

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Die Rolle der microRNAs miR-107, miR-122-5p, miR-125b-5p  
und miR-192-5p als prädiktive Marker für die Erholung der  
Nierenfunktion nach akuter Nierenschädigung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Laura Huthmann  
2023



Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Timo Brandenburger

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Feride Kröpil



„Die Erfahrung lehrt uns, dass Liebe nicht darin besteht, dass man einander ansieht, sondern dass man gemeinsam in die gleiche Richtung blickt.“  
(Antoine de Saint-Exupéry – Wind, Sand und Sterne, 1939)

Meiner Mama - meinem Fels in der Brandung.



## Zusammenfassung deutsch

Die akute Nierenschädigung (*acute kidney injury, AKI*) wird durch einen plötzlichen Abfall der Nierenfunktion charakterisiert und betrifft etwa 50 % der Patienten auf der Intensivstation. Durch Folgen wie Elektrolytverschiebungen, Volumenüberladung und Urämie, welche den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens notwendig machen, steigt die Morbidität und Mortalität betroffener Patienten massiv an. Zu den Hauptursachen der AKI zählen Sepsis, herzchirurgische Eingriffe und Nephrotoxine. Die Therapie beschränkt sich auf den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens (*renal replacement therapy, RRT*), wobei ursächliche Behandlungsmöglichkeiten fehlen. Biomarker, welche die Erholung der Nierenfunktion anzeigen, könnten nicht nur helfen, bekannte Methoden zur Nephroprotektion zielgerichteter auszuschöpfen oder eine RRT frühzeitig zu beginnen. Sie hätten auch das Potential, die Therapiemöglichkeiten zu erweitern. Bisher existiert jedoch weder eine Konsensusdefinition der Erholung nach AKI, noch wurden entsprechende Biomarker validiert. In diesem Kontext traten in den letzten Jahren nicht-kodierende RNAs (*noncoding-RNAs, ncRNAs*) immer weiter in den Fokus der Forschung. Eine gut untersuchte Gruppe sind die nur 20 bis 22 Nukleotide langen microRNAs (*miRNAs*). Durch Beeinflussung der Genexpression besitzen sie in physiologischen und pathophysiologischen Abläufen eine Schlüsselfunktion und könnten nicht nur als Marker für eine Nierenschädigung, sondern auch als prognostische Marker für eine Erholung der Nierenfunktion und möglicherweise sogar als therapeutische Angriffspunkte dienen. In dieser Pilotstudie wurde untersucht, ob miRNAs als prognostische Marker für die Erholung der Nierenfunktion nach AKI geeignet sind.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission Düsseldorf wurden 71 Patienten auf der Intensivstation, die eine höhergradige AKI (Stadium 2 oder 3 nach KDIGO) entwickelten, eingeschlossen. Zu vier Zeitpunkten wurden Plasma- und Urinproben entnommen. Anhand des Verlaufs des Serum-Kreatinins teilten wir die Patienten in zwei Gruppen ein: 1) Erholung der Nierenfunktion oder 2) persistierende AKI. Kriterium für die Erholung war ein Rückgang des Serumkreatinins ohne RRT auf das 1,5-fache des Ausgangs-Kreatinins innerhalb von sieben Tagen. Im Laufe des Krankenhausaufenthaltes und für die Dauer eines Jahres wurden klinische Daten erfasst. Plasmaproben von Tag 1 von sechs repräsentativ ausgewählten Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion wurden mittels *NextGenerationSequencing (NGS)* auf differentielle miRNA-Expression untersucht und vielversprechende miRNAs ausgewählt. Zusammenhänge mit AKI-assoziierten Proteinnetzwerken wurden durch Netzwerkanalysen identifiziert. Durch quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion wurden die Expressionsunterschiede an Tag 1 und Tag 7 zwischen den Patientengruppen verifiziert.

Von den eingeschlossenen Patienten (n = 71) erholten sich 18, bei 53 persistierte die AKI. Im NGS und der anschließenden Netzwerkanalyse identifizierten wir mehrere differentiel exprimierte miRNAs. Auch die qPCR bestätigte signifikante Expressionsunterschiede an Tag 1. MiR-107, miR-122-5p, miR-125b-5p und miR-192-5p waren an Tag 1 in der Gruppe mit persistierender AKI deutlich stärker exprimiert als in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion.

MiRNAs sind vielversprechende frühe prognostische Marker für die Erholung nach Nierenschädigung. Bei vier miRNAs konnten wir den Zusammenhang zwischen erhöhter Expression und persistierender AKI verifizieren. Unsere Ergebnisse könnten dazu beitragen, die Prognose von AKI-Patienten frühzeitig abzuschätzen und dadurch helfen, die Behandlung entsprechend anzupassen. Multizentrische Studien mit einem größeren Patientenklientel müssen folgen, um die Ergebnisse zu verifizieren.



## Zusammenfassung englisch

Acute kidney injury (*AKI*) affects about 50 % of patients in intensive care. The main causes are infection and sepsis, cardiac surgery, and the use of nephrotoxins. *AKI* entails electrolyte disturbances, volume overload, and uremia, which then cause the need for renal replacement therapy (*RRT*) and increase morbidity and mortality. To date, there are no validated parameters to describe recovery from *AKI*. Non-coding RNAs (*ncRNAs*) and especially microRNAs (*miRNAs*), one subtype that is only 20 to 22 nucleotides long, have come into focus of research. *MiRNAs* affect genetic expression and therefore play a crucial role in physiological and pathological processes. Hence they might be suitable not only as markers of *AKI* but also in prognostic assessment and even as therapeutic targets. This trial focused on the investigation of whether *miRNAs* can be used as prognostic markers for recovery after *AKI*.

After approval of the Düsseldorf Ethics committee (Study number 6138R), patients in intensive care that developed *AKI* stage 2 or 3 (KDIGO-criteria) were included. Blood and urine samples were collected at four time points. Depending on the course of serum-creatinine patients were divided into two groups: 1) patients who recovered from *AKI* or 2) patients with persistent *AKI*. The criterion for recovery was a decline in serum-creatinine without *RRT* below the 1.5-fold of baseline creatinine within seven days. During the hospital stay and for the following year, clinical data was collected. Using NextGenerationSequencing (*NGS*) plasma samples of six representative patients, collected on day 1, were analyzed for differences in *miRNA* expression. Network analyses revealed interactions with protein networks that are known to affect *AKI*. After selecting promising *miRNAs*, quantitative Real-Time PCR (*qPCR*) was used to quantify differences in expression between the groups on days 1 and 7.

71 patients were included, 18 recovered within seven days, 53 had persistent *AKI*. *NGS* and network analyses identified various differentially expressed *miRNAs* and *qPCR* confirmed that these differences were significant on day 1. This could not be shown on day 7. *MiR-107*, *miR-122-5p*, *miR-125b-5p*, and *miR-192-5p* were significantly higher expressed on day 1 in patients with persistent *AKI*.

*MiRNAs* are promising early prognostic biomarkers for recovery after *AKI*. This study showed that overexpression of the four studied *miRNAs* was associated with persistent *AKI*. These results could help assess the prognosis of patients with *AKI* early and help guide treatment. Multicenter studies including more patients will be needed to verify our findings.



## Abkürzungsverzeichnis

AKI	acute kidney injury, Akute Nierenschädigung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme, Angiotensin-konvertierendes Enzym
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AHRR	Aryl-hydroxycarbon receptor repressor, Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor-Repressor
AKD	acute kidney disease, Akute Nierenkrankheit
AKIN	Acute Kidney Injury Network
APACHE-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-Score, Wert zur Beurteilung der aktuellen Physiologie und chronischen Gesundheit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin 1
AUC	area under the curve, Fläche unter der Kurve
AUROC	area under the ROC curve, Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve
BE	base excess, Basenüberschuss
BL-Kreatinin	Baseline-Kreatinin, Serum-Kreatinin vor der Schädigung
BMI	Body Mass Index
BNP	brain natriuretic peptide, B-Typ natriuretisches Peptid
C. elegans	Caenorhabditis elegans
CCL 14	C-C motif chemokine ligand 14, C-C-Chemokin-Ligand 14
cDNA	complementary DNA, komplementäre DNA
circRNA	circular RNA, zirkuläre RNA
CI	confidence interval, Konfidenzintervall
CKD	chronic kidney disease, Chronische Nierenkrankheit
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaborations
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
cRRT	continous RRT, kontinuierliches Nierenersatzverfahren
CSA-AKI	cardiac surgery-associated AKI, mit herzchirurgischen Eingriffen vergesellschaftete AKI

DAVID	Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery
DGRC8	DiGeorge Syndrome critical region gene 8
DIC	disseminated intravascular coagulation, disseminierte intravasale Koagulopathie
eGFR	estimated GFR, geschätzte GFR
EK	Erythrozytenkonzentrat
FC	fold-change, x-fache Veränderung
FDR	false detection rate, Falscherkennungsrate
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
FOXO3-Gen	Forkhead-Box-Protein O3-Gen
FST	furosemide stress test, Furosemid-Stresstest
GCS	Glasgow-Coma-Scale
GDT	goal-directed therapy, zielorientierte Therapie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunden
ICB	intrazerebrale Blutung
ICU	intensive care unit, Intensivstation
IGFBP7	insulin-like growth factor-binding protein 7
iHD	intermittend hemodialysis, intermittierende Dialyse
IL-6	Interleukin 6
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LAE	Lungenarterienembolie
lncRNA	linear long non-coding RNA, lineare, lange, nicht-kodierende RNA
lncRNA	long non-coding RNA, lange, nicht-kodierende RNA
logFC	logarithmierte FC
MAD	mittlerer arterieller Druck
MAKE	major adverse kidney events, schwerwiegende, unerwünschte renale Ereignisse
MARCE	major adverse cardiorenal events, schwerwiegende, unerwünschte kardiorenale Ereignisse
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease, Anpassung der Ernährung bei Nierenkrankheit
mGFR	measured GFR, gemessene GFR

MIQE	Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR
miRNA	microRNA
mRNA	messenger RNA, Boten-RNA
ncRNA	non-coding RNA, nicht-kodierende RNA
NGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoziierte Lipocalin
NGS	Next Generation Sequencing, Sequenzierung der nächsten Generation
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
nt	Nukleotid
OP	Operation
paCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pBNP	plasma brain natriuretic peptide, B-Typ natriuretisches Peptid im Plasma
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerasekettenreaktion
PCT	Procalcitonin
pH	pondus hydrogenii, Potential des Wasserstoffs
piRNA	piwi-interacting RNA
pNGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoziierte Lipocalin im Plasma
pre-miRNA	precursor miRNA, Vorläufer-miRNA
pri-miRNA	primary miRNA, primäre miRNA
pTT	partielle Thromboplastinzeit
qPCR	real-time quantitative PCR, quantitative Echtzeit-PCR
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rasiRNA	repeat-associated small interfering RNA
RFR	renal functional reserve, funktionelle Reservekapazität der Niere
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss and Endstage
RISC	RNA-induzierter Silencing Complex
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
ROC	receiver operating characteristics, Grenzwertoptimierung
rRNA	ribosomale RNA
RRT	renal replacement therapy, Nierenersatzverfahren

SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
scaRNA	small cajal body-specific RNA
SD	standard deviation, Standardabweichung
siRNA	small interfering RNA
SIRS	systemic inflammatory response syndrome, systemisches inflammatorisches Antwortsyndrom
SLEDD	slow extended daily dialysis, verlängerte tägliche Dialyse
sncRNA	small non-coding RNA, kurze, nicht-kodierende RNA
snoRNA	small nucleolar RNA, kleine nukleoläre RNA
snRNA	small nuclear RNA, kleine, nukleäre RNA
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
STRING	Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins
SVV	Schlagvolumenvariation
TDM	therapeutic drug monitoring, Medikamentenspiegelbestimmung
TIMP-2	tissue inhibitor of metalloproteinases 2
tiRNA	transfer RNA-derived stress induced small RNA
TMM	trimmed mean of M-values, Normalisierung nach dem getrimmten Mittel der M-Werte
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
tRNA	Transfer-RNA
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UMI	Unique Molecular Identifier, eindeutige molekulare Identifikatoren
VIKI	ventilator induced kidney injury, beatmungsassoziierte Nierenschädigung
VILI	ventilator induced lung injury, beatmungsassoziierte Lungenschädigung
Z.n.	Zustand nach
ZVP	zentralvenöser Druck

# Inhalt

<b>Die Rolle der microRNAs miR-107, miR-122-5p, miR-125b-5p und miR-192-5p als prädiktive Marker für die Erholung der Nierenfunktion nach akuter Nierenschädigung.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Zusammenfassung deutsch .....	I
Zusammenfassung englisch .....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Akute Nierenschädigung .....	2
1.1.1 Definitionen .....	3
1.1.2 Diagnosestellung .....	7
1.1.3 Ätiologie .....	11
1.1.4 Prävention.....	14
1.1.5 Therapie .....	18
1.1.6 Erholung der Nierenfunktion.....	21
1.1.7 Nachbehandlung .....	25
1.2 MicroRNAs .....	26
1.2.1 Definition.....	26
1.2.2 Biogenese und Wirkungsweise.....	28
1.2.3 miRNAs als Biomarker .....	31
1.3 MicroRNAs und akute Nierenschädigung .....	32
1.4 Ziele der Arbeit .....	34
2 Material und Methoden.....	35
2.1 Patienteneinschluss und Probenentnahme.....	37
2.2 Einteilung der Patienten .....	39
2.3 Klinische Daten.....	40
2.4 Statistische Analysen .....	41
2.5 Next Generation Sequencing (NGS).....	42
2.6 Netzwerkanalyse .....	44

2.7	Quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion .....	45
2.8	Grenzwertoptimierungskurven.....	46
3	Ergebnisse .....	47
3.1	Einteilung der Patienten .....	47
3.2	Klinische Daten .....	48
3.2.1	Patientenkollektiv .....	48
3.2.2	Nierenfunktion.....	50
3.2.3	Infektion .....	55
3.2.4	Hämodynamik .....	56
3.2.5	Lungenfunktion .....	58
3.2.6	Gerinnung .....	60
3.2.7	Prognostische Scores .....	61
3.2.8	Dauer des Aufenthaltes und Mortalität.....	62
3.2.9	Sekundäre Endpunkte .....	63
3.3	Next Generation Sequencing.....	64
3.4	Netzwerkanalyse .....	66
3.5	Quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion .....	68
4	Diskussion.....	73
4.1	Diskussion der Methode.....	75
4.1.1	Studiendesign .....	75
4.1.2	Definition von AKI und renaler Erholung.....	77
4.1.3	Erfassung der klinischen Daten .....	79
4.1.4	Next Generation Sequencing.....	80
4.1.5	Netzwerkanalyse.....	82
4.1.6	Quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion .....	83
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	85
4.2.1	Klinische Daten .....	85

4.2.2 miR-122-5p, miR-125b-5p, miR-107 und miR-192-5p als Marker für die Erholung der Nierenfunktion.....	101
4.3 Ausblick .....	107
4.4 Schlussfolgerung .....	109
Literatur- und Quellenverzeichnis .....	111
Anhang.....	135
Danksagung .....	139



## 1 Einleitung

Die Akute Nierenschädigung (*acute kidney injury, AKI*) betrifft etwa 10 % der hospitalisierten und bis zu 50 % der Patienten auf Intensivstationen. Das Syndrom ist weltweit verbreitet und erhöht sowohl kurz-, als auch langfristig Morbidität und Mortalität. Trotzdem ist es noch nicht gelungen, abseits eines Nierenersatzverfahrens (*renal replacement therapy, RRT*) ursächliche Therapieoptionen zu finden. Die Erholung der Nierenfunktion ist daher von immenser Wichtigkeit und kann mit den bisher in der Klinik genutzten Markern nicht sicher abgeschätzt werden.

Kurze, nichtkodierende Ribonukleinsäuren (*ribonucleic acids, RNAs*), die microRNAs (*miRNAs*), haben sich in den letzten Jahren als vielversprechende Marker erwiesen und gewinnen auch in der Diagnostik und Therapie von Nierenschäden immer mehr an Bedeutung.

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob anhand von miRNAs eine prognostische Aussage über die Erholung der Nierenfunktion nach AKI möglich ist. Dazu wurde ein geeignetes Patientenklientel ausgewählt, welches eine Gegenüberstellung von Erholung und persistierender AKI erlaubt. In den Proben konnten verschiedene miRNAs identifiziert und schließlich geprüft werden, ob die Expression dieser miRNAs eine Vorhersage über die Persistenz oder Erholung von einer AKI zulässt.

Im ersten Teil werden die Grundlagen (1 Einleitung) erläutert. Zunächst wird die AKI mit Definitionen, Ätiologie, Prävention und Therapie besprochen, bevor es um die Erholung und schließlich Nachbehandlung geht. Im Anschluss werden die miRNAs und folgend der aktuelle Stand zu miRNAs in Verbindung mit Nierenschäden beleuchtet.

Der zweite Teil (2 Material und Methoden) dient der Erläuterung der angewandten Maßnahmen zur Erfassung der Patientendaten sowie der experimentellen Untersuchung der Proben. Im Material- und Methoden-Teil werden letztere erklärt.

Im Anschluss an die Darstellung der Ergebnisse (3 Ergebnisse), folgt deren Diskussion im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse (4 Diskussion).

## 1 Einleitung

### 1.1 Akute Nierenschädigung

Die AKI ist eine der häufigsten Komplikationen auf Intensivstationen und betrifft etwa 50 % der kritisch kranken Patienten (Chawla et al., 2017, Hoste et al., 2015). Sie wurde in den letzten Jahrzehnten immer häufiger diagnostiziert (Lewington et al., 2013). Hauptursachen sind Infektion und Sepsis, herzchirurgische Eingriffe und der Einsatz nephrotoxischer Substanzen (Uchino et al., 2005b). Durch Elektrolytverschiebungen, Volumenüberladung und Urämie nimmt sie signifikanten Einfluss auf den Fortgang der Grunderkrankung. Neben der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens werden hierdurch auch Morbidität und Mortalität der Patienten erhöht (Ronco et al., 2019, Wang and Bellomo, 2017, Kullmar and Zarbock, 2019, Kellum et al., 2017).

Die AKI führt häufig zu einer längeren Krankenhausverweildauer und Aufhalten auf der Intensivstation und kann zur Entstehung einer Chronischen Nierenkrankheit (*Chronic Kidney Disease, CKD*) beitragen (Venkatachalam et al., 2010, Ronco et al., 2019, Chawla et al., 2014b). Außerdem wird sowohl die kurz-, als auch die langfristige Morbidität und Mortalität negativ beeinflusst (Chawla et al., 2014a, Murugan and Kellum, 2011, Hoste et al., 2006, Uchino et al., 2005b). Insbesondere Patienten, die sich nicht innerhalb kurzer Zeit von der AKI erholen, haben eine deutlich schlechtere Prognose im Sinne des Langzeitüberlebens (Kellum et al., 2017). Mit ihren nachteiligen Effekten auf die weitere Entwicklung der Gesundheit der betroffenen Patienten ist sie außerdem eine besorgniserregende Belastung für das Gesundheitssystem weltweit (Lameire et al., 2013, Siew and Davenport, 2015).

## 1 Einleitung

### 1.1.1 Definitionen

Bis 2004 gab es in der Literatur über 30 verschiedene Definitionen der AKI. Diese bezogen zur Diagnosestellung hauptsächlich die Diurese und Funktionsmarker der Nieren ein. Da es keinen Konsens gab, waren sie aber untereinander nicht vergleichbar.

2004 wurde durch die Acute Dialysis Quality Initiative (*ADQI*) Group die RIFLE-Definition (*Risk, Injury; Failure, Loss and End-stage*) als erster Versuch einer einheitlichen Definition geschaffen (Bellomo et al., 2004b). Als diagnostische Marker wurden hier die Glomeruläre Filtrationsrate (*GFR*), das Serum-Kreatinin und die Diurese genutzt.

2007 wurden diese Kriterien vom Acute Kidney Injury Network (*AKIN*) zu den AKIN-Kriterien überarbeitet und vereinfacht (Mehta et al., 2007). Grund hierfür war vor allem, dass man feststellte, dass auch kleinere Kreatinin-Anstiege in kürzeren Zeitintervallen bereits nachteilige Effekte hatten. Die GFR wurde als Kriterium entfernt und die Risk-, Injury- und Failure-Kategorien aus den RIFLE-Kriterien durch die Stadien 1 bis 3 ersetzt. Als Kriterium für Stadium 3 kam die Notwendigkeit einer RRT hinzu. Außerdem wurden nicht mehr nur absolute Anstiege des Serum-Kreatinins zur Diagnose genutzt, sondern ebenfalls ein relativer Anstieg des Serum-Kreatinins im Verhältnis zum Ausgangswert einbezogen.

Die heute weltweit genutzte Definition wurde 2012 von der Kidney Disease Improving Global Outcomes (*KDIGO*) erstellt (KDIGO, 2012a) und unterscheidet anhand des Serum-Kreatinins und der Diurese drei Stadien (siehe Tabelle 1). Die Definition nach KDIGO ist sehr ähnlich zu den AKIN-Kriterien, umfasst aber einen längeren Zeitraum von sieben Tagen (im Gegensatz zu 48 Stunden bei AKIN) (Koeze et al., 2017). Zur besseren Übersicht siehe Tabelle 24 im Anhang.

## 1 Einleitung

Stadium	Serum-Kreatinin	Diurese
1	Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-fache des BL-Kreatinins (in 7d) oder Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl (in 48h)	$< 0,5$ ml/kg/h für 6-12 h
2	Anstieg auf das 2,0- 2,9-fache des BL-Kreatinins	$< 0,5$ ml/kg/h für $\geq 12$ h
3	Anstieg auf das 3,0-fache des BL-Kreatinins oder Serum-Kreatinin $\geq 4,0$ mg/dl oder Anwendung einer RRT	$< 0,3$ ml/kg/h für $\geq 24$ h oder Anurie für $\geq 12$ h

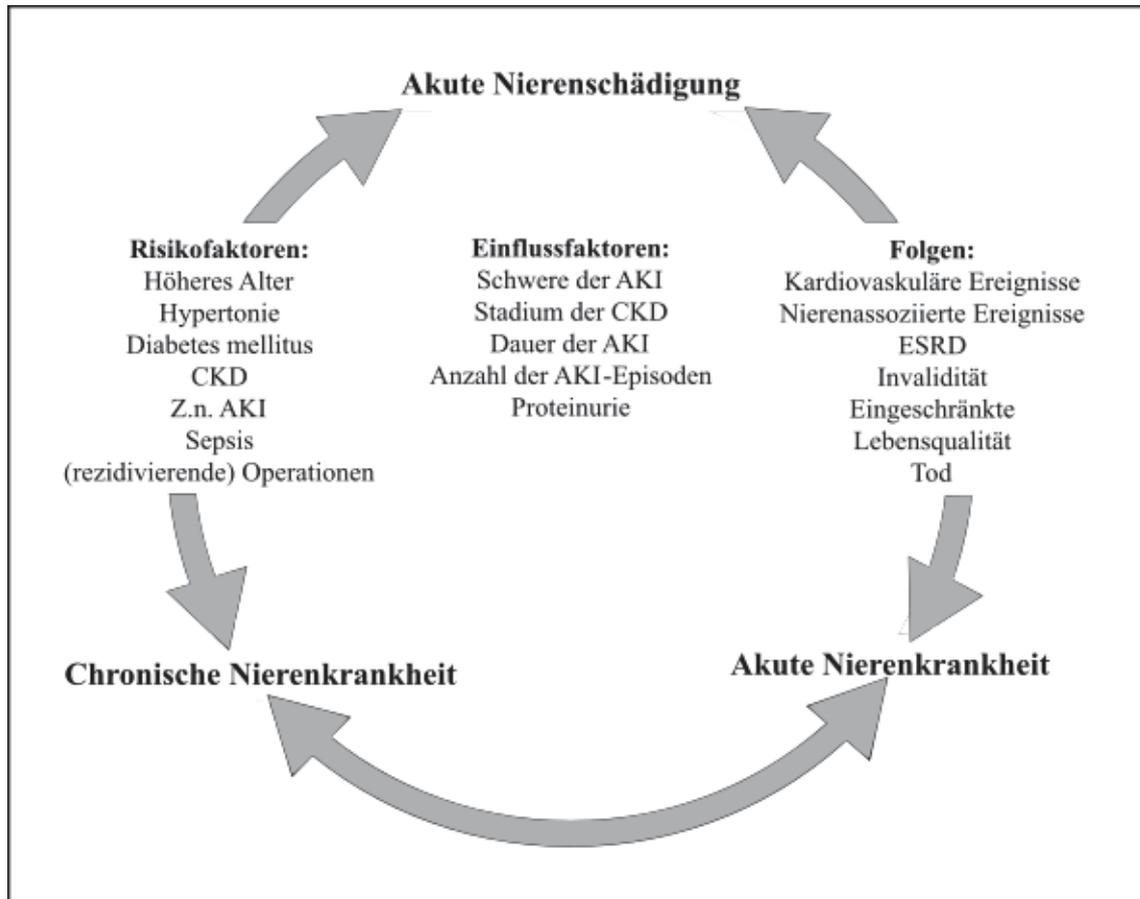
**Table 1 Stadieneinteilung der Akuten Nierenschädigung nach KDIGO** (Kidney, Disease Improving Global Outcomes) von 2012; BL-Kreatinin - Baseline-Kreatinin, Serum-Kreatinin vor der Schädigung; h - Stunden; d - Tage; übersetzt und angepasst nach KDIGO, 2012a.

In den KDIGO-Leitlinien wird die AKI als ein abrupter Abfall der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen oder weniger definiert (KDIGO, 2012a). Die CKD hingegen beschreibt eine Persistenz der Nierenschädigung für mehr als 90 Tage (Levey et al., 2005). Bisher wurden AKI und CKD als zwei voneinander abgrenzbare Syndrome betrachtet. Zunehmend werden beide Krankheitsbilder jedoch als zusammenhängende Entitäten, möglicherweise sogar als Fortschreiten der einen zur anderen, angesehen. Sie fungieren als Risikofaktoren für die Entwicklung des jeweils anderen. Patienten mit einer CKD haben ein erhöhtes Risiko, eine AKI zu entwickeln und Patienten mit AKI laufen eher Gefahr, eine CKD zu entwickeln beziehungsweise eine Verschlechterung einer vorbestehenden CKD zu erleiden (Chawla et al., 2017). Beide haben ähnliche Risikofaktoren und bergen ähnliche prognostische Risiken (Chawla et al., 2014b)

Ein weiteres Stadium im Fortschreiten der Schädigung nach AKI ist die akute Nierenkrankheit (*Acute Kidney Disease, AKD*). Die AKD umfasst die besonders vulnerable Zeit nach AKI, in welcher weiterhin pathophysiologische Prozesse ablaufen. 2012 wurde dieses Stadium erstmals von der KDIGO als eingeschränkte Nierenfunktion im Sinne eines Stadium 1 oder höher nach KDIGO-Definition, welche länger als sieben Tage, aber weniger als drei Monate anhielt, definiert (KDIGO, 2012a). Abb. 1 soll die

## 1 Einleitung

Zusammenhänge von AKI, AKD und CKD als einander bedingende Syndrome mit ähnlichen Ursachen verdeutlichen.

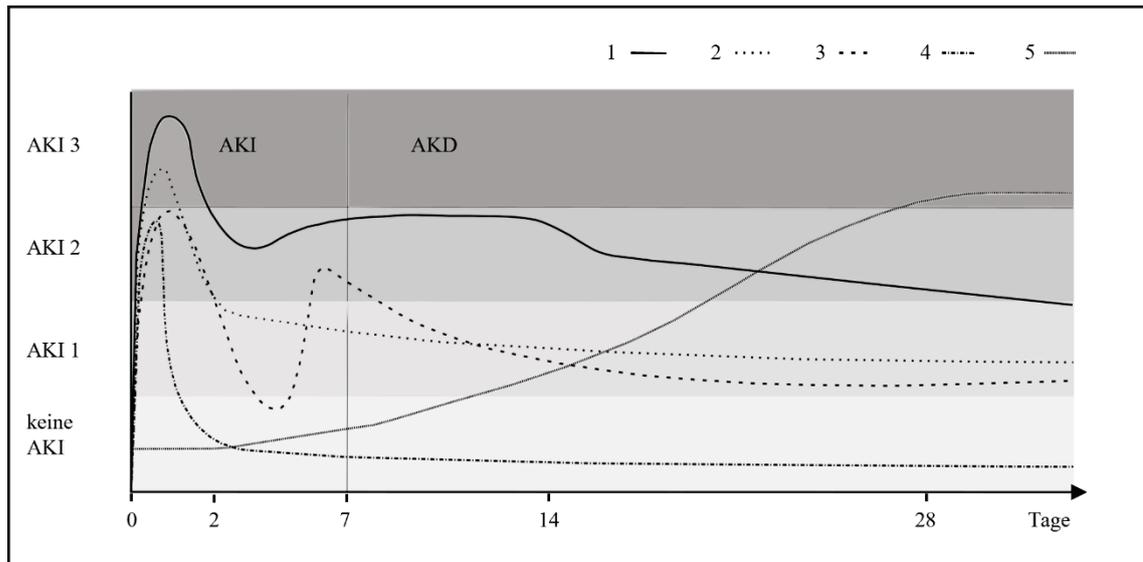


**Abb. 1 Die Akute Nierenschädigung, Akute Nierenkrankheit und Chronische Nierenkrankheit als zusammenhängende Entitäten.** Die Syndrome können ineinander übergehen, eine zeitliche Abfolge bilden und die Entwicklung oder Verschlechterung der anderen bedingen. Sie haben ähnliche Risikofaktoren und bergen ähnliche prognostische Gefahren. Daher sollten sie nicht voneinander abgegrenzt als jeweils eigenständiges Syndrom, sondern als einander bedingend betrachtet werden. AKI – Akute Nierenschädigung (acute kidney injury); CKD – chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease). Abbildung erweitert in Anlehnung an Chawla et al., 2014b.

Die ADQI schlug 2017 eine neue Definition vor, welche sowohl die akute, als auch subakute Nierenschädigung umfassen sollte und damit auch AKI einschloss. Ziel war es dabei, eine Gruppe von Patienten mit sich entwickelnder Nierenkrankheit, die jedoch weder die Kriterien für AKI, noch CKD erfüllten, mit zu erfassen und ein Bindeglied zwischen diesen beiden Diagnosen zu schaffen (Chawla et al., 2017, Hoste et al., 2018).

Es sind verschiedene Verlaufsformen denkbar, die in Abb. 2 schematisch dargestellt wurden.

## 1 Einleitung



**Abb. 2 Theoretische Verläufe der Akuten Nierenkrankheit (Acute Kidney Disease, AKD).** Die AKD beschreibt die reduzierte Nierenfunktion, welche länger als sieben Tage anhält und sich damit an eine akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI) anschließt. Dabei gibt es diverse theoretische Verläufe. Hier dargestellt sind fünf mögliche Szenarien. 1- Eine AKI Stadium 3 erholt sich auf ein Stadium 2 und persistiert dann als AKD. 2 - Eine AKI Stadium 3 erholt sich langsam auf ein Stadium 1 und geht dann auf diesem Niveau in eine AKD über. 3 - Eine AKI Stadium 3 erholt sich zunächst auf eine subakute AKI, worauf eine erneute Verschlechterung auf ein Stadium 2 folgt, welche sich langsam in eine AKD Stadium 1 weiter entwickelt. 4 - Schnelle Erholung von einer AKI Stadium 2. 5 - Die Nierenfunktion verschlechtert sich langsam, ohne formell das Stadium einer AKI zu erreichen, schreitet dann aber bis zu einer AKD fort. Abbildung in Anlehnung an Chawla et al., 2017.

## 1 Einleitung

### 1.1.2 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung einer AKI nach KDIGO erfolgt anhand des Serum-Kreatinins und der Diurese (siehe Tabelle 1).

#### *Serum-Kreatinin*

Der Wert des Serum-Kreatinins unterliegt, unabhängig von der Nierenfunktion, zahlreichen Einflüssen, sodass das Serum-Kreatinin allein kein sensibler Marker für eine AKI ist. Je nach Zustand des kritisch kranken Patienten kann die Kreatininproduktion variieren. Kreatinin wird durch nicht-enzymatische Dehydratation in der Leber gebildet und zu 98 % in der Muskulatur gespeichert. Bei einer Störung der Leberfunktion, verminderter Muskelmasse und höherem Alter ergibt sich daher eine Verringerung des Kreatinins. Trauma, Fieber und Immobilisation hingegen führen zu einer verstärkten Kreatininausschüttung. Zudem ist das Serum-Kreatinin erheblich durch den Volumenstatus des Patienten beeinflusst. Hypovolämie kann damit zu erhöhten Werten führen und durch Erreichen einer Normo- oder Hypervolämie kann es im Verlauf zu drastischen Veränderungen im Serum-Kreatinin kommen (Bellomo et al., 2004a).

Ein Anstieg im Serum-Kreatinin wird erst sichtbar, wenn die Nierenfunktion bereits zu etwa 50 % eingeschränkt ist. Der Bereich, in welchem die Nierenfunktion zwar bereits eingeschränkt, aber noch keine Erhöhung des Serum-Kreatinins zu verzeichnen ist, wird als kreatininblinder Bereich bezeichnet (Delanaye et al., 2017, Cardenas-Gonzalez et al., 2018). Die Diagnosestellung und das Einleiten von supportiven Maßnahmen kann damit erst bei einer bereits fortgeschrittenen Schädigung erfolgen. Ebenso kann bei einem bereits wieder normwertigen Serum-Kreatinin die Niere noch eine signifikante Schädigung zurückbehalten, welche sich zu einer chronischen Nierenkrankheit entwickeln und eine erhöhte Anfälligkeit für eine erneute AKI bedingen kann. Serum-Kreatinin bildet also den Grad der Nierenschädigung nicht eindeutig ab (Murray et al., 2002, Thiele et al., 2015).

Die Definitionen beziehen sich auf einen Anstieg des Kreatinins entweder um ein Vielfaches des sogenannten Baseline-Kreatinins (*BL-Kreatinin*) oder um einen bestimmten Wert im Verlauf. Das BL-Kreatinin soll den Kreatininwert im stabilen Zustand vor Auftreten der Nierenschädigung repräsentieren. Oftmals ist dieser Wert nicht bekannt und muss angenähert werden. Dazu kann der Wert bei Aufnahme oder der niedrigste Wert während des Krankenhausaufenthaltes dienen. Bei Fehlen des BL-Wertes

## 1 Einleitung

kann dieser mittels der Formel für die Anpassung der Ernährung bei Nierenkrankheit (*Modification of Diet in Renal Disease, MDRD*) über die geschätzte GFR (*estimated GFR, eGFR*) angenähert werden (Lopes et al., 2008, Manjunath et al., 2001). Die Aussagekraft ist allerdings äußerst fehlerbehaftet und kann zu einer Fehleinschätzung des Grades der AKI und der Prognose führen (Siew et al., 2010).

### *Diurese*

Der Flüssigkeitshaushalt wird beim Gesunden über die Diurese gesteuert und Veränderungen sind häufig physiologisch. Liegt beispielsweise eine Hypovolämie vor, wird die Urinausscheidung reduziert, um einen weiteren Volumenmangel zu verhindern. Bei Volumenüberladung wird sie entsprechend gesteigert. Die Diurese ist damit beim Gesunden ein Marker für den Volumenstatus und wird nicht ausschließlich durch die Nierenfunktion beeinflusst. Unphysiologische Veränderungen, wie eine gesteigerte Diurese trotz Volumenmangels, sprechen jedoch gegen eine adäquate Nierenfunktion (Kellum, 2008). Weiterhin kann eine verminderte Diurese durch die Gabe von Diuretika maskiert werden (Cardenas-Gonzalez et al., 2018). Die Urinausscheidung kann also auch nicht als sensitiver Marker für die Nierenfunktion angesehen werden.

Damit sind beide in den KDIGO-Kriterien verwendeten Marker nicht zur Früherkennung und damit auch frühen Behandlung von Patienten mit AKI geeignet (Ronco et al., 2019).

### *Glomeruläre Filtrationsrate*

Die RIFLE-Kriterien ziehen zur Diagnose einer AKI die Glomeruläre Filtrationsrate (*GFR*) heran. Diese beschreibt, wieviel Volumen durch die Glomeruli pro Zeiteinheit filtriert wird und macht dadurch die Nierenfunktion beurteilbar. Die direkte Messung der GFR ist sehr aufwendig und schwierig, weshalb meist die geschätzte GFR (*estimated GFR, eGFR*) genutzt wird. Die eGFR wird in den meisten Laboratorien anhand des Serum-Kreatinins und Normwerten innerhalb der Population gebildet (Miller, 2008). Allerdings wurde gezeigt, dass ein Zugrundlegen dieser Normwerte zu einer Über- oder Unterschätzung der Nierenfunktion und damit Fehlern in der Diagnose von AKI führen kann. Es werden hierbei persönliche Merkmale des Zustands des Patienten vernachlässigt (Thomas et al., 2015). Im ambulanten Bereich der Patientenversorgung kann dieser Wert aber zweifellos genutzt werden und ist zur ersten Einschätzung der Nierenfunktion durchaus suffizient.

## 1 Einleitung

Zur genaueren Bestimmung wird die MDRD-Berechnung empfohlen. Diese bezieht Patientencharakteristika mit ein und erzeugt dadurch eine bessere Annäherung an den wahren Wert (Levey et al., 2006, Manjunath et al., 2001, Bellomo et al., 2004a). Sie ist allerdings nur für Patienten mit CKD im stabilen Zustand anwendbar und nicht bei kritisch Kranken, während einer AKI oder wenn die Kreatininsekretion beispielsweise durch Medikamente beeinflusst wird (Manjunath et al., 2001). Genauer als die eGFR wäre daher die gemessene GFR (*measured GFR, mGFR*). Goldstandard hierfür ist die Inulin-Clearance, welche jedoch sehr aufwendig ist und deshalb nicht routinemäßig zum Einsatz kommt. Alternativen sind Clearance-Bestimmungen mittels Iothalamat und Iohexol (Stevens and Levey, 2009).

Die Nieren können in einem gewissen Rahmen auf physiologische Veränderungen reagieren und ihre Filtrationsleistung anpassen. Diesen Bereich bezeichnet man als funktionelle Reservekapazität (*renal functional reserve, RFR*) (Ronco et al., 2017). Die Filtrationsleistung wird dabei durch Rekrutierung weiterer Nephrone und Erhöhung des renalen Blutflusses in Kombination mit Hyperfiltration verstärkt (Bosch et al., 1986, Ronco and Chawla, 2016). Dadurch kann eine Nierenschädigung im frühen Stadium maskiert werden. Die Möglichkeit der Anpassung der Nierenfunktion an physiologische Veränderungen verringert sich mit steigendem Alter. Auch in der Schwangerschaft, bei Krankheiten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Sichelzellanämie oder Adipositas verringert sich die RFR, hierbei aber, weil die GFR hochreguliert ist (Ronco et al., 1988, Cachat et al., 2015). Auch in der Intensivmedizin ist das Wissen um die RFR relevant. Es erklärt, warum Patienten mit ähnlicher Konstitution und ähnlichem Serum-Kreatinin unterschiedlich auf physiologischen Stress und Trauma reagieren und auch, warum ältere Menschen ein größeres Risiko haben, eine AKI zu erleiden (Bellomo et al., 2012, Fuhrman and Kellum, 2016). Von der Diagnosestellung mittels der GFR wurde deshalb inzwischen Abstand genommen

### *Neue Biomarker*

Die bisher genutzten Biomarker unterliegen zahlreichen Einflüssen und reagieren erst spät und nicht spezifisch auf eine Nierenschädigung. Die Forschung auf diesem Gebiet beschäftigt sich daher damit, Biomarker zu finden, die sensitiver und früher auf eine akute Nierenschädigung aufmerksam machen und uns ermöglichen, zeitnah protektive Maßnahmen zu ergreifen.

## 1 Einleitung

Bereits 1985 wurde Cystatin C als Nierenfunktionsparameter entdeckt, wurde seither eingehend untersucht und hat sich inzwischen im Klinikalltag etabliert. Es ist ein Serumprotein, welches im Glomerulum gefiltert, reabsorbiert und katabolisiert, aber nicht sezerniert wird. In vielen Studien wurde bereits gezeigt, dass es sich beim Serum-Cystatin C um einen sensitiven Marker der GFR handelt, der außerdem einen hohen prädiktiven Wert für eine schlechte Prognose der Patienten hat ((Shlipak et al., 2005, Uchino, 2010, Shlipak et al., 2013) und in den Übersichtsarbeiten enthaltene Studien). Im Urin gemessen, kann er bereits frühzeitig eine Einschränkung der tubulären Absorption zeigen und hat eine hohe prognostische Aussagekraft, ob beispielsweise eine Dialyse notwendig werden kann (Conti et al., 2006, Herget-Rosenthal et al., 2004, Uchida and Gotoh, 2002).

Im Zuge der neueren Forschung wurde noch eine Vielzahl weiterer Biomarker gefunden (Schrezenmeier et al., 2017). Als besonders sensitiv und spezifisch für die Früherkennung einer AKI haben sich in klinischen Studien das Neutrophilen-Gelatinase-assoziierte Lipocalin (*NGAL*) und die Kombination aus dem tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (*TIMP-2*) mit dem insulin-like growth factor-binding protein 7 (*IGFBP7*) (Vanmassenhove et al., 2013) erwiesen. Bei normaler Nierenfunktion ist NGAL kaum detektierbar, reagiert aber prompt auf Zellstress und Gewebeschädigung und ist damit ein sehr früher Marker der Nierenschädigung. Es gibt verschiedene Isoformen, welche spezifisch für unterschiedliche Gewebe sind, aber derzeit noch nicht in der patientennahen Diagnostik differenziert werden können. Das erschwert die Interpretation erheblich (McIlroy et al., 2010, Mishra et al., 2003). TIMP-2 und IGFBP7 sind beide in den Zellzyklus involviert und verhindern die Teilung geschädigter Zellen. Bei renalem Stress werden beide Biomarker hochreguliert. In Kombination machen die beiden Biomarker die Schwere der AKI und damit die Erholung und Mortalität vorhersehbar (Kashani et al., 2013, Vijayan et al., 2016). Seit 2014 ist die Kombination beider Biomarker kommerziell verfügbar und findet Anwendung auf Intensivstationen in den USA und Europa. In Studien wurden bereits Hinweise auf den Mehrwert des Einsatzes gefunden. Sowohl bei der Identifizierung gefährdeter Patienten, einer verbesserten Diagnostik sowie schließlich im Langzeitverlauf für den Patienten konnten Vorteile gezeigt werden (Fan 2018).

## 1 Einleitung

### 1.1.3 Ätiologie

Die AKI ist ein klinisches Syndrom, welches mit einem raschen Verlust der Nierenfunktion einhergeht. Traditionell erfolgte die Einteilung sehr vereinfacht nach dem anatomischen Ort der Schädigung (prä-, intra-, postrenal) und trägt in keiner Weise der Komplexität der diversen Wege der Schädigung Rechnung (Lameire et al., 2005). Ein grundlegendes Verständnis der Entstehung von AKI und damit die Möglichkeit, gefährdete Patienten zu erkennen und möglicherweise präventiv eingreifen zu können, ist mit Blick auf die schwerwiegenden Folgen, sinnvoll. Grundlegend können die Ursachen für eine AKI in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden: Patientencharakteristika und äußere Einflüsse (KDIGO, 2012a) (Tabelle 2).

Patientenspezifische Faktoren	Äußere Einflüsse
Hohes Alter	Sepsis
Weibliches Geschlecht	Kritische Erkrankung
Schwarze Ethnie	Kreislaufchock
Dehydratation oder Volumenmangel	Verbrennungen
Anämie	Trauma
CKD	Herzchirurgische Operation (insbesondere Bypass-Operationen)
Chronische Vorerkrankungen	Große nicht-herzchirurgische Operationen
Diabetes mellitus	Nephrotoxische Medikamente
Karzinome	Röntgenkontrastmittel
	Vergiftung durch Pflanzen oder Tiere

**Tabelle 2 Ursachen einer AKI.** Patientenspezifische Faktoren und potentiell nierenschädigende Einflüsse bedingen die Entwicklung einer AKI. AKI – Akute Nierenschädigung (*acute kidney injury*); CKD - chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*). Übersicht übersetzt und in Anlehnung an KDIGO, 2012a.

Zu den patientenspezifischen Faktoren zählen neben höherem Alter, Volumenmangel und Anämie auch chronische Krankheiten wie eine vorbestehende CKD, Diabetes mellitus und Karzinome. Zum Teil können diese vor planbaren Interventionen optimiert werden und so die Prognose verbessern. Eine Hypovolämie beispielsweise kann durch einen Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes behoben werden, aber auch Zustände, die eine Hypovolämie in der Niere vortäuschen, bedingen die Entwicklung einer AKI. Hierzu gehören beispielsweise eine Herzinsuffizienz oder der Einsatz von Hemmern des Angiotensin-konvertierenden-Enzyms (*Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitors, ACE-Hemmer*). Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen sind nicht veränderlich und müssen als Risikofaktoren erkannt werden, um protektive Maßnahmen frühzeitig einzuleiten.

## 1 Einleitung

Auf der anderen Seite stehen potentiell nierenschädigende Faktoren. Diese sind unter anderem Sepsis, herzchirurgische Operationen, große nicht-herzchirurgische Operationen und Kreislaufschock. Auf Intensivstationen ist die Sepsis-induzierte Nierenschädigung eine regelmäßig auftretende Komplikation (Bellomo et al., 2004b, Uchino et al., 2005b). Der genaue Pathomechanismus ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Es kommt eine Vielzahl möglicher Prozesse in Frage, darunter vaskuläre Dysfunktion, abnorme Zellantwort, immunologische und autoimmune Dysregulation (Ostermann and Liu, 2017). Aber auch Mikrothromben durch eine große Zahl zirkulierender Zytokine und aktivierter Leukozyten sind mögliche Ursachen (Poston and Koyner, 2019). Ein veränderter renaler Blutfluss durch Vasodilation und Verschiebung zwischen normalerweise getrennten Gefäßsystemen (Shunting), kann zu einer Beeinträchtigung der Oxygenierung führen und als Auslöser angenommen werden (Zarbock et al., 2014, Bellomo et al., 2017). Eine weitere Ursache ist das kardiorenale Syndrom, bei dem es entweder durch eine verminderte Pumpfunktion des Herzens, eine Stauung der Nierenvenen oder eine Kombination aus beidem zur Veränderung des Perfusionsdrucks in den Nieren kommt (Ronco et al., 2012, Ronco et al., 2008). Auch ein hepatorenales Syndrom kann ein Auslöser sein. Hierbei führt die Überaktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (*RAAS*) zur Vasokonstriktion (Moreau and Lebrec, 2008). In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang von großen chirurgischen Eingriffen mit einer AKI untersucht. Zahlreiche Analysen und Studien implizieren, dass die Inzidenz postoperativer AKI nach chirurgischen Eingriffen bei bis zu 50 % liegt (Hoste et al., 2015, Bihorac et al., 2009, Kim et al., 2015). Herzchirurgische Eingriffe sind die zweithäufigste Ursache für AKI (*cardiac surgery-associated AKI, CSA-AKI*) auf der Intensivstation. In schweren Fällen kann das zu einer drei- bis achtfach erhöhten Mortalität, einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus und damit auch zu erheblich erhöhten Kosten führen (Bove et al., 2009, Mao et al., 2014). Häufig entstehen Nierenschäden durch den nephrotoxischen Effekt von Medikamenten (Makris and Spanou, 2016, Griffin et al., 2019). Die Pathophysiologie dahinter ist komplex und variiert je nach Medikament.

AKI kann also einer Vielzahl verschiedener Ätiologien zugeordnet werden (Ronco et al., 2019, Kellum, 2016). Eher seltene Ursachen für eine AKI sind immunologische Erkrankungen, die zu einer Glomerulonephritis führen, Infektionen des

## 1 Einleitung

Nierenparenchyms (Pyelonephritis) und vaskuläre Ereignisse oder Obstruktionen der Harnwege (Sprenger-Mahr et al., 2016).

Betrachtet man die weitreichenden Folgen, wird klar, dass die bisher genutzten diagnostischen Marker nicht ausreichen. Eine Früherkennung und Identifikation von Risikogruppen ist essenziell, damit frühzeitig präventive und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden können.

## 1 Einleitung

### 1.1.4 Prävention

Bisher gibt es keine Therapie für die AKI und die Empfehlungen beschränken sich auf die Behandlung von Komplikationen und darauf, ein Fortschreiten der Schädigung zu vermeiden. Umso wichtiger ist es deshalb, das Auftreten einer AKI zu verhindern.

2012 wurde durch das Expertenteam der KDIGO eine Leitlinie zur Prävention und Therapie der AKI geschaffen. Besprochene Themen umfassen die Flüssigkeits- und Volumentherapie, den Erhalt einer Normoglykämie sowie die Vermeidung nephrotoxischer Substanzen (KDIGO, 2012a, Pickkers et al., 2017).

Der renale Perfusionsdruck spielt bei der Entstehung, aber auch Erholung von einer AKI eine entscheidende Rolle (Roberts and Shaw, 2017). Eine Veränderung dieses Drucks kann dabei verschiedene Ursachen haben. So wirken sich eine Hypovolämie, ein erhöhter intraabdomineller Druck während laparoskopischer Operationen, aber auch eine Stauung der Nierenvenen durch Volumenüberladung negativ auf die renale Perfusion aus.

Präsentiert sich ein Patient mit einem erniedrigten Mittleren Arteriellen Druck (*MAD*) und verringerter Diurese, beides Surrogatparameter für eine verminderte Nierenperfusion, wird in der klinischen Praxis häufig mit einer Volumengabe reagiert. Dabei wird die Volumengabe als präventiv für eine Nierenschädigung angesehen und nicht bedacht, dass eine bereits erfolgte, aber noch nicht diagnostizierte Nierenschädigung dadurch noch aggraviert werden kann (Cecconi et al., 2015, Watkins and Shaw, 2016). Kommt es zu einer Volumenüberladung durch verminderte Urinausscheidung, birgt dies ein Risiko für weitere Komplikationen, wie der Entwicklung eines Lungenödems.

Unter engmaschiger Überwachung des Volumenstatus muss ein Volumenmangel aber unbedingt ausgeglichen werden, um so das Fortschreiten der Nierenschädigung zu verhindern (KDIGO, 2012b). Als klinische Marker für eine adäquate Volumenreagibilität und Endorganperfusion werden der *MAD*, die Schlagvolumenvariation (*SVV*), der Zentralvenöse Druck (*ZVD*) und auch das Serum-Laktat genutzt. All diese Werte können einen Anhalt bieten, spiegeln aber nicht die exakte vaskuläre Füllung wider.

Zum Ausgleich eines Volumenmangels sollen in erster Linie isotonische Lösungen genutzt werden (Self et al., 2018, Semler et al., 2018). Albumin als hyperonkotische Lösung hat sich als vorteilhaft erwiesen, wohingegen Hydroxyethylstärke kontraindiziert

## 1 Einleitung

ist und das Risiko einer Nierenschädigung erhöhen kann (Wiedermann et al., 2010). Nahezu jeder Patient erhält im Krankenhaus, kritisch krank oder nicht, eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Wohlüberlegte Entscheidungen zu einer adäquaten intravenösen Volumenzufuhr sind daher ein besonders wichtiger Punkt.

Ist auch nach Ausgleich des Volumenstatus ein adäquater Mitteldruck nicht aufrecht zu erhalten und damit die Nierendurchblutung gefährdet, ist der Einsatz von Vasopressoren indiziert und kann nephroprotektiv wirken (Pickkers et al., 2017, Vaara et al., 2012). In den Sepsisleitlinien hat sich schon länger eine zielorientierte Therapie (*goal-directed therapy, GDT*), welche sich nicht an starren Zielgrößen orientiert, sondern eine regelmäßige Reevaluation vorsieht, für die Volumentherapie durchgesetzt. Vor allem in Kombination mit dem Einsatz inotroper Substanzen konnte bei Anwendung dieser Protokolle ebenfalls ein Rückgang im Auftreten von AKI verzeichnet werden (Brienza et al., 2009).

Schon eine kurze intraoperative Hypotension kann zu einer nachhaltigen Schädigung der Niere führen, sodass genaues Augenmerk auf die Vermeidung solcher Zwischenfälle gelegt werden muss (Sun et al., 2015, Walsh et al., 2013).

Um eine potentielle Volumenüberladung und Reduktion der Urinausscheidung zu vermeiden, werden in der intensivmedizinischen Therapie häufig Diuretika eingesetzt. Von der KDIGO werden diese, wegen ihrer potentiell nephrotoxischen Effekte jedoch ausschließlich zur Behandlung einer Volumenüberladung, nicht jedoch zur Therapie einer AKI empfohlen (KDIGO, 2012b). Bereits 2009 verglichen Karajala et al. Studien, die den Einsatz von Diuretika bei AKI untersuchten. Sie zeigten, dass zwar eine Konversion von einer oligurischen zu einer non-oligurischen AKI, aber keine Verbesserung der Nierenerholung, Reduktion der Mortalität oder der Anzahl der Dialysestunden erreicht werden konnte (Karajala et al., 2009).

Sowohl beim Einsatz zur Prävention (Lassnigg, 2000, Lombardi et al., 2003), als auch zur Therapie einer akuten Nierenschädigung (Ho and Sheridan, 2006), kann wegen der Ineffektivität und möglicherweise sogar schädlichen Wirkung nicht zur Diuretikagabe geraten werden. Auch zum Einsatz von Mannitol zur Nephroprotektion liegen keine ausreichenden Daten vor, sodass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann (KDIGO, 2012b). Es muss daher immer abgewogen werden, ob die Behandlung von Flüssigkeitsüberladung des Patienten den Einsatz von Diuretika rechtfertigt.

## 1 Einleitung

Allerdings ist der Furosemid-Stresstest (*furosemide stress test, FST*) ein neuer dynamischer Funktionsmarker und wird als prädiktiver Test für das Fortschreiten der AKI empfohlen. Er basiert auf der standardisierten Gabe von Furosemid abhängig vom Körpergewicht des Patienten und anschließenden Evaluation der Diurese. Steigt diese adäquat an, ist das Fortschreiten auf eine AKI Stadium 3 und die Notwendigkeit einer RRT unwahrscheinlich (Kindgen-Milles et al., 2020, Chawla et al., 2013). Hintergrund ist, dass bei einer AKI die Reaktion auf Diuretika durch Veränderung der tubulären Funktion eingeschränkt ist (Kunin et al., 2012, Schmidt et al., 2007).

Ein kardiorenales Syndrom entsteht häufig durch einen zu geringen Auswurf des Herzens (*low-output Syndrom*). Durch eine entsprechende Behandlung kann die renale Funktion verbessert werden (Rangaswami et al., 2019). Bei einem hepatorenales Syndrom wird der Einsatz eines langwirksamen Vasopressinderivats empfohlen. Neuere Studien belegen, dass die Besserung vor allem durch das Anheben des MAD und damit besseren Perfusionsdruck entsteht. Auch andere vasoaktive Substanzen scheinen hier gut wirksam (Israelsen et al., 2017, Wang et al., 2018).

Kritisch kranke Patienten leiden häufig unter einer stress-induzierten Insulinresistenz, auch wenn vorher kein Diabetes mellitus bekannt war (van den Berghe et al., 2001). Durch Insulingabe können die Blutglukosewerte dennoch normalisiert werden. Hyperglykämie Phasen gehen mit einem gehäuften Auftreten von AKI sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Van den Berghe et al. konnten zeigen, dass eine gute Blutzuckerkontrolle in engen Grenzen zu einer signifikanten Reduktion der AKI-Häufigkeit führte (Schetz et al., 2008). Allerdings sind ebenso hypoglykämie Phasen zu vermeiden, da auch diese bei Patienten auf der Intensivstation mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden sind (Griesdale et al., 2009). Die KDIGO empfiehlt daher bei Hyperglykämie (definiert als ein Blutzucker von über 150 mg/dl) den Einsatz von Insulin, weist aber ebenso darauf hin, Werte von 110mg/dl nicht zu unterschreiten (KDIGO, 2012b).

Um eine weitere Schädigung der Nieren zu verhindern, muss die Notwendigkeit nephrotoxischer Medikamente und der Bildgebung mit Kontrastmittel sorgfältig abgewogen und gegebenenfalls ausgesetzt werden (Hoste et al., 2015, Goldstein et al., 2013b).

## 1 Einleitung

Meersch et al. und Göcze et al. untersuchten, ob eine Umsetzung der KDIGO-Leitlinie (KDIGO, 2012b) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko, eine AKI zu entwickeln, vorteilhaft ist. Obwohl die Studie mit einer kleinen Kohorte und lediglich monozentrisch durchgeführt wurde, konnte sie zeigen, dass das Stadium der Nierenschädigung und, je nach Patientenklientel, auch die Häufigkeit der Nierenschädigung durch konsequente Umsetzung verringert werden kann. Alle aufgezeigten Präventionsmaßnahmen sind aber nur sinnvoll, wenn wie bei Meersch et al. vulnerable Patienten frühzeitig identifiziert werden (Meersch et al., 2017, Göcze et al., 2018).

## 1 Einleitung

### 1.1.5 Therapie

Mit Blick auf die vielfältigen Ursachen der AKI wird klar, dass es keine allgemeingültige Therapieempfehlung für dieses komplexe Syndrom geben kann (Kellum, 2016). Auch eine ursächliche Therapie konnte bisher nicht gefunden werden. Was bleibt, ist daher das Management von Ursachen und Komplikationen, um ein weiteres Aggravieren der Nierenfunktionseinschränkung zu verhindern und im besten Fall den Weg für eine Erholung zu bahnen.

Die AKI ist häufig eine Komplikation anderer, teils für die Behandlung ursächlicher, Leiden. Diese Komorbiditäten müssen dementsprechend in erster Linie oder im Verlauf mit behandelt werden. Wegen der verminderten Filtrationsleistung der Nieren müssen für einige Medikamente die Dosierungen angepasst werden und, nachdem ein Nierenersatzverfahren implementiert wurde, kann es erneut zur Notwendigkeit von Dosisänderungen kommen. Die Anwendung der Medikamentenspiegelbestimmung (*therapeutic drug monitoring, TDM*) ist daher sowohl mit, als auch ohne RRT, empfohlen (KDIGO, 2012a). Anhand der Bestimmung der Medikamentenspiegel im Blut des Patienten muss damit die Dosierung entsprechend der Filtrationsleistung individuell angepasst werden.

Die Nieren regulieren neben dem Flüssigkeitshaushalt das Säure-Basen- und Elektrolytgleichgewicht. Kommt es zur AKI, sind auch diese gestört, woraus sich erneut weitreichende Folgen ergeben (Bellomo et al., 2012). Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Kaliumspiegel. Eine Hyperkaliämie sollte bei über 6 mmol/l dringend behandelt werden, bei über 7 mmol/l oder EKG-Veränderungen muss eine RRT eingesetzt werden (Ronco et al., 2019). Durch die Verschiebung des pH-Wertes ins saure Milieu kommt es zu einer weiteren Verschiebung des intrazellulären Kaliums ins Blut und damit verstärkter Hyperkaliämie, sowie einer kompensatorischen Hyperventilation (Kellum et al., 2021). Der Ausgleich einer schweren Azidose mit Bikarbonat wird dann empfohlen (Jaber et al., 2018).

Weiterhin beschränken sich die Therapieoptionen derzeit noch auf die Anwendung einer RRT. Wann diese eingeleitet werden sollte, ist nicht abschließend geklärt. Zwar spricht die KDIGO eine klare Notfallindikation bei Vorliegen lebensbedrohlicher Komplikationen aus, abseits dieser gibt es keine klare Empfehlung (KDIGO, 2012c). Eine RRT ist notfallmäßig indiziert, wenn der Patient als Folge der eingeschränkten

## 1 Einleitung

Nierenfunktion einen kritischen Zustand erreicht. Dazu gehören extreme Elektrolytentgleisungen oder Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes, massive Volumenüberladung, Intoxikationen mit dialysierbaren Substanzen oder ein Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung mit Urämie und manifester Anurie (Tabelle 3). Abseits dieser muss die Entscheidung weiterhin in Gesamtschau aller Befunde und mit Blick auf den Zustand des Patienten getroffen werden (Ronco et al., 2019, Wang and Bellomo, 2017, Kullmar and Zarbock, 2019).

Absolute Dialyseindikationen
lebensbedrohliche, therapierefraktäre Volumenüberladung
therapierefraktäre Hyperkaliämie mit $K^+ > 6,5$ mmol/l
therapierefraktäre metabolische Azidose mit $pH < 7,1$
klinische Ausprägung einer Urämie (Enzephalopathie, Neuropathie, Perikarditis)
Intoxikation durch dialysierbare Substanzen
manifeste Anurie

**Tabelle 3 absolute Indikationen für ein Nierenersatzverfahren nach den KDIGO-Leitlinien.**  $K^+$  - Kalium;  $pH$  – Potential des Wasserstoffs (*pondus hydrogenii*). Tabelle frei nach Kullmar and Zarbock, 2019.

Abseits der absoluten Indikationen wird der beste Zeitpunkt für den Beginn einer RRT bis dato kontrovers diskutiert. Vor einigen Jahren wurde noch ein eher früher Beginn empfohlen, um die Organe zu entlasten und Komplikationen vorzubeugen (Macedo and Mehta, 2011). Auch die ELAIN-Studie resultierte zunächst in eine höhere Überlebensrate innerhalb von 90 Tagen (Zarbock et al., 2016). Sowohl die AKIKI- (Gaudry et al., 2016) als auch die IDEAL-ICU- (Barbar et al., 2018) und die STARRT-AKI-Studie (STARRT-AKI-Investigators et al., 2020) erbrachten aber andere Ergebnisse. Hier konnten keine Unterschiede im Langzeitüberleben festgestellt werden. Oft konnte auf eine RRT verzichtet werden, wenn zuvor ein abwartendes Verhalten gewählt wurde. Bei einem frühen RRT-Beginn wurden öfter unerwünschte Ereignisse, wie katheterassoziierte Infektionen, verzeichnet. Sie schlussfolgerten, dass eine frühe Dialyse nur bei absoluter Indikation begonnen werden sollte. Die Studienlage scheint also ein abwartendes Verhalten zu favorisieren, allerdings gibt es bisher keine klaren Empfehlungen in der Leitlinie. Zunächst sollte damit weiterhin individuell engmaschig reevaluiert werden.

Wurde die Notwendigkeit einer RRT festgelegt, stehen verschiedene Modalitäten zur Verfügung: kontinuierliche Dialyse (*continuous RRT, cRRT*), mit Unterbrechungen erfolgende Dialyse in Form einer verlängerten, täglichen (*slow extended daily dialysis*,

## 1 Einleitung

*SLEDD*) oder intermittierender Dialyse (*intermittend hemodialysis, iHD*) und Peritonealdialyse (Villa et al., 2016, Neri et al., 2016). Letztere wird wegen der hohen Effizienz in Anwendung und Logistik in der Akutphase vor allem in Ländern mit begrenzten Ressourcen verwendet und zeigt suffiziente Ergebnisse (Abdou et al., 2017, Chionh et al., 2013).

Bei der Entscheidung für oder gegen den Beginn einer RRT dürfen die Nachteile nicht ignoriert werden. Zu den Risiken gehören Hypotension, Thrombozytopenie, Arrhythmie, Komplikationen der Gefäßzugänge und die Notwendigkeit der Antikoagulation (KDIGO, 2012c). Hierfür wäre es von großem Interesse, eine Vorhersage über die Erholung der Nierenfunktion treffen zu können.

## 1 Einleitung

### 1.1.6 Erholung der Nierenfunktion

Das Risiko eine CKD zu entwickeln ist nach AKI bis zu 10-fach erhöht (Collins et al., 2009). Daher ist die Betrachtung der Erholung der Nierenfunktion in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gerückt (Göcze et al., 2017).

Eine Konsensusdefinition zu finden, ist aber bisher noch nicht gelungen (Schortgen, 2015). Aufgrund der Komplexität des Syndroms und der diagnostischen Unwägbarkeiten ergeben sich Schwierigkeiten. Dazu gehören die Auswahl der Marker, die Entscheidung, ob absolute oder relative Werte genutzt werden sollen, die betrachteten Endpunkte und der Zustand des Patienten im Verhältnis zum Ausgangspunkt (Goldstein et al., 2014).

In Anlehnung an die ADQI wird heute meist ein Rückgang des Serum-Kreatinins auf das 1,5-fache des BL-Kreatinins innerhalb von sieben Tagen genutzt. Da die KDIGO eine AKI ab einem Anstieg des Serum-Kreatinins auf das 1,5-fache des BL-Kreatinins diagnostiziert, wird so die Erholung an der Abwesenheit dieses Kriteriums festgemacht. Dauert eine AKI länger als sieben Tage an, so spricht man von einer AKD. Eine Früherholung sollte deshalb innerhalb der ersten sieben Tage stattfinden (Chawla et al., 2017).

Von der zuvor zusammen mit den RIFLE-Kriterien vorgeschlagenen Definition wurde wieder Abstand genommen. Diese konstatierte die Unabhängigkeit von RRT als Erholung. Obwohl Studien in den Folgejahren auch andere Definitionen, wie das Nichtvorhandensein von AKI-Kriterien, nahelegten, war die Notwendigkeit einer RRT zumeist ein wichtiger Anhaltspunkt. Dies ist allerdings kein sehr aussagekräftiger Parameter. Nicht jeder Patient mit AKI wird dialysepflichtig, kann aber deshalb nicht per se als erholt angesehen werden (Bellomo et al., 2004b).

Das Kreatinin als meistgenutzter Marker und Verlaufsparemeter zur Einschätzung der Nierenfunktion hängt neben dieser von vielen anderen Faktoren, wie dem Volumenstatus, der RFR und der Muskelmasse ab und ist schwer einzuordnen, wenn kein BL-Wert bekannt ist. So kann eine Erholung vorgetäuscht oder auch maskiert sein (Bernardi et al., 2016, Prowle et al., 2014). Wird die Erholung an einem starren Wert festgemacht, sind verschiedene Szenarien denkbar. Hat ein Patient vor AKI bereits eine schlechtere GFR, wird möglicherweise keine Erholung der Nierenfunktion diagnostiziert, obwohl sich die Niere auf das Niveau vor der Krankheit regeneriert hat. Andererseits wird einem

## 1 Einleitung

Patienten mit nicht vorgeschädigter Niere vielleicht eine Erholung bescheinigt, obwohl er im Verhältnis weiterhin eine Schädigung und damit Prädisposition für die Entwicklung einer CKD zurückbehält (Kellum, 2014). Welches Ausmaß die Erholung also einnehmen muss, ist ebenfalls noch nicht geklärt und es wurde gezeigt, dass, je nach Grenzwert, die Prognose sehr different ist (Pannu et al., 2013).

Um die Konkurrenz der Endpunkte zu umgehen, wurde eine Kombination aus ihnen gebildet. Diese sogenannten schwerwiegenden, unerwünschten, renalen Ereignisse (*Major Adverse Kidney Events, MAKE*) verbinden Tod, Abhängigkeit von der Dialyse und fortbestehende eingeschränkte Nierenfunktion (Shaw, 2011). So werden Faktoren, die das Leben der Patienten besonders beeinträchtigen, zusammen betrachtet und damit ein patientenzentrierter Endpunkt geschaffen.

Ein weiterer Faktor ist die Unterscheidung zwischen teilweiser und vollständiger renaler Erholung. Eine vollständige Erholung könnte dann als Rückgang auf den Normalzustand betrachtet werden. Eine teilweise Erholung ist der Rückgang auf eine Nierenfunktion, die keiner RRT bedarf, aber noch vermindert ist oder auch eine Verbesserung des AKI-Stadiums (Bellomo et al., 2004b, Kellum et al., 2016). Auch hier kann die Beeinträchtigung des Patienten abgeleitet werden.

Ein weiteres Problem ist der Zeitpunkt der Evaluation. Oft wird der Tag der Krankenhausentlassung genutzt. Es ist aber nicht klar, ob an diesem Punkt die Erholung schon abgeschlossen ist. Zusätzlich sollten also auch spätere Zeitpunkte untersucht werden (Forni et al., 2017). Außerdem muss zwischen kurz- und langfristiger Erholung unterschieden werden. Kurzfristig bezieht sie sich auf die Zeit direkt nach der Nierenschädigung und betrachtet in erster Linie, ob sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert, also ein höheres Stadium nach KDIGO erreicht, oder ob die Nierenfunktion ausreicht, damit keine RRT angewandt werden muss. Dieses Stadium ist in der Klinik besonders wichtig, da sich aus einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion oder einer länger andauernden gleichbleibenden Nierenschädigung auch eine schlechtere Prognose ergibt (Hoste et al., 2006, Coca et al., 2010). Die langfristige Erholung betrachtet dann spätere Zeitpunkte, bei denen unter anderem die Entwicklung einer CKD im Fokus steht.

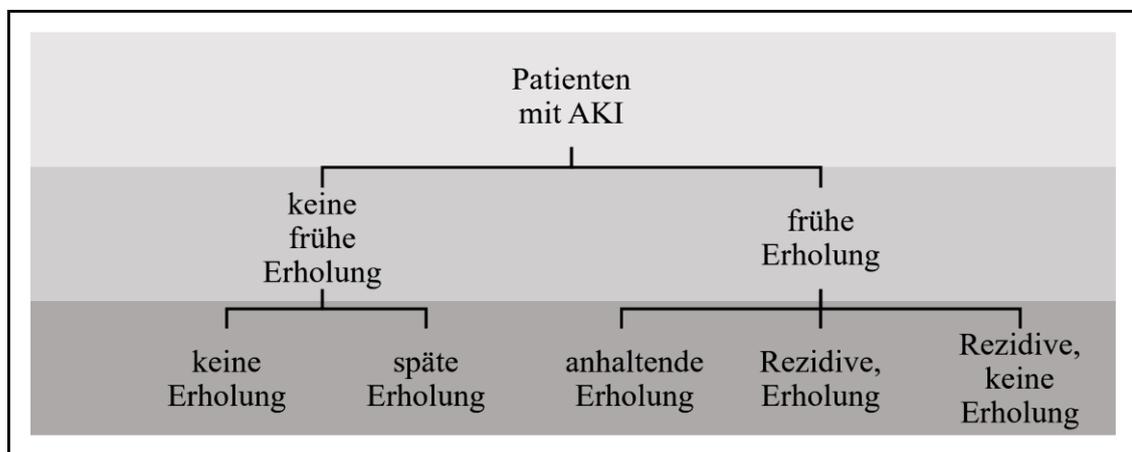
Auch nachdem sich die Nierenfunktion auf einem stabilen Niveau eingefunden hat, können sich langfristige Folgen ergeben. Hier spielen vor allem die MAKE-Kriterien eine

## 1 Einleitung

Rolle, die den jeweils für den Patienten wichtigsten Endpunkt in den Fokus rücken (Goldstein et al., 2014). Weitere Kombinationen möglicher Endpunkte, wie das Auftreten kardialer und renaler Ereignisse als schwerwiegende, unerwünschte, kardiorenale Ereignisse (*Major adverse cardiorenovascular events, MARCE*) sind denkbar (Chawla et al., 2014a).

Es ist noch immer unklar, ab wann die Erholung beginnt und wie lange nach der AKI die Folgen nachzuweisen sind, sodass die Festlegung auf eine Zeitspanne der Nachbetrachtung problematisch ist (Linder et al., 2014, Macedo et al., 2012, Murugan et al., 2010, Zhang et al., 2013).

In einer neueren Studie wurde bei der Betrachtung zwischen fünf Erholungsmustern unterschieden: 1) frühe, anhaltende Erholung (unter sieben Tagen), 2) späte Erholung (nach 7 Tagen), 3) frühe Erholung mit einem oder mehr Rezidiven, aber letztlich Erholung, 4) frühe Erholung mit einem oder mehr Rezidiven, aber letztlich keine Erholung, 5) überhaupt keine Erholung (siehe Abb. 3). Die meisten Patienten erlitten mehrere Rezidive. Je früher und vollständiger die Erholung war, umso besser war die Prognose. Bildet sich die Nierenschädigung innerhalb von sieben Tagen zurück, liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei über 90 % (Göcze et al., 2017, Kellum et al., 2017).



**Abb. 3 mögliche Verlaufsmuster nach AKI.** Zunächst wird zwischen früher Erholung (innerhalb von 7 Tagen) und keiner frühen Erholung unterschieden. Kam es zu keiner frühen Erholung, kann entweder gar keine Erholung oder eine späte Erholung (nach mehr als 7 Tagen) eintreten. Die frühe Erholung kann anhalten oder es kann zu Rezidiven kommen, von denen sich dann erneut erholt wird oder welche die Erholung verhindern. AKI – Akute Nierenschädigung (acute kidney injury). Abbildung frei nach Kellum et al., 2017. (Kellum et al., 2017).

Diverse Risikofaktoren, die eine Nicht-Erholung begünstigen, wurden bereits identifiziert. Hierzu gehören unter anderem eine vorbestehende chronische Nierenkrankheit (CKD), höheres Alter, wiederholte Operationen und Schwere der

## 1 Einleitung

initialen akuten Nierenschädigung (Chawla et al., 2011, Helgadottir et al., 2016). Unabhängig hiervon werden außerdem zunehmend neue Biomarker hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für die Erholung einer AKI untersucht. In der RUBY-Studie evaluierten Hoste et al. hierzu verschiedene Kandidaten. Als besonders verlässlich konnte C-C-Chemokin-Ligand 14 (*C-C motif chemokine ligand 14, CCL 14*) identifiziert werden. CCL 14 ist ein Chemokin, welches mit Gewebeschäden und Reparaturprozessen assoziiert ist. Seine Rolle bei AKI ist bisher nicht hinreichend untersucht, dennoch konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes CCL 14 im Urin eine hohe Vorhersagekraft hinsichtlich der Persistenz oder des Fortschreitens der AKI hat. Diese Erkenntnis kann die Weiterbehandlung von Patienten maßgeblich beeinflussen, da beispielsweise eine RRT bei Patienten, die sich nicht erholen werden, frühzeitig begonnen und bei Patienten, die sich erholen, ausgesetzt werden kann. Außerdem können Komplikationen einer AKI und das Fortschreiten zu einer CKD supportiv behandelt werden (Hoste et al., 2020).

## 1 Einleitung

### 1.1.7 Nachbehandlung

AKI kann sowohl kurz-, als auch langfristig eine Reihe negativer Auswirkungen haben. Mortalität und Morbidität steigen an und das Risiko für die Entwicklung einer CKD ist erhöht (Chawla et al., 2014a, Murugan and Kellum, 2011, Hoste et al., 2006, Uchino et al., 2005b). Es scheint daher sinnvoll, diese Patienten an eine nephrologische Weiterbetreuung anzubinden. Tatsächlich geschieht dies aber nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten (Liu et al., 2019, Saran et al., 2019). Die KDIGO empfiehlt, die Patienten drei Monate nach AKI erneut zu untersuchen, um eine Erholung, eine erneute AKI-Episode oder eine Verschlechterung der vorbestehenden CKD zu erfassen (KDIGO, 2012a, Remuzzi and Horton, 2013).

Eine Metaanalyse von 2020 (Ye et al., 2020) verglich in den Ergebnissen von sechs Studien, ob die Weiterbetreuung durch Nephrologen nach AKI einen Überlebensvorteil erbrachte. Renale Endpunkte, wie die Abhängigkeit von Dialyse und wiederkehrende AKI-Episoden, zeigten keinen Unterschied. Obwohl nur eine geringe Anzahl an Studien, mit wenigen Patienten und großem Potential für einen Bias, untersucht wurde, sollte diesen Ergebnissen durchaus Beachtung geschenkt werden. Patienten wurden häufiger an eine nephrologische Nachbetreuung angebunden, wenn die behandelnde Klinik ebenfalls eine nephrologische Abteilung hatte, wenn die Patienten jünger und von einer höhergradigen AKI betroffen waren oder eine vorbestehende CKD, ein Hypertonus und weniger Nebenerkrankungen hatten (Forni et al., 2017, Goldstein et al., 2013a).

In einigen Ländern gibt es bereits spezielle Kliniken, die Patienten nach AKI betreuen. Dadurch konnte die Follow-Up-Rate deutlich gesteigert werden. Der Behandlungsplan der Patienten wurde in den meisten Fällen angepasst und so der weitere Verlauf verbessert (Silver et al., 2015).

Eine nephrologische Weiterbetreuung nach AKI kann demnach Morbidität und Mortalität verbessern.

## 1 Einleitung

### 1.2 MicroRNAs

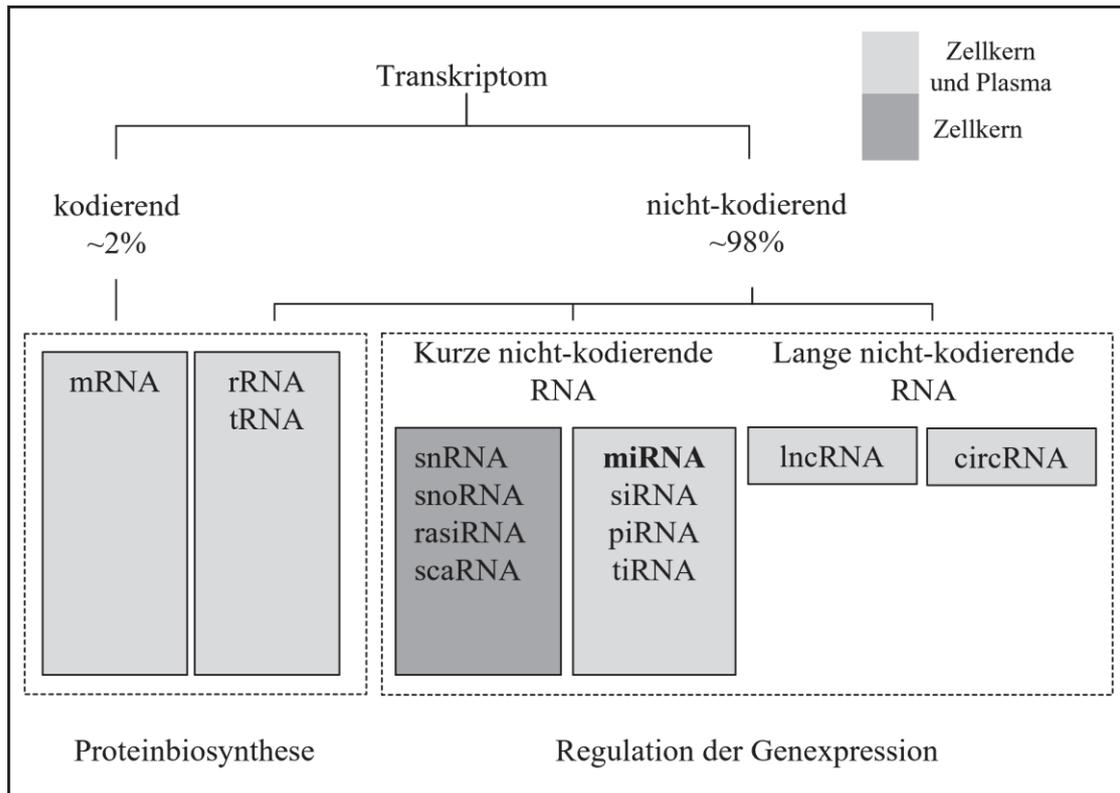
Eine akkurate und frühe Erkennung von AKI ist von maßgeblicher Bedeutung. In jüngster Vergangenheit wurde daher das Augenmerk auf die Erschließung weiterer, sensitiverer Biomarker gelegt. Neuere Forschungen haben ergeben, dass auch nicht-proteinkodierende beziehungsweise nicht-kodierende RNAs (*non-coding RNA, ncRNA*) eine maßgebende Rolle in der Entwicklung und dem Krankheitsverlauf spielen. Im Folgenden wird ausgeführt, warum insbesondere miRNAs sowohl als Biomarker als auch als Angriffspunkte für neue Therapeutika interessant sind.

#### 1.2.1 Definition

Vor der Entschlüsselung des menschlichen Genoms 2001 (Lander et al., 2001, Venter et al., 2001) nahm man an, dass ein Großteil der Gene für Proteine kodieren. Danach zeigte sich jedoch, dass nur etwa 2 % des Genoms dafür zuständig sind. Dennoch werden etwa 80 % in RNA umgeschrieben. Ein Großteil des Genoms wird also in ncRNAs übersetzt.

Diese große und vielfältige Gruppe von RNAs kann wiederum in RNAs verschiedener Länge unterteilt werden. RNAs mit mehr als 200 Nukleotiden werden als lange, nicht-kodierende RNAs (*long non-coding RNAs, lncRNAs*) bezeichnet. Bestehen sie aus weniger als 200 Nukleotiden, handelt es sich um kurze, nicht-kodierende RNAs (*small noncoding RNAs, sncRNAs*). In der Gruppe der lncRNAs gibt es lineare lncRNAs (ebenfalls als *lncRNAs* bezeichnet) und zirkuläre lncRNAs (*circRNAs*). Die am besten erforschte Untergruppe der small ncRNAs sind die 20 bis 22 Nukleotid langen miRNAs. In Abb. 4 ist eine Übersicht des Transkriptoms mit Augenmerk auf die RNAs dargestellt.

Bei der Erforschung der genetischen Steuerung der Entwicklung von *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) im Larvenstadium, fand man *lin-4* und *let-7*, die ersten bekannten miRNAs (Lee et al., 1993, Wightman et al., 1993). Weitere Untersuchungen zeigten eine weitestgehende Konservierung der miRNAs zwischen verschiedenen Spezies (Pasquinelli et al., 2000). Im Menschen sind inzwischen über 4000 RNAs identifiziert und in eine Datenbank aufgenommen worden [miRBase®, release 22, [www.mirbase.org](http://www.mirbase.org)].

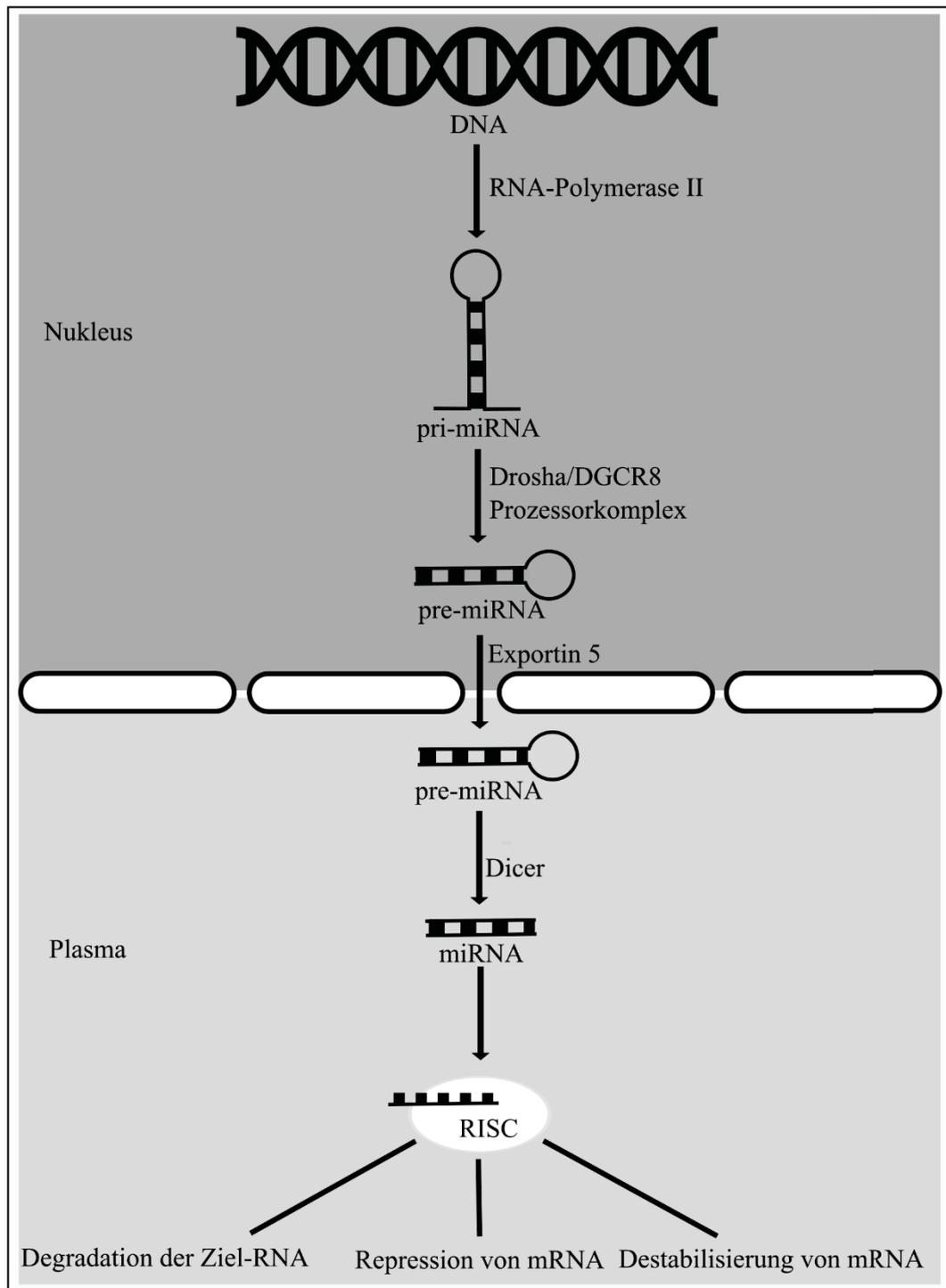


**Abb. 4 Übersicht über das Transkriptom** mit besonderem Augenmerk auf die RNAs. Nur 2 % des Transkriptoms kodieren für Proteine, 98 % des Genoms werden damit in nicht-kodierende RNA (non-coding RNA, ncRNA) übersetzt. Diese Gruppe wird weiter in lange nicht-kodierende RNA (long non-coding RNA, lincRNA) mit mehr als 200 Nukleotiden und kurze nicht kodierende RNA (small non-coding RNA, sncRNA) unterteilt. Auch hier gibt es weitere Untergruppen. Am besten untersucht und Thema dieser Arbeit sind die microRNAs (miRNAs). mRNA - messenger RNA; rRNA - ribosomale RNA; tRNA - transfer RNA; snRNA - small nuclear RNA; snoRNA - small nucleolar RNA; rasiRNA - repeat-associated small interfering RNA; scaRNA - small cajal body-specific RNA; miRNA - microRNA; siRNA - small interfering RNA; piRNA - piwi-interacting RNA; tiRNA - transfer RNA-derived stress induced small RNA; lincRNA - lineare long non-coding RNA; circRNA - circular RNA. Abbildung nach Brandenburger et al., 2018.

## 1 Einleitung

### 1.2.2 Biogenese und Wirkungsweise

Die Biogenese der miRNAs erfolgt in mehreren Schritten. Durch die RNA-Polymerase II wird die primäre RNA (*primary miRNA*, *pri-miRNA*) als Haarnadelstruktur synthetisiert. Im Doppelstranganteil sind die funktionalen Sequenzen kodiert. Ein Prozessorkomplex aus der RNase Drosha und dem Cofaktor DiGeorge Syndrome critical region gene 8 (*DGRC8*) spaltet die *pri-miRNA* in eine doppelsträngige Vorläufer miRNA (*precursor miRNA*, *pre-miRNA*) (Lee et al., 2003). Mittels Exportin 5 wird diese aus dem Nukleus ins Plasma transportiert. Dort wird sie durch die Ribonuklease DICER in die reife miRNA (20 bis 23 Nukleotide lange Doppelstränge) gespalten (Ambros et al., 2003). Über die Bildung eines RNA-induzierten Silencing Complex (*RISC*) und Bindung an die 3'-untranslatierte Region der Ziel-messenger RNA (*mRNA*) nimmt die miRNA Einfluss auf die Ausprägung von Proteinen. Der RISC besteht aus einem Strang der miRNA und einem Proteinanteil. Bei diesem handelt es sich meist um ein Protein aus der Argonautenfamilie, aber auch andere Proteine sind möglich. Eine funktionelle Domäne der Argonautenproteine dient der Bindung der miRNA, die andere trägt die Endonukleaseaktivität. Entweder wird über die Endonuklease eine direkte Degradation der RNA induziert, häufiger aber kommt es durch die Bindung zur Repression oder Destabilisierung der mRNA. Hierzu kann unter anderem die Initiierung der Translation inhibiert oder der Poly-A-Schwanz der mRNA gekürzt werden (Filipowicz et al., 2008, Lim et al., 2005, Song et al., 2004, Bartel, 2009). MiRNAs regulieren posttranskriptionell die Ausprägung von über 50 % der protein-kodierenden Gene (Krol et al., 2010). Abb. 5 fasst die Biogenese schematisch zusammen (Bartel, 2004, Templeton et al., 2020, Wahid et al., 2010).



**Abb. 5 Synthese von microRNA (miRNA).** Die miRNA-Gene werden von der RNA-Polymerase II in die Haarnadelstruktur der primären miRNA (primary miRNA, pri-miRNA) transkribiert. Der Prozessorkomplex spaltet aus der pre-miRNA die Vorläufer miRNA (precursor miRNA, pre-miRNA), welche durch das Protein Exportin 5 ins Zellplasma transportiert wird. Hier wird sie durch die Ribonuklease Dicer in die reife, doppelsträngige miRNA gespalten. Durch die Bildung eines RNA-induzierten Silencing Complexes (RISC) können miRNAs Einfluss auf die Proteinausprägung nehmen. Möglichkeiten hierfür sind die Degradation der Ziel-RNA und die Repression oder Destabilisierung von messenger RNA (mRNA). Abbildung frei nach Bartel, 2004, Templeton et al., 2020, Wahid et al., 2010.

## 1 Einleitung

MiRNAs beeinflussen die Expression der meisten Gene. Dadurch nehmen sie einen enormen Einfluss auf zelluläre Aktivitäten und Homöostase sowie Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung und Apoptose. Sie sind daher interessante Ansatzpunkte für mögliche Therapieversuche.

## 1 Einleitung

### 1.2.3 miRNAs als Biomarker

Als Biomarker sind miRNAs aufgrund ihrer enormen Stabilität besonders attraktiv. Sie finden sich in vielen Körperflüssigkeiten wie Plasma, Urin, Speichel und Liquor und sind gegen viele äußere Einflüsse, wie Formalin- oder Paraffineinbettung, mehrfaches Einfrieren und Auftauen, Fehllagerung, pH-Schwankungen, aber auch Degradation durch RNase, stabil (Gilad et al., 2008, Li et al., 2007, McDonald et al., 2011, Mitchell et al., 2008, Weber et al., 2010). Dies ist auf die Verbindung mit Proteinen oder die Verpackung in Vesikeln zurück zu führen (Arroyo et al., 2011, Vickers et al., 2011). Auch die Detektion stellt sich im Verhältnis zu Plasmaproteinen als sehr einfach dar.

MiRNAs scheinen gewebespezifische Ausprägungen zu zeigen. Das macht sie anderen ncRNAs in der Diagnostik überlegen. In der Krebstherapie gibt es bereits zahlreiche Zuordnungen von miRNAs zum Primarius, teilweise ist bereits in frühen Stadien eine Hochregulation der Ausprägung zu verzeichnen (Lu et al., 2005, Volinia et al., 2006). Metastasen könnten so dem Primarius zugeordnet werden, aber auch die Diagnosestellung ist früher möglich, was einen schnellen Therapiebeginn erlaubt und die Prognose verbessern kann (Chan et al., 2013, Geng et al., 2014, Vencken et al., 2015). Auch in der Herzinfarkt Diagnostik konnten bereits ähnliche Zusammenhänge gefunden werden (Goretti et al., 2014).

## 1 Einleitung

### 1.3 MicroRNAs und akute Nierenschädigung

Bereits bis 2016 wurden etwa 50 miRNAs beschrieben, die mit AKI in Zusammenhang stehen und die Zahl steigt stetig (Fan et al., 2016a). In diesem Kontext beeinflussen sie hauptsächlich Inflammations-, Apoptose-, Angiogenese oder Fibroseprozesse. MiRNAs können einerseits die Entstehung und das Fortbestehen einer AKI begünstigen, aber auch protektiv wirken, je nachdem, ob sie auf den genannten Wegen fördern oder hemmen. Grundlegend ist es wichtig zu differenzieren, in welcher Probenart untersucht wird und ob die miRNAs aufgrund eines Schadens exprimiert werden, als Beiprodukt entstehen oder pathogen wirken. Da miRNAs häufig nicht krankheitsspezifisch sind, wäre es auch denkbar, dass erst ihr gemeinsames Auftreten eine Schlussfolgerung zulässt (Jones et al., 2018).

Die ersten Studien zu miRNAs im Urin als potentielle Biomarker für AKI zeigten Unterschiede in der Expression bei Patienten mit Ischämie-Reperfusionsschäden oder nach Gentamicingabe (Saikumar et al., 2012). Vergleiche mit Urinproben Gesunder bestätigten die Signifikanz der unterschiedlichen Ausprägung zwischen Patienten mit und ohne AKI (Ramachandran et al., 2013). Studien an Tiermodellen mit cisplatininduzierter Schädigung (Kanki et al., 2014, Pavkovic et al., 2014) oder nach renaler Ischämie (Bellinger et al., 2014) bekräftigten die Aussagekraft von miRNAs weiter.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche miRNAs identifiziert, die im Zusammenhang mit Nierenerkrankungen stehen (Aguado-Fraile et al., 2015, Ludwig et al., 2016, Sun et al., 2004). Bei AKI und CKD werden unterschiedliche miRNA-Profile ausgeprägt (Emilian et al., 2012, Lorenzen et al., 2011, Neal et al., 2011). Veränderungen in der miRNA-Expression treten außerdem deutlich schneller als bei bisher genutzten Markern auf. Beispielsweise steigt die miR-10a im Rattenmodell bereits innerhalb einer Stunde nach AKI an. Im Vergleich benötigt Serum-Kreatinin etwa sechs und Harnstoff sogar zwölf Stunden (Wang et al., 2014a). Auch abhängig von der Art der Schädigung wurde ein unterschiedliches miRNA-Profil exprimiert. AKI durch Kontrastmittel präsentiert sich beispielsweise mit einer Erhöhung von miR-188 und miR-30a/e (Sun et al., 2016), wohingegen ein Ischämie-Reperfusionsschaden zu einer Erhöhung von miR-192 führt (Zhang et al., 2017). Beide Studien wurden zunächst am Rattenmodell durchgeführt und konnten dann anhand von Plasmaproben entsprechender Patienten auf den Menschen übertragen werden. Auch zwischen den Körperflüssigkeiten wurden Unterschiede in der

## 1 Einleitung

Expression beschrieben. Sowohl im Rattenmodell, als auch in humanen Proben, sind miR-21 und miR-320 nach AKI im Plasma erhöht, aber im Urin erniedrigt (Saikumar et al., 2012). Auch die miR-200a wird in den Nieren stark exprimiert und ist nach Nierenschädigung im Plasma erhöht (Kito et al., 2015).

Zudem konnten anhand der Ausprägung prognostische Aussagen getroffen werden. Beispielsweise gab es einen Zusammenhang zwischen der miR-210 und der Mortalität bei Patienten mit AKI auf der Intensivstation (Lorenzen et al., 2011) und anhand des präoperativen Levels von miR-21 konnte das Auftreten von AKI nach einer herzchirurgischen Operation vorhergesagt werden (Gaede et al., 2016). Weiterhin scheinen miR-24 das Fortschreiten der ischämischen AKI zu fördern (Lorenzen et al., 2014) und miR-494 im Urin bei AKI hochreguliert zu sein (Lan et al., 2012).

Denkbar ist, dass miRNAs auch als therapeutische Zielstrukturen ein enormes Potential bieten. Wird es möglich, die Ausprägung von miRNAs gewebespezifisch zu beeinflussen, könnte dies einen Durchbruch bei der Behandlung von Patienten darstellen. Die Studienlage zu therapeutischen Versuchen durch Beeinflussung der miRNAs ist dünn. Dennoch wurden bereits der Einsatz von anti-miR-21 bei Alport-Nephropathie (Tapparo et al., 2019), eine Behandlung mit anti-miR-122 bei Hepatitis C (Janssen et al., 2013) und der Effekt der Inhibition von miR-21 auf Ischämie-Reperfusionsschäden der Niere untersucht (Song et al., 2018).

Die Forschung an miRNAs ist also nicht nur bei der frühen Diagnose von AKI erfolgversprechend, sie können auch Hinweise auf die Art der Schädigung geben und eine Abschätzung der Prognose zulassen. Dadurch ermöglichen sie ein frühes Eingreifen, das Implementieren nephroprotektiver Maßnahmen und eine bessere Maßgabe, ob eine RRT begonnen werden sollte. Weiterhin geben sie Anlass zu großer Hoffnung als therapeutische Zielstrukturen und könnten so zum ersten Mal eine wirkliche Therapie der AKI möglich machen.

## 1 Einleitung

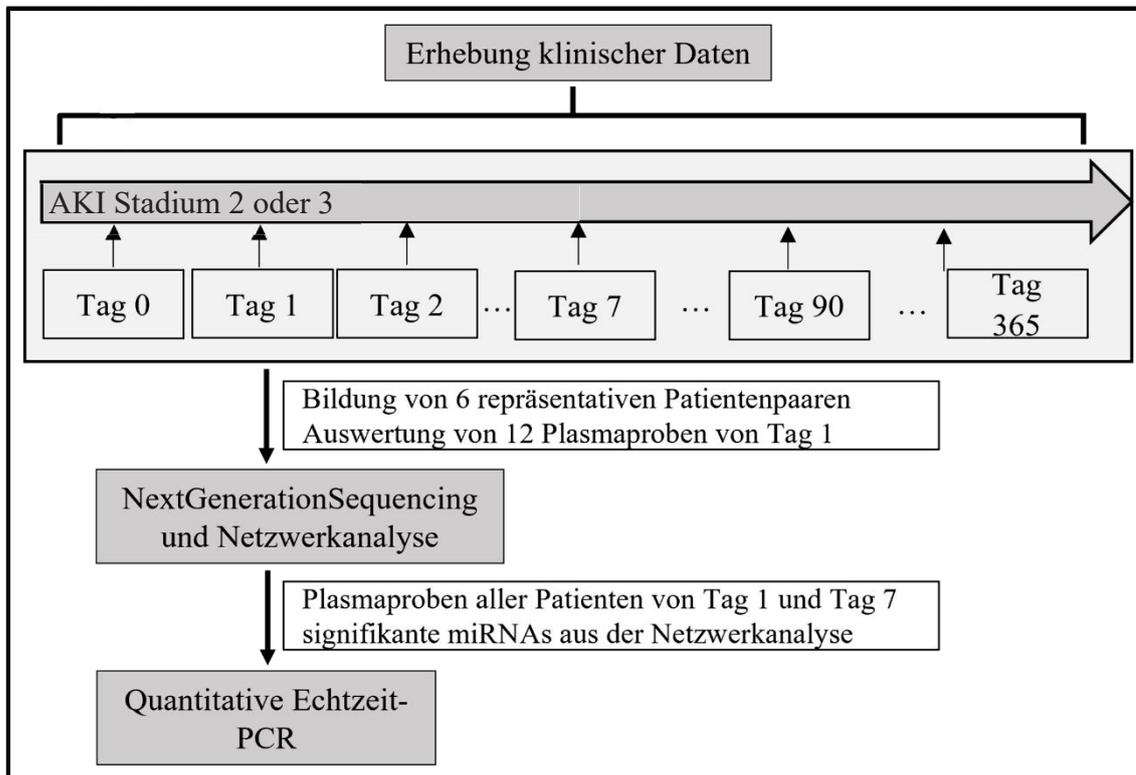
### 1.4 Ziele der Arbeit

Die Beteiligung von miRNAs im Kontext der Erholung der Nierenfunktion ist noch nicht bekannt. Die Möglichkeit zu erfassen, ob die Erholung bereits begonnen hat beziehungsweise erwartet werden kann, wäre in der klinischen Praxis sehr wertvoll. Patienten, bei welchen keine Erholung der Niere abzusehen ist, könnten beispielsweise vom frühen Beginn einer RRT profitieren, da die negativen Einflüsse der fehlenden Entgiftung minimal gehalten werden könnten. Wird andererseits mit einer Erholung gerechnet, könnten ein abwartendes Verhalten und die Konzentration auf Nephroprotektion von Vorteil sein.

Ziel dieser Pilotstudie war es, den prädiktiven Wert von miRNAs in Bezug auf die Erholung der Nierenfunktion bei höher- und hochgradiger AKI zu untersuchen. Dazu wurden über den Zeitraum eines Jahres Patienten mit höhergradiger AKI auf der chirurgischen Intensivstation der Uniklinik Düsseldorf rekrutiert. Basierend auf dem Verlauf des Serum-Kreatinins innerhalb von sieben Tagen nach AKI-Diagnose wurden Patienten mit früher Erholung denen mit persistierender AKI gegenübergestellt. Einerseits wurden klinische Daten verglichen und andererseits in entnommenen Plasmaproben zunächst die miRNA-Expression analysiert, geeignete Vertreter ausgewählt und schließlich geprüft, ob die differentielle Expression dieser miRNAs eine Vorhersage über die Persistenz oder Erholung von einer AKI zulässt.

## 2 Material und Methoden

Im Folgenden wird der Ablauf der Studie beschrieben. Zunächst werden die Auswahl der Patienten und der Studieneinschluss gezeigt, die erhobenen klinischen Daten erläutert und schließlich das experimentelle Vorgehen erklärt. Einen Überblick liefert Abb. 6.



**Abb. 6 Ablauf der Studie.** Nach informierter Einwilligung wurden 72 Patienten nach Einschlusskriterien ausgewählt und in die Studie eingeschlossen. Ein Patient widerrief die Einwilligung im Verlauf und wurde ausgeschlossen. Zu vier Zeitpunkten entnahmen wir Blut- und Urinproben (Tag 0, 1, 2, 7). Über die Dauer insgesamt eines Jahres erfolgte die Erhebung klinischer Daten (Tag 0, 1, 2, 7, 90, 365). Nach Bildung von sechs repräsentativen Patientenpaaren wurden Plasmaproben von Tag 1 mittels NextGenerationSequencing (NGS) auf miRNAs hin untersucht und mittels Netzwerkanalyse mit Nierenschäden assoziierte miRNAs identifiziert. In den Plasmaproben aller Patienten von Tag 1 und 7 wurde die Expression der miRNAs verglichen. Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; Tag 90 - drei Monate nach Einschluss; Tag 365 - ein Jahr nach Einschluss; AKI - Akute Nierenschädigung (acute kidney injury); PCR - Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction).

## 2 Material und Methoden

Primärer Endpunkt der Studie war der prognostische Wert von miRNAs in Bezug auf die Erholung der Nierenfunktion. Sekundäre Endpunkte waren:

- Serum-Kreatinin an Tag 90 und 365
- Abhängigkeit von RRT an Tag 90 und 365
- Mortalität an Tag 90 und 365
- MAKE 30
- Kardiovaskuläre Komplikationen bis Tag 90 und Tag 365
- Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienteneinschluss und Probenentnahme

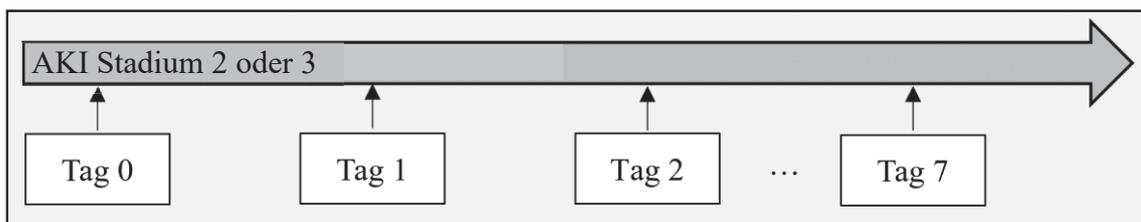
Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (**Studiennummer 6138R**) wurden von Januar bis Dezember 2018 Patienten auf der interdisziplinären operativen Intensivstation eingeschlossen. Einschlusskriterien waren:

- eine AKI Stadium 2 oder 3 nach KDIGO
- Alter zwischen 18 und 90 Jahren
- informierte Einwilligung, an der Studie teilzunehmen

Ausschlusskriterien waren:

- Zustand nach AKI mit Dialysepflicht innerhalb der letzten 90 Tage
- CKD mit einer eGFR < 30 ml/h
- Zustand nach Nierentransplantation innerhalb der letzten 12 Monate
- AKI durch Ligation der Nierenarterie oder Glomerulonephritis, Vaskulitis oder postrenale Obstruktion
- Schwangerschaft
- Beziehung zum Studienteam

Anhand dieser Kriterien konnten über den Beobachtungszeitraum 72 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ein Patient widerrief seine Einwilligung im Verlauf und wurde entsprechend ausgeschlossen. Dementsprechend erfolgten die Analysen mit 71 Patienten.



**Abb. 7 Ablauf der studienbedingten Blut- und Urinentnahmen.** Der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer AKI Stadium 2 oder 3 nach KDIGO wird als Tag 0 bezeichnet. Einen, zwei und sieben Tage später erfolgten erneute Entnahmen. AKI – Akute Nierenschädigung (acute kidney injury); Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss.

Nachdem eine informierte Einwilligung eingeholt worden war, wurden zusätzlich zu den täglichen Routinelaboruntersuchungen und Blutgasanalysen zu vier Zeitpunkten (Abb. 7) Blut- und Urinproben über liegende Katheter entnommen. Tag 0 repräsentiert dabei den Tag der Diagnosestellung der höhergradigen AKI, Tag 1 den Zeitpunkt 24 Stunden

## 2 Material und Methoden

nach Diagnosestellung, Tag 2 weitere 24 Stunden später und Tag 7 eine Woche nach Diagnosestellung.

Verbrauchsmaterial	Bezeichnung	Firma
EDTA-Röhrchen	BD Vacutainer® EDTA-Röhrchen, 3ml	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg (Deutschland)
Urinröhrchen	BD Vacutainer® Röhrchen, 11ml	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg (Deutschland)
BGA-Röhrchen	safePICO® Probennehmer, 1ml	Radiometer GmbH, Krefeld (Deutschland)
Reagiergefäß	Reagiergefäß SafeSeal®, 2ml	SARSTEDT AG & Co. KG, Nürnbrecht (Deutschland)

***Tabelle 4 Material für die Probengewinnung und Asservierung der Plasma und Urinproben. ml - Milliliter***

Die Proben wurden sofort für 10 Minuten mit 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Anschließend wurden sie bei -80 °C bis zur weiteren Analyse gelagert.

Laborgerät	Bezeichnung	Hersteller
Blutgasanalysegerät	ABL800 FLEX® Blutgasanalysator	Radiometer GmbH, Krefeld (Deutschland)
Laborzentrifuge	ROTINA 420 R®	Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tüttlingen (Deutschland)

***Tabelle 5 Verwendete Geräte für Blutgasanalyse und Zentrifugation der Proben.***

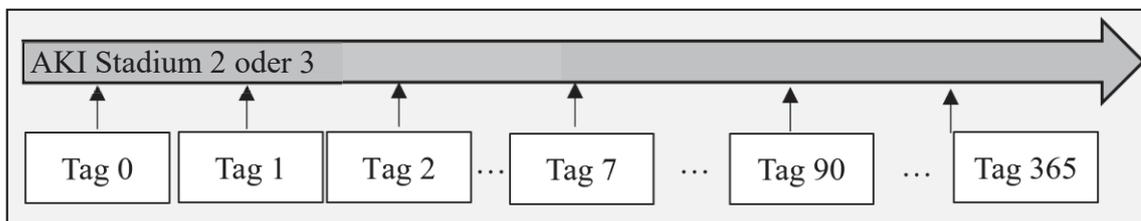
## 2 Material und Methoden

### 2.2 Einteilung der Patienten

Anhand der Entwicklung des Serum-Kreatinins teilten wir die Patienten in zwei Gruppen ein: Erholung der Nierenfunktion und persistierende AKI. Kriterium für die Erholung war ein Rückgang des Serumkreatinins ohne RRT auf das 1,5-fache des BL-Kreatinins bis zum Tag 7. Wir erfassten daher zunächst Baseline-Werte (*BL-Werte*) der Patienten, entweder durch die Patienten, vom Hausarzt des Patienten oder aus Voraufenthalten, in denen keine AKI bestand. Anschließend betrachteten wir die Entwicklung des Serum-Kreatinins bis zu Tag 7 nach Diagnosestellung. Ein Rückgang auf das 1,5-fache des BL-Wertes wurde als Abwesenheit der KDIGO-Kriterien für eine AKI gewertet und galt damit als Erholung. Patienten, die eine RRT benötigten oder innerhalb dieser Zeit verstarben, wurden der Gruppe mit persistierender AKI zugeteilt.

### 2.3 Klinische Daten

In der Case Report Form (CRF) wurden anamnestische und medizinische Befunde, Routinelaboruntersuchungen und Blutgasanalysen (BGAs) erfasst. Wir bezogen epidemiologische Daten, Komorbiditäten, aber vor allem Vitalparameter und Laborergebnisse im frühen Verlauf von sieben Tagen und in der Nachbetrachtung bis zu einem Jahr nach AKI ein. Hierzu wurde eine umfangreiche Recherche der Patientenunterlagen betrieben und die Verlaufsdocumentation im Krankenhaus analysiert. Für die Nachbetrachtung nach 90 und 365 Tagen erlaubten uns die Patienten eine spätere Kontaktaufnahme direkt und über den Hausarzt, um Komplikationen, Entwicklung der Nierenfunktion und Versterben der Patienten im weiteren Verlauf darzustellen (Abb. 8).



**Abb. 8 Zeitpunkte der Erfassung klinischer Daten.** Der Zeitpunkt der Diagnosestellung einer AKI Stadium 2 oder 3 nach KDIGO wird als Tag 0 bezeichnet. Einen, zwei und sieben, 90 und 365 Tage später erfolgten erneut Abfragen klinischer Daten. Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; AKI - Akute Nierenschädigung (acute kidney injury); Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; Tag 90 - drei Monate nach Einschluss; Tag 365 - ein Jahr nach Einschluss.

Neben Verlaufsparemtern der Nierenfunktion und angewandtem Nierenersatzverfahren, wurden Patientencharakteristika, wie Alter, Gewicht und Größe, sowie Vorerkrankungen und -Medikation aus Briefen und Vorbefunden erfasst und verglichen.

Auch die Aufnahmeidiagnosen wurden betrachtet, besonderes Augenmerk wurde auf die Sepsis als wichtigsten und herzchirurgische Operationen als zweitwichtigsten Risikofaktor für AKI gelegt. Weiterhin betrachteten wir die Infektparameter und Kreislaufparameter als Hinweis auf einen Schock und verminderte Nierenperfusion im Detail. Außerdem analysierten wir prognostisch relevante Scores. Hierzu gehören der „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation“-II-Score (*APACHE-II-Score*) und der „Sequential Organ Failure Assessment“-Score (*SOFA-Score*), sowie die „Glasgow Coma Scale“ (*GCS*). Weiterhin analysierten wir die Lungenfunktion und die Gerinnung. Zuletzt untersuchten wir das Outcome der Patienten im Sinne der Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes und der Mortalität, sowie die MAKE-Kriterien an Tag 30, aber auch im Langzeitverlauf nach 90 und 365 Tagen.

## 2 Material und Methoden

### 2.4 Statistische Analysen

Die erfassten Daten wurden mit Hilfe des hiesigen Biostatistikers Dr. Pablo Verde, Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Düsseldorf, ausgewertet. Genutzt wurden Excel 365® Version 2209 und GraphPad Prism5® Version 5.03 auf Windows 10®. Die Normalverteilung der Parameter wurde mittels Kolmogorov-Smirnow-Test geprüft. Bei fehlender Normalverteilung wurde für die stetigen Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewandt und bei Normalverteilung der t-Test. Angegeben wurden entsprechen Mittelwert und Standardabweichung. Für die binären Merkmale nutzten wir den Chi-Quadrat-Test, bei sehr kleinen Gruppen ( $n < 5$ ) den Fisher-Test. Beschrieben wurden diese Werte als absolute Werte und relative Anteile an der Gesamtpopulation. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant akzeptiert.

Auf die statistischen Verfahren, die während des NGS und der qPCR von unseren Kooperationspartnern angewandt wurden, wird im jeweiligen Abschnitt eingegangen.

### 2.5 Next Generation Sequencing (NGS)

Im ersten Schritt sollten miRNAs detektiert werden, die signifikant zwischen Erholung der Nierenfunktion und persistierender AKI in unserer Kohorte unterscheiden. Es wurden Patienten ausgewählt, die die häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI mitbrachten. Wir bildeten Patientenpaare zwischen der Gruppe mit persistierender AKI und mit Erholung der Nierenfunktion (sogenannte *matched pairs*), sodass je sechs Patienten ausgewählt wurden (siehe Abb. 6). Dabei hatten je zwei eine Sepsis, je zwei einen geplanten herzchirurgischen Eingriff und wiederum zwei erlitten einen Schock.

Die Sequenzierung der nächsten Generation ist ein Verfahren zur Genanalyse, bei welchem sehr viele Moleküle parallel untersucht werden können. Die Analyse wurde in den Laboren von QIAGEN Genomic Services in Hilden, Deutschland, durchgeführt. Im Folgenden werden die vorgenommenen Arbeitsschritte kurz beschrieben.

Die RNA-Isolation erfolgte mittels des firmeneigenen miRNeasy Serum/Plasma Kits® (QIAGEN). Zur Erstellung der RNA-Bibliothek wurde das QIAseq miRNA Library kit® (QIAGEN) genutzt und insgesamt fünf RNAs in miRNA NGS Libraries umgewandelt. Anschließend wurden Adapter mit eindeutigen molekularen Identifikatoren (*Unique Molecular Identifier, UMI*) an die RNA geknüpft und komplementäre DNA (*complementary DNA, cDNA*) erstellt. Diese wurde wiederum mittels PCR amplifiziert und währenddessen Indikatoren hinzugefügt. Nach der PCR erfolgte die Aufreinigung der Proben. Zur Qualitätskontrolle wurden entweder Bioanalyzer 2100® (Agilent) oder TapeStation 4200® (Agilent) genutzt.

Abhängig von der Qualität der Abschnitte und der Konzentrationsmessung wurden die Bibliotheken in äquimolaren Verhältnissen zu einem Ansatz (pool) vereinigt. Eine erneute Quantifizierung erfolgte mittels qPCR, die anschließende Sequenzierung mit Hilfe des NextSeq500® Sequenzierungsgeräts. Es folgte die Entschachtelung der Rohdaten und je Probe die Erstellung einer FASTQ-Datei mit der bcl2fastq-Software® (Illumina inc.). Diese Daten wurden dann mit dem FASTQ tool® überprüft.

Mittels Cutadapt® (1.11) wurden die Abschnitte nach den Adaptersequenzen gefiltert und die gefundenen Abschnitte auf die folgenden Anforderungen geprüft: Vorhandensein der Adaptersequenz, Länge der Insertionssequenz von mindestens 16 Nukleotiden (*nt*) und Länge der UMI von mindestens 10 nt. Die Insertionssequenzen der Abschnitte mit unvollständigen UMI-Sequenzen wurden herausgefiltert. Die Abschnitte mit

## 2 Material und Methoden

vollständiger UMI-Sequenz wurden auf einmalige Kombinationen (Insertionssequenz und UMI-Sequenz) hin untersucht und aus diesen die Insertionssequenzen extrahiert. Durch diesen Schritt wurde eine Verzerrung durch redundante Sequenzen ausgeschlossen.

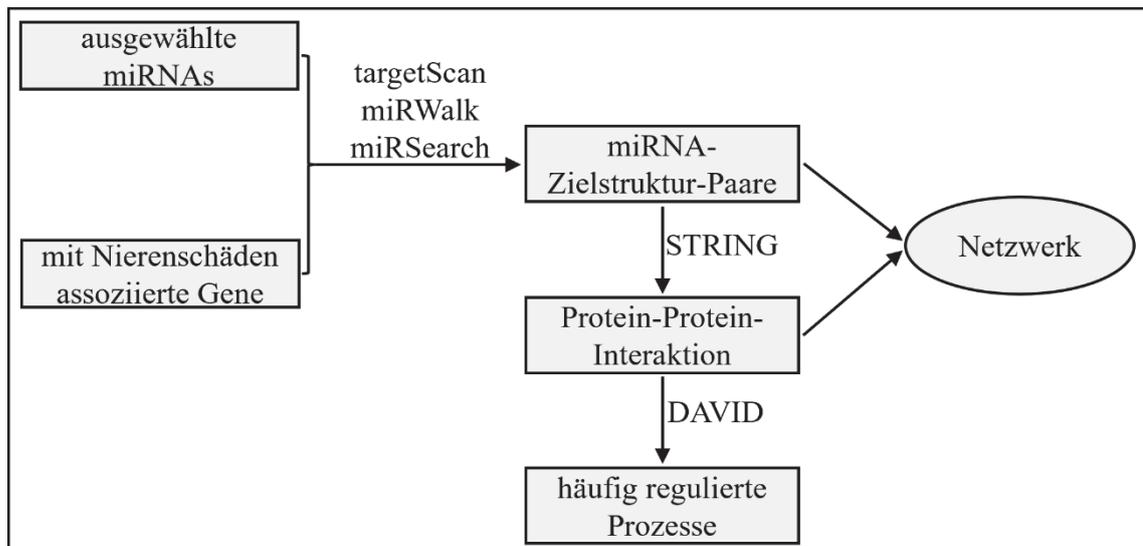
Zur Zuordnung der Sequenzen zu passenden Regionen im Genom (Mapping) wurde Bowtie2® (2.2.2) genutzt. Nach Einordnung in RNA-Klassen und Auswertung der Längenverteilung konnten sie mit der miRBase\_2.0® abgeglichen und die Anzahl bereits bekannter miRNAs berechnet werden. Die miRBase\_2.0®, welche in allen Proben vertreten waren, wurden hinsichtlich ihres Expressionsgrades untersucht und anschließend die 50 miRNAs mit der größten Expressionsvarianz ausgewählt. Nach Normalisierung nach dem getrimmten Mittel der M-Werte (*trimmed mean of M-values, TMM*) wurden die miRNAs in einer Heatmap gegen die Proben aufgetragen.

Mit Hilfe der MiRPara Software® als Vorhersagewerkzeug zur Lokalisation von miRNAs auf dem Genom wurden die 25 wahrscheinlichsten miRNAs ausgewählt. Es erfolgte ein Abgleich der Sequenzen mit bekannten miRNAs anhand der miRBase\_2.0®. Ihre Lokalisation auf dem Genom konnte bekannten miRNAs zugeordnet werden. Danach wurde nach Verschiebungen der „Start“- oder „Stopp“-Position oder Mutationen gesucht. Durch eine Analyse mittels IsomiR® wurden Varianten der miRNAs identifiziert und zu einer einheitlichen Datei zusammengefasst. Zur Analyse der miRNA Varianten wurden hausinterne Skripte verwendet (`exq_ngs_mircount` und `exq_ngs_mirpred using the MiRPara tool`®).

Anschließend erfolgte die Untersuchung auf differentielle Expression der miRNAs zwischen den Patientengruppen. Dies ist eine Methode, um zwischen technischen und biologischen Variationen zu unterscheiden. Für die Analyse wurde die Statistiksoftware EdgeR® genutzt (Bioconductor; <http://bioconductor.org/>). Die Normalisierung erfolgte nach TMM basierend auf logarithmierten und absoluten Unterschieden in der Expression. Hierzu wurden neben dem p-Wertes auch die Falscherkennungsrate (*false detection rate, FDR*) nach Benjamini-Hochberg bestimmt. Eine FDR kleiner 0,05 wurde als signifikant eingestuft. Außerdem wurde errechnet um welchen Faktor die Expression der jeweiligen miRNA zwischen den Patientengruppen höher war (*FoldChange, FC*). Anhand einer positiven logarithmierten FC (*logFC*) konnten die miRNAs bestimmt werden, die an Tag 1 in der Gruppe mit persistierender AKI gegenüber der Gruppe mit erholter Nierenfunktion überexprimiert waren. Je größer die logFC, desto größer ist die Überexpression in der Gruppe der Patienten mit persistierender AKI.

### 2.6 Netzwerkanalyse

Unsere Kooperationspartner am Luxembourg Institute of Health (Dr. Yvan Devaux und Dr. Lu Zhang) führten Netzwerkanalysen durch. Hier konnten mit Nierenschäden assoziierte Proteinnetzwerke, die mit ausgewählten miRNAs interagieren, identifiziert werden. In der NCBI-Gendatenbank wurden hierzu Gene mit einer Verbindung zu Nierenschäden ausgewählt. Mittels TargetScan 7.2®, miRWalk 3® und miRSearch V3.0® wurden diese anschließend hinsichtlich ihrer Eigenschaft als potentielle Zielstrukturen für die miRNAs analysiert. Voraussetzung für eine weitere Untersuchung von Zielpaaren war, dass sie in zwei oder mehr Datenbanken auftauchten. Genutzt wurde die Anwendung STRING® (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*), um bekannte und vermutete Protein-Protein-Interaktionen zu finden. Eine Zuordnung von Genen zu den jeweils an den häufigsten regulierten Prozessen fand durch eine funktionelle Anreicherungsanalyse mittels DAVID® (*Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery*) statt (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).



**Abb. 9 Netzwerkanalyse.** Mit Nierenschäden assoziierte Gene wurden aus der NCBI-Gendatenbank und mittels targetScan, miRWalk und miRSearch als potentielle Zielstrukturen für die ausgewählten miRNAs untersucht. In der STRING-Datenbank wurden entsprechende Protein-Protein-Interaktionen gesucht und mittels DAVID eine Anreicherungsanalyse zur Zuordnung zu häufig regulierten Prozessen durchgeführt. STRING – Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins. DAVID – Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery; miRNA – microRNA. Die Abbildung wurde anhand der von unseren Kooperationspartnern am Luxembourg Institute of Health zur Verfügung gestellten Unterlagen erarbeitet.

### 2.7 Quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion

Im zweiten Teil wurden die miRNAs in Proben der gesamten Kohorte auf differentielle Expression und im zeitlichen Verlauf analysiert. Die Firma TAmiRNA in Wien, Österreich, untersuchte hierzu die Plasmaproben der Patienten von Tag 1 und Tag 7 mittels quantitativer Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (*real-time quantitative PCR, qPCR*) (siehe Abb. 6). Die RNA-Extraktion erfolgte mittels des Promega Maxwell blood and tissue kits®. Zuvor wurde zur Spike-In-Normalisierung UniSp4 hinzugegeben. Der verwendete Träger war Glykogen, um eine verbesserte RNA-Ausfällung zu erreichen. Zur Normalisierung wurde Cel-miR-39 zur RNA zugefügt, danach durch Anwendung des miRCURY RT kit® (Qiagen) cDNA hergestellt. Zur Verstärkung erfolgte dann die Lösung der cDNA in PCR Mix im Verhältnis 1:100. Die notwendige Anzahl der Zyklen wurde mit der Methode der zweiten Ableitung bestimmt.

## 2 Material und Methoden

### 2.8 Grenzwertoptimierungskurven

Um die Vorhersagekraft der gefundenen miRNAs für die Erholung der Nierenfunktion zu prüfen, wurden durch Bioinformatiker der Firma TAmiRNA in Wien, Österreich, Grenzwertoptimierungskurven (*receiver operating characteristics, ROC*) erstellt. Hierzu wurden sämtliche Testwerte der jeweiligen miRNA zu den Zeitpunkten Tag 1 und Tag 7 verwendet. Bei der Erstellung wird die Sensitivität gegen die Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) aufgetragen. Die Fläche unter der ROC-Kurve (*area under the receiver operating characteristic, AUROC*) wurde mittels der trapezoiden Regel mit nicht-parametrischem 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Entspricht die Sensitivität der Falsch-Positiv-Rate, entsteht im Diagramm eine Diagonale und die AUROC beträgt 0,5 (Hoo et al., 2017). Bei einer AUROC von 0,5 hat die miRNA keine prädiktive Aussagekraft zur Erholung der Nierenfunktion nach AKI.

### 3 Ergebnisse

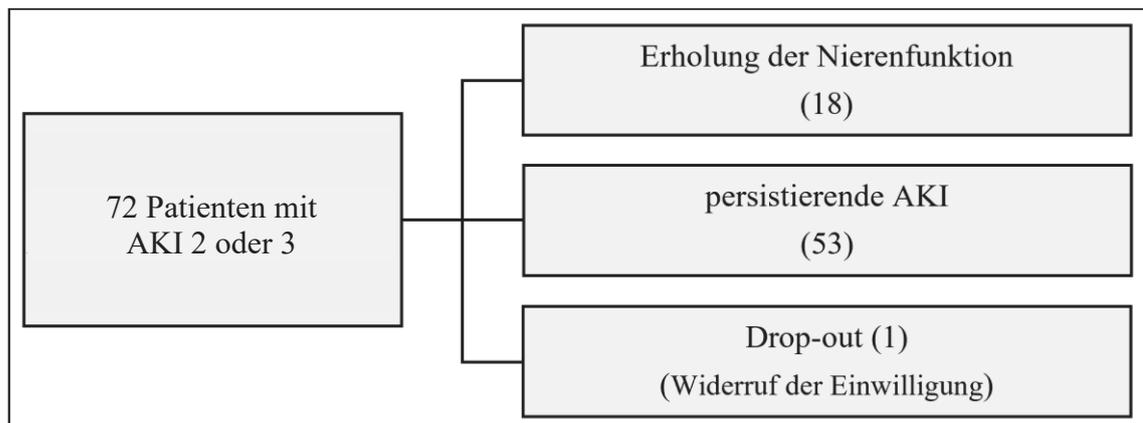
Im Folgenden werden die Ergebnisse der jeweiligen Arbeitsschritte kurz dargestellt und auf die wichtigsten Resultate eingegangen. Zunächst wird es eine Übersicht über die klinischen Daten der Patienten geben und anschließend die Resultate der Experimente vorgestellt.

#### 3.1 Einteilung der Patienten

Es wurden 71 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Gruppeneinteilung erfolgte in Patienten mit erholter Nierenfunktion und Patienten mit persistierender AKI. Als Erholung galt hierbei ein Rückgang des Serum-Kreatinins auf einen Wert kleiner oder gleich des 1,5-fachen des BL-Kreatinins. Patienten, die innerhalb dieser Zeit eine RRT benötigten oder verstarben, galten als nicht erholt.

Nach Auswertung der Entwicklung des Serum-Kreatinins erholte sich bei 18 Patienten die Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen, bei 53 bestand die AKI fort (Abb. 10).

Die zugrunde liegenden Daten sind in Tabelle 25 im Anhang einzusehen.



**Abb. 10 Einteilung der Kohorte.** 72 Patienten mit einem AKI Stadium 2 oder 3 wurden rekrutiert. Ein Patient hat seine Einwilligung im Verlauf widerrufen und wurde deshalb aus der Kohorte entfernt. Anhand des Verlaufs des Serum-Kreatinins wurden die verbleibenden 71 Patienten in eine Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion und eine Gruppe mit persistierender AKI eingeteilt. AKI – Akute Nierenschädigung (acute kidney injury).

## 3 Ergebnisse

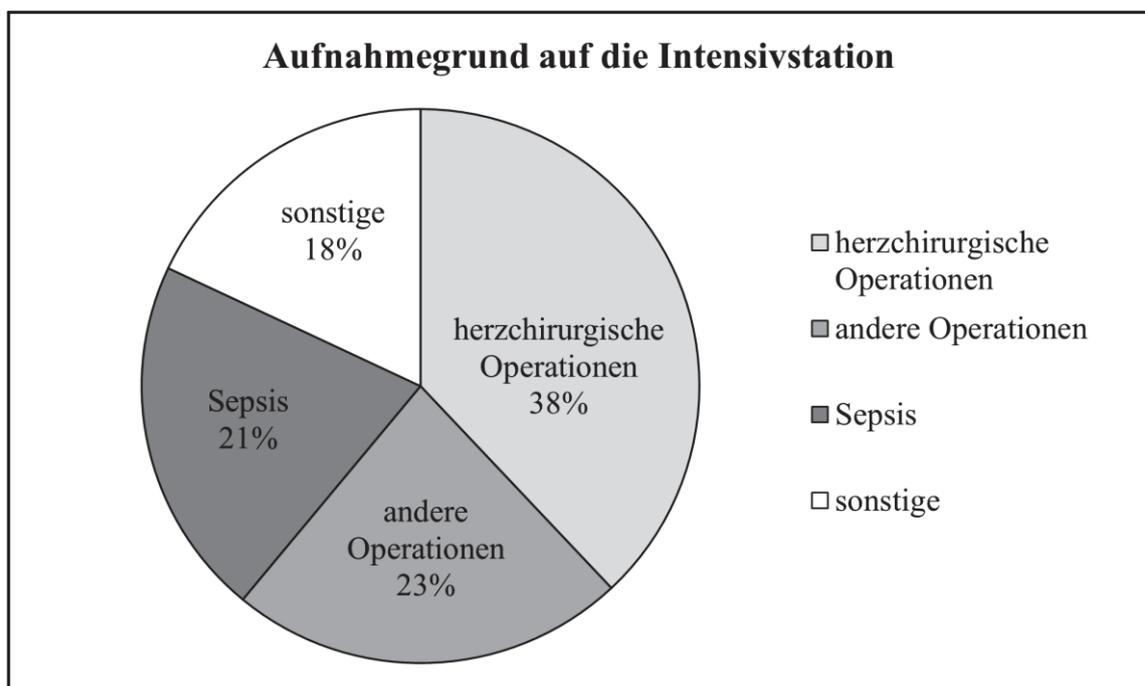
### 3.2 Klinische Daten

In einer *Case Report Form (CRF)* erfassten wir anamnestische Daten, sowie Labor-, klinische und Behandlungsparameter während des Krankenhausaufenthaltes und der Nachuntersuchungen nach 90 und 365 Tagen.

#### 3.2.1 Patientenkollektiv

Zunächst wurden die Patientencharakteristika verglichen. Hierzu gehören Alter und Geschlecht, aber auch Vorerkrankungen und Aufnahmegrund auf die Intensivstation.

Etwa drei Viertel der Patienten waren männlich, das Durchschnittsalter lag bei 69 Jahren, der durchschnittliche BMI bei 27. In den Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und der Vormedikation bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Lediglich Betablocker wurden in der Gruppe mit persistierendem AKI doppelt so häufig eingenommen (66 % versus 33 %,  $p = 0,0152$ ). In der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion unterzogen sich mehr Patienten Operationen (78 % der Patienten), in der Gruppe mit persistierender AKI hatten 42 % eine herzchirurgische Operation. Diese Unterschiede waren nicht signifikant (siehe Tabelle 6, Abb. 11).



**Abb. 11 Übersicht über den Aufnahmegrund auf die Intensivstation.** Aufgeführt sind die Hauptdiagnosen bei Aufnahme auf die Intensivstation.

### 3 Ergebnisse

	Nierenerholung (n = 18)	persistierende AKI (n = 53)	p-Wert
<b>Patientencharakteristika</b>			
Alter (J), Mittelwert ( $\pm$ SD)	71 ( $\pm$ 9)	67 ( $\pm$ 13)	0,3179
Geschlecht (männlich), Anzahl (%)	14 (78)	38 (72)	0,6147
Größe (m), Mittelwert ( $\pm$ SD)	1,77 ( $\pm$ 0,086)	1.74 ( $\pm$ 0.086)	0,2189
Gewicht (kg), Mittelwert ( $\pm$ SD)	82 ( $\pm$ 19)	85 ( $\pm$ 24)	0,9630
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mittelwert ( $\pm$ SD)	26 ( $\pm$ 5)	28 ( $\pm$ 6)	0,2964
<b>Vorerkrankungen, Anzahl (%)</b>			
Adipositas (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	5 (28)	15 (28)	0,9659
Z.n. AKI	2 (11)	3 (6)	0,5952
CKD	4 (22)	11 (21)	1,0000
Hypertonie	11 (61)	34 (64)	0,8171
Herzinsuffizienz	4 (22)	19 (36)	0,3865
Klappenvitien	7 (39)	21 (40)	0,9561
Z.n. TVT/LAE	3(17)	13 (25)	0,4904
COPD	3(17)	8 (15)	1,0000
Diabetes mellitus	6 (33)	19 (36)	0,8469
Z.n. ICB/Apoplex	3(17)	9 (17)	0,9755
Lebererkrankung	2 (11)	5 (9)	0,8366
Alkoholabusus	2 (11)	6 (11)	0,9806
Maligne Neubildung	8 (44)	16 (30)	0,2693
Z.n. Chemotherapie	1 (6)	3 (6)	1,0000
Autoimmunerkrankung	0 (0)	4 (8)	0,5660
<b>Vormedikation, Anzahl (%)</b>			
ASS	6 (33)	22 (42)	0,5397
Andere Thrombozyten- aggregationshemmer	2 (11)	8 (15)	1,0000
Marcumar	4 (22)	7 (13)	0,4527
Betablocker	6 (33)	35 (66)	<b>0,0152</b>
ACE-Hemmer, AT1- Rezeptorantagonisten	9 (50)	28 (53)	0,8355
Diuretika	10 (55)	22 (42)	0,3008
Antidiabetika	5 (28)	19 (36)	0,5637
Kortikosteroide	1 (6)	8 (15)	0,4318
Immunsuppressiva	0 (0)	2 (4)	1,0000
NSAR	4 (22)	4 (8)	0,1890
<b>Aufnahme, Anzahl (%)</b>			
OP im Rahmen des Aufenthaltes	14 (78)	40 (75)	1,0000
herzchirurgische Operation	7 (39)	22 (42)	0,8451
Sepsis bei Aufnahme	3 (17)	14 (26)	0,4024

**Tabelle 6 Patientenkollektiv.** Gegenüberstellung von Merkmalen der Patienten vor Einschluss in die Studie. n - Anzahl; BMI - Body Mass Index; Z.n. - Zustand nach; AKI - Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury); TVT - Tiefe Venenthrombose; LAE - Lungenarterienembolie; COPD - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); ICB - intracerebrale Blutung; ASS - Acetylsalicylsäure; ACE - Angiotensin Converting Enzyme; AT I - Angiotensin I; NSAR - Nicht steroidale Antirheumatika; OP - Operation; SD - Standardabweichung (standard deviation).

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.2 Nierenfunktion

Als Hauptaugenmerk dieser Studie untersuchten wir die Nierenfunktion und ihre Entwicklung im Zeitverlauf. Zunächst wurden die Diagnose einer AKI und die Stadieneinteilung anhand der KDIGO-Kriterien gestellt. Hierzu wurden Serum-Kreatinin und Diurese sowie der Einsatz einer RRT als maßgebliche Parameter erfasst. Das BL-Kreatinin wurde aus älteren Aufenthalten, früheren Zeitpunkten im gleichen Aufenthalt gewonnen oder nach Einwilligung des Patienten vom Hausarzt erfragt, sodass wir valide Ergebnisse für die Einteilung der Patienten erhielten. An den vier zuvor beschriebenen Zeitpunkten analysierten wir außerdem weitere Marker der Nierenfunktion, sowie Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt.

Zwischen den AKI-Stadien nach KDIGO gab es bei Einschluss keinen Unterschied, jedoch war in der Gruppe mit persistierender AKI die absolute RRT-Indikation öfter das Kriterium für die Diagnosestellung (23 %,  $p = 0,0291$ ) (Tabelle 7).

	Nierenerholung (n = 18)	persistierende AKI (n = 53)	p-Wert
Einschluss, Mittelwert ( $\pm$ SD)			
AKI-Stadium bei Einschluss	2 ( $\pm$ 0,5)	2 ( $\pm$ 0,5)	0,9626
Diagnosestellung aufgrund von, Anzahl (%)			
Oligurie	5 (28)	23 (43)	0,2414
Kreatininanstieg	15 (83)	44 (83)	0,7606
Oligurie und Kreatininanstieg	2 (11)	15 (28)	0,1398
absolute RRT-Indikation	0 (0)	12 (23)	<b>0,0291</b>
BL-Kreatinin (mg/dl), Mittelwert ( $\pm$ SD)	1,1 ( $\pm$ 0,25)	1,1 ( $\pm$ 0,29)	0,9346

**Tabelle 7 Gegenüberstellung der AKI-Stadien.** AKI - Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury); BL-Kreatinin - Baseline-Kreatinin, Kreatinin vor der AKI; SD - Standardabweichung (standard deviation).

Insgesamt war die Anwendung einer RRT in der Gruppe mit persistierender AKI häufiger notwendig ( $p = 0,0012$ ) und auch die Anwendungsdauer war signifikant länger ( $p < 0,0001$ ). Das BL-Kreatinin lag in beiden Gruppen bei 1,1 mg/dl (Tabelle 7, Tabelle 8).

	Nierenerholung (n = 18)	persistierende AKI (n = 53)	p-Wert
RRT			
RRT-Anwendung, Anzahl (%)	4 (22)	35 (66)	<b>0,0012</b>
RRT-Dauer (h), Mittelwert ( $\pm$ SD)	7 ( $\pm$ 18)	179 ( $\pm$ 279)	<b>&lt; 0,0001</b>

**Tabelle 8 Gegenüberstellung der absoluten Notwendigkeit der Anwendung eines Nierenersatzverfahrens und Anwendungsdauer.** RRT - Nierenersatzverfahren (Renal Replacement Therapy); h - Stunden; SD - Standardabweichung (standard deviation).

### 3 Ergebnisse

Serum-Kreatinin, GFR und Harnstoff waren nur an Tag 7 signifikant unterschiedlich ( $p = 0,0240$ ,  $p = 0,0402$ ,  $p = 0,0013$ ), bei CystatinC und der GFR nach CystatinC gab es keinen erheblichen Unterschied. Hierbei muss beachtet werden, dass der Einsatz einer RRT das Serum-Kreatinin senkt. Die Diurese war zu allen vier Zeitpunkten in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion signifikant höher ( $p = 0,0068$ ,  $p = 0,0296$ ,  $p = 0,0011$ ,  $p = 0,0016$ ), die Flüssigkeitsbilanz unterschied sich nicht (Tabelle 9).

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	
<b>Serum-Kreatinin (mg/dl)</b>					
Tag 0	18	2,8 ( $\pm$ 0,97)	53	3 ( $\pm$ 1,2)	0,7063
Tag 1	18	2,4 ( $\pm$ 0,75)	50	2,8 ( $\pm$ 1,1)	0,3199
Tag 2	18	2,1 ( $\pm$ 0,68)	50	2,5 ( $\pm$ 1,1)	0,1983
Tag 7	15	1,3 ( $\pm$ 0,4)	43	1,9 ( $\pm$ 1)	<b>0,0240</b>
<b>eGFR (ml/min)</b>					
Tag 0	18	26 ( $\pm$ 17)	53	23 ( $\pm$ 10)	0,9314
Tag 1	18	30 ( $\pm$ 22)	50	26 ( $\pm$ 14)	0,6262
Tag 2	18	36 ( $\pm$ 25)	50	32 ( $\pm$ 20)	0,3771
Tag 7	15	59 ( $\pm$ 26)	43	43 ( $\pm$ 23)	<b>0,0402</b>
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>					
Tag 0	18	104 ( $\pm$ 64)	53	111 ( $\pm$ 55)	0,5044
Tag 1	18	103 ( $\pm$ 42)	50	107 ( $\pm$ 46)	0,6665
Tag 2	18	98 ( $\pm$ 32)	50	102 ( $\pm$ 52)	0,7597
Tag 7	15	63 ( $\pm$ 29)	43	95 ( $\pm$ 41)	<b>0,0013</b>
<b>CystatinC (mg/l)</b>					
Tag 0	13	2,8 ( $\pm$ 0,77)	30	3,2 ( $\pm$ 1,1)	0,1732
Tag 1	5	2,7 ( $\pm$ 0,45)	21	3,2 ( $\pm$ 0,83)	0,2415
Tag 2	3	2,5 ( $\pm$ 0,79)	4	2,7 ( $\pm$ 0,33)	1,0000
<b>GFR nach CKD-EPI (ml/min)</b>					
Tag 0	13	22 ( $\pm$ 8)	30	20 ( $\pm$ 12)	0,1981
Tag 1	5	21 ( $\pm$ 4)	21	18 ( $\pm$ 6)	0,2668
Tag 2	3	26 ( $\pm$ 14)	4	21 ( $\pm$ 4)	1,0000
<b>Diurese (ml/kg/h)</b>					
Tag 0	17	1,866 ( $\pm$ 1,273)	51	1,013 ( $\pm$ 0,8446)	<b>0,0068</b>
Tag 1	17	2,072 ( $\pm$ 1,818)	50	1,078 ( $\pm$ 0,9881)	<b>0,0296</b>
Tag 2	15	2,4 ( $\pm$ 1,57)	49	1,038 ( $\pm$ 1,019)	<b>0,0011</b>
Tag 7	10	1,939 ( $\pm$ 0,905)	42	0,8647 ( $\pm$ 0,735)	<b>0,0016</b>
<b>Flüssigkeitsbilanz (ml/24h)</b>					
Tag 0	17	-261 ( $\pm$ 1961)	51	1268 ( $\pm$ 2829)	0,0866
Tag 1	17	-423 ( $\pm$ 2140)	50	-746,4 ( $\pm$ 1789)	0,5075
Tag 2	14	-1241 ( $\pm$ 1865)	48	-689 ( $\pm$ 1863)	0,5060
Tag 7	11	-167 ( $\pm$ 1199)	40	-353 ( $\pm$ 1079)	0,6886

**Tabelle 9 Gegenüberstellung der Marker der Nierenfunktion, Übersicht über den Flüssigkeitshaushalt.** eGFR - geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); GFR nach CKD-EPI - berechnete GFR nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Formel; Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD - Standardabweichung (standard deviation).

### 3 Ergebnisse

Natrium zeigte keinen Unterschied, Kalium war bei persistierender AKI an allen Tagen signifikant höher ( $p = 0,0409$ ,  $p = 0,0009$ ,  $p = 0,0440$ ,  $p = 0,0007$ ) (Tabelle 10).

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	
<b>Kalium (mmol/l)</b>					
Tag 0	18	4,8 ( $\pm$ 0,41)	43	5,1 ( $\pm$ 0,48)	<b>0,0409</b>
Tag 1	17	4,6 ( $\pm$ 0,45)	50	5,1 ( $\pm$ 0,35)	<b>0,0009</b>
Tag 2	15	4,8 ( $\pm$ 0,39)	49	5,0 ( $\pm$ 0,37)	<b>0,0440</b>
Tag 7	16	4,3 ( $\pm$ 0,62)	43	4,9 ( $\pm$ 0,46)	<b>0,0007</b>
<b>Natrium (mmol/l)</b>					
Tag 0	18	140 ( $\pm$ 5,5)	53	141 ( $\pm$ 6,5)	0,7054
Tag 1	17	139 ( $\pm$ 5,7)	50	142 ( $\pm$ 6,3)	0,2629
Tag 2	15	141 ( $\pm$ 5,8)	49	142 ( $\pm$ 7,4)	0,4939
Tag 7	16	139 ( $\pm$ 6,8)	43	142 ( $\pm$ 9)	0,3259

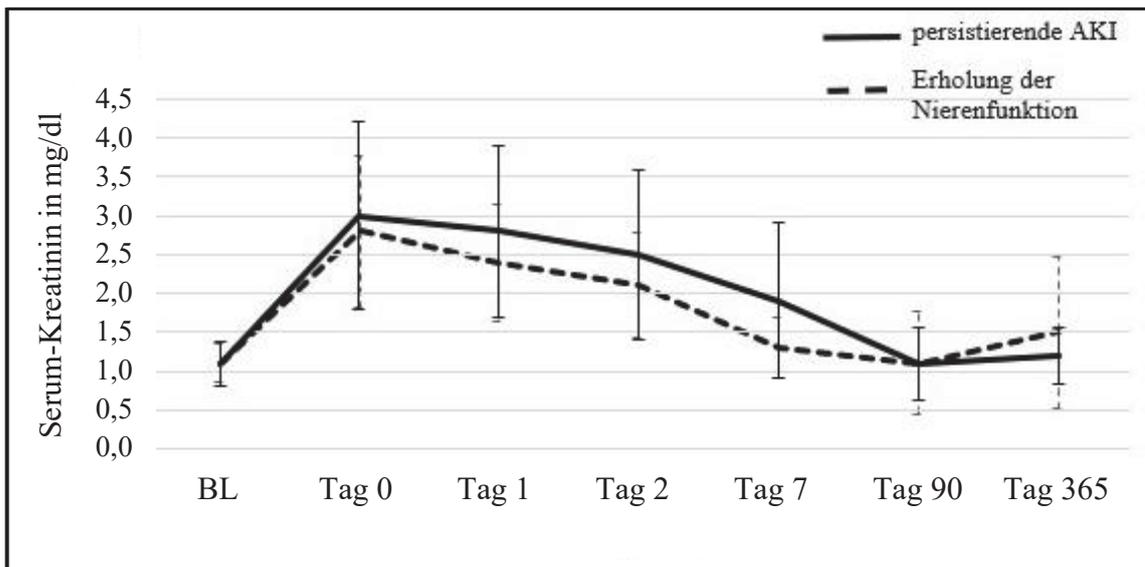
**Tabelle 10 Übersicht über den Elektrolythaushalt.** Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD – Standardabweichung (standard deviation).

Sowohl bei Entlassung von der Intensivstation als auch aus dem Krankenhaus, bestand kein Unterschied im Serum-Kreatinin, jedoch in der Dialysepflicht ( $p = 0,0001$  und  $p = 0,0003$ ). Patienten mit persistierender AKI erlitten während des Aufenthalts auf der Intensivstation ( $p = 0,0859$ ) und im Krankenhaus ( $p = 0,0033$ ) öfter kardiovaskuläre Komplikationen. Im Langzeitverlauf (90 und 365 Tage) bestanden keine Unterschiede mehr in Bezug auf Kreatinin, Dialysepflicht und Komplikationen (Tabelle 11, Abb. 13).

	Nierenerholung (n = 18)	persistierende AKI (n = 53)	p-Wert
<b>Entlassung von ICU</b>			
Serum-Kreatinin (mg/dl), Mittelwert ( $\pm$ SD)	1,81 ( $\pm$ 0,76)	1,96 ( $\pm$ 1,14)	0,8067
RRT-Anwendung, Anzahl (%)	0 (0)	28 (52)	<b>0,0001</b>
Komplikationen, Anzahl (%)	3 (17)	22 (42)	0,0859
<b>Krankenhausentlassung</b>			
Serum-Kreatinin (mg/dl), Mittelwert ( $\pm$ SD)	1,1 ( $\pm$ 0,37)	1,6 ( $\pm$ 0,96)	0,1109
RRT-Anwendung, Anzahl (%)	0 (0)	23 (43)	<b>0,0003</b>
Komplikationen, Anzahl (%)	1 (6)	23 (43)	<b>0,0033</b>

**Tabelle 11 Gegenüberstellung des Serum-Kreatinins, der Anwendung von Nierenersatzverfahren und des Auftretens von Komplikationen bei Entlassung von der Intensivstation und aus dem Krankenhaus.** RRT - Nierenersatzverfahren (Renal Replacement Therapy); ICU - Intensivstation (Intensive Care Unit); SD - Standardabweichung (standard deviation).

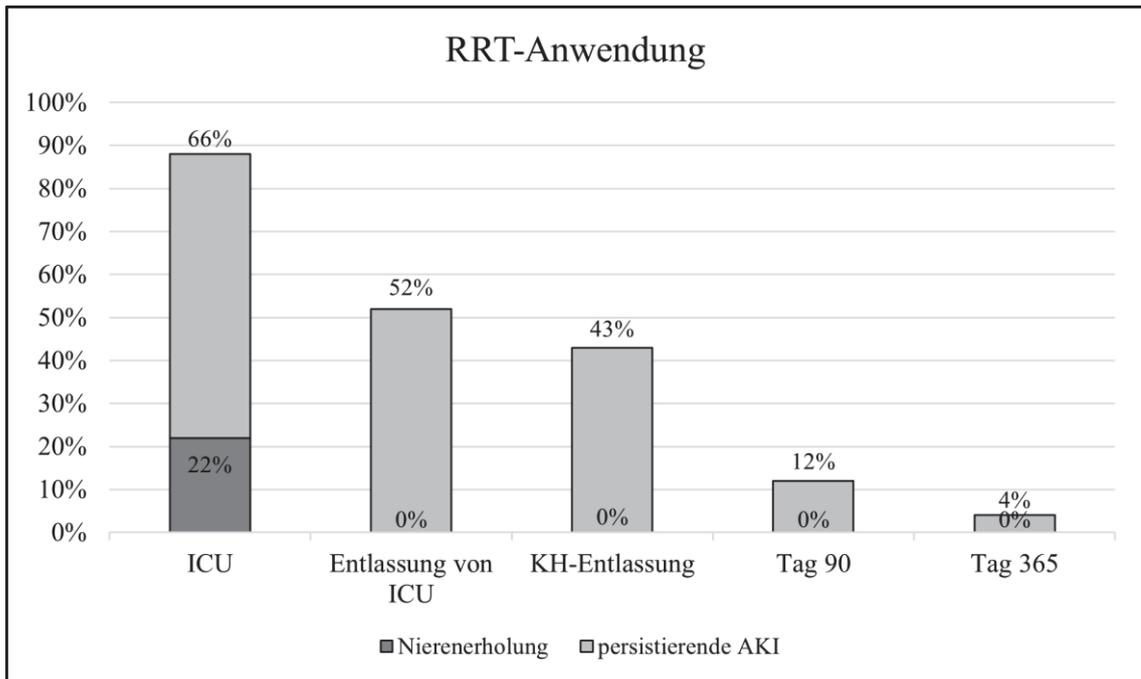
### 3 Ergebnisse



**Abb. 12 Verlauf des Serum-Kreatinins über den Beobachtungszeitraum.** Dargestellt sind der Mittelwert des Serum-Kreatinins, die Standardabweichung zu den beobachteten Zeitpunkten und der Baseline-Wert (vor AKI). Die durchgezogene Linie repräsentiert die Patienten mit persistierender AKI, die unterbrochene Linie die Patienten mit Erholung der Nierenfunktion. Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; Tag 90 - drei Monate nach Einschluss; Tag 365 - ein Jahr nach Einschluss

Abb. 12 zeigt die Entwicklung des Serum-Kreatinins im Verlauf. Abgebildet sind jeweils der Mittelwert innerhalb der Gruppe und die Standardabweichung. Die Kurven nähern sich stark an, wobei bedacht werden muss, dass 66 % der Patienten mit persistierender AKI eine RRT erhielten. Diese senkt das Serum-Kreatinin, eine Analyse der reinen Zahlenwerte ist deshalb nicht maßgeblich. Dennoch veranschaulicht das Diagramm insbesondere im vorderen Bereich, dass die Patienten in Bezug auf das Serum-Kreatinin eine ähnliche Ausgangssituation hatten (Baseline bis t0). Dennoch benötigte ein großer Teil innerhalb der ersten sieben Tage nach Diagnosestellung eine RRT und die Kurve bei persistierender AKI ist durch die Patienten ohne RRT nach oben verschoben. In der Langzeitbetrachtung, insbesondere an Tag 90, dem Grenzwert zum Übergang in eine CKD, sind die Kurven wieder angenähert. Augenscheinlich ist die Nierenfunktion nach einem Jahr bei Patienten mit initialer Erholung der Nierenfunktion schlechter als bei persistierender AKI. Allerdings muss hier die deutlich höhere Mortalität bei persistierender AKI berücksichtigt werden (Tabelle 19). Diese wird unter „3.2.8 Dauer des Aufenthaltes und Mortalität“ besprochen.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 13 Gegenüberstellung der Notwendigkeit einer RRT.** RRT - Nierenersatzverfahren (Renal Replacement Therapy); ICU - Intensivstation (Intensive Care Unit; KH - Krankenhaus; Tag 90 - drei Monate nach Einschluss; Tag 365 - ein Jahr nach Einschluss.

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.3 Infektion

Der Hauptrisikofaktor für eine AKI ist die Sepsis. Entsprechend legten wir großen Wert auf die Beurteilung infektiologischer Parameter der Patienten.

Die Leukozyten waren an Tag 1 bis 7 ( $p = 0,0288$ ,  $p = 0,0007$ ,  $p = 0,0078$ ), Procalcitonin (*PCT*) an Tag 1 und 2 ( $p = 0,0076$ ,  $p = 0,0070$ ) in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant erhöht. An den anderen Tagen, sowie bei dem C-reaktiven Protein (*CRP*) und Interleukin 6 (*IL-6*) gab es zwar Unterschiede, diese waren aber nicht gravierend. Die Körpertemperatur war weitestgehend gleich (Tabelle 12).

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	
<b>Körpertemperatur (<math>^{\circ}</math>C)</b>					
Tag 0	17	37 ( $\pm$ 0,64)	52	38 ( $\pm$ 0,87)	0,3222
Tag 1	16	37 ( $\pm$ 0,61)	50	37 ( $\pm$ 0,77)	0,1972
Tag 2	15	37 ( $\pm$ 0,79)	48	37 ( $\pm$ 0,82)	0,4670
Tag 7	17	37 ( $\pm$ 0,62)	42	38 ( $\pm$ 0,88)	0,9621
<b>Leukozyten (x1000/<math>\mu</math>l)</b>					
Tag 0	18	15 ( $\pm$ 7,4)	43	17 ( $\pm$ 10)	0,5698
Tag 1	18	13 ( $\pm$ 7,9)	51	17 ( $\pm$ 8,9)	<b>0,0288</b>
Tag 2	18	12 ( $\pm$ 11)	50	19 ( $\pm$ 12)	<b>0,0007</b>
Tag 7	16	12 ( $\pm$ 4,9)	43	18 ( $\pm$ 8,9)	<b>0,0078</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>					
Tag 0	18	17,3 ( $\pm$ 11,8)	53	19,3 ( $\pm$ 12,3)	0,5258
Tag 1	18	15,6 ( $\pm$ 11,4)	51	21,3 ( $\pm$ 12)	0,0889
Tag 2	17	13,9 ( $\pm$ 10,9)	50	19,5 ( $\pm$ 12,3)	0,1097
Tag 7	15	10,2 ( $\pm$ 9,5)	43	10,9 ( $\pm$ 7,9)	0,3030
<b>PCT (ng/ml)</b>					
Tag 0	11	6,69 ( $\pm$ 8,26)	40	19,56 ( $\pm$ 25,29)	0,0798
Tag 1	11	4,58 ( $\pm$ 5,77)	45	18,83 ( $\pm$ 25,29)	<b>0,0076</b>
Tag 2	8	2,58 ( $\pm$ 3,21)	38	16,37 ( $\pm$ 24,95)	<b>0,0070</b>
Tag 7	2	2,13 ( $\pm$ 2,79)	24	7,27 ( $\pm$ 15,54)	0,4705
<b>IL-6 (pg/ml)</b>					
Tag 0	5	271 ( $\pm$ 233)	17	5363 ( $\pm$ 12658)	0,1366
Tag 1	3	68 ( $\pm$ 37)	13	405 ( $\pm$ 473)	0,1389

**Tabelle 12 Gegenüberstellung der Entzündungsparameter.** CRP - C-reaktives Protein; PCT - Procalcitonin; IL-6 - Interleukin 6; Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD - Standardabweichung (standard deviation).

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.4 Hämodynamik

Die Nierenfunktion wird maßgeblich durch die Nierenperfusion beeinflusst und ein Kreislaufchock stellt einen wichtigen Risikofaktor für AKI dar. Daher ist es wichtig, die Hämodynamik zu betrachten.

Die Herzfrequenz war lediglich an Tag 1 in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant erhöht ( $p = 0,0331$ ). Der Mitteldruck war an Tag 7 in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion höher ( $p = 0,0031$ ). An den anderen Tagen gab es keine erheblichen Unterschiede in der Herzfrequenz und im Mitteldruck. Allerdings hatten die Patienten mit persistierender AKI an jedem der untersuchten Tage einen höheren Bedarf an Noradrenalin ( $p = 0,0072$ ,  $p = 0,0090$ ,  $p = 0,0168$ ,  $p = 0,025$ ).

Auch das Laktat war an Tag 0 bis 3 in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant höher ( $p = 0,0014$ ,  $p = 0,0039$ ,  $p = 0,0024$ ).

An Tag 0 und 1 war der Hb in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion niedriger als in der Gruppe mit persistierender AKI ( $p = 0,0109$ ,  $p = 0,474$ ). Obwohl kein signifikanter Unterschied besteht, war die Transfusionsrate an Tag 0 bis 2 sehr hoch. In der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion erhielten an Tag 0 und 1 je 22 % und an Tag 2 17 % Erythrozytenkonzentrate. In der Gruppe mit persistierender AKI waren es 42 %, 35 % und 32 %.

Auch Bilirubin war an Tag 0 und 1 in der Gruppe mit persistierender AKI mehr als doppelt so hoch (3,1 bzw. 3,5 mg/dl versus 1,5 mg/dl an beiden Tagen), an Tag 2 und 7 nicht mehr signifikant erhöht ( $p = 0,1541$ ,  $p = 0,1412$ ) (Tabelle 13).

### 3 Ergebnisse

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten		Anzahl der Daten		
<b>MAD (mmHg), Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>					
Tag 0	17	63 ( $\pm$ 6,8)	52	63 ( $\pm$ 7,8)	0,8724
Tag 1	17	65 ( $\pm$ 8)	50	66 ( $\pm$ 7,1)	0,4794
Tag 2	17	72 ( $\pm$ 14)	49	66 ( $\pm$ 8,5)	0,1180
Tag 7	16	78 ( $\pm$ 15)	43	65 ( $\pm$ 13)	<b>0,0031</b>
<b>Herzfrequenz (1/min), Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>					
Tag 0	17	97 ( $\pm$ 17)	52	110 ( $\pm$ 27)	0,0883
Tag 1	17	93 ( $\pm$ 18)	50	106 ( $\pm$ 24)	<b>0,0331</b>
Tag 2	17	97 ( $\pm$ 21)	49	100 ( $\pm$ 21)	0,3817
Tag 7	16	92 ( $\pm$ 20)	43	101 ( $\pm$ 22)	0,2547
<b>Noradrenalin (<math>\mu</math>g/kg/min), Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>					
Tag 0	18	0,0972 ( $\pm$ 0,1468)	52	0,3062 ( $\pm$ 0,3736)	<b>0,0072</b>
Tag 1	18	0,0744 ( $\pm$ 0,1338)	50	0,1997 ( $\pm$ 0,2434)	<b>0,0090</b>
Tag 2	18	0,0367 ( $\pm$ 0,0779)	49	0,182 ( $\pm$ 0,288)	<b>0,0168</b>
Tag 7	17	0,0191 ( $\pm$ 0,0559)	43	0,1093 ( $\pm$ 0,1623)	<b>0,0025</b>
<b>Laktat (mmol/l), Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>					
Tag 0	17	1,8 ( $\pm$ 1,4)	52	4,1 ( $\pm$ 4,1)	<b>0,0014</b>
Tag 1	16	1,5 ( $\pm$ 0,77)	50	2,8 ( $\pm$ 2,6)	<b>0,0039</b>
Tag 2	14	1,4 ( $\pm$ 0,64)	49	2,8 ( $\pm$ 2,6)	<b>0,0024</b>
Tag 7	11	1,6 ( $\pm$ 0,99)	40	2,1 ( $\pm$ 1,2)	0,1552
<b>Hämoglobin (g/dl), Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>					
Tag 0	18	8,5 ( $\pm$ 1,2)	53	9,2 ( $\pm$ 1,2)	<b>0,0109</b>
Tag 1	18	8,4 ( $\pm$ 1,3)	51	9 ( $\pm$ 1,1)	<b>0,0474</b>
Tag 2	18	8,6 ( $\pm$ 1,2)	50	9 ( $\pm$ 1,1)	0,0795
Tag 7	16	9,4 ( $\pm$ 0,98)	43	9,1 ( $\pm$ 1,3)	0,2005
<b>Transfusion von EKs, Anzahl (%)</b>					
Tag 0	18	4 (22)	53	22 (42)	0,1680
Tag 1	18	4 (22)	51	18 (35)	0,3864
Tag 2	18	3 (17)	50	16 (32)	0,3582
Tag 7	18	0 (0)	43	6 (14)	0,1703
<b>Bilirubin (mg/dl), Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>					
Tag 0	14	1,5 ( $\pm$ 2,2)	46	3,1 ( $\pm$ 3)	<b>0,0110</b>
Tag 1	13	1,5 ( $\pm$ 3)	43	3,5 ( $\pm$ 3,9)	<b>0,0015</b>
Tag 2	13	1,7 ( $\pm$ 2,9)	47	3,6 ( $\pm$ 4,6)	0,1541
Tag 7	9	2,2 ( $\pm$ 3,5)	33	3,9 ( $\pm$ 6)	0,1412

**Tabelle 13 Gegenüberstellung der hämodynamischen Parameter.** MAD - mittlerer arterieller Druck; EK - Erythrozytenkonzentrat; Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD – Standardabweichung (standard deviation), bei der Transfusion entspricht die Anzahl der Zahl der Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhielten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.5 Lungenfunktion

Patienten mit persistierender AKI hatten an Tag 2 und 7 einen signifikant höheren Sauerstoffbedarf ( $p = 0,0025$ ,  $p = 0,0027$ ), darunter aber ausgeglichene Werte in der Blutgasanalyse ( $paO_2$ ,  $SaO_2$ ,  $paCO_2$ ) (Tabelle 14).

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	
<b>pH</b>					
Tag 0	16	7,37 ( $\pm$ 0,05)	52	7,35 ( $\pm$ 0,09)	0,5820
Tag 1	15	7,4 ( $\pm$ 0,04)	50	7,37 ( $\pm$ 0,06)	0,1571
Tag 2	14	7,41 ( $\pm$ 0,05)	49	7,38 ( $\pm$ 0,06)	0,1317
Tag 7	8	7,44 ( $\pm$ 0,08)	38	7,38 ( $\pm$ 0,09)	<b>0,0419</b>
<b>paO<sub>2</sub> (mmHg)</b>					
Tag 0	16	70,7 ( $\pm$ 10,5)	52	77 ( $\pm$ 16)	0,2534
Tag 1	15	72,5 ( $\pm$ 10,3)	50	73,5 ( $\pm$ 12,8)	0,9503
Tag 2	14	69 ( $\pm$ 8,18)	49	73,8 ( $\pm$ 11,9)	0,1624
Tag 7	8	68,4 ( $\pm$ 8,69)	38	73,7 ( $\pm$ 11,2)	0,1354
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>					
Tag 0	16	93,49 ( $\pm$ 3,86)	52	93,83 ( $\pm$ 4,03)	0,5338
Tag 1	15	94,29 ( $\pm$ 2,83)	50	93,75 ( $\pm$ 3,6)	0,8578
Tag 2	14	92,66 ( $\pm$ 3,61)	49	93,26 ( $\pm$ 4,05)	0,3333
Tag 7	8	93,83 ( $\pm$ 1,38)	38	93,53 ( $\pm$ 5,74)	0,4596
<b>paCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>					
Tag 0	16	35,59 ( $\pm$ 6,28)	52	35,92 ( $\pm$ 5,16)	0,8357
Tag 1	15	36,19 ( $\pm$ 7,09)	50	36,34 ( $\pm$ 5,67)	0,9360
Tag 2	14	35,89 ( $\pm$ 7,68)	49	35,77 ( $\pm$ 4,21)	0,9372
Tag 7	8	31,35 ( $\pm$ 7,98)	38	33,82 ( $\pm$ 5,78)	0,3096
<b>FiO<sub>2</sub></b>					
Tag 0	18	0,45 ( $\pm$ 0,19)	52	0,58 ( $\pm$ 0,23)	<b>0,0474</b>
Tag 1	18	0,43 ( $\pm$ 0,24)	50	0,52 ( $\pm$ 0,23)	0,0994
Tag 2	18	0,35 ( $\pm$ 0,22)	49	0,5 ( $\pm$ 0,21)	<b>0,0025</b>
Tag 7	17	0,29 ( $\pm$ 0,13)	43	0,45 ( $\pm$ 0,2)	<b>0,0027</b>
<b>BE (mmol/l)</b>					
Tag 0	16	-0,43 ( $\pm$ 3,8)	52	-0,98 ( $\pm$ 4,6)	0,6488
Tag 1	15	0,74 ( $\pm$ 4,1)	50	-0,32 ( $\pm$ 3,2)	0,4595
Tag 2	14	1,6 ( $\pm$ 4,2)	49	0,32 ( $\pm$ 3,7)	0,2119
Tag 7	8	0,038 ( $\pm$ 4,4)	38	-1,1 ( $\pm$ 3,2)	0,6849

**Tabelle 14 Gegenüberstellung der Beatmungsparameter und Blutgasanalysen.** pH - Potential des Wasserstoffs (*pondus hydrogenii*);  $paO_2$  - arterieller Sauerstoffpartialdruck;  $SaO_2$  - arterielle Sauerstoffsättigung;  $paCO_2$  - arterieller Kohlendioxidpartialdruck;  $FiO_2$  - inspiratorische Sauerstofffraktion; BE - Basenüberschuss (*base excess*); Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD - Standardabweichung (*standard deviation*).

### 3 Ergebnisse

Die Beatmungsdauer war mit 291 gegenüber knapp 181 Stunden deutlich erhöht ( $p = 0,0034$ ). In der Gruppe mit persistierender AKI war die Notwendigkeit einer extrakorporalen Unterstützung dreimal so hoch (11 versus 28 %) (Tabelle 15).

	Nierenerholung (n = 18)	persistierende AKI (n = 53)	p-Wert
Beatmungsdauer (h), Mittelwert ( $\pm$ SD)			
	181 ( $\pm$ 392)	291 ( $\pm$ 326)	<b>0,0034</b>
Extrakorporale Unterstützung; Anzahl (%)			
	2 (1)	15 (28)	0,1398

**Tabelle 15 Gegenüberstellung der Beatmungsdauer und des Einsatzes extrakorporaler Unterstützungssysteme.** h – Stunden. Die Anzahl entspricht der Zahl der Patienten, die ein extrakorporales System benötigten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.6 Gerinnung

Bei kritisch Kranken auf der Intensivstation unterliegt die Gerinnung zahlreichen Einflussfaktoren. Die Thrombozytenzahl war an Tag 7 in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant niedriger ( $p = 0,0182$ ). Der Quick war an Tag 0 bis 2 niedriger ( $p = 0,0017$ ,  $p = 0,0050$ ,  $p = 0,0140$ ), während die pTT durchgängig höher war (an Tag 0 bis 2 signifikant,  $p = 0,0209$ ,  $p = 0,0223$ ,  $p = 0,0334$ ) (Tabelle 16).

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	
<b>Thrombozyten (x1000/<math>\mu</math>l)</b>					
Tag 0	18	136 ( $\pm$ 83)	53	151 ( $\pm$ 113)	0,6342
Tag 1	18	131 ( $\pm$ 84)	51	148 ( $\pm$ 124)	0,9346
Tag 2	18	142 ( $\pm$ 87)	50	150 ( $\pm$ 135)	0,4363
Tag 7	16	283 ( $\pm$ 97)	43	205 ( $\pm$ 123)	<b>0,0182</b>
<b>Quick-Wert (%)</b>					
Tag 0	18	69 ( $\pm$ 19)	53	54 ( $\pm$ 13)	<b>0,0003</b>
Tag 1	18	72 ( $\pm$ 21)	52	56 ( $\pm$ 13)	<b>0,0005</b>
Tag 2	17	73 ( $\pm$ 22)	50	58 ( $\pm$ 13)	<b>0,0010</b>
Tag 7	15	69 ( $\pm$ 14)	43	62 ( $\pm$ 13)	0,0869
<b>pTT (s)</b>					
Tag 0	18	33 ( $\pm$ 12)	53	41 ( $\pm$ 18)	<b>0,0209</b>
Tag 1	18	32 ( $\pm$ 12)	51	39 ( $\pm$ 14)	<b>0,0223</b>
Tag 2	17	33 ( $\pm$ 10)	50	40 ( $\pm$ 12)	<b>0,0334</b>
Tag 7	16	34 ( $\pm$ 11)	43	38 ( $\pm$ 13)	0,2972

**Tabelle 16 Gegenüberstellung der Gerinnungsparameter.** pTT - partielle Thromboplastinzeit; Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD - Standardabweichung (standard deviation).

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.7 Prognostische Scores

Patienten mit länger bestehender AKI haben eine deutlich schlechtere Prognose. Dies spiegelte sich auch im APACHE-II- ( $p = 0,0071$ ) und dem SOFA-Score wider. Der SOFA-Score wurde zu allen vier Zeitpunkten erfasst. In der Gruppe mit persistierender AKI war er jederzeit signifikant höher ( $p = 0,0005$ ,  $p = 0,0010$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ). Die GCS war bei persistierender AKI an allen Tagen erheblich niedriger ( $p = 0,0046$ ,  $p = 0,0043$ ,  $p = 0,0040$ ,  $p = 0,0115$ ) (Tabelle 17).

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	Anzahl der Daten	Mittelwert ( $\pm$ SD)	
<b>SOFA-Score</b>					
Tag 0	18	8,8 ( $\pm$ 3,7)	52	13 ( $\pm$ 4,4)	<b>0,0005</b>
Tag 1	18	7,8 ( $\pm$ 4,1)	50	13 ( $\pm$ 5)	<b>0,0010</b>
Tag 2	18	6,1 ( $\pm$ 4,1)	49	12 ( $\pm$ 5)	<b>&lt; 0,0001</b>
Tag 7	17	3,5 ( $\pm$ 4,4)	43	9,7 ( $\pm$ 5,1)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>APACHE-II-Score</b>					
Tag 0	18	21 ( $\pm$ 5,9)	52	27 ( $\pm$ 9,6)	<b>0,0071</b>
<b>GCS</b>					
Tag 0	18	12 ( $\pm$ 4,3)	52	7,3 ( $\pm$ 5,5)	<b>0,0046</b>
Tag 1	18	13 ( $\pm$ 4,0)	50	7,8 ( $\pm$ 5,6)	<b>0,0043</b>
Tag 2	18	13 ( $\pm$ 3,9)	49	8,8 ( $\pm$ 5,4)	<b>0,0040</b>
Tag 7	17	14 ( $\pm$ 3,5)	43	10 ( $\pm$ 4,9)	<b>0,0115</b>

**Tabelle 17 Gegenüberstellung der prognostischen Parameter.** SOFA - Sequentielle Beurteilung der Einschränkung der Organfunktion (Sequential Organ Failure Assessment); APACHE-II-Score - Wert zur Beurteilung der aktuellen Physiologie und chronischen Gesundheit (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score); GCS - Glasgow-Koma-Skala (Glasgow Coma Scale); Tag 0 - Tag des Studieneinschlusses/der AKI; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 2 - 48 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD - Standardabweichung (standard deviation).

### 3 Ergebnisse

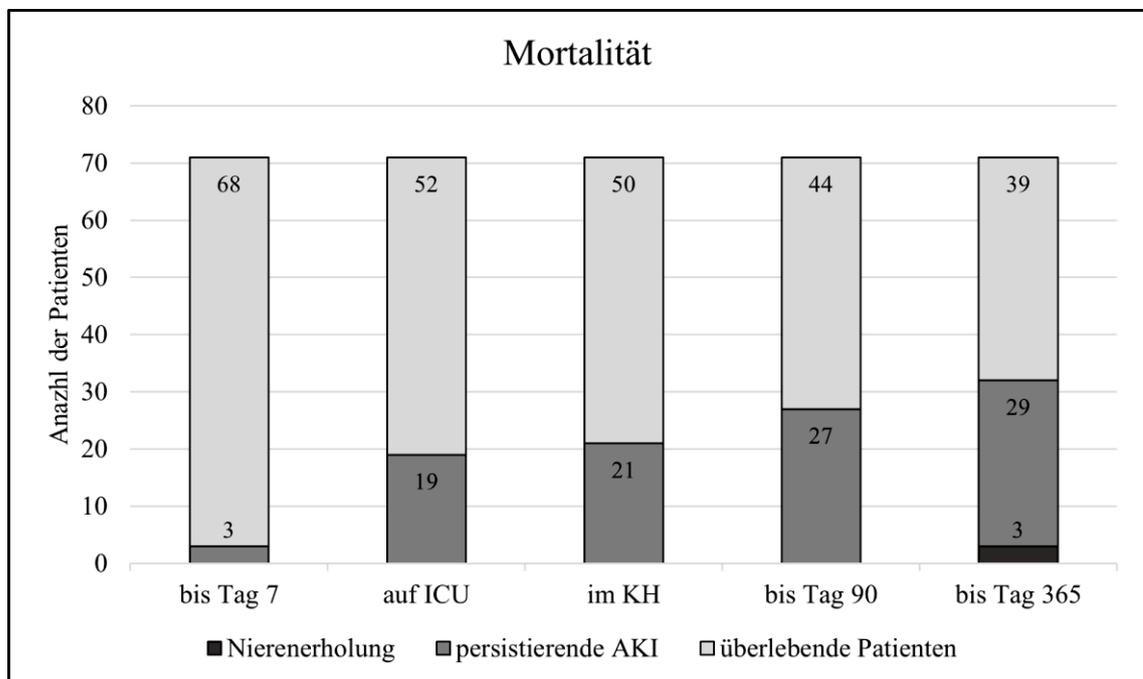
#### 3.2.8 Dauer des Aufenthaltes und Mortalität

Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation war in der Gruppe mit persistierender AKI doppelt so lang und damit signifikant länger als in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion ( $p = 0,0056$ ), aber die Dauer des Gesamtaufenthaltes im Krankenhaus unterschied sich nicht ( $p = 0,9263$ ).

	Nierenerholung (n = 18)	persistierende AKI (n = 53)	p-Wert
<b>Aufenthaltsdauer (d), Mittelwert (<math>\pm</math> SD)</b>			
Intensivstation	11 ( $\pm$ 12)	22 ( $\pm$ 22)	<b>0,0056</b>
Krankenhaus	35 ( $\pm$ 28)	40 ( $\pm$ 40)	0,9263
<b>Mortalität, Anzahl (%)</b>			
auf			
Intensivstation	0 (0)	19 (36)	<b>0,0017</b>
im Krankenhaus	0 (0)	21 (40)	<b>0,0007</b>
bis Tag 7	0 (0)	3 (6)	0,566

**Tabelle 18** Gegenüberstellung der Verweildauern und der Mortalität innerhalb einer Woche, auf Intensivstation und im Krankenhaus. Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; SD - Standardabweichung (standard deviation).

Die Mortalität wurde zu unterschiedlichen Zeiten untersucht. Signifikante Unterschiede bestanden vor allem innerhalb der Zeit auf der Intensivstation ( $p = 0,0017$ ) und während des Krankenhausaufenthaltes ( $p = 0,0007$ ) (Tabelle 18, Abb. 14).



**Abb. 14** Gegenüberstellung der Mortalität im Verlauf. ICU – Intensivstation (Intensive Care Unit); KH – Krankenhaus; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss; Tag 90 - drei Monate nach Einschluss; Tag 365 – ein Jahr nach Einschluss

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.9 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte betrachten den Langzeitverlauf nach AKI. Hierzu gehören unter anderem die MAKE-Kriterien an Tag 30. Das sind schwerwiegende, unerwünschte, renale Ereignisse. Sie beinhalten Tod, Dialysepflicht und fortbestehende eingeschränkte Nierenfunktion und fassen so Punkte zusammen, die die Lebensqualität der Patienten besonders einschränken. In unserer Kohorte traten sie in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant häufiger auf ( $p < 0,0001$ ).

Zum anderen wurde die Nierenfunktion 90 und 365 Tage nach AKI untersucht. Es bestand kein signifikanter Unterschied mehr in Serum-Kreatinin, der Notwendigkeit einer RRT oder im Auftreten kardiopulmonaler Komplikationen. Die Mortalität hingegen war in der Gruppe der Patienten mit persistierender AKI erkennbar höher ( $p = 0,0001$ ,  $p = 0,0061$ ) (Tabelle 19).

	Nierenerholung (n = 18)		persistierende AKI (n = 53)		p-Wert
	Anzahl der Daten		Anzahl der Daten		
<b>MAKE 30, Anzahl (%)</b>					
	18	2 (11)	53	45 (85)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>90 Tage nach AKI</b>					
Serum-Kreatinin (mg/dl), Mittelwert ( $\pm$ SD)	16	1,1 ( $\pm$ 0,67)	24	1,1 ( $\pm$ 0,47)	0,8574
RRT-Anwendung, Anzahl (%)	18	0 (0)	24	3 (12)	0,2579
Komplikationen, Anzahl (%)	18	0 (0)	24	3 (12)	0,2579
Mortalität, Anzahl (%)	18	0 (0)	53	27 (51)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>365 Tage nach AKI, Anzahl (%)</b>					
Serum-Kreatinin (mg/dl), Mittelwert ( $\pm$ SD)	15	1,5 ( $\pm$ 0,97)	19	1,2 ( $\pm$ 0,36)	0,1817
RRT-Anwendung, Anzahl (%)	18	0 (0)	24	1 (4)	1,0000
Komplikationen, Anzahl (%)	18	1 (6)	24	2 (8)	1,0000
Mortalität, Anzahl (%)	18	3 (17)	53	29 (55)	<b>0,0061</b>

**Tabelle 19 Gegenüberstellung der Sekundären Endpunkte.** RRT - Nierenersatzverfahren (Renal Replacement Therapy); MAKE30 - Major Adverse Kidney Events 30 Tage nach AKI; SD - Standardabweichung (standard deviation); Anzahl meint die Zahl der betroffenen Patienten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.3 Next Generation Sequencing

Jeweils sechs Patienten aus der Gruppe mit persistierender AKI und aus der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion wurden für das NGS ausgewählt. Je zwei Patienten hatten eine Sepsis, zwei eine geplante herzchirurgische Operation und je zwei eine Form des Schocks (siehe Tabelle 20). Je einer dieser Patienten erhielt während der Intervention viel Kontrastmittel und ein anderer musste reanimiert werden, beides erhöht nochmals das Risiko für AKI.

Nierenerholung	Persistierende AKI
Aortendissektion	Akute Blutung der Arteria iliaca interna
Kardiale Dekompensation	Akute Blutung der Arteria axillaris
Aorto-Coronarer-Venen-Bypassoperation	Aorto-Coronarer-Venen-Bypassoperation
Aortenklappen- und Mitralklappenersatz	Aortenklappen- und Mitralklappenersatz
Abdominelle Sepsis	Abdominelle Sepsis
Abdominelle Sepsis	Urosepsis

**Tabelle 20 Gegenüberstellung der Aufnahmegründe auf die Intensivstation.** Je zwei Patienten präsentierten sich mit Schock nach Blutung oder bei kardialer Dekompensation, zwei weitere erhielten Herzoperationen und wiederum zwei Patienten erlitten eine Sepsis. Dadurch wurden die Hauptrisikogruppen für AKI abgebildet.

Das NGS wurde für die sechs ausgewählten Patienten durchgeführt. Im Durchschnitt wurden für jede Probe 3,2 Millionen UMI-korrigierte Abschnitte gefunden. Nach dem Mapping der Daten konnte jeder Abschnitt einer RNA-Klasse zugeordnet und anhand der Längenverteilung eine Kumulation im Bereich der miRNAs festgestellt werden.

Die 50 miRNAs mit dem größten Variationskoeffizienten der Ausprägung in allen Proben wurden ausgesucht. Durch Nutzung der miRPara-Vorhersagesoftware wurden die 25 wahrscheinlichsten miRNAs identifiziert.

In Tabelle 21 ist das Ergebnis der Prüfung auf differentielle Expression beispielhaft für die am Ende ausgewählten miRNAs dargestellt.

### 3 Ergebnisse

miRNA	logFC	p-Wert	FDR
miR-122-5p	5,60	< 0,0001	0,0001
miR-125b-5p	2,86	0,0001	0,0043
miR-107	2,00	0,0001	0,0043
miR-192-5p	2,59	0,0003	0,0083

**Tabelle 21 Analyse der differentiellen Expression.** Zur Prüfung, welche miRNAs zwischen den Patientengruppen signifikant unterschiedlich ausgeprägt waren, wurde die Expression verglichen. Es wurde untersucht, um welchen Faktor (FoldChange, FC) die Expression in der Gruppe mit persistierender AKI gegenüber der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion höher war und dieser Wert logarithmiert (logFC). Je größer dieser Wert, desto stärker überexprimiert ist die miRNA in der Gruppe der Patienten mit persistierender AKI. Neben dem p-Wert wurde auch der korrigierte Wert nach Benjamini-Hochberg, die sogenannte Falscherkennungsrate (false detection rate, FDR) genutzt. Eine FDR von < 0,05 wurde als signifikant eingestuft.

### 3 Ergebnisse

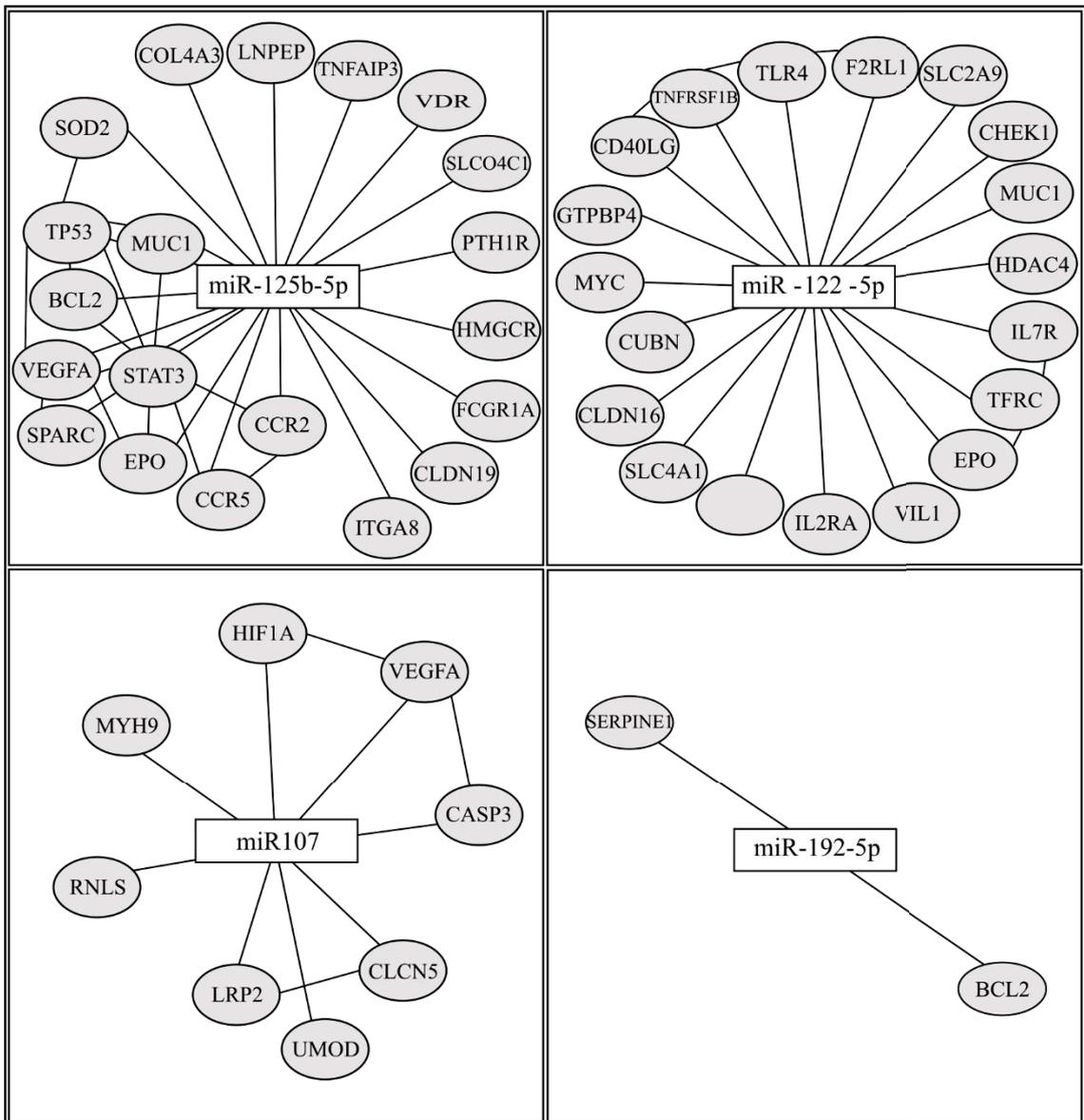
#### 3.4 Netzwerkanalyse

Es wurden 365 Gene identifiziert, die mit einer Nierenschädigung assoziiert sind. In der Netzwerkanalyse konnten 49 miRNA-Zielstruktur-Paare gebildet werden.

Es wurde bestimmt, wie oft eine miRNA den Knotenpunkt auf dem kürzesten Weg zwischen zwei miRNA-Zielstruktur-Paaren bildet. Dies wird als *traffic* bezeichnet. Eine miRNA ist demnach umso wichtiger im Netzwerk, je höher der *traffic* ist. Die miR-125b-5p hatte mit knapp 3791 den höchsten Traffic, miR-192-5p mit nur 597 den geringsten. Die miR-125-5p spielte damit in dieser Auswahl der miRNAs bei den Interaktionen im Netzwerk die größte Rolle (siehe Tabelle 22),

miRNA	Anzahl der Zielstrukturen	traffic
miR-122-5p	19	3071,95
miR-125b-5p	20	3790,74
miR-107	8	1535,28
miR-192-5p	2	596,75

**Tabelle 22 Ergebnis der Netzwerkanalyse.** Zu jeder miRNA wurde eine bestimmte Anzahl von Zielstrukturen gefunden. So hat beispielsweise die miR-125b-5p auf die meisten Zielstrukturen Einfluss, während für die miR-192-5p lediglich zwei Zielstrukturen gefunden wurden. Der Traffic beschreibt, wie oft eine miRNA Knotenpunkt auf dem kürzesten Weg zwischen zwei miRNA-Zielstruktur-Paaren ist. Je höher der traffic, desto wichtiger ist die miRNA im Netzwerk.



**Abb. 15 schematische Darstellung der Netzwerkanalyse.** Die Zielstrukturen, welche untereinander ebenfalls interagieren können, sind um die miRNA angeordnet. Abbildung zur Verfügung gestellt durch unsere Kooperationspartner in Luxemburg und angepasst.

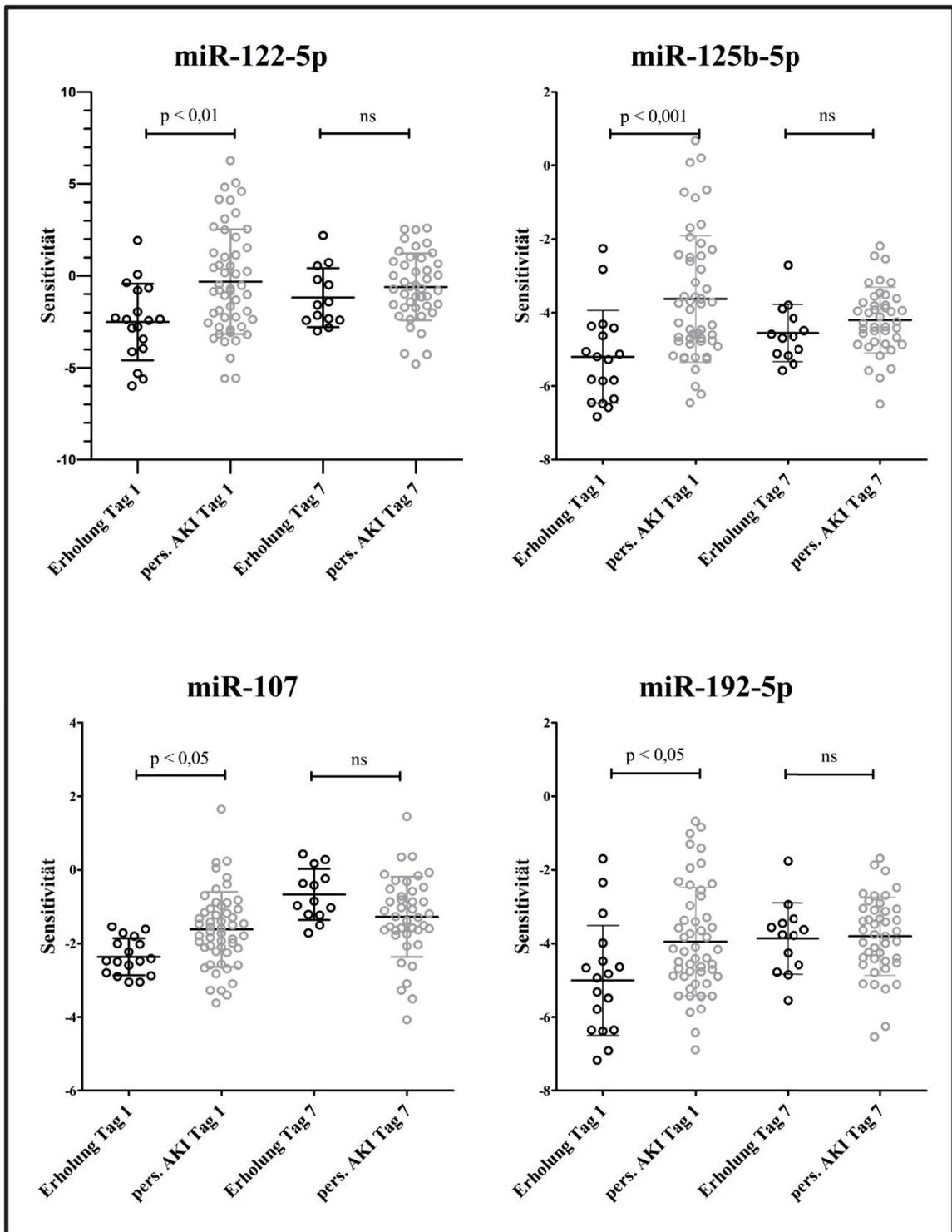
Abb. 15 zeigt schematisch die Ergebnisse der Netzwerkanalyse. Es ist je eine miRNA und ihre Zielstrukturen, die untereinander ebenfalls Interaktionen besitzen, dargestellt. Das Ergebnis der funktionellen Anreicherungsanalyse mittels DAVID ergab, dass die miR-107, miR-125b-5p und miR-192-5p und miR-122-5p verstärkt bei der Regulierung von Apoptose, Proliferation und in das vaskuläre System eingreifen.

### 3.5 Quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion

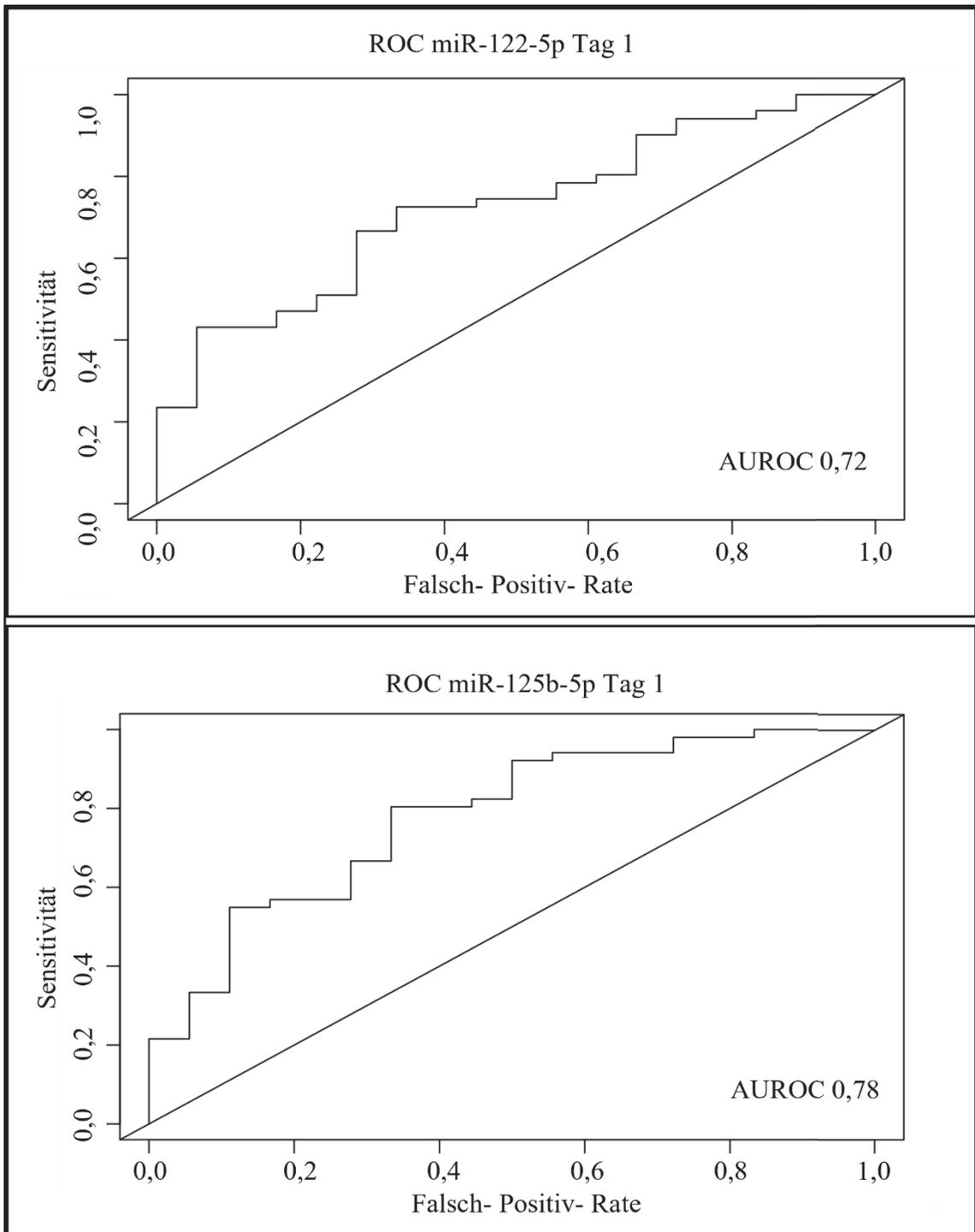
In der qPCR zeigten sich an Tag 1 für alle ausgewählten miRNAs signifikante Unterschiede in der Expression zwischen den Gruppen. Sie waren bei persistierender AKI jeweils hochreguliert. Die höchste Signifikanz hatte dabei miR-125b-5p mit einem  $p < 0,001$ , gefolgt von miR-122-5p mit  $p < 0,01$ . MiR-107 und miR-192-5p hatten ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . An Tag 7 war bereits kein signifikanter Unterschied mehr zu verzeichnen. Zur Einschätzung der Qualität der miRNAs als Biomarker für die Erholung der Nierenfunktion erstellten wir ROC-Kurven und berechneten die Fläche unter der ROC-Kurve (*area under the receiver operating characteristic, AUROC*). Die Ergebnisse sind in den Abb. 16 bis 18 und in Tabelle 23 dargestellt.

miRNA	Zeitpunkt	p-Wert	AUROC
miR-122-5p	Tag 1	<b>0,0042</b>	0,72
	Tag 7	0,8549	0,62
miR-125b-5p	Tag 1	<b>0,0002</b>	0,78
	Tag 7	0,8386	0,64
miR-107	Tag 1	<b>0,0334</b>	0,70
	Tag 7	0,1983	0,67
miR-192-5p	Tag 1	<b>0,0200</b>	0,71
	Tag 7	0,9986	0,54

**Tabelle 23 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der Untersuchung der qPCR.** Die Unterschiede der Expression der miRNAs war an Tag 1 mit p-Werten unter 0,050 signifikant, Die Flächen unter den ROC-Kurven (*area under the receiver operating characteristic, AUROC*) bestätigen mit Werten über 0,5 die gute prognostische Aussagekraft der miRNAs bezüglich der Erholung der Nierenfunktion; Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 7- eine Woche nach Einschluss.

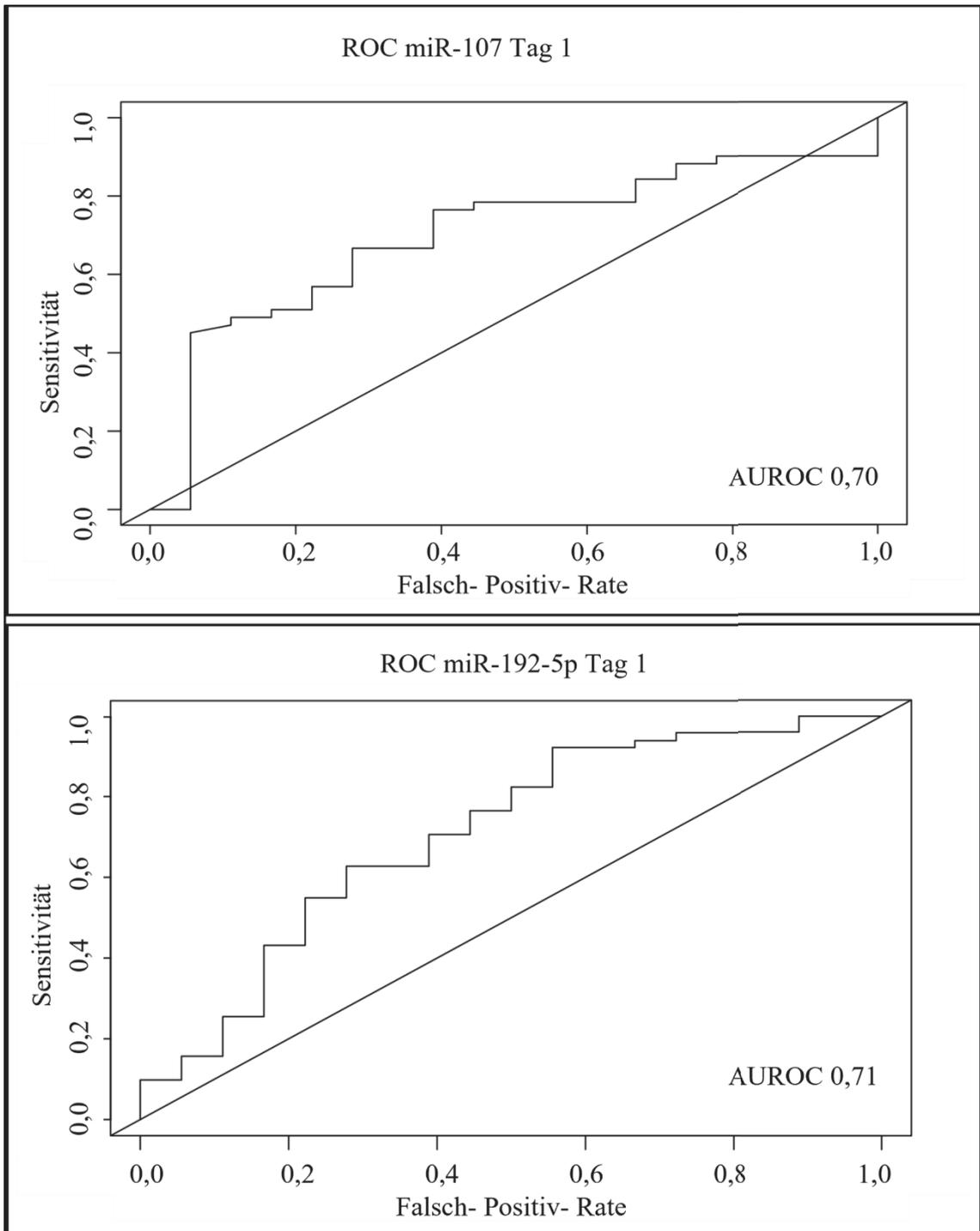


**Abb. 16 PCR-Ergebnisse der miRNAs.** Es wurde die Expression der miR-122-5p, miR-125b-5p, miR-107 und miR-192-5p an Tag 1 und Tag 7 in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion (Erholung) und der Gruppe mit persistierender AKI (pers. AKI) gemessen und gegenübergestellt. An Tag 1 war die miRNA-Expression bei persistierender AKI signifikant höher ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  und  $p < 0,05$ ), an Tag 7 bestand kein signifikanter Unterschied mehr (nicht signifikant, ns). Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss. Die Abbildungen wurden zur Verfügung gestellt von der Firma TamiRNA und angepasst.



**Abb. 17 Grenzwertoptimierungskurven der miR-122-5p und miR-125b-5p.** Die Grenzwertoptimierungskurven (receiver operating characteristics curve, ROC curve) sind bei fehlenden signifikanten Expressionsunterschieden an Tag 7 nur für Tag 1 (t1) dargestellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the receiver operating characteristic, AUROC) beträgt für die miR-122-5p 0,72 und für die miR-125b-5p 0,78. Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss. Die Abbildungen wurden zur Verfügung gestellt von der Firma TamiRNA und angepasst.

### 3 Ergebnisse



**Abb. 18 Grenzwertoptimierungskurven der miR-107 und miR-192-5p.** Die Grenzwertoptimierungskurven (receiver operating characteristics curve, ROC curve) sind bei fehlenden signifikanten Expressionsunterschieden an Tag 7 nur für Tag 1 (t1) dargestellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the receiver operating characteristic, AUROC) beträgt für die miR-107 0,70 und für die miR-192-5p 0,71. Tag 1 - 24 Stunden nach Einschluss; Tag 7 - eine Woche nach Einschluss. Die Abbildungen wurden zur Verfügung gestellt von der Firma TamiRNA und angepasst.

### 3 Ergebnisse

## 4 Diskussion

Die Akute Nierenschädigung ist ein Syndrom, welches bis zu 50 % der Patienten auf der Intensivstation betrifft (Chawla et al., 2017, Hoste et al., 2015). Hauptursachen sind Infektion und Sepsis, herzchirurgische Eingriffe und der Einsatz nephrotoxischer Medikamente (Uchino et al., 2005b). Folge der AKI sind Elektrolytverschiebungen, Volumenüberladung und Urämie, welche einerseits den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens notwendig machen und andererseits die Morbidität und Mortalität der Patienten erhöhen (Ronco et al., 2019, Wang and Bellomo, 2017, Kullmar and Zarbock, 2019, Kellum et al., 2017).

Insgesamt sind sowohl Präventions-, als auch Therapiemöglichkeiten der AKI sehr begrenzt und die Definition von AKI mit bisherigen Markern ist einerseits störanfällig und andererseits sehr spät. Sowohl zum Ergreifen präventiver Maßnahmen als auch bei der Entscheidung, ob und wann Nierenersatzverfahren angewandt werden sollen, werden dringend frühere Marker der Nierenschädigung, aber auch der Nierenerholung, benötigt. Zumindest monozentrisch konnte gezeigt werden, dass mittels Anwendung des KDIGO-Bündels AKI zu einem frühen Zeitpunkt noch verhindert werden kann (Meersch et al., 2017). In den letzten Jahren gab es große Fortschritte, neue Biomarker der Nierenschädigung zu identifizieren. Dennoch werden zur Diagnosestellung bis dato weiterhin Serum-Kreatinin und Diurese genutzt (KDIGO, 2012a).

Nicht zuletzt, weil das Risiko, nach AKI eine CKD zu entwickeln, immens erhöht ist (Collins et al., 2009), ist die Erholung der Nierenfunktion immer mehr in den Fokus der Forschung gerückt (Göcze et al., 2017). Bisher konnte noch keine Konsensusdefinition für diese Erholung gebildet werden. In Anlehnung an die ADQI wird heute meist ein Rückgang des Serum-Kreatinins auf das 1,5-fache des BL-Kreatinins im Sinne der Abwesenheit von AKI-Kriterien genutzt (Chawla et al., 2017).

In diesem Kontext traten in den letzten Jahren miRNAs immer weiter in den Fokus der Forschung. MiRNAs sind kleine, nur 20 bis 22 Nukleotide lange, nicht-kodierende RNAs. Sie sind gegenüber vielen äußeren Einflüssen sehr stabil, in vielen Körperflüssigkeiten detektierbar und zeigen eine gewebespezifische Ausprägung, was sie als Biomarker sehr attraktiv macht (Gilad et al., 2008, Li et al., 2007, McDonald et al., 2011, Mitchell et al., 2008, Weber et al., 2010). Durch Beeinflussung der Genexpression nehmen sie enormen Einfluss auf zelluläre Aktivitäten, Homöostase, Zellwachstum,

#### 4 Diskussion

Proliferation, Differenzierung und Apoptose und besitzen in physiologischen und pathophysiologischen Abläufen eine Schlüsselfunktion. Daher könnten sie nicht nur als Marker für eine Nierenschädigung fungieren (Aguado-Fraile et al., 2015, Ludwig et al., 2016, Sun et al., 2004), sondern auch als prognostische Marker für eine Erholung der Nierenfunktion (Bellomo et al., 2004b, Gaede et al., 2016, Lan et al., 2012, Lorenzen et al., 2014, Lorenzen et al., 2011) und möglicherweise sogar als therapeutische Angriffspunkte eine entscheidende Rolle spielen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob anhand der differentiellen Expression von miRNAs prognostische Aussagen über die Erholung von einer akuten Nierenschädigung getroffen werden können.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methode

#### 4.1.1 Studiendesign

Bei unserer Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Pilotstudie. Wir untersuchten auf unserer interdisziplinären operativen Intensivstation Patienten mit AKI Stadium 2 oder 3 nach KDIGO hinsichtlich der unterschiedlichen Abundanz von miRNAs im Serum bei Patienten mit Erholung von AKI versus persistierender AKI (Abb. 6).

Obwohl alle Patienten kritisch krank waren und im gleichen Zentrum auf der gleichen Intensivstation mit entsprechend ähnlicher Behandlung eingeschlossen wurden, konnten wir ein sehr gutes und repräsentatives Patientenkollektiv rekrutieren, in welchem die bisher identifizierten Hauptrisikofaktoren für eine AKI gut abgebildet waren. Wir konnten bestätigen, dass diese Sepsis (Bellomo et al., 2004b, Uchino et al., 2005b) und große Operationen (Bihorac et al., 2009, Hoste et al., 2015, Kim et al., 2015) umfassen (Tabelle 6, Abb. 11). Bei einem Fünftel der Patienten mit Erholung der Nierenfunktion und sogar bei einem Viertel der Patienten mit persistierender AKI war Sepsis die Aufnahmediagnose. Dreiviertel der Patienten jeder Gruppe unterzogen sich Operationen, aber herzchirurgische Eingriffe überwogen bei persistierender AKI. Damit bestätigen auch unsere Daten, dass insbesondere kardiochirurgische Eingriffe die Morbidität und Mortalität erhöhen (Bove et al., 2009, Mao et al., 2014). Unser Patientenkollektiv war durch die Durchführung der Studie auf der interdisziplinären chirurgischen Intensivstation bereits vorselektiert. Ein Bias zugunsten chirurgischer Eingriffe als Ursachen für eine AKI ist deshalb nicht auszuschließen. Es ist davon auszugehen, dass wir keinen guten Querschnitt der gesamten multifaktoriellen Entstehung einer AKI abbilden konnten und größere, multizentrische Studien müssen zur Validierung unserer Ergebnisse durchgeführt werden (Tabelle 2). Mit lediglich 72 Patienten ist unsere Kohorte eher klein. Es kommt immer wieder vor, dass Ergebnisse in einem kleinen Patientenkollektiv sehr aussagekräftig erscheinen, aber in großen Gruppen nicht bestätigt werden können und sich als Ausreißer herausstellen (Mishra et al., 2005). In größeren Studien wäre es möglich, die Patienten anhand der wahrscheinlichsten Entstehung der AKI einzuteilen und miRNAs noch spezifischer abgestimmt zu untersuchen. Störfaktoren, wie eine vermehrte Expression von miRNAs bei Sepsis unabhängig von der AKI könnten so gefiltert werden.

## 4 Diskussion

Wir führten zu allen Zeitpunkten eine Entnahme von sowohl Urin- als auch Plasmaproben durch, beschränkten uns aber zunächst auf die Untersuchung der differentiellen Expression der miRNAs im Plasma (Abb. 7). Bereits bekannte, prognostische Marker wie CCL14 oder die miR-141 werden im Urin bestimmt. Auch miRNAs sind im Urin exprimiert und leicht zu bestimmen. Um die Vergleichbarkeit zu verbessern, wären Analysen der Urinproben sehr interessant und sollen in Folgestudien durchgeführt werden (Hoste et al., 2020, Newbury et al., 2021).

Obwohl wir systematische Fehler durch eine standardisierte, gewissenhafte Erfassung der klinischen Daten, zeitgerechte Probenentnahme und strikte Einhaltung von Kühlketten einschränkten, asservierten wir Proben über den Zeitraum von etwa einem Jahr. Die Lagerung der Proben erfolgte bei  $-80^{\circ}\text{C}$ , die Dauer variierte aber um einige Monate. MiRNAs zeichnen sich als Biomarker durch ihre außerordentliche Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen aus (Gilad et al., 2008, Mitchell et al., 2008). Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse durch die variable Lagerungsperiode verfälscht wurden, eine Veränderung kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden.

Das NGS und die qPCR wurden in spezialisierten Laboren durchgeführt, um die Ergebnisse reproduzierbar und valide zu gestalten. Die gute Korrelation der Ausprägung der miRNAs mit der Erholungsrate ist sehr aussagestark und bildet bereits eine gute Grundlage für folgende Studien.

### 4.1.2 Definition von AKI und renaler Erholung

Zur Diagnose der AKI nutzten wir die Konsensusdefinition nach KDIGO. Diese definiert die AKI-Stadien anhand des Serum-Kreatinins und der Diurese (Tabelle 1) (KDIGO, 2012a). Beide Marker werden in der klinischen Routine bestimmt und wir wissen heute, dass sie diversen Einflüssen unterliegen. Sie können daher weder als sensitive, noch spezifische Marker für eine AKI angesehen werden (Ronco et al., 2019, Siew et al., 2010). Für die Diagnose einer AKI und der Erholung ist zudem die Veränderung des Serum-Kreatinins gegenüber des BL-Wertes maßgeblich. Eine AKI-Definition anhand weniger störanfälliger Parameter könnte die Ergebnisse verschieben. Erst kürzlich zeigten Kork et al. in einer großen Studie mit über 34.000 Patienten, dass die Berechnung des BL-Kreatinins, wie es in den Leitlinien empfohlen wird, für die Einschätzung einer AKI nicht geeignet ist. Die AKI-Prävalenz wird beim berechneten BL-Kreatinin im Vergleich zum gemessenen, überschätzt (Kork et al., 2017). Auch eine Annäherung mittels MDRD-Berechnung ist nur bei vormals nierengesunden Patienten geeignet, da eine normalisierte GFR zugrunde gelegt wird und sie somit keine individuell genaue Einschätzung erlaubt (Manjunath et al., 2001). Wir konnten von allen Patienten unserer Kohorte das BL-Kreatinin aus Vorbefunden erfassen oder, nach vorheriger Zustimmung durch die Patienten, vom Hausarzt erfragen. Der Einfluss einer berechneten und damit möglicherweise über- oder unterschätzten Nierenfunktion vor AKI auf unsere Ergebnisse, konnte so minimiert werden. Unsere Patienten wiesen im Mittel das gleiche BL-Kreatinin auf. Zumindest außerhalb des kreatininblinden Bereiches scheint die Nierenfunktion in beiden Gruppen präoperativ ähnlich gewesen zu sein (Tabelle 9). Auch in der RUBY-Studie war dies der Fall und schien keinen Einfluss auf AKI-Persistenz zu haben (Hoste et al., 2020).

Bisher konnte kein Konsens über die Definition der renalen Erholung gefunden werden. Sowohl der Zeitpunkt der Erfassung, als auch der Grenzwert der Parameter, sind nicht festgelegt und entsprechend variabel sind auch die Erholungsraten der Studien. Sie bewegen sich zwischen bis zu 42 % bei Fiorentino et al., die als Kriterium das Überleben bis und die Dialysefreiheit an Tag 60 nach AKI nutzten (Fiorentino et al., 2019) und 26,6 % bei Kellum et al. als Rückgang des Serum-Kreatinins auf weniger als 150 % des BL-Wertes innerhalb von sieben Tagen nach AKI (Kellum et al., 2017). Newbury et al. betrachteten die Nierenfunktion 90 Tage nach AKI und definierten den Rückgang des Serum-Kreatinins auf den BL-Wert oder den Maximalwert des AKI-Stadium 1 nach

## 4 Diskussion

KDIGO als Erholung (Newbury et al., 2021). Duff und Murray wiederum beschrieben eine Erholung von AKI retrospektiv als Rückgang des Serum-Kreatinins um das 0,66-fache des vermuteten Wertes bei AKI (Duff and Murray, 2020) und Meersch et al. nutzten den Tag der Krankenhausentlassung als Stichtag für den Rückgang des Serum-Kreatinins auf den präoperativen Wert (Meersch et al., 2014). Aregger et al. unterscheiden sogar zwischen früher Erholung, innerhalb von sieben Tagen nach AKI, später Erholung und persistierender AKI (Aregger et al., 2014). Diese Differenzierung ist kongruent zur Definition einer AKD als Persistenz der AKI über mehr als sieben Tage (KDIGO, 2012a). Die Entwicklung einer AKD steigert die Morbidität und Mortalität erheblich (Hsu et al., 2019, James et al., 2019). Kellum et al. beschrieben eine Reduktion des 1-Jahres-Überlebens von 90 % bei Patienten mit Erholung innerhalb von sieben Tagen auf unter 40 % bei persistierender Nierenschädigung (Göcze et al., 2017, Kellum et al., 2017). Eine frühe Erholung bringt eine signifikante Reduktion der Mortalität mit sich. Es ist also besonders interessant, Marker zur Vorhersage der Erholung der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen nach AKI zu untersuchen. Auch wir fokussierten uns daher auf die Erholung der Nierenfunktion bis Tag 7 nach AKI. Im Sinne der Abwesenheit von AKI-Kriterien in Bezug auf das Serum-Kreatinin definierten wir die Erholung als Rückgang des Serum-Kreatinins auf das 1,5-fache des BL-Wertes ohne RRT.

## 4 Diskussion

### 4.1.3 Erfassung der klinischen Daten

Um möglichst viele Zusammenhänge und Einflussfaktoren zu identifizieren, erstellten wir ein umfangreiches CRF der Patienten. Nicht immer konnten zu jedem Zeitpunkt sämtliche Parameter für alle Patienten erfasst werden. Das betrifft vor allem spezielle und teure Parameter die nur in bestimmten klinischen Konstellationen bestimmt oder durch Interventionen verfälscht werden. Auch durch die Verlegung auf die Normalstation wurde die Erfassung eingeschränkt. Zudem verstarben im Verlauf einige Patienten und wir passten die Anzahl der Daten entsprechend bei der statistischen Auswertung an.

Bei der Nachbetrachtung hielten wir uns an die Empfehlungen der KDIGO, welche eine Reevaluation nach drei Monaten empfiehlt. Dies ist außerdem der Zeitpunkt, ab welchem eine Einschränkung der Nierenfunktion zur Diagnose einer CKD führt (Bellomo et al., 2004b, Chawla et al., 2014b, KDIGO, 2012a). Dennoch konnten Macedo et al. 2012 zeigen, dass die Erholung der Nierenfunktion nach drei Monaten längst nicht abgeschlossen ist und teilweise Veränderungen noch bis 18 Monate nach AKI auftreten. Die Erholung ist individuell sehr unterschiedlich und die Verlaufsbeurteilung sollte nicht zu früh beendet werden. Eine erneute Bewertung nach einem Jahr ist empfehlenswert (Macedo et al., 2012). Diese späte Einschätzung war nur in wenigen Fällen aufgrund von Versterben, Wohnortwechsel oder Unmöglichkeit der Kontaktaufnahme nicht gegeben und deshalb der Anteil der vollständigen Erfassung für die statistische Auswertung groß genug.

### 4.1.4 Next Generation Sequencing

In unserer Studie untersuchten wir die differentielle Expression von miRNAs bei Erholung der Nierenfunktion oder persistierender AKI. Ein etabliertes Verfahren zur Detektion differentiell exprimierter miRNAs ist das NGS. Als Hochdurchsatzverfahren hat es sich in der Genomsequenzierung in den letzten Jahren gegen den vorherigen Goldstandard der PCR und Sanger-Sequenzierung durchgesetzt. Es ist mittels NGS möglich, bereits eine kleine Menge DNA oder RNA zu analysieren. Dabei kann eine parallele Sequenzierung mehrerer Zielstrukturen in mehreren Proben in nur einem Durchlauf durchgeführt werden, wodurch es sowohl zeit-, als auch kostengünstiger ist (Serrati et al., 2016). Es ist außerdem möglich, sowohl bekannte als auch neue miRNAs zu identifizieren (Liu, 2018). NGS kann genutzt werden, um zunächst zu prüfen, welche miRNAs in der Probe exprimiert sind. So hat das NGS in Teilbereichen der medizinischen Forschung bereits seinen festen Stellenwert. Guo et al. erfassten hierdurch zum Beispiel das miRNA-Profil beim Mammakarzinom, Chen et al. beschrieben zahlreiche miRNAs als potentielle Marker verschiedener Krebserkrankungen und Schulte et al. untersuchten Expressionsunterschiede zwischen Neuroblastomen mit guter oder schlechter Prognose (Chen et al., 2008, Guo et al., 2013, Schulte et al., 2010). Wir beauftragten für die NGS die Firma QIAGEN Genomic Services in Hilden mit der Sequenzierung von sechs repräsentativen, gepaarten Proben. QIAGEN bietet das NGS als kommerzielles Verfahren an, sodass wir systematische Fehler minimierten und die Ergebnisse eine belastbare Grundlage für kommende Studien bilden.

Die Auswahl der Patientenproben für das NGS erfolgte nach dem *Matched-Pair-Design*, welches eine in der aktuellen Literatur verbreitete Methode ist. Es werden zwischen den Studienarmen Paare gebildet, die sich in verschiedenen Attributen ähneln. So soll der Einfluss dieser Merkmale auf das Ergebnis minimiert und stattdessen das Augenmerk auf die untersuchten Parameter gelenkt werden. Aguado-Fraile et al. und Kanki et al. beispielsweise nutzten das Verfahren, um Expressionsunterschiede von miRNAs zwischen Patienten mit und ohne AKI zu finden und bildeten entsprechende *matched-pairs* (Aguado-Fraile et al., 2015, Kanki et al., 2014). Bei unserer Auswahl konzentrierten wir uns auf die Hauptursachen der AKI (siehe Tabelle 20) (Hoste et al., 2015, Hoste and Vandenberghe, 2017). Wir versuchten so, den Einfluss dieser auf die Ausprägung der miRNAs zu minimieren und solche zu identifizieren, deren

#### 4 Diskussion

Expressionsunterschiede vorwiegend mit Erholung von oder Persistenz der AKI assoziiert waren.

### 4.1.5 Netzwerkanalyse

Proteine und ihre Interaktionen bilden die Basis zellulärer Abläufe. Durch die Analyse dieser Wechselwirkungen können biologische Vorgänge veranschaulicht werden. Es wurde bereits beschrieben, dass miRNAs die Expression von Genen beeinflussen und unter anderem Zellwachstum, Proliferation, Differenzierung und Apoptose steuern können (Gebert and MacRae, 2019). Nachdem vielversprechende miRNAs ausgewählt wurden, führten unsere Kooperationspartner am Luxembourg Institute of Health mit den gefundenen miRNAs Netzwerkanalysen durch (Abb. 9). Zunächst wurden in Datenbanken Zielstrukturen, die mit Nierenschäden assoziiert sind, erfasst und schließlich Interaktionswege zwischen miRNAs und diesen Strukturen aufgezeigt. Die identifizierten Gene spielen vor allem bei Apoptose, Proliferation und im vaskulären System eine Rolle. Das Verfahren und auch unsere gefundenen Verbindungen sind nicht neu und wurden bereits in vielen Studien angewandt und bestätigt. Lee et al. versuchten mittels Netzwerkanalyse die Wirkmechanismen von miRNAs in Zusammenhang mit AKI zu verstehen und fanden das FOXO3-Gen als Schlüsselmolekül bei toxischer AKI (Lee et al., 2014). Cheng und Wang identifizierten verschiedene Signalwege, die mit AKI nach Nierentransplantation in Verbindung stehen könnten (Cheng and Wang, 2020) und Zhang et al. konnten mithilfe von Netzwerkanalysen mögliche Angriffspunkte und passende Substanzen zur Therapie einer Cisplatin-induzierten Nierenschädigung finden (Zhang et al., 2019). Netzwerkanalysen sind sinnvoll, um einerseits zu verifizieren, dass gefundene miRNAs auch zur untersuchten Schädigung passen und andererseits mögliche Signalwege zu identifizieren.

### 4.1.6 Quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion

Nachdem mittels NGS in einer Stichprobe miRNAs gefunden wurden, die zwischen den Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägt waren, sollten die Unterschiede für alle Patienten quantifiziert und der zeitliche Verlauf untersucht werden. Die Firma TAmiRNA in Wien, Österreich, untersuchte in unserem Auftrag mittels qPCR Plasmaproben aller Patienten von Tag 1 und 7. Die qPCR dient, wie auch die PCR, der Vervielfältigung von Nukleinsäuren, kann aber gleichzeitig das Ergebnis quantifizieren. In den letzten Jahren hat sich diese Methode auch zur Analyse von miRNAs etabliert und wird in zahlreichen Studien angewandt. Forero et al. verglichen verschiedene qPCR-basierte Methoden zur miRNA-Analyse und Bustin et al. verfassten eine Leitlinie (*MIQE-Guideline, Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR*), um die Ergebnisse verlässlich reproduzierbar und vergleichbar zu machen (Bustin et al., 2009, Forero et al., 2019). Auf dem Weg von der Probengewinnung bis zur fertigen Analyse gibt es zahlreiche Fehlerquellen, von denen die wichtigsten von Taylor et al. zusammengetragen wurden (Taylor et al., 2019). Um die technische Varianz zu prüfen, ist es möglich, bekannte Kontrollen in die Analyse zu integrieren. Damit die Ergebnisse und Methoden reproduzierbar sind und möglichst viele Störfaktoren eliminiert wurden, wurde die qPCR von der Firma TAmiRNA in Wien durchgeführt. Sie fügten unseren Proben bei der RNA-Extraktion, der cDNA-Synthese und der PCR-Amplifikation solche Kontrollen hinzu. Wird dieser Schritt versäumt, kann durch eine unzureichende Normalisierung das gesamte Ergebnis verschoben werden. Bei großen Expressionsunterschieden ist dieser Einfluss gering, kann aber bei geringeren Unterschieden starke Auswirkungen haben (Peltier and Latham, 2008). Obwohl das Verfahren der qPCR zunächst ideal erscheint, übersteigt es doch teilweise die Möglichkeiten eines innerklinischen oder Studienlabors und ist auch aufgrund fehlender Standards zur miRNA-Quantifizierung noch nicht in der Routine des klinischen Alltags etabliert (Redshaw et al., 2013). Doch haben sich bereits einige spezialisierte Labore etabliert. Die vorliegende Studie dient als Pilotstudie für multizentrische Folgestudien.

Um neue Biomarker bezüglich ihres Mehrwerts einzuordnen, muss ihre Spezifität und Sensibilität eingeschätzt und so die diagnostische Qualität untersucht werden. Erst so wird ein Vergleich mit bereits etablierten und auch anderen neuen Biomarkern möglich. ROC-Kurven sind ein dafür geeignetes statistisches Verfahren. Dabei werden Sensitivität und die Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) gegeneinander aufgetragen. Die Fläche unter

#### 4 Diskussion

der Kurve (*AUROC*) beschreibt den prognostischen Wert. Ist die *AUROC* größer 0,5, ist die Aussagekraft gut und mit steigendem Wert erhöht sich auch die Verlässlichkeit des Biomarkers (Hoo et al., 2017). Cook diskutierte verschiedene Methoden, darunter ROC-Kurven, die zur Einschätzung des prädiktiven Wertes von Markern eingesetzt werden (Cook, 2018). Auch Grund und Sabin beschrieben die Erfassung der *AUROC* als gute Möglichkeit zur Einschätzung der Vorhersagekraft (Grund and Sabin, 2010). Die Firma TAmiRNA erstellte für die vier miRNAs ROC-Kurven. An Tag 1 ergaben sich für alle *AUROC*s über 0,5, mit dem besten Wert für die miR-125b-5p (*AUROC* = 0,78) (Tabelle 23). Der Vergleich dieser Ergebnisse mit anderen prognostisch relevanten Biomarkern wird im Abschnitt „Einordnung als prognostische Marker“ diskutiert.

## 4 Diskussion

### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Mittelpunkt unserer Studie stand die Erholung der Nierenfunktion nach AKI. Wir untersuchten eine Vielzahl klinischer Daten und bekannter prognostischer Faktoren und analysierten schließlich differentiell exprimierte miRNAs.

#### 4.2.1 Klinische Daten

##### *Patientenkollektiv*

Wir prüften unsere Kohorte auf relevante Patientencharakteristika, vorbeschriebene Risikofaktoren (Chawla et al., 2011, Helgadottir et al., 2016) und deren Einfluss auf die Erholung der Nierenfunktion (Tabelle 6). Sowohl Alter, weibliches Geschlecht als auch eine vorbestehende CKD werden in den KDIGO-Leitlinien als Risikofaktoren für eine AKI beschrieben (KDIGO, 2012a). Eine Übertragung als Risikofaktoren für eine AKI-Persistenz konnten wir nur teilweise zeigen. Das Durchschnittsalter in unserer Kohorte lag bei 68 Jahren. Interessanterweise waren aber Patienten mit Erholung der Nierenfunktion im Durchschnitt älter als Patienten mit Erholung der Nierenfunktion. Nur 27 % unserer Patienten waren weiblich. Von ihnen erholten sich lediglich 21 %, während bei 79 % die AKI persistierte. CKD und AKI sind nach Chawla ineinander übergehende Syndrome und CKD ist der Hauptrisikofaktor für eine AKI. Patienten mit vorbestehender CKD erleiden damit häufiger eine AKI und Patienten mit AKI haben ein erhöhtes Risiko für die Neuentstehung oder Verschlechterung einer bestehenden CKD (Chawla et al., 2014b). Etwa ein Fünftel unserer Patienten litt bereits vor Einschluss an einer CKD, dieser Anteil war in beiden Gruppen gleich. Schetz et al. zeigten, dass eine CKD die Prognose nur bei Patienten mit AKI Stadium 3 und RRT verschlechterte (Schetz et al., 2015). Auch Srisawat et al. und Kellum et al. untersuchten den Zusammenhang von Patientencharakteristika und Nierenerholung. Entgegen unserer Ergebnisse zeigten beide einen Zusammenhang zwischen höherem Alter und verzögerter Erholung. Srisawat et al. beschrieben keinen Unterschied im Geschlecht, wobei Kellum et al. ebenfalls mehr Frauen in den Gruppen mit verzögerter oder ausbleibender Erholung fanden und bei Kellum et al. führte eine vorbestehende CKD häufiger zu schlechten Verläufen (Kellum et al., 2017, Srisawat et al., 2011b). Bezüglich Komorbiditäten und Vormedikation war lediglich die Einnahme von Betablockern in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant häufiger (Tabelle 6). Die Bedeutung ist bisher wenig untersucht. O'Neal et al. zeigten einen vagen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer AKI Stadium 2 nach kardiochirurgischen Eingriffen und der präoperativen Einnahme von Betablockern

## 4 Diskussion

(O'Neal et al., 2017). In unserem Kollektiv gab es keine Korrelation zwischen Betablockern und kardiochirurgischen Eingriffen als Ursache für die Aufnahme auf die Intensivstation. In der Literatur sind viele Vorerkrankungen und -Medikationen beschrieben, die das Auftreten einer AKI und die ausbleibende Erholung der Nierenfunktion begünstigen. In unserem kleinen Kollektiv, mit einem nicht auszuschließenden Selektionsbias, konnten wir nicht alle bestätigen oder fanden sogar widersprüchliche Ergebnisse. Größere, multizentrische Studien sind für belastbare Aussagen notwendig.

### *Nierenfunktion*

Die Schwere der AKI bei Einschluss, definiert als ein höheres AKI-Stadium nach KDIGO, war in beiden Gruppen gleich (Tabelle 7). In beiden Gruppen hatten etwa zwei Drittel der Patienten eine AKI Stadium 2 und ein Drittel ein Stadium 3. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen einer schlechteren Nierenfunktion und persistierender AKI und im Umkehrschluss eines niedrigeren Stadiums mit früherer Erholung der Nierenfunktion feststellen. Damit widerspricht unser Ergebnis Chawla et al., die 2011 in einer Studie mit über 11.500 Patienten beschrieben, dass ein höheres AKI-Stadium ein höheres Risiko für die Entwicklung einer CKD darstellt (Chawla et al., 2011). Es ist zumindest anzunehmen, dass dies sich auch in der Früherholung schon widerspiegeln sollte. Ein Jahr später konnte dieser Zusammenhang von Macedo et al. allerdings nicht reproduziert werden (Macedo et al., 2012). Wir betrachteten nur Patienten mit einer höhergradigen AKI (Stadium 2 und 3 nach KDIGO). Es ist durchaus denkbar, dass eine AKI Stadium 1 eine bessere Prognose hätte und das Ergebnis dementsprechend anders ausfallen würde.

Die Nierenfunktion vor der Schädigung wird häufig anhand des BL-Kreatinins eingeschätzt und die Erholung als Rückgang auf ein Vielfaches dieses Wertes festgelegt. Eine vorbestehende Funktionseinschränkung im Sinne eines erhöhten BL-Kreatinins könnte Einfluss auf die Erholung nach AKI haben. Wir konnten keinen Unterschied im BL-Kreatinin zwischen den Patientengruppen feststellen. Zu diesem Schluss kamen auch Srisawat et al. bei ihrer Untersuchung zu prädiktiven Biomarkern für eine Nierenerholung an über 800 Patienten mit Nierenersatzverfahren bei AKI (Srisawat et al., 2011b). Macedo et al. beschrieben eine geringere Erholung bei vorbestehend reduzierter Nierenfunktion 18 Monate nach AKI, Ponte et al. hingegen fanden bis zur Krankenhausentlassung sogar eine bessere Erholungsrate bei Patienten mit

## 4 Diskussion

vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion (Macedo et al., 2012, Ponte et al., 2008). Diese sehr unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich am ehesten dadurch erklären, dass sowohl die Definition der Nierenerholung, als auch Zeitpunkt der Evaluation differierten. Mit einer Konsensusdefinition für renale Erholung könnten solche Ergebnisse besser vergleichbar gemacht werden.

Bezüglich der Retentionsparameter im Verlauf wiesen das Serum-Kreatinin, der Harnstoff und die GFR nur an Tag 7 signifikante Unterschiede auf (Tabelle 9), was nicht verwundert, da die Zuordnung der Patienten sich an diesen Werten orientierte. Die Diurese als weiterer Parameter für die Diagnose einer AKI (KDIGO, 2012a) war an allen Tagen in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant geringer. Bei Entlassung von der Intensivstation und aus dem Krankenhaus gab es keine signifikanten Unterschiede im Serum-Kreatinin mehr. Serum-Kreatinin, Harnstoff, aber auch Cystatin C und die sich jeweils ergebende GFR, aber auch Diurese und Flüssigkeitsbilanz werden durch den Einsatz einer RRT beeinflusst und sind dann nicht als Marker der Nierenfunktion zu verwenden. Entsprechend wurden auch alle dialysepflichtigen Patienten der Gruppe mit persistierender AKI zugeordnet. Trotz der festen Verankerung der Diurese in den KDIGO-Kriterien gibt es kaum Studien, die eine Olig- oder Anurie als Maßstab für den Verlauf nach AKI untersuchten (Goldstein et al., 2014). Möglicherweise sind die Einflussfaktoren auf die Urinproduktion zu multifaktoriell, um einen direkten Zusammenhang herzustellen. Dennoch ist die Diurese nicht nur ein leicht zu erfassender Parameter, die Beurteilung ist außerdem prognoserelevant, wie Kellum et al. 2015 zeigten. Es erwies sich als ungünstiger, wenn Patienten eine AKI Stadium 3 entwickelten und die Diagnose durch eine Kombination von Kreatininanstieg mit Oligurie gestellt wird, als wenn nur ein Kriterium erfüllt wurde (Kellum et al., 2015). Zwar wurde in unserer Studie bei einem deutlich größeren Anteil der Patienten mit persistierender AKI die Diagnose aufgrund beider Parameter gestellt, statistisch ergab sich aber kein signifikanter Unterschied. Die Diurese unserer Patienten war in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion zu jedem betrachteten Zeitpunkt signifikant höher als in der Gruppe mit persistierender AKI. In dieser Gruppe war die Rate an RRT allerdings auch deutlich erhöht (Tabelle 8), was durch die Filtration zu einer geringeren Eigendiurese führen kann. Nicht nur die Diurese, auch die Flüssigkeitsbilanz über 24 Stunden, scheint Einfluss auf die Erholung der Nierenfunktion zu haben. Die RENAL-Studie und später auch Gaiao und Paiva zeigten einen negativen Zusammenhang zwischen erhöhter Flüssigkeitsbilanz

## 4 Diskussion

und Nierenerholung (Gaião and Paiva, 2017, Investigators et al., 2009). Bei unseren Patienten mit persistierender AKI war die Flüssigkeitsbilanz am Tag des Einschlusses deutlich positiv, während die andere Gruppe im Schnitt bereits milde negativ bilanziert wurde. An den anderen Tagen gab es keine signifikanten Unterschiede. Auch dieser Zusammenhang kann durch den vermehrten Einsatz von RRT in der Gruppe mit persistierender AKI erklärt werden. Hierdurch kann der Volumenhaushalt gezielt gesteuert werden.

Nach wie vor ist der optimale Zeitpunkt zur Entscheidung für und die Einleitung einer RRT nicht klar definiert. Die Untersuchungen, ob Patienten von einem frühen Einsatz oder einem abwartenden Verhalten profitieren, sind nicht eindeutig. Obwohl Zarbock et al. sich 2016 mit der ELAIN-Studie für einen Überlebensvorteil bei früher Initiierung einer RRT aussprachen (Zarbock et al., 2016), wurde ihnen mit den AKIKI-, IDEAL-ICU- und STARRT-AKI-Studien widersprochen (Barbar et al., 2018, Gaudry et al., 2016, STARRT-AKI-Investigators et al., 2020). Diese groß angelegten Untersuchungen zeigten keinen Vorteil im Überleben durch frühen RRT-Einsatz. Die Indikationsstellung erfolgt daher weiterhin durch den behandelnden Arzt als Einzelfallentscheidung in Gesamtschau des Patientenzustandes (Ronco et al., 2019, Wang and Bellomo, 2017, Kullmar and Zarbock, 2019, Ostermann et al., 2016) und unter Berücksichtigung der absoluten Indikationen. Zum Studieneinschluss hatte in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion kein Patient eine absolute Dialyseindikation, dies war aber bei einem Viertel der Patienten mit persistierender AKI der Fall (Tabelle 8). Zu den absoluten Dialyseindikationen gehören eine therapierefraktäre Hyperkaliämie, Hypervolämie, metabolische Azidose und Hyperurikämie als potentiell lebensbedrohliche Komplikationen einer AKI (Tabelle 3) (Kullmar and Zarbock, 2019). Insgesamt benötigten 66 % der Patienten mit persistierende AKI eine RRT, die Durchschnittsdauer lag bei 180 Stunden. Das ist dreimal so häufig wie in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion (22 %) und fast 26-mal so lange (Tabelle 8). Auch Pannu et al. fanden in ihrer Studie einen vermehrten Einsatz von RRT bei fehlender Nierenerholung (Pannu et al., 2013). Allerdings statuierten Schneider und Bagshaw, dass es weiterer randomisierter Studien bedarf, um den Zusammenhang von RRT und ausbleibender Erholung der Nierenfunktion nachzuweisen (Schneider and Bagshaw, 2014). Bei Entlassung von der Intensivstation und auch noch aus dem Krankenhaus war kein Patient in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion dialysepflichtig, wohingegen dies bei persistierender AKI

#### 4 Diskussion

bei jeweils über 50 % der Patienten der Fall war. Vier Patienten, deren Nierenfunktion sich zunächst an Tag 7 erholt hatte, benötigten im Verlauf wegen einer therapierefraktären Hypervolämie eine RRT. Kellum et al. untersuchten fast 17.000 Patienten mit AKI Stadium 2 oder 3 nach KDIGO und die jeweiligen Verläufe. Sie beschrieben fünf Verläufe der AKI und Erholung von AKI (Abb. 3). Unter anderem gab es hierbei eine frühe Erholung mit ein- oder mehrfachen Rezidiven im Verlauf und schließlich anhaltender Erholung (Kellum et al., 2017). Wir betrachteten nur die frühe Erholung bis Tag 7, es ist aber denkbar, dass diese Patienten einen solchen Verlauf mit initialer Erholung und anschließender erneuter Verschlechterung, genommen haben. Die Diagnose einer AKI wurde bei ihnen anhand der Oligurie, nicht des Serum-Kreatinins, gestellt. Dieses war zwar initial auch erhöht, aber ab Tag 7 bereits wieder gesunken. Auch im Langzeitverlauf blieb die Nierenfunktion erhalten.

Bei der Betrachtung der Elektrolyte ergaben sich lediglich bei den Kaliumwerten Unterschiede. Diese waren in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant höher als bei Erholung der Nierenfunktion (Tabelle 10). Das höhere Kalium hat zwei Hauptursachen. Zum einen führt eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer unzureichenden Ausscheidung und damit Kumulation im Körper, zum anderen finden wir unter den Patienten mit persistierender AKI deutlich mehr Patienten nach herzchirurgischen Operationen. Howitt et al. zeigten 2020, dass das Auftreten von Vorhofflimmern und -Flattern nach herzchirurgischen Eingriffen und damit einhergehend ein längerer Krankenhausaufenthalt sowie eine erhöhte Mortalität durch Kaliumspiegel über 4,5 mmol/l signifikant reduziert ist (Howitt et al., 2020). Auch auf unserer Intensivstation und bereits perioperativ wird Kalium aus diesem Grund substituiert. Der Zusammenhang spiegelt sich auch in den bis Tag 7 jederzeit höheren Kaliumwerten in der Gruppe mit persistierender AKI wider. Gao et al. beschrieben einen Zusammenhang zwischen erhöhten, aber auch erniedrigten Kaliumwerten und einer höheren Mortalität (Gao et al., 2019) und Chen et al. statuierten, dass zumindest bei oligurischen Patienten eine Hyperkaliämie prognostisch ungünstig ist und zu einem Fortschreiten der AKI führt (Chen et al., 2021). In unserem Patientenkollektiv kann dieser Zusammenhang unter den gegebenen Umständen nicht abschließend evaluiert werden. Am ehesten sind die Unterschiede wie oben beschrieben multifaktoriell.

## 4 Diskussion

### *Infektion*

Hauptursache für eine AKI ist die Sepsis (Bellomo et al., 2004b, Uchino et al., 2005b, Hoste et al., 2015). Wenngleich nicht die häufigste Ursache in unserem Patientenkollektiv, hatten doch 17 % der Patienten mit Erholung der Nierenfunktion und sogar 26 % der Patienten mit persistierender AKI bei Aufnahme eine Sepsis (Tabelle 6, Abb. 11). Bagshaw et al. beschrieben, dass Patienten mit septischer AKI generell schwerer erkrankt und damit in ihren physiologischen Kompensationsmechanismen stärker eingeschränkt sind als Patienten mit nicht-septischer AKI. Sie weisen damit sowohl längere Krankenhausverweildauern, als auch eine erhöhte Mortalität auf (Bagshaw et al., 2008). Eine Betrachtung der Infektparameter ist entsprechend interessant (Tabelle 12).

Eine weit verbreitete Untersuchung zur Erfassung eines septischen Geschehens ist die Bestimmung der Leukozytenzahl. Nicht nur Infektionen können zu einer Leukozytose führen, auch Malignome, bestimmte Medikamente und physischer oder psychischer Stress können die Zahl der Leukozyten erhöhen (Cerny and Rosmarin, 2012, Riley and Rupert, 2015). Bagshaw et al. zeigten, dass Patienten mit septischer AKI eine höhere Leukozytenzahl aufwiesen als Patienten mit Sepsis ohne AKI oder Patienten mit nicht-septischer AKI (Bagshaw et al., 2008). Eine ausgeprägtere Leukozytose begünstigt außerdem langfristige Nierenschäden (Erlinger et al, 2003; Fried et al, 2004). Sehr hohe, aber auch sehr niedrige Werte sind weiterhin Prädiktoren für Morbidität und Mortalität (Abidi et al., 2011, Felmet et al., 2005, Merino et al., 2012). Die Bestimmung der Leukozytenzahl ist weitreichend verfügbar, relativ einfach und kostengünstig. Han et al. untersuchten deshalb 2014 in einer retrospektiven Studie, ob aus der Leukozytenzahl Rückschlüsse auf das AKI-Risiko gezogen werden können. Auch sie fanden einen u-förmigen Zusammenhang. Daraus schlossen sie, dass bei sehr hohen und sehr niedrigen Leukozytenzahlen das höchste Risiko für eine AKI besteht (Han et al., 2014). Bei unserer Auswertung zeigten sich in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant höhere Leukozytenzahlen an Tag 1, 2 und 7 (Tabelle 12). Insgesamt hatten aber alle Patienten im Mittel eine Leukozytose. Wie eingangs beschrieben, kann sowohl eine Infektion als auch erhöhter Stress, der beispielsweise durch Operationen entsteht, zur Freisetzung von Leukozyten führen. Der Argumentation von Erlinger et al. und Fried et al. folgend, ist es denkbar, dass das Fortbestehen der AKI durch die Leukozytose unterstützt wurde.

## 4 Diskussion

Weitere Marker, wie CRP, PCT und IL-6 müssen zunächst im septischen Geschehen und dann im Rahmen der sepsis-assoziierten AKI eingeordnet werden. Fan et al. untersuchten 2016 den Stellenwert verschiedener Laborparameter bei Sepsis und Poston und Koyner diskutierten 2019 den aktuellen Wissensstand zu sepsis-assoziiertes AKI in Bezug auf Risikofaktoren, Früherkennung, Diagnose, Therapie und Folgen (Fan et al., 2016b, Poston and Koyner, 2019).

Das CRP ist ein Akute-Phase-Protein, welches vor allem bei bakteriellen Infektionen in der Leber synthetisiert und freigesetzt wird (Gabay and Kushner, 1999, Schmit and Vincent, 2008). Bei akuten Entzündungsreaktionen kann das CRP über ein bis zwei Tage auf ein Tausendfaches des Ausgangswertes ansteigen und zeigt eine gute Korrelation mit der Schwere von Infektionen (Povoa et al., 2005, Vigushin et al., 1993). Weiterhin hat CRP einen gewissen prognostischen Wert. Sehr hohe Werte bei Aufnahme oder auch im Verlauf steigende CRP-Werte korrelieren mit Organversagen, der Dauer des Intensivaufenthaltes und einer erhöhten Mortalität (Lobo et al., 2003). Bagshaw et al. verglichen Patienten mit septischer und nicht-septischer AKI. Sie beschrieben neben einer erhöhten Mortalität und längeren Krankenhausverweildauer bei septischer AKI, auch eine bessere Erholungsrate im Sinne einer Dialysefreiheit im späteren Verlauf (Bagshaw et al., 2008, Bagshaw et al., 2007). Zwar bestätigen unsere Erhebungen diese Ergebnisse, einen direkten Zusammenhang mit dem CRP konnten wir nicht zeigen. Dieses war in beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt erhöht, zeigte aber keine signifikanten Unterschiede zwischen AKI-Persistenz und Erholung. Eine mögliche Erklärung ist, dass ein CRP-Anstieg auch durch nichtinfektiöse Gewebeschäden, wie Operationen oder anderweitigen Zelluntergang, verursacht werden kann (Fan et al., 2016b, Mamani et al., 2012, Neumaier et al., 2006, Reinhart et al., 2012).

Speziellere Inflammationsparameter, wie PCT und IL-6, wurden nicht bei allen Patienten und nicht zu allen Zeitpunkten bestimmt. PCT, das Vorläuferhormon von Calcitonin, steigt bei entzündlichen Geschehen innerhalb von vier Stunden an und ist damit ein guter Frühmarker der Inflammation (Brunkhorst et al., 1998, Brunkhorst et al., 2000, Dandona et al., 1994). Außerdem scheint es zur Differenzierung zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Inflammation geeignet (Boeken, 2000, de Werra et al., 1997, Muller et al., 2000). Auch das Zytokin IL-6 kann sowohl bei infektiöser Inflammationen, aber auch bei nicht-infektiösen Geschehen erhöht sein und ist ein entscheidender früher Marker zur Erkennung inflammatorischer Prozesse (Giannoudis et al., 2008). Außerdem scheint eine

## 4 Diskussion

Korrelation der Höhe des IL-6-Spiegels sowohl mit der Schwere der Erkrankung und Organdysfunktion, als auch Mortalität und Morbidität zu bestehen (Kellum et al., 2007, Oda et al., 2005). Sowohl PCT als auch IL-6 lagen bei all unseren Patienten deutlich oberhalb der Normwerte. Doch wie alle in diesem Kapitel besprochenen Marker, steigen beide nicht nur im Falle einer Infektion, sondern auch bei anderen inflammatorischen Reaktionen, nach Operationen und auch Trauma, an. Erheblich höhere Werte zwischen den Patientengruppen gab es lediglich an Tag 1 und 2 beim PCT. Obwohl die Unterschiede an den übrigen Zeitpunkten und bei IL-6 nicht signifikant waren, sind die absoluten Werte doch deutlich höher. Chun et al. und auch Zhang et al. beschrieben, dass erhöhte PCT- und IL-6-Werte das Auftreten einer AKI begünstigen (Chun et al., 2019, Zhang et al., 2015) und Lan et al. zeigten, dass bei Infektion die miR-494 überexprimiert wird und ihrerseits zu einem Anstieg der Infektparameter und einer Aggravation der Nierenschädigung führt (Lan et al., 2012).

Auch wir konnten Sepsis als Risikofaktor für eine AKI bestätigen, aber auch, dass das anhaltende septische Geschehen die Nierenerholung verzögert, wie Ozrazgat-Baslanti in ihren aktuellen Untersuchungen zeigten (Ozrazgat-Baslanti et al., 2020). Obwohl dieser Zusammenhang sich nicht signifikant auf die einzelnen Laborwerte ausgewirkt hat, hatten 17 % der Patienten mit Erholung der Nierenfunktion und sogar 26 % der Patienten mit persistierender AKI bei Einschluss eine Sepsis. CRP, PCT und IL-6 reagieren nicht nur auf ein septisches Geschehen und sind damit am besten in Gesamtschau der Befunde zu werten. Kellum et al. zeigten, dass es bei Patienten mit Sepsis häufig nach Erholung zu erneuten AKI-Episoden kommt (Kellum et al., 2017). Die sepsis-assoziierte AKI führt im Langzeitverlauf zu einer höheren Morbidität, Mortalität und häufigeren Krankenhausaufenthalten, wie in der ASSESS-AKI-Studie und auch in der vorliegenden Studie gezeigt wurde (Go et al., 2010). In unserer gesamten Kohorte hatten 15 Patienten eine Sepsis. Drei dieser Patienten erholten sich bis Tag 7, zwei weitere bis zur Krankenhausentlassung und ein weiterer bis Tag 90 nach AKI. Sechs Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. Wir bestätigten damit, dass eine septische AKI eine sehr hohe Mortalitätsrate (40 %) hat, aber die Erholung der Nierenfunktion möglicherweise lediglich verzögert ist. Immerhin erholte sich die Nierenfunktion bis Tag 90 auch 40 % der Patienten mit septischer AKI.

## 4 Diskussion

### *Hämodynamik*

Ein entscheidender Faktor bei der Entstehung und Erholung von einer AKI ist der renale Perfusionsdruck (Roberts and Shaw, 2017). Er wird durch Hypovolämie, einen erhöhten intraabdominellen Druck, aber auch eine Stauung der Nierenvenen durch Volumenüberladung beeinflusst. Eine Folge ist der Verlust der Autoregulationsmechanismen der Nieren, die Druckschwankungen innerhalb eines gewissen Rahmens (bis zur Untergrenze eines MAD von 65 mmHg) normalerweise ausgleichen können (KDIGO, 2012b). Wegweisende Größen zur Einschätzung des Volumenstatus sind der MAD, der ZVD, die SVV und die Entwicklung des Serum-Laktats. Eine zielorientierte Therapie, wie sie in den Sepsisleitlinien längst Einzug gehalten hat, ist auch hier anzustreben (Brienza et al., 2009).

Die Aufrechterhaltung eines adäquaten MAD hat längst in der Intensivtherapie Einzug gehalten und wird jederzeit angestrebt. Ist der Volumenhaushalt des Patienten optimiert, kann zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Mitteldrucks der Einsatz von Vasopressoren indiziert sein (Pickkers et al., 2017, Vaara et al., 2012). Die Patienten mit persistierender AKI hatten zu allen Zeitpunkten einen signifikant höheren Bedarf an Noradrenalin. An Tag 7 war dieser sogar zehnmal so hoch. Dennoch war ihr MAD an Tag 7 mit gerade einmal 65mmHg signifikant niedriger (Tabelle 13). Meersch et al. zeigten 2017, dass eine Umsetzung des KDIGO-Bündels das Auftreten und die Schwere der AKI nach herzchirurgischen Eingriffen reduziert. Diese umfasst unter anderem die Vermeidung von Hypotension. Allerdings war in der PrevAKI-Studie im Rahmen der Katecholamine vor allem der Einsatz von Dobutamin wegweisend, welcher konsekutiv zu einem erhöhten MAD führte, wodurch sowohl das Auftreten, als auch die Schwere der AKI reduziert werden konnte (Meersch et al., 2017). Dieses Jahr analysierten von Groote et al. die Ergebnisse beider PrevAKI-Studien, um die Relevanz der einzelnen Komponenten des KDIGO-Bündels zu erfassen. Sie fanden heraus, dass die Vermeidung hypotensiver Phasen den größten Effekt auf die Entwicklung einer AKI haben (von Groote et al., 2022). In unserer Studie, die ein breiteres Patientenkontinuum umfasste, erhielten nur wenige Patienten Dobutamin, weshalb wir dies nicht genauer betrachteten. Es ist jedoch denkbar, dass der geringere Mitteldruck, trotz hoher Katecholamindosierungen, einen Einfluss auf die Erholung nach AKI hatte. Insgesamt scheinen die Patienten mit persistierender AKI kreislaufinstabiler zu sein. Während in der Gruppe der Patienten mit Erholung der Nierenfunktion nur etwa zehn Prozent eine extrakorporale Kreislaufunterstützung

## 4 Diskussion

benötigten, war dies bei persistierender AKI bei fast einem Drittel der Fall (Tabelle 13). Erst kürzlich beschrieben auch Ostermann und Lumlertgul AKI als häufige Komplikation unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung, wobei dieser Zusammenhang multifaktoriell zu sein scheint. Insgesamt sind Patienten, die ein extrakorporales System benötigen, schwerer erkrankt, müssen invasiv beatmet werden und können Komplikationen der extrakorporalen Unterstützung erleiden (Ostermann and Lumlertgul, 2021). Aufgrund dieser zusätzlichen Einflussfaktoren kann der Einsatz extrakorporaler Systeme nicht als alleiniger Risikofaktor für die Entstehung einer AKI angenommen werden. Die signifikante Korrelation zwischen der erhöhten Rate an extrakorporaler Unterstützung mit persistierender AKI kann also auch widerspiegeln, dass die betrachteten Patienten insgesamt kritischer krank waren.

Obwohl durch Bluttransfusionen der Sauerstofftransport im Blut optimiert werden soll und dies der Nierenerholung zuträglich sein sollte, zeigten sowohl Haase et al., als auch Karkouti, dass zwischen Erythrozytentransfusion und dem vermehrten Auftreten von AKI ein direkter Zusammenhang besteht. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass Erythrozyten nach Lagerung den Sauerstoff schlechter im Gewebe abgeben können (Cohen and Matot, 2013). Es ist aber nicht abschließend geklärt, ob die zugrundeliegende Anämie, die Schwere der Operation oder die Transfusion an sich Hauptursache ist (Haase et al., 2012, Karkouti et al., 2015). Unsere Studie bestätigt, dass die Patienten mit persistierender AKI mehr Erythrozytenkonzentrate erhalten haben (Tabelle 13). Sicher ist die ausbleibende Erholung aber nicht allein durch die Transfusion zu erklären. Vielmehr ist denkbar, dass die Patienten mit persistierender AKI zum einen aufgrund vorbestehender Defizite und zum anderen durch Komplikationen im Verlauf ein erhöhtes Risiko für eine Bluttransfusion hatten und außerdem eine schlechtere Erholungsrate nach AKI.

Serum-Laktat hat sich als wertvoller Marker einerseits zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung, andererseits als Richtwert für die Volumentherapie bei Sepsis etabliert. Auch in der KDIGO-Leitlinie wird Laktat als Richtwert für die Einschätzung des Volumenstatus der Patienten empfohlen (KDIGO, 2012b). Es konnte gezeigt werden, dass die Laktatspiegel mit Morbidität und Mortalität korrelieren (Filho et al., 2016, Mikkelsen et al., 2009). In unserer Kohorte war der Laktatspiegel bei den Patienten mit persistierender AKI an Tag 1 bis 3 signifikant höher als bei den Patienten mit Erholung der Nierenfunktion (Tabelle 13). Dieser Unterschied unterstreicht nochmals, dass die

## 4 Diskussion

Patienten zumindest akut schwerer erkrankt waren und korreliert auch mit den Unterschieden in den weiteren prognostischen Werten und den Langzeitbeobachtungen, was im weiteren Verlauf ausgeführt wird.

### *Lungenfunktion*

Kritisch kranke Patienten sind häufig postoperativ und auch im weiteren Verlauf auf teils prolongierte Beatmung angewiesen. Bereits 2013 zeigten van den Akker et al., dass mechanische Ventilation zu einem dreifach erhöhten Risiko für eine AKI führt (van den Akker et al., 2013). Bei Patienten, die sowohl ein respiratorisches Versagen, als auch eine AKI erleiden, betrug die Mortalität sogar 60 bis 80 % (Chertow, 1995). Dieser Zusammenhang zwischen mechanischer Ventilation und AKI wurde mehrfach bestätigt und kann durch verschiedene Mechanismen erklärt werden. Durch Überdruckbeatmung ändern sich die thorakalen Druckverhältnisse, was zu einem verminderten Herzzeitvolumen und subsequent einer reduzierten Nierenperfusion führt (Priebe et al., 1981). Neurohumorale Mediatoren, die während mechanischer Beatmung ausgeschüttet werden, führen zu Veränderungen des renalen Blutflusses und schließlich einer reduzierten GFR (Bullen et al., 2017). Neueste Erkenntnisse zeigen, dass es durch beatmungsassoziierte Lungenschädigung (*ventilator induced lung injury, VILI*) zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen kommt. Diese lösen nach Freisetzung in den Kreislauf eine Entzündungsreaktion in den Nieren aus (Hepokoski et al., 2017). Bereits vor einigen Jahrzehnten gab es Hinweise darauf, dass eine Überdruckbeatmung zu einem Rückgang der Diurese führt (Drury et al., 1947, Priebe et al., 1981). Hepokoski et al. konstatierten, dass durch eine angepasste Beatmung oder bestenfalls frühzeitige Entwöhnung vom Respirator das Risiko einer beatmungsassoziierten Nierenschädigung (*ventilator induced kidney injury, VIKI*) minimiert wird (Hepokoski et al., 2018).

Diese Zusammenhänge können auch auf unsere Patienten übertragen werden. Patienten mit persistierender AKI benötigten mit fast 300 gegenüber unter 200 Stunden deutlich länger eine invasive Beatmung ( $p = 0,0034$ ) und an Tag 0, 2 und 7 auch eine höhere inspiratorische Sauerstofffraktion. Hierunter waren die Blutgasanalysen ausgeglichen (Tabelle 14). Dies wurde durch die häufige Überprüfung und Anpassung durch das intensivmedizinische Personal gewährleistet. Insgesamt stellt sich aber auch bei uns die Frage, ob die längere Beatmungsdauer zur Persistenz der AKI geführt hat oder ob Patienten, die eine längere Beatmung benötigten, kritischer krank waren und sich deshalb

## 4 Diskussion

nicht von der AKI erholten. Der höhere Sauerstoffbedarf und die dreimal häufigere extrakorporale Unterstützung scheinen eher für letzteres zu sprechen (Tabelle 15).

### *Gerinnung*

Bei unseren Patienten wichen alle Gerinnungsparameter im Mittelwert fast zu jedem Zeitpunkt von den Normwerten ab (Tabelle 16). Die Begründung hierfür ist vielschichtig. Einerseits spiegelt sich hier wider, dass wir kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation betrachteten, andererseits waren einige Verschiebungen Folge der angewandten Therapien.

Sehr viele kritisch Kranke entwickeln Störungen der Gerinnung. Nach Levi und Opal reichen diese von einer Thrombozytopenie bei bis zu 44 % über eine Verlängerung der Gerinnungszeiten bei bis zu 28 % bis zur Abweichung von Gerinnungsfaktoren bei fast 99 % der Patienten (Levi and Opal, 2006).

Ursachen für eine Thrombozytopenie sind vorwiegend Sepsis, eine disseminierte intravasale Koagulopathie (*disseminated intravascular coagulation, DIC*), medikamenteninduzierte Thrombozytopenie und massiver Blutverlust. Nicht zuletzt kommt es aber auch bei RRT und extrakorporalen Unterstützungssystemen durch Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten am Fremdmaterial zu Verlusten (Straub, 2019). Es überrascht also nicht, dass in beiden Patientengruppen zumindest an Tag 0 bis 2 eine Thrombozytopenie zu finden war und es keine signifikanten Unterschiede gab. An Tag 7 war die Zahl bei persistierender AKI zwar signifikant niedriger, aber dennoch im Normbereich. Einige Studien beschrieben bereits einen Zusammenhang zwischen Thrombozytopenie und dem Auftreten einer AKI (Gameiro and Lopes, 2019) und Wu et al. schlugen die Thrombozytenzahl sogar als neuen Biomarker für AKI bei hämorrhagischem Schock vor (Wu et al., 2020). Dennoch erscheint bei normwertigen Zahlen ein Zusammenhang mit der AKI-Persistenz weit hergeholt. Damit extrakorporale Unterstützungssysteme, aber auch schon eine RRT, funktionieren, wird eine Gerinnungshemmung benötigt. Es kommt sonst zur Gerinnungsaktivierung an Fremdoberflächen und Verschluss der Systeme. Obwohl die KDIGO zur Antikoagulation bei RRT die lokale Applikation von Citrat empfiehlt (KDIGO, 2012a), ist der Einsatz von systemischem Heparin aufgrund von Grunderkrankungen, zur Thromboseprophylaxe oder zum Erhalt der Funktion extrakorporaler Systeme, häufig notwendig. Unsere Daten zeigen bei allen Patienten eine partielle Thromboplastinzeit im oberen Normbereich mit

## 4 Diskussion

signifikant höheren Werten an Tag 1 und 2 in der Gruppe mit persistierender AKI. Fast 30% der Patienten in dieser Gruppe benötigten extrakorporale Unterstützungssysteme und damit eine stärkere Antikoagulation (Tabelle 15). Bei allen Patienten fiel ein tendenziell erniedrigter Quick-Wert auf. Bei Erholung der Nierenfunktion war er nahe des unteren Referenzbereiches oder kurz darüber, während bei persistierender AKI eine deutliche Reduktion zu verzeichnen war. Der Quick-Wert erfasst die Funktion des extrinsischen Gerinnungssystems und wird häufig zur Therapiekontrolle bei Patienten unter Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten verwendet. Die meisten Gerinnungsfaktoren werden in der Leber synthetisiert, sodass er auch als Parameter für Leberfunktionsstörungen genutzt werden kann (Moll and Dietz, 1999).

Insgesamt war in der Gruppe mit persistierender AKI die Gerinnung in Richtung hämorrhagischer Diathese verschoben (Tabelle 16). Dies ist zum einen Ausdruck der schwereren Erkrankung der Patienten mit Verbrauch von Thrombozyten und möglicherweise Einschränkungen der Leberfunktion, zum anderen war die Hemmung der Gerinnung bei prothrombotischen Vorerkrankungen, zur Sicherung des Operationserfolgs, aber auch für die eingesetzte Therapie notwendig.

### *Prognostische Scores*

Um den Gesamtzustand erfassbar und vergleichbar zu machen und so die Schwere der Erkrankung einschätzen zu können, werden verschiedene Parameter zu prognostischen Werten zusammengefasst. Hierzu gehören der SOFA- und der APACHE-II-Score (Tabelle 17).

Der SOFA-Score dient zur Beurteilung des sequenziellen Organversagens. Seit seiner Entwicklung 1994, eigentlich um septische Patienten zu beurteilen, hat er weitestgehend Einzug in die tägliche Beurteilung von Patienten auf der Intensivstation gehalten und soll verschiedene Komplikationen beschreiben und objektiv erfassen (Singer et al., 2016). Je höher der Wert, desto schlechter ist der Gesamtzustand des Patienten (Lambden et al., 2019). In unserer Studie bestimmten wir den SOFA-Score an Tag 0, 1, 2 und 7. Unsere Patienten mit persistierender AKI hatten durchgängig einen signifikant höheren Score und waren damit akut schwerer erkrankt. Lin et al. fanden in einer sekundären Analyse der Patientendaten aus der RENAL-Studie einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten SOFA-Score und einer höheren 90-Tage-Mortalität (Lin et al., 2019). Bei

## 4 Diskussion

unseren Patienten lag die 90 Tage-Mortalität bei persistierender AKI bei mehr als 50 %. Wohingegen in der Gruppe mit Erholung kein Patient verstarb (Abb. 14).

Das am weitesten verbreitete Verfahren zur Abschätzung der Prognose von intensivpflichtigen Patienten ist der APACHE-II-Score. Das Akronym steht hierbei für die Evaluation der akuten Physiologie und chronischen Gesundheit (Knaus et al., 1985). Auch bei dieser Erfassung, welche wir nur an Tag 0 durchführten, ergab sich ein signifikant schlechteres Ergebnis bei den Patienten mit persistierender AKI, also erneut ein Hinweis auf eine schwerwiegendere Erkrankung und eine schlechtere Prognose. Mehta et al. führten eine randomisierte Studie zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender Dialyse bei intensivpflichtigen Patienten mit AKI durch. Auch sie fanden einen unabhängigen Zusammenhang zwischen einem erhöhten APACHE-II-Score, persistierender AKI und höherer Mortalität (Mehta et al., 2001).

Da sowohl der SOFA-Score, als auch der APACHE-II-Score primär nicht zur Einschätzung der renalen Prognose nach AKI entwickelt wurden, sind direkte Schlussfolgerungen zwischen höheren Werten und renaler Erholung schwierig. Der SOFA-Score umfasst unter anderem die Nierenfunktion, sodass es durch den Einschluss von Patienten mit AKI zu höheren Werten kommen muss. Bei erholten Patienten entfällt dieser Faktor im Verlauf und so können die Unterschiede im SOFA-Score schon durch die Einteilung der Patienten begründet werden. Beide Scores bewerten aber noch weitere Organsysteme und ein höherer Wert beschreibt einen insgesamt schlechteren Zustand des Patienten. Es kann daher lediglich geschlussfolgert werden, dass die akut schwerer Erkrankten sich schlechter von der AKI erholten und eine höhere Sterblichkeit hatten.

Obwohl Uchino et al. 2005 in einer groß angelegten Analyse internationaler Datenbanken sowohl SOFA-, als auch APACHE-II- und vier weiteren Scores den Vorhersagewert der Mortalität nach AKI absprachen (Uchino et al., 2005a), zeigten Wang et al. 2020, dass der SOFA-Score zumindest bei Patienten mit AKI, die eine RRT benötigten, eine bessere Abschätzung zulässt als der APACHE-II-Score (Wang et al., 2020). Eine vielversprechende Pilotstudie von Lee et al. ergab, dass der SOFA-Score in Verbindung mit Biomarkern NGAL und Calprotectin das Auftreten einer septischen AKI und die Mortalität vorhersagen konnte (Lee et al., 2018). Dies ist ein interessanter Ansatz, der neue Biomarker mit etablierten Scores für eine bessere Aussagekraft verbindet.

## 4 Diskussion

### *Dauer des Aufenthaltes, Mortalität und sekundäre Endpunkte*

Eine AKI kann zu längeren Aufenthaltsdauern auf Intensivstation und im Krankenhaus führen (Lameire et al., 2013, Ronco et al., 2019, Siew and Davenport, 2015).

Hoste et al. zeigten bei ihrer Untersuchung von 5.383 intensivpflichtigen Patienten eine signifikant verlängerte Krankenhausverweildauer und erhöhte Krankenhausmortalität bei Patienten mit AKI gegenüber denen ohne AKI (Hoste et al., 2006). Kellum et al. verglichen Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion und fanden bei ihrer Untersuchung von fast 17.000 Patienten mit AKI Stadium 2 und 3 nach KDIGO einen kürzeren Krankenhausaufenthalt bei früher Erholung der Nierenfunktion (Kellum et al., 2017). Auch wir konnten zeigen, dass Patienten mit persistierender AKI mit 22 gegenüber elf Tagen, doppelt so lange auf der Intensivstation betreut werden mussten (Tabelle 18). Neben der zuvor beschriebenen schwerwiegenderen Erkrankung spielte auch die Dialysepflicht eine Rolle. Der Einsatz einer kontinuierlichen RRT ist vor allem auf der Intensivstation verbreitet und wird auch bei uns nur dort durchgeführt (Ostermann et al., 2016). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Allerdings waren die mittleren Aufenthaltsdauern mit 35 beziehungsweise 41 Tagen relativ lang, was bestätigt, dass Patienten mit AKI unabhängig von der Erholung eine längere Rekonvaleszenz und höhere Morbidität haben (Bellomo et al., 2004b, Chawla et al., 2014a, Murugan and Kellum, 2011). Uchino et al. untersuchten fast 30.000 Patienten mit AKI auf Intensivstationen und stellten einen Zusammenhang zwischen dialysepflichtiger AKI und einer signifikant erhöhten Krankenhausmortalität fest. Insgesamt verstarben 60,3 % der betrachteten Patienten (Uchino et al., 2005b). In unserer Kohorte lag die Mortalität an jedem betrachteten Zeitpunkt in der Gruppe mit persistierender AKI signifikant höher (Abb. 14). Während bei Erholung der Nierenfunktion bis zur Krankenhausentlassung kein Patient verstorben war, lag die Mortalität in der Gruppe mit persistierender AKI bereits bis Tag 7 bei 6 % . Während des Intensivaufenthaltes lag die Mortalität bei 36 % dieser Patienten und insgesamt während des Krankenhausaufenthaltes bei 40 % (Tabelle 18). Diese Ergebnisse sind alarmierend und unterstreichen erneut, wie wichtig die Untersuchungen zu AKI und Erholung der Nierenfunktion sind.

Eine AKI-Episode kann zu schwerwiegenden Langzeitfolgen, wie der Entwicklung einer CKD und einer erhöhten Mortalität, führen. Aber auch eine Erholung der Nierenfunktion weit nach der Krankenhausentlassung ist möglich. Eine längerfristige Nachbetrachtung

#### 4 Diskussion

ist daher sinnvoll. Die KDIGO empfiehlt für die Reevaluation eine Verlaufsbeurteilung nach drei Monaten, bei weiterhin eingeschränkter Nierenfunktion ist dann von einer CKD auszugehen (Bellomo et al., 2004b, Chawla et al., 2014b, KDIGO, 2012a). Dennoch können die Prozesse der Nierenerholung noch deutlich später ablaufen und die Erholung kann individuell sehr unterschiedlich sein. Wir führten deshalb ein Jahr nach AKI eine erneute Evaluation der Nierenfunktion und Mortalität durch. Kellum et al. stellten verschiedene Verläufe dar, die sowohl eine frühe Erholung und Persistenz der AKI betrachteten, aber auch die Möglichkeit von Rezidiven und verzögerter Erholung berücksichtigten (Kellum et al., 2017). Ebenso zeigten Macedo et al. enorme Unterschiede in der Zeit bis zur Erholung nach AKI. Nur 19 % ihrer Patienten erholten sich bis zur Krankenhausentlassung, im Langzeitverlauf bis 18 Monate nach AKI waren es 64 % (Macedo et al., 2012). In unserer Studie erholten sich bis zur Krankenhausentlassung 25 % der Patienten, bis Tag 90 waren es 48 % und ein Jahr nach AKI immerhin noch 37 % der Patienten. Es ist möglich, dass ein Teil der Patienten zwar keine Früherholung erlebte, die Nierenfunktion sich aber wie oben beschrieben im langfristigen Verlauf normalisierte. Zwei Patienten erlitten bis Tag 90 beziehungsweise 365 erneute AKI-Episoden. An Tag 90 waren lediglich drei Patienten dialysepflichtig, an Tag 365 nur noch ein Patient. Es muss in diesem Zusammenhang auch die hohe Mortalität und die damit kleinere Kohorte beachtet werden. Kellum et al. untersuchten Patienten mit AKI Stadium 2 und 3 nach KDIGO und beschrieben eine Überlebensrate von 90 % im ersten Jahr nach AKI bei Erholung der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen. Bestand die Nierenschädigung länger als sieben Tage, überlebten weniger als 40 % das erste Jahr nach AKI. Wir konnten sehr ähnliche Überlebensraten in unserer Kohorte bestätigen. Bis Tag 90 waren 51 % und ein Jahr nach AKI sogar 55 % der Patienten mit persistierender AKI verstorben, während bei Erholung der Nierenfunktion überhaupt erst nach drei Monaten Patienten verstarben. Bis Tag 365 überlebten in dieser Gruppe 83 % der Patienten (Tabelle 19).

### 4.2.2 miR-122-5p, miR-125b-5p, miR-107 und miR-192-5p als Marker für die Erholung der Nierenfunktion

MiRNAs rückten in den letzten Jahrzehnten aufgrund ihrer Stabilität und verlässlichen Detektierbarkeit mittels qPCR als attraktive Biomarker immer weiter in den Fokus, um physiologische und pathologische Abläufe besser zu verstehen. Auch der Zusammenhang mit AKI wurde in den vergangenen Jahren in einigen Studien untersucht. Es konnten zahlreiche beteiligte miRNAs identifiziert werden. Diese kommen teilweise als Biomarker in Frage, können aber auch Hinweise auf die Prognose geben oder als potentielle therapeutische Zielstrukturen in Erwägung gezogen werden (Brandenburger and Lorenzen, 2020, Guo et al., 2019). Im Zusammenhang mit AKI wurden etwa 50 miRNAs beschrieben und die Zahl ist steigend (Fan et al., 2016a). Viele von ihnen konnten Inflammations-, Apoptose- oder Fibroseprozessen zugeordnet werden. Sie können diese fördern, aber auch durch Hemmung dieser Wege und Förderung der Angiogenese protektiv wirken. MiRNAs können als Antwort auf eine Schädigung, als Nebenprodukt einer Erkrankung oder als pathophysiologische Mediatoren fungieren. Bis dato sind noch nicht alle Signalwege und Effekte abschließend verstanden, doch die Untersuchungen werden fortlaufend voran gebracht (Jones et al., 2018). Ren et al. und Ledeganck et al. veröffentlichten 2019 Übersichten über potentielle Angriffspunkte von miRNAs in Verbindung mit AKI und Nierentransplantation (Ledeganck et al., 2019, Ren et al., 2019). Ramachandran et al. fanden bei der Gegenüberstellung von sechs Patienten mit AKI und sechs gesunden Patienten vier differentiell exprimierte miRNAs (miR-21, miR-200c, miR-423, miR-4640) im Urin (Ramachandran et al., 2013). Die miR-21 wurde ebenso von Du et al. im Zusammenhang mit AKI-Progression und als Prädiktor für die postoperative Notwendigkeit einer RRT bei csa-AKI identifiziert (Du et al., 2013). Newbury et al. beschrieben bei ihrer Untersuchung zum prädiktiven Wert von miRNAs bezüglich der Erholung der Nierenfunktion nach 90 Tagen eine erhöhte Expression von drei (miR-21, miR-126, miR-141) sowie eine reduzierte Expression von zwei miRNAs (miR-192, miR-204) im Urin. Weiterhin konnte eine Assoziation der erhöhten miR-141- und geringeren miR-192-Expression mit Persistenz der AKI über 90 Tage gefunden werden (Newbury et al., 2021). Bei AKI nach herzchirurgischen Eingriffen konnten im Serum sogar zehn miRNAs als frühe Biomarker für AKI identifiziert werden, von welchen einige sogar das AKI-Risiko nach dem Eingriff vorhersagen konnten (Aguado-Fraile et al., 2015).

## 4 Diskussion

In dieser Studie zeigten wir, dass miRNAs als prädiktive Marker für die Erholung der Nierenfunktion nach AKI Stadium 2 oder 3 dienen können. Einen Tag nach AKI-Diagnose waren die miR-107, miR-122-5p, miR-125b-5p, miR-192-5p in der Gruppe mit fortbestehender Nierenschädigung signifikant stärker exprimiert als in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion ( $p < 0,001$  bis  $p < 0,05$ ). An Tag 7 war kein erheblicher Unterschied mehr zu beobachten. Die miRNAs zeigen also nur kurz nach der Schädigung Expressionsunterschiede und haben daher in der Frühphase nach AKI einen prognostischen Wert (Tabelle 23, Abb. 16 bis 18).

### *miR-122-5p*

Die miR-122-5p wurde in Zusammenhang mit Cisplatin-induzierter Nephropathie beschrieben, wo sie über die Beeinflussung des Forkhead-Box-Protein O3 (*FOXO3*)-Gens anti-apoptotisch wirkt. Das FOXO3-Gen fungiert als Transkriptionsfaktor. Die Sirtuin-1-Expression wird erhöht, was zu einer verstärkten Widerstandskraft der Zellen gegen oxidativen Stress führt. Da die miR-122-5p herab reguliert wurde, entfiel dieser schützende Signalweg. Ren et al. schrieben der miR-122-5p damit eine eher protektive Wirkung zu (Ren et al., 2019, Lee et al., 2014). Cheng und Wang auf der anderen Seite beschrieben, dass die miR-122-5p bei AKI nach Nierentransplantation signifikant erhöht war und den Progress der Nierenschädigung förderte. Hierbei wurde gefunden, dass sie über den Signalweg der AMP-abhängigen Kinase (*AMPK*) und durch Beeinflussung der Schilddrüsenhormone die Expression von 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase (*PFKFB2*) moduliert und so proinflammatorisch und proapoptotisch wirkt (Cheng and Wang, 2020). Auch He et al. zeigten den Zusammenhang der Überexpression der miR-122-5p und Nierenschädigung durch Repression des Vitamin-D-Rezeptors in der Niere (He et al., 2021). Obwohl bei cisplatin-induzierter Nierenschädigung der miR-122-5p eine nephroprotektive Wirkung zugeschrieben wird, zeigen die anderen Studien, dass eine Überexpression zur Inflammation und Apoptose führt. Bisher wurde aber nur die Entwicklung einer AKI und nicht die Erholung nach AKI betrachtet. In unserer Studie konzentrierten wir uns auf die Erholung. Wir stellten an Tag 1 nach Diagnosestellung eine erheblich gesteigerte Expression der miR-122-5p in der Gruppe mit persistierender AKI gegenüber der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion fest ( $p = 0,0042$ , AUROC = 0,72). Die miR-122-5p scheint also nicht nur die Entwicklung einer AKI zu begünstigen, sondern könnte auch die Erholung verzögern.

## 4 Diskussion

### *miR-125b-5p*

Die Familie der miR-125 ist besonders gut zwischen den Spezies konserviert und fällt bei Ischämie und Reperfusion verschiedener Organe auf. Auch im direkten Zusammenhang mit AKI wurde sie als potentieller Marker der ischämischen Nierenschädigung und bei der Beeinflussung der Reparaturmechanismen nach AKI beschrieben (Cao et al., 2021, Guclu et al., 2017, Wang et al., 2014b). Sie moduliert den Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor-Repressor (*Aryl-hydrocarbon receptor repressor, AHRR*). Dieser verhindert die Bindung des Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptors an seinen Bindungspartner und damit die Wirkung von Teratogenen. Er fungiert so als Tumorsuppressor. Damit fördert miR-125-5p das Zellüberleben (Ren et al., 2019). Auch im Zuge der cisplatin-induzierten Nierenschädigung scheint eine Hochregulation der miR-125b-5p nephroprotektiv zu wirken (Joo et al., 2013, Zhao et al., 2022). Unsere Studie scheint diesen Ergebnissen zunächst zu widersprechen. Wir fanden eine Überexpression der miR-125b-5p bei persistierender AKI ( $p = 0,0002$ , AUROC = 0,78). In unserem Kollektiv, waren Ischämie und Cisplatin allerdings nicht die Risikofaktoren für das Auftreten der AKI oder seiner Persistenz. Die Expression von miRNAs ist nur bedingt gewebeabhängig, wird aber auch durch den Weg der Schädigung beeinflusst. Ein Vergleich der Ergebnisse kann daher nicht ohne weiteres erfolgen und weitere größer angelegte Studien sind nötig, da bisher häufig sehr kleine und spezielle Kollektive betrachtet wurden, welche nur vorläufige Ergebnisse liefern und keine allgemeingültigen Erkenntnisse statuieren können.

### *miR-107*

Die miR-107 gehört zu einer ganzen miRNA-Familie, die AKI auf verschiedenen Wegen beeinflussen. Finnerty et al. zeigten, dass die miR-107 bei verschiedenen Krankheiten, darunter neurodegenerative Erkrankungen und Neoplasien über eine Regulation von Angiogenese und Stressantwort einer Rolle spielt (Finnerty et al., 2010). Wang et al. wiederum fanden heraus, dass die miR-107 bei Sepsis die Sekretion von TNF- $\alpha$  anregt und zu einer direkten Schädigung der Nierenzellen führt (Wang et al., 2017). 26 % unserer Patienten mit persistierender AKI waren bei Einschluss septisch und die miR-107 war in dieser Gruppe an Tag 1 nach Diagnosestellung deutlich gegenüber der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion überexprimiert ( $p = 0,0334$ , AUROC = 0,70). Ein Zusammenhang der septischen Komponente und ausbleibenden Nierenerholung könnte damit bestätigt sein. Allerdings litten auch in der Gruppe mit Erholung der Nierenfunktion 17 % der Patienten unter einer Sepsis. Eine Analyse, die Patienten nicht

## 4 Diskussion

nur nach Erholung von und Persistenz der AKI, sondern auch anhand der wahrscheinlichsten Ursache der AKI differenziert, könnte hier tiefere Einblicke liefern.

### *miR-192-5p*

Die miR-192-5p als zirkulierende miRNA wurde als potentieller Kandidat zur frühen Diagnose von AKI identifiziert (Zou et al., 2017). Chen et al. zeigten, dass die miR-192-5p bei vancomycin-induzierter Nierenschädigung hochreguliert ist. Sie könnte an der Entwicklung der AKI beteiligt sein (Chen et al., 2016). Ledeganck et al. fanden sie 2019 bereits zwei Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation nach kardiochirurgischen Eingriffen vermehrt exprimiert und beschrieben sie als frühen Marker der Nierenschädigung (Ledeganck et al., 2019). Als zweithäufigster Risikofaktor für eine AKI, waren kardiale Operationen bei sogar 40 % unserer Patienten Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation. Auch wenn bisher nur als Marker für eine AKI beschrieben, ist es doch denkbar, dass eine Hochregulation der miR-192-5p auch die Erholung der Nierenfunktion hemmt. Interessanterweise zeigten Newbury et al., dass die miR-192-5p bei Patienten, die sich innerhalb von 90 Tagen nicht von einer AKI erholten, im Urin deutlich reduziert nachzuweisen war (Newbury et al., 2021). Dies bietet erneut Spielraum für Überlegungen bezüglich der Untersuchung verschiedener Körperflüssigkeiten. Scheinbar kann die Ausprägung sehr variabel sein. Das muss in künftigen Studien und bei der Wahl zu untersuchenden Materialien unbedingt bedacht werden.

MiRNAs wurden bereits in Bezug auf diverse physiologische und pathologische Prozesse und in Verbindung mit verschiedenen Organsystemen beschrieben. Häufig sind sie nicht nur einem Organ oder einer Erkrankung zuzuordnen und unterliegen zahlreichen Einflüssen und Wechselwirkungen. Häufig sind die Patienten multimorbide, sodass es oft verschiedene Ursachen für die differentielle Expression der miRNAs gibt. Es ist außerdem denkbar, dass weniger eine einzelne, als vielmehr das gemeinsame Auftreten verschiedener miRNAs entscheidend sind (Jones et al., 2018). Durch Kombination gewebe- und erkrankungsspezifischer miRNAs könnte die Aussagekraft verbessert werden. Weiterführende, größer angelegte Studien mit tiefergehender Unterscheidung der Patientengruppen, beispielsweise nach Ursache der AKI, und mit Untersuchungen verschiedener Körperflüssigkeiten sind notwendig und bereits in Planung, um die Ergebnisse zu validieren.

## 4 Diskussion

### *Einordnung als prognostische Marker*

Um den prognostischen Mehrwert von miRNAs vor allem auch im Vergleich mit anderen Biomarkern einzuordnen, erstellten wir ROC-Kurven und berechneten die AUROCS an Tag 1. Es ergaben sich für alle vier miRNAs AUROCs über 0,5 (Tabelle 23). Den besten prädiktiven Wert zeigte dabei die miR-125b-5p (AUROC = 0,78). Dewitte et al. stellten in ihrer Arbeit die Vorhersagekraft sowohl alter, als auch neuer Biomarker dar. Im Vergleich sind insbesondere Harnstoff und Kreatinin mit AUROCs bis maximal 0,7 den miRNAs etwas unterlegen. Überlegen war die kinetische eGFR mit einer AUROC von 0,87, wobei diese wiederum vom Serumkreatinin abhängig ist und den bereits benannten Einflüssen unterliegt (Dewitte et al., 2015). Auch neue Biomarker wurden entsprechend ihrer Vorhersagekraft der Nierenerholung untersucht. Hoste et al. zeigten in der RUBY-Studie, für den CCL-14 eine AUROC von 0,83 (Hoste et al., 2020). Er ist damit ein sehr verlässlicher Parameter und unseren miRNAs überlegen. NGAL, BNP und die Kombination aus beiden im Plasma konnten eine Erholung nach AKI nicht valide vorhersagen (AUROC je nach Zeitpunkt 0,5 bis 0,63) (Fiorentino et al., 2019). Bei Srisawat et al. schnitt NGAL im Plasma bei der Vorhersage der Erholung einer AKI vom RIFLE-Stadium F mit einer AUROC von 0,71 jedoch besser ab (Srisawat et al., 2011a). In weiteren Studien wurde NGAL im Urin gemessen. Aregger et al. zeigten, dass NGAL als prädiktiver Marker für Mortalität (AUROC = 0,81), Erholung von (AUROC = 0,70) und Schwere der AKI (AUROC = 0,69) angenommen werden könnte (Aregger et al., 2014). Die RUBY-Studie führte zu ähnlichen Ergebnissen für NGAL im Urin bei der Vorhersage der Persistenz einer AKI Stadium 3 (AUROC etwa 0,75) (Hoste et al., 2020). Ein weiterer hinreichend viel untersuchter Marker ist das IGFBP7. Es konnte mit einer AUROC von 0,74 die Erholung nach AKI und mit einer AUROC von 0,68 die Mortalität vorhersagen (Aregger et al., 2014).

Teilweise haben Kombinationen aus mehreren Markern noch deutlich bessere Ergebnisse erbracht. So zeigten Han et al., dass die Kombination von NGAL, KIM-1 und NAG csa-AKI deutlich besser vorhersagen konnte als jeder Wert allein (Han et al., 2009). In einer Studie von Meersch et al. wurde das Produkt von TIMP-2 und IGFBP7 ([TIMP-2]\*[IGFBP7]) im Urin von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht und konnte einerseits mit einer AUROC von 0,81 die Entwicklung einer AKI und andererseits auch die Erholung nach AKI (AUROC = 0,79) vorhersagen (Meersch et al., 2014). Bei Patienten mit septischem Schock konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden und

#### 4 Diskussion

[TIMP-2]\*[IGFBP7] differenzierte nur ungenügend zwischen transienter und persistierender AKI (AUROCs von 0,57 bis 0,70) (Titeca-Beauport et al., 2020). Auch hier scheinen die Marker also nicht nur durch die AKI, sondern auch durch die Ursache beeinflusst zu werden. Die Untersuchung, ob eine Kombination mehrerer miRNAs noch bessere Ergebnisse liefert, ist derzeit in der Überprüfung und in einer größer angelegten Studie sollte unbedingt auch nach Ätiologie der AKI differenziert werden.

Unsere vier miRNAs haben damit auch im Vergleich mit anderen Biomarkern eine gute prognostische Aussagekraft zur Erholung der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen nach höhergradiger AKI (Stadium 2 oder 3 nach KDIGO). Sollte sich das Ergebnis auch in größer angelegten Studien bestätigen, könnte die Bestimmung der miRNAs das therapeutische Vorgehen, zum Beispiel in Bezug auf eine nephroprotektive Therapie oder auf den Beginn einer RRT, bahnen. Ist absehbar, dass die Nierenfunktion sich nicht zeitnah erholt, könnte die RRT so früher initiiert werden, um die Auswirkungen der verminderten Nierenfunktion zu minimieren. Auf der anderen Seite könnte abgewartet werden, wenn vorhersehbar ist, dass die Nierenfunktion sich erholt und damit Risiken der RRT vermieden werden. Dies ist nur ein möglicher Angriffspunkt.

### 4.3 Ausblick

Unsere Ergebnisse wurden anhand einer kleinen Kohorte an nur einem Zentrum gefunden. Wegweisend wäre es, eine Studie mit deutlich mehr Patienten durchzuführen, um die Ergebnisse zu prüfen. Unsere Arbeitsgruppe plant daher bereits eine weitere Studie. In dieser sind außerdem engmaschigere Blut- und Urinentnahmen vorgesehen, um den Zeitpunkt des höchsten prädiktiven Mehrwerts der miRNAs festzustellen. Eine Unterscheidung der Patienten nach Ursache der AKI, beispielsweise Sepsis oder kardiochirurgische Eingriffe, könnte den Einfluss dieser minimieren und so die Aussagekraft der miRNAs in Bezug auf die Erholung nach AKI verbessern. Ebenso ist eine multizentrische Durchführung wichtig, um eine Selektionsbias und Einflüsse durch klinikinterne Behandlungsstandards zu minimieren.

Viele Marker der Nierenfunktion und Nierenerholung werden im Urin bestimmt. Wir haben uns bisher auf die Untersuchung der differentiellen Expression im Serum konzentriert. Im Verlauf sollen die entnommenen Urinproben ebenfalls untersucht werden und so die Invasivität der Entnahme verringert und Vergleichbarkeit mit anderen Markern verbessert werden. Ebenso wird überprüft, ob die Kombination mehrerer miRNAs die Aussagekraft noch erhöhen kann.

Mit der Untersuchung der Zusammenhänge und Identifikation der Zielstrukturen werden miRNAs immer öfter Gegenstand therapeutischer Ansätze. Denkbar und auch bereits in einigen Studien untersucht, ist die Einflussnahme auf Hoch- oder Herunterregulation von miRNAs, um den Fortgang der Erkrankungen zu beeinflussen. In unserem konkreten Fall wäre ein Ansatz, die Überexpression der miRNAs zu verhindern und dadurch die Erholung der Nierenfunktion zu fördern oder vielleicht auch erst zu ermöglichen. Die Studienlage hierzu steht noch ganz am Anfang und ist sehr vielversprechend. Cheng und Wang beschrieben bereits, dass die miR-122-5p durch die lncRNA XIST gebunden und so ihr proinflammatorischer und proapoptotischer Effekt reduziert werden konnte (Cheng and Wang, 2020). Auch durch Hemmung der miR-107 konnte *in vitro* ein nephroprotektiver Effekt beschrieben werden (Wang et al., 2017).

MiRNAs sind zwischen verschiedenen Spezies stark konserviert, sodass sie exzellente Kandidaten für präklinische Studien an Nagern darstellen. Die Ergebnisse können dann auf den Menschen übertragen werden, wie es Sun et al. 2016 und Zhang et al. 2017 zeigten (Sun et al., 2016, Zhang et al., 2017). Dennoch ergeben sich bei der Übertragung

#### 4 Diskussion

Schwierigkeiten. Die größte ist, dass Veränderungen an miRNAs oder die Regulation ihrer Ausprägung nicht nur einen zell- oder gewebespezifischen Effekt hätten, sondern auch Veränderungen in anderen Geweben verursachen könnten. Eine mögliche Lösung wäre eine Kopplung mit gewebespezifischen Peptiden oder Antikörpern. Bisher gibt es nur wenige Studien in diesem Feld und trotz erster Erfolge treten auch immer wieder gravierende Nebenwirkungen auf, die den Abbruch von Studien erforderlich machen. Zu den bisher erfolgten klinischen Studien gehören beispielsweise der Einsatz von anti-miR-21 bei Alport-Nephropathie (Tapparo et al., 2019), die Behandlung mit anti-miR-22 bei Hepatitis C (Janssen et al., 2013) und die Erkenntnis, dass eine Inhibition von miR-21 zu vermehrten Ischämie-Reperfusionsschäden der Niere führt (Song et al., 2018).

### 4.4 Schlussfolgerung

Die Akute Nierenschädigung (*Acute Kidney Injury, AKI*) ist ein globales Problem, das bis zu 10 % der hospitalisierten und sogar bis zu 50 % der Patienten auf Intensivstationen betrifft. Insbesondere eine länger anhaltende Nierenfunktionsstörung erhöht die Morbidität und Mortalität der Patienten erheblich. Nachdem es jahrelang sehr unterschiedliche Ansätze zur Definition einer AKI gab, wurde 2012 durch die *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* eine Konsensusdefinition erarbeitet, die auf einer Erhöhung des Serum-Kreatinins und/oder einer Verminderung der Diurese beruht. Obwohl diese Marker zahlreichen Einflüssen abseits der Nierenfunktion unterliegen und erst bei einer weit fortgeschrittenen Schädigung Abweichungen zeigen, ist sie weiterhin die meistgenutzte Definition.

Haupttrisikofaktoren für das Auftreten einer AKI sind Sepsis, große, insbesondere herzchirurgische, Eingriffe und der Einsatz nephrotoxischer Substanzen. Schwerwiegenden Folgen umfassen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die Entwicklung einer CKD, längere Krankenhausverweildauern und eine erhöhte Mortalität. Die Prävention von Nierenschäden, die Identifikation von vulnerablen Patienten und die Früherkennung einer AKI sind deshalb äußerst relevant. Therapeutische Optionen, neben Nierenersatzverfahren (*renal replacement therapy, RRT*) existieren bisher nicht. Auch eine klare Handlungsempfehlung zum Einsatz dieser fehlt bis dato, wobei die Studienlage ein eher abwartendes Verhalten nahelegt. Eine persistierende AKI ist mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Erholung der Nierenfunktion ist deshalb in den vergangenen Jahrzehnten immer weiter in den Fokus der Untersuchungen gerückt und in der jüngeren Forschung wurden große Anstrengungen unternommen, neue Marker der Erholung zu finden.

MiRNAs könnten in Zukunft bei der Früherkennung von Nierenschäden, als prognostische Marker für die Erholung der Nierenfunktion und auch als therapeutische Angriffspunkte von großem Nutzen sein. Die miR-107, miR-122-5p, miR-125b-5p und miR-192-5p zeigten in unserer Studie an Tag 1 nach Diagnosestellung eine differentielle Expression im Plasma von Patienten mit Erholung von oder Persistenz einer AKI bis Tag 7. Am siebten Tag konnten keine signifikanten Unterschiede mehr beobachtet werden. Die miR-107, miR-122-5p, miR-125b-5p und miR-192-5p kommen damit als frühe prognostische Marker für die Erholung nach Nierenschädigung in Frage.

#### 4 Diskussion

Unsere Ergebnisse könnten dazu beitragen, die Prognose von AKI-Patienten frühzeitig abzuschätzen und damit bei wichtigen Therapieentscheidungen, wie der Einleitung einer Nierenersatztherapie, unterstützen. So könnte bei erwarteter Erholung der Nierenfunktion die Indikation eher restriktiv gestellt und somit Komplikationen einer RRT verhindert werden. Bei der Prädiktion einer AKI-Persistenz könnte hingegen frühzeitig eine RRT initiiert und damit unerwünschten Effekten der Nierenschädigung, wie Volumenüberladung und Elektrolytverschiebung, vorgebeugt werden. Außerdem könnten Patienten entsprechend an spezialisierte Zentren verlegt werden und bei längerer Persistenz zur Nachsorge nach AKI und Früherkennung einer CKD gezielt eine ambulante Anbindung eingeleitet werden. Weiterhin gibt es bereits Bestrebungen die miRNA-Expression und damit den Fortgang verschiedener Erkrankungen positiv zu beeinflussen. Könnten hier explizit mit AKI und Erholung von AKI vergesellschaftete miRNAs moduliert werden, würde dies möglicherweise den Grundstein für eine ursächliche Therapie der AKI legen.

MiRNAs haben als Marker der Früherkennung einer Erholung nach AKI das Potential, Einfluss auf Morbidität und Mortalität, sowie auf die akute und auch langfristige Betreuung betroffener Patienten zu nehmen. Weitere, größere angelegte Studien zur Validierung der Ergebnisse dieser Pilotstudie und tiefergehenden Untersuchung sind bereits in Planung.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABDOU, N., ANTWI, S., KOFFI, L. A., LALYA, F., ADABAYERI, V. M., NYAH, N., PALMER, D., BRUSSELMANS, A., CULLIS, B., FEEHALLY, J., MCCULLOCH, M., SMOYER, W. & FINKELSTEIN, F. O. 2017. Peritoneal Dialysis to Treat Patients with Acute Kidney Injury-The Saving Young Lives Experience in West Africa: Proceedings of the Saving Young Lives Session at the First International Conference of Dialysis in West Africa, Dakar, Senegal, December 2015. *Perit Dial Int*, 37, 155-158.
- ABIDI, K., BELAYACHI, J., DERRAS, Y., KHAYARI, M. E., DENDANE, T., MADANI, N., KHOUDRI, I., ZEGGWAGH, A. A. & ABOUQAL, R. 2011. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. *Intensive Care Med*, 37, 1136-42.
- AGUADO-FRAILE, E., RAMOS, E., CONDE, E., RODRIGUEZ, M., MARTIN-GOMEZ, L., LIETOR, A., CANDELA, A., PONTE, B., LIANO, F. & GARCIA-BERMEJO, M. L. 2015. A Pilot Study Identifying a Set of microRNAs As Precise Diagnostic Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Plos One*, 10.
- AMBROS, V., BARTEL, B., BARTEL, D. P., BURGE, C. B., CARRINGTON, J. C., CHEN, X., DREYFUSS, G., EDDY, S. R., GRIFFITHS-JONES, S., MARSHALL, M., MATZKE, M., RUVKUN, G. & TUSCHL, T. 2003. A uniform system for microRNA annotation. *RNA*, 9, 277-9.
- AREGGER, F., UEHLINGER, D. E., WITOWSKI, J., BRUNISHOLZ, R. A., HUNZIKER, P., FREY, F. J. & JORRES, A. 2014. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury. *Kidney Int*, 85, 909-19.
- ARROYO, J. D., CHEVILLET, J. R., KROH, E. M., RUF, I. K., PRITCHARD, C. C., GIBSON, D. F., MITCHELL, P. S., BENNETT, C. F., POGOSOVA-AGADJANYAN, E. L., STIREWALT, D. L., TAIT, J. F. & TEWARI, M. 2011. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 5003-8.
- BAGSHAW, S. M., GEORGE, C., BELLOMO, R. & COMMITTEE, A. D. M. 2008. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*, 12, R47.
- BAGSHAW, S. M., UCHINO, S., BELLOMO, R., MORIMATSU, H., MORGERA, S., SCHETZ, M., TAN, I., BOUMAN, C., MACEDO, E., GIBNEY, N., TOLWANI, A., OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M., RONCO, C., KELLUM, J. A., BEGINNING & ENDING SUPPORTIVE THERAPY FOR THE KIDNEY, I. 2007. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2, 431-9.
- BARBAR, S. D., CLERE-JEHL, R., BOURREDJEM, A., HERNU, R., MONTINI, F., BRUYERE, R., LEBERT, C., BOHE, J., BADIE, J., ERALDI, J. P., RIGAUD, J. P., LEVY, B., SIAMI, S., LOUIS, G., BOUADMA, L., CONSTANTIN, J. M., MERCIER, E., KLOUCHE, K., DU CHEYRON, D., PITON, G., ANNANE, D., JABER, S., VAN DER LINDEN, T., BLASCO, G., MIRA, J. P., SCHWEBEL, C., CHIMOT, L., GUIOT, P., NAY, M. A., MEZIANI, F., HELMS, J., ROGER, C., LOUART, B., TRUSSON, R., DARGENT, A., BINQUET, C., QUENOT, J. P., INVESTIGATORS, I.-I. T. & THE, C. T. N. 2018. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*, 379, 1431-1442.

- BARTEL, D. P. 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116, 281-97.
- BARTEL, D. P. 2009. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 136, 215-33.
- BELLINGER, M. A., BEAN, J. S., RADER, M. A., HEINZ-TAHENY, K. M., NUNES, J. S., HAAS, J. V., MICHAEL, L. F. & REKHTER, M. D. 2014. Concordant changes of plasma and kidney microRNA in the early stages of acute kidney injury: time course in a mouse model of bilateral renal ischemia-reperfusion. *PLoS One*, 9, e93297.
- BELLOMO, R., KELLUM, J. A. & RONCO, C. 2004a. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*, 30, 33-7.
- BELLOMO, R., KELLUM, J. A. & RONCO, C. 2012. Acute kidney injury. *Lancet*, 380, 756-66.
- BELLOMO, R., RONCO, C., KELLUM, J. A., MEHTA, R. L., PALEVSKY, P. & ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE, W. 2004b. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8, R204-12.
- BELLOMO, R., RONCO, C., MEHTA, R. L., ASFAR, P., BOISRAME-HELMS, J., DARMON, M., DIEHL, J. L., DURANTEAU, J., HOSTE, E. A. J., OLIVIER, J. B., LEGRAND, M., LEROLLE, N., MALBRAIN, M., MARTENSSON, J., OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M., PARIENTI, J. J., PAYEN, D., PERINEL, S., PETERS, E., PICKKERS, P., RONDEAU, E., SCHETZ, M., VINSONNEAU, C., WENDON, J., ZHANG, L. & LATERRE, P. F. 2017. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care*, 7, 49.
- BERNARDI, M. H., SCHMIDLIN, D., RISTL, R., HEITZINGER, C., SCHIFERER, A., NEUGEBAUER, T., WRBA, T., HIESMAYR, M., DRUML, W. & LASSNIGG, A. 2016. Serum Creatinine Back-Estimation in Cardiac Surgery Patients: Misclassification of AKI Using Existing Formulae and a Data-Driven Model. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11, 395-404.
- BIHORAC, A., YAVAS, S., SUBBIAH, S., HOBSON, C. E., SCHOLD, J. D., GABRIELLI, A., LAYON, A. J. & SEGAL, M. S. 2009. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg*, 249, 851-8.
- BOEKEN, U. 2000. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovascular Surgery*, 8, 550-554.
- BOSCH, J. P., LEW, S., GLABMAN, S. & LAUER, A. 1986. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med*, 81, 809-15.
- BOVE, T., MONACO, F., COVELLO, R. D. & ZANGRILLO, A. 2009. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 1, 13-21.
- BRANDENBURGER, T. & LORENZEN, J. M. 2020. Diagnostic and Therapeutic Potential of microRNAs in Acute Kidney Injury. *Front Pharmacol*, 11, 657.
- BRIENZA, N., GIGLIO, M. T., MARUCCI, M. & FIORE, T. 2009. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*, 37, 2079-90.

- BRUNKHORST, F. M., HEINZ, U. & FORYCKI, Z. F. 1998. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*, 24, 888-9.
- BRUNKHORST, F. M., WEGSCHEIDER, K., FORYCKI, Z. F. & BRUNKHORST, R. 2000. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*, 26 Suppl 2, S148-52.
- BULLEN, A., LIU, Z. Z., HEPOKOSKI, M., LI, Y. & SINGH, P. 2017. Renal Oxygenation and Hemodynamics in Kidney Injury. *Nephron*, 137, 260-263.
- BUSTIN, S. A., BENES, V., GARSON, J. A., HELLEMANS, J., HUGGETT, J., KUBISTA, M., MUELLER, R., NOLAN, T., PFAFFL, M. W., SHIPLEY, G. L., VANDESOMPELE, J. & WITWER, C. T. 2009. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem*, 55, 611-22.
- CACHAT, F., COMBESURE, C., CAUDERAY, M., GIRARDIN, E. & CHEHADE, H. 2015. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10, 382-9.
- CAO, J. Y., WANG, B., TANG, T. T., WEN, Y., LI, Z. L., FENG, S. T., WU, M., LIU, D., YIN, D., MA, K. L., TANG, R. N., WU, Q. L., LAN, H. Y., LV, L. L. & LIU, B. C. 2021. Exosomal miR-125b-5p deriving from mesenchymal stem cells promotes tubular repair by suppression of p53 in ischemic acute kidney injury. *Theranostics*, 11, 5248-5266.
- CARDENAS-GONZALEZ, M., PAVKOVIC, M. & VAIDYA, V. S. 2018. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Comprehensive Toxicology*.
- CECCONI, M., HOFER, C., TEBOUL, J. L., PETTILA, V., WILKMAN, E., MOLNAR, Z., DELLA ROCCA, G., ALDECOA, C., ARTIGAS, A., JOG, S., SANDER, M., SPIES, C., LEFRANT, J. Y., DE BACKER, D., INVESTIGATORS, F. & GROUP, E. T. 2015. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*, 41, 1529-37.
- CERNY, J. & ROSMARIN, A. G. 2012. Why does my patient have leukocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am*, 26, 303-19, viii.
- CHAN, M., LIAW, C. S., JI, S. M., TAN, H. H., WONG, C. Y., THIKE, A. A., TAN, P. H., HO, G. H. & LEE, A. S. 2013. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection. *Clin Cancer Res*, 19, 4477-87.
- CHAWLA, L. S., AMDUR, R. L., AMODEO, S., KIMMEL, P. L. & PALANT, C. E. 2011. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*, 79, 1361-9.
- CHAWLA, L. S., AMDUR, R. L., SHAW, A. D., FASELIS, C., PALANT, C. E. & KIMMEL, P. L. 2014a. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, 448-56.
- CHAWLA, L. S., BELLOMO, R., BIHORAC, A., GOLDSTEIN, S. L., SIEW, E. D., BAGSHAW, S. M., BITTLEMAN, D., CRUZ, D., ENDRE, Z., FITZGERALD, R. L., FORNI, L., KANE-GILL, S. L., HOSTE, E., KOYNER, J., LIU, K. D., MACEDO, E., MEHTA, R., MURRAY, P., NADIM, M., OSTERMANN, M., PALEVSKY, P. M., PANNU, N., ROSNER, M., WALD, R., ZARBOCK, A., RONCO, C., KELLUM, J. A. & ACUTE DISEASE QUALITY INITIATIVE, W. 2017. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*, 13, 241-257.
- CHAWLA, L. S., DAVISON, D. L., BRASHA-MITCHELL, E., KOYNER, J. L., ARTHUR, J. M., SHAW, A. D., TUMLIN, J. A., TREVINO, S. A., KIMMEL,

- P. L. & SENEFF, M. G. 2013. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*, 17, R207.
- CHAWLA, L. S., EGGERS, P. W., STAR, R. A. & KIMMEL, P. L. 2014b. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*, 371, 58-66.
- CHEN, D. N., DU, J., XIE, Y., LI, M., WANG, R. L. & TIAN, R. 2021. Relationship between early serum sodium and potassium levels and AKI severity and prognosis in oliguric AKI patients. *Int Urol Nephrol*, 53, 1171-1187.
- CHEN, J., WANG, J., LI, H., WANG, S., XIANG, X. & ZHANG, D. 2016. p53 activates miR-192-5p to mediate vancomycin induced AKI. *Sci Rep*, 6, 38868.
- CHEN, X., BA, Y., MA, L., CAI, X., YIN, Y., WANG, K., GUO, J., ZHANG, Y., CHEN, J., GUO, X., LI, Q., LI, X., WANG, W., ZHANG, Y., WANG, J., JIANG, X., XIANG, Y., XU, C., ZHENG, P., ZHANG, J., LI, R., ZHANG, H., SHANG, X., GONG, T., NING, G., WANG, J., ZEN, K., ZHANG, J. & ZHANG, C. Y. 2008. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 18, 997-1006.
- CHENG, Q. & WANG, L. 2020. LncRNA XIST serves as a ceRNA to regulate the expression of ASF1A, BRWD1M, and PFKFB2 in kidney transplant acute kidney injury via sponging hsa-miR-212-3p and hsa-miR-122-5p. *Cell Cycle*, 19, 290-299.
- CHERTOW, G. M. 1995. Prognostic Stratification in Critically Ill Patients With Acute Renal Failure Requiring Dialysis. *Archives of Internal Medicine*, 155.
- CHIONH, C. Y., SONI, S. S., FINKELSTEIN, F. O., RONCO, C. & CRUZ, D. N. 2013. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 1649-60.
- CHUN, K., CHUNG, W., KIM, A. J., KIM, H., RO, H., CHANG, J. H., LEE, H. H. & JUNG, J. Y. 2019. Association between acute kidney injury and serum procalcitonin levels and their diagnostic usefulness in critically ill patients. *Sci Rep*, 9, 4777.
- COCA, S. G., KING, J. T., JR., ROSENTHAL, R. A., PERKAL, M. F. & PARIKH, C. R. 2010. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int*, 78, 926-33.
- COHEN, B. & MATOT, I. 2013. Aged erythrocytes: a fine wine or sour grapes? *Br J Anaesth*, 111 Suppl 1, i62-70.
- COLLINS, A. J., FOLEY, R. N., HERZOG, C., CHAVERS, B., GILBERTSON, D., ISHANI, A., KASISKE, B., LIU, J., MAU, L. W., MCBEAN, M., MURRAY, A., ST PETER, W., GUO, H., LI, Q., LI, S., LI, S., PENG, Y., QIU, Y., ROBERTS, T., SKEANS, M., SNYDER, J., SOLID, C., WANG, C., WEINHANDL, E., ZAUN, D., ARKO, C., CHEN, S. C., DALLESKA, F., DANIELS, F., DUNNING, S., EBBEN, J., FRAZIER, E., HANZLIK, C., JOHNSON, R., SHEETS, D., WANG, X., FORREST, B., CONSTANTINI, E., EVERSON, S., EGGERS, P. & AGODOA, L. 2009. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*, 53, S1-374.
- CONTI, M., MOUTEREAU, S., ZATER, M., LALLALI, K., DURRBACH, A., MANIVET, P., ESCHWEGE, P. & LORIC, S. 2006. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med*, 44, 288-91.
- COOK, N. R. 2018. Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not. *Diagn Progn Res*, 2, 14.

- DANDONA, P., NIX, D., WILSON, M. F., ALJADA, A., LOVE, J., ASSICOT, M. & BOHUON, C. 1994. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 1605-8.
- DE WERRA, I., JACCARD, C., CORRADIN, S. B., CHIOLERO, R., YERSIN, B., GALLATI, H., ASSICOT, M., BOHUON, C., BAUMGARTNER, J. D., GLAUSER, M. P. & HEUMANN, D. 1997. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*, 25, 607-13.
- DELANAYE, P., CAVALIER, E. & POTTEL, H. 2017. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*, 136, 302-308.
- DEWITTE, A., JOANNES-BOYAU, O., SIDOBRE, C., FLEUREAU, C., BATS, M. L., DERACHE, P., LEUILLET, S., RIPOCHE, J., COMBE, C. & OUATTARA, A. 2015. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10, 1900-10.
- DRURY, D. R., HENRY, J. P. & GOODMAN, J. 1947. The Effects of Continuous Pressure Breathing on Kidney Function. *J Clin Invest*, 26, 945-51.
- DU, J., CAO, X., ZOU, L., CHEN, Y., GUO, J., CHEN, Z., HU, S. & ZHENG, Z. 2013. MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *PLoS One*, 8, e63390.
- DUFF, S. & MURRAY, P. T. 2020. Defining Early Recovery of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 15, 1358-1360.
- EMILIAN, C., GORETTI, E., PROSPERT, F., POUTHIER, D., DUHOUX, P., GILSON, G., DEVAUX, Y. & WAGNER, D. R. 2012. MicroRNAs in patients on chronic hemodialysis (MINOS study). *Clin J Am Soc Nephrol*, 7, 619-23.
- FAN, P. C., CHEN, C. C., CHEN, Y. C., CHANG, Y. S. & CHU, P. H. 2016a. MicroRNAs in acute kidney injury. *Hum Genomics*, 10, 29.
- FAN, S.-L., MILLER, N. S., LEE, J. & REMICK, D. G. 2016b. Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta*, 460, 203-210.
- FELMET, K. A., HALL, M. W., CLARK, R. S., JAFFE, R. & CARCILLO, J. A. 2005. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol*, 174, 3765-72.
- FILHO, R. R., ROCHA, L. L., CORREA, T. D., PESSOA, C. M., COLOMBO, G. & ASSUNCAO, M. S. 2016. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. *Shock*, 46, 480-485.
- FILIPOWICZ, W., BHATTACHARYYA, S. N. & SONENBERG, N. 2008. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet*, 9, 102-14.
- FINNERTY, J. R., WANG, W. X., HEBERT, S. S., WILFRED, B. R., MAO, G. & NELSON, P. T. 2010. The miR-15/107 group of microRNA genes: evolutionary biology, cellular functions, and roles in human diseases. *J Mol Biol*, 402, 491-509.
- FIORENTINO, M., TOHME, F. A., MURUGAN, R. & KELLUM, J. A. 2019. Plasma Biomarkers in Predicting Renal Recovery from Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Blood Purif*, 48, 253-261.
- FORERO, D. A., GONZALEZ-GIRALDO, Y., CASTRO-VEGA, L. J. & BARRETO, G. E. 2019. qPCR-based methods for expression analysis of miRNAs. *Biotechniques*, 67, 192-199.

- FORNI, L. G., DARMON, M., OSTERMANN, M., OUDEMANS-VAN STRAATEN, H. M., PETTILA, V., PROWLE, J. R., SCHETZ, M. & JOANNIDIS, M. 2017. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 43, 855-866.
- FUHRMAN, D. Y. & KELLUM, J. A. 2016. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Intervention in Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*, 187, 47-54.
- GABAY, C. & KUSHNER, I. 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340, 448-54.
- GAEDE, L., LIEBETRAU, C., BLUMENSTEIN, J., TROIDL, C., DORR, O., KIM, W. K., GOTTFRIED, K., VOSS, S., BERKOWITSCH, A., WALTHER, T., NEF, H., HAMM, C. W. & MOLLMANN, H. 2016. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*, 31, 760-6.
- GAIAO, S. M. & PAIVA, J. 2017. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva*, 29, 373-381.
- GAMEIRO, J. & LOPES, J. A. 2019. Complete blood count in acute kidney injury prediction: a narrative review. *Ann Intensive Care*, 9, 87.
- GAO, X. P., ZHENG, C. F., LIAO, M. Q., HE, H., LIU, Y. H., JING, C. X., ZENG, F. F. & CHEN, Q. S. 2019. Admission serum sodium and potassium levels predict survival among critically ill patients with acute kidney injury: a cohort study. *BMC Nephrol*, 20, 311.
- GAUDRY, S., HAJAGE, D., SCHORTGEN, F., MARTIN-LEFEVRE, L., PONS, B., BOULET, E., BOYER, A., CHEVREL, G., LEROLLE, N., CARPENTIER, D., DE PROST, N., LAUTRETTE, A., BRETAGNOL, A., MAYAUX, J., NSEIR, S., MEGARBANE, B., THIRION, M., FOREL, J. M., MAIZEL, J., YONIS, H., MARKOWICZ, P., THIERY, G., TUBACH, F., RICARD, J. D., DREYFUSS, D. & GROUP, A. S. 2016. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*, 375, 122-33.
- GEBERT, L. F. R. & MACRAE, I. J. 2019. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 20, 21-37.
- GENG, Q., FAN, T., ZHANG, B., WANG, W., XU, Y. & HU, H. 2014. Five microRNAs in plasma as novel biomarkers for screening of early-stage non-small cell lung cancer. *Respir Res*, 15, 149.
- GIANNOUDIS, P. V., HARWOOD, P. J., LOUGHENBURY, P., VAN GRIENSVEN, M., KRETTEK, C. & PAPE, H. C. 2008. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? *J Trauma*, 65, 646-52.
- GILAD, S., MEIRI, E., YOGEV, Y., BENJAMIN, S., LEBANONY, D., YERUSHALMI, N., BENJAMIN, H., KUSHNIR, M., CHOLAKH, H., MELAMED, N., BENTWICH, Z., HOD, M., GOREN, Y. & CHAJUT, A. 2008. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One*, 3, e3148.
- GO, A. S., PARIKH, C. R., IKIZLER, T. A., COCA, S., SIEW, E. D., CHINCHILLI, V. M., HSU, C. Y., GARG, A. X., ZAPPITELLI, M., LIU, K. D., REEVES, W. B., GHAHRAMANI, N., DEVARAJAN, P., FAULKNER, G. B., TAN, T. C., KIMMEL, P. L., EGGERS, P., STOKES, J. B., ASSESSMENT SERIAL, E. & SUBSEQUENT SEQUELAE OF ACUTE KIDNEY INJURY STUDY, I. 2010. The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol*, 11, 22.
- GÖCZE, I., JAUCH, D., GOTZ, M., KENNEDY, P., JUNG, B., ZEMAN, F., GNEWUCH, C., GRAF, B. M., GNANN, W., BANAS, B., BEIN, T., SCHLITT, H. J. & BERGLER, T. 2018. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute

- Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. *Ann Surg*, 267, 1013-1020.
- GÖCZE, I., WIESNER, C., SCHLITT, H. J. & BERGLER, T. 2017. Renal recovery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31, 403-414.
- GOLDSTEIN, S. L., CHAWLA, L. S., RONCO, C. & KELLUM, J. 2014. Renal Recovery
- GOLDSTEIN, S. L., JABER, B. L., FAUBEL, S., CHAWLA, L. S. & ACUTE KIDNEY INJURY ADVISORY GROUP OF AMERICAN SOCIETY OF, N. 2013a. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 476-83.
- GOLDSTEIN, S. L., KIRKENDALL, E., NGUYEN, H., SCHAFFZIN, J. K., BUCUVALAS, J., BRACKE, T., SEID, M., ASHBY, M., FOERTMEYER, N., BRUNNER, L., LESKO, A., BARCLAY, C., LANNON, C. & MUETHING, S. 2013b. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics*, 132, e756-67.
- GORETTI, E., WAGNER, D. R. & DEVAUX, Y. 2014. miRNAs as biomarkers of myocardial infarction: a step forward towards personalized medicine? *Trends Mol Med*, 20, 716-25.
- GRIESDALE, D. E., DE SOUZA, R. J., VAN DAM, R. M., HEYLAND, D. K., COOK, D. J., MALHOTRA, A., DHALIWAL, R., HENDERSON, W. R., CHITTOCK, D. R., FINFER, S. & TALMOR, D. 2009. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*, 180, 821-7.
- GRIFFIN, B. R., FAUBEL, S. & EDELSTEIN, C. L. 2019. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit*, 41, 213-226.
- GRUND, B. & SABIN, C. 2010. Analysis of biomarker data: logs, odds ratios, and receiver operating characteristic curves. *Curr Opin HIV AIDS*, 5, 473-9.
- GUCLU, A., KOCAK, C., KOCAK, F. E., AKCILAR, R., DODURGA, Y., AKCILAR, A. & ELMAS, L. 2017. MicroRNA-125b as a new potential biomarker on diagnosis of renal ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*, 207, 241-248.
- GUO, C., DONG, G., LIANG, X. & DONG, Z. 2019. Epigenetic regulation in AKI and kidney repair: mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Nephrol*, 15, 220-239.
- GUO, L., ZHAO, Y., YANG, S., CAI, M., WU, Q. & CHEN, F. 2013. Genome-wide screen for aberrantly expressed miRNAs reveals miRNA profile signature in breast cancer. *Mol Biol Rep*, 40, 2175-86.
- HAASE, M., BELLOMO, R., STORY, D., LETIS, A., KLEMZ, K., MATALANIS, G., SEEVANAYAGAM, S., DRAGUN, D., SEELIGER, E., MERTENS, P. R. & HAASE-FIELITZ, A. 2012. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 27, 153-60.
- HAN, S. S., AHN, S. Y., RYU, J., BAEK, S. H., KIM, K. I., CHIN, H. J., NA, K. Y., CHAE, D. W. & KIM, S. 2014. U-shape relationship of white blood cells with acute kidney injury and mortality in critically ill patients. *Tohoku J Exp Med*, 232, 177-85.
- HAN, W. K., WAGENER, G., ZHU, Y., WANG, S. & LEE, H. T. 2009. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 873-82.

- HE, J., DU, J., YI, B., WANG, J., ZHANG, H., LI, Y. C. & SUN, J. 2021. MicroRNA-122 contributes to lipopolysaccharide-induced acute kidney injury via down-regulating the vitamin D receptor in the kidney. *Eur J Clin Invest*, 51, e13547.
- HELGADOTTIR, S., SIGURDSSON, M. I., PALSSON, R., HELGASON, D., SIGURDSSON, G. H. & GUDBJARTSSON, T. 2016. Renal recovery and long-term survival following acute kidney injury after coronary artery surgery: a nationwide study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 60, 1230-40.
- HEPOKOSKI, M., ENGLERT, J. A., BARON, R. M., CROTTY-ALEXANDER, L. E., FUSTER, M. M., BEITLER, J. R., MALHOTRA, A. & SINGH, P. 2017. Ventilator-induced lung injury increases expression of endothelial inflammatory mediators in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 312, F654-F660.
- HEPOKOSKI, M. L., MALHOTRA, A., SINGH, P. & CROTTY ALEXANDER, L. E. 2018. Ventilator-Induced Kidney Injury: Are Novel Biomarkers the Key to Prevention? *Nephron*, 140, 90-93.
- HERGET-ROSENTHAL, S., POPPEN, D., HUSING, J., MARGGRAF, G., PIETRUCK, F., JAKOB, H. G., PHILIPP, T. & KRIBBEN, A. 2004. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem*, 50, 552-8.
- HO, K. M. & SHERIDAN, D. J. 2006. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*, 333, 420.
- HOO, Z. H., CANDLISH, J. & TEARE, D. 2017. What is an ROC curve? *Emerg Med J*, 34, 357-359.
- HOSTE, E., BIHORAC, A., AL-KHAFAJI, A., ORTEGA, L. M., OSTERMANN, M., HAASE, M., ZACHAROWSKI, K., WUNDERINK, R., HEUNG, M., LISSAUER, M., SELF, W. H., KOYNER, J. L., HONORE, P. M., PROWLE, J. R., JOANNIDIS, M., FORNI, L. G., KAMPF, J. P., MCPHERSON, P., KELLUM, J. A., CHAWLA, L. S. & INVESTIGATORS, R. 2020. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med*, 46, 943-953.
- HOSTE, E. A., BAGSHAW, S. M., BELLOMO, R., CELY, C. M., COLMAN, R., CRUZ, D. N., EDIPIDIS, K., FORNI, L. G., GOMERSALL, C. D., GOVIL, D., HONORE, P. M., JOANNES-BOYAU, O., JOANNIDIS, M., KORHONEN, A. M., LAVRENTIEVA, A., MEHTA, R. L., PALEVSKY, P., ROESSLER, E., RONCO, C., UCHINO, S., VAZQUEZ, J. A., VIDAL ANDRADE, E., WEBB, S. & KELLUM, J. A. 2015. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, 41, 1411-23.
- HOSTE, E. A., CLERMONT, G., KERSTEN, A., VENKATARAMAN, R., ANGUS, D. C., DE BACQUER, D. & KELLUM, J. A. 2006. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*, 10, R73.
- HOSTE, E. A. J., KELLUM, J. A., SELBY, N. M., ZARBOCK, A., PALEVSKY, P. M., BAGSHAW, S. M., GOLDSTEIN, S. L., CERDA, J. & CHAWLA, L. S. 2018. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 14, 607-625.
- HOSTE, E. A. J. & VANDENBERGHE, W. 2017. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31, 299-303.
- HOWITT, S. H., GRANT, S. W., CAMPBELL, N. G., MALAGON, I. & MCCOLLUM, C. 2020. Are Serum Potassium and Magnesium Levels Associated with Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 34, 1152-1159.

- HSU, C. Y., HSU, R. K., LIU, K. D., YANG, J., ANDERSON, A., CHEN, J., CHINCHILLI, V. M., FELDMAN, H. I., GARG, A. X., HAMM, L., HIMMELFARB, J., KAUFMAN, J. S., KUSEK, J. W., PARIKH, C. R., RICARDO, A. C., ROSAS, S. E., SAAB, G., SHA, D., SIEW, E. D., SONDHEIMER, J., TALIERCIO, J. J., YANG, W., GO, A. S., CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY COHORT STUDY, I., THE ASSESSMENT, S. E. & SUBSEQUENT SEQUELAE OF ACUTE KIDNEY INJURY, S. 2019. Impact of AKI on Urinary Protein Excretion: Analysis of Two Prospective Cohorts. *J Am Soc Nephrol*, 30, 1271-1281.
- INVESTIGATORS, R. R. T. S., BELLOMO, R., CASS, A., COLE, L., FINFER, S., GALLAGHER, M., LO, S., MCARTHUR, C., MCGUINNESS, S., MYBURGH, J., NORTON, R., SCHEINKESTEL, C. & SU, S. 2009. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 361, 1627-38.
- ISRAELSEN, M., KRAG, A., ALLEGRETTI, A. S., JOVANI, M., GOLDIN, A. H., WINTER, R. W. & GLUUD, L. L. 2017. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD011532.
- JABER, S., PAUGAM, C., FUTIER, E., LEFRANT, J. Y., LASOCKI, S., LESCOT, T., POTTECHER, J., DEMOULE, A., FERRANDIERE, M., ASEHNOUNE, K., DELLAMONICA, J., VELLY, L., ABBACK, P. S., DE JONG, A., BRUNOT, V., BELAFIA, F., ROQUILLY, A., CHANQUES, G., MULLER, L., CONSTANTIN, J. M., BERTET, H., KLOUCHE, K., MOLINARI, N., JUNG, B. & GROUP, B.-I. S. 2018. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 392, 31-40.
- JAMES, M. T., LEVEY, A. S., TONELLI, M., TAN, Z., BARRY, R., PANNU, N., RAVANI, P., KLARENBACH, S. W., MANNIS, B. J. & HEMMELGARN, B. R. 2019. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open*, 2, e191795.
- JANSSEN, H. L., REESINK, H. W., LAWITZ, E. J., ZEUZEM, S., RODRIGUEZ-TORRES, M., PATEL, K., VAN DER MEER, A. J., PATICK, A. K., CHEN, A., ZHOU, Y., PERSSON, R., KING, B. D., KAUPPINEN, S., LEVIN, A. A. & HODGES, M. R. 2013. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*, 368, 1685-94.
- JONES, T. F., BEKELE, S., O'DWYER, M. J. & PROWLE, J. R. 2018. MicroRNAs in Acute Kidney Injury. *Nephron*, 140, 124-128.
- JOO, M. S., LEE, C. G., KOO, J. H. & KIM, S. G. 2013. miR-125b transcriptionally increased by Nrf2 inhibits AhR repressor, which protects kidney from cisplatin-induced injury. *Cell Death Dis*, 4, e899.
- KANKI, M., MORIGUCHI, A., SASAKI, D., MITORI, H., YAMADA, A., UNAMI, A. & MIYAMAE, Y. 2014. Identification of urinary miRNA biomarkers for detecting cisplatin-induced proximal tubular injury in rats. *Toxicology*, 324, 158-68.
- KARAJALA, V., MANSOUR, W. & KELLUM, J. A. 2009. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol*, 75, 251-7.
- KARKOUTI, K., GROCOTT, H. P., HALL, R., JESSEN, M. E., KRUGER, C., LERNER, A. B., MACADAMS, C., MAZER, C. D., DE MEDICIS, E., MYLES, P., RALLEY, F., RHEAULT, M. R., ROCHON, A., SLAUGHTER, M. S., STERNLICHT, A., SYED, S. & WATERS, T. 2015. Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as

- potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study. *Can J Anaesth*, 62, 377-84.
- KASHANI, K., AL-KHAFAJI, A., ARDILES, T., ARTIGAS, A., BAGSHAW, S., BELL, M., BIHORAC, A., BIRKHAN, E., CELY, C. M., CHAWLA, L. S., DAVISON, D. L., FELDKAMP, T., FORNI, L., NG GONG, M., GUNNERSON, K. J., HAASE, M., J., H., HONORE, P. M., HOSTE, E., JOANNES-BOYAU, O., JOANNIDIS, M., KIM, P., KOYNER, J., LASKOWITZ, D. T., LISSAUER, M., MARX, G., MCCULLOUGH, P. A., MULLANEY, S., OSTERMANN, M., RIMMELÉ, T., SHAPIRO, N. I., SHAW, A. D., SHI, J., SPRAGUE, A. M., VINCENT, I. S., VINSONNEAU, C., WAGNER, L., WALKER, M. G., WILKERSON, R. G., ZACHAROWSKI, K. & KELLUM, J. 2013. discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*, 17.
- KDIGO 2012a. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 120, c179-84.
- KDIGO 2012b. Section 3: Prevention and Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl (2011)*, 2, 37-68.
- KDIGO 2012c. Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl (2011)*, 2, 89-115.
- KELLUM, J. A. 2008. Acute kidney injury. *Crit Care Med*, 36, S141-5.
- KELLUM, J. A. 2014. How can we define recovery after acute kidney injury? Considerations from epidemiology and clinical trial design. *Nephron Clin Pract*, 127, 81-8.
- KELLUM, J. A. 2016. Why are patients still getting and dying from acute kidney injury? *Curr Opin Crit Care*, 22, 513-519.
- KELLUM, J. A., CHAWLA, L. S., KEENER, C., SINGBARTL, K., PALEVSKY, P. M., PIKE, F. L., YEALY, D. M., HUANG, D. T., ANGUS, D. C., PROCESS & PRO, G.-A. K. I. I. 2016. The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 193, 281-7.
- KELLUM, J. A., KONG, L., FINK, M. P., WEISSFELD, L. A., YEALY, D. M., PINSKY, M. R., FINE, J., KRICHEVSKY, A., DELUDE, R. L., ANGUS, D. C. & GEN, I. M. S. I. 2007. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*, 167, 1655-63.
- KELLUM, J. A., ROMAGNANI, P., ASHUNTANTANG, G., RONCO, C., ZARBOCK, A. & ANDERS, H. J. 2021. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 52.
- KELLUM, J. A., SILEANU, F. E., BIHORAC, A., HOSTE, E. A. & CHAWLA, L. S. 2017. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 195, 784-791.
- KELLUM, J. A., SILEANU, F. E., MURUGAN, R., LUCKO, N., SHAW, A. D. & CLERMONT, G. 2015. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol*, 26, 2231-8.
- KIM, W. H., PARK, J. Y., OK, S. H., SHIN, I. W. & SOHN, J. T. 2015. Association Between the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*, 94, e1867.
- KINDGEN-MILLES, D., SLOWINSKI, T. & DIMSKI, T. 2020. New kidney function tests: Renal functional reserve and furosemide stress test. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 115, 37-42.

- KITO, N., ENDO, K., IKESUE, M., WENG, H. & IWAI, N. 2015. miRNA Profiles of Tubular Cells: Diagnosis of Kidney Injury. *Biomed Res Int*, 2015, 465479.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.
- KOEZE, J., KEUS, F., DIEPERINK, W., VAN DER HORST, I. C., ZIJLSTRA, J. G. & VAN MEURS, M. 2017. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*, 18, 70.
- KORK, F., BALZER, F., KRANNICH, A., BERNARDI, M. H., ELTZSCHIG, H. K., JANKOWSKI, J. & SPIES, C. 2017. Back-calculating baseline creatinine overestimates prevalence of acute kidney injury with poor sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)*, 219, 613-624.
- KROL, J., LOEDIGE, I. & FILIPOWICZ, W. 2010. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*, 11, 597-610.
- KULLMAR, M. & ZARBOCK, A. 2019. Renal replacement therapy in acute kidney injury : From the indications to cessation. *Anaesthetist*, 68, 485-496.
- KUNIN, M., HOLTZMAN, E. J., MELNIKOV, S. & DINOUR, D. 2012. Urinary organic anion transporter protein profiles in AKI. *Nephrol Dial Transplant*, 27, 1387-95.
- LAMBDEN, S., LATERRE, P. F., LEVY, M. M. & FRANCOIS, B. 2019. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*, 23, 374.
- LAMEIRE, N., VANBIESEN, W. & VANHOLDER, R. 2005. Acute renal failure. *The Lancet*, 365, 417-430.
- LAMEIRE, N. H., BAGGA, A., CRUZ, D., DE MAESENEER, J., ENDRE, Z., KELLUM, J. A., LIU, K. D., MEHTA, R. L., PANNU, N., VAN BIESEN, W. & VANHOLDER, R. 2013. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*, 382, 170-9.
- LAN, Y. F., CHEN, H. H., LAI, P. F., CHENG, C. F., HUANG, Y. T., LEE, Y. C., CHEN, T. W. & LIN, H. 2012. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. *J Am Soc Nephrol*, 23, 2012-23.
- LANDER, E. S., LINTON, L. M., BIRREN, B., NUSBAUM, C., ZODY, M. C., BALDWIN, J., DEVON, K., DEWAR, K., DOYLE, M., FITZHUGH, W., FUNKE, R., GAGE, D., HARRIS, K., HEAFORD, A., HOWLAND, J., KANN, L., LEHOCZKY, J., LEVINE, R., MCEWAN, P., MCKERNAN, K., MELDRIM, J., MESIROV, J. P., MIRANDA, C., MORRIS, W., NAYLOR, J., RAYMOND, C., ROSETTI, M., SANTOS, R., SHERIDAN, A., SOUGNEZ, C., STANGETHOMANN, Y., STOJANOVIC, N., SUBRAMANIAN, A., WYMAN, D., ROGERS, J., SULSTON, J., AINSCOUGH, R., BECK, S., BENTLEY, D., BURTON, J., CLEE, C., CARTER, N., COULSON, A., DEADMAN, R., DELOUKAS, P., DUNHAM, A., DUNHAM, I., DURBIN, R., FRENCH, L., GRAFHAM, D., GREGORY, S., HUBBARD, T., HUMPHRAY, S., HUNT, A., JONES, M., LLOYD, C., MCMURRAY, A., MATTHEWS, L., MERCER, S., MILNE, S., MULLIKIN, J. C., MUNGALL, A., PLUMB, R., ROSS, M., SHOWNKEEN, R., SIMS, S., WATERSTON, R. H., WILSON, R. K., HILLIER, L. W., MCPHERSON, J. D., MARRA, M. A., MARDIS, E. R., FULTON, L. A., CHINWALLA, A. T., PEPIN, K. H., GISH, W. R., CHISSOE, S. L., WENDL, M. C., DELEHAUNTY, K. D., MINER, T. L., DELEHAUNTY, A., KRAMER, J. B., COOK, L. L., FULTON, R. S., JOHNSON, D. L., MINX, P. J., CLIFTON, S. W., HAWKINS, T., BRANSCOMB, E., PREDKI, P., RICHARDSON, P.,

- WENNING, S., SLEZAK, T., DOGGETT, N., CHENG, J. F., OLSEN, A., LUCAS, S., ELKIN, C., UBERBACHER, E., FRAZIER, M., et al. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860-921.
- LASSNIGG 2000. lack of renoprotective effects if dopamine and furosemide during cardiac surgery.
- LEDEGANCK, K. J., GIELIS, E. M., ABRAMOWICZ, D., STENVINKEL, P., SHIELS, P. G. & VAN CRAENENBROECK, A. H. 2019. MicroRNAs in AKI and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14, 454-468.
- LEE, C. G., KIM, J. G., KIM, H. J., KWON, H. K., CHO, I. J., CHOI, D. W., LEE, W. H., KIM, W. D., HWANG, S. J., CHOI, S. & KIM, S. G. 2014. Discovery of an integrative network of microRNAs and transcriptomics changes for acute kidney injury. *Kidney Int*, 86, 943-53.
- LEE, C. W., KOU, H. W., CHOU, H. S., CHOU, H. H., HUANG, S. F., CHANG, C. H., WU, C. H., YU, M. C. & TSAI, H. I. 2018. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. *World J Emerg Surg*, 13, 41.
- LEE, R. C., FEINBAUM, R. L. & AMBROS, V. 1993. The C-Elegans Heterochronic Gene Lin-4 Encodes Small Rnas with Antisense Complementarity to Lin-14. *Cell*, 75, 843-854.
- LEE, Y., AHN, C., HAN, J., CHOI, H., KIM, J., YIM, J., LEE, J., PROVOST, P., RADMARK, O., KIM, S. & KIM, V. N. 2003. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 425, 415-9.
- LEVEY, A. S., CORESH, J., GREENE, T., STEVENS, L. A., ZHANG, Y. L., HENDRIKSEN, S., KUSEK, J. W., VAN LENTE, F. & CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY, C. 2006. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 145, 247-54.
- LEVEY, A. S., ECKARDT, K. U., TSUKAMOTO, Y., LEVIN, A., CORESH, J., ROSSERT, J., DE ZEEUW, D., HOSTETTER, T. H., LAMEIRE, N. & EKNOYAN, G. 2005. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 67, 2089-100.
- LEVI, M. & OPAL, S. M. 2006. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care*, 10, 222.
- LEWINGTON, A. J., CERDA, J. & MEHTA, R. L. 2013. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*, 84, 457-67.
- LI, J. H., SMYTH, P., FLAVIN, R., CAHILL, S., DENNING, K., AHERNE, S., GUENTHER, S. M., O'LEARY, J. J. & SHEILS, O. 2007. Comparison of miRNA expression patterns using total RNA extracted from matched samples of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) cells and snap frozen cells. *Bmc Biotechnology*, 7.
- LIM, L. P., LAU, N. C., GARRETT-ENGELE, P., GRIMSON, A., SCHELTER, J. M., CASTLE, J., BARTEL, D. P., LINSLEY, P. S. & JOHNSON, J. M. 2005. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 433, 769-773.
- LIN, J., GALLAGHER, M., BELLOMO, R., DUAN, M., TRONGTRAKUL, K., WANG, A. Y., RENAL STUDY, I. & THE ANZICS CLINICAL TRIALS, G. 2019. SOFA coagulation score and changes in platelet counts in severe acute kidney injury: Analysis from the randomized evaluation of normal versus augmented level (RENAL) study. *Nephrology (Carlton)*, 24, 518-525.

- LINDER, A., FJELL, C., LEVIN, A., WALLEY, K. R., RUSSELL, J. A. & BOYD, J. H. 2014. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*, 189, 1075-81.
- LIU, K. D., YANG, J., TAN, T. C., GLIDDEN, D. V., ZHENG, S., PRAVOVEROV, L., HSU, C. Y. & GO, A. S. 2019. Risk Factors for Recurrent Acute Kidney Injury in a Large Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis*, 73, 163-173.
- LIU, P. 2018. MicroRNA Expression Analysis: Next-Generation Sequencing. *Methods Mol Biol*, 1783, 171-183.
- LOBO, S. M., LOBO, F. R., BOTA, D. P., LOPES-FERREIRA, F., SOLIMAN, H. M., MELOT, C. & VINCENT, J. L. 2003. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 123, 2043-9.
- LOMBARDI, R., FERREIRO, A. & SERVETTO, C. 2003. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. *Ren Fail*, 25, 775-86.
- LOPES, J. A., FERNANDES, P., JORGE, S., GONCALVES, S., ALVAREZ, A., COSTA E SILVA, Z., FRANCA, C. & PRATA, M. M. 2008. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care*, 12, R110.
- LORENZEN, J. M., KAUCSAR, T., SCHAUERTE, C., SCHMITT, R., RONG, S., HUBNER, A., SCHERF, K., FIEDLER, J., MARTINO, F., KUMARSWAMY, R., KOLLING, M., SORENSEN, I., HINZ, H., HEINEKE, J., VAN ROOIJ, E., HALLER, H. & THUM, T. 2014. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*, 25, 2717-29.
- LORENZEN, J. M., KIELSTEIN, J. T., HAFER, C., GUPTA, S. K., KUMPERS, P., FAULHABER-WALTER, R., HALLER, H., FLISER, D. & THUM, T. 2011. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 1540-6.
- LU, J., GETZ, G., MISKA, E. A., ALVAREZ-SAAVEDRA, E., LAMB, J., PECK, D., SWEET-CORDERO, A., EBERT, B. L., MAK, R. H., FERRANDO, A. A., DOWNING, J. R., JACKS, T., HORVITZ, H. R. & GOLUB, T. R. 2005. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 435, 834-8.
- LUDWIG, N., LEIDINGER, P., BECKER, K., BACKES, C., FEHLMANN, T., PALLASCH, C., RHEINHEIMER, S., MEDER, B., STAHLER, C., MEESE, E. & KELLER, A. 2016. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res*, 44, 3865-77.
- MACEDO, E., ZANETTA, D. M. & ABDULKADER, R. C. 2012. Long-term follow-up of patients after acute kidney injury: patterns of renal functional recovery. *PLoS One*, 7, e36388.
- MAKRIS, K. & SPANOU, L. 2016. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*, 37, 85-98.
- MAMANI, M., HASHEMI, S. H., HAJILOOI, M., SAEDI, F., NIAYESH, A. & FALLAH, M. 2012. Evaluation of fibronectin and C-reactive protein levels in patients with sepsis: a case-control study. *Acta Med Iran*, 50, 404-10.
- MANJUNATH, G., SARNAK, M. J. & LEVEY, A. S. 2001. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 10, 785-92.
- MAO, H., KATZ, N., ARIYANON, W., BLANCA-MARTOS, L., ADYBELLI, Z., GIULIANI, A., DANESI, T. H., KIM, J. C., NAYAK, A., NERI, M., VIRZI, G. M., BROCCA, A., SCALZOTTO, E., SALVADOR, L. & RONCO, C. 2014. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Blood Purif*, 37 Suppl 2, 34-50.

- MCDONALD, J. S., MILOSEVIC, D., REDDI, H. V., GREBE, S. K. & ALGECIRAS-SCHIMNICH, A. 2011. Analysis of circulating microRNA: preanalytical and analytical challenges. *Clin Chem*, 57, 833-40.
- MCILROY, D. R., WAGENER, G. & LEE, H. T. 2010. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, 211-9.
- MEERSCH, M., SCHMIDT, C., HOFFMEIER, A., VAN AKEN, H., WEMPE, C., GERSS, J. & ZARBOCK, A. 2017. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 43, 1551-1561.
- MEERSCH, M., SCHMIDT, C., VAN AKEN, H., MARTENS, S., ROSSAINT, J., SINGBARTL, K., GORLICH, D., KELLUM, J. A. & ZARBOCK, A. 2014. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One*, 9, e93460.
- MEHTA, R. L., KELLUM, J. A., SHAH, S. V., MOLITORIS, B. A., RONCO, C., WARNOCK, D. G., LEVIN, A. & ACUTE KIDNEY INJURY, N. 2007. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 11, R31.
- MEHTA, R. L., MCDONALD, B., GABBAI, F. B., PAHL, M., PASCUAL, M. T., FARKAS, A., KAPLAN, R. M. & COLLABORATIVE GROUP FOR TREATMENT OF, A. R. F. I. T. I. C. U. 2001. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*, 60, 1154-63.
- MERINO, C. A., MARTINEZ, F. T., CARDEMIL, F. & RODRIGUEZ, J. R. 2012. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *J Crit Care*, 27, 394-9.
- MIKKELSEN, M. E., MILTIADES, A. N., GAIESKI, D. F., GOYAL, M., FUCHS, B. D., SHAH, C. V., BELLAMY, S. L. & CHRISTIE, J. D. 2009. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*, 37, 1670-7.
- MILLER, W. G. 2008. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective. *Am J Kidney Dis*, 52, 645-8.
- MISHRA, J., DENT, C., TARABISHI, R., MITSNEFES, M. M., MA, Q., KELLY, C., RUFF, S. M., ZAHEDI, K., SHAO, M., BEAN, J., MORI, K., BARASCH, J. & DEVARAJAN, P. 2005. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 365, 1231-8.
- MISHRA, J., MA, Q., PRADA, A., MITSNEFES, M., ZAHEDI, K., YANG, J., BARASCH, J. & DEVARAJAN, P. 2003. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 14, 2534-43.
- MITCHELL, P. S., PARKIN, R. K., KROH, E. M., FRITZ, B. R., WYMAN, S. K., POGOSOVA-AGADJANYAN, E. L., PETERSON, A., NOTEBOOM, J., O'BRIANT, K. C., ALLEN, A., LIN, D. W., URBAN, N., DRESCHER, C. W., KNUDSEN, B. S., STIREWALT, D. L., GENTLEMAN, R., VESSELLA, R. L., NELSON, P. S., MARTIN, D. B. & TEWARI, M. 2008. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 10513-10518.
- MOLL, S. & DIETZ, R. 1999. Quick-Wert und INR. *Dtsch Arztebl International*, 96, 2902.

- MOREAU, R. & LEBREC, D. 2008. Acute kidney injury: new concepts. Hepatorenal syndrome: the role of vasopressors. *Nephron Physiol*, 109, p73-9.
- MULLER, B., BECKER, K. L., SCHACHINGER, H., RICKENBACHER, P. R., HUBER, P. R., ZIMMERLI, W. & RITZ, R. 2000. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, 28, 977-83.
- MURRAY, P. T., LE GALL, J. R., DOS REIS MIRANDA, D., PINSKY, M. R. & TETTA, C. 2002. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr Opin Crit Care*, 8, 519-25.
- MURUGAN, R., KARAJALA-SUBRAMANYAM, V., LEE, M., YENDE, S., KONG, L., CARTER, M., ANGUS, D. C., KELLUM, J. A., GENETIC & INFLAMMATORY MARKERS OF SEPSIS, I. 2010. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*, 77, 527-35.
- MURUGAN, R. & KELLUM, J. A. 2011. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*, 7, 209-17.
- NEAL, C. S., MICHAEL, M. Z., PIMLOTT, L. K., YONG, T. Y., LI, J. Y. & GLEADLE, J. M. 2011. Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 26, 3794-802.
- NERI, M., VILLA, G., GARZOTTO, F., BAGSHAW, S., BELLOMO, R., CERDA, J., FERRARI, F., GUGGIA, S., JOANNIDIS, M., KELLUM, J., KIM, J. C., MEHTA, R. L., RICCI, Z., TREVISANI, A., MARAFON, S., CLARK, W. R., VINCENT, J. L., RONCO, C. & NOMENCLATURE STANDARDIZATION INITIATIVE, A. 2016. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*, 20, 318.
- NEUMAIER, M., METAK, G. & SCHERER, M. A. 2006. C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. *Acta Orthop*, 77, 788-90.
- NEWBURY, L. J., SIMPSON, K., KHALID, U., JOHN, I., DE RIVERA, L. B., LU, Y. A., LOPEZ-ANTON, M., WATKINS, W. J., JENKINS, R. H., FRASER, D. J. & BOWEN, T. 2021. miR-141 mediates recovery from acute kidney injury. *Sci Rep*, 11, 16499.
- O'NEAL, J. B., BILLINGS, F. T. T., LIU, X., SHOTWELL, M. S., LIANG, Y., SHAH, A. S., EHRENFELD, J. M., WANDERER, J. P. & SHAW, A. D. 2017. Effect of Preoperative Beta-Blocker Use on Outcomes Following Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*, 120, 1293-1297.
- ODA, S., HIRASAWA, H., SHIGA, H., NAKANISHI, K., MATSUDA, K. & NAKAMUA, M. 2005. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*, 29, 169-75.
- OSTERMANN, M., JOANNIDIS, M., PANI, A., FLORIS, M., DE ROSA, S., KELLUM, J. A., RONCO, C. & TH ACUTE DISEASE QUALITY INITIATIVE CONSENSUS, G. 2016. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*, 42, 224-37.
- OSTERMANN, M. & LIU, K. 2017. Pathophysiology of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31, 305-314.
- OSTERMANN, M. & LUMLERTGUL, N. 2021. Acute Kidney Injury in ECMO Patients. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2021*.
- OZRAZGAT-BASLANTI, T., LOFTUS, T. J., MOHANDAS, R., WU, Q., BRAKENRIDGE, S., BRUMBACK, B., EFRON, P. A., ANTON, S., MOORE,

- F. A., MOLDAWER, L. L., SEGAL, M. S., BIHORAC, A., SEPSIS & CRITICAL ILLNESS RESEARCH CENTER, I. 2020. Clinical Trajectories of Acute Kidney Injury in Surgical Sepsis: A Prospective Observational Study. *Ann Surg*.
- PANNU, N., JAMES, M., HEMMELGARN, B., KLARENBACH, S. & ALBERTA KIDNEY DISEASE, N. 2013. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 194-202.
- PASQUINELLI, A. E., REINHART, B. J., SLACK, F., MARTINDALE, M. Q., KURODA, M. I., MALLER, B., HAYWARD, D. C., BALL, E. E., DEGNAN, B., MULLER, P., SPRING, J., SRINIVASAN, A., FISHMAN, M., FINNERTY, J., CORBO, J., LEVINE, M., LEAHY, P., DAVIDSON, E. & RUVKUN, G. 2000. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature*, 408, 86-9.
- PAVKOVIC, M., RIEFKE, B. & ELLINGER-ZIEGELBAUER, H. 2014. Urinary microRNA profiling for identification of biomarkers after cisplatin-induced kidney injury. *Toxicology*, 324, 147-57.
- PELTIER, H. J. & LATHAM, G. J. 2008. Normalization of microRNA expression levels in quantitative RT-PCR assays: identification of suitable reference RNA targets in normal and cancerous human solid tissues. *RNA*, 14, 844-52.
- PICKKERS, P., OSTERMANN, M., JOANNIDIS, M., ZARBOCK, A., HOSTE, E., BELLOMO, R., PROWLE, J., DARMON, M., BONVENTRE, J. V., FORNI, L., BAGSHAW, S. M. & SCHETZ, M. 2017. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury. *Intensive Care Med*, 43, 1198-1209.
- PONTE, B., FELIPE, C., MURIEL, A., TENORIO, M. T. & LIANO, F. 2008. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 3859-66.
- POSTON, J. T. & KOYNER, J. L. 2019. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*, 364, k4891.
- POVOA, P., COELHO, L., ALMEIDA, E., FERNANDES, A., MEALHA, R., MOREIRA, P. & SABINO, H. 2005. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*, 11, 101-8.
- PRIEBE, H. J., HEIMANN, J. C. & HEDLEY-WHYTE, J. 1981. Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 50, 643-9.
- PROWLE, J. R., KOLIC, I., PURDELL-LEWIS, J., TAYLOR, R., PEARSE, R. M. & KIRWAN, C. J. 2014. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9, 1015-23.
- RAMACHANDRAN, K., SAIKUMAR, J., BIJOL, V., KOYNER, J. L., QIAN, J., BETENSKY, R. A., WAIKAR, S. S. & VAIDYA, V. S. 2013. Human miRNome profiling identifies microRNAs differentially present in the urine after kidney injury. *Clin Chem*, 59, 1742-52.
- RANGASWAMI, J., BHALLA, V., BLAIR, J. E. A., CHANG, T. I., COSTA, S., LENTINE, K. L., LERMA, E. V., MEZUE, K., MOLITCH, M., MULLENS, W., RONCO, C., TANG, W. H. W., MCCULLOUGH, P. A., AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCIL ON THE KIDNEY IN CARDIOVASCULAR, D. & COUNCIL ON CLINICAL, C. 2019. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139, e840-e878.

- REDSHAW, N., WILKES, T., WHALE, A., COWEN, S., HUGGETT, J. & FOY, C. A. 2013. A comparison of miRNA isolation and RT-qPCR technologies and their effects on quantification accuracy and repeatability. *Biotechniques*, 54, 155-64.
- REINHART, K., BAUER, M., RIEDEMANN, N. C. & HARTOG, C. S. 2012. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*, 25, 609-34.
- REMUZZI, G. & HORTON, R. 2013. Acute renal failure: an unacceptable death sentence globally. *Lancet*, 382, 2041-2.
- REN, G. L., ZHU, J., LI, J. & MENG, X. M. 2019. Noncoding RNAs in acute kidney injury. *J Cell Physiol*, 234, 2266-2276.
- RILEY, L. K. & RUPERT, J. 2015. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*, 92, 1004-11.
- ROBERTS, D. A. & SHAW, A. D. 2017. Impact of volume status and volume therapy on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 31, 345-352.
- RONCO, C., BELLOMO, R. & KELLUM, J. 2017. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med*, 43, 917-920.
- RONCO, C., BELLOMO, R. & KELLUM, J. A. 2019. Acute kidney injury. *The Lancet*, 394, 1949-1964.
- RONCO, C., BRENDOLAN, A., BRAGANTINI, L., CHIARAMONTE, S., FABRIS, A., FERIANI, M., DELL AQUILA, R., MILAN, M., MENTASTI, P. & LA GRECA, G. 1988. Renal functional reserve in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*, 3, 157-61.
- RONCO, C. & CHAWLA, L. S. 2016. Glomerular and Tubular Kidney Stress Test: New Tools for a Deeper Evaluation of Kidney Function. *Nephron*, 134, 191-194.
- RONCO, C., CICOIRA, M. & MCCULLOUGH, P. A. 2012. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1031-42.
- RONCO, C., HAAPIO, M., HOUSE, A. A., ANAVEKAR, N. & BELLOMO, R. 2008. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 52, 1527-39.
- SAIKUMAR, J., HOFFMANN, D., KIM, T. M., GONZALEZ, V. R., ZHANG, Q., GOERING, P. L., BROWN, R. P., BIJOL, V., PARK, P. J., WAIKAR, S. S. & VAIDYA, V. S. 2012. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol Sci*, 129, 256-67.
- SARAN, R., ROBINSON, B., ABBOTT, K. C., AGODOA, L. Y. C., BRAGG-GRESHAM, J., BALKRISHNAN, R., BHAVE, N., DIETRICH, X., DING, Z., EGGERS, P. W., GAIPOV, A., GILLEN, D., GIPSON, D., GU, H., GURO, P., HAGGERTY, D., HAN, Y., HE, K., HERMAN, W., HEUNG, M., HIRTH, R. A., HSIUNG, J. T., HUTTON, D., INOUE, A., JACOBSEN, S. J., JIN, Y., KALANTAR-ZADEH, K., KAPKE, A., KLEINE, C. E., KOVESDY, C. P., KRUETER, W., KURTZ, V., LI, Y., LIU, S., MARROQUIN, M. V., MCCULLOUGH, K., MOLNAR, M. Z., MODI, Z., MONTEZ-RATH, M., MORADI, H., MORGENSTERN, H., MUKHOPADHYAY, P., NALLAMOTHU, B., NGUYEN, D. V., NORRIS, K. C., O'HARE, A. M., OBI, Y., PARK, C., PEARSON, J., PISONI, R., POTUKUCHI, P. K., REPECK, K., RHEE, C. M., SCHAUBEL, D. E., SCHRAGER, J., SELEWSKI, D. T., SHAMRAJ, R., SHAW, S. F., SHI, J. M., SHIEU, M., SIM, J. J., SOOHOO, M., STEFFICK, D., STREJA, E., SUMIDA, K., KURELLA TAMURA, M., TILEA, A., TURF, M., WANG, D., WENG, W., WOODSIDE, K. J., WYNCOTT, A.,

- XIANG, J., XIN, X., YIN, M., YOU, A. S., ZHANG, X., ZHOU, H. & SHAHINIAN, V. 2019. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 73, A7-A8.
- SCHETZ, M., GUNST, J., DE VLIET, G. & VAN DEN BERGHE, G. 2015. Recovery from AKI in the critically ill: potential confounders in the evaluation. *Intensive Care Med*, 41, 1648-57.
- SCHETZ, M., VANHOREBEEK, I., WOUTERS, P. J., WILMER, A. & VAN DEN BERGHE, G. 2008. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol*, 19, 571-8.
- SCHMIDT, C., HOCHERL, K., SCHWEDA, F., KURTZ, A. & BUCHER, M. 2007. Regulation of renal sodium transporters during severe inflammation. *J Am Soc Nephrol*, 18, 1072-83.
- SCHMIT, X. & VINCENT, J. L. 2008. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*, 36, 213-9.
- SCHNEIDER, A. G. & BAGSHAW, S. M. 2014. Effects of renal replacement therapy on renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*, 127, 35-41.
- SCHORTGEN, F. 2015. Defining renal recovery: pitfalls to be avoided. *Intensive Care Med*, 41, 1993-5.
- SCHREZENMEIER, E. V., BARASCH, J., BUDDE, K., WESTHOFF, T. & SCHMIDT-OTT, K. M. 2017. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*, 219, 554-572.
- SCHULTE, J. H., MARSCHALL, T., MARTIN, M., ROSENSTIEL, P., MESTDAGH, P., SCHLIERF, S., THOR, T., VANDESOMPELE, J., EGGERT, A., SCHREIBER, S., RAHMANN, S. & SCHRAMM, A. 2010. Deep sequencing reveals differential expression of microRNAs in favorable versus unfavorable neuroblastoma. *Nucleic Acids Res*, 38, 5919-28.
- SELF, W. H., SEMLER, M. W., WANDERER, J. P., WANG, L., BYRNE, D. W., COLLINS, S. P., SLOVIS, C. M., LINDSELL, C. J., EHRENFELD, J. M., SIEW, E. D., SHAW, A. D., BERNARD, G. R., RICE, T. W. & INVESTIGATORS, S.-E. 2018. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med*, 378, 819-828.
- SEMLER, M. W., SELF, W. H., WANDERER, J. P., EHRENFELD, J. M., WANG, L., BYRNE, D. W., STOLLINGS, J. L., KUMAR, A. B., HUGHES, C. G., HERNANDEZ, A., GUILLAMONDEGUI, O. D., MAY, A. K., WEAVIND, L., CASEY, J. D., SIEW, E. D., SHAW, A. D., BERNARD, G. R., RICE, T. W., INVESTIGATORS, S. & THE PRAGMATIC CRITICAL CARE RESEARCH, G. 2018. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*, 378, 829-839.
- SERRATI, S., DE SUMMA, S., PILATO, B., PETRIELLA, D., LACALAMITA, R., TOMMASI, S. & PINTO, R. 2016. Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. *Onco Targets Ther*, 9, 7355-7365.
- SHAW, A. 2011. Models of preventable disease: contrast-induced nephropathy and cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Contrib Nephrol*, 174, 156-162.
- SHLIPAK, M. G., MATTES, M. D. & PERALTA, C. A. 2013. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*, 62, 595-603.
- SHLIPAK, M. G., SARNAK, M. J., KATZ, R., FRIED, L. F., SELIGER, S. L., NEWMAN, A. B., SISCOVICK, D. S. & STEHMAN-BREEN, C. 2005.

- CystatinC and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*, 352.
- SIEW, E. D. & DAVENPORT, A. 2015. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int*, 87, 46-61.
- SIEW, E. D., MATHENY, M. E., IKIZLER, T. A., LEWIS, J. B., MILLER, R. A., WAITMAN, L. R., GO, A. S., PARIKH, C. R. & PETERSON, J. F. 2010. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*, 77, 536-42.
- SILVER, S. A., HAREL, Z., HARVEY, A., ADHIKARI, N. K., SLACK, A., ACEDILLO, R., JAIN, A. K., RICHARDSON, R. M., CHAN, C. T., CHERTOW, G. M., BELL, C. M. & WALD, R. 2015. Improving Care after Acute Kidney Injury: A Prospective Time Series Study. *Nephron*, 131, 43-50.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-10.
- SONG, J. J., SMITH, S. K., HANNON, G. J. & JOSHUA-TOR, L. 2004. Crystal structure of Argonaute and its implications for RISC slicer activity. *Science*, 305, 1434-7.
- SONG, N., ZHANG, T., XU, X., LU, Z., YU, X., FANG, Y., HU, J., JIA, P., TENG, J. & DING, X. 2018. miR-21 Protects Against Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury by Preventing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibiting Dendritic Cell Maturation. *Front Physiol*, 9, 790.
- SPRENGER-MAHR, H., ZITT, E. & LHOTTA, K. 2016. Acute Kidney Injury Treated with Dialysis outside the Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Single-Center Study. *PLoS One*, 11, e0163512.
- SRISAWAT, N., MURUGAN, R., LEE, M., KONG, L., CARTER, M., ANGUS, D. C., KELLUM, J. A., GENETIC & INFLAMMATORY MARKERS OF SEPSIS STUDY, I. 2011a. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney Int*, 80, 545-52.
- SRISAWAT, N., WEN, X., LEE, M., KONG, L., ELDER, M., CARTER, M., UNRUH, M., FINKEL, K., VIJAYAN, A., RAMKUMAR, M., PAGANINI, E., SINGBARTL, K., PALEVSKY, P. M. & KELLUM, J. A. 2011b. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 1815-23.
- STARRT-AKI-INVESTIGATORS, CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS, G., AUSTRALIAN, NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY CLINICAL TRIALS, G., UNITED KINGDOM CRITICAL CARE RESEARCH, G., CANADIAN NEPHROLOGY TRIALS, N., IRISH CRITICAL CARE TRIALS, G., BAGSHAW, S. M., WALD, R., ADHIKARI, N. K. J., BELLOMO, R., DA COSTA, B. R., DREYFUSS, D., DU, B., GALLAGHER, M. P., GAUDRY, S., HOSTE, E. A., LAMONTAGNE, F., JOANNIDIS, M., LANDONI, G., LIU, K. D., MCAULEY, D. F., MCGUINNESS, S. P., NEYRA, J. A., NICHOL, A. D., OSTERMANN, M., PALEVSKY, P. M., PETTILA, V., QUENOT, J. P., QIU, H., ROCHWERG, B., SCHNEIDER, A. G., SMITH, O. M., THOME, F., THORPE, K. E., VAARA, S., WEIR, M., WANG, A. Y., YOUNG, P. & ZARBOCK, A. 2020. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*, 383, 240-251.

- STEVENS, L. A. & LEVEY, A. S. 2009. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*, 20, 2305-13.
- STRAUB, A. 2019. Blood Coagulation Disorders During ECMO and LVAD Therapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 54, 402-412.
- SUN, L. Y., WIJEYSUNDERA, D. N., TAIT, G. A. & BEATTIE, W. S. 2015. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 123, 515-23.
- SUN, S. Q., ZHANG, T., DING, D., ZHANG, W. F., WANG, X. L., SUN, Z., HU, L. H., QIN, S. Y., SHEN, L. H. & HE, B. 2016. Circulating MicroRNA-188,-30a, and-30e as Early Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American Heart Association*, 5.
- SUN, Y., KOO, S., WHITE, N., PERALTA, E., ESAU, C., DEAN, N. M. & PERERA, R. J. 2004. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Res*, 32, e188.
- TAPPARO, M., BRUNO, S., COLLINO, F., TOGLIATTO, G., DEREGIBUS, M. C., PROVERO, P., WEN, S., QUESENBERRY, P. J. & CAMUSSI, G. 2019. Renal Regenerative Potential of Extracellular Vesicles Derived from miRNA-Engineered Mesenchymal Stromal Cells. *Int J Mol Sci*, 20.
- TAYLOR, S. C., NADEAU, K., ABBASI, M., LACHANCE, C., NGUYEN, M. & FENRICH, J. 2019. The Ultimate qPCR Experiment: Producing Publication Quality, Reproducible Data the First Time. *Trends Biotechnol*, 37, 761-774.
- TEMPLETON, E. M., CAMERON, V. A., PICKERING, J. W., RICHARDS, A. M. & PILBROW, A. P. 2020. Emerging microRNA biomarkers for acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev*.
- THIELE, R. H., ISBELL, J. M. & ROSNER, M. H. 2015. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10, 500-14.
- THOMAS, M. E., BLAINE, C., DAWNAY, A., DEVONALD, M. A., FTOUH, S., LAING, C., LATCHEM, S., LEWINGTON, A., MILFORD, D. V. & OSTERMANN, M. 2015. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*, 87, 62-73.
- TITECA-BEAUPOUR, D., DAUBIN, D., VAN VONG, L., BELLIARD, G., BRUEL, C., ALAYA, S., CHAOUI, K., ANDRIEU, M., ROUQUETTE-VINCENTI, I., GODDE, F., PASCAL, M., DIOUF, M., VINSONNEAU, C., KLOUCHE, K. & MAIZEL, J. 2020. Urine cell cycle arrest biomarkers distinguish poorly between transient and persistent AKI in early septic shock: a prospective, multicenter study. *Crit Care*, 24, 280.
- UCHIDA, K. & GOTOH, A. 2002. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*, 323, 121-8.
- UCHINO, S. 2010. Creatinine. *Curr Opin Crit Care*, 16, 562-7.
- UCHINO, S., BELLOMO, R., MORIMATSU, H., MORGERA, S., SCHETZ, M., TAN, I., BOUMAN, C., MACEDO, E., GIBNEY, N., TOLWANI, A., DOIG, G. S., OUDEMANS VAN STRAATEN, H., RONCO, C., KELLUM, J. A., BEGINNING & ENDING SUPPORTIVE THERAPY FOR THE KIDNEY, I. 2005a. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med*, 33, 1961-7.
- UCHINO, S., KELLUM, J. A., BELLOMO, R., DOIG, G. S., MORIMATSU, H., MORGERA, S., SCHETZ, M., TAN, I., BOUMAN, C., MACEDO, E., GIBNEY, N., TOLWANI, A., RONCO, C., BEGINNING & ENDING SUPPORTIVE THERAPY FOR THE KIDNEY, I. 2005b. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 294, 813-8.

- VAARA, S. T., KORHONEN, A. M., KAUKONEN, K. M., NISULA, S., INKINEN, O., HOPPU, S., LAURILA, J. J., MILDH, L., REINIKAINEN, M., LUND, V., PARVIAINEN, I., PETTILA, V. & GROUP, F. S. 2012. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*, 16, R197.
- VAN DEN AKKER, J. P., EGAL, M. & GROENEVELD, A. B. 2013. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 17, R98.
- VAN DEN BERGHE, G., WOUTERS, P., WEEKERS, F., VERWAEST, C., BRUYNINCKX, F., SCHETZ, M., VLASSELAERS, D., FERDINANDE, P., LAUWERS, P. & BOUILLON, R. 2001. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 345, 1359-67.
- VANMASSENHOVE, J., VANHOLDER, R., NAGLER, E. & VAN BIESEN, W. 2013. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 28, 254-73.
- VENCKEN, S. F., GREENE, C. M. & MCKIERNAN, P. J. 2015. Non-coding RNA as lung disease biomarkers. *Thorax*, 70, 501-3.
- VENKATACHALAM, M. A., GRIFFIN, K. A., LAN, R., GENG, H., SAIKUMAR, P. & BIDANI, A. K. 2010. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 298, F1078-94.
- VENTER, J. C., ADAMS, M. D., MYERS, E. W., LI, P. W., MURAL, R. J., SUTTON, G. G., SMITH, H. O., YANDELL, M., EVANS, C. A., HOLT, R. A., GOCAYNE, J. D., AMANATIDES, P., BALLEW, R. M., HUSON, D. H., WORTMAN, J. R., ZHANG, Q., KODIRA, C. D., ZHENG, X. H., CHEN, L., SKUPSKI, M., SUBRAMANIAN, G., THOMAS, P. D., ZHANG, J., GABOR MIKLOS, G. L., NELSON, C., BRODER, S., CLARK, A. G., NADEAU, J., MCKUSICK, V. A., ZINDER, N., LEVINE, A. J., ROBERTS, R. J., SIMON, M., SLAYMAN, C., HUNKAPILLER, M., BOLANOS, R., DELCHER, A., DEW, I., FASULO, D., FLANIGAN, M., FLOREA, L., HALPERN, A., HANNENHALLI, S., KRAVITZ, S., LEVY, S., MOBARRY, C., REINERT, K., REMINGTON, K., ABU-THREIDEH, J., BEASLEY, E., BIDDICK, K., BONAZZI, V., BRANDON, R., CARGILL, M., CHANDRAMOULISWARAN, I., CHARLAB, R., CHATURVEDI, K., DENG, Z., DI FRANCESCO, V., DUNN, P., EILBECK, K., EVANGELISTA, C., GABRIELIAN, A. E., GAN, W., GE, W., GONG, F., GU, Z., GUAN, P., HEIMAN, T. J., HIGGINS, M. E., JI, R. R., KE, Z., KETCHUM, K. A., LAI, Z., LEI, Y., LI, Z., LI, J., LIANG, Y., LIN, X., LU, F., MERKULOV, G. V., MILSHINA, N., MOORE, H. M., NAIK, A. K., NARAYAN, V. A., NEELAM, B., NUSSKERN, D., RUSCH, D. B., SALZBERG, S., SHAO, W., SHUE, B., SUN, J., WANG, Z., WANG, A., WANG, X., WANG, J., WEI, M., WIDES, R., XIAO, C., YAN, C., et al. 2001. The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304-51.
- VICKERS, K. C., PALMISANO, B. T., SHOUCRI, B. M., SHAMBUREK, R. D. & REMALEY, A. T. 2011. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol*, 13, 423-33.
- VIGUSHIN, D. M., PEPYS, M. B. & HAWKINS, P. N. 1993. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*, 91, 1351-7.
- VIJAYAN, A., FAUBEL, S., ASKENAZI, D. J., CERDA, J., FISSELL, W. H., HEUNG, M., HUMPHREYS, B. D., KOYNER, J. L., LIU, K. D., MOUR, G., NOLIN, T.

- D., BIHORAC, A. & AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY ACUTE KIDNEY INJURY ADVISORY, G. 2016. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis*, 68, 19-28.
- VILLA, G., NERI, M., BELLOMO, R., CERDA, J., DE GAUDIO, A. R., DE ROSA, S., GARZOTTO, F., HONORE, P. M., KELLUM, J., LORENZIN, A., PAYEN, D., RICCI, Z., SAMONI, S., VINCENT, J. L., WENDON, J., ZACCARIA, M., RONCO, C. & NOMENCLATURE STANDARDIZATION INITIATIVE, A. 2016. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications. *Crit Care*, 20, 283.
- VOLINIA, S., CALIN, G. A., LIU, C. G., AMBS, S., CIMMINO, A., PETROCCA, F., VISIONE, R., IORIO, M., ROLDO, C., FERRACIN, M., PRUEITT, R. L., YANAIHARA, N., LANZA, G., SCARPA, A., VECCHIONE, A., NEGRINI, M., HARRIS, C. C. & CROCE, C. M. 2006. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 2257-61.
- VON GROOTE, T. C., OSTERMANN, M., FORNI, L. G., MEERSCH-DINI, M., ZARBOCK, A. & PREV, A. K. I. I. 2022. The AKI care bundle: all bundle components are created equal-are they? *Intensive Care Med*, 48, 242-245.
- WAHID, F., SHEHZAD, A., KHAN, T. & KIM, Y. Y. 2010. MicroRNAs: synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials. *Biochim Biophys Acta*, 1803, 1231-43.
- WALSH, M., DEVEREAUX, P. J., GARG, A. X., KURZ, A., TURAN, A., RODSETH, R. N., CYWINSKI, J., THABANE, L. & SESSLER, D. I. 2013. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery: Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiology*, 119, 507-515.
- WANG, H., KANG, X., SHI, Y., BAI, Z. H., LV, J. H., SUN, J. L. & PEI, H. H. 2020. SOFA score is superior to APACHE-II score in predicting the prognosis of critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy. *Ren Fail*, 42, 638-645.
- WANG, H., LIU, A., BO, W., FENG, X. & HU, Y. 2018. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97, e0431.
- WANG, J. F., ZHA, Y. F., LI, H. W., WANG, F., BIAN, Q., LAI, X. L. & YU, G. 2014a. Screening plasma miRNAs as biomarkers for renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Medical Science Monitor*, 20, 283-289.
- WANG, S., ZHANG, Z., WANG, J. & MIAO, H. 2017. MiR-107 induces TNF-alpha secretion in endothelial cells causing tubular cell injury in patients with septic acute kidney injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 483, 45-51.
- WANG, X., HA, T., ZOU, J., REN, D., LIU, L., ZHANG, X., KALBFLEISCH, J., GAO, X., WILLIAMS, D. & LI, C. 2014b. MicroRNA-125b protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury via targeting p53-mediated apoptotic signalling and TRAF6. *Cardiovasc Res*, 102, 385-95.
- WANG, Y. & BELLOMO, R. 2017. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*, 13, 697-711.
- WATKINS, S. C. & SHAW, A. D. 2016. Fluid resuscitation for acute kidney injury: an empty promise. *Curr Opin Crit Care*, 22, 527-532.

- WEBER, J. A., BAXTER, D. H., ZHANG, S., HUANG, D. Y., HUANG, K. H., LEE, M. J., GALAS, D. J. & WANG, K. 2010. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*, 56, 1733-41.
- WIEDERMANN, C. J., DUNZENDORFER, S., GAIONI, L. U., ZARACA, F. & JOANNIDIS, M. 2010. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*, 14, R191.
- WIGHTMAN, B., HA, I. & RUVKUN, G. 1993. Posttranscriptional Regulation of the Heterochronic Gene *lin-14* by *W-4* Mediates Temporal Pattern Formation in *C. elegans*. *Cell*, 75, 855-862.
- WU, M., LUAN, Y. Y., LU, J. F., LI, H., ZHAN, H. C., CHEN, Y. H., ZHANG, F., TIAN, Y. Y., YANG, Z. L., YAO, Y. M. & FENG, Y. W. 2020. Platelet count as a new biomarker for acute kidney injury induced by hemorrhagic shock. *Platelets*, 31, 94-102.
- YE, N., XU, Y., BELLOMO, R., GALLAGHER, M. & WANG, A. Y. 2020. Effect of nephrology follow-up on long-term outcomes in patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*, 25, 607-615.
- ZARBOCK, A., GOMEZ, H. & KELLUM, J. A. 2014. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*, 20, 588-95.
- ZARBOCK, A., KELLUM, J. A., SCHMIDT, C., VAN AKEN, H., WEMPE, C., PAVENSTADT, H., BOANTA, A., GERSS, J. & MEERSCH, M. 2016. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315, 2190-9.
- ZHANG, C., MA, P., ZHAO, Z., JIANG, N., LIAN, D., HUO, P. & YANG, H. 2019. miRNAmRNA regulatory network analysis of mesenchymal stem cell treatment in cisplatin-induced acute kidney injury identifies roles for miR210/Serpine1 and miR378/Fos in regulating inflammation. *Mol Med Rep*, 20, 1509-1522.
- ZHANG, J. H., PALEVSKY, P. M., CHERTOW, G. M., HARTIGAN, J., O'CONNOR, T. Z., GUARINO, P. & ZHOU, B. 2013. Piecewise analysis of patient survival after onset of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 1679-84.
- ZHANG, L. L., XU, Y., XUE, S., WANG, X. D., DAI, H. L., QIAN, J. Q., NI, Z. H. & YAN, Y. C. 2017. Implications of dynamic changes in miR-192 expression in ischemic acute kidney injury. *International Urology and Nephrology*, 49, 541-550.
- ZHANG, W. R., GARG, A. X., COCA, S. G., DEVEREAUX, P. J., EIKELBOOM, J., KAVSAK, P., MCARTHUR, E., THIESSEN-PHILBROOK, H., SHORTT, C., SHLIPAK, M., WHITLOCK, R., PARIKH, C. R. & CONSORTIUM, T.-A. 2015. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol*, 26, 3123-32.
- ZHAO, Y., LANG, Y., ZHANG, M., LIANG, S., ZHU, X. & LIU, Z. 2022. miR-125b Disrupts Mitochondrial Dynamics via Targeting Mitofusin 1 in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel)*, 8, 137-147.
- ZOU, Y. F., WEN, D., ZHAO, Q., SHEN, P. Y., SHI, H., ZHAO, Q., CHEN, Y. X. & ZHANG, W. 2017. Urinary MicroRNA-30c-5p and MicroRNA-192-5p as potential biomarkers of ischemia-reperfusion-induced kidney injury. *Exp Biol Med (Maywood)*, 242, 657-667.



## Anhang

RIFLE			AKIN			KDIGO			
Veröffentlichung	2004			2007			2012		
Baseline-Kreatinin	Nicht genau definiert. Wenn nicht vorhanden, mittels MDRF-Gleichung basierend auf einer GFR von 75ml/min/1,73m <sup>2</sup> berechnen			niedrigster Wert innerhalb von 48 Stunden			Nicht genau definiert. Wenn nicht vorhanden, niedrigstes SCr während des Krankenhausaufenthaltes oder mittels der MDRF-Gleichung basierend auf einer GFR von 75ml/min/1,73m <sup>2</sup> berechnet, sofern kein Grund zur Annahme einer CKD besteht.		
Zeitintervall	Diagnose und Stadieneinteilung: Innerhalb von 1 bis 7 Tagen und mehr als 24 Stunden andauernd			Diagnose: 48 Stunden Stadieneinteilung: 1 Woche			Diagnose: Anstieg des SCr um 50% innerhalb von 7 Tagen oder um 0,3mg/dl in 48 Stunden		
Kriterien	St.	Kreatinin	Diurese	St.	Kreatinin	Diurese	St.	Kreatinin	Diurese
	Risk	Anstieg SCr auf 1.5-1.9x BL-Cr oder Abfall der GFR >25%	< 0,5 ml/kg/h für 6-12 Stunden	1	Anstieg SCr auf 1.5-1.9x BL-Cr oder Anstieg um ≥ 0,3 mg/dl	< 0,5 ml/kg/h für 6-12 Stunden	1	Anstieg SCr auf 1.5-1.9x BL-Cr (in 7 Tagen) oder Anstieg um ≥ 0,3 mg/dl (in 48 Stunden)	< 0,5 ml/kg/h für 6-12 Stunden
	Injury	Anstieg SCr auf 2.0-2.9x BL -Cr oder Abfall der GFR > 50%	< 0,5 ml/kg/h für ≥ 12 Stunden	2	Anstieg SCr auf 2.0-2.9x BL -Cr	< 0,5 ml/kg/h für ≥ 12 Stunden	2	Anstieg SCr auf 2.0-2.9x BL -Cr	< 0,5 ml/kg/h für ≥ 12 Stunden
	Failure	Anstieg Scr auf 3.0x BL-Cr oder Abfall der GFR > 75% oder SCr ≥ 4,0 mg/dl mit einem akuten Anstieg ≥ 0,5mg/dl	< 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden	3	Anstieg Scr auf 3.0x BL-Cr oder SCr ≥ 4,0 mg/dl mit einem akuten Anstieg ≥ 0,5mg/dl oder RRT	< 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden	3	Anstieg Scr auf 3.0x BL-Cr oder SCr ≥ 4,0 mg/dl oder RRT	< 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden

**Tabelle 24 Gegenüberstellung der Definitionen der Akuten Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI), wie sie sich über die Jahre entwickelt haben. 2004 erstellte die Acute Dialysis Initiative (ADQI) Group die RIFLE-Kriterien (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage), 2007 wurden diese durch das Acute Kidney Injury Network (AKIN) überarbeitet und die Stadien 1 bis 3, sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (Renal Replacement Therapy, RRT) als Kriterium hinzugefügt. 2012 kam es zu einer erneuten Überarbeitung der Definition durch die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) und der Beobachtungszeitraum wurde von 48 Stunden auf 7 Tage verlängert. MDRD - Modification of Diet in Renal Disease; GFR - Glomeruläre Filtrationsrate; SCr - Serum-Kreatinin; BL-Cr - Baseline-Kreatinin, Serum-Kreatinin im stabilen Zustand. Tabelle in Anlehnung an Siew and Davenport, 2015.**

Anhang

Patienten- Nummer	BL- Kreatinin	1,5-faches BL-Kreatinin	Kreatinin an t7	Nierenersatz- verfahren
1	1,00	1,50	1,20	ja
2	1,50	2,25	0,90	ja
3	0,90	1,35	2,40	ja
4	1,60	2,40	0,80	ja
5	1,70	2,55	1,20	ja
7	1,34	2,01	4,50	ja
8	1,16	1,74		ja
9	1,60	2,40	2,50	ja
10	1,10	1,65	1,20	ja
11	0,60	0,90	1,20	nein
12	1,20	1,80	1,10	ja
13	0,50	0,75	0,70	nein
14	1,30	1,95	2,30	ja
15	1,10	1,65		nein
16			1,40	ja
17	1,00	1,50	1,10	ja
18	1,20	1,80		ja
19	1,00	1,50		ja
20	1,06	1,59	2,00	ja
21	1,10	1,65		nein
22	0,90	1,35	1,60	ja
23	0,90	1,35	2,00	ja
24	0,90	1,35		ja
25	0,90	1,35	2,60	ja
26	1,30	1,95	1,50	ja
27	1,00	1,50	1,40	ja
28	0,70	1,05	0,70	ja
29	1,20	1,80		nein
30	1,30	1,95		nein
31	1,10	1,65	2,10	ja
32	1,50	2,25	1,50	nein
33	1,40	2,10	3,00	ja
34	0,90	1,35		nein
35	1,50	2,25	2,20	nein
36	1,10	1,65	1,50	nein
37	1,40	2,10		ja
38	1,40	2,10	2,80	ja
39	1,50	2,25	2,30	ja
40	1,20	1,80	1,30	ja
41	1,50	2,25	1,40	ja
42	0,80	1,20	1,00	nein
43	0,90	1,35	0,80	ja
44	1,10	1,65	2,10	nein

## Anhang

45	1,10	1,65	5,50	ja
46	1,00	1,50		ja
47	1,16	1,74	1,70	nein
48	0,70	1,05	2,80	ja
49	1,30	1,95	1,30	nein
50	1,20	1,80	3,50	nein
51	1,10	1,65	3,00	ja
52	0,90	1,35	1,10	nein
53	0,80	1,20	1,30	nein
54	1,10	1,65		nein
55	1,40	2,10	1,40	nein
56	0,90	1,35	0,62	ja
57	1,10	1,65		ja
58	1,40	2,10	2,65	ja
59	0,93	1,40	1,49	ja
60	0,69	1,04	1,43	nein
61	1,29	1,94	1,34	ja
62	0,96	1,44	1,13	nein
63	0,57	0,86	1,87	nein
64	0,58	0,87	0,55	nein
65	0,84	1,26	1,95	nein
66	1,10	1,65	1,22	nein
67	0,81	1,22	0,88	ja
68	1,24	1,86	1,16	nein
69	1,08	1,62	3,83	nein
70	0,48	0,72	0,99	nein
71	1,20	1,80	1,85	ja
72	1,53	2,30	1,09	ja

**Tabelle 25 Einteilung der Patienten zur Gruppe mit Nierenerholung oder persistierender AKI.** Die Einschätzung erfolgte anhand des Verlaufs des Serumkreatinins. Kriterium war, ob bis t7 (eine Woche nach Studieneinschluss) das Serum-Kreatinin ohne Anwendung eines Nierenersatzverfahrens auf das 1,5-fache des Baseline-Wertes (BL) gefallen war. Das Baseline-Kreatinin ist das Serum-Kreatinin in stabilem Zustand, also vor Auftreten der Nierenschädigung.



## Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Timo Brandenburger für die Möglichkeit erste Schritte in der medizinischen Forschung zu machen, seine stetige Unterstützung, das Aufzeigen anderer Blickwinkel und die konstruktive Kritik. Weiterhin Danke ich Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles für die Erlaubnis, Patienten auf seiner interdisziplinären operativen Intensivstation in die Studie aufzunehmen und Teil der Forschungsgruppe zu werden. Ein weiterer Dank geht an die gesamte Arbeitsgruppe Nierenforschung für hilfreiche Tipps, Erläuterungen und das eine oder andere Gespräch auch abseits der Forschung. Dr. med. Thomas Dimski – Danke für deine ermunternden Worte, wenn es nicht so gut von der Hand ging. Ganz besonders möchte ich Manon Schleich danken. Deine gute Laune, dein Engagement und ehrgeiziges Wesen waren von unschätzbarem Wert.

Meiner Familie gebührt der größte Dank. Allen voran meiner Mama, die mir unermüdlich den Rücken gestärkt und schier endlose Korrekturrunden gestemmt hat und ohne die diese Dissertation nicht entstanden wäre. Danke an meinen Bruder Fabian, der jeden noch so kleinen Tippfehler ausfindig machte. Danke an meine Schwester Linda, die nicht nur stets ein offenes Ohr, sondern auch zahlreiche kreative Ideen beigetragen hat. Danke an meinen Bruder Florian für konstruktive Gespräche und den einen oder anderen Anstoß, wenn es nötig war.