentiell gäbe es eine solide Methode, um die Differenzierung zwischen ANV und CNV zu verbessern und die Sensitivität für ANV zu erhöhen: die sogenannte „Ex-Post Analyse“.

Durch eine rückwärtige Analyse der Kreatinin-Kumulativlisten können Rückschlüsse über die Nierenfunktionsleistung des Patienten gezogen werden. Zeigen sich dabei die Kreatinin-Verlaufswerte innerhalb von 7 Tagen nach der Patientenaufnahme vom Normbereich zunehmend steigend oder auf den Normbereich rückfallend, würde es sich um ein akutes Nierenversagen handeln, sind die Verlaufswerte im Verhältnis zum Kreatinin-Normbereich hochstabil, deutet es auf ein chronisches Nierenversagen hin. Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, in welcher zeitlicher Reihenfolge das ANV und das CNV auftreten können, wenn man bedenkt, dass generell auf ein ANV ein CNV folgen kann und umgekehrt.

Tabelle 11 fasst einige mögliche Konstellationen zusammen und gibt die entsprechenden Interpretationen wieder:

Tabelle 11: Mögliche Kreatinin-Verläufe und deren jeweilige Interpretationen (NB = Normbereich)

Konstellation	Baseline-Kreatinin	Kreatinin-Wert bei der stat. Aufnahme	Kreatinin-Verlauf innerhalb 7 Tage	ANV vor Aufnahme	CNV vor Aufnahme	ANV bei Aufnahme	CNV bei Aufnahme	ANV im Verlauf	CNV im Verlauf
1	Im NB	Im NB	Im NB	-	-	-	-	-	-
2	Im NB	Im NB	Steigend	-	-	-	-	+	-
3	Im NB	Höher als der NB	Weiterhin steigend	-	-	+	-	-	-
4	Im NB	Höher als der NB	Auf NB rückfallend	-	-	+	-	-	-
5	Im NB	Höher als der NB	Hochstabil bleibend	-	+	-	+	-	-
6	Höher als der NB	Im NB	Im NB	+	-	-	-	-	-
7	Höher als der NB	Im NB	Steigend	+	-	-	-	+	-

8	Höher als der NB	Höher als der NB	Weiterhin steigend	+	-	+	-	+	-
9	Höher als der NB	Höher als der NB	Hochstabil bleibend	-	+	-	+	-	+
10	Höher als der NB	Höher als der NB	Auf Norm rückfallend	+	-	+	-	-	-
11	Unbekannt	Im NB	Im NB	unge-wiss	-	-	-	-	-
12	Unbekannt	Im NB	Steigend	unge-wiss	-	-	-	+	-
13	Unbekannt	Höher als der NB	Weiterhin steigend	unge-wiss	-	+	-	+	-
14	Unbekannt	Höher als der NB	Auf NB rückfallend	+	-	+	-	-	-
15	Unbekannt	Höher als der NB	Hochstabil bleibend	-	+	-	+	-	+

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich ist, hilft die „Ex-Post Analyse“, das Auftreten eines ANV vom CNV mit hoher Wahrscheinlichkeit besser zu differenzieren.

XI. Das Serumkreatinin

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatinmonophosphats, das als Energielieferant in Form von ATP in der menschlichen Muskulatur agiert.

Da es sich um eine körpereigene Substanz handelt, wird Kreatinphosphat ständig endogen produziert und im Muskelgewebe gespeichert. In einer biochemischen Reaktion wird mittels eines Enzyms Kreatinkinase (CK) durch die Reaktion von Kreatinmonophosphat und ADP (Adenosin-Di-Phosphat) das ATP (Adenosin-Triphosphat), Kreatin und das spontan anfallende Abbauprodukt Kreatinin synthetisiert (30):

CK spontane Nebenreaktion

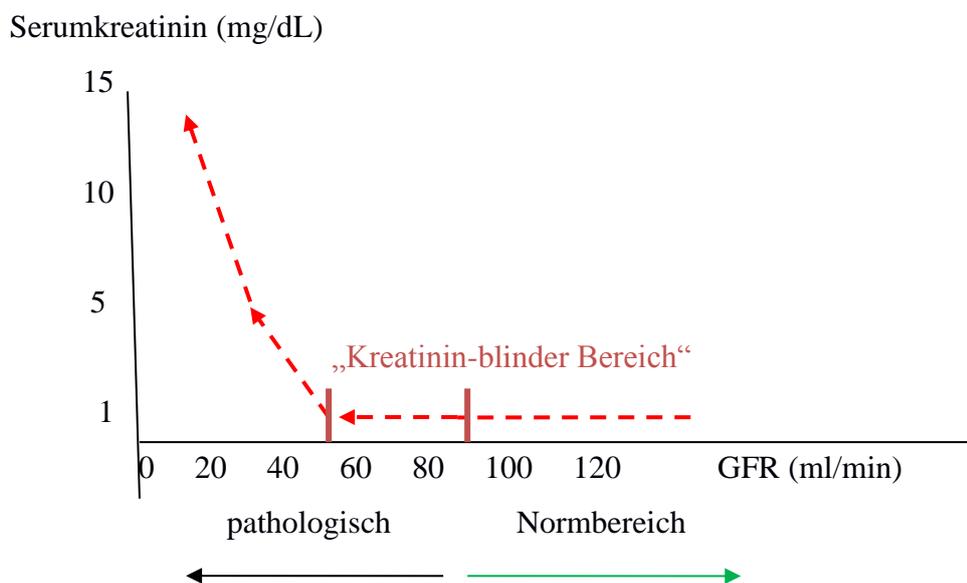


Daher ist Kreatinin als Nebenprodukt im Plasma ständig mit einem annähernd gleichbleibenden Konzentrations-Wert nachzuweisen. Die CK-Reaktion ist reversibel. Das bedeutet, dass Kreatin jederzeit wieder zu Kreatinmonophosphat phosphoryliert und in der Skelettmuskulatur gespeichert werden kann (30). Das ATP veranlasst das Lösen des Myosinköpfchens vom Aktinfilament bei der Muskelarbeit. Ein Mangel an ATP würde zwangsweise zur Muskelstarre führen (31). Täglich wird 180 Liter Blutplasma durch die Glomuli der beiden Nieren filtriert und 99 % wieder rückresorbiert. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in einem Erwachsenen beträgt somit ca. 120 ml/min. Dabei wird das Abbauprodukt Kreatinin zu einem

bestimmten Prozentsatz durch die Nieren frei filtriert und nicht rückresorbiert. Unter dem Begriff „Clearance“ versteht man das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem bestimmten Stoff komplett gereinigt wurde. Die endogene Kreatinin-Clearance korreliert mit der GFR. Daher hat sich die Bestimmung der Kreatinin-Clearance im klinischen Alltag am besten etabliert, eine Einschätzung über die GFR abzugeben. Eine eingeschränkte Nierenfunktion würde mit einer erniedrigten GFR und erhöhten Kreatinin-Plasmaspiegel einhergehen (30,31,32).

Allerdings unterliegt das Abbauprodukt Kreatinin im menschlichen Körper diversen Schwankungen. Patienten mit erhöhter Muskelmasse oder Athleten, die zusätzlich Kreatin-Präparate zur Unterstützung von sportlicher Leistung einnehmen oder viel Fleisch essen, weisen Werte über der 95% Referenzwertgrenze auf (30,32,33). Niedrige Werte sind bei Kachexie, Schwangeren oder Hyperbilirubinämie festzustellen (32). In geringem Maß wird Kreatinin bei erhöhtem Serumkonzentrationen auch durch die tubuläre Sekretion eliminiert, was zu inkorrekt hohen GFR Werten führt (31,32). Darüber hinaus ist die Beziehung zwischen Serumkreatinin und GFR nicht linear, sondern reziprok exponentiell. Die Serumkreatinin-Konzentration steigt exponentiell erst dann über den Referenzbereich an, wenn die GFR um mindestens 50 – 60 % abgenommen hat. Dies ist meist 1 – 3 Tage nach Eintritt eines nierentoxischen Ereignisses der Fall. Das bedeutet, dass im GFR-Bereich zwischen 61 % – 100 % keine pathologische Erhöhung des Serumkreatinins zu registrieren ist. Dieser Bereich wird als „Kreatinin-blinder Bereich“ bezeichnet (30,32). Diese Tatsache ist in Zeichnung 1 dargestellt (53):

Zeichnung 1: „Kreatinin-blinder Bereich“



Bei einem 72 kg schweren Mann würde sich eine Abnahme der GFR von 120 ml/min auf 80 ml/min durch eine minimale Erhöhung des Serumkreatinins von 0,8 mg/dL auf 0,9 mg/dL äußern. Erst eine weitere Abnahme der GFR auf 53 ml/min führt zu einem pathologischen Plasma-Kreatinin Anstieg auf 1,5 mg/dL (13). Eine Abnahme der GFR um 50 % könnte mit dem Ausfall einer ganzen Niere verglichen werden. Dies kann im weiteren Verlauf mit den schweren Komplikationen für den Patienten einhergehen. Eine frühe Diagnostik und Therapie sind daher sehr wichtig. Daher stellt sich die Bestimmung der GFR mittels Serumkreatinin äußerst ungeeignet zur Prophylaxe und Früherkennung von ANV dar.

XII. Der Harnstoff

Harnstoff ist ein Stoffwechselendprodukt des Eiweißkatabolismus im menschlichen Körper. Seine Konzentration im Serum hängt von einigen Faktoren ab:

- a) vermehrte Eiweißaufnahme (z.B. durch Fleisch) oder Katabolismus (bei Fieber, Verbrennungen, Kachexie) erhöhen Harnstoffwerte.
- b) 40 % (bei Diurese) bis 70 % (bei Antidiurese) von Harnstoff werden renal wieder reabsorbiert.

Der Harnstoffspiegel im Plasma steigt erst an, wenn die GFR unter 25 % abgesunken ist. Daher eignet sich Harnstoff nur zur annähernden Abschätzung der Nierenfunktion (12,30).

XIII. Die neuen Biomarker

1. Cystatin C

Cystatin C ist ein Protease-Inhibitor bestehend aus 120 AS, der von allen kernhaltigen Zellen ubiquitär im menschlichen Körper in konstanter Menge produziert wird. Er wird nicht tubulär sezerniert und ausschließlich renal mittels glomerulären Filtration aus dem Blutplasma eliminiert. Im Gegensatz zu Kreatinin ist die Höhe des Cystatin C im Serum unabhängig von Ernährung, Alter oder Muskelmasse. Diese Eigenschaften machen Cystatin C besonders geeignet als Biomarker zur Beurteilung der Nierenfunktion und der GFR (34,35,36). Vor allem im

GFR Bereich 70 – 90 ml/min/1,73 m² zeigt Cystatin C eine hohe Korrelation mit der Nierenfunktion (13,36). Damit erweist sich dieser Biomarker als besonders geeignet zur Prophylaxe und Früherkennung des ANV im „Kreatinin-blinden Bereich“ innerhalb der ersten 48 Stunden nach der stationären Aufnahme des Patienten. Die Überlegenheit von Cystatin C gegenüber Kreatinin wird auch in einer etwas älteren Metaanalyse von 2002 belegt (37). Aktuellere Studien beweisen zusätzlich die hervorragenden Eigenschaften von Cystatin C zur frühen Detektion von ANV nach Herzoperationen (38,39). Dennoch hat sich die Bestimmung der GFR mittels Cystatin C im klinischen Alltag noch nicht etabliert. Dies liegt zu einem an den hohen Kosten (36) und zum anderen an die Beeinflussung dieses Biomarkers durch Inflammation, Schilddrüsenfunktion, Fettmasse, Diabetes und einer Steroidtherapie (12,40).

2. NGAL

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, abgekürzt NGAL, ist ein kleines Protein bestehend aus 178 AS. Es kommt in den Granula aktivierter neutrophiler Granulozyten und in verschiedenen Epithelzellen vor, insbesondere der Tubulusepithelzellen in Henle´schen Schleife und Sammelrohr der Nieren. Es wird dort innerhalb weniger Stunden freigesetzt, wenn die Tubulepithelzellen ischämisch oder toxisch geschädigt werden. Daher erscheint das Protein NGAL je nach Maß der Schädigung bis zu 10000fach im Urin und bis zu 100fach im Serum (34). Es gibt zahlreiche Studien, in denen dieser Biomarker nach einem nierentoxischen Ereignis, z.B. nach Operationen, einer Verwendung von Kontrastmitteln, oder dem Einsatz von nierenschädigenden Medikamenten bessere Ergebnisse über den Zustand der Nierenfunktion aufweist als das Serumkreatinin. Dies gilt vor allem in der Frühphase der Entstehung des akuten Nierenversagens. Beispielweise wurde in einer Studie im Jahr 2007 die Urin-NGAL-Konzentration (uNGAL) von Kindern, die unter einer schweren Sepsis litten, mit ihrer Serumkreatinin-Konzentration verglichen. Dabei stieg die uNGAL Konzentration dieser Kinder bei einem ANV 48 Stunden früher bevor der Serumkreatinin-Spiegel um 50 % angestiegen war. Bei nicht-septischen Kindern war dies nicht der Fall. Nach 48 Stunden (Spätphase) war allerdings Kreatinin dem NGAL überlegen. Dies deutet auf eine hohe Sensitivität des NGALs für die Detektion eines ANV besonders in der Frühphase hin, während das Serumkreatinin ab 48 Stunden eher besser geeignet zu sein scheint (41). Laut einer anderen Studie wurde ein hoher NGAL Plasmaspiegel bei herzchirurgischen Patienten gemessen. Nach einer Bypass-Operation korrelierte NGAL verstärkt mit einem ANV (42). Dies hat sich auch in einer weite-

ren Studie gezeigt. Nach einer Bypass Operation bei Kindern konnten innerhalb der ersten 2 Stunden hohe NGAL Plasma- und Urinspiegel festgestellt werden. Dabei entwickelten 28 % dieser Kinder im weiteren Verlauf ein ANV. Hohe Serumkreatinin-Werte über 50 % des Ausgangswertes konnten im Vergleich dazu erst 1 – 3 Tage später gemessen werden (43). Außerdem wurde in einer Metaanalyse von 15 Studien vom Jahr 2016 die ausgezeichnete Tauglichkeit des NGALs als Biomarker in der Prophylaxe und Vorhersage eines ANV zusätzlich bei septischen Intensivpatienten bestätigt (44). Allerdings hat sich die NGAL Bestimmung in der klinischen Routine bisher nicht etabliert, da die Evidenz erst in weiteren Studien bestätigt werden muss.

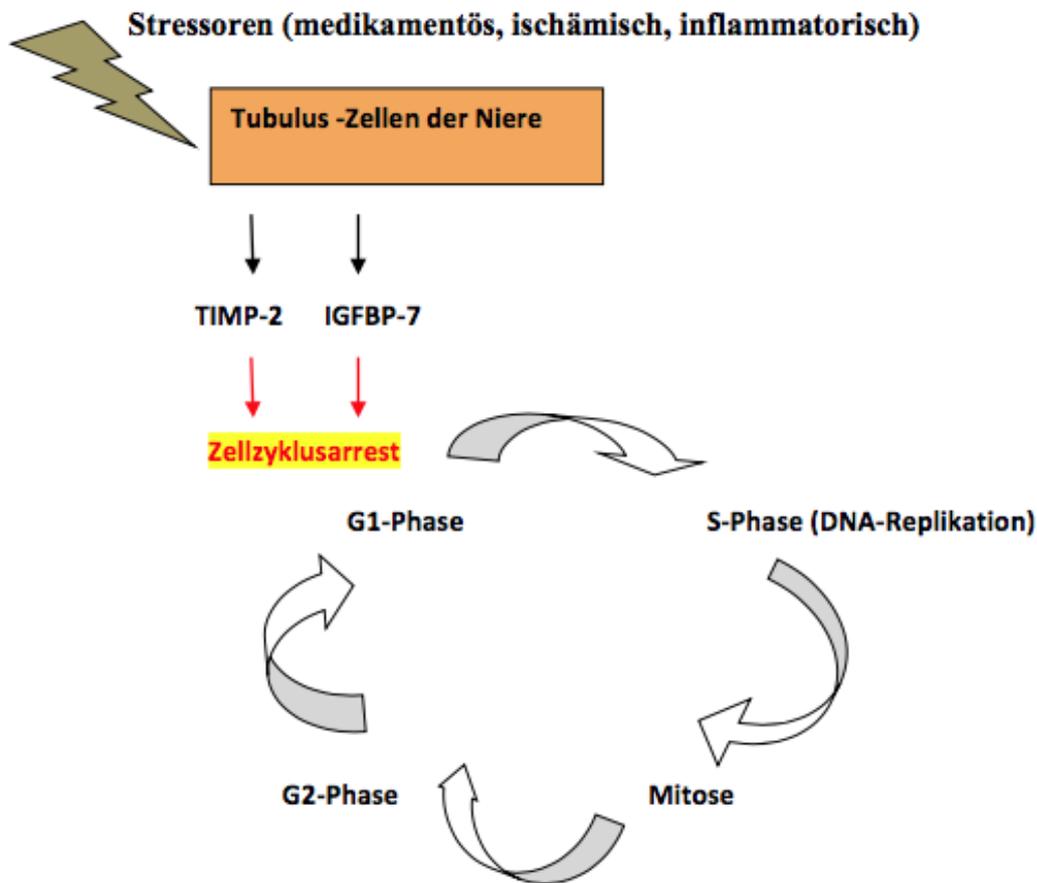
3. KIM-1

KIM-1 steht für „Kidney Injury Molekule-1“. Es handelt sich um ein Transmembranprotein im apikalen Pol der Epithelzellen des proximalen Tubulus der Nieren, bestehend aus einem Immunglobulin und einer Mucin-Domäne (45). Die Epithelzellen in den proximalen Tubuli reagieren sehr empfindlich auf ischämische und toxische Reize, daher wird dort vermehrt KIM-1 produziert, um apoptotische und nekrotische Zellen zu phagozytieren und die Regenerationsprozesse zu beschleunigen. Dabei wird die Mucin-Domäne vom Immunglobulin abgespalten und als lösliche Form im Urin ausgeschieden. Daher ist KIM-1 ein Biomarker, der den Umfang der Schädigung intrarenaler Genese wiedergibt, bevor es zu einem pathologischen Kreatininanstieg kommt. Seine Bestimmung erfolgt im Urin (46).

4. TIMP-2 und IGFBP-7

TIMP-2 steht für „Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2“ und IGFBP-7 für „Insulin-like Growth Factor Binding Protein-7“. Es handelt sich dabei um spezielle Zellproteine der renalen Tubuli. Sie werden freigesetzt, wenn die tubulären Zellen der Niere unter ischämischen, inflammatorischen oder toxischen Stress gesetzt werden. Als Induktoren leiten die Proteine TIMP-2 und IGFBP-7 einen Zellzyklusarrest in der postmitotischen G1 Phase ein, um so die Zellteilung bei beschädigter DNA bis zur Zellreparatur oder Zelltod zu verhindern (Abbildung 5). Im Gegensatz zu Kreatinin sind diese beiden Biomarker nierenspezifisch und unabhängig von der Muskelmasse, Alter oder Geschlecht (47,48,49).

Zeichnung 2: Die Funktion von „insulin-like growth factor binding protein-7“ (*IGFBP-7*) und „tissue inhibitor of metalloproteinase-2“ (*TIMP-2*) als Induktoren des Zellzyklusarrestes in der postmitotischen G1-Zellphase im Rahmen einer Schädigung der endothelialen Tubuluszellen der Nieren



Es scheint, dass man endlich bessere Biomarker zur Frühdiagnostik eines akuten Nierenversagens entdeckt hat: in einer internationalen multizentrischen Studie (SAPPHIRE- Studie) mit insgesamt 728 Intensivpatienten wurde die Vorhersagekraft der beiden Biomarker für das Auftreten eines ANV validiert und mit diversen anderen Biomarkern verglichen (49). Dabei hat sich die Proteinkombination aus den Biomarkern TIMP-2 und IGFBP-7 mit „area under the curve“ (AUC) von 0,8 allen anderen 340 Biomarkern bezüglich der Vorhersage eines ANV im KDIGO-Stadium 2 oder 3 innerhalb der 12 Stunden nach der Probenentnahme signifikant überlegen erwiesen (Tabelle 12). Zusätzlich konnte man aus der Kombination der beiden Biomarker eine enorm verbesserte Spezifität feststellen. Diese wurde weder durch die Grunderkrankung noch durch therapeutische Interventionen beeinflusst. Die hervorragenden Charakteristika der beiden Biomarker wurden darauffolgend auch in TOPAZ-Studie (50) und OPAL-Validierungsstudien (51) bestätigt.

Tabelle 12: (49) : AUC-Flächen für verschiedene Biomarker in der SAPPHIRE-Studie (KDIGO-Stadium 2 oder 3 innerhalb 12 Stunden der Probenentnahme)

AUC - Flächen (mit einem Konfidenzintervall von 95%)					
Biomarker	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
(TIMP-2) × (IGFBP-7)				X	
Urin TIMP2				X	
Urin IGFBP-7			X		
Urin NGAL			X		
Plasma Cystatin C			X		
Urin KIM-1			X		
Plasma NGAL		X			
Urin IL-18		X			
Urin pi-GST		X			
Urin L-FABP		X			

Die Messung von TIMP-2 und IGFB-7 erfolgt im Urin des Patienten. Mittels des kommerziellen Tests „NephroCheck“ (NC) kann aus dem Produkt der beiden Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines akuten Nierenversagens errechnet werden. Es handelt sich dabei um das sogenannte „AKI-Risk-Score“. Im Kapitel „Materialien und Methoden“ wird noch genauer auf den Hintergrund dieses Verfahrens eingegangen.

B. Problem und Fragestellung

Trotz aller medizinischen und technischen Errungenschaften der letzten Jahre sind die Prävalenz und die Inzidenz des akuten Nierenversagens weiterhin gestiegen und die damit verbundenen hohen Mortalitätsraten auf Intensivstationen unverändert geblieben. Dabei entstehen enorme Behandlungskosten, während die Therapieergebnisse frustrierend sind. RIFLE und AKIN als bisher weltweit in der klinischen Praxis einheitliche Klassifikationssysteme zur Diagnostik des akuten Nierenversagens haben offensichtlich zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen geführt. Die beiden Klassifikationssysteme stützen ihre diagnostischen Kriterien neben der Urin-Ausscheidung des Patienten auf das Serumkreatinin. Wie oben erläutert, ist Kreatinin keine geeignete Kenngröße, weil seine Konzentration im Serum von diversen Faktoren wie Muskelmasse, Ernährung, Alter oder Geschlecht abhängt. Zudem steigt seine Konzentration im Serum erst dann auf einen pathologisch signifikanten Wert an, wenn die GFR bereits um ca. 50 % gesunken ist. Dies ist meist 1 - 3 Tage nach Beginn eines Nierenversagens der Fall („Kreatinin-blinder Bereich“). Außerdem kann bei stationärer Aufnahme von Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin-Spiegel ohne vorbekannte Baseline- Kreatinin Werte nicht weiter zwischen CNV und ANV differenziert werden. Dabei wäre eine frühe Prophylaxe und Diagnostik eines akuten Nierenversagens wichtig, um den Krankheitsverlauf rechtzeitig positiv zu lenken.

Ausgehend von der oben geschilderten Problematik bei der Diagnostik eines ANV hatte die vorliegende STEPUP-Studie folgende Zielsetzungen:

- Die Prävalenz bzw. die Inzidenz des CNV und ANV bei Patienten einer Intensivstation zu untersuchen.
- Die Häufigkeit „unklarer“ Zuordnung der Nierenbefunde bei der stationären Aufnahme zu untersuchen.
- Den Potenziellen Nutzen der „Ex-Post“ Analyse von Kreatininverläufen zu validieren.
- Den potenziellen Nutzen neuer Biomarker wie Cystatin C und NephroCheck (Produktkombination aus TIMP-2 und IGFBP-7) zu evaluieren.
- Die Wertigkeit der o.g. Methoden zur Prognose-Stellung betreffend das klinische Outcome z.B. Mortalität oder Dialysepflicht zu untersuchen.

C. Materialien und Methoden

I. Studienart

Es handelt sich hierbei primär um eine observationelle Studie ohne therapeutische Intervention, die prospektiv und monozentrisch auf der internistischen Intensivstation R3a (ehemalige 2/11) der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München durchgeführt wurde. Ein individueller Nutzen für den Patienten war generell nicht zu erwarten. In einzelnen Fällen konnte jedoch durch intensive Überwachung der Nierenfunktion und Detektion eines akuten Nierenversagens ein individueller Nutzen erbracht werden.

II. Population

In diese Studie wurden vom Februar 2017 bis Januar 2018 insgesamt 53 Intensivpatienten eingeschlossen. Es handelte sich dabei um schwererkrankte, multimorbide Patienten, die einer intensiven Überwachung und Therapie bedurften.

Einschluss-Kriterien für die Studie waren:

- Studieneinschluss innerhalb 24 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation (ICU Aufnahme)

Folgende Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen (Ausschluss-Kriterien):

- Notwendigkeit der Nierenersatz-Therapie (Dialysepflicht) bei der ICU-Aufnahme
- Schwangere Frauen
- Patienten mit Nierentransplantaten

Primäre Endpunkte der Studie:

- Auftreten eines ANV
- Vorhersage eines ANV gemäß KDIGO Anhand verschiedener Biomarker

(im Vordergrund stand dabei die Frage nach Zeitgewinn im Vergleich zu Kreatinin basierten Definitionen des akuten Nierenversagens).

Sekundäre Endpunkte der Studie:

- Notwendigkeit einer Dialyse
- Tod innerhalb 28 Tage auf der ICU oder einer Normalstation
- Auftreten eines CNV als Folge eines ANV
- Dauer des Hospitalaufenthaltes

III. Vorgehensweise

Da diese Studie auf einer Intensivstation stattgefunden hat, sind viele Patienten im Vergleich zur Normalstation zu ungewöhnlichen Uhrzeiten eingewiesen worden, wie z.B. in der Nacht, an Wochenenden oder Feiertagen. Oft sind auch gleich mehrere Patienten in kurzen zeitlichen Abschnitten nacheinander eingetroffen. Daher musste zu ungewöhnlichen Zeitpunkten und Umständen an der Studie gearbeitet werden. Nach der Patientenaufnahme auf der Intensivstation wurde als erstes die Eignung zur Teilnahme an der Studie überprüft. Es durften keine der o.g. Ausschlusskriterien zutreffen. Hatte der Intensivpatient alle Voraussetzungen erfüllt, wurde er sobald wie möglich, jedoch innerhalb von max. 24 Stunden in die Studie eingeschlossen. Anschließend wurden dem Intensivpatienten obligatorisch zu den **Zeitpunkten 1 – 2h ab der ICU-Aufnahme (T0), sowie 4 – 6h (T1), 12h (T2), 24h (T3), 48h (T4), und bei einigen Patienten zusätzlich fakultativ 72h (T5)** danach jeweils 4 ml Blut im Serumröhrchen aus der Arterie, und 2 ml Urin im Urinröhrchen aus dem Urinkatheter entnommen und im Labor untersucht (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Überblick über die Probengewinnung während der Studie

Parameter	Zeitpunkt der Probenerhebung					
	Obligat					Fakultativ
Serumkreatinin	1 – 2 h nach ICU- Aufnahme des Patienten (T0)	4 – 6 h nach ICU- Aufnahme des Patienten (T4 – 6h)	12 h nach ICU- Aufnahme des Patienten (T12h)	24 h nach ICU- Aufnahme des Patienten (T24h)	48 h nach ICU- Aufnahme des Patienten (T48h)	72 h nach ICU- Aufnahme des Patienten (T72h)
Serum-Harnstoff						
Cystatin C						
NC (Produktkombination aus TIMP-2 × IGFBP-7 im Urin)						

Bei zwischenzeitlicher Verlegung der Patienten auf die Normalstation wurden die Proben soweit wie möglich zu den oben ausgeführten Zeitpunkten weiterhin gesammelt.

Zusätzlich erfolgte jeweils zum Zeitpunkt der Probenentnahme jeweils ein NephroCheck (NC) Verfahren aus dem Urin des Patienten. Es handelt sich dabei um ein patientennah einsetzbares Verfahren, welches von Astute Medical in San Diego, Kalifornien entwickelt wurde. Dabei wird aus der Konzentration der neuen nierenspezifischer Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 im Urin die individuelle Risikowahrscheinlichkeit für das Auftreten eines akuten Nierenversagens AKI-Risk-Score) errechnet (47). Dazu wurden 100 µl Patientenurin mit 100

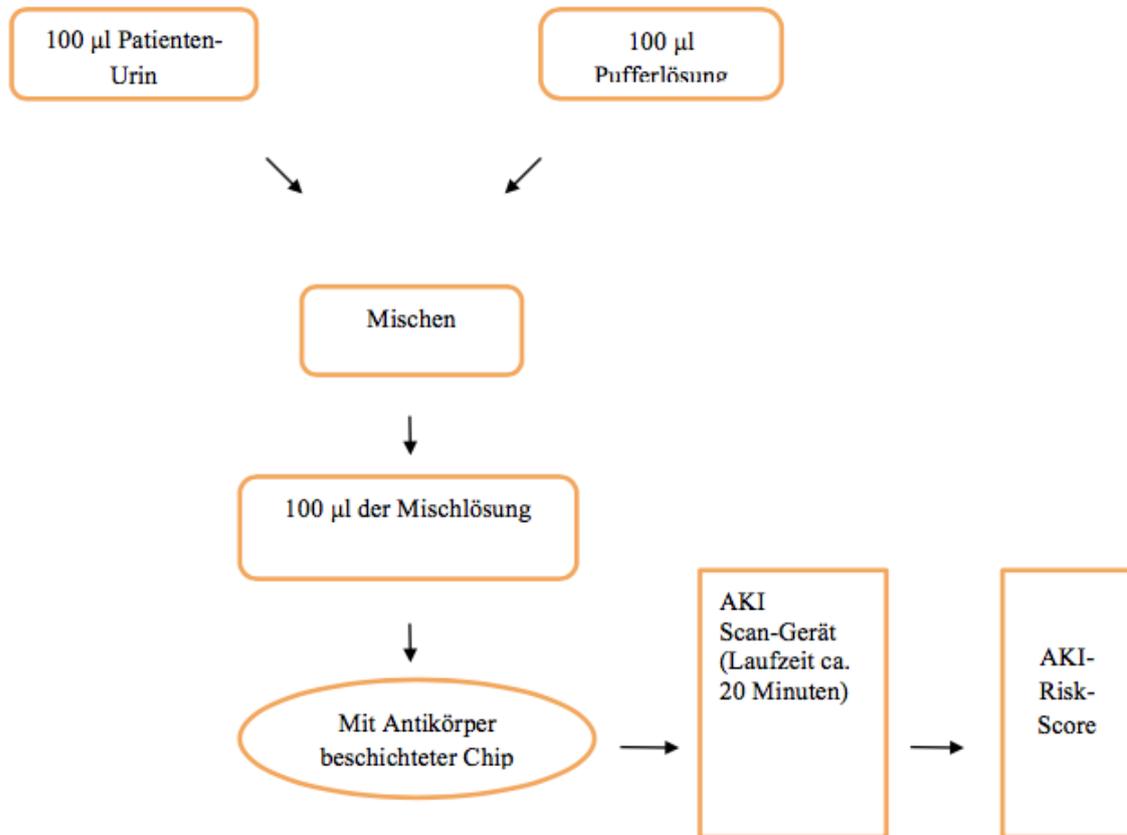
µl einer Sonderpufferlösung pipettiert, es entstand daraus eine Mischlösung. Anschließend wurden 100 µl dieser Mischlösung auf einem speziellen Chip pipettiert und unter Eingabe der Patientenummer sowie Probennummer in ein Lesescangerät (siehe Abbildung 1 und Zeichnung 3) eingelegt.



Abbildung 1: Darstellung des NephroCheck (NC)-Geräts und des dazugehörigen Chips (48)

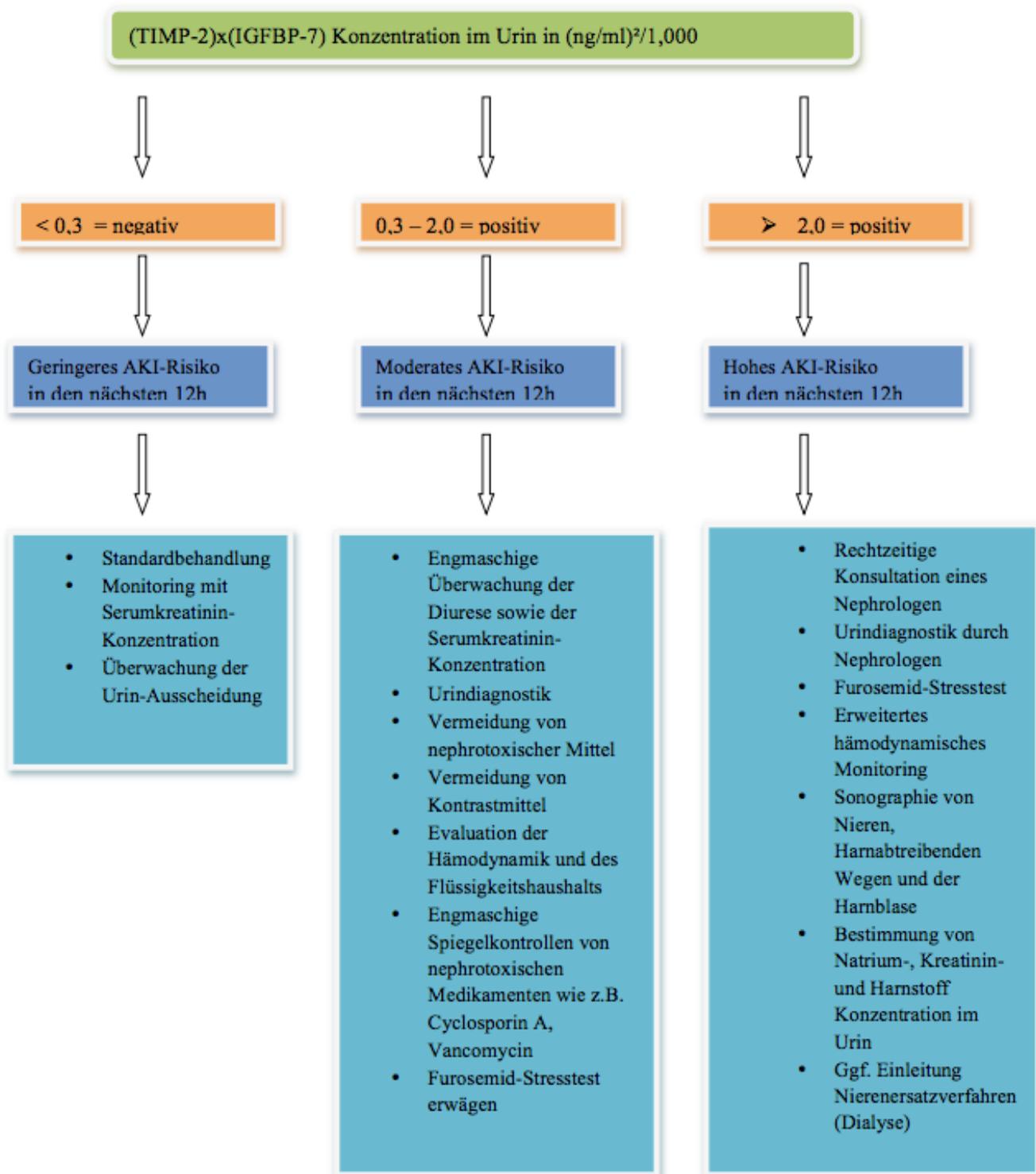
Dabei war der Lateral-Flow-Chip mit Antikörpern beschichtet, die gegen die beiden Biomarker TIMP-2 und IGFB-7 gerichtet waren. Je nachdem, wie hoch die Konzentration dieser beiden Biomarker im Urin war, kam es zur Interaktion zwischen den Antikörpern und Biomarkern. Aus dem Produkt dieser Interaktion konnte das Lesescangerät innerhalb 20 Minuten eine individuelle Risikowahrscheinlichkeit („AKI-Risk-Score“) für das Auftreten eines ANV ausrechnen (siehe Abbildung 1). Das Testergebnis wird dabei durch das ASTUTE 140 Messgerät berechnet und entspricht dem Produkt der gemessenen Konzentrationen der beiden Biomarker ($\text{TIMP-2} \times \text{IGFBP-7}$, gemessen in ng/mL) geteilt durch 1.000.

Zeichnung 3: Die genaue Vorgehensweise beim NephroCheck-Test



Auf der Basis von AKI-Risk-Score sind laut Hersteller bestimmte diagnostische und therapeutische Vorgehensweise einzuhalten: ein AKI-Risk-Score $< 0,3$ ist eher als unbedenklich für das Auftreten eines ANV in den nächsten 12 Stunden einzustufen. Zwischen den Werten $0,3 - 2$ besteht ein moderates Risiko. Ab dem AKI-Risk-Score > 2 ist eine hohe Wahrscheinlichkeit gegeben, dass der Intensivpatient in den nächsten 12 Stunden ein ANV entwickelt. Dementsprechend sind die prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen ausgerichtet. Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Handlungsempfehlungen gemäß der jeweiligen Stadien (47):

Zeichnung 4: Überblick über die Handlungsempfehlungen laut Hersteller zur Therapie der akuten Nierenschädigung auf Basis von NephroCheck-Ergebnissen (Modifiziert nach 48)



Während das NephroCheck-Verfahren für ca. 20 Minuten gelaufen ist, wurde im weiteren Prozedere ein Laborauftrag zur Bestimmung von Cystatin C, Harnstoff und Kreatinin im Se-

rum erstellt. Darauf folgend wurde das Serumröhrchen mit dem Laborauftrag etikettiert und zusammen mit Urinröhrchen des Patienten ins Labor geschickt. Der Untersuchungsauftrag mit der Auftragschiffre der Studie „Z 314“ wurde zusätzlich mit dem Patientenetikett, der Patientenstudiennummer sowie dem Zeitpunkt der Laborabnahme versehen (siehe Abbildung 2). Nur so konnte sichergestellt werden, dass das Labor die Proben für die Studie erkennt und auswertet.

Abbildung 2: Der Laborsonderauftragsschein für die Proben dieser Studie

Im Routinelabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie wurden alle Untersuchungen am Cobas 8000-Analysensystem (Roche Diagnostics Deutschland) durchgeführt. Dabei wurden für Kreatinin und Harnstoff IFCC-zertifizierte spektrophotometrische Verfahren angewandt, während das Cystatin C am selben System turbidimetrisch analysiert wurde.

Alle Probenergebnisse für Cystatin C, Harnstoff und Kreatinin der Patienten wurden dann jeweils pro Abnahmezeitpunkt zusammen mit den erhobenen AKI-Risk Werten aus dem NephroCheck Verfahren in eine Excel-Tabelle übertragen.

Da es sich bei der Studienpopulation meist um internistisch polytraumatisierte, multimorbide Patienten handelte, die eine regelmäßige intensivmedizinische Behandlung benötigten, wurde ab der ICU-Aufnahme dieser Patienten innerhalb von 24 Stunden der APACHE II Score und SOFA Score erhoben. Dazu wurden die Daten aus der Patientenakten und zusätzlich einige Parameter aus der Beatmungsmaschine und Kreislaufbewachungsmonitor erhoben. Zusätzlich wurden weitere Parameter der Patienten aus dem SAP-System des Klinikums entnommen. Alle Parameter wurden pro Patient in vorgedruckte APACHE II- oder SOFA-Score-Tabellen eingetragen und mit Punkten bewertet. Hatte der Patient ein akutes Nierenversagen, so wurde im APACHE II Score die doppelte Punktezahl eingetragen. Am Ende wurden alle Punkte addiert. Dadurch war es möglich, eine Abschätzung über die Schwere der Erkrankung abzugeben und eine etwaige Prognose aufzustellen.

Der APACHE II Score wurde bereits im Kapitel VIII erläutert. Des Weiteren soll hier der **SOFA Score** etwas näher beschrieben. Das Wort SOFA steht für „Sepsis Related Organ Failure Assessment“, übersetzt „Maßzahl zur Beurteilung des Organversagens bei Sepsis“. Es wurde von einer Expertengruppe der „European Society for Intensive Care Medicine“ (abgekürzt ESCIM) entwickelt, um den Erkrankungszustand bei septisch gewordenen Intensivpatienten abzuschätzen und das Ausmaß der Organschädigung beurteilen zu können. In diesem Scoring System werden sechs verschiedene Parameter (Atmungsfunktion, Herzkreislauf, Leber- und Nierenfunktion, Gerinnung und neurologischer Status) einbezogen, die jeweils mit 0 – 4 Punkten bewertet werden können. Insgesamt können dabei maximal 24 Punkte und minimal 0 Punkte erreicht werden.

Zudem wurden zur Erhebung von Prävalenz und Inzidenz von ANV und CNV dieser Studie alle ausgedruckten Kreatinin-Kumulativlisten der Studienpopulation und deren verschiedene Verläufe rückwirkend „Ex-Post“ per Hand ausgewertet. Dabei wurde berücksichtigt, ob die jeweilige Patienten Baseline-Kreatinin Werte aufwiesen oder fehlten. Dadurch haben sich zwei Gruppen innerhalb der Studienpopulation herauskristallisiert:

- **Gruppe a:** Patienten **mit** vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten
- **Gruppe b:** Patienten **ohne** vorbekannte Baseline-Kreatinin Werten

Anhand der Kreatininkumulativlisten wurden die Kreatinin-Verläufe beider Gruppen jeweils nach „Original-Definition“ und „Ex-Post“ Methode ausgewertet und miteinander verglichen (siehe Zeichnung 5). Zur Diagnosestellung von ANV wurde sowohl bei der Vorgehensweise

nach „Original-Definition“ als auch nach „Ex-Post“ Methode die beiden gängigsten Klassifikationssysteme RIFLE und AKIN herangezogen, die wie folgt festgelegt sind (27,28):

AKIN-System

Serumkreatinin innerhalb 48 h ab ICU Aufnahme

Stadium 1 $\geq 1,5$ fache Erhöhung oder Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dL vom Ausgangswert

Stadium 2 $\geq 2,0$ fache Erhöhung bezogen auf den Ausgangswert

Stadium 3 $\geq 3,0$ fache Erhöhung vom Ausgangswert oder $> 4,0$ mg/dL mit einem akuten Kreatinin-Anstieg von mehr als $0,5$ mg/dL

RIFLE-System

Serumkreatinin im Verlauf von 7 Tagen ab ICU Aufnahme

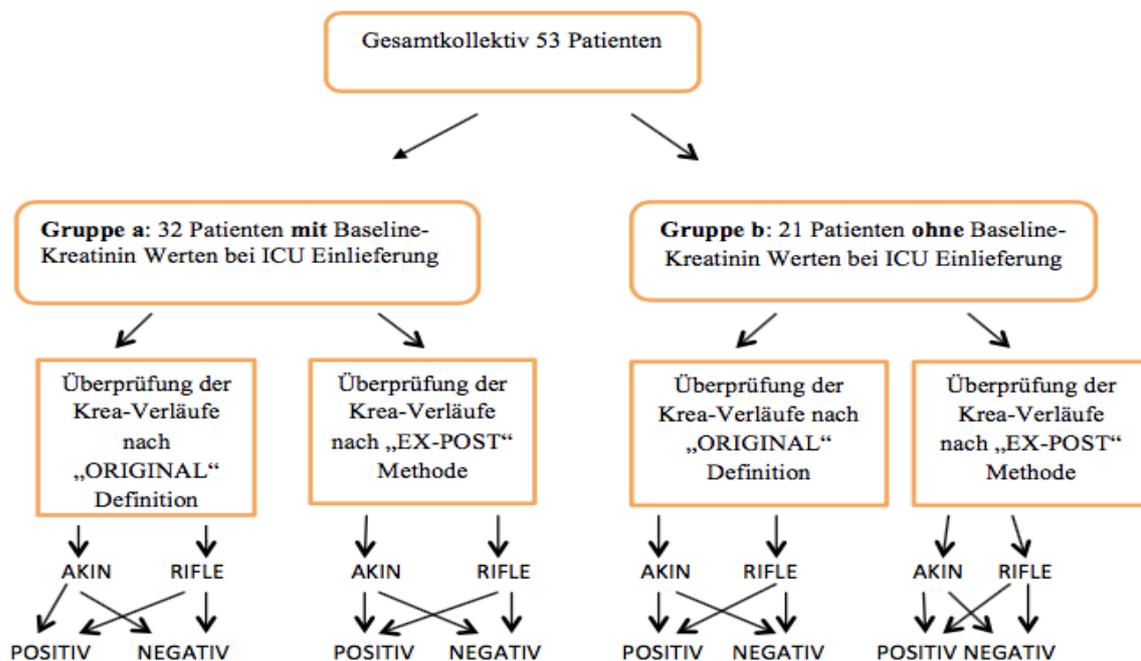
R $\geq 1,5$ fache Kreatinin-Erhöhung bezogen auf den Ausgangswert aus

I $\geq 2,0$ fache Kreatinin-Erhöhung bezogen auf den Ausgangswert aus

F $\geq 3,0$ fache Kreatinin-Erhöhung bezogen auf den Ausgangswert aus oder $> 4,0$ mg/dL mit einem akuten Anstieg von $\geq 0,5$ mg/dL

Aus praktischen Gründen, wurden die beiden RIFLE Stadien „Loss“ und „ESRD“ dabei nicht berücksichtigt. Zudem wurden Patienten mit einer Nierenersatztherapie automatisch in AKIN Stadium 3 eingeteilt.

Zeichnung 5: Die genaue Vorgehensweise bei der Überprüfung der Studienpatienten auf ANV und CNV anhand der ausgedruckten Kreatinin-Kumulativlisten



IV. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der STEPUP-Studie erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics für Windows (Version 25, IBM SPSS Statistics). Es wurde mit der Beschreibung der wichtigsten Patientencharakteristika begonnen (deskriptive Statistik). Dabei wurden für die jeweilige Patientenmerkmale die Mittelwerte, Standardabweichungen und Minima/Maxima bezogen auf die Gesamtpopulation ermittelt. Die Verteilung einiger Patientenmerkmale wurden teilweise in Balken- und Kreisdiagrammen veranschaulicht. Um einen statistischen Zusammenhang zwischen den metrischen Variablen zu ermitteln, wurde Gebrauch der Korrelationsbestimmung nach Spearman-Rho gemacht. Zudem wurden die jeweiligen Zusammenhänge zur besseren Veranschaulichung durch Punkt- und Streudiagramme ergänzt. Für die Vergleichstellung abhängiger Variablen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten T0 – T48h wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet. Beim Vergleich unabhängiger Variablen wurden stets die nichtparametrischen Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis-Tests eingesetzt, da die Datensätze keine Normalverteilung aufwiesen.

Dabei sind folgende drei Untergruppen entstanden, die im Median ihrer Biomarker miteinander verglichen wurden:

- **Gruppe ohne ANV/ohne CNV (dauerhaft normale Nierenfunktion)**
- **Gruppe mit ANV (ohne CNV)**
- **Gruppe mit CNV (\pm ANV)**

Zur besseren Übersicht wurden zusätzlich Box-Plot Diagramme angefertigt. Anschließend wurden Receiver-Operating-Characteristic Auswertungen (ROC-Analysen) durchgeführt.

Dabei wurde das Gesamtkollektiv auf folgende Endpunkte untersucht:

- **Mortalität (ICU, Hospital und < 28 Tage ab ICU Aufnahme)**
- **Notwendigkeit der Nierenersatztherapie**
- **Eintreten eines ANV**
- **CNV auf Basis eines ANV**

V. Votum der Ethikkommission

Die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Georg Schmidt hat keine Einwände zur Durchführung der STEPUP-Studie zur diagnostischen Wertigkeit geltend gemacht (Projektnummer 418/16S). Die Mehrheit der Patienten in der vorliegenden Studie sind auf der Intensivstation (2/11 = R3a) ins künstliche Koma versetzt worden. Eine direkte Aufklärung zur Studienteilnahme war überwiegend nicht möglich. Daher wurden Angehörige aller Studienpatienten fachgerecht über die Studie aufgeklärt und gaben schriftlich ihre Einwilligung zur Untersuchung der jeweiligen Serum- und Urinproben. Es handelte sich dabei um eine observationelle Studie ohne therapeutische Intervention. Eine Aufwandsentschädigung wurde nicht gewährt. Entsprechend den Vorgaben des Datenschutzes wurden sämtliche Patientendaten pseudonymisiert.

D. Ergebnisse

I. Allgemeine Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in der STEPUP-Studie 53 Patienten eingeschlossen. Davon waren 58,5 % (31 Patienten) männlich und 41,5 % (22 Patienten) weiblich. Das bedeutet, dass in dieser Studie der Anteil der männlichen Patienten um 17 % höher als der weiblichen Patienten war. 96,2 % (51 Patienten) der Studienpopulation waren europäischer Abstammung, nur 3,8 % (2 Patienten) die arabischer. Das mittlere Alter der Patienten betrug $64,55 \pm 14,65$ Jahre (Minimum 22 Jahre und Maximum 88 Jahre). Bei 41 (77,3 %) Patienten konnte das Körpergewicht eruiert werden. Dabei lag das mittlere Gewicht dieser Patienten bei $76,07 \pm 22,06$ Kg (Minimum 34 kg und Maximum 160 kg). Bei 40 (75,4 %) Patienten wurde zusätzlich die Körpergröße bestimmt. Hieraus ergab sich eine mittlere Körpergröße von $173,7 \pm 10,4$ cm (Minimum 150 cm und Maximum 194 cm). Bei 42 (49,2 %) Patienten wurde aus den Parametern Körpergröße und Körpergewicht zusätzlich mit der BMI Formel der mittlere Body-Maß-Index von $25,01 \pm 6,8$ errechnet. Tabelle 14 gibt einen Überblick über alle wichtigen Parameter wieder:

Tabelle 14: Überblick über die wichtigsten Patientenparameter bezogen auf die Gesamtpopulation

	Patienten-Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abw.
Gesamtpopulation	53 (100 %)				
Männlich	31 (58,5 %)				
Weiblich	22(41,5 %)				
Europäische Abstammung	51 (96,2 %)				
Arabische Abstammung	2 (3,8 %)				
Alter	53 (100 %)	22	88	64,55	14,65
Körpergewicht (kg)	41 (77,3 %)	34	160	76,07	22,06
Körpergröße (cm)	40 (75,4 %)	150	194	173,7	10,4
BMI	42 (49,2 %)	15,11	58,7	25,01	6,8

Die häufigsten Hauptdiagnosen bei der ICU-Aufnahme waren unter anderem Leberzirrhose (49,9 %) gefolgt von Sepsis (22,7 %) sowie akuter gastrointestinaler Blutung und Pneumonie/ARDS. Abbildung 10 stellt die Häufigkeiten der jeweiligen Erkrankungsbilder grafisch dar.

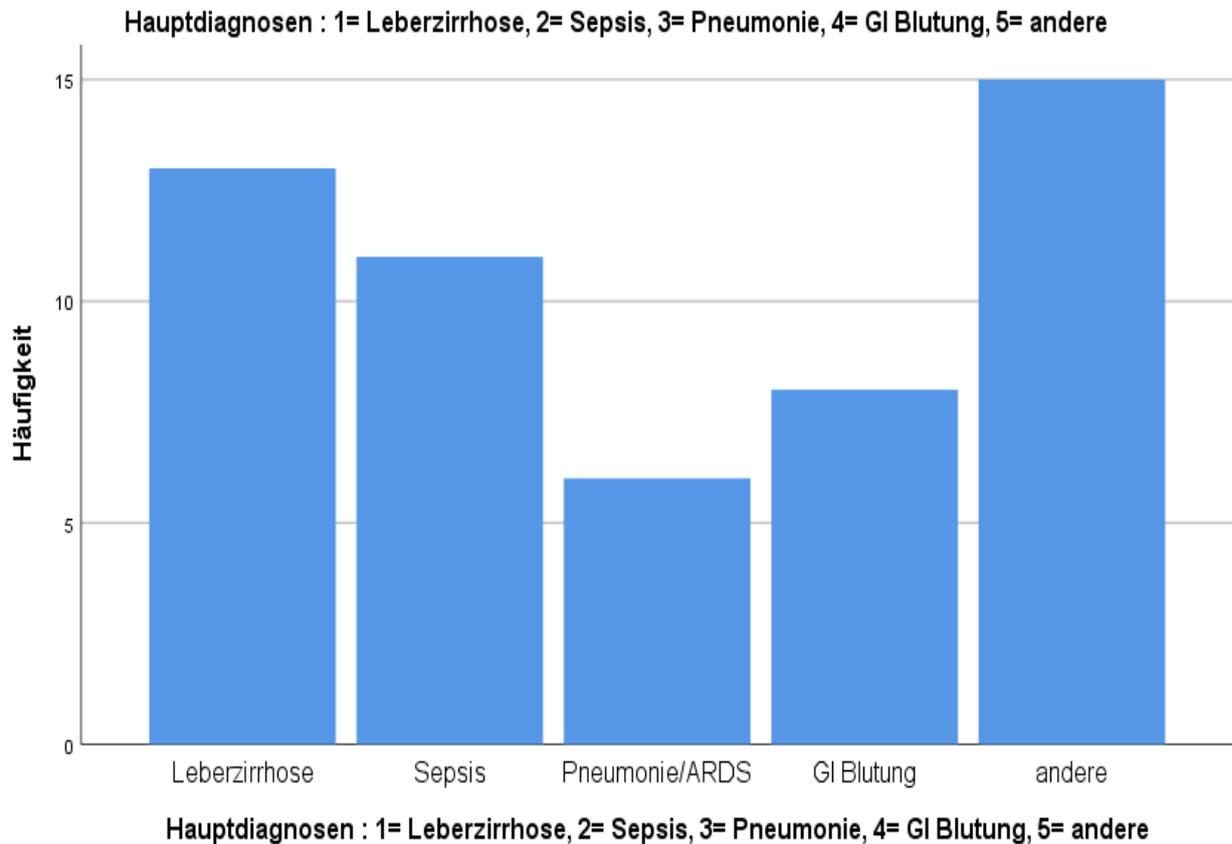


Abbildung 3: Die Verteilung der Hauptdiagnosen bei der ICU-Aufnahme und deren absolute Häufigkeiten bezogen auf das Gesamtkollektiv

Innerhalb des Studiengesamtkollektivs waren 49,1 % (26 Patienten) katecholaminpflichtig. Je nachdem, in welchem Bewusstseinszustand sich die Studienpatienten bei der ICU Aufnahme befanden, waren dabei insgesamt 41,5 % (22 Patienten) intubiert und davon 81,8 % (18 Patienten) „druckkontrolliert“ oder 4,5 % (1 Patient) „druckunterstützt“ beatmet. Die restlichen 58,5 % (31 Patienten) der Studienpopulation waren noch nicht intubiert und hatten dabei eine „Spontanatmung“, die teilweise über die Sauerstoffnasenbrille unterstützt wurde.

Nach der ICU Aufnahme sind die Patienten im Durchschnitt $12,2 \pm 16,4$ Tage (Minimum 1 Tag und Maximum 78 Tage) auf der Intensivstation R3a gelegen (Abbildung 4). Danach sind sie entweder auf die Normalstation verlegt worden oder sie sind auf der ICU verstorben. Darauf wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen.

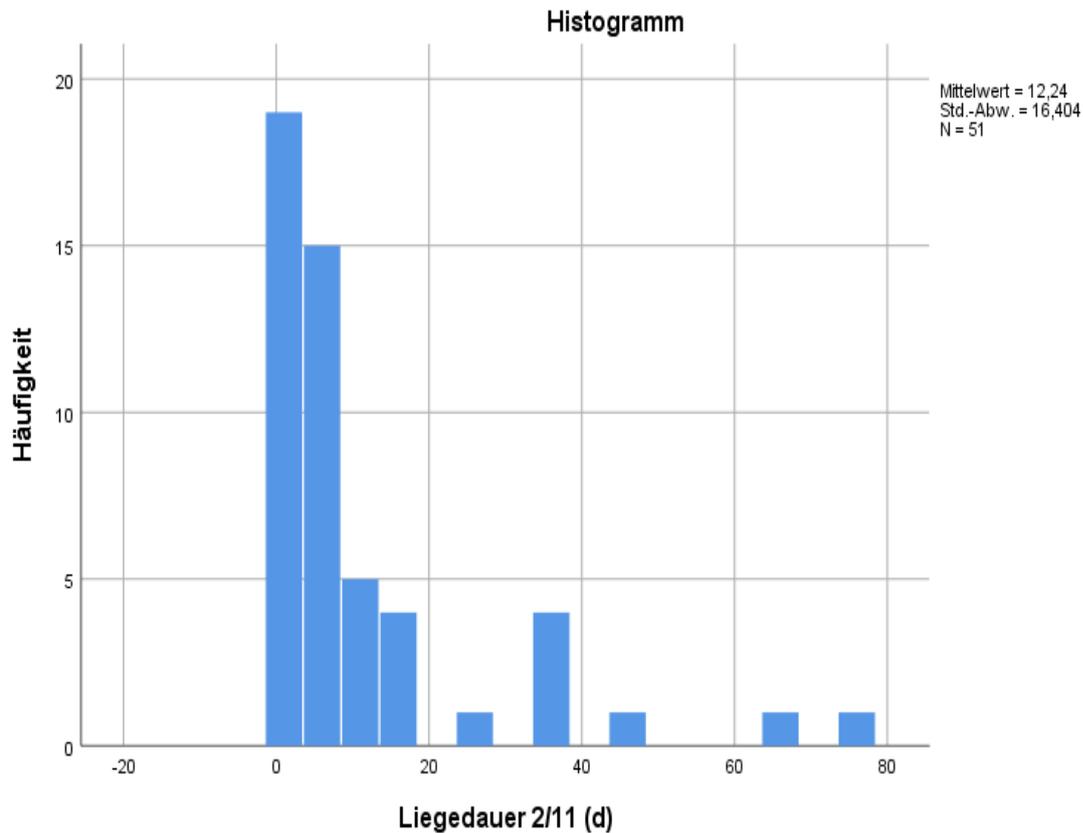


Abbildung 4: Histogramm zur Verteilung der Liegedauer der Studiengesamtpopulation auf der Intensivstation in Tagen (d)

II. Letalität

Im Laufe der Studie sind insgesamt 22 (41,5 %) Patienten während des Krankenhausaufenthaltes verstorben. Die Gesamtletalität (Hospital) gliedert sich aus der Letalität während des Aufenthalts auf der Intensivstation (ICU-Aufenthalt) und der Letalität innerhalb von 28 Tagen nach der ICU-Aufnahme, sowie der Letalität im weiteren Verlauf nach der Verlegung des Patienten auf der Normalstation. Die Todesrate des Gesamtkollektivs während des ICU-Aufenthalts lag bei 16 (30,2 %) Studienpatienten. Bezogen auf die Mortalität innerhalb von 28 Tagen ab der ICU-Einweisung sind insgesamt 15 (28,3 %) Studienpatienten verstorben. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Letalitätsverteilung dieser Studie.

Tabelle 15: Die Letalitätsverteilung bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Gesamtletalität (Hospital)	22 (41,5 %)
Letalität im Laufe des ICU Aufenthalts insgesamt	16 (30,2 %)
Letalität binnen 28 Tage ab ICU Aufnahme insgesamt	15 (28,3 %)

III. Der Vergleich von SOFA- und APACHE II-Score von verstorbener und überlebender Studienpatienten

Der Mittelwert des SOFA-Score aller Patienten der Studie, die im Krankenhaus insgesamt verstorben sind (Hospital) lag bei $9,6 \pm 3,6$ Punkten (Minimum 4 Punkte, Maximum 17 Punkte). Im Vergleich dazu lag der Mittelwert des APACHE II Score dieser Patienten bei $21,7 \pm 5,2$ Punkten (Minimum 11 Punkte, Maximum 32 Punkte). Davon wiesen alle Patienten, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation verstorben sind, im Durchschnitt einen SOFA Score von $10,2 \pm 3,4$ Punkten (Minimal 4 Punkte, Maximal 17 Punkte) und einen APACHE II Score von $21,9 \pm 5,0$ Punkten (Minimal 12 Punkte, Maximal 32 Punkte). Im Gegensatz dazu hatten alle überlebenden Patienten der Studie insgesamt einen SOFA Score Mittelwert von $7 \pm 3,8$ Punkten (Minimal 1 Punkt, Maximal 20 Punkte) und einen Mittelwert von APACHE II Score von $17,5 \pm 6,2$ Punkten (Minimal 4 Punkte, Maximal 29 Punkte). Bezogen auf den ICU Aufenthalt allein, haben alle Studienpatienten, die den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebt haben, im Mittelwert einen SOFA Score von $7,1 \pm 3,7$ Punkten (Minimal 1 Punkt, Maximal 20 Punkte) und einen APACHE II Score von $18,1 \pm 6,3$ Punkten (Minimal 4 Punkte, Maximal 29 Punkte). Tabelle 16 faßt alle Werte nochmals übersichtlich zusammen.

Tabelle 16: Der SOFA- und APACHE II Score von verstorbenen und nichtverstorbenen Studienpatienten im Vergleich

Patientenanzahl	Score	Anzahl Punkte Minimum	Anzahl Punkte Maximum	Mittelwert	Std. Abweichung
Verstorben im Krankenhaus insgesamt (Hospital)					
22	SOFA	4	17	9,6	3,6
	APACHE II	11	32	21,7	5,2
Davon					
Verstorben auf der Intensivstation (ICU Aufenthalt)					
16	SOFA	4	17	10,2	3,4
	APACHE II	12	32	21,9	5,0
Nichtverstorben im Krankenhaus insgesamt (Hospital)					
31	SOFA	1	20	7	3,8
	APACHE II	4	29	17,5	6,2
Davon					
Nichtverstorben auf der Intensivstation (ICU Aufenthalt)					
37	SOFA	1	20	7,1	3,7
	APACHE II	4	29	18,1	6,3

Wie aus Tabelle 16 zu entnehmen ist, fallen im Durchschnitt die SOFA- und APACHE II-Scores von verstorbenen Studienpatienten höher aus als die der überlebenden Patienten.

IV. Prävalenz /Inzidenz von ANV/CNV und deren verschiedene Konstellationen innerhalb der Studiengesamtpopulation anhand der Analysen aus den Kreatinin-Kumulativlisten

1. Bezogen auf die Gruppe a: Patienten mit vorbekannten Baseline Kreatininwerten

1.1 Die Auswertung nach der „Original-Definition“

Die Gesamtanzahl der Patienten mit vorbekannten Baseline-Kreatininwerten in der STEPUP-Studie betrug 32 (60,4 %). Bei der Auswertung der Kreatinin-Kumulativlisten dieser Patienten (siehe Zeichnung 5) wurden nach der „Original-Definition“ insgesamt 14 (43,8 %) Patienten als ANV positiv diagnostiziert, die meisten davon im Stadium 2 nach AKIN und Stufe „Injury“ nach RIFLE (Tabelle 17).

Tabelle 17: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Original-Definition“ bezogen auf die Patienten mit vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	Risk	Injury	Failure	
Negativ	18	0	0	0	18
1	4	3	0	0	7
2	0	0	5	0	5
3	0	0	0	2	2
Total	22	3	5	2	32

1.2 Die Auswertung nach der „Ex-Post“ Methode

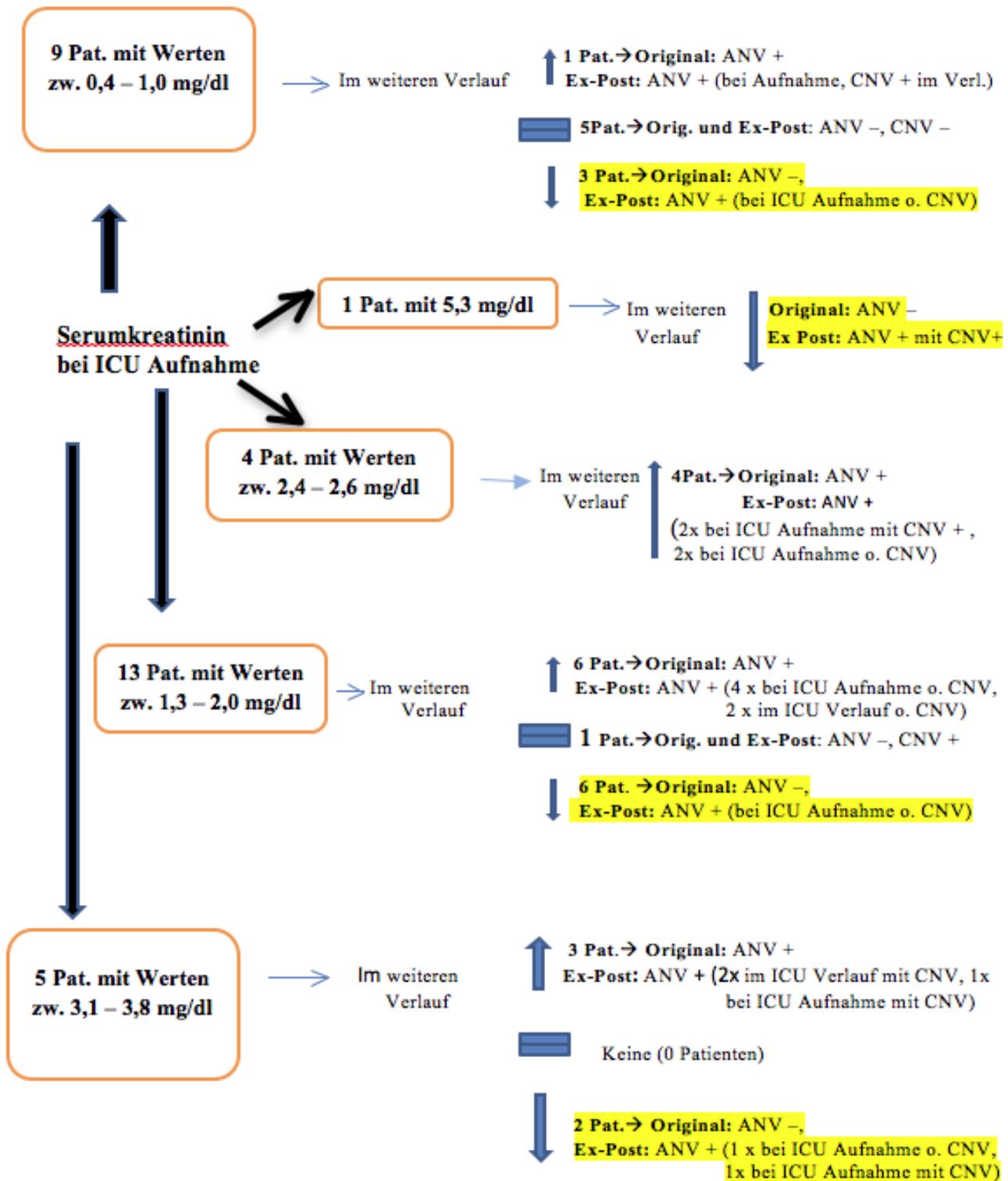
Durch Anwendung der „Ex-Post“ Methode wurden deutlich mehr Patienten als ANV positiv diagnostiziert als nach der „Original-Definition“. Insgesamt wurden dabei 26 (81,3 %) von 32 Patienten mit vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten als ANV positiv eingestuft, die meisten davon im Stadium 3 nach AKIN und Stufe „Failure“ nach RIFLE (Tabelle 18).

Tabelle 18: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Ex-Post“ Methode bezogen auf die Patienten mit vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	Risk	Injury	Failure	
Negativ	6	0	0	0	6
1	4	0	0	0	4
2	0	0	7	0	7
3	0	2	4	9	15
Total	10	2	11	9	32

Bilanz: Insgesamt ist es gelungen durch die „Ex-Post“ Analyse **12 Patienten** zusätzlich als ANV positiv zu identifizieren im Vergleich zu „Original-Definition“ (siehe Zeichnung 6).

Zeichnung 6: Algorithmus: Serumkreatinin-Verläufe bei Patienten mit vorbekannten Kreatinin-Baselinewerten und deren jeweilige Interpretationen



2. Bezogen auf die Gruppe b: Patienten ohne vorbekannte Kreatinin-Baseline Werte

2.1 Die Auswertung nach der „Original-Definition“

Bei der Auswertung von Kreatininkumulativlisten wiesen insgesamt 21 (39,6 %) Patienten keine Baseline-Kreatinin Werte auf. Nach der „Original-Definition“ wurden insgesamt davon 6 (28,6 %) Patienten als ANV positiv eingestuft, die meisten im Stadium 3 nach AKIN und „Failure“ nach RIFLE (Tabelle 19).

Tabelle 19: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Original-Definition“ bezogen auf die Patienten ohne vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	Risk	Injury	Failure	
Negativ	15	0	0	0	15
1	2	0	0	0	2
2	0	1	0	0	1
3	0	0	0	3	3
Total	17	1	0	3	21

2.2 Die Auswertung nach der „Ex-Post“ Methode

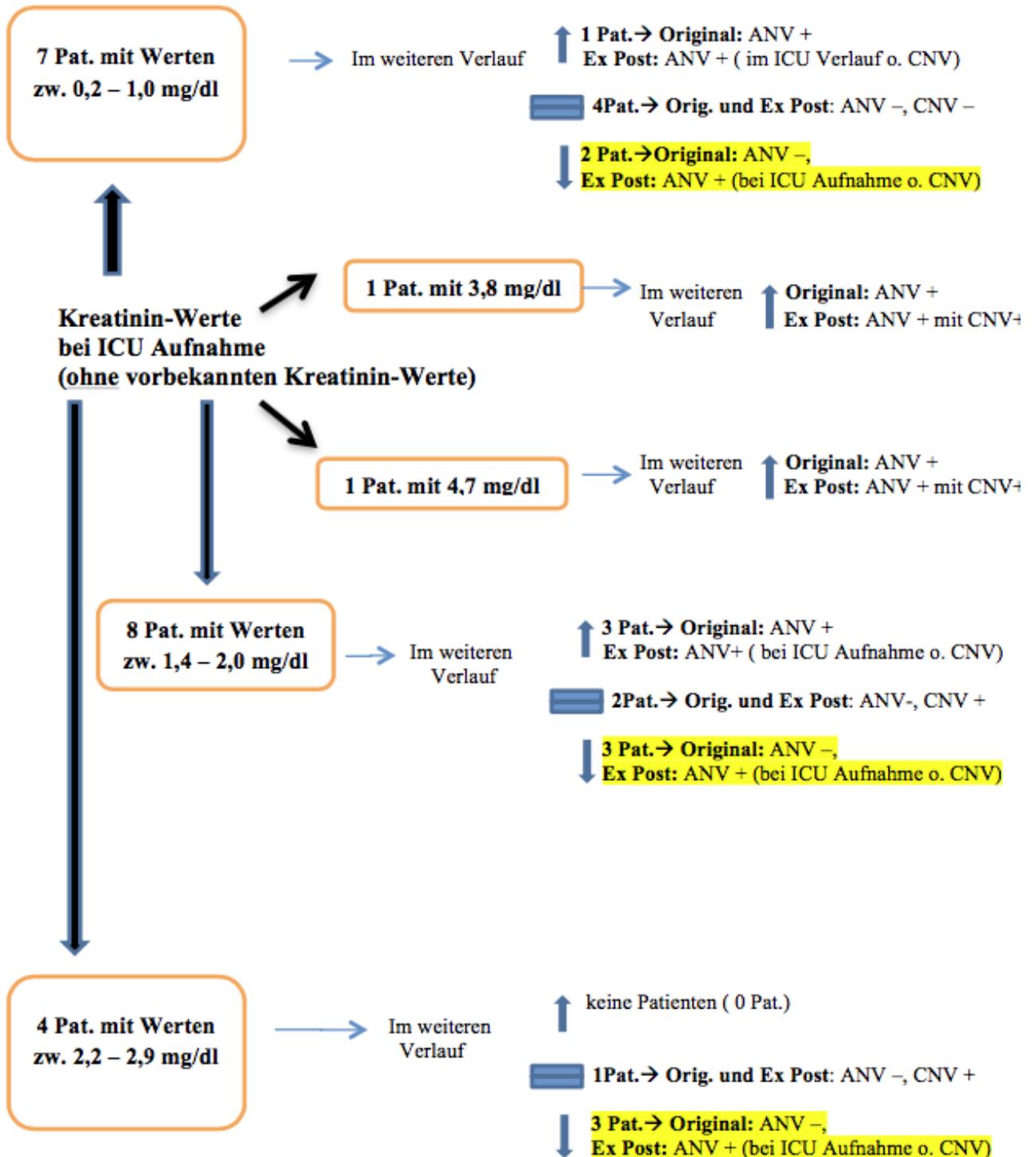
Die Anzahl von ANV positiven Patienten nach der „Ex-Post“ Methode im Vergleich zu „Original-Definition“ überwiegt deutlich. Dabei wurden insgesamt 14 (66,7 %) als ANV positiv diagnostiziert, die meisten davon im Stadium 2/3 nach AKIN und „Injury“ oder „Failure“ nach RIFLE (siehe Tabelle 20)

Tabelle 20: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Ex-Post“ Methode bezogen auf die Patienten ohne vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten

AKIN	RIFLE				Total
	Negativ	Risk	Injury	Failure	
Negativ	7	0	0	0	7
1	3	0	0	0	3
2	0	0	4	0	4
3	1	0	2	4	7
Total	11	0	6	4	21

Bilanz: Insgesamt ist es durch die „Ex-Post“ Analyse der Kreatininkumulativlisten gelungen, **8 Patienten** zusätzlich als ANV positiv zu identifizieren im Vergleich zu Auswertung nach der „Original Definition“. Zeichnung 7 gibt einen Überblick über die genaue Kreatinin-Verläufe der Patienten **ohne** vorbekannten Kreatinin-Baseline Werte und deren jeweilige Interpretationen nach der „Original-Definition und der „Ex-Post“ Methode wieder.

Zeichnung 7: Algorithmus: Serumkreatinin-Verläufe bei Patienten mit fehlenden Kreatinin-Baseline Werten und deren jeweilige Interpretationen



3. Bezogen auf das Studiengesamtkollektiv (mit- und ohne vorbekannte Baseline- Kreatinin Werte)

3.1 Auswertung nach der „Original-Definition“

Unabhängig vom Baseline-Kreatinin Wert der Studienpatienten wurden bei der Analyse der Kreatininkumulativlisten nach der „Original-Definition“ insgesamt 20 (37,7 %) Patienten als ANV positiv diagnostiziert. Die meisten davon im Stadium 2/3 nach AKIN und „Injury“ oder „Failure“ nach RIFLE (Tabelle 21).

Tabelle 21: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Original-Definition“ bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

AKIN	RIFLE				
	Negativ	Risk	Injury	Failure	Total
Negativ	33	0	0	0	33
1	6	3	0	0	9
2	0	1	5	0	6
3	0	0	0	5	5
Total	39	4	5	5	53

3.2 Die Auswertung nach der „Ex-Post“ Methode

Nach der „Ex-Post“ Analyse der Kreatinin-Kumulativlisten sind innerhalb der Studienpopulation insgesamt 40 (75,5 %) Patienten als ANV positiv detektiert worden. Die meisten dieser Patienten wurden im Stadium 3 nach AKIN und Stufe „Failure“ nach RIFLE eingestuft (Tabelle 22).

Tabelle 22: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Ex-Post“ Methode bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

AKIN	RIFLE				
	Negativ	Risk	Injury	Failure	Total
Negativ	13	0	0	0	13
1	7	0	0	0	7
2	0	0	11	0	11
3	1	2	6	13	22
Total	21	2	17	13	53

Gesamtbilanz: Insgesamt wurden bei der Vorgehensweise nach der „Ex-Post“ Methode doppelt so viele Studienpatienten als ANV positiv diagnostiziert im Vergleich zu „Original- De-

inition“ (20 Patienten ANV + nach „Original-Definition“ vs. 40 Patienten ANV + nach „Ex-Post“ Methode), siehe dazu die Zeichnungen 6 und 7.

Bei der Auswertung der ausgedruckten Kreatinin-Kumulativlisten (siehe die Zeichnungen 5 – 7) stand die Frage im Vordergrund, ob die ANV positiven Studienpatienten mit einem bereits erlittenen ANV auf die ICU eingeliefert worden waren, oder ein solches erst im Laufe des ICU-Aufenthalts entwickelten. Es wurde auch darauf geachtet, ob diese Patienten vor der ICU Aufnahme zusätzlich ein CNV, gefolgt von einem ANV, aufwiesen oder ob sich im weiteren stationären Verlauf aus ANV ein CNV entwickelt hatte. Alle möglichen Konstellationen wurden berücksichtigt. Basierend auf den Ergebnissen der „Ex-Post“ Analyse haben in dieser Studie insgesamt 40 (75,5 %) Patienten ein ANV erlitten. Davon wurden 30 (75 %) Patienten bereits mit einem erlittenen ANV auf die ICU eingeliefert, 4 (13,3 %) Patienten wiesen zusätzlich ein CNV in der Anamnese auf. Die restlichen 10 (25 %) Patienten haben ein ANV erst im Laufe des ICU-Aufenthalts entwickelt, davon 5 (50 %) Patienten auf Basis eines CNV. Nur ein Studienpatient entwickelte ein CNV auf Basis eines ANV. Die restlichen 16 Patienten (30,2 %) hatten kein vorbestehendes CNV. Insgesamt sind 32 (60,4 %) Patienten mit vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten in dieser Studie aufgenommen worden. Bei den restlichen 21 Studienpatienten waren die Baseline-Kreatinin Werte nicht bekannt. Tabelle 23 gibt einen Überblick über alle ausgewerteten Konstellationen wieder.

Tabelle 23: Übersicht über die verschiedenen ANV/CNV Konstellationen basierend auf die „Ex-Post“ Analyse bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

	Anzahl Patienten
Patienten mit vorbekannten Kreatinin Werten bei ICU Aufnahme	32 (60,4 %)
Patienten ohne vorbekannten Kreatinin Werten bei der ICU Aufnahme	21(39,6 %)
Dauerhaft normale Nierenfunktion	10 (18,9 %)
ANV bei ICU Aufnahme ohne CNV in der Anamnese	26 (49,0 %)
ANV bei ICU Aufnahme in Kombination mit CNV in der Anamnese	4 (9,4 %)
ANV binnen 7 Tage nach der ICU Aufnahme ohne CNV in der Anamnese	4 (7,5 %)
ANV binnen 7 Tage nach der ICU Aufnahme in Kombination mit CNV in der Anamnese	5 (7,5 %)
ANV im Laufe 7 Tage nach ICU Aufnahme, CNV im weiteren Verlauf	1 (1,9 %)
Fortbestehende CNV nach der ICU Aufnahme ohne ANV im weiteren Verlauf binnen 7 Tage	3 (5,6 %)

V. Statistische Korrelationen zwischen den Biomarkern

1. Die Beziehung von Serumkreatinin zur NephroCheck-Urinmessung (Kreatinin gegen NC) bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

1.1 Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T0 (bei ICU Aufnahme)

Korrelationen

		1. S-Kreatinin (mg/dL) T0		1. NC-Test T0
Spearman-Rho	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	Korrelationskoeffizient	1,000	,394**
		Sig. (2-seitig)	.	,004
		N	53	52
	1. NC-Test T0	Korrelationskoeffizient	,394**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,004	.
		N	52	52

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 5: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

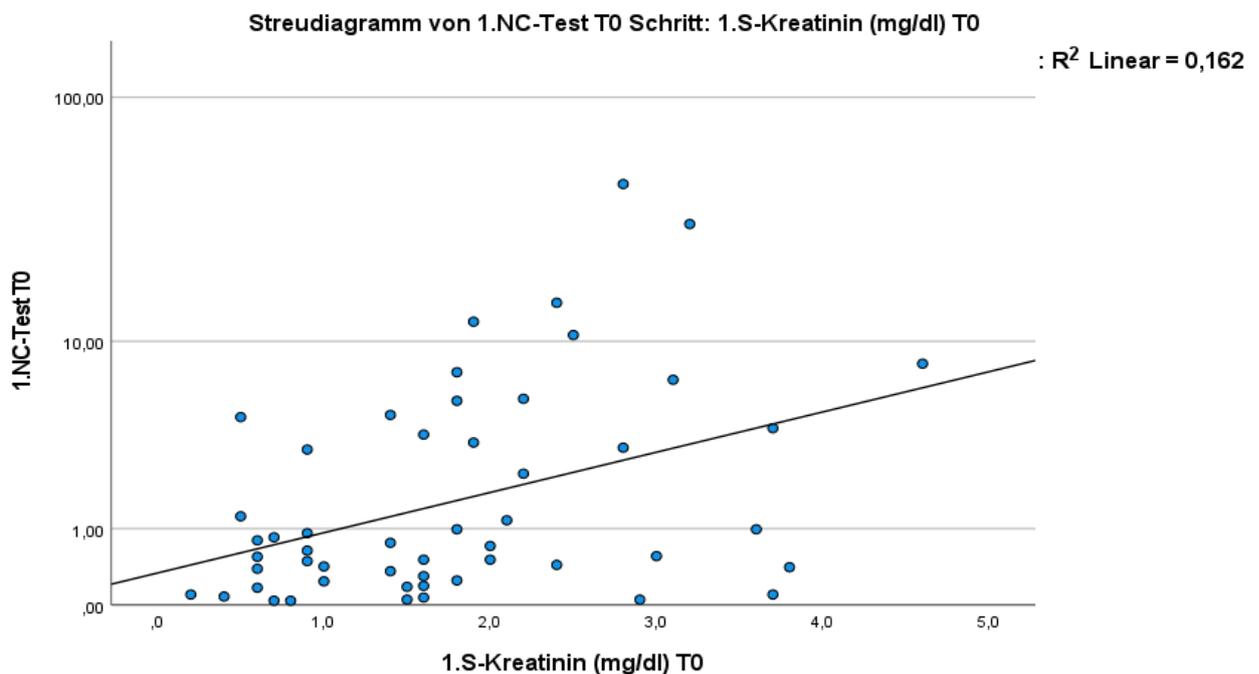


Abbildung 6: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 5 und 6 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,162$) zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T0.

1.2 Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T4 – 6h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

		2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6h		2. NC-Test T4-6h
Spearman-Rho	2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6h	Korrelationskoeffizient	1,000	,408**
		Sig. (2-seitig)	.	,004
		N	47	47
	2. NC-Test T4-6h	Korrelationskoeffizient	,408**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,004	.
		N	47	48

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 7: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

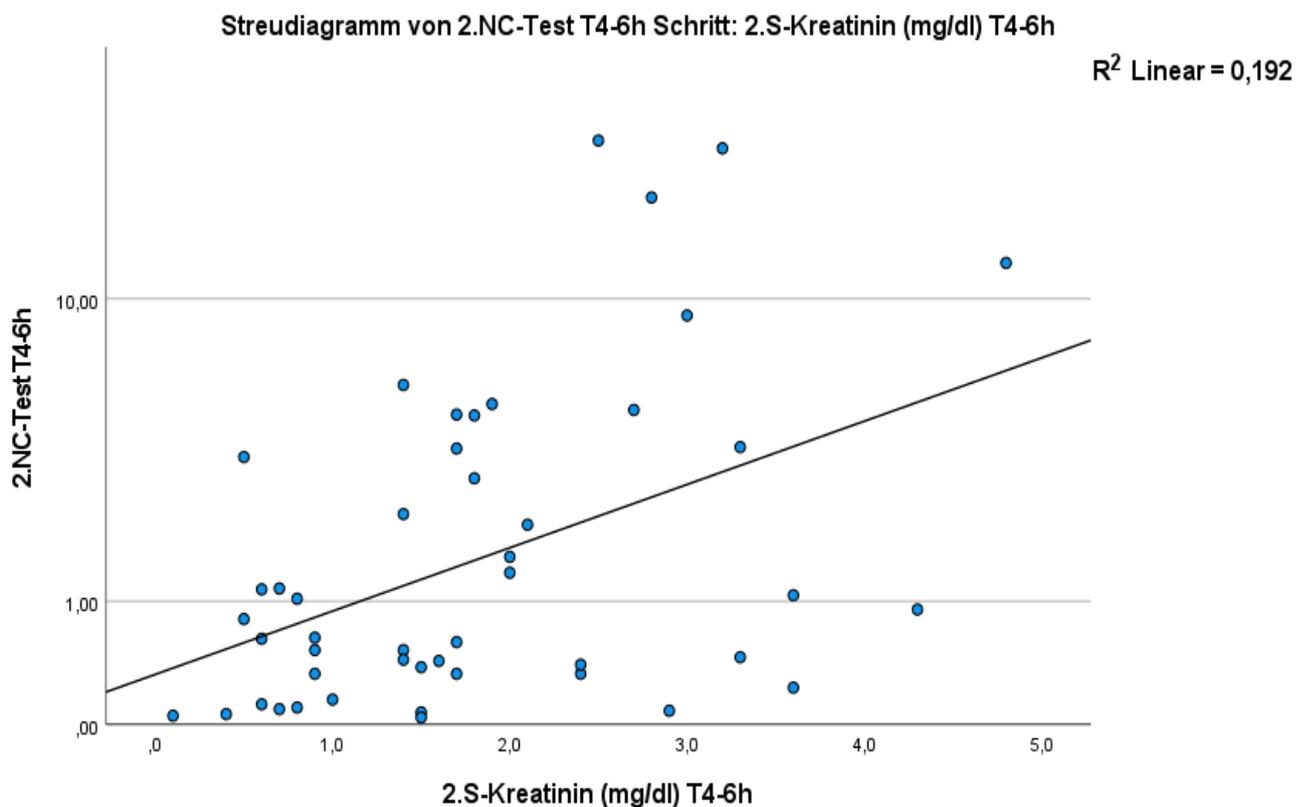


Abbildung 8: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 7 und 8 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,192$) zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T4 – 6h.

1.3 Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T12h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

		3. S-Kreatinin (mg/dL) T12h		3. NC-Test T12h
Spearman-Rho	3. S -Kreatinin (mg/dL) T12h	Korrelationskoeffizient	1,000	,361**
		Sig. (2-seitig)	.	,009
		N	52	52
	3. NC-Test T12h	Korrelationskoeffizient	,361**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,009	.
		N	52	52

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 9: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

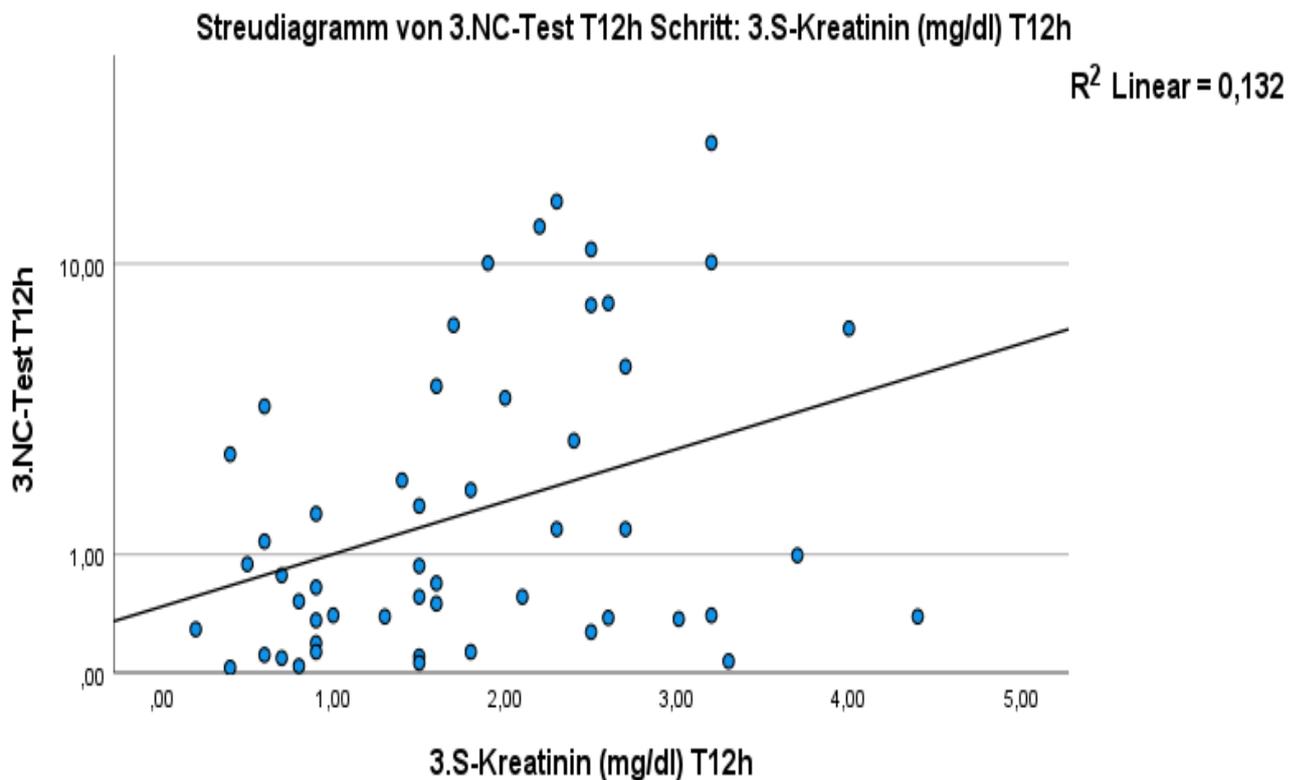


Abbildung 10: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 9 und 10 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,132$) zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T12h.

1.4 Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T24h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

		4. S-Kreatinin (mg/dL) T24h		4. NC-Test T24h
Spearman-Rho	4. S-Kreatinin (mg/dL) T24h	Korrelationskoeffizient	1,000	,229
		Sig. (2-seitig)	.	,110
		N	50	50
	4. NC-Test T24h	Korrelationskoeffizient	,229	1,000
		Sig. (2-seitig)	,110	.
		N	50	50

Abbildung 11: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

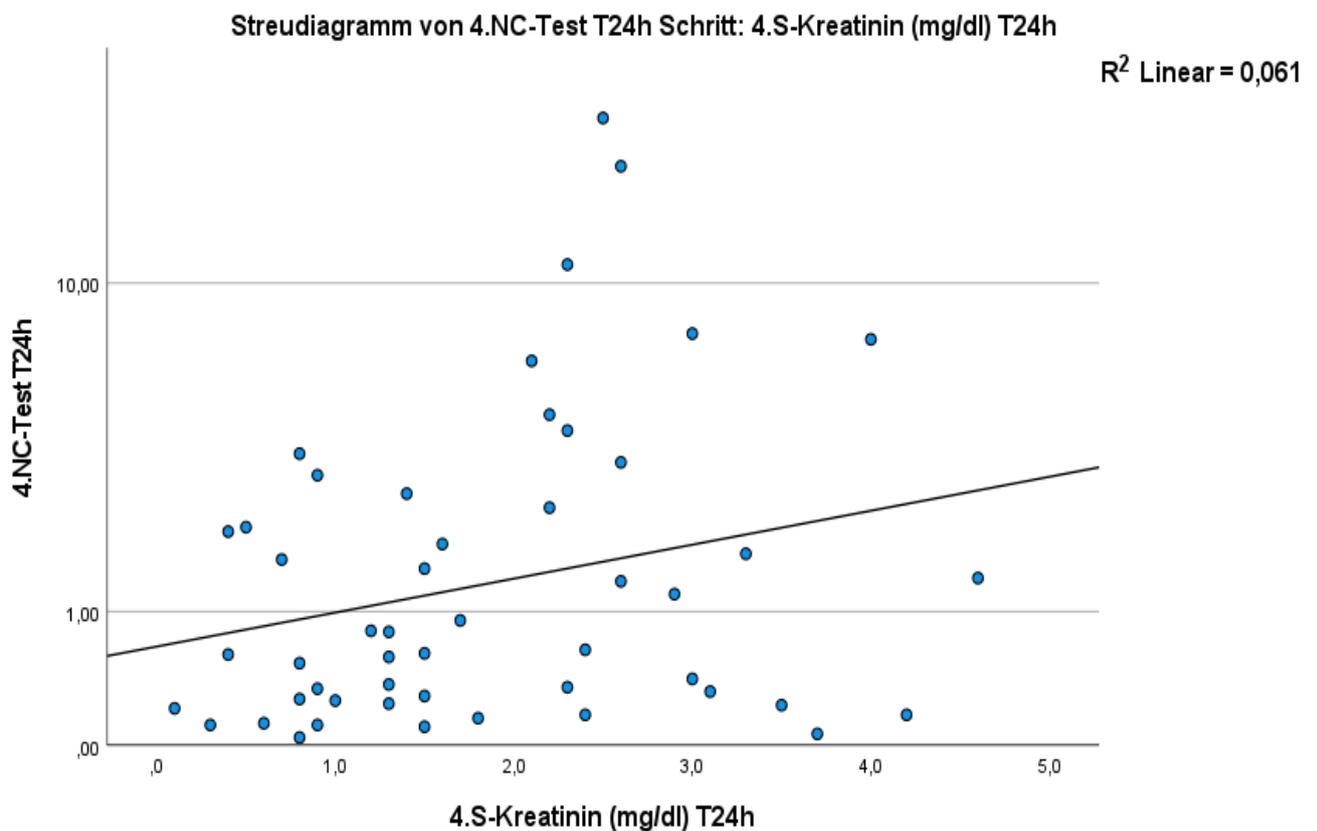


Abbildung 12: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 11 und 12 ersichtlich, bestand **keine** statistisch signifikante Korrelation ($R^2 = 0,061$) zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T24h.

1.5 Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T48h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

		5. S-Kreatinin (mg/dL) T48h		5. NC-Test T48h
Spearman-Rho	5. S-Kreatinin (mg/dL) T48h	Korrelationskoeffizient	1,000	,323*
		Sig. (2-seitig)	.	,045
		N	40	39
	5. NC-Test T48h	Korrelationskoeffizient	,323*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,045	.
		N	39	40

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 13: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

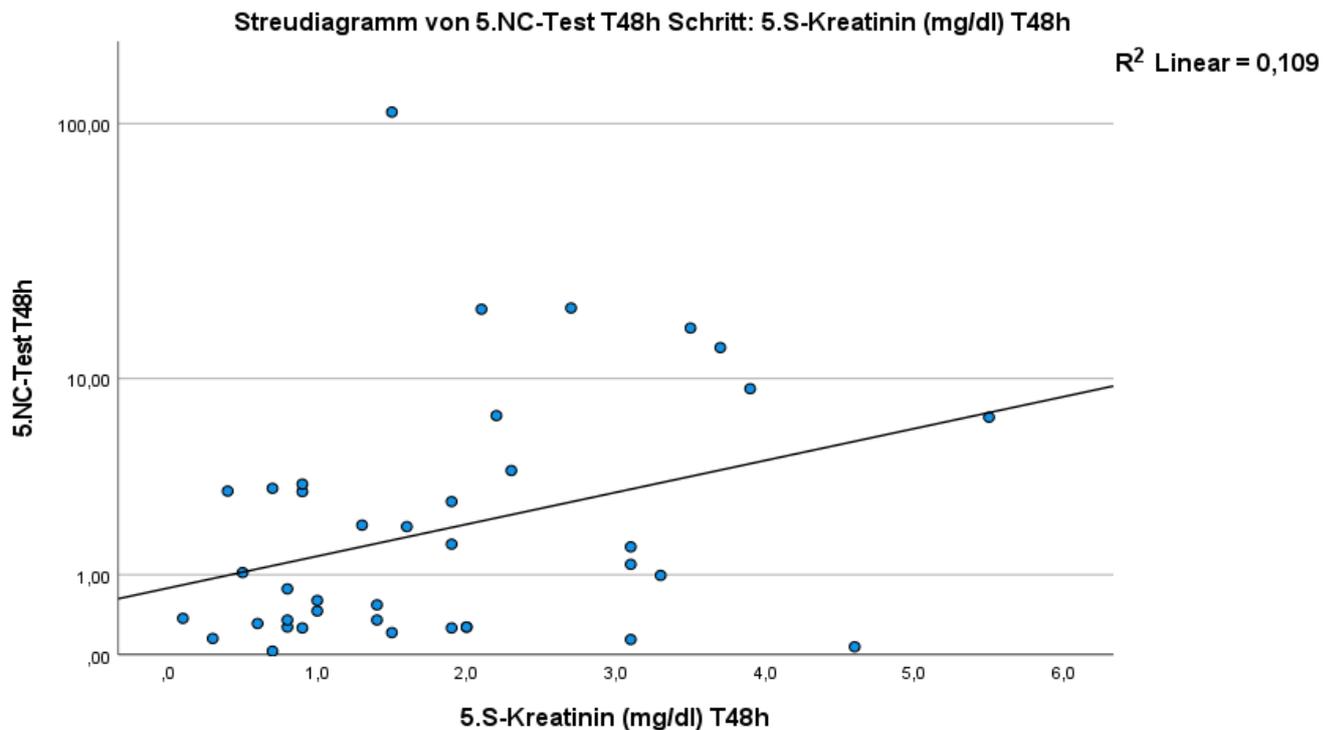


Abbildung 14: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 13 und 14 zu entnehmen ist, bestand **keine** statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,109$) zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T48h.

Zusammenfassung: Korrelation von Serumkreatinin zu NC: statistisch signifikante positive Korrelationen zu den Messzeitpunkten T0, T4 – 6h und T12h. Zu den späteren Messzeiten ist diese Korrelation statistisch nicht mehr vorhanden.

2. Die Beziehung von Serumkreatinin zu Serum-Harnstoff (Kreatinin gegen BUN) zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0 – T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Tabelle 24: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen BUN zu den verschiedenen Messzeitpunkt T0 – T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Messzeitpunkt	Spearman-Rho Korrelationskoeffizienz	Statistische Signifikanz (2-seitig)	R ² Linear
T0	0,544	0,00	0,160
T4 – 6h	0,608	0,00	0,182
T12h	0,568	0,00	0,135
T24h	0,597	0,00	0,251
T48h	0,532	0,00	0,216

Wie aus Tabelle 24 zu entnehmen ist, bestand zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h eine statistisch stark signifikante positive Korrelation zwischen Serumkreatinin und Serum-Harnstoff.

3. Die Beziehung von Serumkreatinin zu Serum-Cystatin C (Kreatinin gegen Cystatin C) zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0 – 48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Tabelle 25: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen Serum-Cystatin C zu den verschiedenen Messzeitpunkt T0 – T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Messzeitpunkt	Spearman-Rho Korrelationskoeffizienz	Statistische Signifikanz (2-seitig)	R ² Linear
T0	0,729	0,00	0,492
T4 – 6h	0,744	0,00	0,016
T12h	0,743	0,00	0,024
T24h	0,812	0,00	0,581
T48h	0,740	0,00	0,278

Wie aus Tabelle 25 zu entnehmen ist, wies der Serum-Cystatin C zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h eine statistisch stark signifikante positive Korrelation zu Serumkreatinin auf.

4. Die Beziehung von NC zu Serum-Cystatin C (NephroCheck gegen Cystatin C) bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

4.1 NC gegen Serum-Cystatin C zum Zeitpunkt T0

Korrelationen

			1. NC-Test T0	1. S-Cystatin C (mg/l) T0
Spearman-Rho	1. NC-Test T0	Korrelationskoeffizient	1,000	,382**
		Sig. (2-seitig)	.	,005
		N	52	52
	1. S-Cystatin C (mg/l) T0	Korrelationskoeffizient	,382**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,005	.
		N	52	53

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 15: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

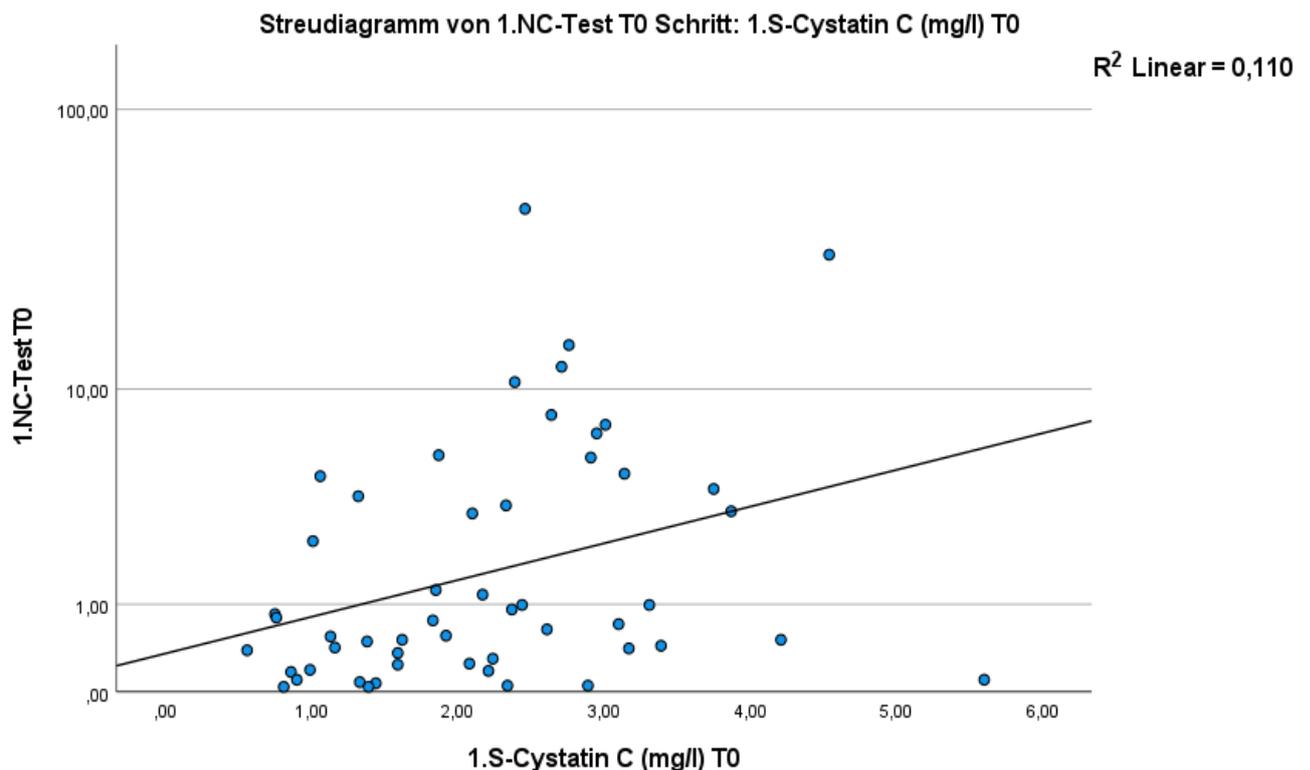


Abbildung 16: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 15 und 16 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,110$) zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T0.

4.2 NC gegen Serum-Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

			2.NC-Test T4-6h	2.S-Cystatin C (mg/l) T4-6h
Spearman- Rho	2.NC-Test T4-6h	Korrelationskoeffizient	1,000	,368*
		Sig. (2-seitig)	.	,011
		N	48	47
	2.S-Cystatin C (mg/l) T4-6h	Korrelationskoeffizient	,368*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,011	.
		N	47	47

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 17: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

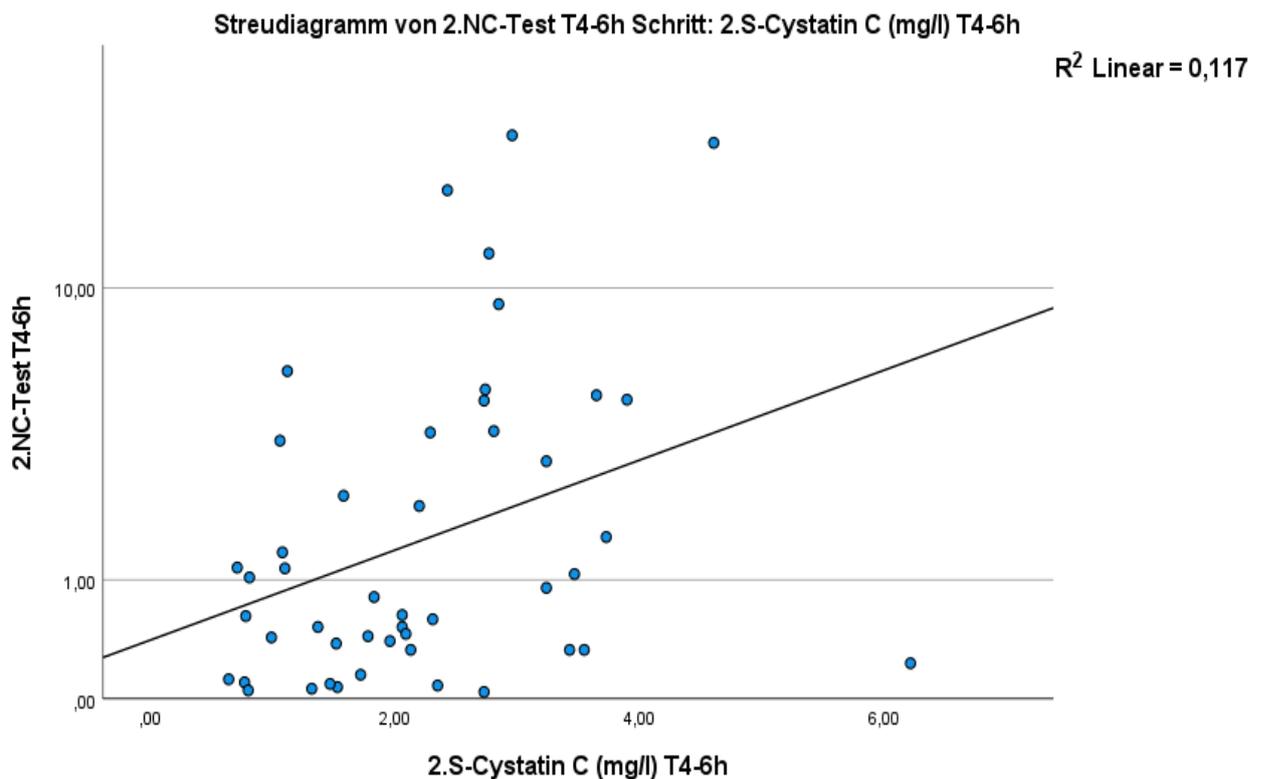


Abbildung 18: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 17 und 18 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,117$) zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h.

4.3 NC gegen Serum-Cystatin C zum Zeitpunkt T12h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

			3.NC-Test T12h	3.S-Cystatin C (mg/l) T12h
Spearman- Rho	3.NC-Test T12h	Korrelations- koeffizient	1,000	,401**
		Sig. (2-seitig)	.	,003
		N	52	52
	3.S-Cystatin C (mg/l) T12h	Korrelations- koeffizient	,401**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,003	.
		N	52	52

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 19: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

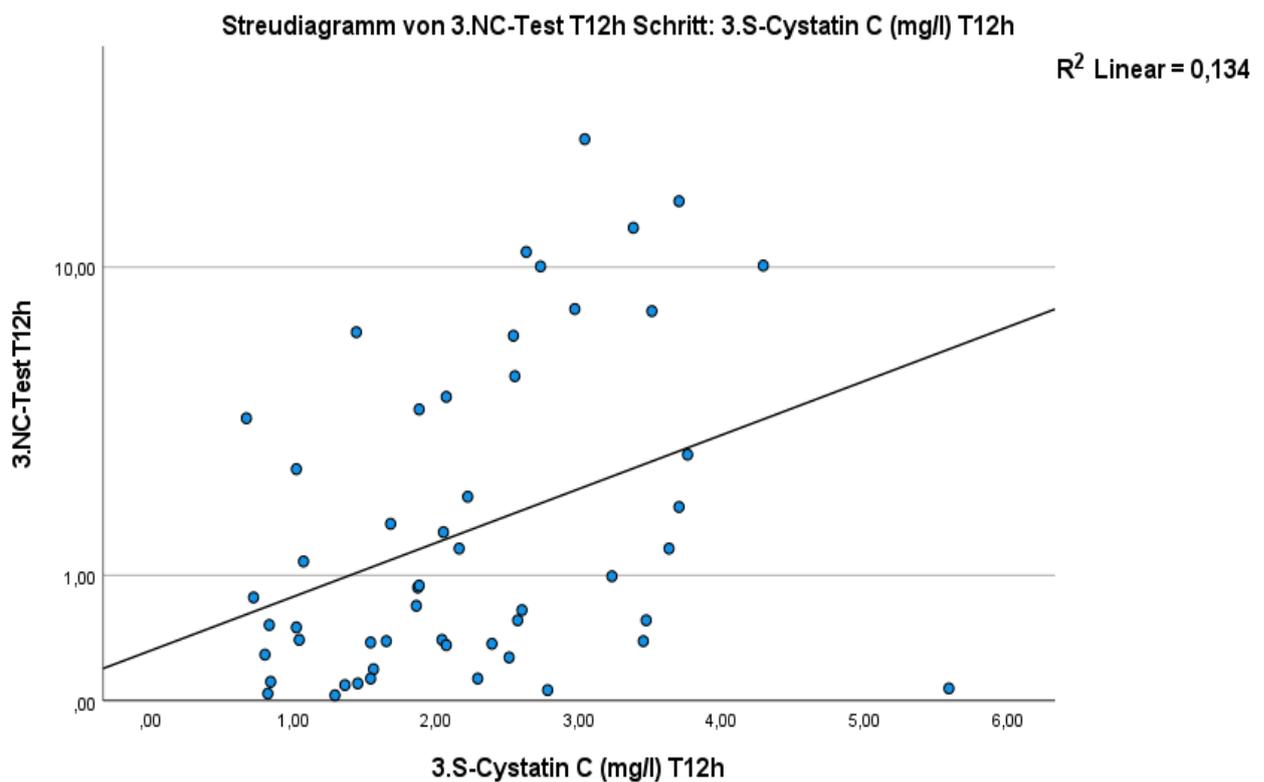


Abbildung 20: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 19 und 20 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,134$) zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T12h.

4.4 NC gegen Serum-Cystatin C zum Zeitpunkt T24h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

		4. NC-Test T24h	4. S-Cystatin C (mg/l) T24h
Spearman-Rho	4. NC-Test T24h	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	,008
		N	48
	4. S-Cystatin C (mg/l) T24h	Korrelationskoeffizient	,378**
		Sig. (2-seitig)	,008
		N	48

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 21: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

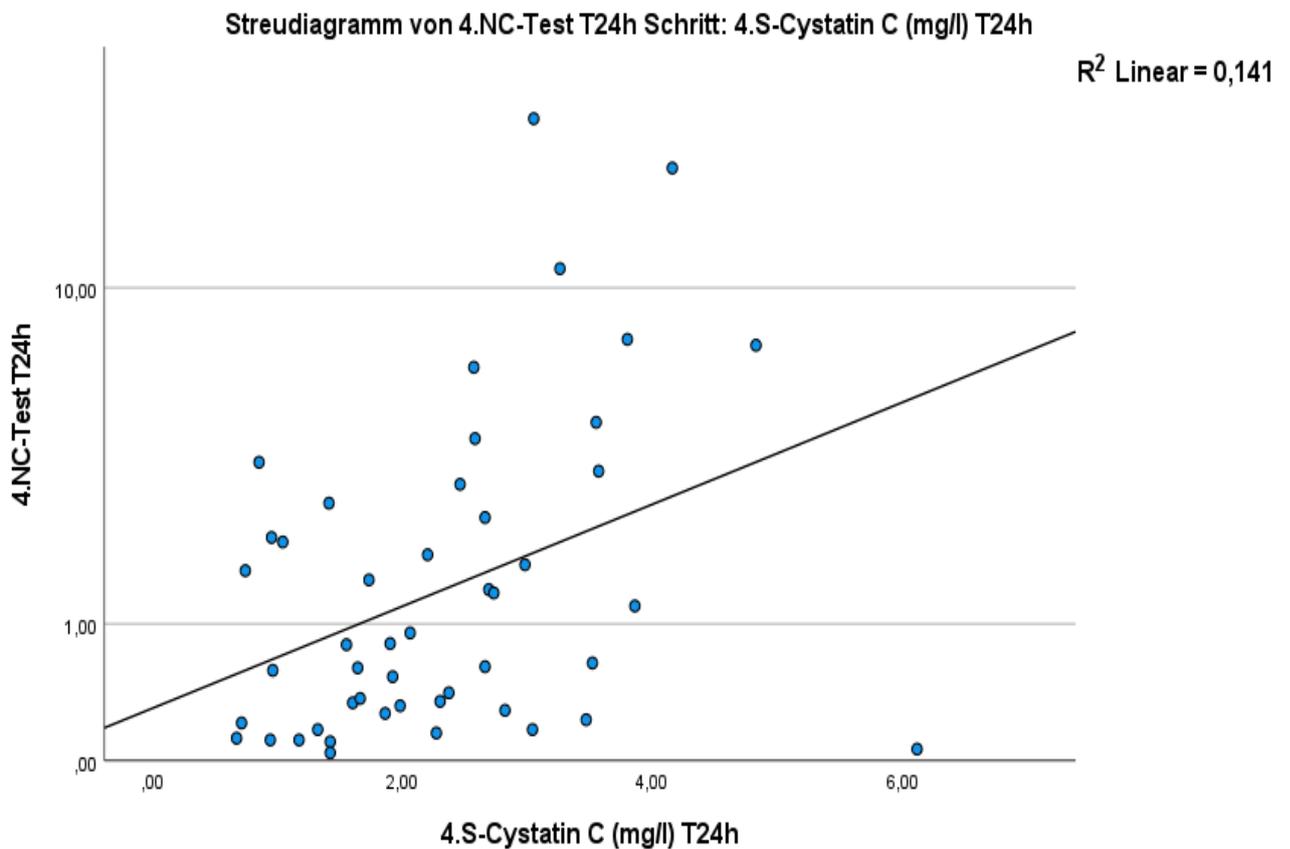


Abbildung 22: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 21 und 22 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,141$) zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T24h.

4.5 NC gegen Serum-Cystatin C zum Zeitpunkt T48h nach ICU Aufnahme

Korrelationen

			5.NC-Test T48h	5.Cystatin C (mg/l) T48h
Spearman- Rho	5.NC-Test T48h	Korrelationskoeffizient	1,000	,444**
		Sig. (2-seitig)	.	,005
		N	40	38
	5.Cystatin C (mg/l) T48h	Korrelationskoeffizient	,444**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,005	.
		N	38	38

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 23: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

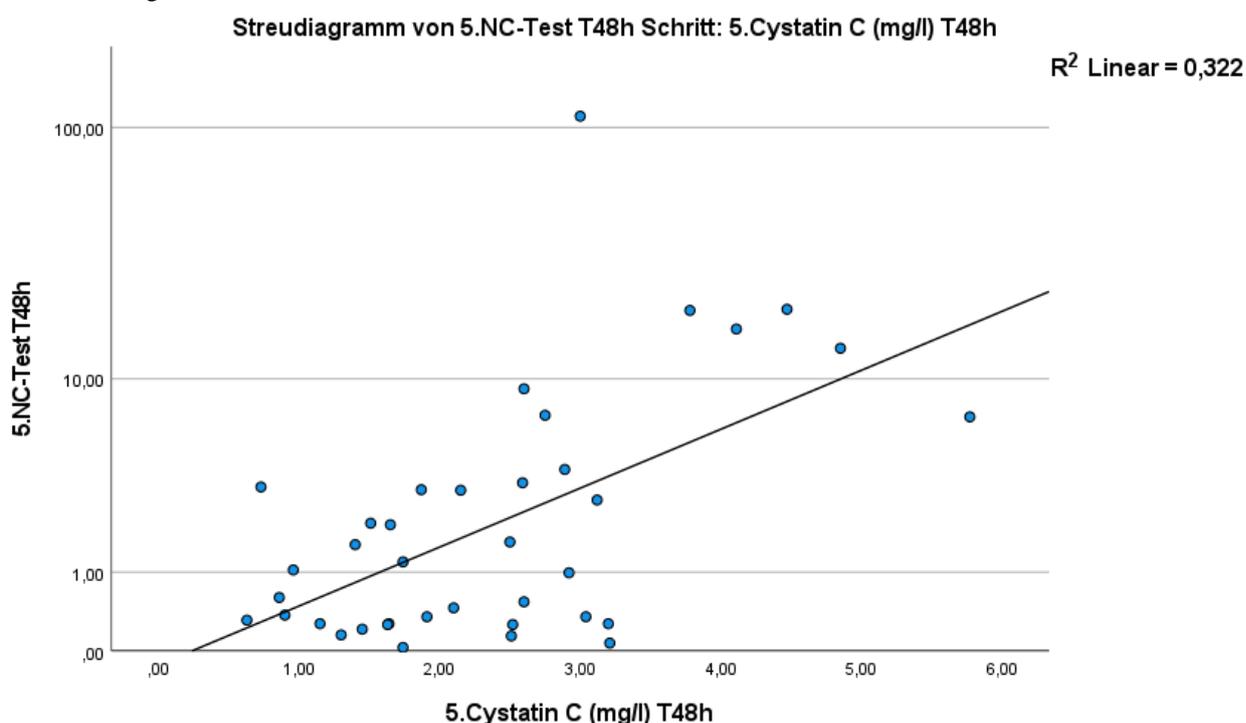


Abbildung 24: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

Wie aus Abbildungen 23 und 24 zu entnehmen ist, bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation ($R^2 = 0,322$) zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T48h.

Zusammenfassung: Korrelation von NC zu Cystatin C: Es bestanden zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h statistisch signifikante positive Korrelationen zwischen NC-Test und Cystatin C.

VI. Auswertung der paarig verbundenen Laborkenngrößen

1. Vergleich der Mediane des Serumkreatinins zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

1.1 Durchschnittswerte

Die Serumkreatinin-Durchschnittswerte zu den Zeitpunkten T4 – 6h, T12h, T24h und T48h lagen jeweils höher als zum Zeitpunkt T0 (siehe Abbildung 25 und Tabelle 26). Dies war jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant (siehe Abbildungen 26 – 29).

Tabelle 26: Durchschnittswerte von Serumkreatinin zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

Kreatinin-Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	1,775	1,0307	,2	4,6	1,600
2. S-Kreatinin (mg/dL) T4–6h	1,806	1,0941	,1	4,8	1,700
3. S-Kreatinin (mg/dL) T12h	1,7963	1,01868	,20	4,40	1,6000
4. S-Kreatinin (mg/dL) T24h	1,852	1,1022	,1	4,6	1,550
5. S-Kreatinin (mg/dL) T48h	1,822	1,2603	,1	5,5	1,500

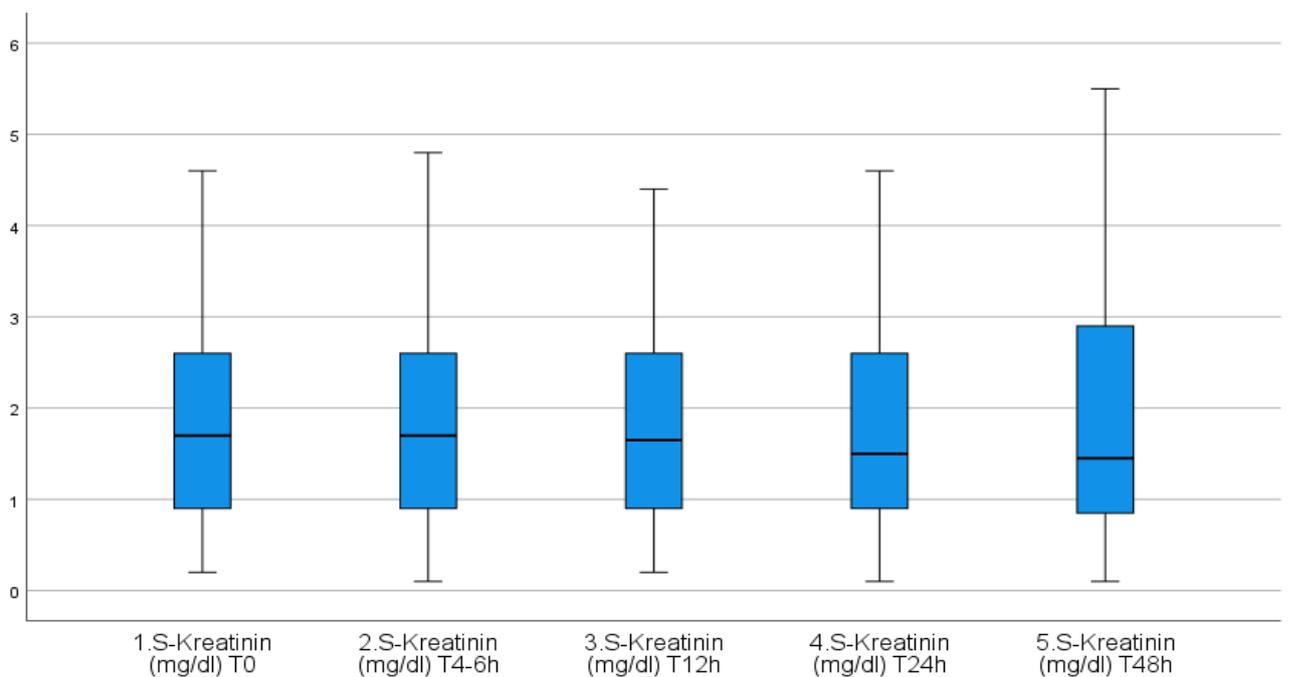


Abbildung 25: Box-Plot-Darstellung der Serumkreatininwerte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

1.2 *Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin-Werte zu den Zeitpunkten T0, T4 –6h, T12h, T24h und T48h*

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	Negative Ränge	14 ^a	9,71	136,00
	Positive Ränge	7 ^b	13,57	95,00
	Bindungen	26 ^c		
	Gesamt	47		

- a. 2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6 < 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- b. 2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6 > 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- c. 2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6 = 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0

Statistik für Test^a

		2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Z		-,724 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,469

- a. Wilcoxon-Test
- b. Basiert auf positiven Rängen.

Abbildung 26: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T4 – 6h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
3. S-Kreatinin (mg/dL) T12 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	Negative Ränge	15 ^a	17,70	265,50
	Positive Ränge	18 ^b	16,42	295,50
	Bindungen	19 ^c		
	Gesamt	52		

- a. 3. S-Kreatinin (mg/dL) T12 < 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- b. 3. S-Kreatinin (mg/dL) T12 > 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- c. 3. S-Kreatinin (mg/dL) T12 = 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0

Statistik für Test^a

		3. S-Kreatinin (mg/dL) T12 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Z		-,269 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,788

- a. Wilcoxon-Test
- b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 27: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T12h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
4. S-Kreatinin (mg/dL) T24 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	Negative Ränge	23 ^a	18,74	431,00
	Positive Ränge	18 ^b	23,89	430,00
	Bindungen	9 ^c		
	Gesamt	50		

- a. 4.S-Kreatinin (mg/dL) T24 < 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- b. 4.S-Kreatinin (mg/dL) T24 > 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- c. 4.S-Kreatinin (mg/dL) T24 = 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0

Statistik für Test ^a	
	4. S-Kreatinin (mg/dL) T24 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Z	-,007 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,995

- a. Wilcoxon-Test
- b. Basiert auf positiven Rängen.

Abbildung 28: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T24h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
5. S-Kreatinin (mg/dL) T48 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	Negative Ränge	23 ^a	14,98	344,50
	Positive Ränge	10 ^b	21,65	216,50
	Bindungen	7 ^c		
	Gesamt	40		

- a. 5. S-Kreatinin (mg/dL) T48 < 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- b. 5. S-Kreatinin (mg/dL) T48 > 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
- c. 5. S-Kreatinin (mg/dL) T48 = 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0

Statistik für Test ^a	
	5. S-Kreatinin (mg/dL) T48 - 1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Z	-1,149 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,250

- a. Wilcoxon-Test
- b. Basiert auf positiven Rängen.

Abbildung 29: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T48h

2. Vergleich der Mediane des Serum-Harnstoffs zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

2.1 Durchschnittswerte für Harnstoff zu den Zeitpunkten T0, T4 –6h, T12h, T24h und T48h

Die Harnstoff-Durchschnittswerte zu den Zeitpunkten T12h, T24h und T48h lagen jeweils höher als zum Zeitpunkt T0 (siehe Abbildung 30 und Tabelle 27). Dies war jedoch zu keinen Zeitpunkt statistisch signifikant (siehe Abbildungen 31 – 34).

Tabelle 27: Durchschnittswerte von Serum-Harnstoff zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

Harnstoff Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	36,58	24,119	7	110	30,00
2. S-Harnstoff (mg/dL) T4–6	36,57	24,767	9	108	31,00
3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	38,31	24,938	7	107	35,50
4. S-Harnstoff(mg/dL) T24	40,74	27,323	8	111	34,50
5. S-Harnstoff (mg/dL)T48	40,63	25,517	9	101	34,00

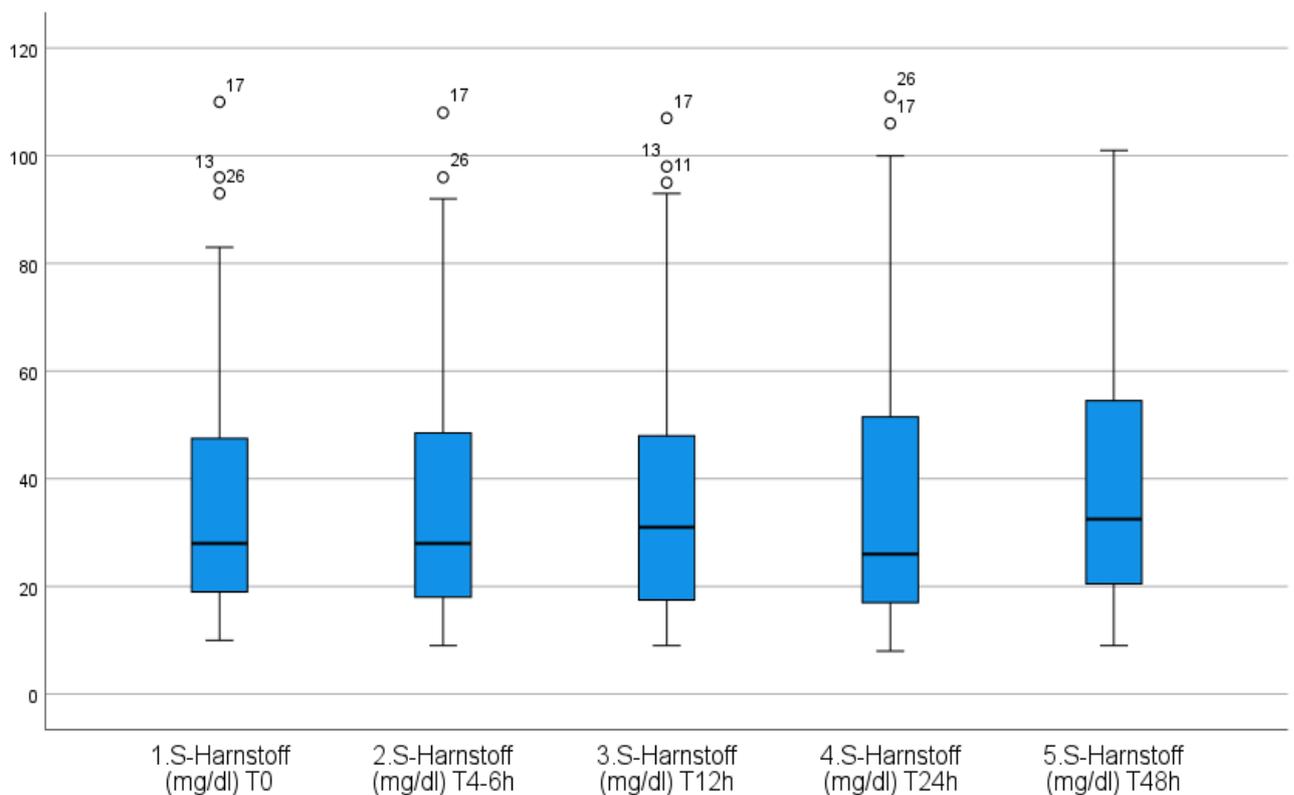


Abbildung 30: Box-Plot-Darstellung der Serum-Harnstoffwerte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

2.2 *Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Harnstoffwerte zu den Zeitpunkten T0, T4 –6h, T12h, T24h und T48h*

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6 -	Negative Ränge	21 ^a	17,19	361,00
	Positive Ränge	16 ^b	21,38	342,00
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	Bindungen	10 ^c		
	Gesamt	47		

- a. 2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6 < 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 b. 2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6 > 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 c. 2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6 = 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0

Statistik für Test^a

	2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6 -
	1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
Z	-,145 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,885

- a. Wilcoxon-Test
 b. Basiert auf positiven Rängen.

Abbildung 31: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T4 – 6h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
3. S-Harnstoff (mg/dL) T12 -	Negative Ränge	18 ^a	22,00	396,00
	Positive Ränge	28 ^b	24,46	685,00
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	Bindungen	6 ^c		
	Gesamt	52		

- a. 3.S-Harnstoff (mg/dL) T12 < 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 b. 3.S-Harnstoff (mg/dL) T12 > 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 c. 3.S-Harnstoff (mg/dL) T12 = 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0

Statistik für Test^a

	3. S-Harnstoff (mg/dL) T12 -
	1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
Z	-1,583 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,113

- a. Wilcoxon-Test
 b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 32: Wilcoxon -Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T12h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
4. S-Harnstoff(mg/dL) T24 - 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	Negative Ränge	17 ^a	21,68	368,50
	Positive Ränge	28 ^b	23,80	666,50
	Bindungen	5 ^c		
	Gesamt	50		

- a. 4. S-Harnstoff(mg/dL) T24 < 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 b. 4. S-Harnstoff(mg/dL) T24 > 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 c. 4. S-Harnstoff(mg/dL) T24 = 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0

Statistik für Test^a

4. S-Harnstoff(mg/dL) T24	
-	
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	
Z	-1,683 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,092

- a. Wilcoxon-Test
 b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 33: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T24h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
5. S-Harnstoff (mg/dL)T48 - 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	Negative Ränge	12 ^a	22,17	266,00
	Positive Ränge	27 ^b	19,04	514,00
	Bindungen	1 ^c		
	Gesamt	40		

- a. 5. S-Harnstoff (mg/dL)T48 < 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 b. 5. S-Harnstoff (mg/dL)T48 > 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0
 c. 5. S-Harnstoff (mg/dL)T48 = 1.S-Harnstoff (mg/dL) T0

Statistik für Test^a

5. S-Harnstoff (mg/dL)T48 - 1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	
Z	-1,732 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,083

- a. Wilcoxon-Test
 b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 34: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T48h

3. Vergleich der Mediane des Serum-Cystatin C zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

3.1 Durchschnittswerte für Cystatin C zu den Zeitpunkten T0, T4 –6h, T12h, T24h und T48h

Die Cystatin C-Durchschnittswerte zu den Zeitpunkten T4 - 6h, T12h, T24h und T48h lagen jeweils höher als zum Zeitpunkt T0 (siehe Abbildung 35 und Tabelle 28). Dies war jedoch zum keinen Zeitpunkt statistisch signifikant (siehe Abbildungen 36 – 39).

Tabelle 28: Durchschnittswerte von Serum-Cystatin C zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

Cystatin C Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2,1823	1,07773	,56	5,60	2,1700
2. S -Cystatin C (mg /l) C T4-6h	2,9700	5,48812	,64	39,00	2,0900
3. S-Cystatin C (mg/l) C T12h	2,8663	4,93731	,67	37,00	2,0700
4. S-Cystatin C (mg/l) C T24h	2,3129	1,15731	,67	6,12	2,2350
5. Cystatin C (mg/l) C T48h	2,6934	2,21477	,63	14,00	2,5050

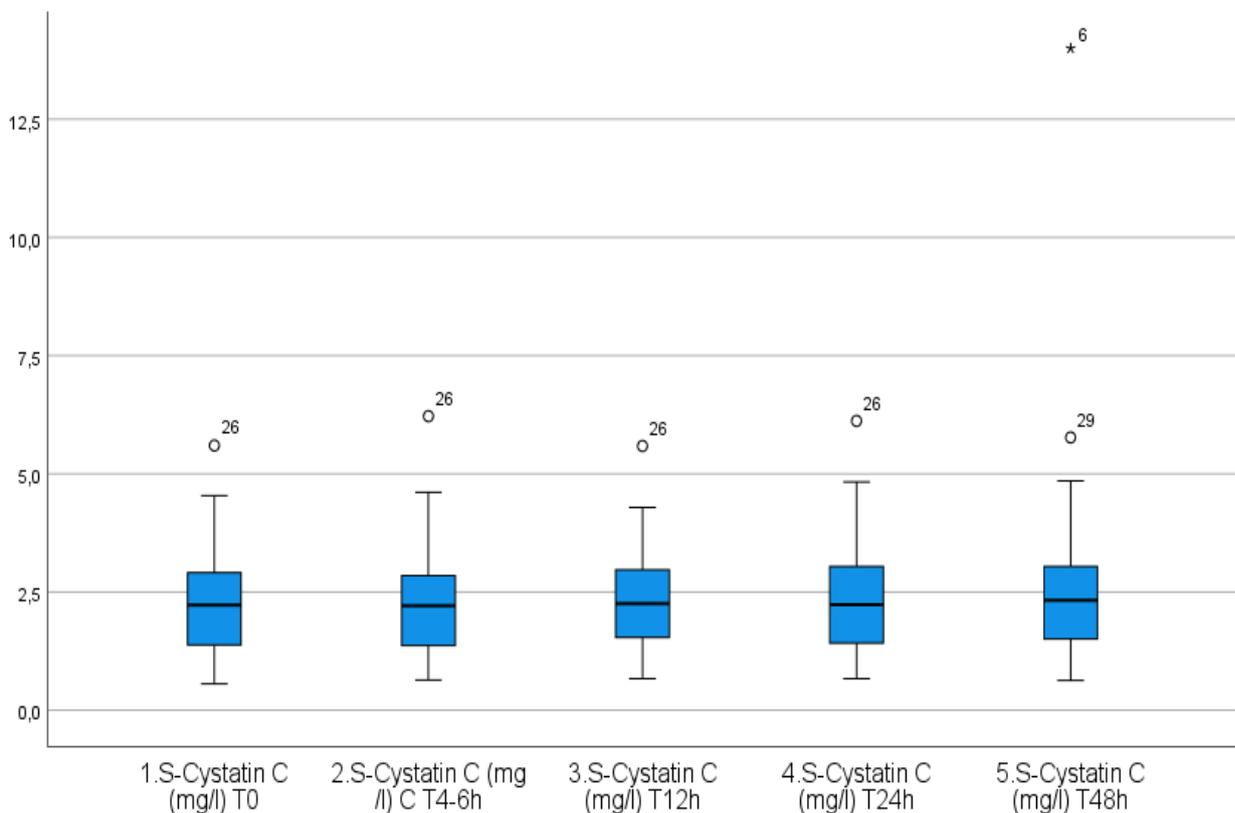


Abbildung 35: Box-Plot-Darstellung der Serum-Cystatin C Werte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

3.2 *Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C Werte zu den Zeitpunkten T0, T4 –6h, T12h, T24h und T48h*

		Ränge			Statistik für Test ^a	
		N	Mittlerer Rang	Rang-summe		
2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6 - 1. S-Cystatin C (mg/l) T0	Negative Ränge	22 ^a	19,89	437,50	2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6 - 1. S-Cystatin C (mg/l) T0	
	Positive Ränge	23 ^b	25,98	597,50		
	Bindungen	2 ^c			Z	-,904 ^b
	Gesamt	47			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,366

a. 2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6 < 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
 b. 2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6 > 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
 c. 2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6 = 1. S-Cystatin C (mg/l) T0

a. Wilcoxon-Test
 b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 36: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T4 – 6h

		Ränge			Statistik für Test ^a	
		N	Mittlerer Rang	Rang-summe		
3. S-Cystatin C (mg/l) T12 - 1. S-Cystatin C (mg/l) T0	Negative Ränge	23 ^a	25,35	583,00	Z	
	Positive Ränge	29 ^b	27,41	795,00	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
	Bindungen	0 ^c			-,966 ^b	
	Gesamt	52			,334	

a. 3. S-Cystatin C (mg/l) T12 < 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
 b. 3. S-Cystatin C (mg/l) T12 > 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
 c. 3. S-Cystatin C (mg/l) T12 = 1. S-Cystatin C (mg/l) T0

a. Wilcoxon-Test
 b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 37: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T12h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rang-summe
4. S-Cystatin C (mg/l) T24 - 1. S-Cystatin C (mg/l) T0	Negative Ränge	23 ^a	22,63	520,50
	Positive Ränge	24 ^b	25,31	607,50
	Bindungen	1 ^c		
	Gesamt	48		

- a. 4. S-Cystatin C (mg/l) T24 < 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
b. 4. S-Cystatin C (mg/l) T24 > 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
c. 4. S-Cystatin C (mg/l) T24 = 1. S-Cystatin C (mg/l) T0

Statistik für Test ^a	
4. S-Cystatin C (mg/l) T24 - 1. S-Cystatin C (mg/l) T0	
Z	-,460 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,645

- a. Wilcoxon-Test
b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 38: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T24h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rang-summe
5. S-Cystatin C (mg/l) T48 - 1. S-Cystatin C (mg/l) T0	Negative Ränge	18 ^a	17,39	313,00
	Positive Ränge	19 ^b	20,53	390,00
	Bindungen	1 ^c		
	Gesamt	38		

- a. 5. S-Cystatin C (mg/l) T48 < 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
b. 5. S-Cystatin C (mg/l) T48 > 1. S-Cystatin C (mg/l) T0
c. 5. S-Cystatin C (mg/l) T48 = 1. S-Cystatin C (mg/l) T0

Statistik für Test ^a	
5. S-Cystatin C (mg/l) T48 - 1. S-Cystatin C (mg/l) T0	
Z	-,581 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,561

- a. Wilcoxon-Test
b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 39: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T48h

4. Vergleich der Mediane des NC-Tests zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bezogen auf das Studiengesamtkollektiv

4.1 Durchschnittswerte für NC-Test zu den Zeitpunkten T0, T4 –6h, T12h, T24h und T48h

Die NC-Durchschnittswerte zum Zeitpunkt T0 lagen jeweils höher als zu den Zeitpunkten T4 – 6h, T12h und T24h (siehe Abbildung 40 und Tabelle 29). Dies war jedoch nur zum Zeitpunkt T24h statistisch signifikant (siehe Abbildungen 41 – 44).

Tabelle 29: Durchschnittswerte von NC-Test zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

NC-Test Messzeitpunkt	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
1. NC-Test T0	3,6650	7,78724	,04	44,93	,7350
2. NC-Test T4-6h	3,1271	5,80362	,04	25,82	,7200
3. NC-Test T12h	2,9508	4,48694	,03	21,34	,8200
4. NC-Test T24h	2,4906	4,66382	,04	24,94	,7200
5. NC-Test T48h	5,9442	17,72825	,03	110,59	1,0150

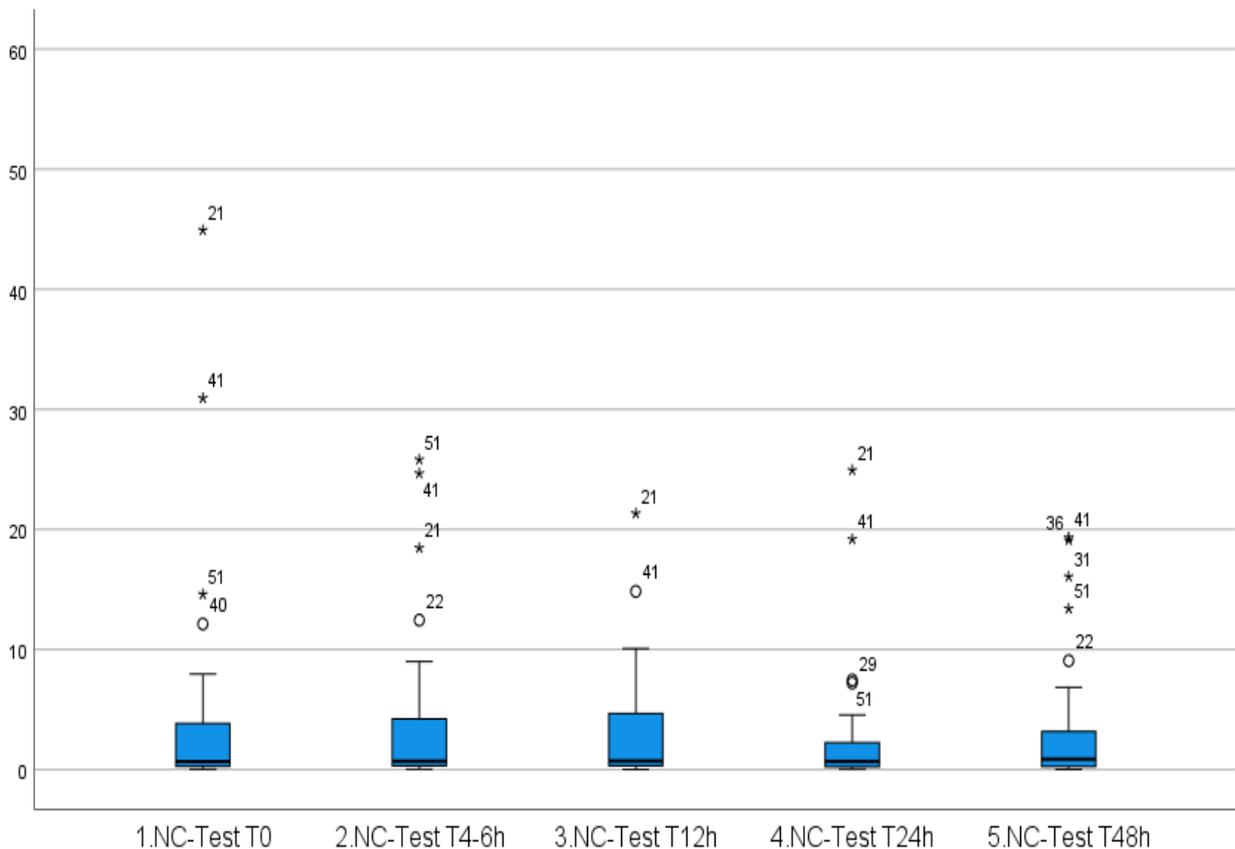


Abbildung 40: Box-Plot-Darstellung der NC-Werte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h

4.2 Wilcoxon-Rangsummen-Test: NC-Werte zu den Zeitpunkten T0, T4 –6h, T12h, T24h und T48h

		Ränge			Statistik für Test ^a	
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme		
2. NC-Test T4-6 - 1. NC-Test T0	Negative Ränge	24 ^a	23,13	555,00		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	Positive Ränge	22 ^b	23,91	526,00		
	Bindungen	1 ^c				
	Gesamt	47				

a. 2. NC-Test T4-6 < 1. NC-Test T0
 b. 2. NC-Test T4-6 > 1. NC-Test T0
 c. 2. NC-Test T4-6 = 1. NC-Test T0

Abbildung 41: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T4 – 6h

		Ränge			Statistik für Test ^a	
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme		
3. NC-Test T12 - 1. NC-Test T0	Negative Ränge	27 ^a	27,35	738,50		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	Positive Ränge	23 ^b	23,33	536,50		
	Bindungen	1 ^c				
	Gesamt	51				

a. 3. NC-Test T12 < 1. NC-Test T0
 b. 3. NC-Test T12 > 1. NC-Test T0
 c. 3. NC-Test T12 = 1. NC-Test T0

Abbildung 42: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T12h

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
4. NC-Test T24 - 1. NC-Test T0	Negative Ränge	30 ^a	27,37	821,00
	Positive Ränge	19 ^b	21,26	404,00
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	49		

- a. 4. NC-Test T24 < 1. NC-Test T0
- b. 4. NC-Test T24 > 1. NC-Test T0
- c. 4. NC-Test T24 = 1. NC-Test T0

Statistik für Test ^a	
4. NC-Test T24 - 1. NC-Test T0	
Z	-2,074 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,038

- a. Wilcoxon-Test
- b. Basiert auf positiven Rängen.

Abbildung 43: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T24

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
5. NC-Test T48 - 1. NC-Test T0	Negative Ränge	18 ^a	20,75	373,50
	Positive Ränge	22 ^b	20,30	446,50
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	40		

- a. 5. NC-Test T48 < 1. NC-Test T0
- b. 5. NC-Test T48 > 1. NC-Test T0
- c. 5. NC-Test T48 = 1. NC-Test T0

Statistik für Test ^a	
5. NC-Test T48 - 1. NC-Test T0	
Z	-,491 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,624

- a. Wilcoxon-Test
- b. Basiert auf negativen Rängen.

Abbildung 44: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T48h

Zusammenfassung: Auswertung der paarig verbundenen Laborkenngrößen: im Vergleich der Mediane des Kreatinins, Cystatin C, Harnstoffs und NC-Tests waren keine Signifikanzen festzustellen, außer im Vergleich der Mediane des NC-Tests zu den Messzeiten T0 zu T24h (siehe Abb. 43 und Tab.29).

VII. Auswertung der unpaarig verbundenen Laborkenngrößen

1. **Mediane der Serumkreatinin-Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0.**

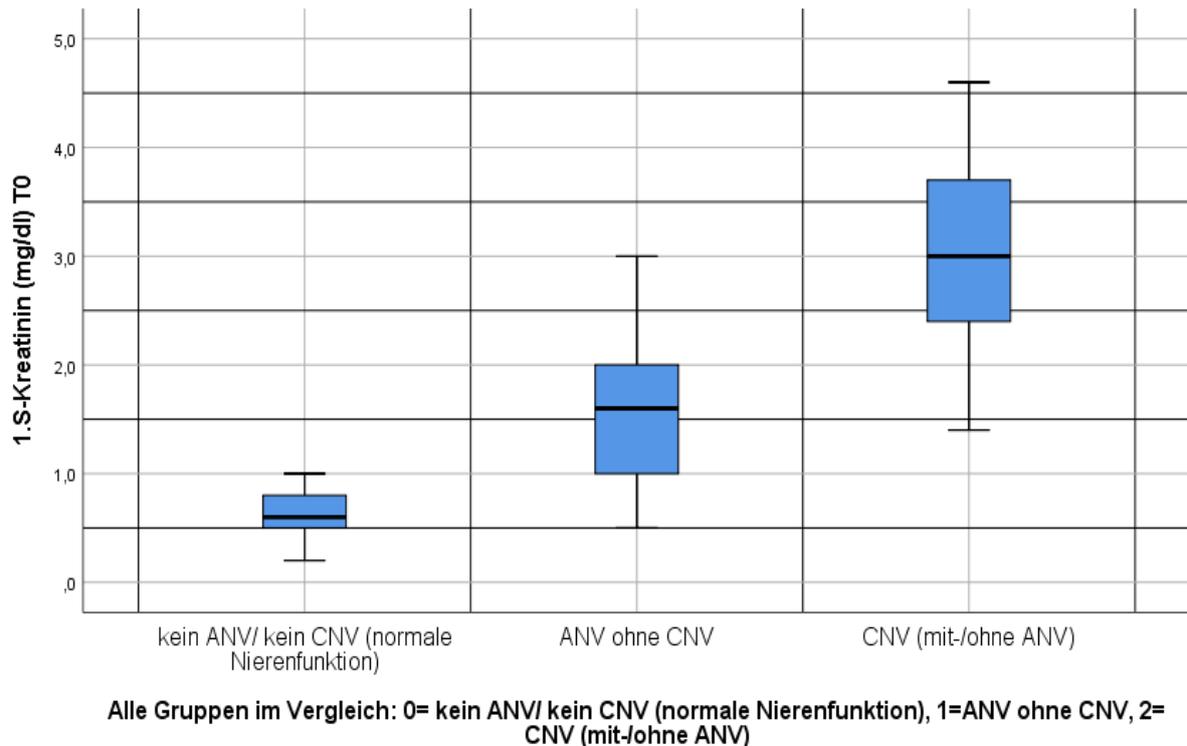


Abbildung 45: Schematische Darstellung von Serumkreatinin bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0

Tabelle 30: **Durchschnittswerte von Serumkreatinin (mg/dL) zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen**

	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Normale Nierenfunktion	0,633	0,2500	0,6	0,2	1,0
ANV ohne CNV	1,577	0,6218	1,600	0,5	3,0
CNV (\pmANV)	2,936	0,9508	3,000	1,4	4,6

Im Durchschnitt lagen die Serumkreatinin-Werte zum Zeitpunkt T0 bei der Gruppe mit CNV (\pm ANV) höher als in den Gruppen mit normaler Nierenfunktion bzw. mit ANV (ohne CNV). Die Patientengruppe mit ANV (ohne CNV) hatten im Durchschnitt wiederum höhere Serumkreatininwerte als Patienten mit gesunder Nierenfunktion (siehe Abbildung 45 und Tabelle 30).

Tabelle 31: **Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von Serumkreatinin-Werte zum Zeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Patientengruppen**

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Kruskal-Wallis H	27,826
df	2
Asymptotische Signifikanz	,000

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied der drei Gruppen im Median ihrer Serumkreatinin-Werte zum Zeitpunkt der ersten Messung T0 (Signifikanz: 0,000).

Mittels **Mann-Whitney-U-Test** konnten im Median der Kreatinin-Werte zum Zeitpunkt der ersten Messung T0 signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV), mit normaler Nierenfunktion (NF) und CNV (\pm ANV), sowie ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) festgestellt werden (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: **Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0**

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV (normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Mann-Whitney-U	25,000
Wilcoxon-W	70,000
Z	-3,675
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000

Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Mann-Whitney-U	,000
Wilcoxon-W	45,000
Z	-3,972
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0
Mann-Whitney-U	60,000
Wilcoxon-W	525,000
Z	-3,786
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

1.1 Serumkreatinin-Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h

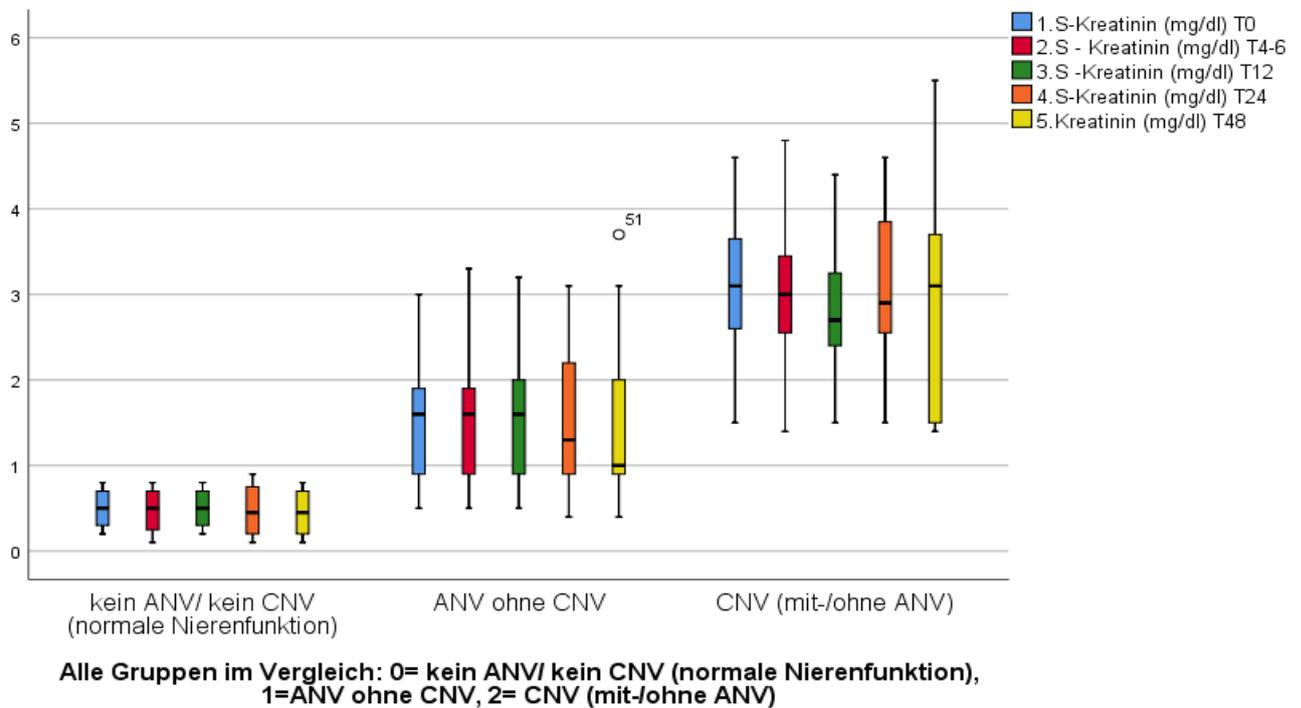


Abbildung 46: Schematische Darstellung von S. Kreatinin bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h

Tabelle 33: Durchschnittswerte von Serumkreatinin (mg/dL) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen

Messzeitpunkt	T0		T4 – 6h		T12h		T24h		T48h	
	Mittelwert	Median								
Normale Nierenfunktion	0,5 \pm 0,258	0,50 0	0,475 \pm 0,2986	0,50 0	0,500 \pm 0,2582	0,50 0	0,475 \pm 0,3500	0,45 0	0,450 \pm 0,3109	0,45 0
ANV ohne CNV	1,557 \pm 0,6501	1,60 0	1,53 \pm 0,746	1,60 0	1,576 \pm 0,7476	1,60 0	1,505 \pm 0,7781	1,30 0	1,500 \pm 0,9220	1,00 0
CNV (\pmANV)	3,000 \pm 0,9274	3,10 0	3,000 \pm 1,0354	3,00 0	2,845 \pm 0,9103	2,70 0	3,036 \pm 1,0318	2,90 0	2,945 \pm 1,4017	3,10 0

Im Durchschnitt wiesen Patienten mit CNV (\pm ANV) zu allen Messzeitpunkten höhere Serumkreatinin-Werte auf als Patienten mit normaler Nierenfunktion oder ANV (ohne CNV). Die Serumkreatinin Werte von Patienten mit ANV (ohne CNV) lagen im Durchschnitt wiederum höher als bei den Patienten mit gesunder Nierenfunktion (s. Abbildung 46 und Tabelle 33).

Tabelle 34: **Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Verlauf von Serumkreatinin zu den Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen**

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6	3. S-Kreatinin (mg/dL) T12	4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	5. S-Kreatinin (mg/dL) T48
Kruskal-Wallis H	27,826	23,523	24,771	24,200	16,104
df	2	2	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	,000	,000	,000	,000	,000

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied aller drei Gruppen im Median ihrer Serumkreatinin-Verläufe zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h (Signifikanz: 0,000).

Mittels **Mann-Whitney-U-Test** konnten im Median der Kreatinin-Werte zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV), mit normaler Nierenfunktion (NF) und CNV ((±ANV), sowie ANV (ohne CNV) und CNV ((±ANV) festgestellt werden (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: **Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h**

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV (normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV

	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	2. S - Kreatinin (mg/dL) T4-6	3. S -Kreatinin (mg/dL) T12	4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	5. S-Kreatinin (mg/dL) T48
Mann-Whitney-U	25,000	10,500	26,000	22,000	11,000
Wilcoxon-W	70,000	31,500	62,000	50,000	26,000
Z	-3,675	-3,298	-3,372	-3,183	-2,836
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	,001	,001	,005
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000	,000	,000	,001	,003

Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6	3. S-Kreatinin (mg/dL) T12	4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	5. S-Kreatinin (mg/dL) T48
Mann-Whitney-U	,000	,000	,000	,000	,000
Wilcoxon-W	45,000	21,000	36,000	28,000	15,000
Z	-3,972	-3,467	-3,830	-3,658	-3,122
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	,000	,000	,002
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000	,000	,000	,000	,000

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6	3. S-Kreatinin (mg/dL) T12	4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	5. S-Kreatinin (mg/dL) T48
Mann-Whitney-U	60,000	57,000	68,500	60,000	55,000
Wilcoxon-W	525,000	435,000	533,500	495,000	355,000
Z	-3,786	-3,634	-3,571	-3,711	-2,740
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,006
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]		,000			,005

2. **Mediane der Serum-Harnstoff Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0**

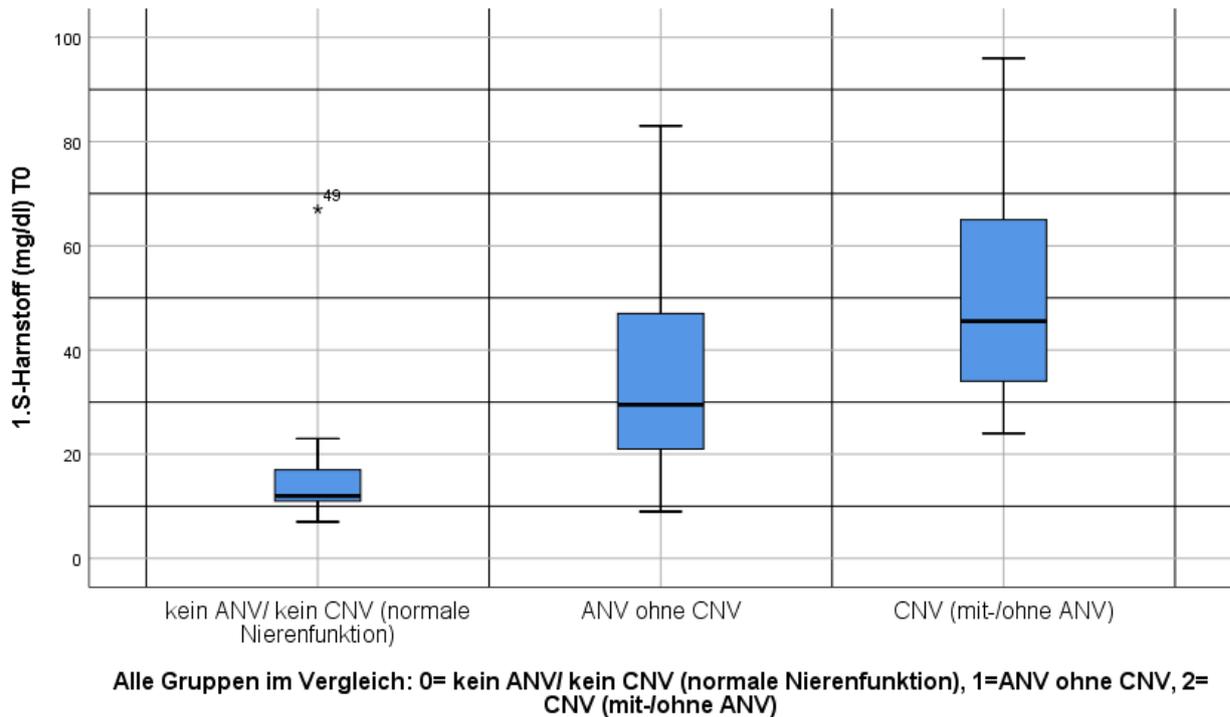


Abbildung 47: Schematische Darstellung von S. Harnstoff bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV(\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0

Tabelle 36: Durchschnittswerte von Serum Harnstoff (mg/dL) zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen

	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Normale Nierenfunktion	18,89	18,624	12,0	7,0	67,0
ANV ohne CNV	35,07	22,381	29,5	9,0	110,0
CNV (mit-/ohne ANV)	51,21	23,311	45,5	24	96

Im Durchschnitt lagen die Serum-Harnstoff Werte zum Zeitpunkt T0 bei der Gruppe mit CNV (\pm ANV) höher als in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion und der Gruppe mit ANV (ohne CNV). Die Patientengruppe mit ANV (ohne CNV) wiesen im Durchschnitt wiederum höhere Serum-Harnstoff Werte auf als Patienten mit gesunder Nierenfunktion (siehe Abbildung 47 und Tabelle 36)

Tabelle 37: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Patientengruppen

3.

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

1. S-Harnstoff (mg/dL) T0

Kruskal-Wallis H	15,547
df	2
Asymptotische Signifikanz	,000

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied der drei Gruppen im Median der Serum-Harnstoff Werte zum Zeitpunkt T0 (Signifikanz: 0,000). Mittels **Mann-Whitney-U-Test** konnten im Median der Harnstoff-Werte zum Zeitpunkt der ersten Messung T0 signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV), mit normaler Nierenfunktion (NF) und CNV ((±ANV), sowie ANV (ohne CNV) und CNV ((±ANV) festgestellt werden (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV (normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV

1. S-Harnstoff (mg/dL) T0

Mann-Whitney-U	52,500
Wilcoxon-W	97,500
Z	-2,752
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,004

Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)

1. S-Harnstoff (mg/dL) T0

Mann-Whitney-U	11,000
Wilcoxon-W	56,000
Z	-3,277
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000 ^b

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

1. S-Harnstoff (mg/dL) T0

Mann-Whitney-U	108,500
Wilcoxon-W	573,500
Z	-2,559
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,011

3.1 Serum-Harnstoff-Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h

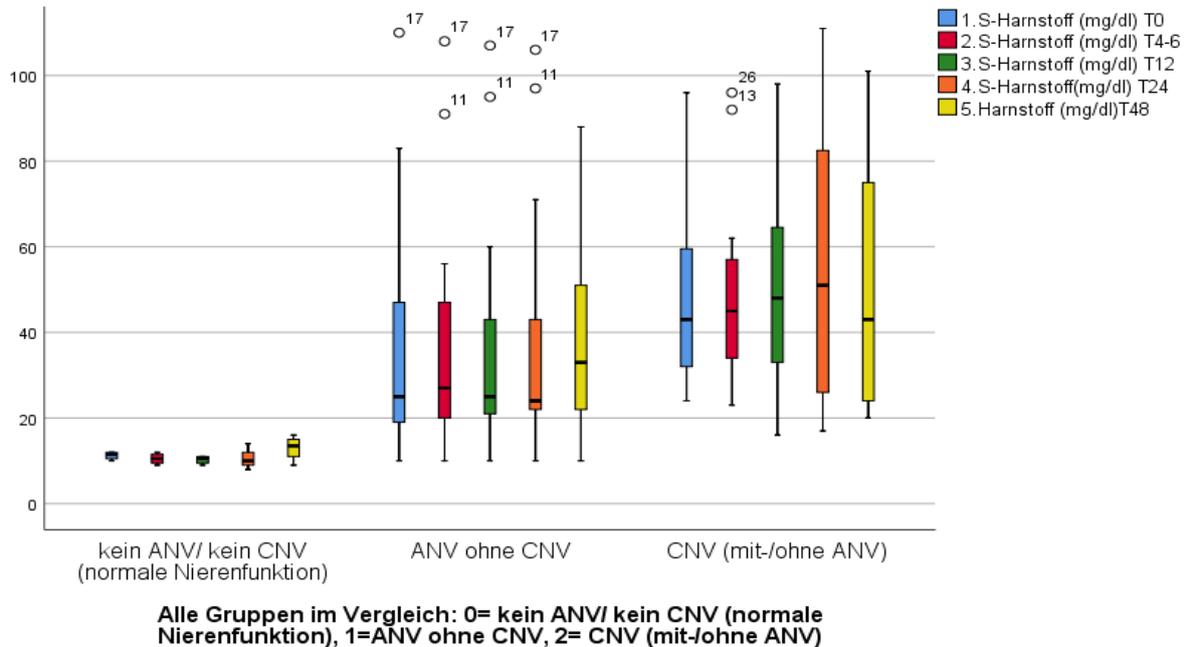


Abbildung 48: Schematische Darstellung von S. Harnstoff bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h

Tabelle 39: Durchschnittswerte von Serum-Harnstoff (mg/dL) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen

Mess-Zeitpunkt	T0		T4 – 6h		T12h		T24h		T48h	
	Mittelwert	Median								
Normale Nierenfunktion	11,25± 0,957	11,5	10,5± 1,291	10,50	10,25± 0,957	10,50	10,5± 2,517	10,00	13,00± 2,944	13,5
ANV ohne CNV	35,05± 24,725	25,00	34,95± 25,192	27,00	36,1± 25,159	25,00	37,38± 26,466	24,00	37,81± 21,949	33,0
CNV (mit/ohne ANV)	49,91± 25,225	43,00	49,73± 24,892	45,00	50,82± 27,407	48,00	54,55± 34,230	51,00	51,64± 31,627	43,0

Im Durchschnitt wiesen Patienten mit CNV (\pm ANV) zu allen Messzeitpunkten höhere Serum-Harnstoff Werte auf als Patienten mit normaler Nierenfunktion oder ANV (ohne CNV). Die Serum-Harnstoff Werte von Patienten mit ANV (ohne CNV) lagen im Durchschnitt wiederum höher als bei Patienten mit gesunder Nierenfunktion (siehe Abbildung 48 und Tabelle 39).

Tabelle 40: **Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Verlauf von Serum-Harnstoff zu den Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen**

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	4. S- Harnstoff(mg/dL) T24	5. S-Harnstoff (mg/dL)T48
Kruskal-Wallis H	15,547	18,737	12,440	9,923	5,839
df	2	2	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	,000	,000	,002	,007	,054

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied der drei Gruppen im Median der Serum-Harnstoff Werte zu den Messzeitpunkten **T0 – T24h**.

Mittels **Mann-Whitney-U-Test** konnten im Median der Harnstoff-Werte zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion (NF) und der Patientengruppe mit CNV ((±ANV) festgestellt werden. Die Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und ANV (ohne CNV) wies zu den Zeitpunkten T0 – T24h signifikante Unterschiede auf, während die Patientengruppen mit ANV (ohne CNV) und CNV ((±ANV) nur zu den Zeitpunkten T0 – T12h signifikante Unterschiede aufwiesen (Tabelle 41).

Tabelle 41: **Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h**

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV

	1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	4. S- Harnstoff(mg/dL) T24	5. S- Harnstoff (mg/dL)T48
Mann-Whitney-U	52,500	12,000	45,500	42,500	26,000
Wilcoxon-W	97,500	33,000	81,500	70,500	41,000
Z	-2,752	-3,226	-2,670	-2,363	-1,964
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006	,001	,008	,018	,050
Exakte Signifikanz [2*(1- seitige Sig.)]	,004	,000	,006	,016	,051

Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	4. S- Harnstoff(mg/dL) T24	5. S-Harnstoff (mg/dL)T48
Mann-Whitney-U	11,000	,000	12,000	11,500	6,000
Wilcoxon-W	56,000	21,000	48,000	39,500	21,000
Z	-3,277	-3,467	-3,004	-2,804	-2,437
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,001	,001	,003	,005	,015
Exakte Signifikanz [2*(1- seitige Sig.)]	,000	,000	,002	,003	,013

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	4. S- Harnstoff(mg/dL) T24	5. S-Harnstoff (mg/dL)T48
Mann-Whitney-U	108,500	89,500	130,000	136,500	109,500
Wilcoxon-W	573,500	467,500	595,000	571,500	409,500
Z	-2,559	-2,737	-2,017	-1,725	-,800
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,011	,006	,044	,084	,424
Exakte Signifikanz [2*(1- seitige Sig.)]		,005			,430

4. **Mediane der Serum-Cystatin C Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0**

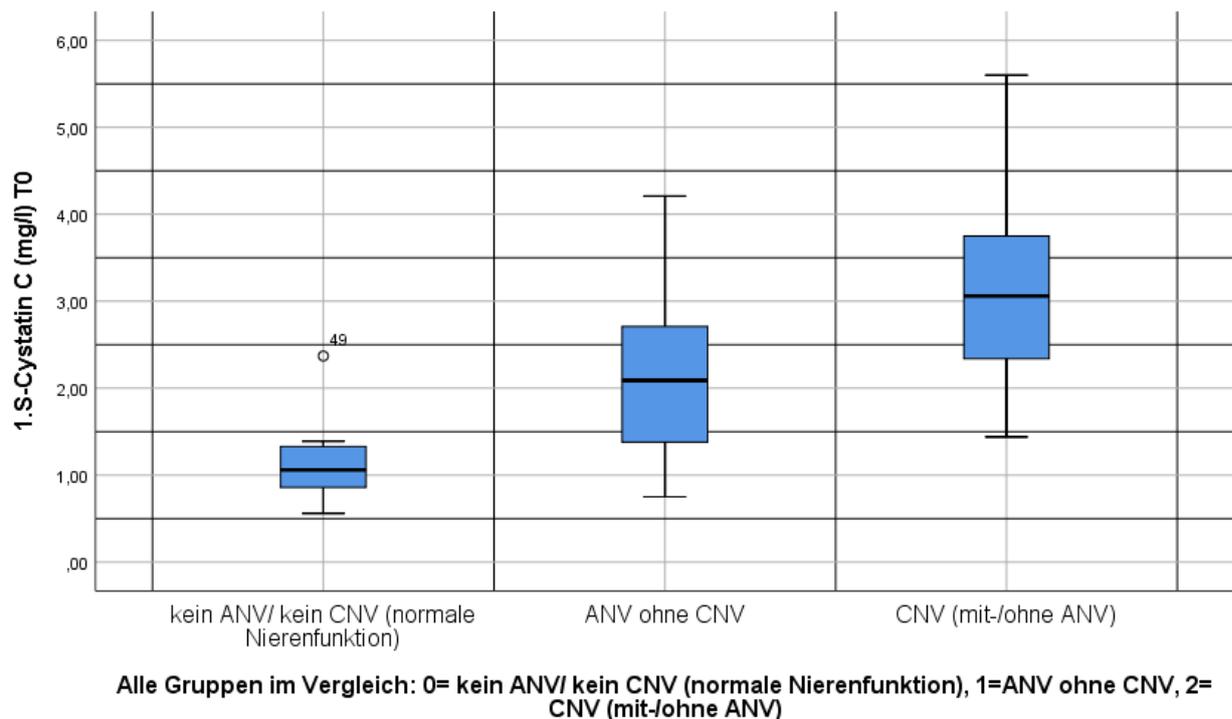


Abbildung 49: Schematische Darstellung von Serum-Cystatin C bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0

Tabelle 42: Durchschnittswerte von Serum-Cystatin C (mg/l) zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen

	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Normale Nierenfunktion	1,1600	0,523	1,0600	0,56	2,37
ANV ohne CNV	2,0573	0,8407	2,0900	0,75	4,21
CNV (\pm ANV)	3,1071	1,1043	3,0600	1,44	5,600

Im Durchschnitt lagen zum Zeitpunkt T0 die Serum-Cystatin C Werte bei der Gruppe mit CNV (\pm ANV) höher als bei der Gruppe mit normaler Nierenfunktion und der Gruppe mit ANV ohne CNV. Die Patienten mit ANV (ohne CNV) wiesen im Durchschnitt wiederum höhere Cystatin C Werte auf als Patienten mit gesunder Nierenfunktion (siehe Abbildung 49 und Tabelle 42).

Tabelle 43: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Patientengruppen

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)		1. S-Cystatin C (mg/l) T0
Kruskal-Wallis H		18,943
df		2
Asymptotische Signifikanz		,000

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied der drei Patientengruppen im Median der Serum-Cystatin C Werte zum Zeitpunkt der ersten Messung T0 (Signifikanz: 0,000).

Mittels **Mann-Whitney-U-Test** konnten im Median der Serum-Cystatin C Werte zum Zeitpunkt der ersten Messung T0 signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV), mit normaler Nierenfunktion (NF) und CNV ((±ANV), sowie ANV (ohne CNV) und CNV ((±ANV) festgestellt werden (siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV		1. S-Cystatin C (mg/l) T0
Mann-Whitney-U		53,000
Wilcoxon-W		98,000
Z		-2,733
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,006
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]		,005

Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)		1. S-Cystatin C (mg/l) T0
Mann-Whitney-U		4,000
Wilcoxon-W		49,000
Z		-3,717
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]		,000

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)		1. S-Cystatin C (mg/l) T0
Mann-Whitney-U		91,000
Wilcoxon-W		556,000
Z		-2,999
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,003

4.1 Serum-Cystatin C Konzentrationen von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h

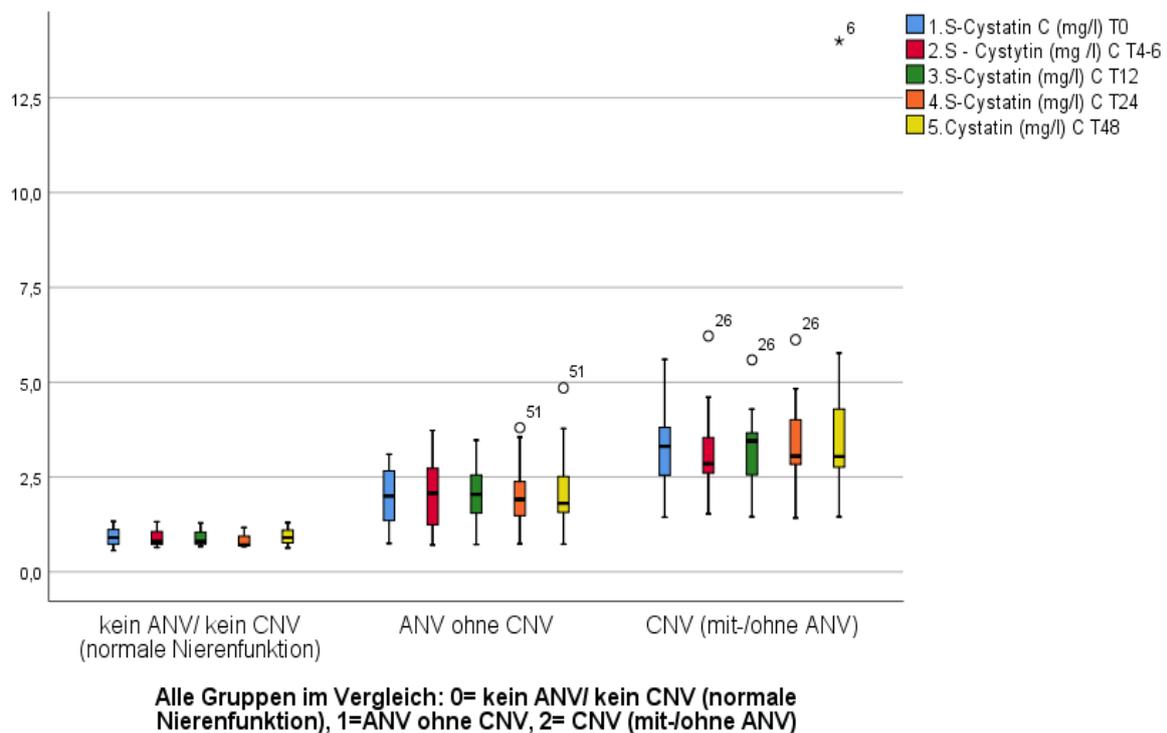


Abbildung 50: Schematische Darstellung von Serum-Cystatin C bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h

Tabelle 45: Durchschnittswerte von Serum-Cystatin C (mg/l) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen

Messzeitpunkt	T0		T4-6h		T12h		T24h		T48h	
	Mittelwert	Median								
Normale Nierenfunktion	0,930 \pm 0,3858	0,90 00	0,920 \pm 0,3553	0,80 00	0,920 \pm 0,3269	0,80 00	0,850 \pm 0,2778	0,71 00	0,943 \pm 0,3371	0,90 0
ANV ohne CNV	1,978 \pm 0,7187	2,00	2,050 \pm 0,8541	2,07 50	2,024 \pm 0,7006	2,04 50	1,984 \pm 0,8678	1,91 00	2,084 \pm 1,0065	1,80 5
CNV (mit-/ohne ANV)	3,287 \pm 1,1520	3,31 00	3,264 \pm 1,2842	2,85 00	3,301 \pm 1,0827	3,45 00	3,489 \pm 1,2479	3,05 00	4,288 \pm 3,4144	3,04 00

Die Serum-Cystatin C Werte von Patienten mit CNV (\pm ANV) lagen im Durchschnitt höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder ANV (ohne CNV). Die Patienten mit ANV (ohne CNV) wiesen im Durchschnitt wiederum höhere Serum-Cystatin C Werte auf als Patienten mit gesunder Nierenfunktion (siehe Abbildung 50 und Tabelle 45).

Tabelle 46: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Verlauf von Serum-Cystatin C zu den Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2. S-Cystatin C (mg /l) T4-6	3. S-Cystatin C (mg/l) T12	4. S-Cystatin C (mg/l) T24	5. S-Cystatin C (mg/l) T48
Kruskal-Wallis H	18,943	16,672	19,052	20,460	13,396
df	2	2	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	,000	,000	,000	,000	,001

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied der drei Patientengruppen im Median ihrer Serum-Cystatin C Werten zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h (Signifikanz: 0,000).

Mittels **Mann-Whitney-U-Test** konnten im Median der Serum-Cystatin C Werte zu allen Messzeitpunkten T0 – T48h signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV), mit normaler Nierenfunktion (NF) und CNV ((±ANV), sowie ANV (ohne CNV) und CNV ((±ANV) festgestellt werden (siehe Tabelle 47).

Tabelle 47: Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV

	1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2. S-Cystatin C (mg /l) T4-6	3. S-Cystatin C (mg/l) T12	4. S-Cystatin C (mg/l) T24	5. S-Cystatin C (mg/l) T48
Mann-Whitney-U	53,000	22,000	36,000	22,000	17,000
Wilcoxon-W	98,000	43,000	72,000	43,000	27,000
Z	-2,733	-2,754	-3,008	-2,845	-1,980
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006	,006	,003	,004	,048
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,005	,004	,002	,003	,049

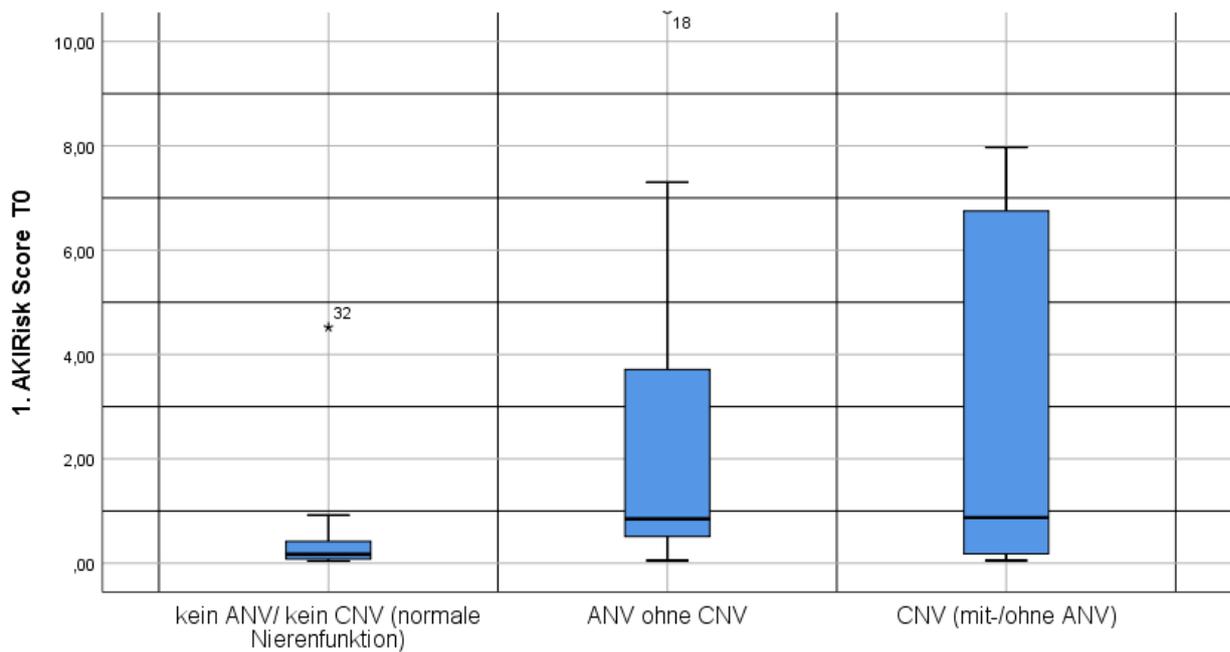
Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2. S-Cystatin C (mg /l) T4-6	3. S-Cystatin C (mg/l)T12	4. S-Cystatin C (mg/l) T24	5. S-Cystatin C (mg/l) T48
Mann-Whitney-U	4,000	,000	2,000	1,000	1,000
Wilcoxon-W	49,000	21,000	38,000	22,000	11,000
Z	-3,717	-3,464	-3,686	-3,333	-2,744
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	,000	,001	,006
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000	,000	,000	,000	,003

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2. S-Cystatin C (mg /l) T4-6	3. S-Cystatin C (mg/l) T12	4. S-Cystatin C (mg/l) T24	5. S-Cystatin C (mg/l) T48
Mann-Whitney-U	91,000	92,000	98,000	61,000	47,000
Wilcoxon-W	556,000	470,000	563,000	496,000	323,000
Z	-2,999	-2,667	-2,822	-3,469	-2,927
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003	,008	,005	,001	,003
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]		,007		,000	,003

5. Mediane der NC-Werte von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0



Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

Abbildung 51: Schematische Darstellung von NC-Test (AKIRisk Score) bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0

Tabelle 48: Durchschnittswerte von NC-Test zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen

Gruppe	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Normale Nierenfunktion	0,7422	1,4440	0,1700	0,4	4,52
ANV ohne CNV	2,8669	3,864	0,8500	0,5	14,61
CNV (\pm ANV)	7,197	13,553	0,8750	0,5	44,93

Im Durchschnitt lagen die NC-Werte zum Messzeitpunkt T0 bei der Gruppe mit CNV (\pm ANV) höher als bei der Gruppe mit normaler Nierenfunktion und der Gruppe mit ANV (ohne CNV). Die Patienten mit ANV (ohne CNV) wiesen im Durchschnitt wiederum höhere NC-Werte auf als Patienten mit gesunder Nierenfunktion (s. Abbildung 51 und Tabelle 48).

Tabelle 49: **Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von NC-Test aller drei Patientengruppen zum Messzeitpunkt T0**

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

1. AKIRisk Score T0

Kruskal-Wallis H	6,912
df	2
Asymptotische Signifikanz	,032

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied der drei Gruppen im Median der NC-Werte zum Zeitpunkt der ersten Messung T0.

Mittels **Mann-Whitney-U-Test** wurden im Median der NC-Werte zum Zeitpunkt der ersten Messung T0 signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion (NF) und der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV) festgestellt. Die Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und CNV ((±ANV), sowie mit ANV (ohne CNV) und CNV ((±ANV) wiesen jedoch zum Zeitpunkt T0 **keine** signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 50).

Tabelle 50: **Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0**

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV

1. AKIRisk Score T0

Mann-Whitney-U	52,000
Wilcoxon-W	97,000
Z	-2,696
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,007
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,006

Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)

1. AKIRisk Score T0

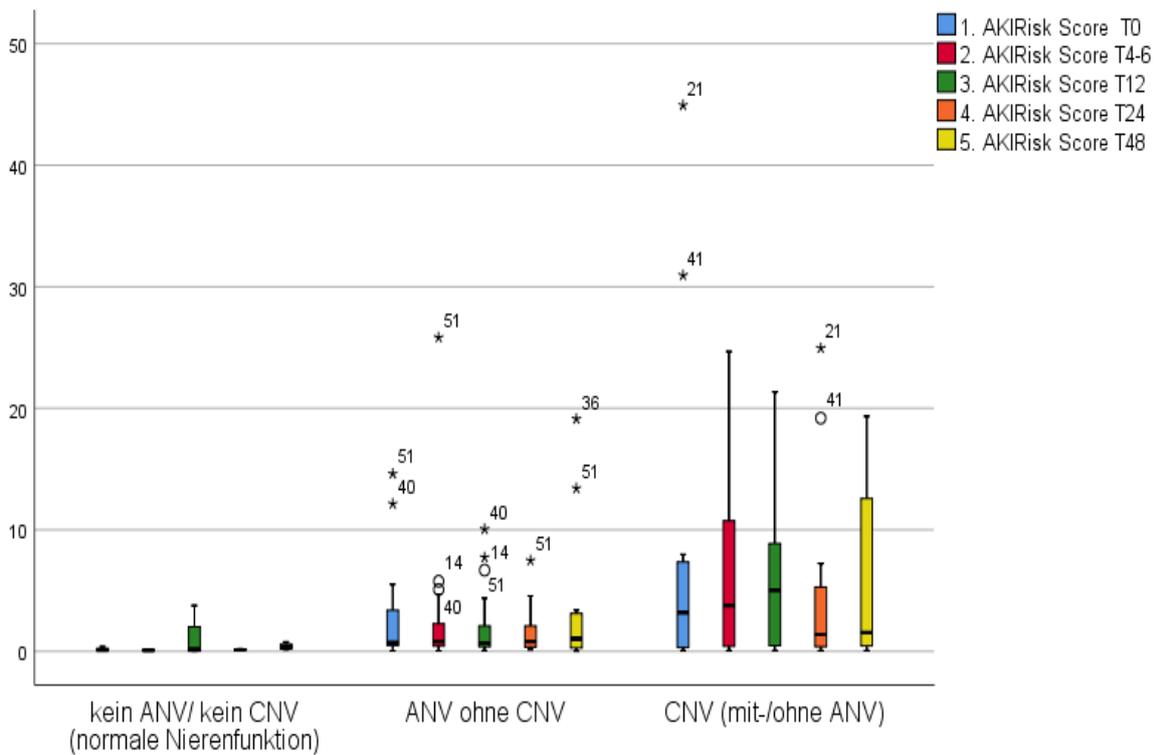
Mann-Whitney-U	33,500
Wilcoxon-W	78,500
Z	-1,859
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,063
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,062

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

1. AKIRisk Score T0

Mann-Whitney-U	195,000
Wilcoxon-W	300,000
Z	-,207
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,836

5.1 NC-Werte von Patienten mit gesunder Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h



Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

Abbildung 52: Schematische Darstellung von NC-Test bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h

Tabelle 51: Durchschnittswerte von NC-Test im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen

Messzeitpunkt	T0		T4-6h		T12h		T24h		T48h	
	Mittelwert	Median								
Normale Nierenfunktion	0,152± 0,1602	0,900 0	0,825± 0,3340	0,080 0	1,032± 1,8289	0,165 0	0,137± 0,4856	0,115 0	0,400± 0,2635	0,340 0
ANV ohne CNV	2,708± 3,9447	0,710 0	2,738± 5,5632	0,810 0	2,071± 2,8453	0,690 0	1,551± 1,7903	0,800 0	2,688± 4,7438	1,040 0
CNV (\pmANV)	9,049± 14,871	3,180 0	6,846± 8,4232	3,770 0	6,173± 6,9782	5,020 0	5,445± 8,5673	1,380 0	15,06± 32,405	1,550 0

Im Durchschnitt wiesen Patienten mit CNV (\pm ANV) höhere NC-Werte auf als Patienten mit normaler Nierenfunktion oder ANV (ohne CNV). Die Patienten mit ANV (ohne CNV) haben im Durchschnitt wiederum höhere NC-Werte als Patienten mit gesunder Nierenfunktion aufgewiesen (siehe Abbildung 52 und Tabelle 51).

Tabelle 52: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Median von NC-Test zu den Messzeitpunkten T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen

Gruppenvariable: Alle Gruppen im Vergleich: 0= kein ANV/ kein CNV (normale Nierenfunktion), 1=ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. AKIRisk Score T0	2. AKIRisk Score T4-6	3. AKIRisk Score T12	4. AKIRisk Score T24	5. AKIRisk Score T48
Kruskal-Wallis H	6,912	8,500	5,109	6,739	3,549
df	2	2	2	2	2
Asymptotische Signifikanz	,032	,014	,078	,034	,170

Der Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied der drei Patientengruppen im Median ihrer NC-Werte lediglich zu den Messzeitpunkten **T0, T4 - 6h und T24h** (Tabelle 52).

Mittels **Mann-Whitney-U-Test** konnten im Median der NC-Werte zu den Messungen **T0, T4 – 6h und T24h** signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion (NF) und der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV) festgestellt werden. Die Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion und CNV ((±ANV) wiesen lediglich zu den Zeitpunkten **T0 und T12h** signifikante Unterschiede auf. Zwischen der Patientengruppe mit ANV (ohne CNV) und der Patientengruppe mit CNV ((±ANV) waren **keine** signifikante Unterschiede im Median der NC-Werte nachzuweisen (Tabelle 53).

Tabelle 53: Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h

Gruppe 1: 0=kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1= ANV ohne CNV

	1. AKIRisk Score T0	2. AKIRisk Score T4-6	3. AKIRisk Score T12	4. AKIRisk Score T24	5. AKIRisk Score T48
Mann-Whitney-U	52,000	28,000	66,500	31,000	33,000
Wilcoxon-W	97,000	56,000	102,500	59,000	48,000
Z	-2,696	-2,833	-1,916	-2,818	-1,560
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,007	,005	,055	,005	,119
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,006	,003	,054	,003	,129

Gruppe 2: 0= kein ANV/kein CNV(normale Nierenfunktion), 1=CNV (mit-/ohne ANV)

	1. AKIRisk Score T0	2. AKIRisk Score T4-6	3. AKIRisk Score T12	4. AKIRisk Score T24	5. AKIRisk Score T48
Mann-Whitney-U	33,500	16,000	25,000	29,000	12,500
Wilcoxon-W	78,500	44,000	61,000	57,000	27,500
Z	-1,859	-2,462	-2,116	-1,493	-1,701
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,063	,014	,034	,136	,089
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,062	,012	,035	,149	,090

Gruppe 3: 1= ANV ohne CNV, 2= CNV (mit-/ohne ANV)

	1. AKIRisk Score T0	2. AKIRisk Score T4-6	3. AKIRisk Score T12	4. AKIRisk Score T24	5. AKIRisk Score T48
Mann-Whitney-U	195,000	178,500	180,500	186,500	109,000
Wilcoxon-W	300,000	556,500	645,500	291,500	409,000
Z	-,207	-,289	-,743	-,428	-,818
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,836	,773	,457	,669	,414
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]		,776			,430

VIII. ROC - Analysen

1. Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme bezogen auf das Gesamtkollektiv

1.1 Zusammenfassende Übersicht

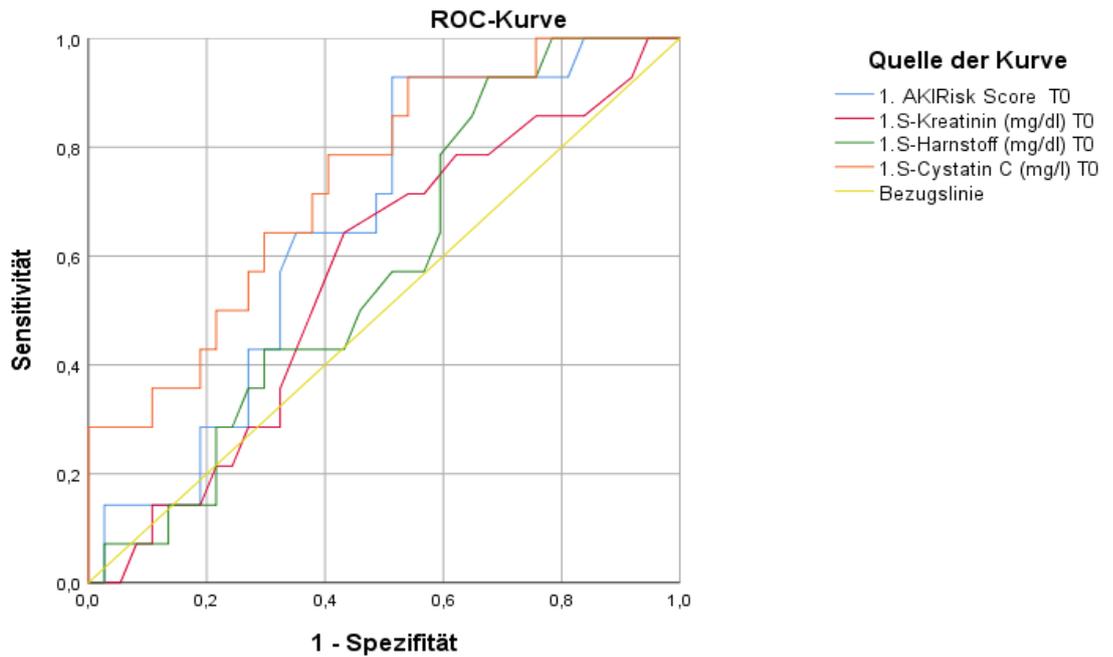
Tabelle 54: Gesamtübersicht über den ROC-Vergleich und der jeweiligen AUC-Flächen von NC-Test und aller gemessener Biomarker zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0-T48h bezogen auf die Mortalität < 28 Tage ab ICU-Aufnahme der Patienten.

(Die gelbmarkierten Werte sind zu den einzelnen Messzeitpunkten statistisch signifikant. Die grünmarkierten Werte stellen die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Biomarkern dar. Die rotmarkierten Werte geben die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Zeitverläufen wieder.)

Biomarker	AUC T0	AUC T4 – 6h	AUC T12h	AUC T24	AUC T48h	AUC-Durchschnitt
NC-Test	,656	,678	,674	,746	,750	0,700
Serum-Kreatinin	,566	,524	,487	,514	,500	0,518
Serum - Harnstoff	,578	,573	,533	,527	,552	0,552
Serum-Cystatin C	,737	,689	,650	,623	,703	0,680
AUC-Durchschnitt	0,634	0,616	0,586	0,602	0,626	

Tabelle 54 gibt einen Überblick ROC-AUC Vergleiche aller Biomarker bezogen auf das Eintreten der Mortalität innerhalb 28 Tage ab ICU Aufnahme der Patienten wieder. Der NC-Test schnitt als Produktkombination der Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 unter allen Biomarkern am besten ab (AUC-Durchschnitt 0,700). Hinsichtlich der zeitlichen Vorhersage aus der Kombination aller Biomarker lieferte der Zeitpunkt T0 den höchsten AUC-Durchschnitt 0,634.

1.1 Die prädiktiven Werte der untersuchten Biomarker zu den einzelnen Messzeit-punkten T0 bis T48 bezogen auf die Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 53: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

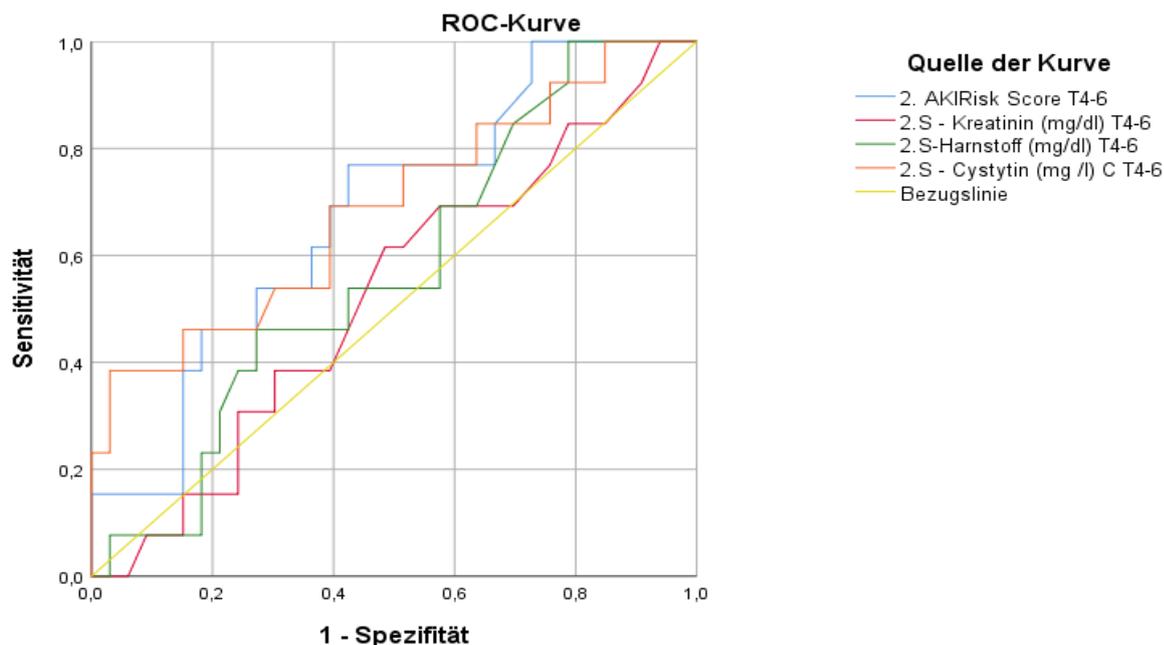
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T0 war lediglich der Biomarker Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme (siehe Abbildung 53 und Tabelle 55). Dabei lag die selbstbestimmte beste Sensitivität bei 64,3% und Spezifität bei 70,3% (siehe Tabelle 56).

Testvariablen bei T0	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1. NC-Test T0	,656	,079	,087	,502	,811
1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	,566	,087	,473	,395	,736
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	,578	,083	,393	,416	,740
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	,737	,075	,009	,590	,885

Tabelle 55: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

Tabelle 56: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Cystatin C zum Messzeitpunkt T0

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2,4150	64,3%	70,3%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 54: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Aus der Kombination von NC - Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T4-6h war lediglich der Biomarker Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme (siehe Abbildung 54 und Tabelle 57). Dabei lag die selbstbestimmte beste Sensitivität bei 46,2% und Spezifität bei 88,8% (siehe Tabelle 58).

Tabelle 57: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Testvariablen bei T4 – 6h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
2. NC-Test T4-6	,678	,085	,062	,512	,844
2. S -Kreatinin (mg/dL) T4-6	,524	,093	,798	,342	,707
2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	,573	,089	,442	,398	,749
2. S -Cystatin C (mg /l) T4-6	,689	,091	,048	,510	,868

Tabelle 58: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Cystatin C zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
2. S - Cystatin C (mg /l) T4-6	2,9050	46,2%	88,8%

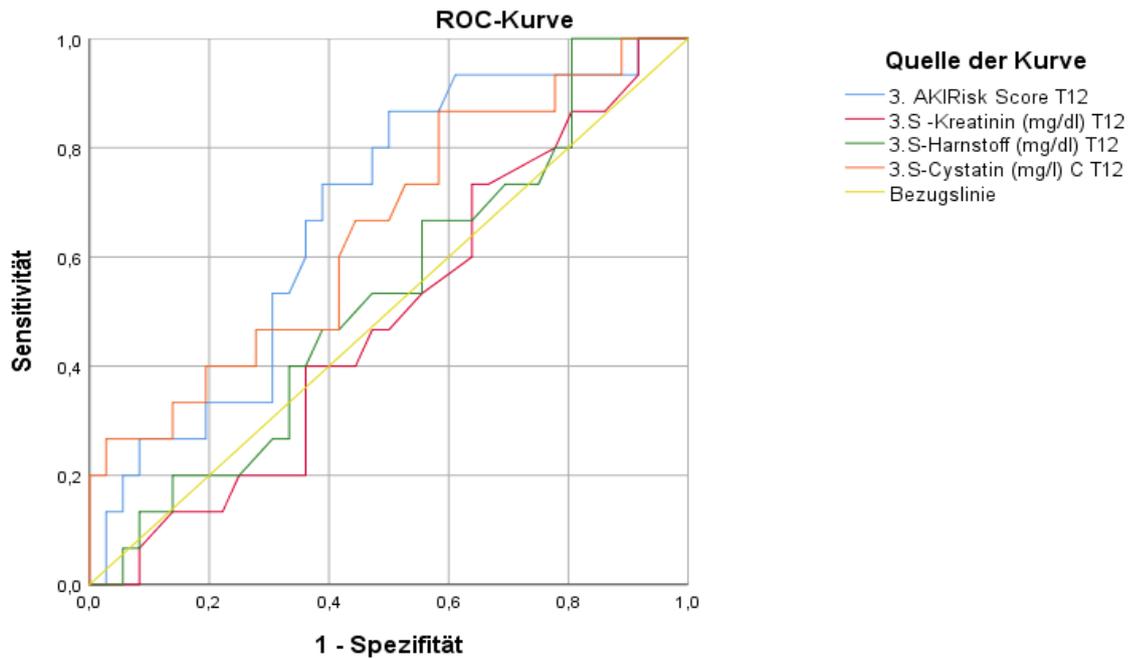
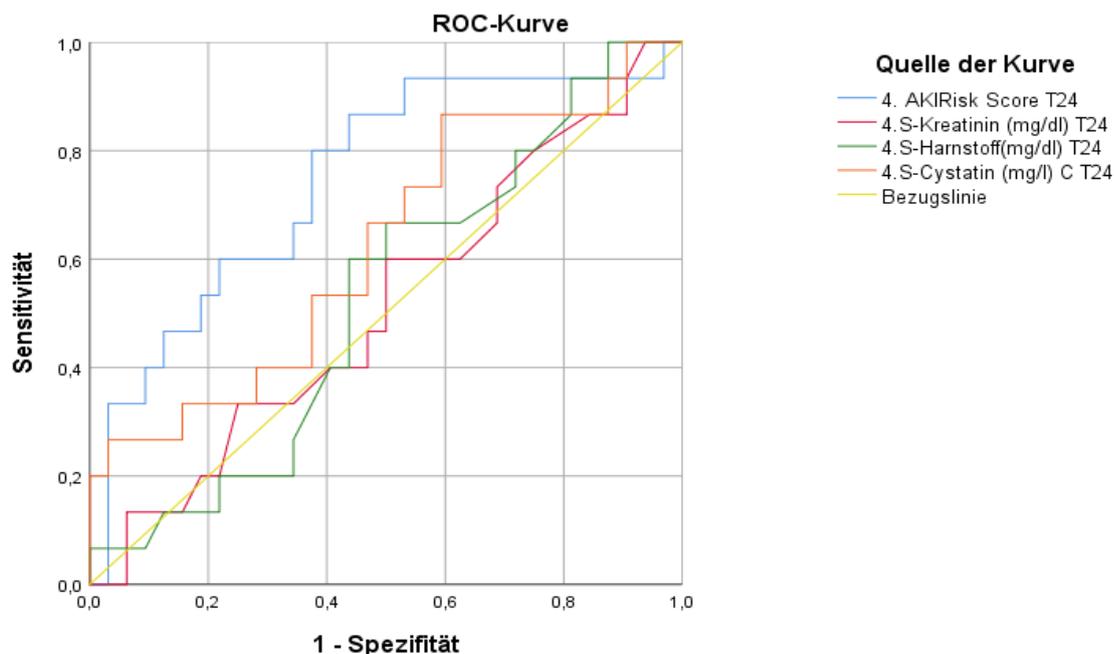


Abbildung 55: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T12h konnte keine Signifikanz hinsichtlich der Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme ermittelt werden (siehe Abbildung 55 und Tabelle 59).

Tabelle 59: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Testvariablen bei T12h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
3. NC-Test T12	,674	,080	,052	,518	,830
3. S -Kreatinin (mg/dL) T12	,487	,086	,885	,319	,655
3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	,533	,086	,710	,365	,702
3. S-Cystatin C (mg/l) T12	,650	,085	,094	,483	,817



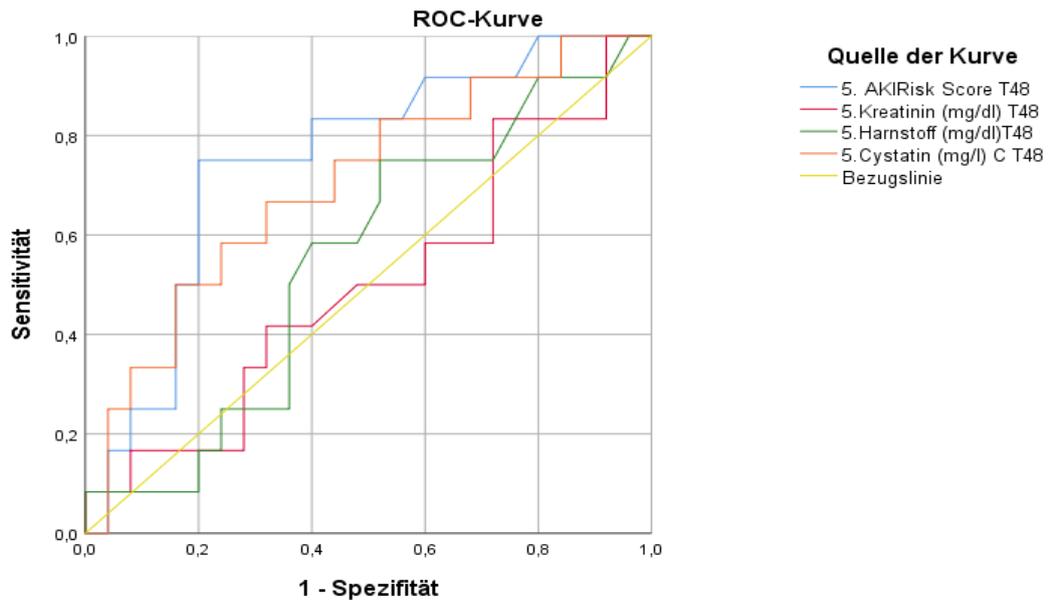
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 56: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T24h war lediglich der NC-Test signifikant prädiktiv hinsichtlich der Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme (siehe Abbildung 56 und Tabelle 60).

Tabelle 60: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Testvariablen bei T24h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
4. NC-Test T24	,746	,079	,007	,591	,901
4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	,514	,091	,882	,336	,691
4. S-Harnstoff(mg/dL) T24	,527	,088	,767	,355	,699
4. S-Cystatin C (mg/l) T24	,623	,090	,178	,447	,798



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 57: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T48h war lediglich der NC-Test signifikant prädiktiv hinsichtlich der Mortalität < 28 Tage ab ICU Aufnahme (siehe Abbildung 57 und Tabelle 61). Dabei lag die selbstbestimmte beste Sensitivität bei 75% und Spezifität bei 80% (siehe Tabelle 62).

Tabelle 61: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Testvariablen bei T48h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
5. NC-Test T48	,750	,085	,015	,583	,917
5. S-Kreatinin (mg/dL) T48	,500	,105	1,000	,295	,705
5. S-Harnstoff (mg/dL) T48	,552	,100	,615	,357	,747
5. S-Cystatin C (mg/l) T48	,703	,092	,048	,523	,884

Tabelle 62: Grenzwertbestimmung: Der NC Test in Kombination mit allen Biomarkern

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
5. NC-Test T48	2,4300	75%	80%

2. Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der ICU-Mortalität bezogen auf das Gesamtkollektiv

2.1 Zusammenfassende Übersicht

Tabelle 63: Gesamtübersicht über den ROC-Vergleich und der jeweiligen AUC-Flächen von NC-Test und aller gemessener Biomarker zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0-T48h bezogen auf die ICU-Mortalität.

(Die gelbmarkierten Werte sind zu den einzelnen Messzeitpunkten statistisch signifikant. Die grünmarkierten Werte stellen die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Biomarkern dar. Die rotmarkierten Werte geben die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Zeitverläufen wieder.)

Biomarker	AUC T0	AUC T4-6h	AUC T12h	AUC T24	AUC T48h	AUC-Durchschnitt (Mean)
NC-Test	,706	,704	,716	,767	,768	0,732
Serum - Cystatin C	,733	,677	,671	,643	,750	0,694
Serum-Kreatinin	,636	,571	,568	,574	,615	0,592
Serum-Harnstoff	,500	,442	,449	,447	,497	0,467
AUC-Durchschnitt (Mean)	0,643	0,598	0,601	0,607	0,657	

Tabelle 63 gibt einen Überblick ROC-AUC Vergleiche aller Biomarker bezogen auf das Eintreten der ICU-Mortalität wieder. Der NC-Test schnitt als Produktkombination der Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 unter allen Biomarkern am besten ab (AUC-Durchschnitt 0,732), gefolgt von Cystatin C (AUC-Durchschnitt 0,694). Hinsichtlich der zeitlichen Vorhersage lieferte der Zeitpunkt T48h den höchsten AUC-Durchschnittswert von 0,657 gefolgt vom Messzeitpunkt T0 mit einem AUC-Durchschnitt von 0,643.

2.2 Die prädiktiven Werte der untersuchten Biomarker zu den einzelnen Messzeitpunkten T0 bis T48 bezogen auf die ICU-Mortalität

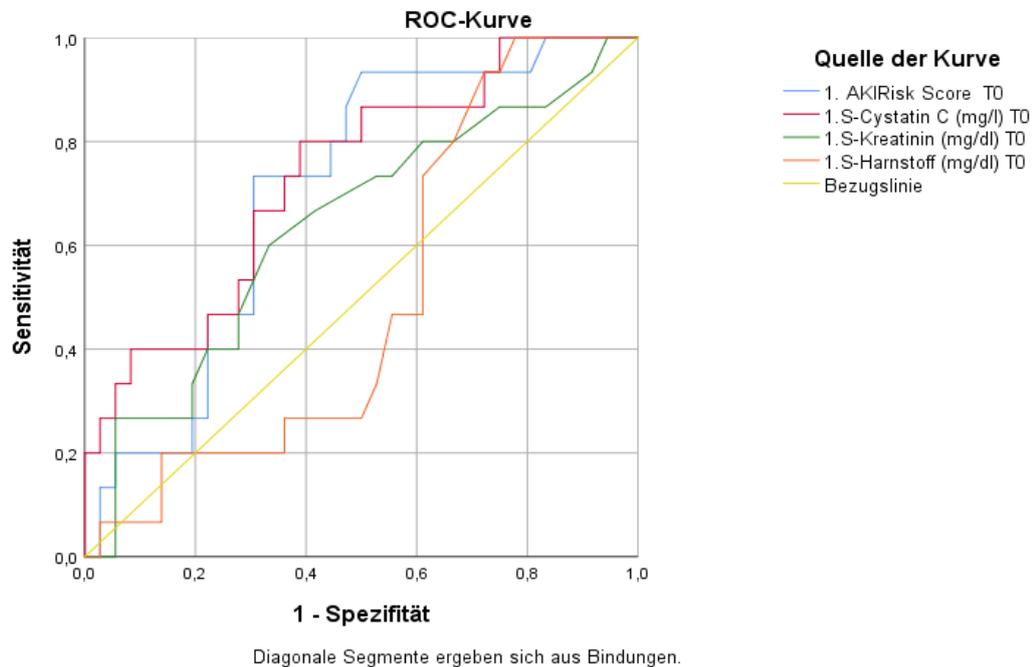


Abbildung 58: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

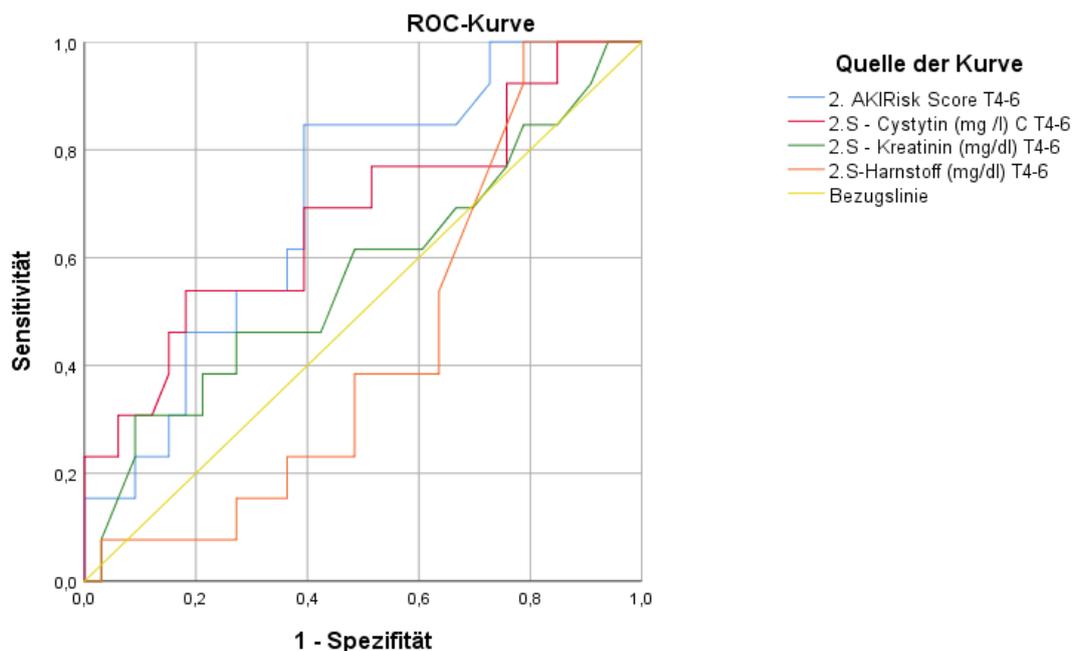
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T0 waren lediglich der NC-Test und das Serum Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der ICU-Mortalität (siehe Abbildung 58 und Tabelle 64). Dabei lag die beste Sensitivität von Cystatin C bei 80% bei einer Spezifität von 61,1% (Tabelle 65).

Tabelle 64: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

Testvariablen bei T0	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1. NC-Test T0	,706	,075	,022	,559	,852
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	,733	,076	,009	,585	,882
1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	,636	,087	,129	,465	,807
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	,500	,084	1,000	,335	,665

Tabelle 65: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T0

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2,1350	80%	61,1%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 59: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

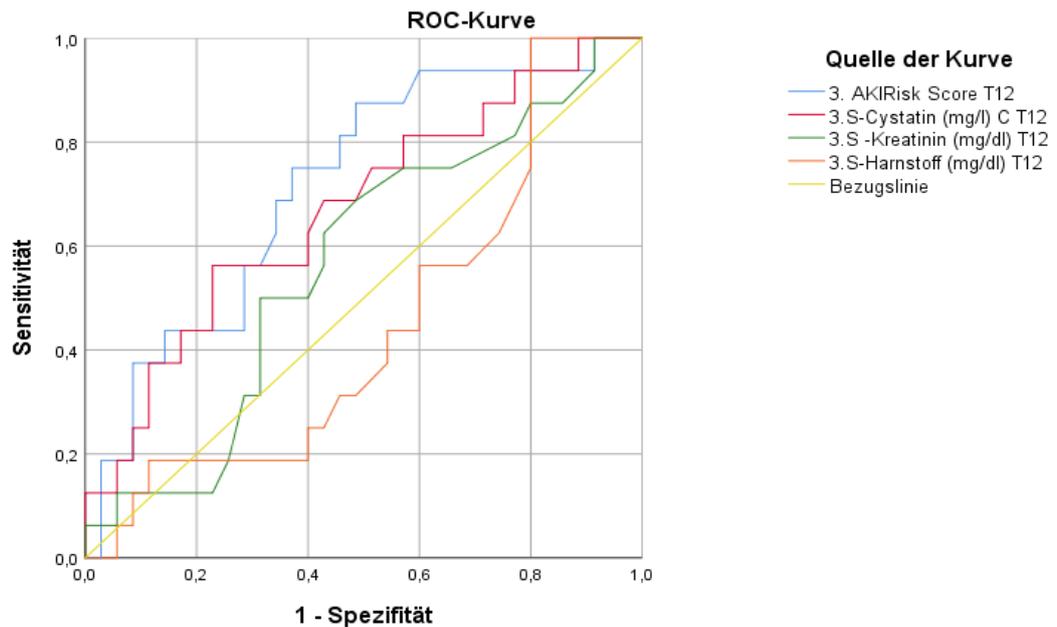
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h war lediglich der NC-Test signifikant prädiktiv hinsichtlich der ICU-Mortalität (siehe Abbildung 59 und Tabelle 66). Dabei lag die beste Sensitivität von NC-Test bei 84,6% bei einer Spezifität von 60,6% (siehe Tabelle 67).

Tabelle 66: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Testvariablen bei T4 – 6h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
2. NC-Test T4-6	,704	,081	,033	,545	,863
2. S-Cystatin (C mg/l) T4-6	,677	,093	,064	,495	,860
2. S - Kreatinin (mg/dL) T4-6	,571	,100	,457	,376	,766
2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	,442	,088	,542	,269	,614

Tabelle 67: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
2. NC-Test T4-6	,7200	84,6%	60,6%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 60: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

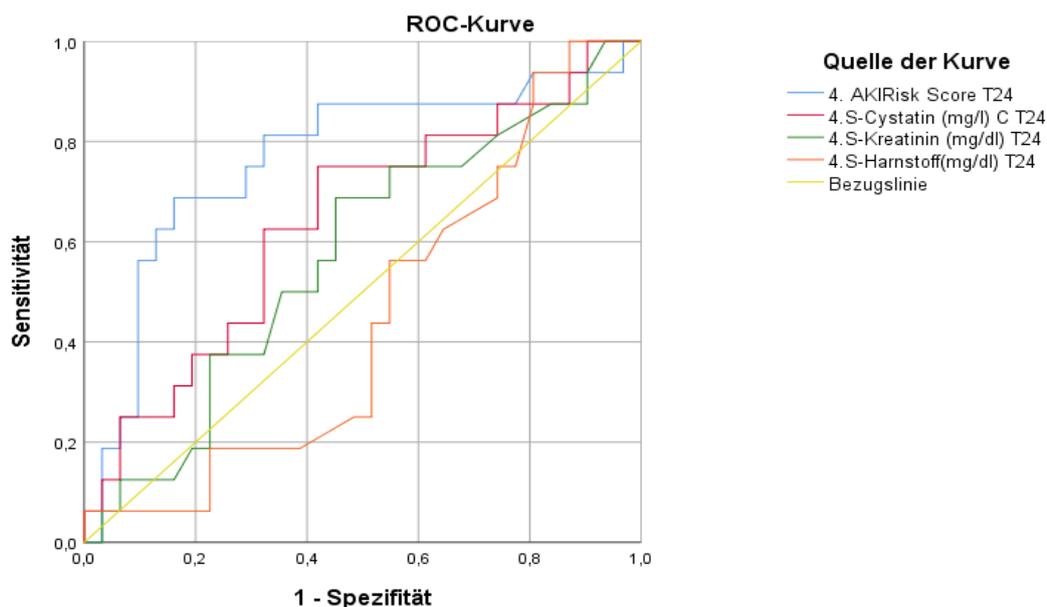
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T12h war lediglich der NC-Testsignifikant prädiktiv hinsichtlich der ICU-Mortalität (siehe Abbildung 60 und Tabelle 68). Dabei lag die beste Sensitivität von NC Test bei 75% bei einer Spezifität von 62,9% (siehe Tabelle 69).

Tabelle 68: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Testvariablen bei T12h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
3. NC-Test T12	,716	,076	,014	,567	,866
3. S-Cystatin (C mg/l) T12	,671	,083	,051	,509	,834
3. S-Kreatinin (mg/dL) T12	,568	,085	,440	,400	,735
3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	,449	,086	,563	,281	,617

Tabelle 69: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T12h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
3. NC-Test T12	,8800	75%	62,9%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 61: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T24h war lediglich der NC-Test signifikant prädiktiv hinsichtlich der ICU-Mortalität (siehe Abbildung 61 und Tabelle 70). Dabei lag die beste Sensitivität von NC Test bei 81,3% bei einer Spezifität von 67,7% (siehe Tabelle 71).

Tabelle 70: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Testvariablen bei T24h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
4. NC-Test T24	,767	,079	,003	,611	,923
4. S-Cystatin C (mg/l) T24	,643	,086	,111	,474	,813
4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	,574	,088	,413	,401	,746
4. S-Harnstoff(mg/dL) T24	,447	,086	,552	,278	,615

Tabelle 71: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T24h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
4. NC-Test T24	,8600	81,3%	67,7%

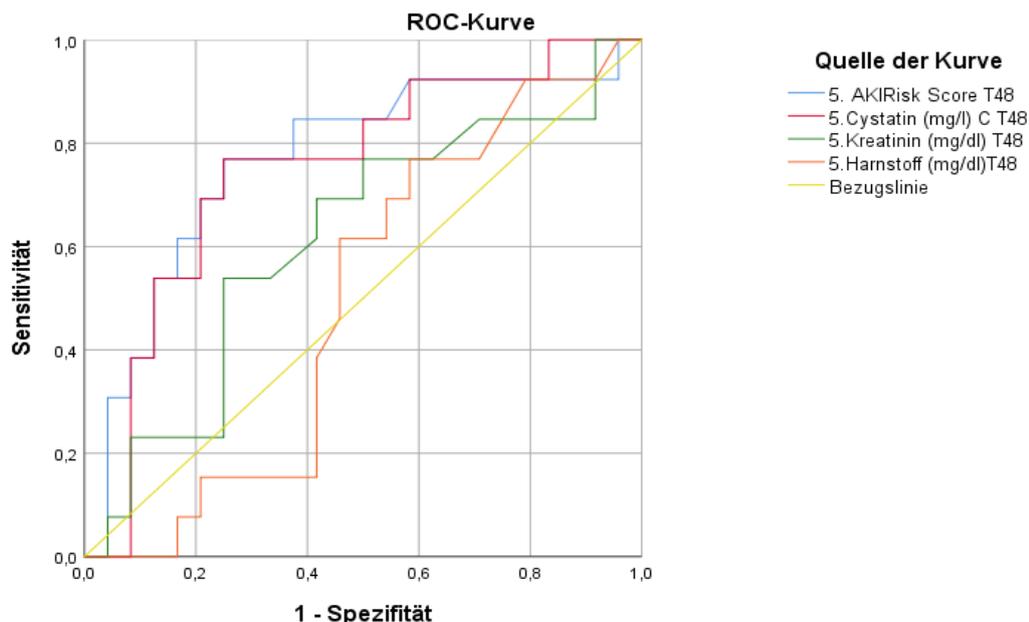


Abbildung 62: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T48h waren lediglich der NC-Test und das Serum-Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der ICU-Mortalität (siehe Abbildung 62 und Tabelle 72). Dabei lag die beste Sensitivität von NC-Test bei 84,6% bei einer Spezifität von 62,5% (Tabelle 73).

Tabelle 72: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Testvariablen bei T48h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
5. NC-Test T48h	,768	,087	,008	,597	,938
5. Cystatin C (mg/l) T48	,750	,086	,013	,582	,918
5. Kreatinin (mg/dL) T48	,615	,099	,252	,421	,810
5. Harnstoff (mg/dL)T48	,497	,096	,975	,309	,685

Tabelle 73: Grenzwertbestimmung: Der NC Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T48h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
5. NC-Test T48	1,0150	84,6%	62,5%

3. Die prädiktive Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der Hospital-Mortalität bezogen auf das Gesamtkollektiv

3.1 Die prädiktiven Werte der untersuchten Biomarker zu den einzelnen Messzeit-punkten T0 bis T48 bezogen auf die Hospital-Mortalität

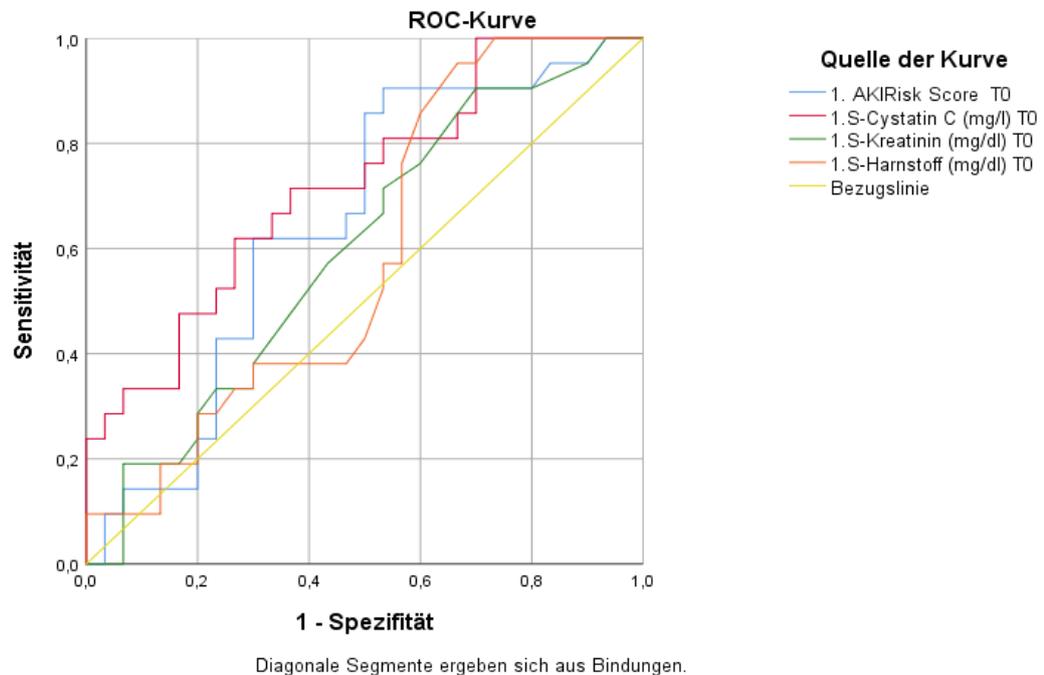


Abbildung 63: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

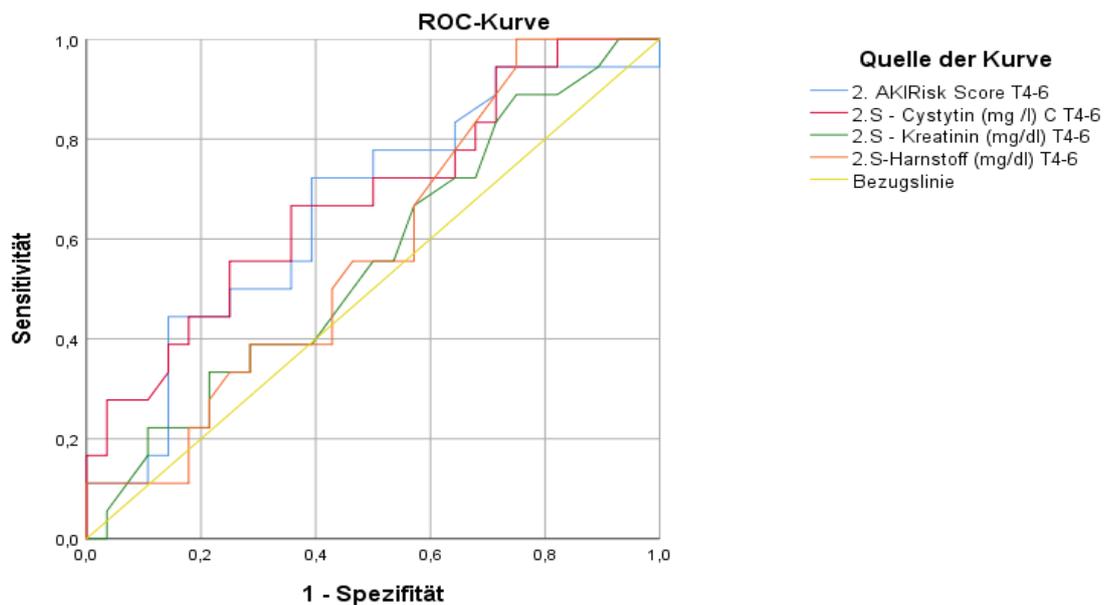
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T0 war lediglich der Serum-Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Hospital-Mortalität (siehe Abbildung 63 und Tabelle 74). Dabei lag die beste Sensitivität bei 71,4% bei einer Spezifität von 63,3% (siehe Tabelle 75).

Tabelle 74: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

Testvariablen bei T0	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1. NC-Test T0	,648	,078	,075	,495	,801
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	,721	,072	,008	,580	,862
1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	,599	,080	,232	,443	,756
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	,587	,081	,297	,429	,744

Tabelle 75: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T0

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2,1350	71,4%	63,3%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 64: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

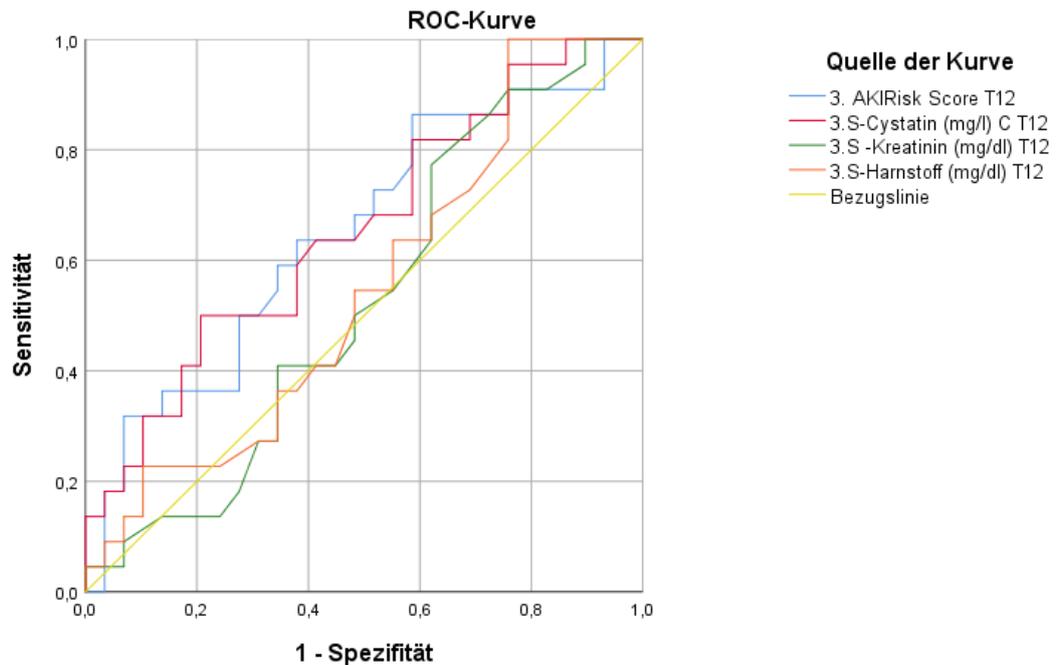
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h war lediglich das Serum-Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Hospital-Mortalität (siehe Abbildung 64 und Tabelle 76). Dabei lag die beste Sensitivität bei 66,7% bei einer Spezifität von 64,3% (siehe Tabelle 77).

Tabelle 76: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Testvariablen bei T4 – 6h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
2. NC-Test T4-6	,659	,083	,072	,495	,822
2. S - Cystatin C (mg/l) T4-6	,678	,082	,044	,517	,838
2. S - Kreatinin (mg/dL) T4-6	,559	,087	,507	,389	,728
2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	,578	,085	,374	,412	,745

Tabelle 77: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum-Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
2. Cystatin C (mg/l) T4-6	2,1650	66,7%	64,3 %



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 65: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Zum Messzeitpunkt T12h konnte aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C keine Vorhersagekraft bezüglich der Hospital-Mortalität ermittelt werden (siehe Abbildung 65 und Tabelle 78).

Tabelle 78: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Testvariablen bei T12h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
3. NC-Test T12	,649	,079	,071	,495	,803
3. S-Cystatin C (mg/l) T12	,657	,077	,057	,505	,808
3. S-Kreatinin (mg/dL) T12	,527	,082	,739	,368	,687
3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	,548	,082	,562	,388	,708

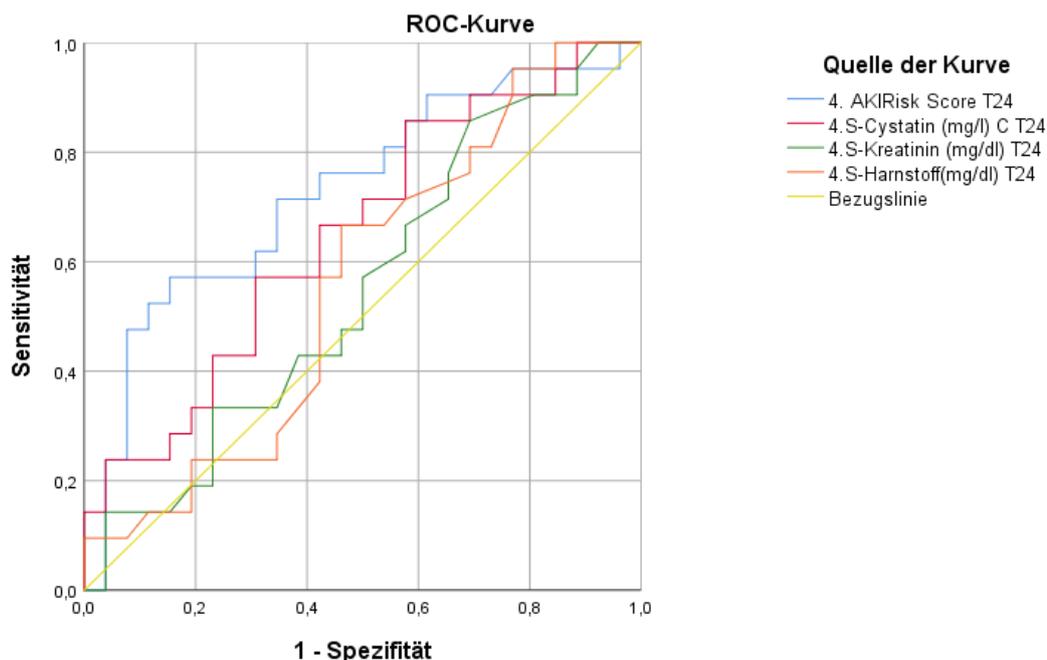


Abbildung 66: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

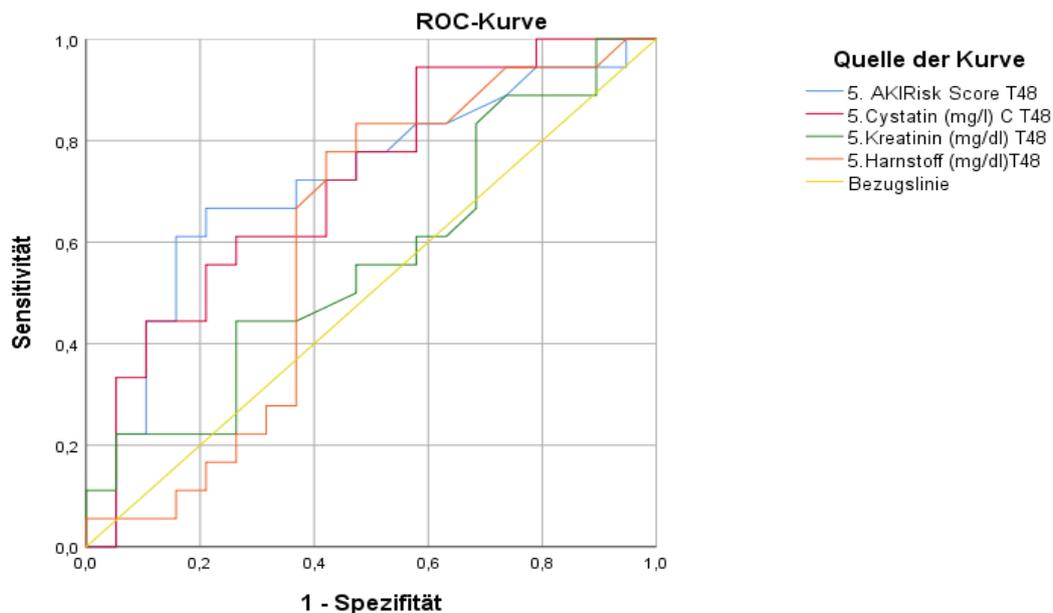
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T24h war lediglich der NC-Test signifikant prädiktiv hinsichtlich der Hospital-Mortalität (siehe Abbildung 66 und Tabelle 79). Dabei lag die beste Sensitivität bei 76,2% bei einer Spezifität von 57,7% (siehe Tabelle 80).

Tabelle 79: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Testvariablen bei T24h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
4. NC-Test T24	,728	,076	,008	,579	,877
4. S-Cystatin C (mg/l) T24	,652	,080	,076	,495	,809
4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	,550	,085	,556	,384	,716
4. S-Harnstoff(mg/dL) T24	,561	,085	,473	,395	,727

Tabelle 80: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T24h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
4. NC-Test T24	,5900	76,2%	57,7%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 67: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T48h waren nur der NC-Test und der Biomarker Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Hospital-Mortalität (siehe Abbildung 67 und Tabelle 81). Dabei lag die beste Sensitivität beider Biomarker bei 66,7% (siehe Tabelle 82).

Tabelle 81: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

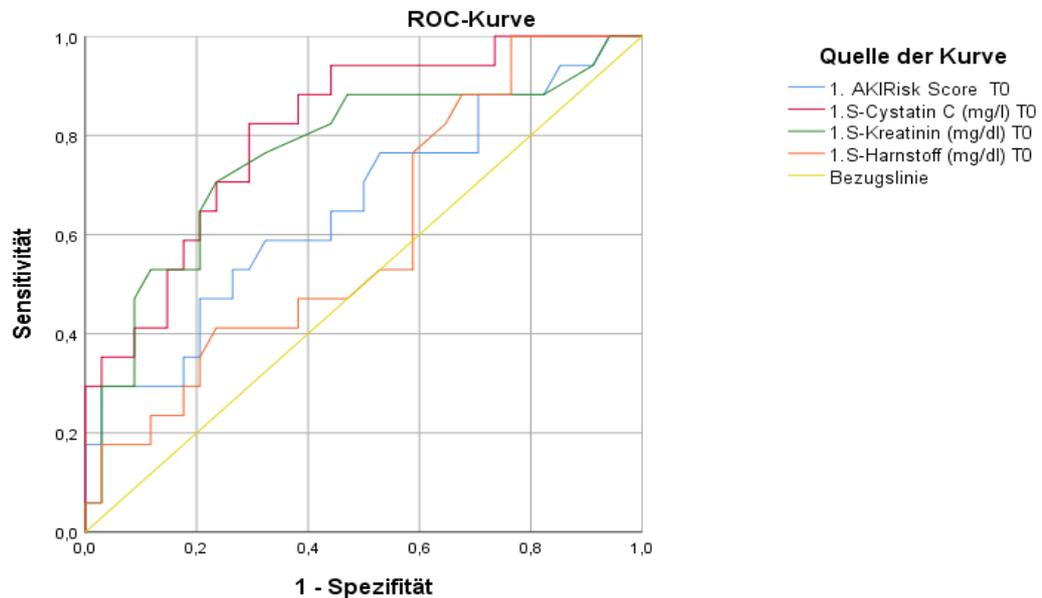
Testvariablen bei T48h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
5. NC-Test T48	,716	,087	,025	,545	,888
5. Cystatin C (mg/l)cT48	,719	,085	,023	,554	,885
5. Kreatinin (mg/dL) T48	,564	,096	,504	,376	,752
5. Harnstoff (mg/dL)T48	,605	,098	,274	,413	,797

Tabelle 82: Grenzwertbestimmungen aus Kombination aller erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T48h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
5. NC-Test T48	1,8250	66,7%	78,9%
5. Cystatin C (mg/l) T48	2,1250	66,7%	57,9%

4. Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich der Nierenersatztherapie (Dialysepflicht) bezogen auf das Gesamtkollektiv

4.1 Die prädiktiven Werte der untersuchten Biomarker zu den einzelnen Messzeitpunkten T0 bis T48 bezogen auf die Nierenersatztherapie (Dialysepflicht)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 68: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

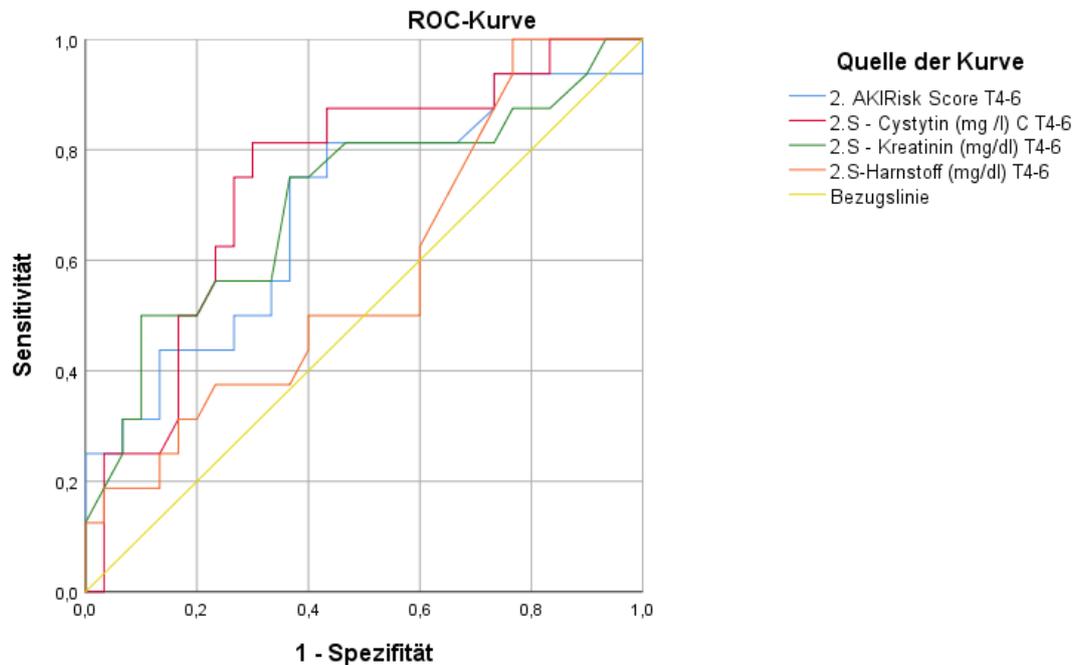
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T0 waren lediglich die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Dialysepflicht (siehe Abbildung 68 und Tabelle 83). Dabei lag die beste Sensitivität von Cystatin C bei 82,4% bei einer Spezifität von 70,6 % (siehe Tabelle 84).

Tabelle 83: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

Testvariablen bei T0	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1. NC-Test T0	,656	,084	,072	,490	,821
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	,813	,062	,000	,692	,934
1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	,763	,076	,002	,613	,913
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	,599	,083	,255	,436	,762

Tabelle 84: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T0

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	1-Spezifität
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	2,2250	82,4%	70,6%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 69: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

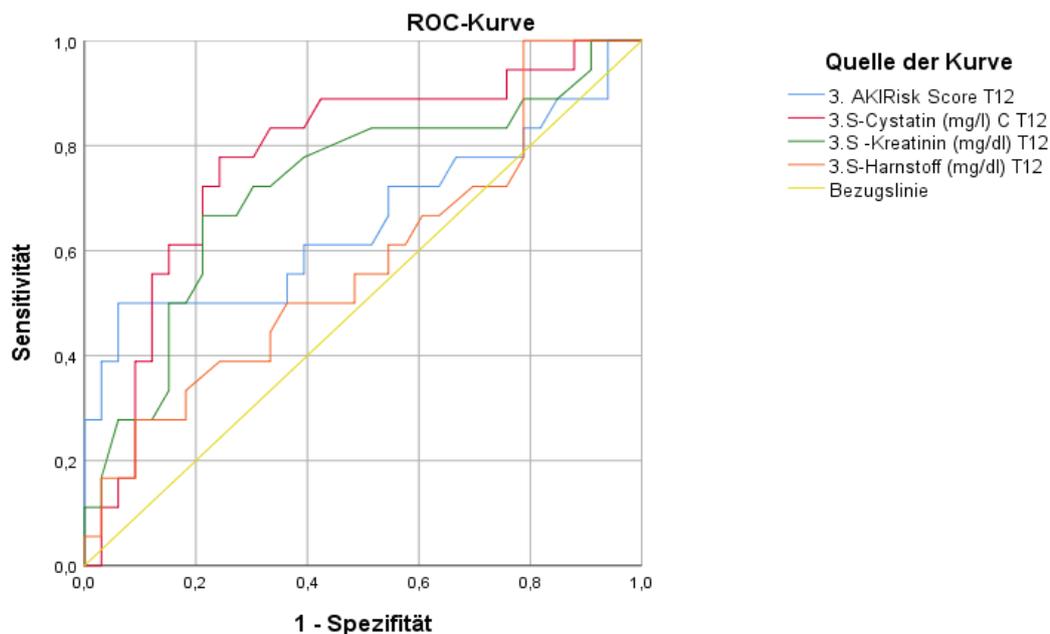
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h wäre der NC-Test und die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Dialysepflicht (siehe Abbildung 69 und Tabelle 85). Dabei lag die beste Sensitivität von Cystatin C bei 81,3% bei einer Spezifität von 70% (Tabelle 86).

Tabelle 85: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Testvariablen bei T4 – 6h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
2. NC-Test T4-6	,694	,085	,032	,527	,861
2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6	,746	,077	,006	,596	,896
2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6	,708	,086	,021	,541	,876
2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	,580	,089	,375	,406	,754

Tabelle 86: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit weiteren Biomarkern zum Messzeitpunkt T4-6h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
2. S -Cystatin C (mg/l) T4-6	2,1100	81,3%	70%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 70: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

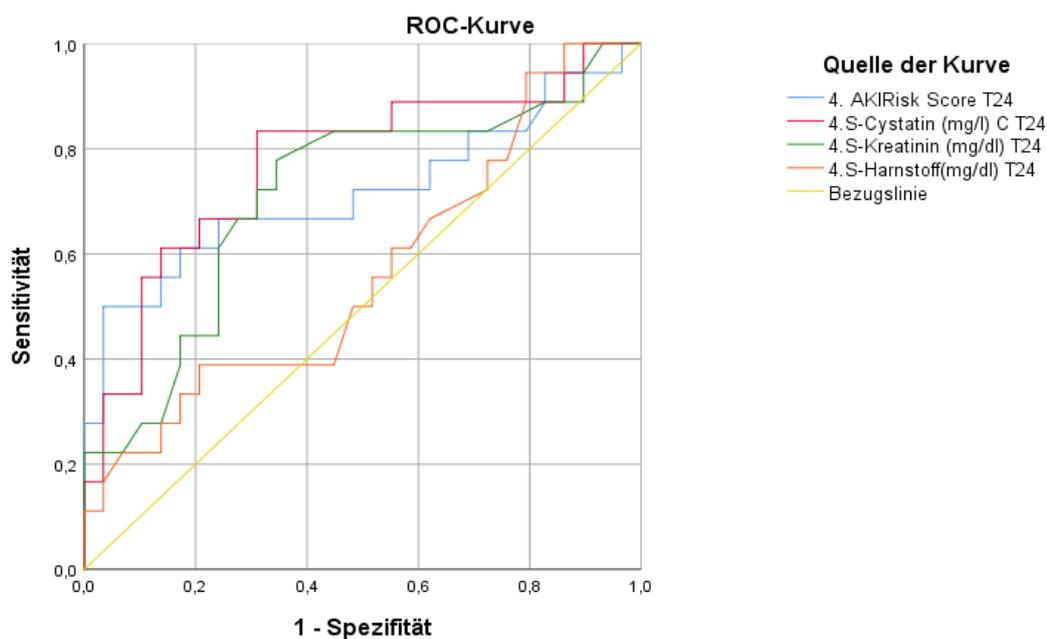
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T12h waren lediglich die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Dialysepflicht (siehe Abbildung 70 und Tabelle 87). Dabei lag die beste Sensitivität von Serum Cystatin C bei 83,3% bei einer Spezifität von 66,7% (Tabelle 88).

Tabelle 87: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Testvariablen bei T12h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
3. NC-Test T12	,657	,090	,065	,481	,833
3. S-Cystatin C (mg/l) T12	,776	,071	,001	,637	,915
3. S -Kreatinin (mg/dL) T12	,722	,079	,009	,567	,877
3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	,582	,085	,339	,414	,749

Tabelle 88: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
3. S-Cystatin C (mg/l) T12	2,0600	83,3%	66,7%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 71: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T24h war der NC-Test und die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv hinsichtlich der Dialysepflicht (siehe Abbildung 71 und Tabelle 89). Dabei lag die beste Sensitivität von Serum-Cystatin C bei 83,3% bei einer Spezifität von 69% (Tabelle 90).

Tabelle 89: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Testvariablen bei T24h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
4. NC-Test T24	,717	,086	,013	,550	,885
4. S-Cystatin C (mg/l) T24	,772	,075	,002	,625	,919
4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	,712	,081	,016	,553	,871
4. S-Harnstoff(mg/dL) T24	,566	,088	,450	,393	,739

Tabelle 90: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum-Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T24h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
4. S-Cystatin C (mg/l) T24	2,1300	83,3%	69%

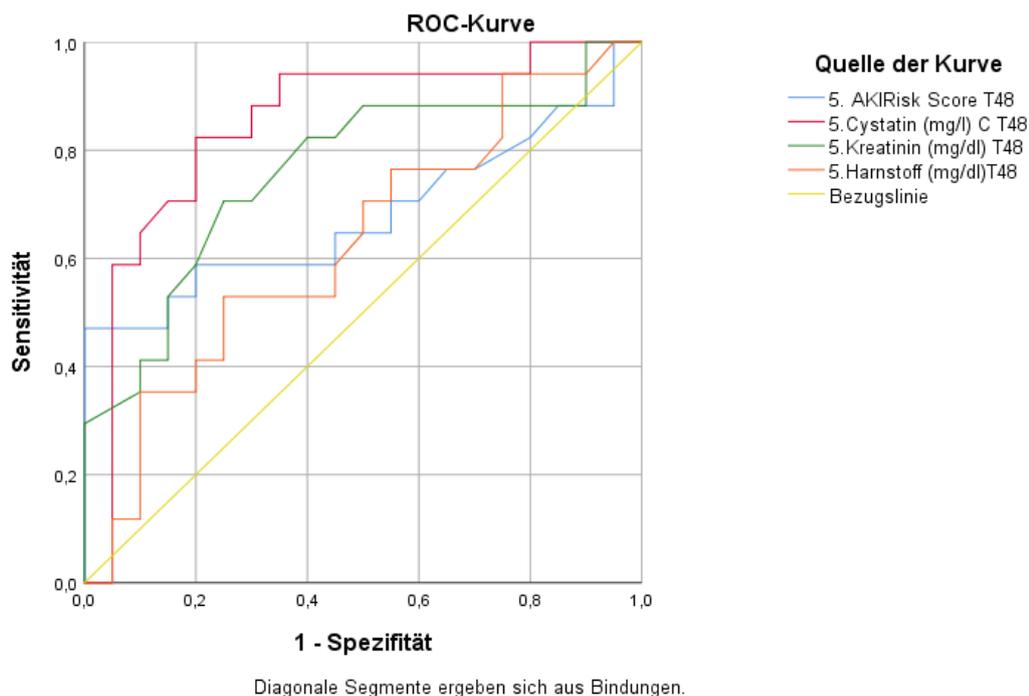


Abbildung 72: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Zeitpunkt T48h waren lediglich die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädikativ hinsichtlich der Dialysepflicht (siehe Abbildung 72 und Tabelle 91). Dabei lag die beste Sensitivität von Serum-Cystatin C bei 82,4% bei einer Spezifität von 80% (Tabelle 92).

Tabelle 91: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Testvariablen bei T48h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
5. NC-Test T48	,679	,096	,063	,492	,867
5. Cystatin C (mg/l) T48	,849	,069	,000	,714	,983
5. Kreatinin (mg/dL) T48	,762	,082	,007	,600	,923
5. Harnstoff (mg/dL)T48	,628	,093	,185	,445	,811

Tabelle 92: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum-Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T48h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
5. Cystatin C (mg/l) T48	2,5050	82,4%	80%

5. Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich des Eintretens eines akuten Nierenversagens (ANV) bezogen auf das Gesamtkollektiv

5.1 Zusammenfassende Übersicht

Tabelle 93: Gesamtübersicht über den ROC-Vergleich und der jeweiligen AUC-Flächen von NC-Test und aller erhobener Biomarker zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0 – T48h bezogen auf das Eintreten eines ANV

(Die gelbmarkierten Werte sind in den einzelnen Messzeitpunkten statistisch signifikant. Die grünmarkierten Werte stellen die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Biomarkern dar. Die rotmarkierten Werte geben die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Zeitverläufen wieder.)

Biomarker	AUC T0	AUC T4-6h	AUC T12h	AUC T24h	AUC T48h	AUC-Durchschnitt (Mean)
NC-Test	0,832	0,861	0,752	0,803	0,784	0,806
Serum-Cystatin C	0,809	0,799	0,798	0,801	0,799	0,801
Serum-Kreatinin	0,825	0,807	0,802	0,791	0,841	0,813
Serum-Harnstoff	0,644	0,661	0,644	0,651	0,664	0,652
AUC-Durchschnitt (Mean)	0,777	0,782	0,749	0,761	0,772	

Tabelle 93 gibt einen Überblick ROC-AUC Vergleich aller Biomarker bezogen auf das Eintreten eines ANV. Dabei wies das Serumkreatinin den besten AUC-Durchschnitt auf (AUC-Durchschnitt 0,813) gefolgt von NC-Test (AUC-Durchschnitt 0,806) und Cystatin C (AUC-Durchschnitt 0,801). Hinsichtlich der zeitlichen Vorhersage war der Messzeitpunkt T4 – 6h (AUC-Durchschnitt 0,782) am besten geeignet gefolgt vom Messzeitpunkt T0 (AUC-Durchschnitt 0,777).

5.2 Die prädiktiven Werte der untersuchten Biomarker zu den einzelnen Messzeitpunkten T0 bis T48 bezogen auf das Eintreten des akuten Nierenversagens

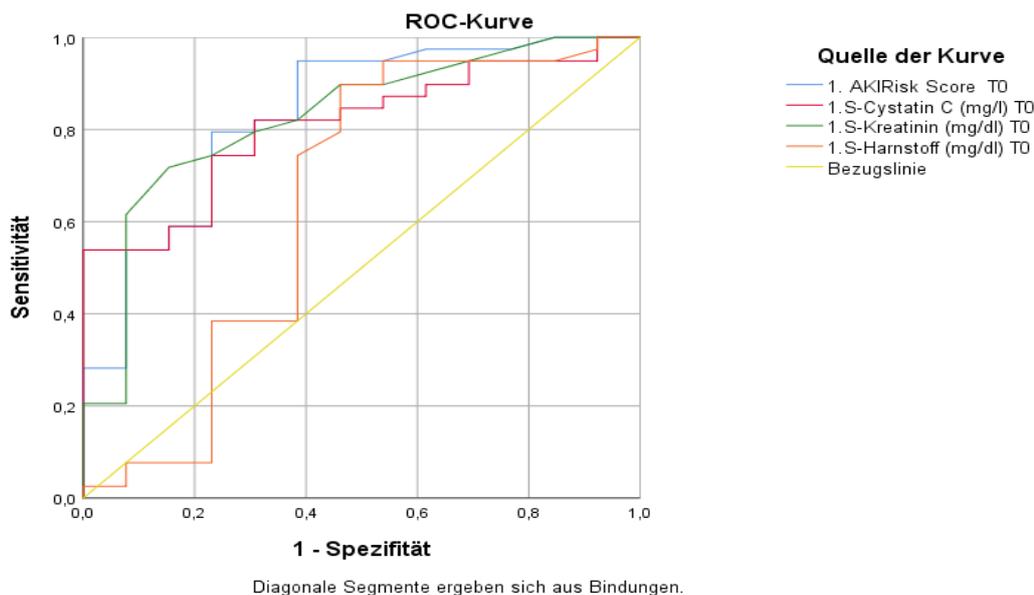


Abbildung 73: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

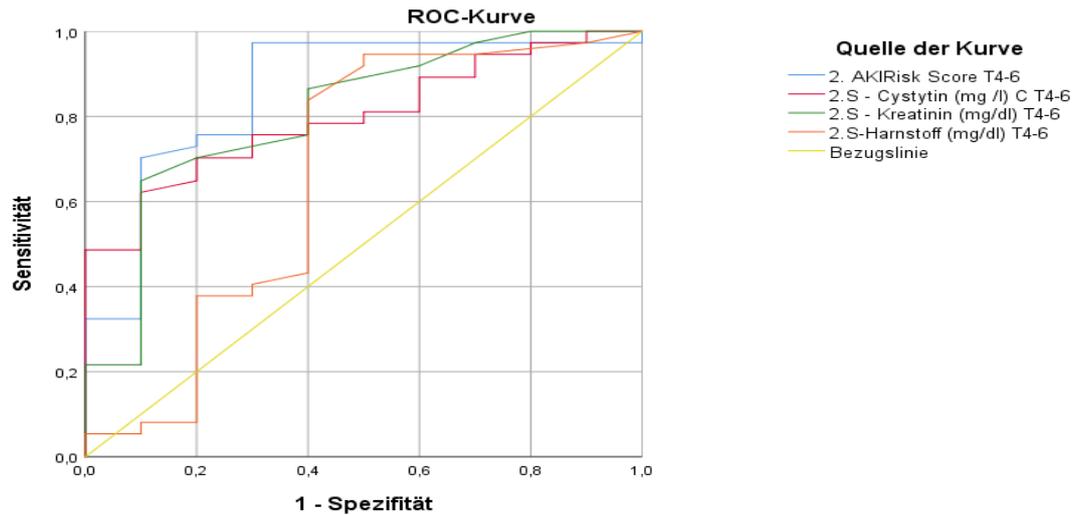
Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 waren der NC-Test und die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv bezogen auf das Eintreten eines ANV (siehe Abbildung 73 und Tabelle 94). Dabei hatte der NC-Test bei gleicher Spezifität von 76,9% die beste Sensitivität von 79,5 % (Tabelle 95).

Tabelle 94: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0

Testvariablen bei T0	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1. NC-Test T0	,832	,068	,000	,700	,965
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	,809	,061	,001	,689	,929
1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	,825	,067	,000	,693	,958
1. S-Harnstoff (mg/dL) T0	,644	,109	,123	,431	,857

Tabelle 95: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T0

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
1. NC-Test T0	,4300	79,5%	76,9%
1. S-Cystatin C (mg/l) T0	1,8400	74,4%	76,9%
1. S-Kreatinin (mg/dL) T0	1,450	74,4%	76,9%



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 74: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Aus der Kombination von NC - Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Messzeitpunkt T4 – 6h waren der NC-Test und die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv bezogen auf das Eintreten eines ANV (siehe Abbildung 74 und Tabelle 96). Dabei hatte der NC-Test bei gleicher Spezifität von 80% die beste Sensitivität von 75,7 % (Tabelle 97).

Tabelle 96: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Testvariable bei T4 – 6h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
2. NC-Test T4-6	,861	,071	,001	,721	1,000
2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6	,799	,067	,004	,666	,931
2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6	,807	,081	,003	,649	,965
2. S-Harnstoff (mg/dL) T4-6	,661	,120	,122	,425	,896

Tabelle 97: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T4 – 6h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
2. NC-Test T4-6	,4500	75,7%	80%
2. S-Cystatin C (mg/l) T4-6	1,8050	70,3%	80%
2. S-Kreatinin (mg/dL) T4-6	1,450	70,3%	80%

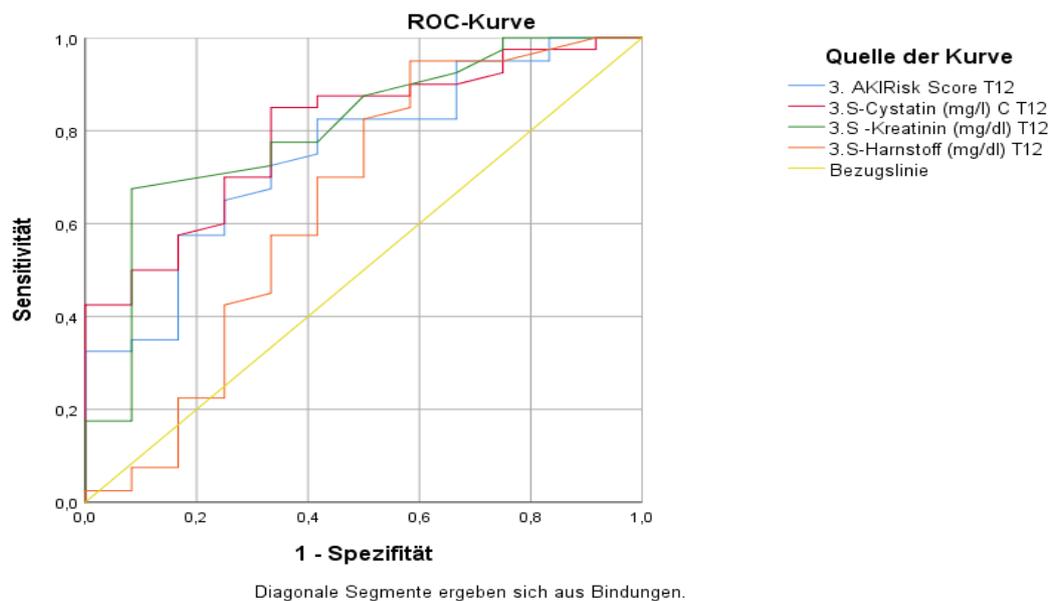


Abbildung 75: Der Vergleich aller ROC - AUC Kurven von NC – Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Messzeitpunkt T12h waren der NC-Test und die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv bezogen auf das Eintreten eines ANV (siehe Abbildung 75 und Tabelle 98). Dabei hatte das Serum-Cystatin C bei gleicher Spezifität von 66,7% die beste Sensitivität von 85,0 % (siehe Tabelle 99).

Tabelle 98: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h

Testvariablen bei T12h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
3. NC-Test T12h	,752	,077	,009	,601	,903
3. S-Cystatin C (mg/l) T12	,798	,068	,002	,665	,931
3. S-Kreatinin (mg/dL) T12	,802	,074	,002	,658	,947
3. S-Harnstoff (mg/dL) T12	,644	,107	,134	,434	,854

Tabelle 99: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T12h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
3. NC-Test T12	,4500	72,5%	66,7%
3. S-Cystatin C (mg/l) T12	1,4950	85,0%	66,7%
3. S-Kreatinin (mg/dL) T12	1,1500	77,5%	66,7%

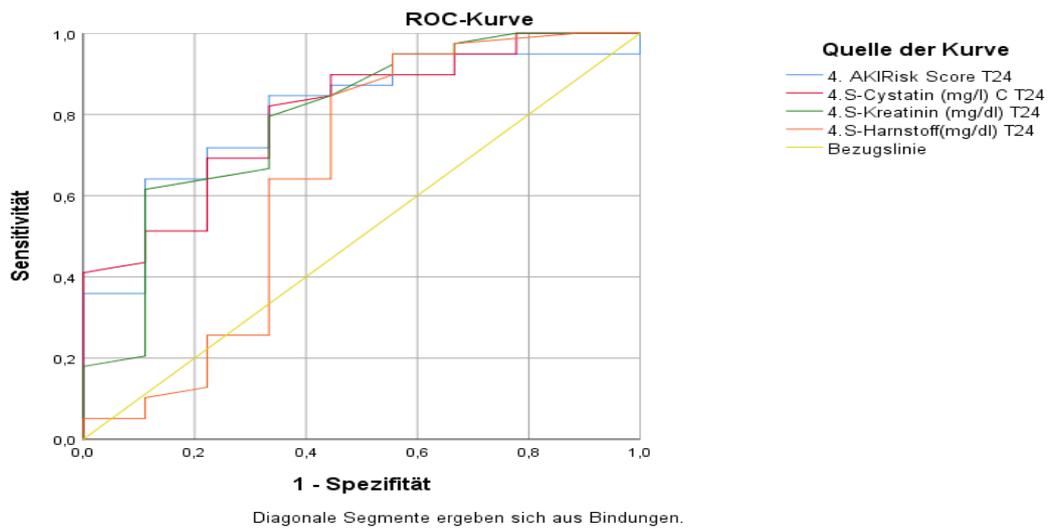


Abbildung 76: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Messzeitpunkt T24h waren der NC-Test und die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv bezogen auf das Eintreten eines ANV (siehe Abbildung 76 und Tabelle 100). Dabei hatte der NC-Test bei gleicher Spezifität von 66,7% die beste Sensitivität von 84,6 % (siehe Tabelle 101).

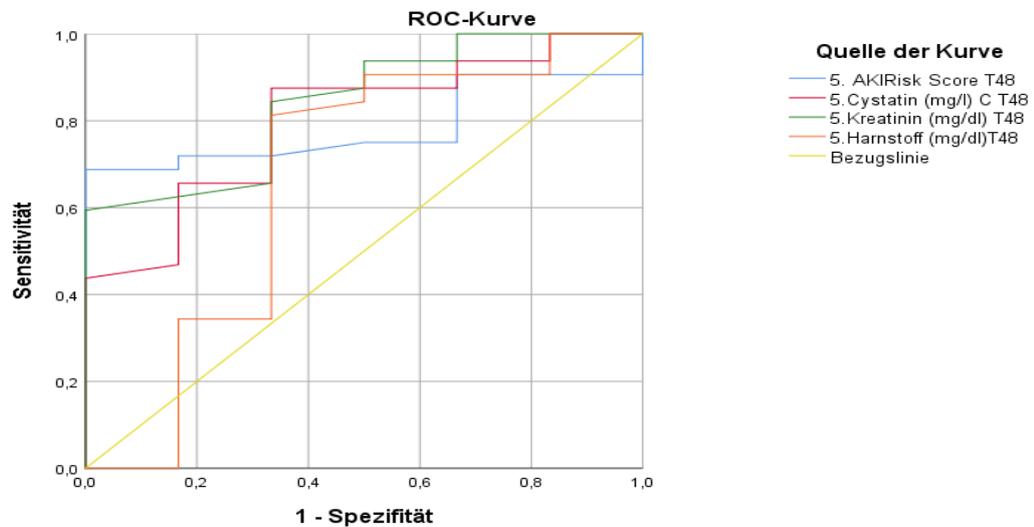
Tabelle 100: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h

Testvariablen bei T24h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
4. NC-Test T24	,803	,076	,005	,655	,952
4. S-Cystatin C (mg/l) T24	,801	,077	,005	,649	,952
4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	,791	,090	,007	,614	,967
4. S-Harnstoff(mg/dL) T24	,651	,129	,162	,398	,904

Tabelle 101: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T24h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
4. NC-Test T24	,2800	84,6	66,7%
4. S-Cystatin C (mg/l) T24	1,4850	82,1	66,7%

4. S-Kreatinin (mg/dL) T24	1,050	79,5	66,7%
----------------------------	-------	------	-------



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 77: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Aus der Kombination von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C zum Messzeitpunkt T48h waren der NC-Test und die Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C signifikant prädiktiv bezogen auf das Eintreten eines ANV (siehe Abbildung 77 und Tabelle 102). Dabei hatte das Serum-Cystatin C bei gleicher Spezifität von 67% die beste Sensitivität von 87,5 % (siehe Tabelle 103).

Tabelle 102: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h

Testvariablen bei T48h	AUC	SD	Statistische Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
5. NC-Test T48	,784	,073	,029	,640	,927
5. Cystatin C (mg/l) T48	,799	,090	,021	,623	,976
5. Kreatinin (mg/dL) T48	,841	,078	,009	,688	,994
5. Harnstoff (mg/dL) T48	,664	,154	,207	,363	,965

Tabelle 103: Grenzwertbestimmung zum Messzeitpunkt T48h

Variable	Positiv, falls \geq	Sensitivität	Spezifität
5. NC-Test T48	,3600	71,9%	67%
5. Cystatin C (mg/l) T48	1,4800	87,5%	67%
5. Kreatinin (mg/dL) T48	,850	84,4%	67%

6. Die prädiktiven Werte der Biomarker NC-Test, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C hinsichtlich des Eintretens eines CNV auf Basis eines ANV bezogen auf das Gesamtkollektiv

In der vorliegenden Studie entwickelte nur einer (1,8%) von 53 Studienpatienten ein CNV auf Basis eines ANV im weiteren Verlauf. Daher war keine statistische Auswertung mittels ROC-AUC-Vergleichsanalysen für das NC-Verfahren und den Biomarker Serumkreatinin, Cystatin C, Harnstoff möglich.

E. Diskussion

Das akute Nierenversagen (ANV) stellt ein potenziell tödliches Krankheitsbild dar, bei dem es zur akuten Abnahme der Nierenfunktionsleistung über wenige Tage kommt. Dieser Zustand ist prinzipiell reversibel, vorausgesetzt das ANV wird klinisch frühzeitig genug diagnostiziert und therapiert (12,13). Vor allem auf der Intensivstation stellt das ANV eine hohe Herausforderung dar, da es oft den Ausgang der Grunderkrankung eines Intensivpatienten im Rahmen eines Multiorganversagens bei Sepsis, ARDS oder Schockzuständen enorm verschlechtert (13,56). Hierbei weisen Intensivpatienten mit ANV im Verhältnis zu Intensivpatienten ohne ANV längere stationäre Verweilzeiten auf und verursachen damit hohe Therapiekosten. Die Gesellschaft hat es daher mit einer signifikanten sozioökonomischen Problematik zu tun (47,52).

Außerdem weisen Intensivpatienten mit ANV, im Gegensatz zu Intensivpatienten ohne ANV, ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (23). Trotz der Errungenschaften der letzten Jahre in vielen Bereichen der Intensivmedizin ist die hohe Prävalenz des ANV von 10 - 35 %, und die damit verbundene hohe Mortalitätsrate von bis zu 70 - 100 %, im Rahmen von MOF bei Sepsis oder ARDS auf Intensivstationen weiterhin unverändert geblieben (13,17,19 - 22,52). Die beiden international anerkannten Klassifikationssysteme RIFLE und AKIN fokussieren die Diagnostik eines ANV ausschließlich auf die Urinausscheidung des Patienten und das Serumkreatinin (12,13,17,47,56). Beides sind keine zuverlässigen Parameter. Zum einen hängt die Diurese stark vom Flüssigkeitshaushalt des Patienten ab und zum anderen wird der Serumkreatinin-Spiegel von vielen Einflußfaktoren wie z.B. Muskelmasse, fleischreicher Ernährung, Schwangerschaft, Geschlecht etc. bestimmt (30 - 33,47). Außerdem steigt im Serum der Kreatininspiegel erst dann auf pathologische Werte an, wenn die GFR um mehr als 50 – 70 % abgenommen hat (30,32,33,47,53). Darüber hinaus kann weder das RIFLE- noch das AKIN-System im klinischen Alltag bei fehlenden Baseline-Kreatininwerten zwischen Patienten mit einer akuten Niereninsuffizienz und Patienten mit chronischem Nierenversagen (CNV) differenzieren (27,29).

Ausgehend von der geschilderten Problematik hatte die vorliegende STEPUP-Studie zum Ziel, mögliche Vorteile anderer Biomarker wie Cystatin C, Harnstoff, TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloprotease 2) und IGFBP-7 (insulin-like growth factor binding protein 7) gegenüber dem Kreatinin hinsichtlich der Detektion und Frühprophylaxe des ANV aufzuzeigen. Insbesondere sollte die Wertigkeit dieser Biomarker im Hinblick auf die Vorhersage von wichtigsten Ereignissen wie Mortalität, Auftreten eines ANV und einer Notwendigkeit von

Nierenersatzverfahren (Dialyse) untersucht werden. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, aus Kreatinin-Kumulativbefunden der Intensivpatienten rückwirkend Schlussfolgerungen über den funktionellen Zustand der Nieren dieser Patienten zu ziehen („Ex-Post“ Analyse), um so einen potenziellen Nutzen für die oben geschilderte Problematik bei der Differenzierung eines ANV von CNV bei fehlenden Basalwerten des Kreatinins nachzuweisen.

In der STEPUP-Studie sind von 53 meist multimorbiden Patienten auf der internistischen Intensivstation R3a der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München im Zeitraum vom Februar 2017 bis Januar 2018 jeweils zu fünf verschiedenen Messzeitpunkten T0, T4 - 6h, T12h, T24h und T48h ab ICU-Aufnahme je 2 ml Urin und Serum untersucht worden. Die Proben dieser Patienten wurden jeweils auf die Biomarker Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff (alle im Serum) und TIMP-2 sowie IGFBP-7 im Urin analysiert und miteinander verglichen. Dabei wurde die Konzentration der beiden neuen Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 mittels des POCT-Verfahrens „NephroCheck“ (NC-Test) im Urin des Patienten in der Einheit $(\text{ng/mL})^2/1.000$ gemessen. Von der Studie wurden Patienten ausgeschlossen, die bei der stationären Aufnahme bereits dialysepflichtig waren, sowie Patienten nach Nierentransplantation und Schwangere.

In der Folge werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst wiedergegeben und diskutiert:

1. Prävalenz von ANV/CNV und Häufigkeit unklarer Zuordnung bei ICU-Aufnahme

Die „Ex-Post“ Methode stellt einen potenziell guten Lösungsansatz dar, um Patienten mit ANV von Patienten mit CNV bei fehlenden Basalwerten des Kreatinins zu differenzieren. In der Studie konnten im Vergleich zur „Original-Definition“ nach RIFLE und AKIN durch die „Ex-Post“ Analyse aus Kreatinin-Kumulativlisten doppelt so viele Patienten ANV-positiv diagnostiziert werden.

2. Die Beziehung einzelner Biomarker zueinander

In der Studie korrelierte der NC-Test (Kombination aus den Biomarkern TIMP-2 und IGFBP-7) enger mit dem Serum-Cystatin C als mit Serum-Kreatinin. Der NC-Test und das Cystatin C wiesen ähnlich hohe Sensitivitäten für den Nachweis einer eingeschränkten Nierenfunktionsleistung auf, vor allem im „Kreatinin-blinden Bereich“.

3. Die Sensitivität einzelner Biomarker bezüglich Veränderungen der Nierenfunktionsleistung

Im Vergleich zu allen anderen Biomarkern reagierten die Proteine TIMP-2 und ICFBP-7 besonders sensitiv auf die **akute** Verschlechterung der Nierenfunktion.

4. Die Fähigkeit einzelner Biomarker, eine normale Nierenfunktion von einem ANV oder CNV zu differenzieren

In der STEPUP-Studie war die beste Differenzierung zwischen der Gruppe mit dauerhaft normaler Nierenfunktion, und den Gruppen mit einem ANV oder CNV anhand der Biomarker Serumkreatinin und Cystatin C gegeben. Mittels des NC-Tests konnte nur die Gruppe mit dauerhaft normaler Nierenfunktion, gegenüber der Gruppe mit einem ANV differenziert werden. Der NC-Test trennt jedoch nicht die Gruppe mit einem ANV von der Gruppe mit einem CNV.

5. Die Wertigkeit einzelner Biomarker in der Prädiktion der wichtigsten Ereignisse

Mortalität: Zur Vorhersage der ICU-Mortalität waren die Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 sowohl in zeitlicher Hinsicht, als auch im Hinblick auf die ROC-AUC Flächen am besten geeignet. Bezogen auf die Prädiktion der Mortalität < 28 Tage oder der Hospital-Mortalität hat der Biomarker Cystatin C in den ersten beiden Messungen und der NC-Test in den letzten beiden Messungen am besten abgeschnitten. Die Biomarker Kreatinin und Harnstoff haben sich in der Studie als wenig geeignet zur Prognosestellung der Mortalität herausgestellt.

Dialysepflichtigkeit: Auf Basis von ROC-AUC Flächen ist die beste Vorhersage der Dialysepflichtigkeit der Studienpatienten zu allen Messzeitpunkten T0 - T48h mit Cystatin C und Kreatinin gelungen. Der NC-Test war nur zeitlich begrenzt zu den Messungen T4 - 6h und T24h geeignet. Harnstoff war zu keinen Messzeitpunkten prädiktiv.

Eintreten eines ANV: Das Eintreten eines ANV ließ sich in der Studie zu allen Messzeitpunkten T0 - T48h durch die Biomarker TIMP-2, IGFBP-7, Kreatinin und Cystatin C ähnlich gut vorhersagen. Serum Harnstoff war nicht prädiktiv.

Eintreten eines CNV auf Basis eines ANV: Im Studiengesamtkollektiv gab es nur einen Patienten, der auf Basis eines ANV im weiteren Verlauf ein CNV entwickelte. Statistisch relevante Aussagen zur Prädiktionskraft von NC-Verfahren und der Biomarker Serumkreatinin, Cystatin C und Harnstoff hinsichtlich des Eintretens eines CNV auf Basis eines ANV, konnten daher nicht gemacht werden.

I. Die Prävalenz von ANV/CNV und die Häufigkeit unklarer Zuordnung bei ICU-Aufnahme

Die Diagnose eines ANV und die Einteilung in verschiedene Stadien erfolgen in den beiden Klassifikationssystemen RIFLE und AKIN anhand der Abweichung des aktuellen Serumkreatinins des Patienten vom Basalwert (12,13). Allerdings kommt es im klinischen Alltag häufig vor, dass Patienten bei der stationären Aufnahme über den Normwert erhöhte Serumkreatinin-Werte aufweisen, während die Basalwerte unbekannt sind. In diesem Fall wird laut KDIGO Leitlinien empfohlen, den Kreatinin-Basiswert als normwertig vorzusetzen oder aus der MDRD-Formel unter Einbeziehung des aktuellen Kreatinin-Wertes zu schätzen (27,29). Wenn man bedenkt, dass die Übergänge zwischen ANV und CNV fließend sind, würde dies oft dazu führen, dass Patienten mit chronischem Nierenversagen, die ja meist dauerhaft stabile Kreatinin-Werte oberhalb der Referenzbereichsgrenze aufweisen, von Patienten mit ANV, die vorübergehend hohe Serumkreatinin-Werte aufweisen, nicht differenziert werden können. In der Studie waren 21 Patienten ohne Kreatinin-Basiswert auf der ICU aufgenommen worden. Wir haben alle Kreatinin-Verläufe dieser Patienten aus den Kreatinin-Kumulativlisten mit den restlichen 32 Patienten, bei denen die Kreatinin-Basiswerte vorbekannt waren, verglichen. Dies erfolgte rückwirkend jeweils nach "Original-Definition" und „Ex-Post“ Methode auf Basis von RIFLE und AKIN Klassifikationsstadien (siehe Zeichnungen 5 - 7). Nach „Original-Definition“ wurden unabhängig von den Klassifikationsstadien insgesamt 20 (37,7 %) aller 53 Studienpatienten als ANV-positiv detektiert, 7 Patienten (13,2 %) wiesen dabei keine Kreatinin-Basiswerte auf. Die hohe Prävalenz von ANV nach „Original-Definition“ in der Studie ist mit den in der Literatur ausgeführten Angaben vergleichbar (12,13,17,56). Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die meisten der Patienten an Leberzirrhose (40,9 %) oder Sepsis (22,7 %) erkrankt waren. Beide Krankheitsbilder verursachen eine verminderte Nierendurchblutung mit erhöhtem Risiko eines Tubulusschadens und stellen somit Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV dar (13,55,56). Im Vergleich dazu konnte rückwirkend aus den Kreatinin-Kumulativlisten per „Ex-Post“ Methode 75,5% (40 Patienten) aller 53 Studienpatienten als ANV-positiv identifiziert werden, 26,4 % (14 Patienten) hatten keine Kreatinin-Basiswerte. Im Gegensatz zu „Original-Definition“ von ANV nach RIFLE und AKIN, ist uns durch die „Ex-Post“ Methode gelungen, die verschiedenen Konstellationen zwischen ANV und CNV in der Studienpopulation genauer zu identifizieren (siehe Zeichnungen 6 und 7 sowie Tabelle 23): 75 % (30 Patienten) aller ANV-positiver Patienten sind mit einem ANV auf der Intensivstation eingeliefert worden, 13,3 % (4 Patienten) hatten dabei zusätzlich ein CNV. Die restlichen 25 % (10 Patienten) haben ein ANV im Laufe von 7 Tagen ab ICU Aufnahme

entwickelt, davon 50 % (5 Patienten) auf Basis eines CNV. Nur ein Patient entwickelte im weiteren Verlauf ein CNV auf Basis eines ANV. Insgesamt konnten wir durch die „Ex-Post“ Methode doppelt so viele Patienten (75,5%) ANV-positiv diagnostizieren als mit der „Original Definition“ nach RIFLE und AKIN (vgl. Tabelle 21 und Tabelle 22). Somit könnte die „Ex-Post“ Methode einen potenziellen Lösungsansatz bieten, Patienten mit ANV von Patienten mit CNV bei fehlenden Kreatinin-Basalwerten im kurzfristigen Verlauf besser zu differenzieren. Bei beiden Vorgehensweisen sowohl nach „Original-Definition“, als auch nach der „Ex-Post“ Methode, sind durch das AKIN System insgesamt 8 Patienten (15 %) zusätzlich ANV-positiv diagnostiziert worden als durch RIFLE. Dies ist vor allem auf die bessere Sensitivität des AKIN Systems für die Detektion von ANV bei einer Kreatinin Veränderung von nur 0,3 mg/dL zum Basal-Kreatinin zurückzuführen (Vgl. Tabellen 8 - 10).

II. Das Verhältnis einzelner Biomarker zueinander

In der vorgelegten Studie wurden die Kenngrößen Cystatin C, Harnstoff und NC-Test mit Kreatinin korreliert, um die Beziehung zwischen den Biomarkern zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten, vor allem im „Kreatinin-blinden Bereich“, zu untersuchen. Da man nicht von einer Normalverteilung der Datensätze ausgehen kann, wurde die Korrelationsbestimmung nach Spearman durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass Cystatin C zu allen Messzeitpunkten am stärksten positiv zu Kreatinin korrelierte (max. Korrelationskoeffizient 0,812/Signifikanz 0,000) während dies der NC-Test nur in den ersten drei Messungen T0 - T12h mäßig tat (max. Korrelationskoeffizient 0,408/ Signifikanz 0,004). Dies ist vor allem dadurch zu erklären, dass in der Studie insgesamt 26,4 % der Patienten mit CNV eingeschlossen waren, die meist dauerhaft erhöhte Kreatinin-Werte aufwiesen. Es wurde bereits in der Einleitung erläutert, dass die nierenspezifische Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 von den Tubulusepithelzellen der Nieren unter einem **akuten** Stressereignis ausgeschüttet werden, die einen Zellzyklusarrest-Arrest in der postmitotischen G1-Zellphase induzieren (47). Daher assoziierte das NC-Verfahren in den Studienpatienten nur die **akute** Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit dem Serumkreatinin. Bei den Patienten mit CNV zeigte der NC-Test keine pathologischen Werte. Andererseits haben gemäß der „Ex- Post“ Analyse 65 % (26 Patienten) aller ANV-positiver Patienten ein solches bereits zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme aufgewiesen, ohne dass ein CNV anamnestisch beschrieben wurde. Hiervon wurden 34,6 % (9 Patienten) im Nachhinein dialysepflichtig. Weil sich die Nierenfunktion einiger Patienten entweder spontan, oder durch eingeleitete Nierenersatzverfahren wieder regeneriert hatte, nahm mit voranschreitender Zeit die Anzahl dieser Patienten immer weiter ab. Außerdem sind einige dieser Patienten

auch verstorben. Es ist davon auszugehen, dass dadurch simultan im Durchschnitt auch die NC-Werte wieder abgenommen haben, da der NC-Test besonders sensibel auf das akute Stressgeschehen der Nierenfunktion reagierte. Die Beziehung zwischen Serumkreatinin und GFR ist nicht linear, sondern reziprok exponentiell. Die Serumkreatinin-Konzentration steigt exponentiell erst über den Normbereich an, wenn die GFR um mindestens 60 bis 70% abgenommen hat. Folglich ist anzunehmen, dass die Serumkreatinin-Werte vieler dieser Patienten mit ANV bei der ICU-Aufnahme aufgrund des „Kreatinin-blinden Bereiches“ zeitlich versetzt zum NC-Verfahren um 1 - 3 Tage später über die Norm angestiegen sind, und dabei teilweise besser mit den NC-Werten korrelierten. Die stark positive Korrelation von Cystatin C mit Kreatinin im STEPUP-Studienkollektiv weist daraufhin, dass Cystatin C ein dem Kreatinin überlegener Parameter ist: Im Gegensatz zu Kreatinin ist die Höhe des Cystatin C im Serum unabhängig von Ernährung, Geschlecht, Alter oder Muskelmasse, da es als Protein von allen kernhaltigen Zellen ubiquitär im menschlichen Organismus gleichmäßig produziert wird. Es wird tubulär sezerniert und ausschließlich renal mittels glomerulärer Filtration aus dem Blutplasma eliminiert (34 - 36). Aufgrund dieser Eigenschaften ist das Cystatin C zur Beurteilung der Nierenfunktion besser geeignet als Kreatinin. Vor allem im "Kreatinin-blinden Bereich" ist Cystatin C ein guter Marker der Nierenfunktion (13,36). In zahlreichen Studien wurde, wie auch in dieser Studie, die hohe Empfindlichkeit von Cystatin C für die Nierenfunktionsleistung bestätigt (57 - 60). Beispielweise sind in einer Studie von Herget-Rosenthal *et al.* 85 Patienten mit hohem ANV-Risikoprofil täglich auf Serum Cystatin C und Kreatinin untersucht worden, um den zeitlichen Vorsprung von Cystatin C im Vergleich zu Kreatinin bei der Detektion eines ANV zu bewerten. Insgesamt haben in der Studie 44 Patienten ein ANV entwickelt. Dabei war das Cystatin C in der Frühdiagnostik eines ANV dem Serumkreatinin um 0,6 Tage voraus (60). In einer anderen Studie mit 127 Herzkatheter-Patienten wurde gezeigt, dass die Sensivität und Spezifität von Cystatin C dem Kreatinin hinsichtlich eines ANV weit überlegen ist (59). In der hier vorliegenden Studie wurde zusätzlich eine positive Korrelation zwischen dem NC-Test und Cystatin C zu allen Messzeitpunkten festgestellt. Die bessere Korrelation von NC-Test mit Cystatin C gegenüber Kreatinin in unserer Studie deutet darauf hin, dass sich diese Biomarker ähnlich verhalten, wenn die Nierenfunktionsleistung akut beeinträchtigt ist, und somit sensibler auf ein ANV reagieren als das Serumkreatinin. *Somit machen diese Eigenschaften die Biomarker TIMP-2, IGFBP-7 und Cystatin C besonders wertvoll in der frühen Diagnostik und Prophylaxe eines ANV, vor allem im „Kreatinin-blinden Bereich“.*

III. Die Sensitivität einzelner Biomarker auf Veränderungen in der Nierenfunktion

Um festzustellen, wie die gemessenen Biomarker und der NC-Test in der STEPUP-Studie auf Veränderungen der Nierenfunktion reagierten, wurde der Median der jeweiligen Marker-Ergebnisse in den unterschiedlichen Messungen T0-T48h miteinander paarig mittels des Wilcoxon-Tests verglichen. Dabei hat sich lediglich im Vergleich von NC zum Zeitpunkt T0 vs. Zeitpunkt T24h ein statistisch signifikanter Unterschied ergeben (Z-Wert -2,074/Signifikanz 0,038): im Durchschnitt lagen die NC-Werte zum Zeitpunkt T24h (Mittelwert 2,49) unterhalb der NC-Werte zum Messzeitpunkt T0 (Mittelwert 3,66). Wie bereits erläutert, wurde die Mehrheit der Studienpatienten (75 %) mit einem erlittenen ANV auf die Intensivstation aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt T0 lag auch übereinstimmend das Produkt aus Biomarkerkombination TIMP-2 und IGFB-7 (AKI-RiskScore) im Urin dieser Patienten durchschnittlich über dem vom Hersteller angegebenen Cut Off Wert von $> 2 \text{ (ng/mL)}^2/1.000$ für eine sehr hohe ANV-Wahrscheinlichkeit innerhalb von 12 h (47). Dabei basieren die Cut-Offs der NC-Methode auf den Ergebnissen der SAPPHIRE-Studie und den darauffolgenden weiteren multizentrischen, prospektiven Validierungsstudien TOPAZ und OPAL (49 - 51). Demnach weisen Patienten bereits ab einem NC-Cut off $> 0,3$ ein siebenfach erhöhtes Risiko auf, ein ANV innerhalb von 12 h zu entwickeln im Vergleich zu Patienten mit einem NC-Wert von $< 0,3$ (50). Im weiteren Verlauf hat sich die Nierenfunktion vieler ANV-Patienten ab ICU Aufnahme in den darauffolgenden Stunden allmählich wieder normalisiert. Dadurch sind auch simultan die NC-Werte im Durchschnitt nach ca. 24 Stunden (T24h) ab ICU-Aufnahme allmählich wieder zurückgegangen (siehe Tabelle 29 und Abbildung 40). Im Gegensatz zum NC-Verfahren waren bei allen anderen gemessenen Biomarkern wie Cystatin C, Kreatinin und Harnstoff bei der Auswertung von paarig verbundenen Vergleichstellungen keine statistisch signifikanten Veränderungen nachzuweisen. Dies weist auf die hohe Sensitivität der Proteine TIMP-2 und IGFBP-7 hin, im Vergleich zu allen anderen Biomarkern empfindlich auf akute Veränderung der Nierenfunktion zu reagieren. Die hohe Empfindlichkeit der Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 für die Nierenfunktionsleistung wurde erstmals in der DISCOVERY-Studie von Kashani et al. gezeigt (49). In der darauffolgenden SAPPHIRE-Validierungsstudie war die Produktkombination aus den Biomarkern TIMP-2 \times IGFBP-7 mit einer AUC von 0,8 hinsichtlich der Vorhersage eines ANV im KDIGO-Stadium 2 oder 3 innerhalb 12 h nach Probenentnahme allen weiteren 340 Biomarkern signifikant überlegen (49, 50).

IV. Die Fähigkeit einzelner Biomarker zur Differenzierung einer normaler Nierenfunktion von einem ANV oder CNV

In der Studie wurde auch die Fragestellung untersucht, wie gut die gemessenen Biomarker Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff und NC-Test die Unterschiede in der Nierenfunktionsleistung zwischen den Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) zu den einzelnen Messzeitpunkten differenzieren können. Ausgehend von diesen Überlegungen wurde das Gesamtkollektiv in der Studie in folgende drei Gruppen eingeteilt und die Mediane ihrer Biomarker in den unterschiedlichen Messzeitpunkten T0 - T48h jeweils miteinander verglichen:

- Gruppe ohne ANV/ ohne CNV (dauerhaft normale Nierenfunktion)
- Gruppe mit ANV (ohne CNV)
- Gruppe mit CNV (\pm ANV)

Dabei hat sich herausgestellt, dass im Durchschnitt die Serumwerte von Kreatinin und Cystatin C zu allen Messzeitpunkten T0 - T48h bei der Gruppe mit CNV (\pm ANV) statistisch signifikant höher waren als in der Gruppe mit ANV (ohne CNV) und in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion. Die Patienten mit ANV (ohne CNV) wiesen im Durchschnitt wiederum zu allen Messzeitpunkten T0 - T48h statistisch signifikant höhere Kreatinin und Cystatin C Werte auf als Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abbildungen 45 – 46, 49 - 50 und Tabellen 30 – 35, 42 - 47). Diese statistisch signifikanten Unterschiede der Biomarker weisen darauf hin, dass Kreatinin und Cystatin C die Patienten mit regelrechter Nierenfunktion von Patienten mit ANV oder CNV voneinander gut differenzieren zu können. Im Vergleich dazu haben sich beim NC-Verfahren bei den Messungen T0, T4 - 6h und T24h statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und ANV (ohne CNV) ergeben. Dabei waren im Durchschnitt die NC- Werte von Patienten mit ANV (ohne CNV) höher (meist über den Cut off > 2) als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Tabelle 51). Im Gegensatz dazu waren keine statistisch signifikanten Unterschiede der NC-Werte zwischen den beiden Patienten-Gruppen mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) festzustellen (siehe Abbildungen 51 – 52 und Tabellen 52 - 53). Diese Ergebnisse belegen klar, dass das NC-Verfahren eine potenziell gute Sensitivität für die Detektion eines ANV besitzt, nicht jedoch für ein CNV. Daher kann davon ausgegangen werden, dass das NC-Verfahren Patienten mit einem ANV auf Basis eines CNV von Patienten mit ANV ohne CNV in der Vorgeschichte nicht weiter differenzieren kann, da es nur die **akute** Verschlechterung der Nierenfunktion reflektiert. Die beste Differenzierung zwischen Patienten mit ANV (ohne

CNV) und Patienten mit CNV (\pm ANV) in der Studie ist mittels der „Ex-Post“ Methode aus den Kreatinin-Kumulativlisten gelungen (siehe Zeichnungen 5 - 7). Bezogen auf den Parameter Harnstoff hat sich statistisch zu allen Messzeitpunkten T0 - T48h eine gute Differenzierungsfähigkeit zwischen den Gruppen mit normaler Nierenfunktion und CNV (\pm ANV) ergeben. Zwischen den Gruppen mit normaler Nierenfunktion und ANV (ohne CNV) konnte es zu den Zeiten T0 - T24h signifikant trennen. Allerdings war die Differenzierungsfähigkeit zwischen den Gruppen mit ANV (ohne CNV) und CNV (\pm ANV) nur zu den Zeiten T0 - T12h statistisch signifikant vorhanden (siehe Abbildung 47 - 48 und Tabellen 36 - 41).

Die etwas schlechtere Differenzierungsfähigkeit von Harnstoff im Vergleich einzelner Gruppen zueinander gegenüber Kreatinin und Cystatin C ist vor allem auf die Anfälligkeit von Harnstoff für diverse Einflussgrößen zurückzuführen. Als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels steigt beispielsweise die Konzentration von Harnstoff im Serum bei Mangelernährung (Kachexie), Glucocorticoidtherapie, Fieber (bei Sepsis) oder reduziertem Flüssigkeitshaushalt an (12,30). Auf der anderen Seite haben sich im klinischen Alltag aus praktischen- und Kostengründen diverse diagnostische sowie therapeutische Verfahren wie z.B. die ANV-Klassifikationsstadien nach RIFLE und AKIN, oder die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren (Dialyse) auf der Basis von Kreatinin routinemäßig durchgesetzt (12,13). Durch die bevorzugte Verwendung von *Kreatinin* in den meisten Definitionen des ANV besteht allerdings ein Bias, die Eignung des Parameters Kreatinin zu überschätzen.

V. Wertigkeit einzelner Biomarker in der Vorhersage wichtiger Nierenfunktionsänderungen

In dieser Studie wurden alle gemessenen Biomarker auf folgende Ja/Nein Endpunkte bezüglich der prädiktiven Eigenschaften mittels ROC-Analysen ausgewertet:

- Mortalität (ICU, Hospital, innerhalb 28 Tage)
- Nierenersatzverfahren
- Eintreten eines ANV
- CNV auf Basis eines ANV

Dabei wurden die ROC-Kurven und AUC-Flächen von NC-Test und aller Biomarker in den einzelnen Messzeiten T0 - T48h jeweils miteinander verglichen, um die Wertigkeit der Parameter in der Vorhersage besser zu erfassen.

1. Mortalität

Insgesamt sind in dieser Studie 22 (41,5%) der 53 Studienpatienten im Krankenhaus verstorben, davon 16 Patienten (72,7 %) auf der Intensivstation. Dabei ist die Mehrzahl der Studienpatienten (68,1 %) innerhalb von 28 Tagen ab der ICU Aufnahme verstorben. Allerdings wiesen 21 (95,5 %) der 22 der verstorbenen Patienten im Rahmen der Multimorbidität als Komorbidität ein ANV (\pm CNV) in der Krankheitsgeschichte auf. Die hohe ANV-assoziierte Mortalitätsrate in der STEPUP-Studie stimmt mit den in der Literatur und Studien gemachten Angaben überein (13,17,19-22,47, 52). Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass es sich bei den verstorbenen Patienten um schwerkranke, multimorbide, meist männliche (63,6 %) Patienten der internistischen Intensivstation mit einem hohen Durchschnittsalter von 63,0 Jahren handelte. Neben Leberzirrhose (40,9 %) war die wichtigste Hauptdiagnose die Sepsis (22,7 %). Beide Hauptdiagnosen stellen übliche internistische Krankheitsbilder dar, die einen großen Risikofaktor für das Auftreten eines ANV im Rahmen von MOV mit erhöhter Mortalitätsrate darstellen (12,13,52,54-56). Beispielweise wird die Mortalitätsrate des Sepsis-assoziierten ANV aktuell mit 76 % angegeben (56). Das überwiegend männliche Patientenkollektiv und das hohe Durchschnittsalter in der Studie sind typische Charakteristika von Intensivpatienten, die vergleichbar auch in den meisten anderen Studien wiederzufinden sind: in der SAPPHIRE-Studie waren 62 % der Patienten männlich, in der OPAL-Studie 57 % und der TOPAZ-Studie 54 % (49 - 51). Im Rahmen des demographischen Wandels ist das hohe Alter ein typisches Merkmal multimorbider Patienten. Dieser ergibt sich aus den technischen und medizinischen Fortschritten der letzten Jahre (5). Die verstorbenen Patienten mit ANV im Krankheitsverlauf der Studie sind im Durchschnitt 6,06 Tage länger auf der Intensivstation gelegen als die überlebenden Patienten ohne ANV. Die längere ICU-Liegedauer der ANV-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit normaler Nierenfunktion korrespondiert mit der im Regensburger Universitätsklinikum retrospektiv durchgeführten Querschnittsstudie auf 5 Intensivstationen mit insgesamt 1103 Patienten über Prävalenz und Kosten einer universitären Intensivstation. In dieser Studie zeigten ANV-Patienten statistisch signifikant längere Intensiv- und Krankenhausverweildauer als die Patienten ohne ANV (52).

Zur Vorhersage der ICU-Mortalität der STEPUP-Studienpatienten hat das NC-Verfahren in ROC-AUC Kurven im Vergleich mit Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zu allen Messzeiten T0 - T48h am besten abgeschnitten (AUC-Durchschnitt 0,732, siehe Tabellen 63). Dabei lag die Sensitivität der Produktkombination $[IGFBP7] \times [TIMP2] > 0,86 \text{ (ng/mL)}^2/1.000$ (eigener Cut-off) zum Messzeitpunkt T24h bei 83,1 % und die Spezifität bei 67,7 % (siehe Tabelle 71). Der Biomarker Cystatin C hatte hingegen nur zum Anfangsmesszeitpunkt T0 (AUC

0,733) und zum Endmesszeitpunkt T48h (AUC 0,750) eine statistisch signifikante Aussagekraft (siehe Tabelle 63). Die optimale Vorhersagekraft der ICU-Mortalität im zeitlichen Vergleich aller Biomarker und NC-Test war dabei aus dem AUC-Durchschnitt der Kombination von NC-Test und Serum Cystatin C zu den Messzeitpunkten T0 (AUC-Durchschnitt 0,719) und T48h (AUC-Durchschnitt 0,759) festzustellen. Bezogen auf die Vorhersage der Hospital-Mortalität und der Mortalität innerhalb von 28 Tagen ab ICU-Aufnahme hat sich im ROC-AUC Vergleich aller Parameter der Biomarker Serum Cystatin C zu den beiden ersten Messzeitpunkten T0/T4 - 6h und das NC-Verfahren zu den beiden letzten Messzeitpunkten T24h/T48h statistisch signifikant erwiesen (siehe Tabellen 54 und 74 – 81). Im Durchschnitt wiesen die verstorbenen Patienten auf der Intensivstation in der Studie einen $[IGFBP7] \times [TIMP2]$ Wert $> 2 \text{ (ng/mL)}^2/1.000$ auf. Interessanterweise war dieser Cut-off in SAPPHERE Studie mit einem 116 % höheren Risiko (HR 2,16; 95 %-KI 1,32–3,53) für den Tod assoziiert (49). Die Tauglichkeit der Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 zur Vorhersage der Mortalität in der vorliegenden Arbeit ist vergleichbar auch in anderen Studien zu finden: In einer prospektiven klinischen Forschungsarbeit von Gozce *et al.* wurden 107 chirurgisch behandelte Intensivpatienten mit hohem ANV Risiko eingeschlossen, von denen 45 Patienten im Laufe dieser Studie ein ANV entwickelt haben und 10 Patienten verstarben. Dabei lag die AUC der Produktkombination $[IGFBP7] \times [TIMP2]$ bezogen auf die 28 Tage - Mortalität bei 0,77 (65). In einer anderen prospektiven Beobachtungsstudie hat sich mit einem AUC von 0,81 ebenfalls die relativ gute Vorhersagekraft der Produktkombination der renalen Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 auf die Mortalität der Intensivpatienten bestätigt (66). Westhoff JH *et al.* haben in ihrer Studie die beiden Biomarker auf die Vorhersage der Mortalität auch im Bereich der Neonatologie und Pädiatrie als „gut geeignet“ getestet. Dabei lagen die AUC-Werte für die 30 Tage-Mortalität bei 0,79 und für die 3-Monats-Mortalität bei 0,84 (67). Die Biomarker Kreatinin und Harnstoff haben sich zur Vorhersage der Mortalität (ICU, Hospital, < 28 Tage) der Studienpopulation in allen ROC-AUC Auswertungen als statistisch ungeeignet herausgestellt (siehe Tabellen 54 - 82). Dennoch bleibt festzuhalten, dass ROC-AUC-Werte von ca. 0,8 alles andere als diagnostisch überzeugend zu werten sind.

2. Nierenersatzverfahren (Dialysepflicht)

In der STEPUP-Studie sind insgesamt 18 Patienten (34%) mit ANV dialysepflichtig geworden, von denen 7 Patienten (38,8%) zusätzlich ein CNV aufwiesen. Die meisten dialysierten Patienten (61,1%) sind trotz Nierenersatzverfahren auf der ICU verstorben. Die Anzahl und die Mortalitätsrate von dialysepflichtig gewordenen Patienten in der Studie korrelierten teilweise mit den Angaben im bereits erwähnten Lehrbuch (56). Im ROC-AUC Vergleich von

NC-Test und allen gemessenen Biomarkern hat sich statistisch signifikant bestätigt, dass zur Vorhersage der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie die Biomarker Cystatin C und Kreatinin zu allen Messzeitpunkten T0 - T48h gut geeignet sind, Harnstoff jedoch nicht, und NC begrenzt auf die Zeiten T4 - 6h/T24h (siehe Tabellen 83 - 92). Allerdings schneidet das Cystatin C zu allen Messzeiten in der ROC-Vergleichsauswertung von den AUC-Durchschnittsflächen signifikant etwas besser ab als das Kreatinin ($AUC_{Cyst.} 0,790$ vs. $AUC_{Krea.} 0,733$). Es ist sinnvoll, die beiden Biomarker Cystatin C und Kreatinin miteinander zu kombinieren, um eine möglichst gute Vorhersagekraft zu erreichen. In Kombination mit NC-Verfahren ergab die beste Vorhersagekraft zur Dialysepflicht zum Zeitpunkt 24 h nach ICU-Aufnahme (siehe Tabelle 89). Im Vergleich zu der vorliegenden Studie hatte eine weitere Arbeit mit 442 Intensivpatienten allerdings nur eine mäßige Vorhersagekraft von Cystatin C und Kreatinin hinsichtlich der Dialysepflicht festgestellt (68). In den Studien von Gocze *et al.* und Dewitte *et al.* wurden im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen gute (AUC 0,83 und 0,81) prädiktive Eigenschaften der beiden Biomarker TIMP-2 und IGFB-7 zur Dialysepflicht bestätigt (65 - 66). In der Studie von Westhoff *et al.* mit Neugeborenen und Kindern war die Vorhersagekraft von den Proteinen TIMP-2 und IGFB-7 bezogen auf die Dialysepflicht jedoch nur mäßig ausgeprägt (AUC 0,67) (67). Auch in der SAPHIRE Studie gab es einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Produkt der beiden Biomarker und Dialysepflicht: ab einem $[IGFBP7] \times [TIMP2]$ Wert > 2 (ng/mL)²/1.000 hatte sich das Risiko für ein Nierenereignis (Tod, Dialyse oder dauerhafte Nierendysfunktion) innerhalb von 30 Tagen (MAKE30) verdoppelt (49). Allerdings unterschieden sich diese Studien sowohl im Studiendesign als auch im Patientenkollektiv, so dass keine Analogie zu den STEPUP-Ergebnissen gezogen werden kann. Die Tatsache, dass wir in der Studie für das NC-Verfahren lediglich zu den Zeiten T4 - 6h (AUC 0,694) und T24h (AUC 0,717) eine statistisch signifikante Vorhersagekraft erhalten haben und nicht zu allen Messzeitpunkten, könnte vor allem daran liegen, dass sich im klinischen Alltag die Indikationsstellung zur Dialysepflicht sehr stark am Kreatinin des Patienten orientiert (12,13, 56). Der NC-Test spielt dabei in der Routine keine Rolle.

3. Eintreten eines ANV

Bezogen auf die Vorhersage eines ANV der Studienpatienten haben die Biomarker Kreatinin, Cystatin C und NC-Test im ROC-AUC Vergleich miteinander zu allen Messzeiten T0-T48h statistisch ähnlich gut abgeschnitten. Harnstoff war jedoch ungeeignet (siehe Tabellen 93 - 103). Im ROC-AUC Vergleich hat vor allem das NC-Verfahren in den beiden ersten Messungen T0/T4 - 6h die höchsten AUC-Flächen (AUC_{NC-T0} 0,832, $AUC_{NC-T4 - 6h}$ 0,861), das Kreatinin erst zum späten Zeitpunkt T48h ($AUC_{Krea-T48h}$ 0,841) - siehe Tabelle 93. Dies deutet wiederum darauf hin, dass das NC-Verfahren, im Vergleich zu Kreatinin, besonders sensitiv auf die frühe, akute Beeinträchtigung der Nierenfunktionsleistung reagiert. Die gute Vorhersagekraft der Marker-Kombination [IGFBP7] × [TIMP2] bezüglich des Eintreffens eines ANV in der STEPUP-Studie passt gut zu vielen Studien auf diesem Gebiet. In der SAPPHERE-Studie von Kashani *et al.* wurden die beiden Biomarker mit Proteomics-Verfahren hinsichtlich der frühen Detektion eines ANV bei 728 Patienten validiert. In dieser Studie war die Produktkombination [IGFBP7] × [TIMP2] mit einem AUC von 0,80 im Hinblick auf die Vorhersage eines ANV im KDIGO Stadium 2 oder 3 innerhalb 12 Stunden allen anderen Biomarkern statistisch überlegen (49). In den darauffolgenden multizentrischen Validierungsstudien TOPAZ und OPAL wurden die guten prädiktiven Eigenschaften von [IGFBP7] × [TIMP2] mit einer AUC von 0,79 und 0,82 bestätigt (50, 51). Dabei wies in der TOPAZ-Studie ein Cut-Off Wert von $[IGFBP7] \times [TIMP2] > 0,3 \text{ (ng/mL)}^2/1.000$ eine sehr hohe Sensitivität von 92% mit niedriger Spezifität von nur 46% für das Eintreffen eines ANV innerhalb 12 Stunden auf, und war mit einem siebenfach erhöhtem ANV Risiko assoziiert, gegenüber einem Cut-off Wert $< 0,3$. Demgegenüber hatte ein Cut-off Wert $> 2 \text{ (ng/mL)}^2/1.000$ eine hohe Spezifität von 95% bei niedriger Sensitivität von 37% (50). In der STEPUP-Studie wies der NC-Test zum Messzeitpunkt T4 - 6h ab einem Cut-Off Wert $> 0,2 \text{ (ng/mL)}^2/1.000$ ebenfalls eine hohe Sensitivität von 84,6% bei einer Spezifität von 66,7% auf (siehe Tabelle 101). Mittlerweile gibt es zahlreiche weitere Studien, welche die hervorragenden prädiktiven Eigenschaften der beiden nierenspezifischen Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 bestätigen. Dies gilt vor allem im Fachgebiet der Kardiologie/Herzchirurgie (61 - 65).

In der Studie schnitt im AUC-Durchschnitt (Mean) der jeweiligen Kenngrößen das Kreatinin etwas besser ab als das NC-Verfahren (AUC_{Krea} 0,813 vs. AUC_{NC} 0,806, siehe Tabelle 93). Die Ausgangsannahme, dass das Cystatin C und NC-Test im ROC-AUC Flächen-Vergleich besser abschneiden würden als das Kreatinin, da diese beiden vor allem im „Kreatinin-blinden Bereich“ hohe Sensitivität besitzen sollten, bestätigte sich nicht (13,36,57-60). Dieses Phä-

nomen könnte mit den komplizierten Studienbedingungen erklärt werden: in der STEPUP-Studie wurden vor allem multimorbide, überwiegend ältere Patienten betreut, die besagte 24 Stunden intensivmedizinisch mittels eines wirksamen hämodynamischen Monitorings überwacht wurden. Sobald ein ANV klinisch oder laborchemisch zu erkennen war, wurde sofort therapeutisch interveniert. Dadurch konnte die Nierenfunktionsleistung einiger Patienten bei drohendem ANV wieder normalisiert werden. Diese Patienten würden 24 Stunden nach eingeleiteter Therapie definitionsgemäß nach den RIFLE und AKIN Klassifikationssystemen nicht mehr in die Kategorie des ANV fallen. Es ist denkbar, dass diese Effekte die Ergebnisse der Studie teilweise überdeckt haben. Zudem ist zu bedenken, dass die meisten Studienpatienten (75%) bereits vor- oder während der ICU-Aufnahme ein ANV erlitten hatten und daher auch meist hohe Kreatinin-Werte aufwiesen. Es ist daher ungewiss, wann genau bei diesen Patienten der „Kreatinin-blinde Bereich“ tatsächlich zutraf, so dass man einen realistischen ROC-AUC Zeit-Vorteil von Cystatin C und NC-Verfahren gegenüber Kreatinin hätte aufzeigen können. Ergänzend zu der Thematik ist noch zu erläutern, dass eine Kombination von NC, Kreatinin und Cystatin C die beste Vorhersagekraft für das Eintreten eines ANV der Studienpatienten zu den frühen Zeitpunkten T0/T4 - 6h (AUC 0,822) hatte. Diese Kombination könnte also zur Detektion und Frühprophylaxe von ANV vom Nutzen sein.

4. Eintreten eines CNV auf Basis eines vorausgegangenen ANV

In der vorliegenden STEPUP-Studie gab es von den 53 Studienpatienten nur einen Patienten (1,8%), der auf Basis eines ANV im weiteren Verlauf ein CNV entwickelte. Daher war keine statistische Auswertung mittels ROC-AUC-Vergleichsanalysen für das NC-Verfahren und die Biomarker Serumkreatinin, Cystatin C und Harnstoff möglich. Aussagen zu einer möglichen Vorhersage über das Eintreten eines CNV auf Basis eines ANV konnten für keinen der untersuchten Kenngrößen gemacht werden.

F. Limitation der Studie

Im Gegensatz zu vielen anderen Studien auf dem Gebiet der Nephrologie, die multizentrisch mit teilweise über 700 Studienpatienten stattfanden, ist in der vorliegenden monozentrischen Studie ein sehr viel kleineres Patientenkollektiv von 53 Patienten untersucht worden. In der SAPPHIRE-Studie waren beispielsweise insgesamt 728 Patienten inkludiert, in der TOPAZ-Studie waren es 408 Patienten (49 - 50). Die geringeren Patientenanzahl ist bei der statistischen Aussagekraft der STEPUP-Studienergebnisse zu berücksichtigen. Zudem wurden in die SAPPHIRE-, TOPAZ-, OPAL-Studien viele chirurgisch behandelte Patienten eingeschlossen. Die Kreatinin-Konzentration in diesen Studien beim Studieneinschluss lag im Durchschnitt unter 1,1 mg/dL (0,8 - 1,6). Die meisten Patienten waren wegen der respiratorischen Insuffizienz oder postoperativ auf der Intensivstation aufgenommen worden (49-51). Zahlreiche weitere klinische Studien zum ANV stammen aus der Kardiologie und der Kardiochirurgie (61 - 65). Dem gegenüber bestand STEPUP-Studienkollektiv aus internistisch schwerkranken, multimorbiden Patienten, die einer intensiven Therapie und Überwachung bedurften. Die meisten der Patienten waren an Leberzirrhose oder an Sepsis erkrankt. Beim Studieneinschluss wiesen die Studienpatienten im Durchschnitt ein Kreatinin von 1,8 mg/dL (0,2 - 4,6) auf, was auf eine hohe Prävalenz von ANV bereits bei der ICU-Aufnahme hindeutet. Diese Randbedingungen sind bei den Studienergebnissen zu beachten. Analogien zu anderen Studien sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden.

Des Weiteren sind die Studienpatienten 24 Stunden intensivmedizinisch überwacht und therapiert worden. Entsprechend schwierig gestaltete sich der zeitnahe Zugang zum Patienten zu den festgelegten Messzeiten T0 - T48h. Die intensivmedizinische Betreuungssituation hatte zur Folge, dass einige Proben mit einer zeitlichen Toleranz von $\pm 2 - 5$ Stunden abgenommen wurden. Einige Studienpatienten wurden nach Besserung der Grunderkrankung entweder auf die Normalstation oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. Es war nicht immer möglich, die Proben solcher Patienten zu den Zeiten T0 - T48h ohne Unterbrechungen zu erheben. Daher weisen die STEPUP-Datenerhebungen bei einigen Patienten Lücken auf. Alle oben genannten Mängel bei der Datenerhebung der Studie könnten zu einer potentiellen Verzerrung der Ergebnisse der statistischen Auswertungen geführt haben.

Darüber hinaus wurden 21 der Studienpatienten (39,6%) ohne initiale Kreatinin-Werte auf der Intensivstation aufgenommen. Bei der Rückwärtsanalyse der Kreatinin-Sammellisten (Ex-Post-Analyse) dieser Patienten war nicht immer eindeutig nachvollziehbar, ob diese Patienten ein ANV oder CNV in der Krankheitsgeschichte hatten. Durch sorgfältige Anwendung der

„Ex-Post“ Methode wurden solche Patienten der jeweiligen Kategorie (normale Nierenfunktion, ANV oder CNV(\pm ANV) zugeordnet, eine hundertprozentige Garantie für die korrekte Zuordnung ist jedoch nicht möglich.

In Bezug auf diese Limitationen muss angemerkt werden, dass die Patienten des Studienkollektivs 24 Stunden mittels eines aufwändigen hämodynamischen Monitorings überwacht und therapiert wurde. Dabei lag der Fokus vor allem auf der Stabilität des Herz-Kreislauf - Systems dieser Patienten. Die meisten Studienpatienten waren Druck-kontrolliert beatmet und wurden mit Katecholaminen zur Erhaltung der Kreislauffunktion behandelt. Viele der Patienten bekamen Erythrozyten-, oder Thrombozytenkonzentrate verabreicht oder wurden mit Nierenersatzverfahren behandelt. Daher kann angenommen werden, dass diese Bedingungen und Vorgehensweisen auf der Intensivstation einige Studienergebnisse überlagert haben könnten.

G. Zusammenfassung

Hintergrund: Das akute Nierenversagen (ANV) stellt eine schwerwiegende Erkrankung mit tödlichem Potenzial dar. Trotz der medizinischen Fortschritte der letzten Jahre findet man weiterhin eine hohe Prävalenz von 10 – 35 % und damit verbunden hohe Therapiekosten und Mortalitätsraten. Die Diagnostik eines ANV erfolgt in den Klassifikationssystemen RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage) und AKIN (Acute Kidney Injury Network) auf Basis der Gesamtprotein-Urinausscheidung sowie der Serumkreatinin-Konzentration. Beide analytischen Verfahren haben die bekannten Einschränkungen in ihrer Aussagekraft, außerdem hat weder RIFLE noch AKIN die Fähigkeit, bei fehlenden Basis-Kreatinin-Werten ein ANV von einem chronischen Nierenversagen (CNV) zu differenzieren.

Ziel: Die STEPUP genannte Studie hatte zum Ziel, mögliche Vorteile der Biomarker Harnstoff, Cystatin C, TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2) und IGFBP-7 (Insulinlike Growth Factor Binding Protein 7) gegenüber Serumkreatinin hinsichtlich der Detektion und Frühprophylaxe des ANV aufzuzeigen. Vor allem sollte die Wertigkeit dieser Biomarker bezogen auf die Prädiktion der wichtigsten klinischen Ereignisse wie Mortalität, Dialyse und Auftreten eines ANV untersucht werden.

Methoden: Die Kreatinin-Verläufe von insgesamt 53 Intensivpatienten wurden rückwirkend per „Ex-Post“ Methode auf ANV und CNV geprüft. Zudem wurden alle Studienpatienten zu fünf verschiedenen Messzeitpunkten T0, T4 - 6h, T12h, T24h und T48h ab Aufnahme auf eine Intensivstation (ICU) jeweils auf die Kenngrößen Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff (alle im Serum) und die Biomarker TIMP-2 und IG-FBP-7 im Urin untersucht. Die klinisch-chemischen Parameter wurden dabei mit den Standardverfahren im Zentrallabor bestimmt, während die neuen Biomarker im Urin mittels des POCT-Verfahrens Nephrocheck (Astute Medical, San Diego, CA, USA) vor Ort auf der ICU gemessen.

Ergebnisse: Mit der Ex-Post-Methode konnten doppelt so viele Patienten (75,5%) ANV-positiv diagnostiziert werden als nach RIFLE und AKIN. Die Biomarker Cystatin C, TIMP-2 und IGFBP-7 wiesen zu allen Messzeiten miteinander hohe Korrelationen auf und reagierten mit hoher Sensitivität, wenn die Nierenfunktionsleistung akut eingeschränkt war. Auf der anderen Seite konnten TIMP-2 und IGFBP-7 zwischen einem ANV und CNV schlechter differenzieren als Kreatinin und Cystatin C. Hinsichtlich der Vorhersagekraft der ICU-Mortalität

haben jedoch die beiden Kenngrößen TIMP-2 und IGFBP-7 zu allen Messzeiten T0 – T48h am besten abgeschnitten (AUC 0,732), Kreatinin und Harnstoff stellten sich dabei als statistisch ungeeignet heraus. Bezogen auf die Prädikation eines ANV waren die Serummarker Kreatinin und Cystatin C in ihrer Aussagekraft zu allen Messzeiten T0 - T48h statistisch ähnlich gut wie die beiden Urinmarker IGFBP-7 und TIMP-2. Die Notwendigkeit des Beginns einer Nierenersatztherapie konnte durch Kreatinin und Cystatin C zu allen Messzeiten signifikant am besten vorhergesagt werden (AUC_{Cyst} 0,790, AUC_{Krea} 0,733). Die Biomarker TIMP-2 und IGFBP-7 spielten dabei keine Rolle.

Schlussfolgerungen: Das kombinierte und engmaschige Monitoring von Kreatinin und Cystatin C im Serum sowie von TIMP-2 und IGFBP-7 im Urin bietet einen Lösungsansatz, Patienten mit ANV von Patienten mit CNV bei fehlenden Kreatinin-Basiswerten im kurzfristigen Verlauf besser zu differenzieren. Der hohe prädiktive Wert der Biomarkerkombination TIMP-2 × IGFBP-7, bezogen auf die ICU-Mortalität in der Studie, könnte mithelfen, das Outcome der betroffenen Intensivpatienten mit ANV zu verbessern.

H. Literaturverzeichnis

1.
Engelmann und H.P. Schuster Hrsg. Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. © Steinkopff-Verlag Darmstadt 2006; 14 ff
2.
Vincent JL, De Mendonca A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the organ dysfunction / failure in intensive care units: results of a multicenter prospective study. Crit care Med 1998; 26: 1793 – 1800.
3.
Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. New England Journal of Medicine 2013; 369: 2063.
4.
Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007; 33: 606–18.
5.
Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013 (11.03.2016). Hrsg.: Deutsches Ärzteblatt. Jg 113, Nr. 10, doi:10.3238/arztebl.2016.0159.
6.
<https://sepsis-hilfe.org/de/informationen-zur-sepsis/haeufigkeit.html>
7.
Kaulen, H. Sepsis-Therapie: Infektion außer Kontrolle faz.de, 7. Januar 2011.
8.
Informationen zur Sepsis: Prominente Sepsis-Opfer. sepsis-hilfe.org
9.
Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FL, Schachter RD. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. New England Journal of Medicine. Band 377, Nr. 5, 28. Juni 2017:414–417
10.
<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/sepsis/en/>
11.
Bone RC, Balk RA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. In: Chest. Band 101, Nummer 6, Juni 1992, ISSN 0012-3692. PMID 1303622. (Review):1644–1655
12.
Herold et al. Innere Medizin 2016; Sepsis: 328, ANV: 640.

13.
Marx, Muhl, Zacharowski, Zeuzem. Die Intensivmedizin. 12. Aufl. ©Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2014; Sepsis: 972, ANV: 926.
14.
Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcome in surgical ICU patients. *Intensive care medicine* 1995; 21: 302 – 309.
15.
Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801, doi:10.1001/jama.2016.0287.
16.
Haller M, Schelling G. Akutes Nierenversagen; Pathophysiologie - klinische Beurteilung – Therapie *Anaesthesist*, 2000; 49: 349 – 352.
17.
Töpfer L. Basics, AINS. 4. Auflage ©Urban & Fischer in Elsevier: 105-106.
18.
Uchino S, Kellum JA et al. “Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study.” *JAMA* 2005; 294(7): 813-818.
19.
Morino PL. Das ICU Buch 5. Auflage ©Urban & Fischer in Elsevier: 443.
20.
Bellomo, R, Ronco C et al. 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): R204-212.
21.
Palevsky PM. Epidemiology of acute renal failure: the tip of the iceberg. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 6-7. 10.2215/CJN.01521005
22.
Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827-832. 10.1016/j.amjmed.2005.01.069
23.
Metnitz PG, Krenn CG et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Medicine* 2002; 30(9): 2051-2058.
24.
Göcze I, Bergler T, Bossauer, Zeman F, Thelen K, Graf BM, Banas B, Schlitt-HJ, Gnann W,

Bein T. Med Klin Intensivmed Notfmed, DOI 10.1007/s00063-015-0093-0, eingegangen: 26. Mai 2015, Überarbeitet: 10. August 2015: “Die Herausforderung akute Nierenschädigung - Querschnittsstudie zu Prävalenz und Kosten auf einer universitären Intensivstation“ Angenommen: 27. August 2015, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015, 5.

25.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. In: Crit Care Med. 1985 Oct; 13(10):818–829. PMID 3928249.

26.

Fakhir RH, Nadeem R, Balchand M: Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, Role of APACHE score in predicting mortality in chest ICU. J Pak Med Assoc. 2011 Jun; 61(6):589-92.

27.

Bellomo R et al. 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. In: Critical Care 2004;8:R204-R212.

28.

Mehta RL et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care. 2007; 11, S. R31 (ccforum.com).

29.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int 2012; (Suppl 2):1–138.

30.

Rassow J, Hauser K, Duale Reihe Biochemie, 2. Auflage © Georg Thieme Verlag : 260.

31.

Huppelsberg J. Kurzlehrbuch Physiologie, 4. Auflage © Georg Thieme Verlag :234-235.

32.

Renz-Polster H, Krautzig S (Hrsg.): Basislehrbuch Innere Medizin. 5. Auflage, Urban & Fischer, München 2013

33.

Horn F. Biochemie des Menschen, 3. Auflage, © Georg Thieme Verlag : 565.

34.

Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie, 3. Auflage, © Georg Thieme Verlag: 211.

35.

Levey AS et al: Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. JAMA 2015; 313:837–846 s. 28.

36.

Fiedler M, INSELSPITAL, Universitätsspital Bern. Licht im „Kreatinin-blinden“ Bereich. Diagnostik im Dialog. Ausgabe 46; 04/2015

37.

Dharnidharka VR, Kwon C et al. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40(2): 221-226.

38.

Seitz S, Rauh M, et al. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13744.

39.

Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Qing M, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT: Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury *Kidney Int.* 2008 October; 74(8): 1059–1069. doi:10.1038/ki.2008.341.

40.

Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, Froissart M, Kusek JW, Zhang YL, Coresh J. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009 Mar;75(6):652-60. doi: 10.1038/ki.2008.638. Epub 2008 Dec 31.

41.

Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Qing M, Devarajan P, Parikh CR, Goldstein SL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Critical Care* 2007, 11:R84 (doi:10.1186/cc6089)

42.

Vives M, Lockwood G, Punjabi PP, Krahn D, Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery, *Anesthesiology* February 2012; Vol. 116: 490–491.

43.

Mishra J, Dent C et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Acute Renal Injury after Cardiac Surgery. *The Lancet* 2005; 365(9466):1231-1238.

44.

Zhang A et al. Diagnosis and Prognosis of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin for Acute Kidney Injury with Sepsis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care.* 2016 Feb 16;20:41. doi: 10.1186/s13054-016-1212-x.

45.

Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: New Markers of Obstructive Nephropathy. *Pediatric Nephrology* 2011; 26, Published: 31 January 2011:579–586.

46.

Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.

47.

Pilarczyk K, Panholzer B, Haneya A, Cremer J, Haake. „Tissue inhibitor of metalloproteinase 2“ und „insulin-like growth factor-binding protein 7“ Neue Biomarkerkombination zur Früherkennung der akuten Nierenschädigung in der Herzchirurgie. Herz- Thorax- Gefäßchirurgie, DOI 10.1007/s00398-017-0142-5 Eingegangen: 15. Dezember 2016, Überarbeitet: 3. Januar 2017, Angenommen: 4. Januar 2017, ©Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

48.

Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, Humphreys BD, Koyner JL, Liu KD, Mour G, Nolin TD, Bihorac A. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] 3 [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory Group. Am J.Kidney Dis. 2016

49.

Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely CM, Chawla LS, Davison DL, Feldkamp T, Forni LG, Gong MN, Gunnerson KJ, Haase M, Hackett J, Honore PM, Hoste EA, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Kim P, Koyner JL, Laskowitz DT, Lissauer ME, Marx G, McCullough PA, Mullaney S, Ostermann M, Rimmele T, Shapiro NI, Shaw AD, Shi J, Sprague AM, Vincent JL, Vinsonneau C, Wagner L, Walker MG, Wilkerson RG, Zacharowski K, Kellum JA. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. Crit Care 2013; 17(1):R25.

50.

Hoste EA, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, Feldkamp T, Uettwiller-Geiger DL, McCarthy P, Shi J, Walker MG, Kellum JA, Sapphire Investigators. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. Nephrol Dial Transplant 2014; 29(11):2054–2061.

51.

Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. Am J Respir Crit Care Med . 2014; 189:932–939.

52.

Göcze I, Bergler T, Bossauer E, Zeman F, Thelen K, Graf BM, Banas B, Schlitt HJ, Gnann W, Bein T. Die Herausforderung akute Nierenschädigung Querschnittsstudie zu Prävalenz und Kosten auf einer universitären Intensivstation. Med Klin Intensivmed Notfmed, DOI 10.1007/s00063-015-0093-0, Eingegangen: 26. Mai 2015, Überarbeitet: 10. August 2015: Angenommen: 27. August 2015 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

53.

Medi Learn Scripts, Physiologie 1 / Abbildung 16 / Seite 31 Kreatinin Blinder Bereich. ©Medi-Learn Verlag 2018

54.

Dunham CM. Clinical impact of continuous renal replacement therapy on multiple organ failure. World Journal of surgery © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001

55.

Cosentino F, Chaff C, Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure. Nephrol Dial Transplant, 1994; 9:179-182.

56.
Fresenius M, Heck M. Repetitorium Intensivmedizin. 5. Auflage:338-339 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006
57.
Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, et al. Serum cystatin C—A superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol.* 2005; 64:41–46.
58.
Villa P, Jimenez M, Soriano MC, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2005; 9:R139–R143.
59.
Artunc FH, Fischer IU, Risler T, et al. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol.* 2005; 102:173–178.
60.
Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66:1115–1122.
61.
Dusse F, Edayadiyil-Dudásova M, Thielmann M, Wendt D, Kahlert P, Demircioglu E, Jakob H, Schaefer ST, Pilarczyk K. Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers. *BMC Anesthesiol* 2016; 16:76
62.
Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, Görlich D, Kellum JA, Zarbock A Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLOS ONE* 2014; 3:e93460
63.
Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Rossaint J, Görlich D, Stege D, Malec E, Januszewska K, Zarbock A (2014) Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *PLOS ONE* 2014; 10:e110865
64.
Wetz AJ, Richardt EM, Wand S, Kunze N, Schotola H, Quintel M, Bräuer A, Moerer O. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *CritCare* 2015; 6(19):3
65.
Gocze I, Koch M, Renner P et al. Urinary biomarkers TIMP- 2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLOS ONE* 2015; 10:e0120863.
66.
Dewitte A, Joannès- Boyau O, Sidobre C et al. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1900–1910.

67.

Westhoff JH, Tönshoff B, Waldherr S et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase- 2 (TIMP- 2)•Insulin- Like Growth Factor- Binding Protein 7 (IGFBP7) Predicts Adverse Outcome in Pediatric Acute Kidney Injury. PLOS ONE 2015; 10 e0143628.

68.

Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit, Nephrol Dial Transplant 2010;25: 3283–3289. doi: 10.1093/ndt/gfq176, Advance Access publication 28 March 2010

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die SIRS-Kriterien nach „American College of Chest Physicians“ und der „Society of Critical Care Medicine“ festgelegt im Jahre 1991 (12,13).....	8
Tabelle 2: Die veralteten SEPSIS-Kriterien (12,13)	8
Tabelle 3: Die neuen Sepsis-Kriterien (15):.....	9
Tabelle 4: Quick-SOFA Kriterien (15)	9
Tabelle 5: Die Ätiologie des akuten Nierenversagens (12,13).....	11
Tabelle 6: Mögliche Komplikationen eines akuten Nierenversagens (12,13)	11
Tabelle 7: Überblick über einige wichtige Parameter im APACHE II-Scoring-System (25)..	14
Tabelle 8: Die RIFLE Kriterien zum ANV (27)	15
Tabelle 9: Die Klassifikation der akuten Nierenschädigung nach AKIN (28).....	16
Tabelle 10: Parallelen und Unterschiede in den Stadien-Einteilungen des akuten Nierenversagens nach RIFLE und AKIN	16
Tabelle 11: Mögliche Kreatinin-Verläufe und deren jeweilige Interpretationen (NB = Normbereich)	18
Tabelle 12: (49) : AUC-Flächen für verschiedene Biomarker in der SAPPHERE-Studie (KDIGO-Stadium 2 oder 3 innerhalb 12 Stunden der Probenentnahme)	25
Tabelle 13: Überblick über die Probengewinnung während der Studie.....	28
Tabelle 14: Überblick über die wichtigsten Patientenparameter bezogen auf die Gesamtpopulation	37
Tabelle 15: Die Letalitätsverteilung bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	40
Tabelle 16: Der SOFA- und APACHE II Score von verstorbenen und nichtverstorbenen Studienpatienten im Vergleich.....	41
Tabelle 17: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Original-Definition“ bezogen auf die Patienten mit vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten.....	42
Tabelle 18: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Ex-Post“ Methode bezogen auf die Patienten mit vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten.....	42
Tabelle 19: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Original-Definition“ bezogen auf die Patienten ohne vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten	44
Tabelle 20: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Ex-Post“ Methode bezogen auf die Patienten ohne vorbekannten Baseline-Kreatinin Werten	44

Tabelle 21: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Original-Definition“ bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	46
Tabelle 22: Kreuztabelle: AKIN gegen RIFLE nach der „Ex-Post“ Methode bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	46
Tabelle 23: Übersicht über die verschiedenen ANV/CNV Konstellationen basierend auf die „Ex-Post“ Analyse bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	47
Tabelle 24: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen BUN zu den verschiedenen Messzeitpunkt T0 – T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	53
Tabelle 25: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen Serum-Cystatin C zu den verschiedenen Messzeitpunkt T0 – T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	53
Tabelle 26: Durchschnittswerte von Serumkreatinin zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h.....	59
Tabelle 27: Durchschnittswerte von Serum-Harnstoff zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h.....	62
Tabelle 28: Durchschnittswerte von Serum-Cystatin C zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h.....	65
Tabelle 29: Durchschnittswerte von NC-Test zu den Messzeiten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h	68
Tabelle 30: Durchschnittswerte von Serumkreatinin (mg/dL) zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen.....	71
Tabelle 31: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von Serumkreatinin-Werte zum Zeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Patientengruppen	72
Tabelle 32: Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0	72
Tabelle 33: Durchschnittswerte von Serumkreatinin (mg/dL) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen.....	73
Tabelle 34: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Verlauf von Serumkreatinin zu den Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen	74
Tabelle 35: Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h	74
Tabelle 36: Durchschnittswerte von Serum Harnstoff (mg/dL) zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen	76
Tabelle 37: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Patientengruppen	77
Tabelle 38: Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0	77

Tabelle 39: Durchschnittswerte von Serum-Harnstoff (mg/dL) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen.....	78
Tabelle 40: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Verlauf von Serum-Harnstoff zu den Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen	79
Tabelle 41: Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h	79
Tabelle 42: Durchschnittswerte von Serum-Cystatin C (mg/l) zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen.....	81
Tabelle 43: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Patientengruppen	82
Tabelle 44: Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0	82
Tabelle 45: Durchschnittswerte von Serum-Cystatin C (mg/l) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen.....	83
Tabelle 46: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Verlauf von Serum-Cystatin C zu den Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen	84
Tabelle 47: Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h	84
Tabelle 48: Durchschnittswerte von NC-Test zum Messzeitpunkt T0 bezogen auf alle drei Gruppen.....	86
Tabelle 49: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich von NC-Test aller drei Patientengruppen zum Messzeitpunkt T0.....	87
Tabelle 50: Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt T0	87
Tabelle 51: Durchschnittswerte von NC-Test im Verlauf aller Messungen T0 – T48h bezogen auf alle drei Gruppen.....	88
Tabelle 52: Kruskal-Wallis-Test: Der Vergleich im Median von NC-Test zu den Messzeitpunkten T0 – T48h bezogen auf alle drei Patientengruppen	89
Tabelle 53: Mann-Whitney-U-Test zu den Zeitpunkten T0 – T48h	89
Tabelle 54: Gesamtübersicht über den ROC-Vergleich und der jeweiligen AUC-Flächen von NC-Test und aller gemessener Biomarker zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0-T48h bezogen auf die Mortalität < 28 Tage ab ICU-Aufnahme der Patienten.....	91
Tabelle 55: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0.....	92
Tabelle 56: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Cystatin C zum Messzeitpunkt T0	92
Tabelle 57: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h.....	93

Tabelle 58: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Cystatin C zum Messzeitpunkt T4 – 6h	93
Tabelle 59: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h.....	94
Tabelle 60: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h.....	95
Tabelle 61: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h.....	96
Tabelle 62: Grenzwertbestimmung: Der NC Test in Kombination mit allen Biomarkern	96
Tabelle 63: Gesamtübersicht über den ROC-Vergleich und der jeweiligen AUC-Flächen von NC-Test und aller gemessener Biomarker zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0-T48h bezogen auf die ICU-Mortalität. (Die gelbmarkierten Werte sind zu den einzelnen Messzeitpunkten statistisch signifikant. Die grünmarkierten Werte stellen die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Biomarkern dar. Die rotmarkierten Werte geben die besten AUC-Durchschnittswerte unter allen Zeitverläufen wieder.).....	97
Tabelle 64: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0.....	98
Tabelle 65: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T0	98
Tabelle 66: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h.....	99
Tabelle 67: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum	99
Tabelle 68: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h.....	100
Tabelle 69: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T12h.....	100
Tabelle 70: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h.....	101
Tabelle 71: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T24h.....	101
Tabelle 72: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h.....	102
Tabelle 73: Grenzwertbestimmung: Der NC Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T48h.....	102

Tabelle 74: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0.....	103
Tabelle 75: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T0	103
Tabelle 76: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h.....	104
Tabelle 77: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum-Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T4 – 6h	104
Tabelle 78: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h.....	105
Tabelle 79: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h.....	106
Tabelle 80: Grenzwertbestimmung: Der NC-Test in Kombination mit allen Biomarkern zum Messzeitpunkt T24h.....	106
Tabelle 81: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h.....	107
Tabelle 82: Grenzwertbestimmungen aus Kombination aller erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T48h.....	107
Tabelle 83: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0.....	108
Tabelle 84: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T0	108
Tabelle 85: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h.....	109
Tabelle 86: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit weiteren Biomarkern zum Messzeitpunkt T4-6h.....	109
Tabelle 87: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h.....	110
Tabelle 88: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T4 – 6h	110
Tabelle 89: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h.....	111
Tabelle 90: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum-Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T24h	111

Tabelle 91: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h.....	112
Tabelle 92: Grenzwertbestimmung: Der Biomarker Serum-Cystatin C in Kombination mit allen erhobenen Biomarkern zum Messzeitpunkt T48h	112
Tabelle 93: Gesamtübersicht über den ROC-Vergleich und der jeweiligen AUC-Flächen von NC-Test und aller erhobener Biomarker zu den verschiedenen Messzeitpunkten T0 – T48h bezogen auf das Eintreten eines ANV	113
Tabelle 94: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0.....	114
Tabelle 95: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T0.....	114
Tabelle 96: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h.....	115
Tabelle 97: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T4 – 6h.....	115
Tabelle 98: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h.....	116
Tabelle 99: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T12h.....	116
Tabelle 100: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h.....	117
Tabelle 101: Grenzwertbestimmungen zum Messzeitpunkt T24h.....	117
Tabelle 102: Der Vergleich aller AUC-Flächen von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h.....	118
Tabelle 103: Grenzwertbestimmung zum Messzeitpunkt T48h	118

J. Liste aller Zeichnungen

Zeichnung 1: „Kreatinin-blinder Bereich“	20
Zeichnung 2: Die Funktion von „insulin-like growth factor binding protein-7“ (<i>IGFBP-7</i>) und „tissue inhibitor of metalloproteinase-2“ (<i>TIMP-2</i>) als Induktoren des Zellzyklusarrestes in der postmitotischen G1-Zellphase im Rahmen einer Schädigung der endothelialen Tubuluszellen der Nieren	24
Zeichnung 3: Die genaue Vorgehensweise beim NephroCheck-Test.....	30
Zeichnung 4: Überblick über die Handlungsempfehlungen laut Hersteller zur Therapie der akuten Nierenschädigung auf Basis von NephroCheck-Ergebnissen (mod. nach 48).....	31
Zeichnung 5: Die genaue Vorgehensweise bei der Überprüfung der Studienpatienten auf ANV und CNV anhand der ausgedruckten Kreatinin-Kumulativlisten	34
Zeichnung 6: Algorithmus: Serumkreatinin-Verläufe bei Patienten <u>mit</u> vorbekannten Kreatinin-Baselinewerten und deren jeweilige Interpretationen	43
Zeichnung 7: Algorithmus: Serumkreatinin-Verläufe bei Patienten mit <u>fehlenden</u> Kreatinin-Baseline Werten und deren jeweilige Interpretationen	45

K. Liste der Abbildungen

Abbildung 1: Darstellung des NephroCheck (NC)-Geräts und des dazugehörigen Chips (48)	29
Abbildung 2: Der Laborsonderauftragsschein für die Proben dieser Studie.....	32
Abbildung 3: Die Verteilung der Hauptdiagnosen bei der ICU-Aufnahme und deren absolute Häufigkeiten bezogen auf das Gesamtkollektiv	38
Abbildung 4: Histogramm zur Verteilung der Liegedauer der Studiengesamtpopulation auf der Intensivstation in Tagen (d)	39
Abbildung 5: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	48
Abbildung 6: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	48
Abbildung 7: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	49
Abbildung 8: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	49
Abbildung 9: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	50
Abbildung 10: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	50
Abbildung 11: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	51
Abbildung 12: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	51
Abbildung 13: Korrelationsbestimmung nach Spearman: Serumkreatinin gegen NC zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	52
Abbildung 14: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und NC zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	52
Abbildung 15: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	54
Abbildung 16: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T0 bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	54
Abbildung 17: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	55

Abbildung 18: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T4 – 6h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	55
Abbildung 19: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	56
Abbildung 20: Punkt– und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T12h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	56
Abbildung 21: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	57
Abbildung 22: Punkt– und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T24h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	57
Abbildung 23: Korrelationsbestimmung nach Spearman: NC gegen Cystatin C zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv.....	58
Abbildung 24: Punkt- und Streudiagramm: Der Zusammenhang zwischen NC und Cystatin C zum Zeitpunkt T48h bezogen auf das Studiengesamtkollektiv	58
Abbildung 25: Box-Plot-Darstellung der Serumkreatininwerte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h	59
Abbildung 26: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T4 – 6h.....	60
Abbildung 27: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T12h	60
Abbildung 28: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T24h	61
Abbildung 29: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serumkreatinin zu den Messzeiten T0 und T48h	61
Abbildung 30: Box-Plot-Darstellung der Serum-Harnstoffwerte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h	62
Abbildung 31: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T4 – 6h.....	63
Abbildung 32: Wilcoxon -Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T12h.....	63
Abbildung 33: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T24h.....	64
Abbildung 34: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Harnstoff zum Messzeitpunkt T0 und T48h.....	64

Abbildung 35: Box-Plot-Darstellung der Serum-Cystatin C Werte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h	65
Abbildung 36: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T4 – 6h	66
Abbildung 37: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T12h	66
Abbildung 38: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T24h	67
Abbildung 39: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Serum-Cystatin C zum Messzeitpunkt T0 und T48h	67
Abbildung 40: Box-Plot-Darstellung der NC-Werte zu den Zeitpunkten T0, T4 – 6h, T12h, T24h und T48h.....	68
Abbildung 41: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T4 – 6h.....	69
Abbildung 42: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T12h	69
Abbildung 43: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T24h	70
Abbildung 44: Wilcoxon-Rangsummen-Test: Der NC-Test zum Messzeitpunkt T0 und T48h	70
Abbildung 45: Schematische Darstellung von Serumkreatinin bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0	71
Abbildung 46: Schematische Darstellung von S. Kreatinin bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h	73
Abbildung 47: Schematische Darstellung von S. Harnstoff bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV(\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0	76
Abbildung 48: Schematische Darstellung von S. Harnstoff bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h	78
Abbildung 49: Schematische Darstellung von Serum-Cystatin C bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0.....	81

Abbildung 50: Schematische Darstellung von Serum-Cystatin C bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h	83
Abbildung 51: Schematische Darstellung von NC-Test (AKIRisk Score) bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) zum Messzeitpunkt T0	86
Abbildung 52: Schematische Darstellung von NC-Test bezogen auf die Patienten mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit ANV oder CNV (\pm ANV) im Verlauf aller Messungen T0 – T48h	88
Abbildung 53: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0	92
Abbildung 54: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h	93
Abbildung 55: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h	94
Abbildung 56: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h	95
Abbildung 57: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h	96
Abbildung 58: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0	98
Abbildung 59: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h	99
Abbildung 60: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h	100
Abbildung 61: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h	101
Abbildung 62: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h	102
Abbildung 63: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0	103
Abbildung 64: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h	104
Abbildung 65: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h	105

Abbildung 66: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h	106
Abbildung 67: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h	107
Abbildung 68: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0	108
Abbildung 69: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h	109
Abbildung 70: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h	110
Abbildung 71: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h	111
Abbildung 72: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h	112
Abbildung 73: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T0	114
Abbildung 74: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T4 – 6h	115
Abbildung 75: Der Vergleich aller ROC - AUC Kurven von NC – Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T12h	116
Abbildung 76: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T24h	117
Abbildung 77: Der Vergleich aller ROC-AUC Kurven von NC-Test und der Biomarker Kreatinin, Cystatin C und Harnstoff zum Messzeitpunkt T48h	118

L. Danksagung

Für die Unterstützung bei der Entstehung dieser Doktorarbeit danke ich Gott: ohne seine Hilfe und Beistand wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, dem Doktorvater im wahrsten Sinne, für die Bereitstellung des Themas, seine zuverlässige Betreuung und die engagierte, wie auch unermüdliche fachliche Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Niederschrift der Arbeit. Für alle unfassbar hat uns Prof. Huber in der Zwischenzeit verlassen - möge er in Frieden ruhen.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Peter B. Luppä für die exzellente Weiterbetreuung sowie überaus fachlich kompetente Unterstützung bei der Entstehung der Dissertationsschrift sowie Präsentation dieser Arbeit in einem Internationalen Kongress der schweizerischen Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI).

Ein liebevoller Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Fatima Temori, die mir zu allen Zeiten tatkräftig zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Angelika Zobel für das unermüdliche Engagement.