

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Wert der NGAL-Konzentration und der Diureserate zur Vorhersage
des postoperativen akuten Nierenversagens bei nichtkardiochirurgischen
Operationen im Rahmen eines intraoperativen zielgerichteten
Hämodynamikalgorithmus bei gynäkologischer Tumorchirurgie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

David Manfred Georg Liehre
aus Potsdam

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	VI
Abstract	VII
1. Einleitung	1
1.1. Definition und Epidemiologie des akuten Nierenversagens (ANV)	1
1.2. Risikofaktoren für ein ANV	2
1.3. Diagnosekriterien des ANV	2
1.4. Die Diuresemenge als Prädiktor für ein ANV	4
1.5. Die Plasma-NGAL-Konzentration als Prädiktor für ein ANV.....	5
1.6. Zielsetzung	6
2. Methoden und Material	7
2.1. Studiendesign	7
2.2. Studienmedikation.....	7
2.3. Screening, Einschluss und Randomisierung.....	8
2.4. Behandlungspfad	11
2.5. Bestimmung der Kreatinin- und NGAL-Konzentration.....	13
2.6. Statistische Analyse.....	13
3. Ergebnisse	16
3.1. Deskriptive Analyse der Studienpopulation.....	16
3.2. Verlauf der Kreatininkonzentration bis zum dritten postoperativen Tag.....	20
3.3. Verlauf der NGAL-Konzentration bis zum dritten postoperativen Tag.....	21
3.4. Prädiktion eines ANV bis sechs Stunden postoperativ	23
3.5. Prädiktion eines ANV bis zum dritten postoperativen Tag.....	30
4. Diskussion	36
4.1. Das perioperative ANV	36
4.2. Die intraoperative Diurese als Prädiktor für das ANV.....	38
4.3. Die perioperative NGAL-Konzentration als Prädiktor für das ANV	39
4.4. Limitationen	41
4.5. Ausblick.....	42
4.6. Zusammenfassung	42
5. Literaturverzeichnis	43

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ADH	Antidiuretisches Hormon
AKI	Acute Kidney Injury
AKI _{6h}	Acute Kidney Injury (akutes Nierenversagen) bis sechs Stunden postoperativ
AKI _{POD3}	Acute Kidney Injury (akutes Nierenversagen) bis zum dritten postoperativen Tag
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	akutes Nierenversagen
ANV _{6h}	akutes Nierenversagen bis sechs Stunden postoperativ
ANV _{POD 3}	akutes Nierenversagen bis zum dritten postoperativen Tag
ASA	American Society of Anesthesiologists
AT1	Angiotensin Type 1 (Angiotensin Typ 1)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AUC-ROC _{6h}	Fläche unter der Receiver Operating Characteristic-Kurve (Grenzwert-optimierungskurve) für den Zeitraum bis sechs Stunden postoperativ
AUC-ROC _{POD3}	Fläche unter der Receiver Operating Characteristic-Kurve (Grenzwert-optimierungskurve) für den Zeitraum bis zum dritten postoperativen Tag
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
EKG	Elektrokardiographie
ESRD	Endstage Renal Disease
etc.	et cetera
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FTc	Flow Time corrected
GDT	Goal Directed Therapy
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IDI	Integrated Discrimination Improvement (integrierte Unterscheidungsverbesserung)
kDa	Kilodalton

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)
MELD-Score	Model for End-Stage Liver Disease Score
$\mu\text{mol l}^{-1}$	Mikromol pro Liter
mg dl^{-1}	Milligramm pro Deziliter
ml kg^{-1}	Milliliter pro Kilogramm
$\text{ml kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$	Milliliter pro Kilogramm und Tag
$\text{ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$	Milliliter pro Kilogramm und Stunde
ml min^{-1}	Milliliter pro Minute
$\text{ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$	Milliliter pro Minute und 1,73 Quadratmeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol l^{-1}	Millimol pro Liter
NGAL	Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
ng ml^{-1}	Nanogramm pro Milliliter
NPW	negativer prädiktiver Wert
NRI	Net Reclassification Improvement (Reklassifizierungsverbesserung)
NYHA	New York Heart Association
OG	obere Grenze
OP	Operation
PETIA	Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay (partikelverstärkter turbidimetrischer Immunoassay)
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
POD 1	Morgen des ersten postoperativen Tags
POD 2	Morgen des zweiten postoperativen Tags
POD 3	Morgen des dritten postoperativen Tags
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity
Post OP1h	eine Stunde postoperativ
Post OP6h	sechs Stunden postoperativ
Prä OP	Zeitpunkt nach Narkoseeinleitung
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve)
SOP	Standard Operating Procedure

SV Stroke Volume (Schlagvolumen)
UG untere Grenze

Zusammenfassung

Hintergrund: Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine bedeutende perioperative Komplikation. Es mangelt jedoch an verlässlichen Prädiktoren, die eine frühe Diagnose ermöglichen. Ziel der Arbeit war die Evaluation des Neutrophilen Gelatinase-assoziierten Lipocalins (NGAL) und der intraoperativen Diurese zur Vorhersage des postoperativen ANV.

Methoden: Diese Arbeit ist eine post-hoc-Analyse einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie bei 48 Patientinnen mit metastasiertem Ovarial-Karzinom zur Tumor-Reduktionsoperation, die intraoperativ unterschiedliche Infusionslösungen innerhalb eines zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus erhielten. In dieser Arbeit wurde die intraoperative Diureserate sowie die Plasma-NGAL-Konzentration im Plasma eine Stunde postoperativ hinsichtlich der Prädiktivität für ein ANV sechs Stunden postoperativ (ANV_{6h}) und drei Tage postoperativ (ANV_{POD3}) untersucht. Als ANV wurde gemäß der Acute Kidney Injury Network (AKIN) Kreatininkriterien das Stadium 1 oder höher definiert. Zur statistischen Analyse wurden Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven und Reklassifizierungsmodelle angewendet.

Ergebnisse: Bei 29,2 % der Patientinnen trat ein postoperatives ANV auf. Die intraoperative Diureserate hatte eine mäßige Prädiktivität ($AUC-ROC_{6h}$ 0,742 (0,581-0,871, $p=0,019$) und die NGAL-Konzentration eine gute Prädiktivität ($AUC-ROC_{6h}$ 0,832 (0,621-0,976), $p<0,001$) für ein ANV bis sechs Stunden postoperativ. Zur Prädiktion des ANV bis zum dritten postoperativen Tag war die intraoperative Diureserate nicht geeignet ($AUC-ROC_{POD3}$ 0,661 (0,495-0,808), $p=0,081$), wohingegen die NGAL-Konzentration eine moderate Prädiktivität zeigte ($AUC-ROC_{POD3}$ 0,710 (0,526-0,894), $p<0,023$). Wurde eine auf der intraoperativen Diureserate beruhende Risikostratifizierung einem Prädiktionsmodell für das postoperative ANV hinzugefügt, konnte bezüglich des ANV_{6h} für die Nicht-ANV-Gruppe eine Reklassifizierungsverbesserung erreicht werden ($p=0,045$), für die ANV-Gruppe jedoch nicht ($p=0,115$). Durch eine auf der NGAL-Konzentration beruhenden Risikostratifizierung konnte für das ANV_{6h} eine signifikante Verbesserung der Reklassifizierung sowohl in der ANV-Gruppe ($p=0,002$) als auch in der Nicht-ANV-Gruppe ($p<0,001$) erreicht werden. Für das ANV_{POD3} wurde nur in der Nicht-ANV-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Reklassifizierung erreicht ($p=0,002$).

Schlussfolgerung: Zur Prädiktion des ANV_{6h} war die intraoperative Diureserate nicht gut geeignet. Die NGAL-Konzentration wies eine gute Prädiktivität auf. Zur Prädiktion des ANV_{POD3} war die intraoperative Diureserate ungeeignet. Die NGAL-Konzentration wies hier eine moderate Prädiktivität auf.

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) is a major complication in postoperative care. There is a lack of reliable predictors to allow early diagnosis. This paper aimed to evaluate neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and intraoperative diuresis with regarding prediction of postoperative AKI.

Methods: This paper is a retrospective analysis of a randomized controlled trial in 48 patients. The patients with diagnosis of metastatic ovarian cancer underwent cytoreductive surgery. Infusion therapy during surgery was goal-directed. Plasma NGAL and intraoperative diuresis were investigated concerning their predictive efficiency of AKI six hours after surgery (AKI_{6h}) and postoperative day 3 (AKI_{POD3}). AKI was defined applying creatinine criteria by Acute Kidney Injury Network (AKIN) stage 1 or higher. Receiver operating Characteristic (ROC) curves and reclassification models were assessed.

Results: After surgery the incidence of AKI was 29.2 %. Diuresis during surgery had a moderate predictive value (AUC-ROC_{6h} 0.742 (0.581-0.871), p=0.019) and NGAL had a good predictive value (AUC-ROC_{6h} 0.832 (0.621-0.976), p<0.001) concerning AKI_{6h}. Diuresis during surgery was not appropriate to predict AKI up to POD 3 after surgery (AUC-ROC_{POD3} 0.661 (0.495-0.808), p=0.081) but NGAL was (AUC-ROC_{POD3} 0.710 (0.526-0.894), p<0.023). Adding risk stratification based upon intraoperative diuresis to a risk prediction model could achieve an improved reclassification for AKI_{6h} in non AKI group (p=0.045) but not in AKI group (p=0.115). Risk stratification for AKI_{6h} based upon NGAL could improve reclassification in both AKI group (p=0.002) and non AKI group (p<0.001). Improvement of reclassification for AKI_{POD3} was only achieved in non AKI group (p=0.002).

Conclusions: Diuresis during surgery was not a good predictor for AKI_{6h} but NGAL is. To predict AKI_{POD3} diuresis is inappropriate. NGAL is a moderate predictor for AKI_{POD3}.

1. Einleitung

1.1. Definition und Epidemiologie des akuten Nierenversagens (ANV)

Das akute Nierenversagen im perioperativen Kontext stellt für Patienten eine bedeutende Komplikation dar. Tritt innerhalb einer kurzen Zeitspanne (innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen) nach einer Operation eine Nierenfunktionsstörung auf, so wird diese als postoperatives akutes Nierenversagen bezeichnet. Dabei steigt die Konzentration von Stickstoffmetaboliten (z.B. Harnstoff, Kreatinin) im Blut an.

Da sehr unterschiedliche Diagnosekriterien für ein ANV verwendet werden, schwanken die Angaben in der Literatur zur Prävalenz erheblich. In der Gesamtbevölkerung wurde eine Inzidenzrate von 118 Fällen pro eine Million Einwohner im Jahr berichtet.¹ In der Population der Krankenhauspatienten insgesamt (Patienten chirurgischer und internistischer Fachrichtungen) findet sich eine breite Spannweite für die Angaben der Inzidenz. Es wurden Werte von 7,2 % und 22,7 % beschrieben.^{2,3} Die Angaben zur Häufigkeit des ANV schwanken auch in der Population der Patienten in intensivmedizinischer Behandlung erheblich. Nach nicht-kardiochirurgischen Operationen trat bei 8,8 % der auf der Intensivstation behandelten Patienten ein postoperatives ANV auf. Dabei wurde ein ANV als eine Oligurie von $0,5 \text{ ml kg}^{-1}$ für sechs Stunden angesehen.⁴ In einer anderen Arbeit wurde ein ANV als eine auf 50 ml min^{-1} oder weniger verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angesehen. Hierbei wurde ein ANV bei 0,8 % der Patienten beschrieben.⁵

Das ANV bedingt auch über den Zeitraum der Behandlung im Krankenhaus hinaus eine erhöhte Morbidität. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz nach ANV.⁶ Nach überlebtem ANV waren 13,3 % der Patienten anschließend auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen.⁷ Nach primär überlebtem ANV folgt im zeitlichen Intervall eine erhöhte Mortalität der Patienten. In der Gesamtheit der Patienten, welche während der Behandlungszeit im Krankenhaus ein ANV erlitten, wurde ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung zu versterben, beschrieben.^{2,7} Bereits ein Anstieg der Serumkreatininkonzentration um weniger als $0,5 \text{ mg dl}^{-1}$ ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.^{8,9}

Bei der Gesamtheit der Patienten auf der Intensivstation (Patienten sowohl chirurgischer als auch internistischer Fachrichtungen) findet sich bei gering erhöhten Kreatininkonzentrationen eine erhöhte Mortalität.¹⁰ Bezogen auf kardiochirurgische Patienten, führt bereits ein Anstieg der Serumkreatininkonzentration um weniger als $0,5 \text{ mg dl}^{-1}$ zu einer erhöhten Mortalität.^{8,11} Es wurde außerdem bei geringen Anstiegen der Kreatininkonzentration nach großen nicht-kardiochirurgischen Operationen eine erhöhte Mortalität gezeigt.¹²

1.2. Risikofaktoren für ein ANV

Folgende Patientencharakteristika werden als Risikofaktoren für ein ANV angesehen: Alter, arterielle Hypertonie, männliches Geschlecht, Herzinsuffizienz, vorbestehende eingeschränkte Nierenfunktion, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, Ikterus, Aszites, Blutungen und Sepsis.^{3,13,14} Außerdem erhöht die perioperative Einnahme nephrotoxischer Medikamente das Risiko für ein ANV.¹⁵

Für chirurgische Patienten bestehen darüber hinaus weitere Risikofaktoren. Dabei hat die Art der Operation einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines perioperativen ANV. Nach kardiochirurgischen Operationen, Operationen der Bauchaorta, in der Transplantationschirurgie und nach großen abdominalchirurgischen Operationen tritt das ANV häufiger auf als nach anderen Operationen.^{7,14,16} Auch die intraoperative Therapie hat einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives ANV. Hämodynamische Instabilität, die Notwendigkeit einer Vasopressortherapie und die intraoperative Gabe von Diuretika erhöhen das Risiko für ein postoperatives ANV.^{5,16}

1.3. Diagnosekriterien des ANV

In der Fachliteratur wird ein breites Spektrum an Diagnosekriterien verwendet, wie ein alleiniger definierter Anstieg der Kreatininkonzentration im Blut, eine verminderte Diureserate, die Notwendigkeit, ein Nierenersatzverfahren anzuwenden oder eine Kombination mit anderen Parametern.^{17,18}

Die Messung der Kreatininkonzentration im Blut wird seit langem klinisch eingesetzt, um die Nierenfunktion einzuschätzen. Da Kreatinin nicht proteingebunden ist, frei glomerulär filtriert wird und nicht in den Nieren metabolisiert wird, dient die Kreatininkonzentration als Parameter zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate.^{19,20} Besonders bei kritisch kranken Patienten kommt es durch eine verminderte Muskelmasse und durch eine veränderte Leberfunktion zu aberranten Kreatininwerten.²¹ Weitere Faktoren, welche die Kreatininkonzentration beeinflussen, sind eine vermehrte Freisetzung (bei Trauma, Fieber, Immobilisierung), eine verminderte Freisetzung (Lebererkrankungen, verminderte Muskelmasse, Alter), eine tubuläre Reabsorption (bei vermindertem Urinfluss), veränderte Verteilungsvolumina und ein möglicher extrarenaler Kreatininabbau. Daher ist ein alleiniger Anstieg der Serumkreatininkonzentration wenig spezifisch.^{21,22} Die Serumkreatininkonzentration steigt nicht an, bevor die Nierenfunktion nicht um mehr als 50 % vermindert ist. Dies kann zu einem Zeitverzug in der Diagnostik einer akuten Nierenschädigung führen und den Beginn einer adäquaten Therapie verzögern.^{22,23}

In der Literatur wurden bisher drei bedeutende Diagnoseklassifikationen definiert. Eine Möglichkeit zur Diagnosestellung bietet die RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss)-Klassifikation (Tabelle 1), welche die Kreatininkonzentration und die Diureserate miteinbezieht.²⁴

Tabelle 1: RIFLE-Kriterien nach Bellomo et al.²⁴

Stadium	Kreatinin	Diurese
Risk	Verminderung der GFR um mehr als 25 % (innerhalb von 1-7 Tagen) oder Anstieg des Serumkreatinins mindestens auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts	Abfall der Diurese auf unter $0,5 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ für mindestens sechs Stunden
Injury	Verminderung der GFR um mehr als 50 % oder Anstieg des Serum-Kreatinins mindestens auf das 2-Fache des Ausgangswerts	Abfall der Diurese auf unter $0,5 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ für mindestens zwölf Stunden
Failure	Verminderung der GFR um mehr als 75 % oder Anstieg des Serum-Kreatinins mindestens auf das 3-Fache des Ausgangswerts oder Serumkreatininkonzentration größer als 4 mg dl^{-1} , wenn der akute Anstieg größer als $0,5 \text{ mg dl}^{-1}$ ist	Abfall der Diurese auf unter $0,3 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ für mindestens 24 Stunden oder Anurie für mindestens zwölf Stunden
Loss	kompletter Verlust der Nierenfunktion länger als vier Wochen	
ESRD	kompletter Verlust der Nierenfunktion länger als drei Monate	

In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass bereits sehr geringe und vorübergehende Änderungen der Kreatininkonzentration eine erhöhte Mortalität zur Folge haben.^{8,10,11,25} Dieser Aspekt wurde durch das Acute Kidney Injury Network aufgegriffen und in dessen AKIN (Acute Kidney Injury Network)-Klassifikation durch die Einbeziehung kleinerer Anstiege der Kreatininkonzentration als Diagnosekriterium berücksichtigt (Tabelle 2). Auch die Diureserate wird in den AKIN-Stadien berücksichtigt.²⁶

Tabelle 2: Einteilung der AKIN-Stadien durch das Acute Kidney Injury Network.²⁶

Stadium	Kreatinin	Diurese
1	Anstieg des Serumkreatinins um mindestens $0,3 \text{ mg dl}^{-1}$ oder Anstieg des Serumkreatinins mindestens auf das 1,5- bis 2-Fache des Ausgangswerts	Absinken der Diurese auf unter $0,5 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ für mindestens sechs Stunden
2	Anstieg des Serum-Kreatinins auf das 2- bis 3-Fache des Ausgangswerts	Absinken der Diurese auf unter $0,5 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ für mindestens zwölf Stunden
3	Anstieg des Serum-Kreatinins mindestens auf das 3-Fache des Ausgangswerts oder Serumkreatininkonzentration größer als 4 mg dl^{-1} , wenn der akute Anstieg größer als $0,5 \text{ mg dl}^{-1}$ ist	Absinken der Diurese auf unter $0,3 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ für mindestens 24 Stunden oder Anurie für mindestens zwölf Stunden

Eine weitere Klassifikation stellt die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Klassifikation dar, welche ebenfalls ein ANV als Anstieg der Serumkreatininkonzentration um mindestens $0,3 \text{ mg dl}^{-1}$, einen Anstieg des Serumkreatinins auf das mindestens 1,5-Fache des Ausgangswerts, welcher bekannt oder innerhalb der vorangegangenen sieben Tage vermutet wird, oder ein Absinken der Diurese auf unter $0,5 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ für mindestens sechs Stunden als ein ANV definiert. Die Stadieneinteilung erfolgt ähnlich den AKIN-Stadien. Dabei wird zusätzlich die Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder, bei Patienten, welche jünger als 18 Jahre sind, ein Abfall der GFR auf weniger als $35 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$ als ANV Stadium 3 definiert.²⁷

1.4. Die Diuresemenge als Prädiktor für ein ANV

Im klinischen Alltag ist die Diuresemenge das Volumen an Urin, welches in einem Sammelbehälter gesammelt wird. Die Diuresemenge ermöglicht es, kontinuierlich die Diuresefunktion abzuschätzen. Dabei ist ein ungehinderter Abfluss des Urins notwendig. Wird die Diuresemenge auf das Körpergewicht und die entsprechende Sammelzeit bezogen, kann die Diureserate berechnet werden. Dies ermöglicht eine Unterscheidung zwischen oligurischem und nicht-oligurischem Nierenversagen. Lange Sammelzeiten können verhindern, kurze oligurische Phasen zu erkennen. Eine Oligurie wird als eine Diuresemenge kleiner als $5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ oder kleiner als $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ postuliert.²¹ In der Vergangenheit wurde angenommen, dass sich die Diureserate und die GRF direkt proportional zueinander verhalten.²⁸

In der Intensivmedizin wird die Diuresemenge regelmäßig dokumentiert und stellt somit ein jederzeit verfügbares Instrument dar, Änderungen frühzeitig zu erkennen. Oligurische Phasen auf der Intensivstation, die mindestens vier Stunden bestehen, sind mit erhöhten Kreatininwerten am Folgetag assoziiert.²⁹ Es können dadurch mehr Patienten mit einem ANV identifiziert werden, als mit der Messung der Kreatininkonzentration im Blut allein. Patienten mit einer Diuresemenge $\leq 6 \text{ ml kg}^{-1}$ innerhalb von zwölf Stunden haben eine höhere Mortalität als Patienten ohne Oligurie.³⁰

Die Datenlage zum prädiktiven Wert der intraoperativen Oligurie für ein postoperatives ANV ist begrenzt. Obwohl oligurische Phasen bei verminderter glomerulärer Filtration auftreten, ist die Oligurie per se ein unspezifischer Indikator für eine Nierenfunktionsstörung. Auch bei physiologischer Nierenfunktion kann es sowohl durch Hypovolämie als auch durch eine gesteigerte ADH (Antidiuretisches Hormon)-Sekretion bei Euvolämie zu oligurischen Diuresemengen kommen.³¹ Es gibt jedoch Hinweise, dass das Auftreten einer intraoperativen

Oligurie mit einem postoperativen ANV assoziiert ist und sich somit als Prädiktor für ein postoperatives ANV eignen könnte.³²

1.5. Die Plasma-NGAL-Konzentration als Prädiktor für ein ANV

Triebel et al. isolierten erstmals 1992 ein 25 kDa schweres Protein, das mit der Gelatinase menschlicher neutrophiler Granulozyten verbunden ist.³³ Kjeldsen et al. beschrieben NGAL (Neutrophilen Gelatinase-assoziiertes Lipokalin) als ein Lipokalin.³⁴ Lipokaline sind kelchförmige Proteine und binden in ihrem Inneren kleinere oft hydrophobe Moleküle, die rezeptorvermittelt endozytiert werden können. NGAL wird ständig in Granulozyten, den Nieren, den Bronchien, dem Dünndarm, dem Pankreas, der Prostata und dem Thymus gebildet.^{35,36}

NGAL wird glomerulär filtriert und wird durch Bindung an den Megalin-Rezeptor von Tubulusepithelzellen rückresorbiert und abgebaut.³⁷ Es resultiert ein Fließgleichgewicht der Konzentration im Blutplasma aus Bildung, glomerulärer Filtration, Rückresorption und Abbau von ca. 21 ng ml⁻¹.³⁸ Wobei sich die Angaben zur NGAL-Konzentration im Blut gesunder Probanden in der Literatur erheblich unterscheiden. Es wurden weiterhin Werte von 37,8 ng ml⁻¹ und 72 ng ml⁻¹ beschrieben.^{39,40} Die Herkunft von NGAL im Urin ist nicht abschließend geklärt. Der renale Anteil wird hauptsächlich in der Henle-Schleife und im Sammelrohr gebildet.⁴¹ Weitere mögliche Quellen sind das Blut, lokale neutrophile Granulozyten und das Blasenepithel.³⁷ Bei einer verminderten glomerulären Filtrationsrate wird weniger NGAL filtriert und, an den Megalin-Rezeptor gebunden, rückresorbiert.^{37,41} Es resultiert bei einem ANV ein bis zu 7,3-facher Anstieg der NGAL-Konzentration im Vergleich zu gesunden Probanden.³⁸

Bei Patienten nach kardiochirurgischen Operationen waren erhöhte NGAL-Konzentrationen als ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines ANV sowie für die Dauer und Schwere der Erkrankung untersucht worden.⁴²⁻⁴⁸ Auch in der Intensivmedizin konnte in Studien der diagnostische Wert von NGAL für die Diagnose eines ANV gezeigt werden.^{49,50} Die Studien zur Prädiktivität im nicht-kardiochirurgischen Bereich sind jedoch limitiert.

Die NGAL-Konzentration ist jedoch nicht ausschließlich beim akuten Nierenversagen erhöht. Es wurde in der Literatur ebenfalls bei zahlreichen anderen Erkrankungen eine erhöhte NGAL-Konzentration beschrieben: kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinsuffizienz⁵¹, arterielle Hypertonie⁵², Arteriosklerose⁵³, Aortenaneurysma⁵⁴) und entzündlichen Erkrankungen.^{55,56} Weiterhin können Anämie und Hypoxie die NGAL-Konzentration beeinflussen.⁵⁷⁻⁵⁹ Zudem wurde eine erhöhte NGAL-Expression in Gewebeproben aus Tumoren gemessen.^{36,60-63} Auch bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen wurden erhöhte NGAL-

Konzentrationen im Blutserum gemessen. Bei stärkerer Zelldifferenzierung der Tumorzellen epithelialer Ovarialkarzinome war eine höhere NGAL-Expression als bei geringer Differenzierung nachweisbar.⁶⁴

1.6. Zielsetzung

Die vorliegende Post-hoc-Analyse hatte zum Ziel, den diagnostischen Wert der intraoperativen Diureserate und der NGAL-Konzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation hinsichtlich des Auftretens eines ANV bis sechs Stunden postoperativ und bis zum dritten postoperativen Tag zu evaluieren.

2. Methoden und Material

2.1. Studiendesign

Diese Arbeit stellt eine Post-hoc-Analyse von Daten dar, welche im Rahmen der Studie „Balancierte Kristalloide versus balancierte Kolloide im Rahmen eines zielgerichteten Hämodynamik-Protokolls bei Patientinnen zur gynäkologischen Tumoroperation“, kurz „BalaCriCo“, erhoben wurden. Die BalaCriCo-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Pilotstudie. Die Studie wurde monozentrisch als Phase-IV-Studie der Infusionslösung Volulyte[®] durchgeführt. Hierbei erfolgte die Volumentherapie entweder mit balancierter Hydroxyethylstärke-Lösung 130/04 (Volulyte[®]) oder mit einer balancierten kristalloiden Lösung (Jonosteril[®]) durch einen dopplersonografisch gesteuerten Algorithmus.⁶⁵ Gemäß GCP-Verordnung wurde die Studie sowohl mit der Eudra-CT-Nummer 2008-006135-12 in das Eudra-CT-Register der Europäischen Arzneimittelagentur als auch in das ISRCTN-Register (53154834) aufgenommen. Die Zustimmung der Ethikkommission des Landes Berlin wurde eingeholt und erfolgte am 19.12.2008 (Ethik-Vorlagennummer: ZS EK 12/581/08). Die Studie wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt (BfArM-Vorlagennummer: 4034705). Die Studie wurde von Mai 2009 bis Juni 2011 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt.

2.2. Studienmedikation

Bei Volulyte[®] handelt es sich laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der Herstellerfirma Fresenius Kabi vom Februar 2014 um eine balancierte Hydroxyethylstärke enthaltende Infusionslösung. Hydroxyethylstärke ist ein künstlich modifiziertes Maisstärkemolekül, an welches Hydroxyethylgruppen gebunden sind. Als kolloidale Infusionslösung beeinflusst es den kolloidosmotischen intravasalen Druck und soll einer schnellen Diffusion der Infusionslösung in das perivasale Gewebe entgegenwirken. Den Angaben des Herstellers zufolge wird das Medikament zur Therapie der „Hypovolämie bei akuten Blutverlusten eingesetzt, wenn Kristalloide alleine als nicht ausreichend erachtet werden“.

Die kristalloide Infusionslösung Jonosteril[®] wurde als Vergleichsmedikament eingesetzt. Dabei handelt es sich ebenfalls um eine balancierte Infusionslösung. Laut Fachinformation der Herstellerfirma Fresenius Kabi vom Juli 2013 soll durch die dem Plasma angenäherte Ionenzusammensetzung und den Zusatz von Acetationen einer hyperchlorämischen Azidose vorgebeugt werden.

2.3. Screening, Einschluss und Randomisierung

131 Patientinnen stellten sich mit der Diagnose primäres Ovarial-Karzinom in der Indikationssprechstunde der Klinik für Gynäkologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum vor. Durch die Prüfarzte der Studie wurde geprüft, ob die Patientinnen alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Dabei wurden folgende Kriterien als Einschlusskriterien definiert:

- durchgeführte Aufklärung und schriftliche Einwilligung
- keine Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (einen Monat vor Einschluss sowie die geplante Teilnahme an einer anderen Studie)
- Patientinnen mit metastasiertem Ovarial-Karzinom zur Tumor-Reduktionsoperation in der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

Folgende Kriterien wurden als Ausschlusskriterien definiert:

- Patientinnen vor Vollendung des achtzehnten Lebensjahrs
- schwangere oder stillende Patientinnen
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege
- Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten
- Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium B oder C, Zirrhose, MELD (Model of End stage Liver Disease)-Score>10)
- Zustand nach Pankreatitis oder akute Pankreatitis
- nachgewiesene Koagulopathie (z.B. Willebrand-Jürgens-Syndrom)
- neurologische oder psychiatrische Erkrankung mit Verlust der Geschäftsfähigkeit
- unklare Anamnese oder Bestehen einer Alkoholerkrankung
- chronische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA (New York Heart Association) IV
- Klassifikation des Anästhesierisikos nach Empfehlungen der American Society of Anesthesiology (ASA) größer als IV
- renale Insuffizienz mit einem Serumkreatinin $>2,0 \text{ mg dl}^{-1}$ oder $150 \text{ } \mu\text{mol l}^{-1}$ oder dialysepflichtige Nephropathie
- Vorliegen eines pulmonalen Ödems in der Röntgenthoraxaufnahme im Rahmen der präoperativen Diagnostik
- Allergie gegen Hydroxyethylstärke oder andere Inhaltsstoffe der Infusionslösungen
- intrakranielle Blutungen innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie

- Hyperkaliämie $>5,8 \text{ mmol l}^{-1}$ oder Hybernatriämie $>155 \text{ mmol l}^{-1}$
- anamnestisch bekannte Hypermagnesiämie
- anamnestisch bekannte metabolische Alkalose
- entgleister Diabetes mellitus (Blutglukosekonzentration $>300 \text{ mg dl}^{-1}$ bei Aufnahme)
- präoperative Ileussyptomatik
- Mitarbeiter der Charité

Von den vor Studienbeginn 131 erfassten Patientinnen, konnten 81 nicht in die Studie eingeschlossen werden. Davon haben 63 nicht die Einschlusskriterien erfüllt. 18 Patientinnen stimmten nicht der Teilnahme der Studie zu. 50 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien der Studie und wurden (nach vollumfänglicher Aufklärung durch die Studienärzte und bei Einverständnis) einem Stratum zugeordnet und in eine der Studiengruppen randomisiert. Als Stratifizierungsmerkmal diente das Vorhandensein beziehungsweise das Nichtvorhandensein eines präoperativen Aszites. Dazu wurde das Ergebnis der präoperativen Abdomensonographie verwendet. Von den 50 Studienpatientinnen wurde bei 16 Patientinnen präoperativ sonographisch ein Aszites festgestellt. Je nach Befund wurden die Patientinnen dem Stratum „Aszites“ oder dem Stratum „Kein-Aszites“ zugeordnet. Anhand der Stratifizierungslisten erfolgte die Randomisierung in die Studiengruppen. Da die Studie doppelt verblindet war, wurde die Information, welcher Teilnehmerin intraoperativ die Prüfmedikation appliziert werden sollte, in zwei verschlossenen Umschlägen verwahrt. Ein Umschlag wurde, nachdem das Prüfmedikament durch die Apotheke bereitgestellt wurde, verschlossen im Prüfzentrum hinterlegt. Ein zweiter Umschlag, der Notfallumschlag, wurde in der Patientenakte verwahrt, um bei Verdacht einer Unverträglichkeit oder einem sonstigen schwerwiegenden Ereignis, welches in Zusammenhang mit der Applikation der Studienmedikation stehen könnte, eine rasche Entblindung zu ermöglichen. Dabei wurden 26 Studienteilnehmerinnen der Volulyte[®]-Gruppe und 24 Studienteilnehmerinnen der Jonosteril[®]-Gruppe zugeordnet.

Jeder Studienteilnehmerin wurde ein Pseudonym zugeordnet. Die Pseudonyme hatten die Form BA1(1/2)001 bis BA1(1/2)050. Wobei die zweite Ziffer je nach Stratum vergeben wurde. Bei 48 dieser Studienteilnehmerinnen erfolgte die Auswertung bezüglich des diagnostischen Werts der intraoperativen Diurese und der Plasma-NGAL-Konzentration innerhalb einer Post-hoc-Analyse.

2.4. Behandlungspfad

Am Morgen des Aufnahmetages war die Bestimmung folgender zirkulatorischer Parameter vorgesehen: Art des Herzrhythmus, Herzfrequenz, peripherer arterieller Blutdruck, zentralvenöser Druck (falls Monitoring bestehend), periphere arterielle Sauerstoffsättigung. Am Tag vor der Operation wurden um 18 Uhr folgende Werte gemessen: Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Körpertemperatur, Körpergewicht.

Vor Einleitung der Narkose zur Operation wurden die Identität und das Vorhandensein der unterschriebenen Einwilligungserklärung der Patientin überprüft. Bei Vorliegen dieser, wurde das nicht-invasive Monitoring etabliert. Hierzu gehörten die Ableitung eines Dreikanal-EKGs, die Pulsoxymetrie sowie die oszillatorische Messung des peripheren arteriellen Blutdrucks. Der Zeitpunkt der letzten Miktion wurde notiert. Die Narkose wurde gemäß dem Klinik internen Standard eingeleitet und aufrechterhalten. Nach Einleitung der Narkose wurde ein transurethraler Blasendauerkatheter gelegt. Das Volumen des Urins, sowie der Zeitpunkt der Katheterisierung wurden dokumentiert. Die Patientin erhielt gemäß der SOP der Klinik einen zentralen Venenkatheter. Es wurden Blutproben zur Analyse gewonnen.

Es wurde nasal eine Dopplersonde eingeführt und entsprechend dem entstehenden Messsignal im ventralen Ösophagus ausgerichtet. Ein peripherer arterieller Katheter wurde gemäß der SOP (Standard Operating Procedure) der Klinik angelegt. Ein PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output)-Gerät der Firma Pulsion Medical Systems wurde mit dem peripheren arteriellen Katheter und dem zentralen Venenkatheter verbunden.

Zum Zeitpunkt der ersten Inzision, wurde nach dem publizierten Algorithmus die Schlagvolumenoptimierung als GDT (Goal Directed Therapy, zielgerichtete Therapie) begonnen.⁶⁵ Das Schlagvolumen des Herzens wurde mittels transösophagealer Dopplersonographie gemessen. Es wurde der Doppler-Monitor (CardioQ-ODMTM) der Firma Deltex Medical verwendet. Ein Testbolus von 200 ml der Studienlösung wurde intravenös appliziert und mit dem Doppler-Monitor das Schlagvolumen (SV) beobachtet. Bei einem Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 10 %, bezogen auf den Ausgangswert, wurden repetitiv weitere Testboli gegeben, bis kein weiterer Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 10 % zu verzeichnen war. In diesem Fall oder, wenn bereits initial kein Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 10 % zu beobachten war, erfolgte die Optimierung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und des Herzindex (CI): Falls der MAP kleiner als 70 mmHg war, wurde die Katecholamintherapie mit Noradrenalin angepasst, bis Werte größer als 70 mmHg erreicht wurden. Wenn der CI-Wert kleiner als $2,5 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ war, erfolgte eine Anpassung der positiv inotropen Medikation. Anschließend erfolgte nach 15 min oder aber bei deutlichen

Änderungen der Hämodynamik gemessen am mittleren arteriellen Blutdruck und der Herzfrequenz eine Reevaluation des Schlagvolumens. Bei einem Abfall des Schlagvolumens um mehr als 10 %, bezogen auf den Wert nach der letzten Schlagvolumenoptimierung, erfolgte die erneute Optimierung. Im Falle einer starken Blutung, einer hämodynamischen Instabilität oder, falls die FTc (Flow Time corrected) kleiner als 300 ms war, erfolgte die Applikation von Boli der Studienmedikation von 400 ml, bis eine hämodynamische Stabilität erreicht wurde. Dieser Algorithmus wurde bis zum Ende der Operation fortgeführt. Bei Erreichen der Maximaldosis des Studienmedikaments von 50 ml kg^{-1} wurde mit der Transfusion von gefrorenem Frischplasma begonnen. Während der gesamten Operationszeit wurde die Diuresemenge dokumentiert. Es wurde das intraoperative kumulative Diuresevolumen bestimmt. Zur statistischen Auswertung wurde das Volumen durch das Patientengewicht und die Operationsdauer geteilt.

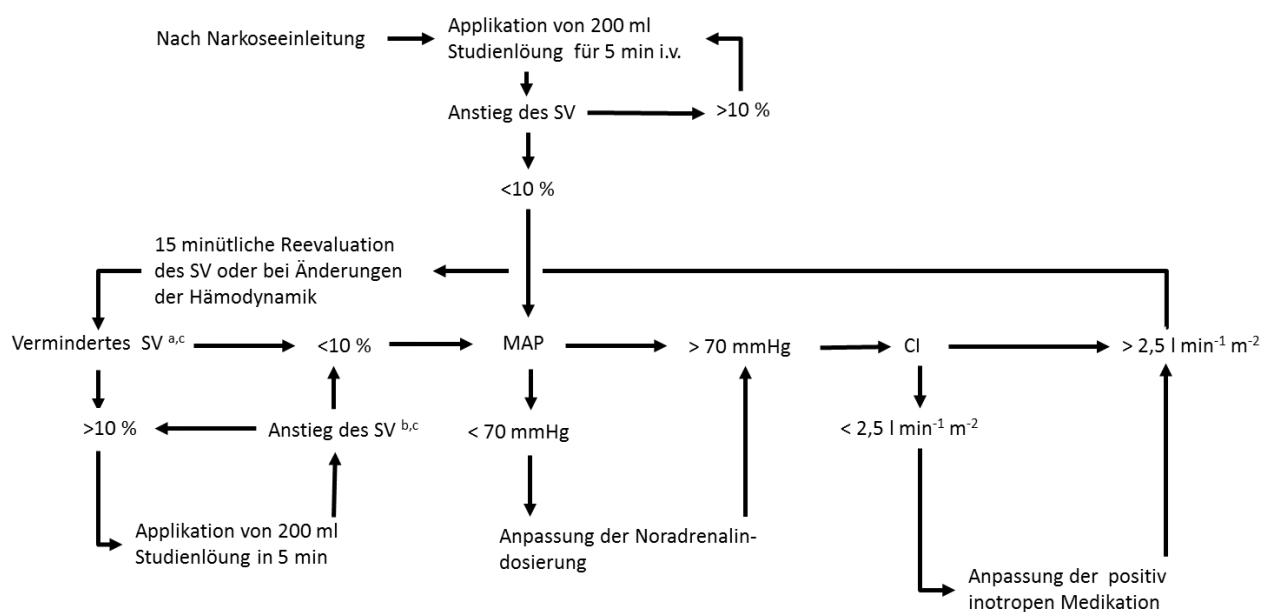


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung des Algorithmus zur Schlagvolumenoptimierung.⁶⁵

^a bezogen auf das SV nach der vorherigen Gabe des Studienmedikaments, ^b bezogen auf das SV vor der vorherigen Gabe des Studienmedikaments, ^c falls FTc < 300 ms, bei hämodynamischer Instabilität oder bei starker Blutung Applikation von Boli mit 400 ml Studienlösung bis eine hämodynamische Stabilität erreicht wurde.

Nach Beendigung der Operation und Ausleitung der Narkose wurde die Patientin entweder im Aufwachraum beobachtet und anschließend an die Intensivstation übergeben oder direkt durch die Intensivstation übernommen.

Die erste Studienvisite wurde eine Stunde postoperativ (Post OP1h) durchgeführt. Dabei wurde erneut Blut entnommen und Vitalwerte dokumentiert. Es erfolgte eine erneute

Thermodilution zur Kalibrierung der Pulskonturanalyse mit dem PiCCO-Monitor. Jede weitere Medikamenten-Gabe wurde dokumentiert. Die Flüssigkeitsbilanz inklusive Diurese und Infusionstherapie wurden in einem Einfuhr- und Ausfuhr-Protokoll erfasst. Weitere Studienvisiten erfolgten sechs Stunden postoperativ (Post OP6h), am Morgen und Abend des ersten postoperativen Tags und am Morgen der postoperativen Tage zwei bis fünf.

2.5. Bestimmung der Kreatinin- und NGAL-Konzentration

An folgenden Zeitpunkten wurden Blutproben zur Messung der NGAL- und Kreatinin-Konzentration im Blut gewonnen:

- nach Narkoseeinleitung (Prä OP)
- eine Stunde postoperativ (Post OP1h)
- sechs Stunden postoperativ (Post OP6h)
- am Morgen des ersten postoperativen Tags (POD 1)
- am Morgen des dritten postoperativen Tags (POD 3)

Die perioperativ gewonnenen heparinisierten Blutproben zur Bestimmung der NGAL-Konzentration wurden bei 2000g für fünf Minuten zentrifugiert und 0,5 ml des Überstands bis zur Messung bei -80°C gelagert. Zur Messung der NGAL-Konzentration in den Proben wurde der NGAL Test™ (BioPorto Diagnostics A/S) verwendet. Es handelt sich dabei um einen partikelverstärkten turbidimetrischen Immunoassay (PETIA, Particle-Enhanced Turbidimetric Immunoassay). Dabei verbinden sich die NGAL-Moleküle in der Probe mit Latexmikropartikeln, welche mit monoklonalen murinen Anti-NGAL-Antikörpern beschichtet sind. Die entstehenden Präzipitate streuen Licht bei 700 nm. Die letztliche NGAL-Konzentration wird nach dem Prinzip der photometrischen Absorption anhand einer Eichkurve bestimmt. Die Messung erfolgte mittels Analysegerät COBAS 6000 (Roche Diagnostics). Auch die Bestimmung der Kreatininkonzentration wurde mit dem Analysegerät COBAS 6000 (Roche Diagnostics) durchgeführt.

2.6. Statistische Analyse

In dieser Post-hoc-Analyse wurden 48 Patientinnen berücksichtigt (Abb. 1). Anhand der durch die AKIN-Stadien definierten Kreatinin-Kriterien wurden die Patientinnen auf das Auftreten eines ANV zu den Messzeitpunkten bis zum dritten postoperativen Tag (POD 3) überprüft und das Stadium des ANV bestimmt.²⁶ Die Studienpopulation wurde dann in Patientinnen mit ANV (ANV-Gruppe) und Patientinnen ohne ANV (Nicht-ANV-Gruppe) unterteilt. Dabei wurden jene Patientinnen der ANV-Gruppe zugeordnet, welche bis zum dritten postoperativen Tag ein ANV

im AKIN-Stadium 1 oder höhergradig aufwiesen. Zum Vergleich der Patientencharakteristika zwischen der ANV und Nicht-ANV Gruppe wurden nichtparametrische exakte zweiseitige Tests angewendet. Dazu wurde der p-Wert für nominal skalierte Parameter mittels exaktem Fisher-Test, für ordinal skalierte Parameter mittels exaktem Mantel-Haenzel-Test und für intervallskalierte Parameter mittels exaktem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Rangsummentest) berechnet. Zur weiteren deskriptiven Statistik, wurde der zeitliche Verlauf der NGAL- und Kreatininkonzentration für die Gruppen der Post-hoc-Analyse mittels multivariater nichtparametrischer Analyse für longitudinale Daten analysiert. Dazu wurde ein zweifaktorieller Ansatz verwendet, wobei die unabhängige Variable die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe) darstellte. Der Zeitverlauf (Zeit) stellte die abhängige Variable dar. Dadurch konnte untersucht werden, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen entlang der Zeitachse, gerichtete Veränderungen im Zeitverlauf unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit und für jede Gruppe gesondert, sowie Wechselwirkungen zwischen Zeitverlauf und Gruppenzugehörigkeit nachweisbar sind.

Zur Evaluierung der Prädiktion der intraoperativen Diurese und der NGAL-Konzentration bei Intensivaufnahme hinsichtlich des postoperativen ANV diagnostiziert bis sechs Stunden nach der Operation bzw. bis zum dritten postoperativen Tag wurden zwei statistische Methoden verwendet. Zum einen wurden Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven (Grenzwertoptimierungskurven) und zum anderen Reklassifizierungsanalysen benutzt. Die Fläche unter den berechneten ROC-Kurven (AUC-ROC) sowie die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) wurden durch das Bootstrap-Verfahren mit der Mittelung von 1.000 Stichproben basierend auf der Studienpopulation abgeschätzt. Der am besten zur Prädiktion geeignete Grenzwert und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde durch die Maximierung des Youden-Index ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) ermittelt. Somit wurde der Anteil der richtig klassifizierten Patientinnen (Korrektklassifikationsrate) maximiert. Dazu wurde das Bootstrap-Verfahren mit der Mittelung von 1.000 Populationen basierend auf der Studienpopulation angewendet. Zudem wurde eine Zwei-Graphen-ROC Kurvenabbildung erstellt. Dabei wurde jedem Messwert ein Wert für die Spezifität und ein Wert für die Sensitivität zugeordnet, sodass jeweils zwei Graphen entstanden. Das 95 %-Konfidenzintervall des am besten zur Prädiktion geeigneten Grenzwerts wurde zur Beurteilung seines diagnostischen Werts in der Zwei-Graphen-ROC-Darstellung gemäß dem Gray-Zone-Approach als Graubereich dargestellt.⁶⁷ Außerdem wurde die Verteilung der Messwerte über der Spannweite als Histogramm dargestellt. Auf Grund der begrenzten Studienlage konnte die Größe der notwendigen Stichprobe für die ROC-Analyse nicht vor Studienbeginn abgeschätzt

werden. Daher erfolgte die Berechnung der Aussagekraft (Power) der ROC-Kurven im Nachhinein.⁶⁸

Um die Reklassifizierungsanalysen durchführen zu können, wurden zunächst anhand multivariater logistischer Regressionsanalysen Risikoprädiktionsmodelle bezüglich perioperativer Risikofaktoren jeweils für das Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens bis sechs Stunden postoperativ und bis drei Tage postoperativ erstellt. Dazu wurden Parameter genutzt, welche entweder bekannte Risikofaktoren für ein postoperatives ANV darstellen oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Post-hoc-Analysen aufwiesen und unabhängig von anderen (univariat) eine signifikante Assoziation mit der Zielgröße (Vorkommen eines postoperativen ANV) aufwiesen. Das beste Modell wurde durch Rückwärtsselektion ermittelt. Zur internen Validierung wurde das Bootstrap-Verfahren mit der Mittelung von 1.000 Stichproben verwendet. Die Güte der Anpassung des Modells wurde durch die Bestimmung des Nagelkerke R^2 und durch die Anwendung des Hosmer-Lemeshow-Tests bewertet. Die Odds-Ratio sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) wurden durch logarithmische Skalierung adjustiert. Anschließend wurden zwei verschiedene Reklassifizierungsanalysen, die integrierte Unterscheidungsverbesserung (IDI) und die Reklassifizierungsverbesserung (NRI), berechnet.^{69,70} Dazu wurden die Patientinnen in drei Risikoklassen (hohes Risiko, mittleres Risiko und geringes Risiko) anhand der ermittelten Grenzen des zuvor durchgeführten Gray-Zone-Approaches eingeordnet. Anhand dieser Reklassifizierung wurde die IDI und NRI bestimmt. Die NRI bewertet die Einordnung in eine höhere Risikoklasse beziehungsweise eine niedrigere Risikoklasse, wenn ein zusätzlicher Parameter in ein Prädiktionsmodell eingefügt wird. Dabei bedeutet ein NRI-Wert von 0 %, dass durch die Reklassifizierung keine Verbesserung erreicht wird und ein NRI-Wert von 200 %, dass Patientinnen sowohl bei Eintreten des Endpunkts als auch bei Nichteintreten korrekt reklassifiziert wurden. Die IDI ist eine Methode, die Verbesserung des Vorhersagewerts zu quantifizieren, wenn ein neuer Parameter in das Risikoprädiktionsmodell eingefügt wird.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 21[©] von IBM[©] (Copyright 1998, 2010 SPSS Inc.) sowie mit dem Open-Source-Programm R (Project for Statistical Computing, Version 2.14.1.). Es wurden die R-Packages „nparLD“, „foreign“, „gplots“, „pROC“, „ROCR“ und „hmsic“ verwendet. Bei allen statistischen Hypothesentests wurde bei einem exakten p -Wert $< 0,05$ die Nullhypothese zurückgewiesen.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Analyse der Studienpopulation

Im Beobachtungszeitraum wurden bei 14 der 48 Patientinnen (29,2 %) ein ANV des AKIN-Stadiums 1 oder größer als eins beobachtet. Diese Patientinnen wurden der ANV-Gruppe zugeordnet. Keine Patientin hatte am Tag vor der Operation ein ANV. Bereits in der ersten Stunde nach der Operation wurde bei fünf Patientinnen ein ANV diagnostiziert. In den folgenden fünf Stunden trat bei weiteren fünf Patientinnen ein ANV auf. Das ANV stellte sich bei allen Betroffenen bis zum ersten postoperativen Tag (POD 1) ein. Zu diesem Zeitpunkt hatten zehn Patientinnen ein ANV des AKIN-Stadiums 1 (71,4 %), eine Patientin ein ANV des Stadiums 2 (7,1 %) und drei Patientinnen ein ANV des Stadiums 3 (21,4 %). Am dritten postoperativen Tag hatte sich bei zwei Patientinnen das ANV nicht zurück gebildet. Bei einer Patientin wurde eine Nierenersatztherapie angewendet.

Tabelle 3: Perioperative Kreatinin- und NGAL-Plasmakonzentration und Angaben zum Auftreten des ANV.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Tag vor der OP	1 h post-operativ	6 h post-operativ	POD 1	POD 3
Kreatinin-Konzentration (mg dl ⁻¹)	0,60 (0,55; 0,69)	0,68 (0,58; 0,78)	0,75 (0,62; 0,89)	0,74 (0,65; 0,90)	0,52 (0,44; 0,60)
kumulative Inzidenz des ANV^a, n (%)	0 (0)	5 (10,4)	10 (20,8)	14 (29,1)	14 (29,1)
Kumulatives AKIN Stadien, n (%)					
Stadium 1 oder höher	0 (0)	5 (10,4)	10 (20,8)	14 (29,1)	14 (29,1)
Stadium 2 oder höher	0 (0)	1 (2,1)	3 (6,3)	3 (6,3)	4 (8,3)
Stadium 3 oder höher	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4,2)	3 (6,3)
Dialyse, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,1)	1 (2,1)
NGAL-Konzentration (ng ml ⁻¹)	82 (69;105)	189 (152; 240)	182 (143; 229)	115 (70; 169)	43 (13; 86)
Patientinnen mit erhöhter NGAL-Konzentration^b, n (%)	3 (6,4)	37 (77,1)	32 (69,6)	15 (31,9)	4 (9,1)

a Das ANV wurde gemäß AKIN als Stadium 1 oder höher mittels der Kreatinin- Kriterien definiert.²⁶ b Plasma-NGAL-Konzentrationen größer als 150 ng ml⁻¹ wurden als erhöht angesehen.⁷¹

Präoperativ unterschieden sich die Patientinnen in der Karenzzeit an klarer Flüssigkeit. Patientinnen mit postoperativem ANV hatten präoperativ signifikant länger nicht getrunken. Auch bezüglich der FIGO-Klassifikation waren Unterschiede zu verzeichnen. Patientinnen mit postoperativem ANV hatten Tumoren höherer FIGO-Klassen.

Tabelle 4: Präoperative Patientenmerkmale in der Gegenüberstellung von ANV- und Nicht-ANV-Gruppe.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Nicht-ANV-Gruppe (n=34)	ANV-Gruppe (n=14)	p- Wert
Alter (Jahre)	53 (47; 59)	60 (48; 67)	0,137
Body-Mass-Index (kg m ⁻²)	24,9 (22,8; 28,4)	26,0 (24,3; 30,4)	0,328
Klassifikation des Anästhesierisikos nach ASA			
ASA I, n (%)	2 (5,9)	2 (14,3)	
ASA II, n (%)	16 (47,1)	8 (57,1)	0,211
ASA III, n (%)	16 (47,1)	4 (28,6)	
vorbestehende arterielle Hypertonie , n (%)	10 (29,4)	3 (21,4)	0,728
vorbestehender Diabetes mellitus , n (%)	1 (2,9)	2 (14,3)	0,200
NYHA- Klassifizierung			
NYHA- Klasse I, n (%)	25 (73,5)	12 (85,7)	
NYHA- Klasse II, n (%)	9 (26,5)	2 (14,3)	0,469
Klassifikation gynäkologischer Tumoren nach FIGO			
Stadium I, n (%)	5 (17,2)	0 (0)	
Stadium II, n (%)	6 (20,6)	0 (0)	
Stadium IIIa, n (%)	4 (13,8)	1 (9,1)	0,020
Stadium IIIb, n (%)	5 (17,2)	3 (27,3)	
Stadium IIIc, n (%)	9 (31,0)	7 (63,6)	
Histologische Gradierung			
Grad I, n (%)	2 (7,4)	1 (10)	
Grad II, n (%)	7 (25,9)	2 (20)	0,808
Grad III, n (%)	17 (63,0)	6 (60)	
Regelmäßige Medikamenteneinnahme			
Betablocker, n (%)	7 (20,6)	3 (21,4)	1,000
ACE-Hemmer, n (%)	4 (11,8)	3 (21,4)	0,656
AT1-Rezeptor-Antagonisten, n (%)	2 (5,9)	1 (7,1)	1,000
Statine, n (%)	5 (14,7)	1 (7,1)	0,656
Diuretika, n (%)	5 (14,7)	1 (7,1)	0,656
andere Medikamente, n (%)	6 (17,6)	3 (21,4)	1,000
präoperative Karenz klarer Flüssigkeit (min)	600 (420; 780)	840 (668; 1200)	0,038
präoperative Nahrungskarenz (min)	1260 (1080; 1500)	1320 (1080; 1485)	0,646
präoperative Kreatininkonzentration (mg dl ⁻¹)	0,62 (0,57;0,72)	0,58 (0,49;0,64)	0,097
präoperative Kreatininclearance (gemäß CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]) (ml min ⁻¹ 1,73 m ²)	102,9 (96,2;109)	103,3 (96,2;105,9)	0,991

In der ANV-Gruppe wurden gemessen am POSSUM-Operativen Score invasivere und länger andauernde Operationen durchgeführt. Der Blutverlust und die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate waren größer. Die Patientinnen der ANV-Gruppe waren in der primären Gruppeneinteilung signifikant häufiger der Gruppe zugeordnet worden, welche im Rahmen des zielgerichteten Hämodynamik-Algorithmus intraoperativ balancierte kolloidale Infusionslösungen erhielt und signifikant seltener der Gruppe zugeordnet worden, welche intraoperativ balancierte kristalloide Infusionslösungen erhielt. Bei Patientinnen mit ANV waren höhere Tumor-Stadien nach FIGO-Klassifikation nachweisbar. Die intraoperative Basislafrate

an kristalloider Infusionslösung sowie das intraoperative Diuresevolumen (bezogen auf das Körpergewicht und die Operationsdauer) war in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 5: Intraoperativ Patientenmerkmale in der Gegenüberstellung von ANV- und Nicht-ANV-Gruppe.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Nicht-ANV-Gruppe (n=34)	ANV-Gruppe (n=14)	p- Wert
POSSUM			
Possum-Physiologischer Score	14,0 (13,0; 17,0)	14,0 (13,0; 16,0)	0,941
Possum-Operativer Score	31,0 (28,7; 33,3)	36,0 (30,0; 37,0)	0,046
Possum-Score	46,0 (42,7; 50,2)	49,5 (46,7; 53,0)	0,083
Possum-Score der Morbiditäts- risikoprädiktion (%)	91,5 (85,8; 96,2)	95,7 (91,7; 97,6)	0,068
Possum-Score der Mortalitäts-Risikoprädiktion (%)	15,1 (9,4; 25,2)	22,9 (16,9; 33,9)	0,092
kumulative Noradrenalindosis (µg)	1253 (490; 1764)	1719 (1085; 4189)	0,020
geschätzter intraoperativer Blutverlust (ml)	700 (450; 1700)	1500 (1000; 2650)	0,020
intraoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (ml)	0 (0; 600)	1040 (0; 1885)	0,022
Operationsdauer (h:min)	3:48 (3:11; 4:52)	5:17 (4:24; 6:16)	0,008
Rate der Basis-Gabe balancierte kristalloider Infusionslösung (ml kg⁻¹ h⁻¹)	3,38 (2,29; 7,54)	3,20 (2,54; 5,13)	0,765
Anzahl der primär in die Balancierte-Kristalloid- Gruppe randomisierten Patientinnen, n (%)	21 (87,5)	3 (12,5)	0,024
Anzahl der primär in die Balancierte-Kolloid- Gruppe randomisierten Patientinnen, n (%)	13 (54,2)	11 (45,8)	
Anzahl der primär in die Balancierte-Kristalloid- Gruppe randomisierten Patientinnen, AKIN- Stadium, n (%)	21(87,5)	Stadium 1: 3 (12,5) Stadium 2: 0 (0) Stadium 3: 0 (0)	0,008
Anzahl der primär in die Balancierte-Kolloid- Gruppe randomisierten Patientinnen, AKIN- Stadium, n (%)	13 (54,2)	Stadium 1: 7 (29,2) Stadium 2: 1 (4,2) Stadium 3: 3 (12,5)	0,008
kumulatives Volumen an balancierter kristalloider Infusionslösung innerhalb der GDT (ml kg⁻¹)	48,7 (0; 50)	0 (0; 8,6)	0,006
kumulatives Volumen an balancierter kolloider Infusionslösung innerhalb der GDT (ml kg⁻¹)	0 (0; 29,3)	46,3 (19,6; 50)	0,007
kumulatives Diuresevolumen (ml kg⁻¹ h⁻¹)	1,84 (0,63; 2,82)	0,82 (0,46; 1,76)	0,083

Auch bezüglich des postoperativen Verlaufs ergaben sich signifikante Unterschiede. Patientinnen mit ANV waren postoperativ signifikant länger intensivmedizinisch behandelt worden. Sie hatten sowohl eine größere Anzahl an Komplikationen als auch an schwerwiegenden Komplikationen (Grad 3, gemäß Clavien-Klassifikation). Patientinnen mit ANV bedurften einer prolongierten Infusionstherapie. Weiterhin dauerte es länger, bis sie flüssige oder feste Nahrung zu sich nehmen konnten. Die Infusionstherapie wurde länger fortgesetzt. Der transurethrale Dauerkatheter wurde später entfernt.

Tabelle 6: Patientencharakteristika postoperativ in der Gegenüberstellung von ANV- und Nicht-ANV-Gruppe.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Nicht-ANV-Gruppe (n=34)	ANV-Gruppe (n=14)	p-Wert
Krankenhausverweildauer (d/h)	12/23 (10/23; 17/00)	15/23 (13/11; 22/22)	0,068
Dauer der intensivmedizinischen Behandlung (d/h)	00/18 (00/05; 01/14)	01/23 (00/17; 03/06)	0,041
Anzahl der Komplikationen gemäß Clavien- Klassifikation je Patientin	2,0 (1,0; 3,0)	3,5 (2,0; 6,0)	0,014
Grad 1 oder höher, n (%)	27 (79.4)	13 (92.9)	0.407
Grad 2 oder höher, n (%)	23 (67.6)	12 (85.7)	0.292
Grad 3 oder höher, n (%)	4 (11.8)	7 (50.0)	0.008
Zeit postoperativ bis			
zum ersten Trinken (d/h)	00/08 (00/06; 00/18)	00/11(00/06; 01/04)	0.455
zum ersten Essen von Joghurt oder Suppe (d/h)	01/15 (00/20; 20/17)	02/19 (01/18; 04/09)	0,006
zum ersten Essen fester Nahrung (d/h)	02/21 (01/19;04/00)	04/16 (03/03;05/07)	0,015
Dauer bis zur Beendigung der postoperativen intravenösen Infusionstherapie (d/h)	05/16 (03/21; 06/25)	06/14 (05/11; 09/06)	0.039
Dauer bis zur Entfernung des transurethralen Dauerkatheters (d/h)	04/16 (02/21; 06/06)	07/08 (03/08; 11/11)	0.042

Die postoperative Infusionstherapie unterschied sich zwischen den beiden Gruppen der Post-hoc-Analyse ausschließlich bezüglich der Menge der am zweiten und dritten postoperativen Tag infundierten balancierten kolloidalen Infusionslösung. Patientinnen der ANV-Gruppe erhielten in diesem Zeitraum größere Volumina an kolloidaler Infusionslösung. Ein Unterschied in der Diurese war zwischen den Gruppen am dritten postoperativen Tag zu verzeichnen.

Tabelle 7: Flüssigkeitsbilanz postoperativ in der Gegenüberstellung von ANV- und Nicht-ANV-Gruppe.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Nicht-ANV-Gruppe (n=34)	ANV-Gruppe (n=14)	p-Wert
kumulatives Volumen an balancierter kristalloider Infusionslösung			
am OP-Tag postoperativ (ml)	1200 (1000; 2000)	1436 (937; 1923)	0,758
POD 1 (ml)	1200 (960; 2000)	1040 (780; 1412)	0,389
POD 2 (ml)	2000 (2000; 2325)	2043 (1970; 2541)	0,553
POD 3 (ml)	2000 (2000; 2000)	2000 (1620; 2440)	0,906

Tabelle 7: Fortsetzung

	Nicht-ANV-Gruppe (n=34)	ANV-Gruppe (n=14)	p-Wert
kumulatives Volumen an balancierter kolloidaler Infusionslösung			
am OP-Tag postoperativ (ml)	500 (0; 1000)	500 (250; 1750)	0,292
POD 1 (ml)	0 (0; 500)	1000 (0; 1500)	0,059
POD 2 (ml)	0 (0; 500)	1000 (500; 1500)	< 0,001
POD 3 (ml)	0(0; 0)	500 (0; 500)	0,022
Trinkmenge			
am OP-Tag postoperativ (ml)	275 (0; 1000)	30 (0; 262)	0,112
POD 1 (ml)	650 (275; 1200)	200 (0; 950)	0,154
POD 2 (ml)	1000 (500; 1350)	500 (50; 1050)	0,066
POD 3 (ml)	1000 (575; 1625)	675 (200; 1325)	0,146
Diuresevolumen			
am OP-Tag postoperativ (ml)	895 (685; 1525)	942 (467; 1380)	0,378
POD 1 (ml)	662 (475; 1365)	900 (732; 1342)	0,389
POD 2 (ml)	1775 (1530; 2300)	1800 (1275; 2445)	0,818
POD 3 (ml)	2575 (1900; 3215)	1750 (1265; 2350)	0,016
Gesamtflüssigkeitsbilanz			
am OP-Tag postoperativ (ml)	780 (30; 1608)	321 (-71; 797)	0,226
POD 1 (ml)	1110 (787; 2082)	1077 (-63; 2369)	0,644
POD 2 (ml)	675 (170; 1487)	935 (-837; 1822)	0,823
POD 3 (ml)	-430 (-1050; 715)	370 (-997; 1624)	0,440

3.2. Verlauf der Kreatininkonzentration bis zum dritten postoperativen Tag

Vor OP-Beginn unterschieden sich ANV- und Nicht-ANV-Gruppe bezüglich der Kreatininkonzentration nicht signifikant ($p=0,097$). In der multivariaten nichtparametrischen Analyse des zeitlichen Verlaufs der Kreatininkonzentration konnte ein Anstieg der Kreatininkonzentration bis sechs Stunden postoperativ nachgewiesen werden. Im weiteren Zeitverlauf sank die Kreatininkonzentration wieder ab. Dieser Verlauf war in der Gesamtheit der Patientinnen, also unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit der Post-hoc-Analyse statistisch signifikant nachweisbar ($p<0,0001$). Dies war ebenso bei einer gesonderten Betrachtung der Nicht-ANV-Gruppe ($p<0,0001$) und der ANV-Gruppe ($p=0,0004$) zu beobachten. Im direkten Vergleich der Gruppen waren jedoch signifikante Unterschiede sechs Stunden postoperativ (post OP6h) und am Morgen des ersten OP-Tages (POD 1m) zu verzeichnen. In der ANV-Gruppe war die Kreatininkonzentration zu diesen Zeitpunkten signifikant höher. Bei Betrachtung des gesamten Zeitverlaufs der Werte bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,0913$). Auch die Wechselwirkungen zwischen Zeitverlauf und Gruppenzugehörigkeit verfehlten das Signifikanzniveau ($p=0,0524$).

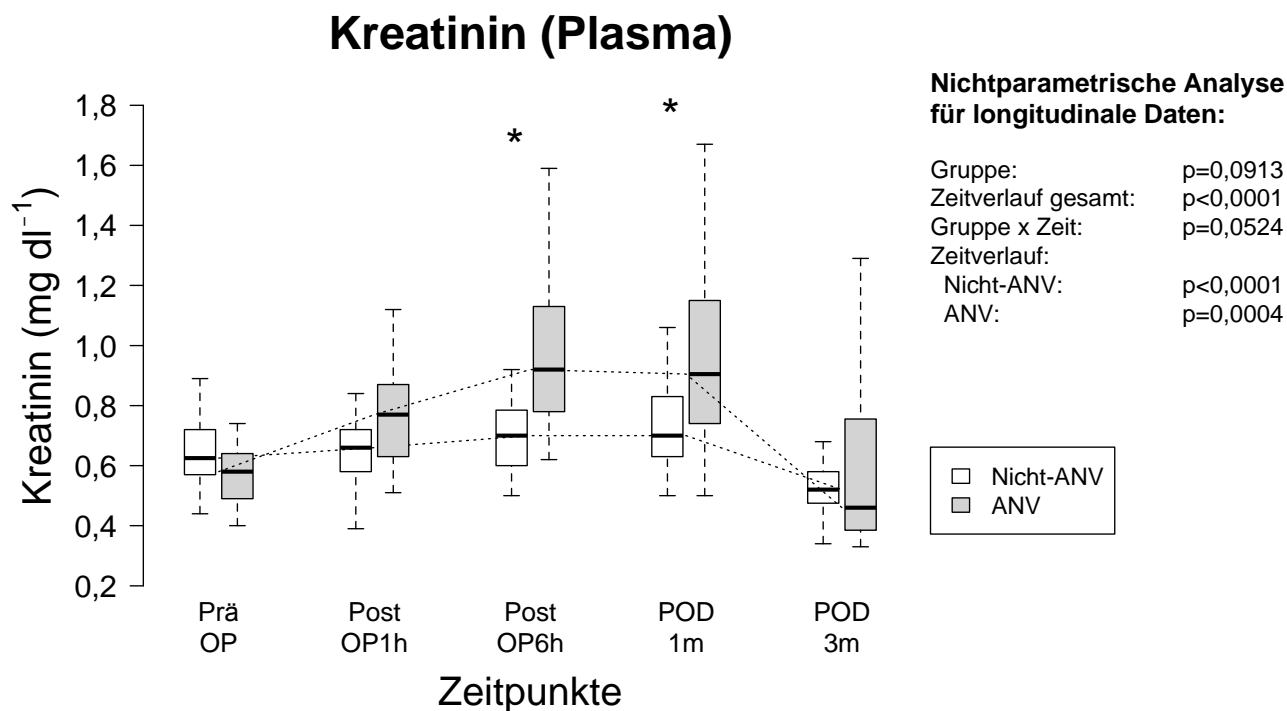


Abbildung 3: Der perioperative Zeitverlauf der Plasmakreatininkonzentration für die ANV-Gruppe und die Nicht-ANV-Gruppe.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Die Median-Werte in den Boxplots sind durch gepunktete Linien verbunden. Das obere und untere Ende der Box markieren jeweils das obere und untere Quartil. Die Längen der Whiskers entsprechen dem höchsten bzw. geringsten Messwert innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands. Die anschließenden Analysen wurden durchgeführt, um spezifische Unterschiede der Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten zu ermitteln. Dabei wurde der Mann-Whitney-Test angewendet.

* Zeitpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen.

3.3. Verlauf der NGAL-Konzentration bis zum dritten postoperativen Tag

Der zeitliche Verlauf der NGAL-Konzentration wurde für die Gruppen der Post-hoc-Analyse mittels multivariater nichtparametrischer Analyse für longitudinale Daten analysiert. Bezüglich der präoperativen NGAL-Konzentration waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (p=0,625). Es zeigte sich jedoch bereits eine Stunde postoperativ (Post OP1h) ein signifikanter Anstieg der NGAL-Konzentration, welcher auch sechs Stunden postoperativ (Post OP6h) bestand. Erhöhte Kreatininwerte wurden jedoch erst am Morgen des ersten postoperativen Tags (POD 1m) gemessen. Dieser Verlauf war sowohl im Vergleich der einzelnen Werte mit dem

Zeitverlauf der Grundgesamtheit signifikant ($p < 0,0001$) als auch in der Betrachtung der einzelnen Gruppen, der Nicht-ANV-Gruppe ($p < 0,0001$) und der ANV-Gruppe ($p < 0,0001$). Die zeitlichen Verläufe der NGAL-Konzentrationen unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p = 0,1526$). Wechselwirkungen zwischen Zeitverlauf und Gruppenzugehörigkeit sind nicht nachweisbar ($p = 0,2975$). Es waren sowohl eine Stunde postoperativ (Post OP1h) als auch sechs Stunden postoperativ (Post OP6h) in der ANV-Gruppe signifikant höhere NGAL-Werte als in der Nicht-ANV-Gruppe messbar. Am Morgen des ersten postoperativen Tages war dieser Unterschied der NGAL-Konzentration zwischen den beiden Gruppen nicht mehr signifikant.

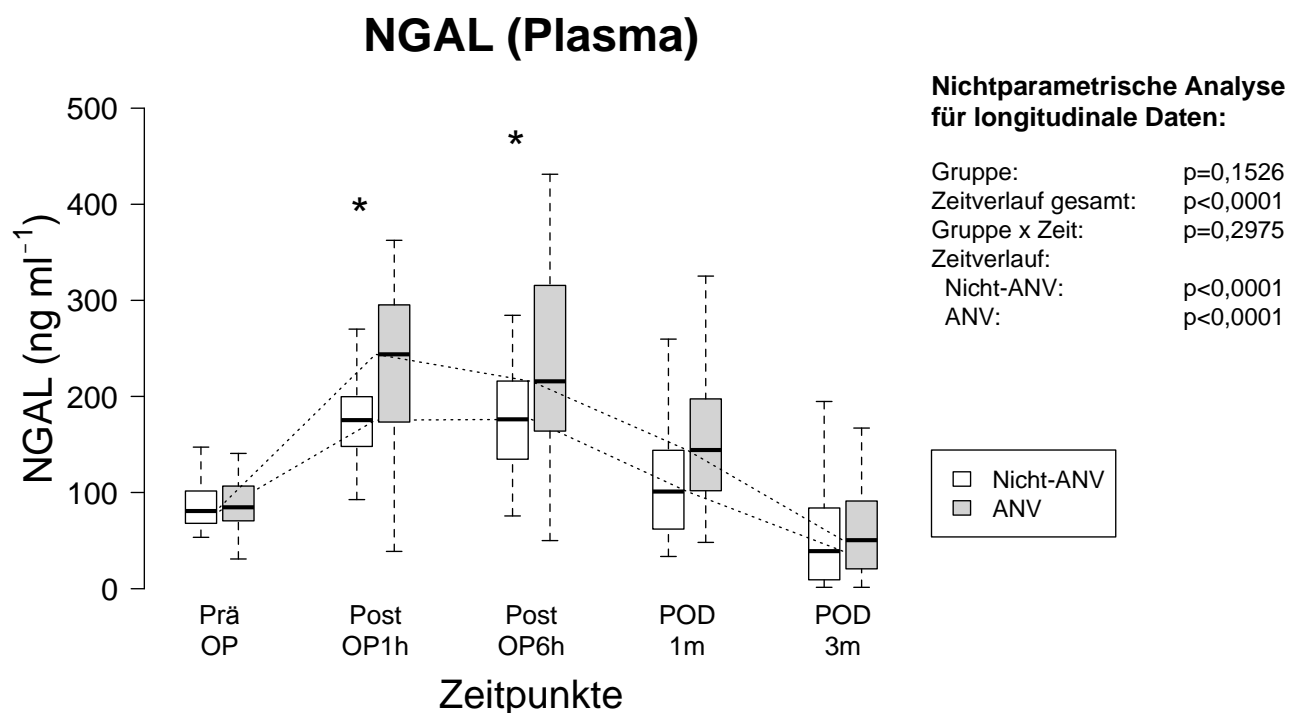


Abbildung 4: Der perioperative Zeitverlauf der Plasma-NGAL-Konzentration im Blutplasma für die ANV-Gruppe und die Nicht-ANV-Gruppe.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Die Median-Werte in den Boxplots sind durch gepunktete Linien verbunden. Das obere und untere Ende der Box markieren jeweils das obere und untere Quartil. Die Längen der Whiskers entsprechen dem höchsten bzw. geringsten Messwert innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands. Die anschließenden Analysen wurden durchgeführt, um spezifische Unterschiede der Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten zu ermitteln. Dabei wurde der Mann-Whitney-Test angewendet.

* Zeitpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen.

3.4. Prädiktion eines ANV bis sechs Stunden postoperativ

Das intraoperativ gemessene Diuresevolumen wurde auf das Körpergewicht und die Operationsdauer bezogen. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC_{6h}) beträgt 0,742 (0,581-0,871), $p=0,019$. Dies konnte als ein mäßiger Wert für einen Prädiktor angesehen werden. Die post-hoc berechnete Power der AUC_{6h} beträgt 68,2 %. In der Zwei-Graphen-ROC wurde das 95 %-Konfidenzintervall des Grenzwerts mit der besten Fähigkeit ein ANV vorherzusagen als Graubereich markiert. Der Grenzwert betrug $1,68 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Das 95 %-Konfidenzintervall reichte von 0,5 bis $2,0 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.

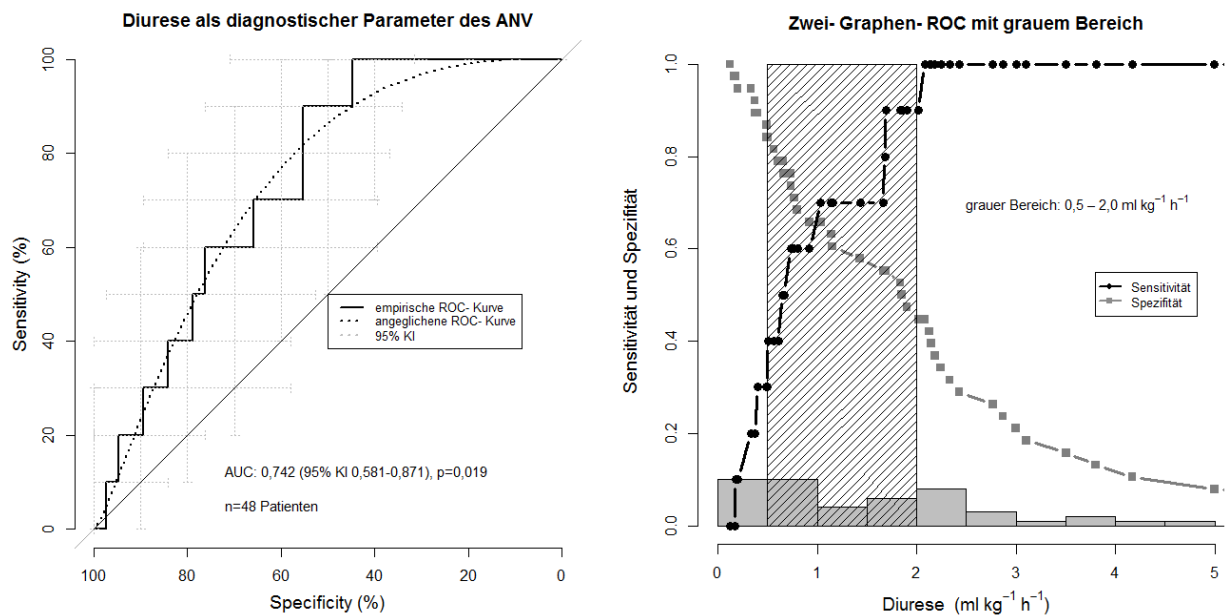


Abbildung 5: ROC-Kurve (links) und Zwei-Graphen-ROC (rechts), welche die Abhängigkeit der Spezifität und Sensitivität vom gewählten Grenzwert der Diurese zeigt.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Der Graubereich (schraffiert) markiert das 95 %-Konfidenzintervall des besten Grenzwerts ($1,68 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$). Das Histogramm stellt die Verteilung der Messwerte dar.

Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls entsprach somit dem Grenzwert für eine Oligurie bei einem negativen prädiktiven Wert von 84,2 % (78-92 %). Der Grenzwert von $1,68 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ war bei 90 % (70-100 %) der Patientinnen geeignet, ein ANV zu erkennen. Jedoch 55,3 % (39-71 %) der Patientinnen in der Nicht-ANV-Gruppe hatten eine Diureserate kleiner als $1,68 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.

Tabelle 8: Statistische Gütekriterien abhängig vom gewählten Grenzwert des intraoperativen Diuresevolumens bezüglich des ANV bis zu sechs Stunden postoperativ.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Sensitivität, % (95 %-KI)	Spezifität, % (95 %-KI)	PPW, % (95 %-KI)	NPW, % (95 %-KI)
intraoperative Diurese				
< 0,5 ml kg ⁻¹ h ⁻¹ (UG)	40,0 (10-70)	84,2 (71-95)	40,0 (14-71)	84,2 (78-92)
< 1,68 ml kg ⁻¹ h ⁻¹ *	90 (70-100)	55,3 (39-71)	34,6 (26-45)	95,6 (86-100)
< 2,0 ml kg ⁻¹ h ⁻¹ (OG)	100 (100-100)	44,7 (29-61)	32,2 (27-40)	100 (100-100)

* bester Grenzwert gemessen am Youden-Index; UG, untere Grenze des Graubereichs, OG, obere Grenze des Graubereichs; PPW, positiver prädiktiver Wert; NPW, negativer prädiktiver Wert.

Nach Beendigung der Operation erfolgten die Narkoseausleitung und der Transport in den Aufwachraum oder direkt auf die Intensivstation. Es wurde eine Stunde postoperativ eine Blutentnahme zur Bestimmung der NGAL-Konzentration im Blutplasma durchgeführt. Die Analyse der ROC-Kurve zeigte mit der Fläche unter der Kurve von 0,832 ((0,61-0,976), p<0,001) einen guten Wert für einen Prädiktor eines ANV bis sechs Stunden postoperativ. Die post-hoc berechnete Power der AUC_{6h} betrug 93,8 %. Der Grenzwert, welcher gemessen am Youden-Index ein ANV am besten vorhersagen konnte, betrug 216 ng ml⁻¹. Das 95 %-Konfidenzintervall wies eine geringe Spannweite von 209 ng ml⁻¹ bis 245 ng ml⁻¹ auf.

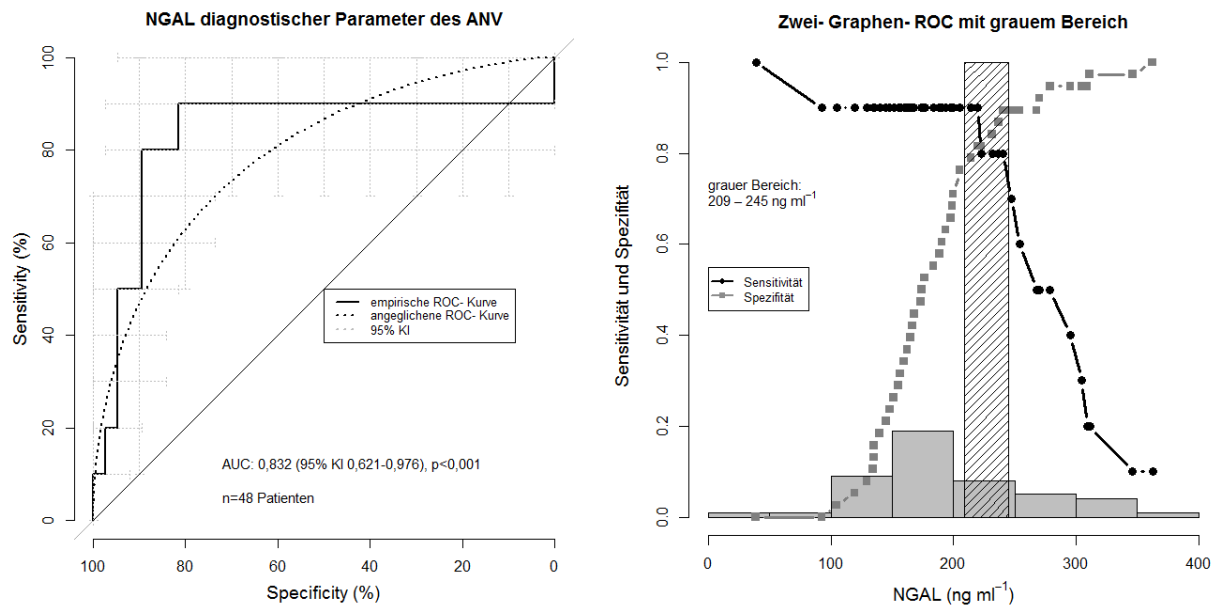


Abbildung 6: ROC-Kurve (links) und Zwei-Graphen-ROC (rechts), welche die Abhängigkeit der Spezifität und Sensitivität vom gewählten Grenzwert der Plasma-NGAL-Konzentration zeigt.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Der Graubereich (schraffiert) markiert das 95 %-Konfidenzintervall des besten Grenzwerts (216 ng ml⁻¹). Das Histogramm stellt die Verteilung der Messwerte dar.

Der Grenzwert der ROC-Kurvenanalyse wurde auf seine Gütekriterien zur Prädiktion eines ANV überprüft. Dabei ergab sich eine gute Sensitivität und Spezifität sowie ein guter positiver Vorhersagewert. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls als Grenzwert ergab eine gute Sensitivität (90 %), jedoch auch einen geringeren positiven prädiktiven Wert.

Tabelle 9: Statistische Gütekriterien abhängig vom gewählten Grenzwert der Plasma-NGAL-Konzentration bezüglich des ANV bis zu sechs Stunden postoperativ.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Sensitivität, % (95 %-KI)	Spezifität, % (95 %-KI)	PPW, % (95 %-KI)	NPW, % (95 %-KI)
NGAL-Konzentration				
> 210 ng ml ⁻¹ (UG)	90,0 (70-100)	78,9 (66-92)	52,9 (39-75)	96,8 (90-100)
> 216 ng ml ⁻¹ *	90,0 (70-100)	86,8 (71-97)	64,3 (44-90)	97,0 (90-100)
> 245 ng ml ⁻¹ (OG)	70,0 (40-90)	89,5 (79-97)	63,6 (42-90)	91,9 (85-97)

* bester Grenzwert gemessen am Youden-Index; UG, untere Grenze des Graubereichs; OG, obere Grenze des Graubereichs; PPW, positiver prädiktiver Wert; NPW, negativer prädiktiver Wert

Prä- und intraoperativ ermittelte Parameter, welche sich zwischen den Gruppen der Post-hoc-Analyse signifikant unterschieden, wurden in ein multivariates logistisches Regressionsmodell zum Auftreten eines ANV bis sechs Stunden postoperativ eingefügt. Diese Merkmale waren der POSSUM-Operative Score, die Dauer der präoperativen Karenz klarer Flüssigkeiten, die Operationsdauer und das Volumen der intraoperativ applizierten kolloidalen Infusionslösung. Weiterhin wurde das Alter der Studienteilnehmerinnen eingefügt, da der Einfluss des Alter auf die Prävalenz eines ANV als ein gesicherter Einflussfaktor gelten kann.⁷² Der POSSUM-Operative Score war dabei nach Anwendung der Rückwärtsselektion als einziger unabhängiger Risikofaktor mit einem Risiko für ein ANV bis zur sechsten Stunde postoperativ signifikant assoziiert (p=0,027). Nach Anwendung des Bootstrap-Verfahren mit der Mittelung von 1.000 Populationen basierend auf der Studienpopulation wies das berechnete Modell zur Prädiktion des ANV sechs Stunden postoperativ ein Nagelkerke R²-Wert von 0,558 und ein Chi-Quadrat-Wert im Hosmer-Lemeshow-Test von 6,7 (p=0,570) auf. Dabei wurden 86,4 % der beobachteten ANV richtig vorhergesagt. Der POSSUM-Operative Score war dabei als einziger unabhängiger Risikofaktor mit einem Risiko für ein ANV bis zur sechsten Stunde postoperativ signifikant assoziiert (p=0,027).

Tabelle 10: Modellgenerierung und Anwendung des Bootstrap-Verfahrens für das logistische Regressionsmodell (Risikoprädiktionsmodell) mit dem ANV bis sechs Stunden postoperativ als Zielgröße.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

Rückwärtsselektion der Parameter	B	Standard-Fehler	Wald-Test-Größe	p-Wert
Alter	0,063	0,045	1,997	0,158
präoperative Karenz klarer Flüssigkeit	0,098	0,081	1,474	0,225
Operationsdauer	0,414	0,364	1,292	0,256
kumulatives Volumen an balancierter kolloider Infusionslösung innerhalb der GDT	0,051	0,033	2,432	0,119
POSSUM-Operativer Score	0,297	0,134	4,912	0,027

Tabelle 10: Fortsetzung

Bootstrap-Verfahren	B	Bias	Standard-Fehler	p-Wert	95 %-KI
Alter	0,063	1,568	9,926	0,069	-1,702– 13,647
präoperative Karenz klarer Flüssigkeit	0,098	5,737	38,508	0,206	-0,431– 49,985
Operationsdauer	0,414	9,935	92,958	0,127	-10,125– 93,066
kumulatives Volumen an balancierter kolloider Infusionslösung innerhalb der GDT	0,051	2,336	18,045	0,138	-2,449– 27,721
POSSUM-Operativer Score	0,297	9,421	44,716	0,003	0,072– 55,652

Die adjustierte Odds-Ratio für den POSSUM-Operative Score betrug 1,346 mit einem 95 %-Konfidenz-Intervall von 1,035 bis 1,751.

Assoziation perioperativer Einflussfaktoren mit dem Auftreten eines postoperativen ANV (Risikoprädiktionsmodell)

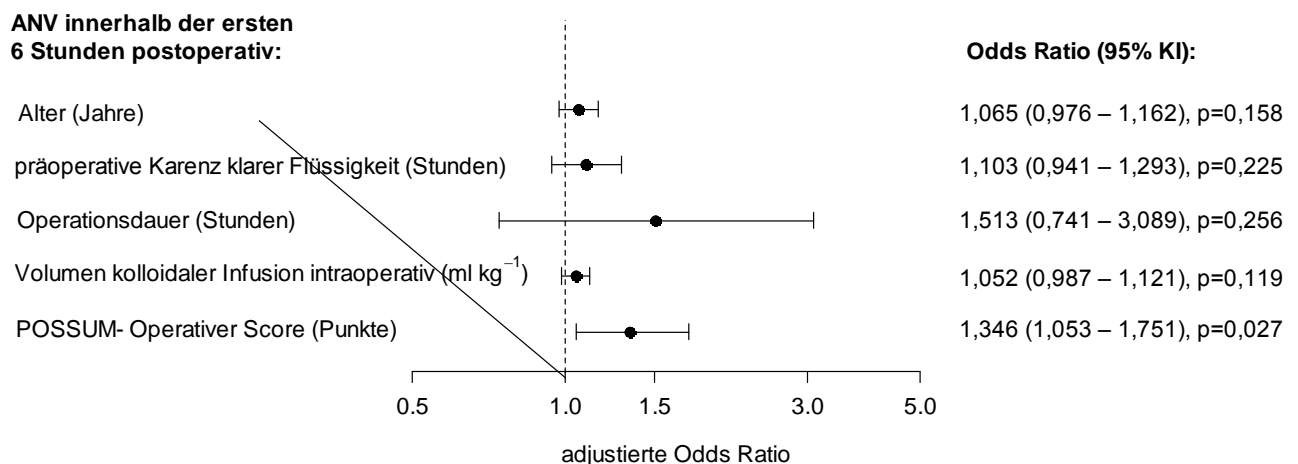


Abbildung 7: Der Forest-Plot zeigt den Einfluss der Prädiktoren auf das Auftreten eines ANV.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Die Odds Ratio und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden jeweils dem multivariaten logistischen Modell zur Prädiktion des ANV bis sechs Stunden postoperativ entnommen. Dabei wurde die Odds Ratio an den anderen Kovariaten justiert und logarithmisch dargestellt.

Entsprechend dem Graubereich in der Zwei-Graphen-ROC wurde die gesamte Studienpopulation in drei Risikokassen eingeteilt. Patientinnen mit einer intraoperativen Diureserate größer als 2 ml kg⁻¹ h⁻¹, wurden in eine Gruppe mit niedrigem Risiko für ein ANV eingeordnet. Patientinnen mit einer Diurese zwischen 0,5 und 2,0 ml kg⁻¹ h⁻¹ wurden in eine

Gruppe mit mittlerem Risiko und Patientinnen mit einer Diurese kleiner als $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ in eine Gruppe mit hohem Risiko eingeordnet.

Wenn die Zugehörigkeit zur Risikoklasse als Parameter in das Risikoprädiktionsmodell zur Vorhersage eines ANV bis sechs Stunden postoperativ einbezogen worden war, verbesserte sich dadurch die Prädiktion bei Patientinnen der Nicht-ANV-Gruppe (NRI (Nicht-ANV) 55,6 % (1-110), $p=0,045$) jedoch nicht bei Patientinnen der ANV-Gruppe bis sechs Stunden postoperativ (NRI (ANV) 25,7 % (-6-58), $p=0,115$).

Tabelle 11: Reklassifizierungsverbesserung und integrierte Unterscheidungsverbesserung des Risikoprädiktionsmodells durch das Hinzufügen der Risikoklassierung anhand der intraoperativen Diureserate in das Prädiktionsmodell.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

	Risikoprädiktionsmodell	Risikoprädiktionsmodell+Diurese	p-Wert
Goodness-of-fit	0,558	0,606	-
AUC_{ROC}	0,904	0,927	0,397
NRI, % (95 %-KI)			
NRI (ANV)		25,7 (-6-58)	0,115
NRI (Nicht- ANV)		55,6 (1-110)	0,045
NRI (gesamt)		81,3 (18-144)	0,011
IDI (95 %-KI)		0,072 (0,02-0,12)	

AUC_{ROC}, Fläche unter der ROC-Kurve; NRI, Reklassifizierungsverbesserung; IDI, integrierte Unterscheidungsverbesserung; KI, Konfidenzintervall

Auch die Plasma-NGAL-Konzentration wurde bezüglich der Fähigkeit, das Prädiktionsmodell zu verbessern, untersucht. Dabei wurden die Patientinnen gemäß dem besten Grenzwert aus der ROC-Kurvenanalyse und den zugehörigen Grenzen seines 95 %-Konfidenzintervalls mit einer Plasma-NGAL-Konzentration eine Stunde postoperativ kleiner als 209 ng ml^{-1} einer Gruppe mit niedrigem Risiko, mit einer Plasma-NGAL-Konzentration zwischen 209 ng ml^{-1} und 245 ng ml^{-1} einer Gruppe mit mäßigem Risiko und mit einer Plasma-NGAL-Konzentration größer als 245 ng ml^{-1} einer Gruppe mit hohem Risiko eingeordnet. Die Einordnung der Patientinnen in Risikoklassen und das Einfügen der Risikoklassen als Parameter in das Prädiktionsmodell ergab eine deutliche Verbesserung der Reklassifizierung (NRI 143 % (95-191), $p<0,001$) und eine deutliche Verbesserung des Vorhersagewerts des Modells (IDI 0,26 (0,26 (0,1-0,4), $p<0,001$). Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde jedoch nicht signifikant vergrößert. Dies galt sowohl für Patientinnen, welche bis sechs Stunden postoperativ ein ANV erlitten als auch für Patientinnen, welche kein ANV in diesem Zeitraum erlitten.

Tabelle 12: Reklassifizierungsverbesserung und integrierte Unterscheidungsverbesserung des Risikoprädiktionsmodells durch das Hinzufügen der Risikoklassierung anhand der NGAL-Konzentration in das Prädiktionsmodell.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

	Risikoprädiktions-Modell	Risikoprädiktions-Modell+NGAL	p-Wert
Goodness-of-fit	0,558	0,790	-
AUC_{ROC}	0,904	0,981	0,075
NRI, % (95 %-KI)			
NRI (ANV)	-	77,8 (37-118)	0,002
NRI (Nicht- ANV)	-	65,7 (41-91)	<0,001
NRI (gesamt)	-	143 (95-191)	<0,001
IDI (95 %-KI)		0,26 (0,1-0,4)	<0,001

AUC_{ROC}, Fläche unter der ROC-Kurve; NRI, Reklassifizierungsverbesserung; IDI, integrierte Unterscheidungsverbesserung; KI, Konfidenzintervall

Das Einfügen sowohl der Diurese-Risikoklasse als auch die NGAL-Risikoklasse in das Prädiktionsmodell ergab zwar eine größere die Fläche unter der ROC-Kurve als unter der ROC-Kurve des Modells, welches ausschließlich zusätzlich die durch die Diurese definierte Risikoklasse enthält (0,974 im Vergleich zu 0,927). Die Fläche war jedoch kleiner als unter der ROC-Kurve des Modells, welches zusätzlich ausschließlich die durch die NGAL-Konzentration definierte Risikoklasse enthielt (0,974 im Vergleich zu 0,981).

Tabelle 13: Reklassifizierungsverbesserung und integrierte Unterscheidungsverbesserung des Risikoprädiktionsmodells durch das Hinzufügen der Risikoklassierung anhand der intraoperativen Diureserate und der Plasma-NGAL-Konzentration in das Prädiktionsmodell.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

	Risikoprädiktions-Modell	Risikoprädiktions-modell+NGAL+Diurese	p-Wert
Goodness-of-fit	0,558	0,773	-
AUC_{ROC}	0,904	0,974	0,149
NRI, % (95 %-KI)			
NRI (ANV)	-	65,7 (40-90)	<0,001
NRI (Nicht- ANV)	-	55,6 (1-109)	0,044
NRI gesamt	-	121 (61-181)	<0,001
IDI (95 %-KI)		0,21 (0,07-0,34)	0,002

AUC_{ROC}, Fläche unter der ROC-Kurve; NRI, Net Reclassification Improvement (Reklassifizierungsverbesserung); IDI, Integrated Discrimination Improvement (integrierte Unterscheidungsverbesserung); KI, Konfidenzintervall

3.5. Prädiktion eines ANV bis zum dritten postoperativen Tag

Auch für den Zeitraum bis zum dritten postoperativen Tag wurden ROC-Kurven erstellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve für die Sensitivität und Spezifität des Diuresevolumens bezogen auf Patientengewicht und Operationsdauer betrug 0,661 mit einem Konfidenzintervall von 0,495 bis 0,808, $p=0,081$. Damit war die intraoperative Diurese nicht geeignet, ein ANV bis zum dritten postoperativen Tag vorherzusagen. Die post-hoc berechnete Power der AUC betrug 43,6 %.

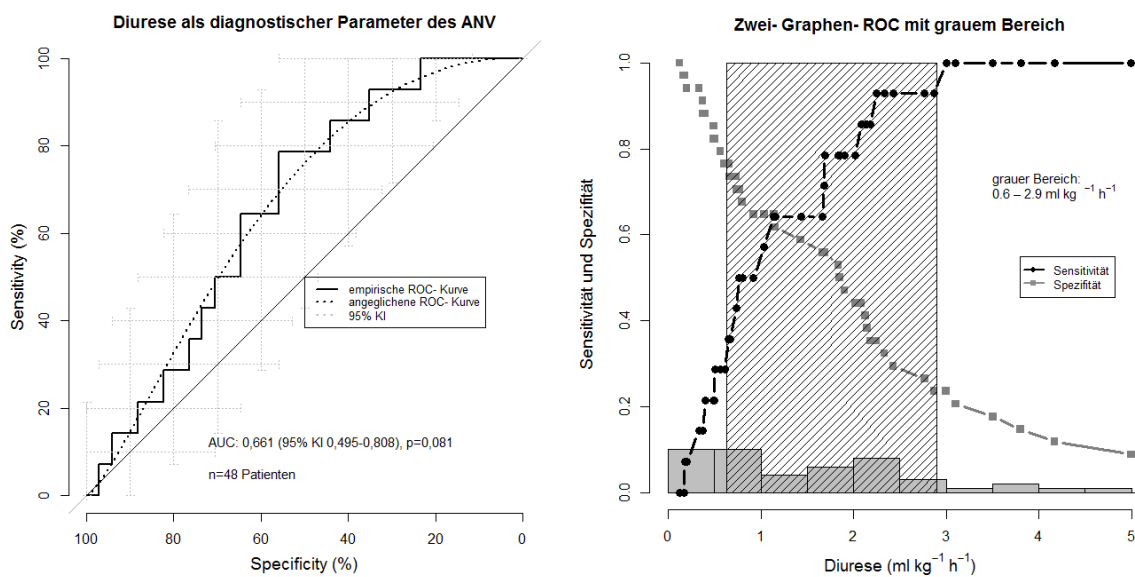


Abbildung 8: ROC-Kurve (links) und Zwei-Graphen-ROC (rechts), welche die Abhängigkeit der Spezifität und Sensitivität vom gewählten Grenzwert der Diurese für ein ANV bis zum dritten postoperativen Tag zeigt.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Der Graubereich (schraffiert) markiert das 95 %-Konfidenzintervall des besten Grenzwerts (1,68 ml kg⁻¹ h⁻¹). Das Histogramm stellt die Verteilung der Messwerte dar.

Die Plasma-NGAL-Konzentration eine Stunde nach Operationsende wies eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,710 auf. Das 95 %-Konfidenzintervall des besten Grenzwerts war mit 207 ng ml⁻¹ bis 274 ng ml⁻¹ breiter als zur Prädiktion des ANV bis sechs Stunden postoperativ. Die post-hoc berechnete Power der AUC_{POD3} betrug 65,5 %. Die Fläche unter der ROC-Kurve zeigte, dass der Parameter eine moderate Fähigkeit zur Prädiktion des ANV bis zum dritten postoperativen Tag aufwies.

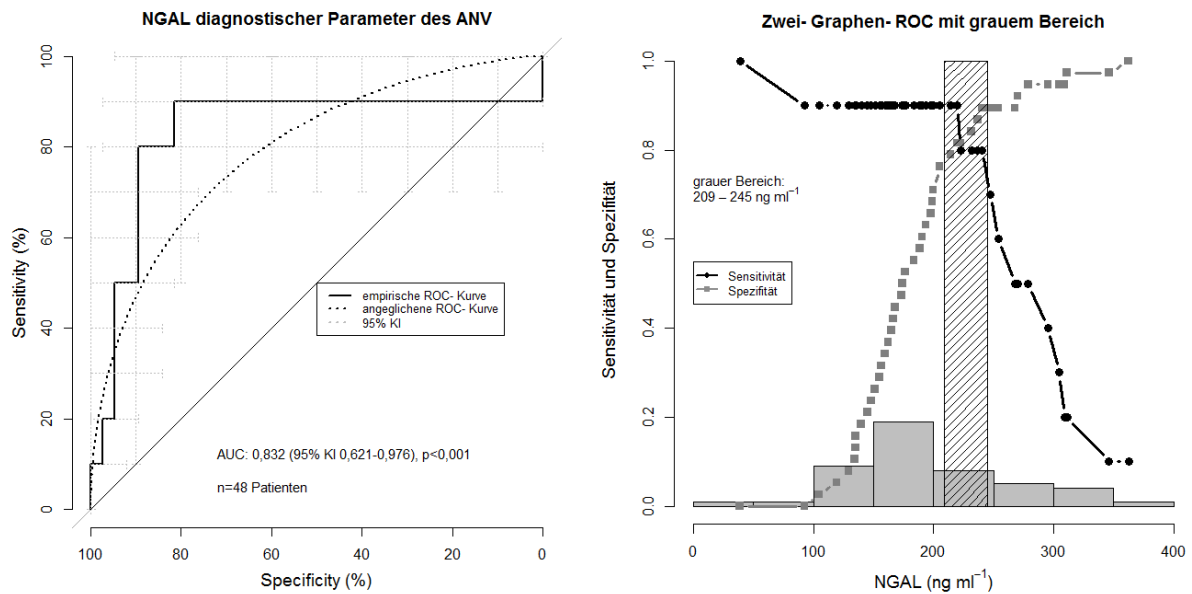


Abbildung 9: ROC-Kurve (links) und Zwei-Graphen-ROC (rechts), welche die Abhängigkeit der Spezifität und Sensitivität vom gewählten Grenzwert der NGAL-Konzentration im Blutplasma für ein ANV bis zum dritten postoperativen Tag zeigt.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Der Graubereich (schraffiert) markiert das 95 %-Konfidenzintervall des besten Grenzwerts (210 ng ml⁻¹). Das Histogramm stellt die Verteilung der Messwerte dar.

Die statistischen Gütekriterien des ermittelten Grenzwerts und der Grenzen seines 95 %-Konfidenzintervalls wurden bestimmt. Hierbei stellte sich eine geringere Sensitivität der NGAL-Konzentration gegenüber einem ANV bis zum dritten postoperativen Tag entlang der Spannweite der NGAL-Werte dar als für das ANV bis zur sechsten postoperativen Stunde.

Tabelle 14: Statistische Gütekriterien abhängig vom gewählten Grenzwert der Plasma-NGAL-Konzentration bezüglich des ANV bis drei Tage postoperativ.⁶⁶ Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

	Sensitivität, % (95 %-KI)	Spezifität, % (95 %-KI)	PPW, % (95 %-KI)	NPW, % (95 %-KI)
NGAL-Konzentration				
> 207 ng ml ⁻¹ (UG)	71,4 (50-93)	79,4 (65-91)	58,8 (42-80)	87,1 (78-97)
> 210 ng ml ⁻¹ *	71,4 (43-93)	83,8 (68-97)	63,6 (46-88)	86,8 (78-97)
> 274 ng ml ⁻¹ (OG)	35,7 (14-64)	94,1 (85-100)	75,0 (38-100)	78,1 (72-86)

* bester Grenzwert gemessen am Youden-Index; UG, untere Grenze des Graubereichs; OG, obere Grenze des Graubereichs; PPW, positiver prädiktiver Wert; NPW, negativer prädiktiver Wert.

Das Prädiktionsmodell für das ANV bis zum dritten postoperativen Tag wurde per Rückwärtsselektion der bereits oben genannten Parameter erstellt. Dabei betrug der Nagelkerke

R²-Wert des Modells 0,626 und der Chi-Quadrat-Wert im Hosmer-Lemeshaw-Test 7,2 (p=0,514). Dabei wurden 81,8 % der Patientinnen richtig klassifiziert. Als einziger unabhängiger Faktor ergab sich nach Adjustierung der Kovariaten die Zeit der präoperativen Karenz klarer Flüssigkeit als unabhängiger Prädiktor für ein ANV bis zum dritten postoperativen Tag.

Tabelle 15: Modellgenerierung und der Anwendung des Bootstrap-Verfahrens für das logistische Regressionsmodell (Risikoprädiktionsmodells) mit dem ANV bis drei Tage postoperativ als Zielgröße.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

Rückwärtsselektion der Parameter	B	Standard-Fehler	Wald-Test-Größe	p-Wert
Alter	0,064	0,047	1,823	0,177
präoperative Karenz klarer Flüssigkeit	0,208	0,1	4,379	0,036
Operationsdauer	0,689	0,385	3,206	0,073
kumulatives Volumen an balancierter kolloider Infusionslösung innerhalb der GDT	0,056	0,031	3,21	0,073
POSSUM- Operativer Score	0,179	0,116	2,39	0,122

Bootstrap-Verfahren	B	Bias	Standard-Fehler	p-Wert	95 %-KI
Alter	0,064	0,550	10,021	0,09	-0,177– 10,395
präoperative Karenz klarer Flüssigkeit	0,208	6,252	40,516	0,004	0,093– 45,223
Operationsdauer	0,689	14,824	118,809	0,009	0,147– 94,260
kumulatives Volumen an balancierter kolloider Infusionslösung innerhalb der GDT	0,056	1,361	7,385	0,053	-0,084– 14,643
POSSUM- Operativer Score	0,179	6,105	55,614	0,074	-0,125– 39,274

Die adjustierte Odds-Ratio für den Parameter präoperative Karenz klarer Flüssigkeit betrug 1,232 bei einem Konfidenzintervall von 1,013 bis 1,497, p=0,036.

Assoziation perioperativer Einflussfaktoren mit dem Auftreten eines postoperativen ANV (Risikoprädiktionsmodell)

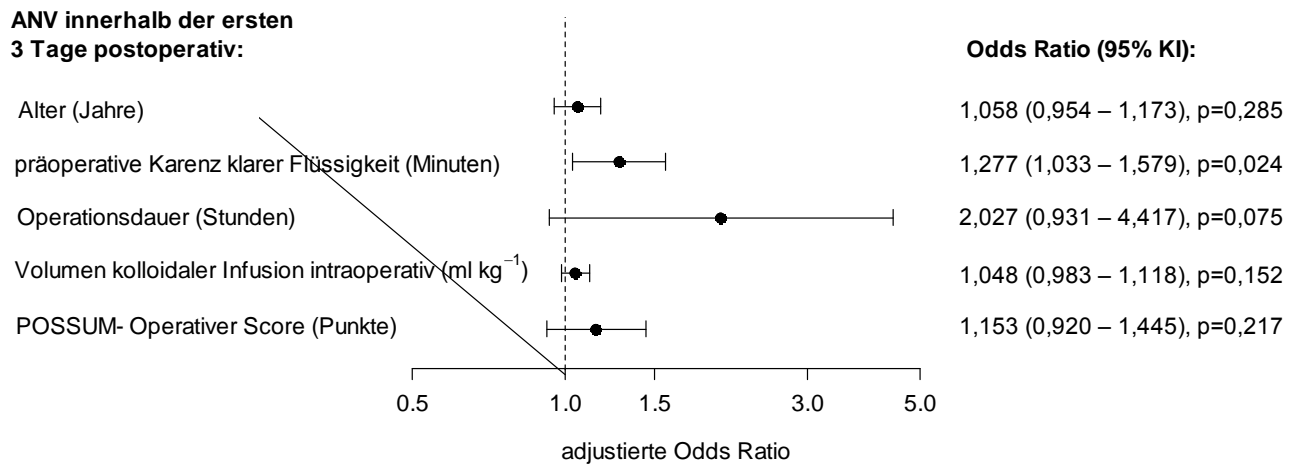


Abbildung 10: Der Forest-Plot zeigt den Einfluss der Prädiktoren auf das Auftreten eines ANV.⁶⁶ Die Abbildung ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.

Die Odds Ratio und die zugehörigen Konfidenzintervalle wurden jeweils dem multivariaten logistischen Modell zur Prädiktion des ANV bis zum dritten postoperativen Tag entnommen. Dabei wurde die Odds Ratio jeweils an den anderen Kovariaten justiert und logarithmisch dargestellt.

Das Hinzufügen einer Risikoklassierung basierend auf dem intraoperativen Diuresevolumen mit den Grenzwerten $0,6 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, $1,68 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ und $0,9 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ zu dem Risikoprädiktionsmodell zur Prädiktion eines ANV bis zum dritten postoperativen Tags, führte nicht zu einer Verbesserung des Modells. Es ließ sich weder eine signifikante Vergrößerung der Fläche unter der ROC-Kurve noch eine signifikante integrierte Verbesserung der Reklassifizierung erreichen.

Tabelle 16: Reklassifizierungsverbesserung und integrierte Unterscheidungsverbesserung des Risikoprädiktionsmodells durch das Hinzufügen der Risikoklassierung anhand der intraoperativen Diureserate in das Prädiktionsmodell.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

	Risikoprädiktions- Modell	Risikoprädiktions- modell+Diurese	p-Wert
Goodness-of-fit	0,626	0,631	-
AUC_{ROC}	0,910	0,915	0,951
NRI, % (95 %-KI)			
NRI (ANV)	-	-29,0(-62-5)	0,091
NRI (Nicht-ANV)	-	38 ,0 (-12-88)	0,133
NRI gesamt	-	9,4 (-51-69)	0,758
IDI (95 %-KI)	-	0,004 (-0,01-0,01)	0,556

AUC_{ROC}, Fläche unter der ROC-Kurve; NRI, Reklassifizierungsverbesserung; IDI, integrierte Unterscheidungsverbesserung; KI, Konfidenzintervall

Entsprechend dem per ROC-Kurvenanalyse ermittelten besten Grenzwert und den Grenzen seines 95 %-Konfidenzintervalls wurden erneut Risikoklassen definiert. Patientinnen mit einem NGAL-Messwert kleiner als 207 ng ml⁻¹ wurden in die Klasse mit geringem Risiko, mit einem Messwert zwischen 207 ng ml⁻¹ und 274 ng ml⁻¹ in die Klasse mit moderatem Risiko und mit einem Messwert größer als 274 ng ml⁻¹ in die Klasse mit einem hohen Risiko, bis zum dritten postoperativen Tag ein ANV zu erleiden, eingeteilt. Nach dem Einfügen des Parameters der Klassenzugehörigkeit in das Prädiktionsmodell ergab sich für das erweiterte Modell keine signifikante Vergrößerung der Fläche unter der ROC-Kurve (p=0,857). Es war jedoch sowohl für die Patientinnen, welche kein ANV erlitten, eine signifikante Verbesserung der Klassifizierung (NRI (Nicht-ANV) 48,4 % (18-79), p=0,002) zu verzeichnen als auch für die Gesamtheit der Patientinnen (NRI gesamt 71,5 % (10-133), p=0,022). Patientinnen, welche ein ANV erlitten, wurden durch das erweiterte Modell jedoch nicht besser klassifiziert (NRI (ANV) 23,1 % (-30-76), p=0,392). Es konnte keine signifikante Unterscheidungsverbesserung erreicht werden.

Tabelle 17: Reklassifizierungsverbesserung und integrierte Unterscheidungsverbesserung des Risikoprädiktions-Modells durch das Hinzufügen der Risikoklassierung anhand der Plasma-NGAL-Konzentration in das Prädiktionsmodell.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

	Risikoprädiktions- Modell	Risikoprädiktions- Modell+NGAL	p-Wert
Goodness-of-fit	0,626	0,652	-
AUC_{ROC}	0,910	0,928	0,857
NRI, % (95 %-KI)			
NRI (ANV)	-	23,1 (-30-76)	0,392
NRI (Nicht-ANV)	-	48,4 (18-79)	0,002
NRI gesamt	-	71,5 (10-133)	0,022
IDI (95 %-KI)	-	0,03 (-0,02-0,08)	0,348

AUC_{ROC}, Fläche unter der ROC-Kurve; NRI, Reklassifizierungsverbesserung; IDI, integrierte Unterscheidungsverbesserung; KI, Konfidenzintervall

Wurden sowohl die durch die NGAL-Konzentration definierten Risikoklassen als auch die durch die intraoperative Diurese bestimmten Risikoklassen dem Prädiktionsmodell hinzugefügt, ergab sich keine Verbesserung bezüglich der Prädiktion des ANV bis zum dritten postoperativen Tag.

Tabelle 18: Reklassifizierungsverbesserung und integrierte Unterscheidungsverbesserung des Risikoprädiktionsmodells durch das Hinzufügen der Risikoklassierung anhand der intraoperativen Diureserate und der Plasma-NGAL-Konzentration in das Prädiktionsmodell.⁶⁶ *Die Tabelle ist identisch zur Publikation. Die Genehmigung zur Verwendung wurde angefragt.*

	Risikoprädiktions- modell	Risikoprädiktions- modell+NGAL+Diurese	p-Wert
Goodness-of-fit	0,626	-	-
AUC_{ROC}	0,910	0,923	0,950
NRI, % (95 %-KI)			
NRI (ANV)	-	22,6 (-11-57)	0,196
NRI (Nicht- ANV)	-	53,8 (8-99)	0,021
NRI gesamt	-	76,4 (19-133)	0,008
IDI (95 %-KI)	-	0,041 (-0,002-0,08)	0,066

AUC_{ROC}, Fläche unter der ROC-Kurve; NRI, Reklassifizierungsverbesserung; IDI, integrierte Unterscheidungsverbesserung; KI, Konfidenzintervall

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Wert der intraoperativen Diureserate und der NGAL-Konzentration als Post-hoc-Analyse der Studie BalaCriCo evaluiert. Bei der Mehrzahl der Patientinnen mit diagnostiziertem ANV, trat das ANV bis zur sechsten Stunde postoperativ auf. Zur Vorhersage eines ANV bis sechs Stunden nach Operation wies die intraoperative Diureserate eine mäßige Vorhersagefähigkeit auf. Die eine Stunde nach Operation gemessene NGAL-Konzentration im Blutplasma zeigte im Gegensatz dazu eine gute Prädiktivität für ein ANV bis sechs Stunden postoperativ. Um vorherzusagen, ob bis zum dritten postoperativen Tag ein ANV auftreten wird, war die intraoperative Diureserate ungeeignet. Die NGAL-Konzentration wies hier eine moderate Prädiktivität auf.

4.1. Das perioperative ANV

Die Evaluation früher Biomarker zur Detektion des ANV wird durch das AKIN (Acute Kidney Injury Network) priorisiert.⁷³ Das ANV erhöht die Wahrscheinlichkeit, im Krankenhaus zu versterben.^{5,7,17} Daher erscheint es von bedeutender klinischer Relevanz, ein ANV frühzeitig zu diagnostizieren. Das ANV im Rahmen kardiovaskulärer Operationen ist vielfach in der Literatur beschrieben. Je nach Definition erleiden 1-25 % der Patienten nach einer Koronararterienbypass-Operation ein ANV. Bei 2 % der Patienten bestand auf Grund eines ANV die Notwendigkeit, ein Nierenersatzverfahren einzusetzen.^{14,72} Die Datenlage zur Inzidenz des ANV bei nichtkardiochirurgischen Operationen ist schwächer. Es werden in der Literatur Angaben zwischen 0,8 % und 22,4 % gemacht.^{5,32,74} Neben patientenspezifischen Risikofaktoren kann auch das Operationstrauma, wie es bei großen abdominalchirurgischen Operationen vorkommt, per se als ein bedeutender Risikofaktor für ein postoperatives ANV angesehen werden.^{7,14,72} So kommt es einerseits zu Einschränkungen der intraoperativen Nierenperfusion durch mechanische Einflüsse, andererseits entsteht durch eine eingeschränkte Hämodynamik eine mit Ischämie mit konsekutiver Reperfusion und Inflammation.⁷⁵⁻⁷⁷ Ein ausgedehntes intraperitoneales Operationsfeld ist ein Kennzeichen gynäkologischer Tumoroperationen.⁷⁸

Die Anwendung eines zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus zur Steuerung der Volumentherapie durch Schlagvolumenoptimierung mittels transösophagealer Dopplersonographie ist sowohl mit einer verminderten Krankenhausverweildauer assoziiert als auch mit einem reduzierten Anteil postoperativ beatmeter Patienten.⁶⁵ Eine zielgerichtete Volumentherapie ist weiterhin mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz des ANV

assoziiert.^{72,79} Es ist somit von großem klinischem Interesse, das ANV in einem solchen Setting zu evaluieren.

Die Zuteilung der Patientinnen zu den Gruppen der Post-hoc-Analyse erfolgte gemäß den AKIN-Stadien. Ein Anstieg der Kreatininkonzentration bis sechs Stunden postoperativ war in der Gesamtheit der Patientinnen, also unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit der Post-hoc-Analyse statistisch signifikant nachweisbar. Obwohl die Messung der Kreatininkonzentration als Indikator zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate seit Langem klinisch eingesetzt wird,^{19,20,24,26} ergeben sich aus der Kinetik und der physiologischen Dynamik dieses Parameters deutliche Nachteile. Die Kreatininkonzentration kann sowohl durch physiologische als auch pathophysiologische Bedingungen sowohl erhöht als auch vermindert sein.^{21,22} So kann die Diagnosestellung eines akuten Nierenversagens verzögert sein und zu einem späteren Therapiebeginn führen.^{22,23}

Das ANV trat mit einer Inzidenz von 29,2 % auf, wenn dabei die AKIN-Stadien zu Grunde gelegt werden. Keine der Patientinnen hatte präoperativ eine vorbestehende Nephropathie oder erhöhte Kreatininwerte. Eine ähnliche Inzidenz wurde auch bei der Anwendung der AKIN-Stadien in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Patienten nach großen Abdominaloperationen gezeigt.⁷⁴ Als ein Faktor, welcher diese wesentliche Anzahl bedingt, kann in der Anwendung der AKIN-Stadien angesehen werden. Hierbei wird berücksichtigt, dass bereits ein geringer Anstieg der Kreatininkonzentration eine erhöhte Morbidität und Mortalität zu Folge haben kann.^{8,10-12,25} Die Anwendung dieser Definition wird darüber hinaus durch die KDIGO in ihrer aktuellen Leitlinie empfohlen.²⁷

Abdominal-chirurgische Operationen stellen per se einen wichtigen Risikofaktor für ein ANV dar.^{7,14} In der Post-hoc-Analyse waren signifikante Unterschiede zwischen der ANV- und Nicht-ANV-Gruppe hinsichtlich des Operationstraumas, gemessen am POSSUM-Operativen Score, und der Dauer der Operation nachweisbar. Der Blutverlust und die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentraten waren in der ANV-Gruppe größer. Patientinnen mit postoperativem ANV hatten präoperativ Tumoren höherer FIGO-Klassen. Damit bestand die Notwendigkeit einer ausgedehnteren Operation.

Eine verlängerte Flüssigkeitskarenzzeit war ein unabhängiger Einflussfaktor im klinischen Risikoprädiktionsmodell. Das Risiko innerhalb der ersten drei Tage postoperativ ein ANV zu erleiden war erhöht. Obgleich in der Nicht-ANV-Gruppe kürzere Karenzzeiten als in der ANV-Gruppe angegeben wurden, waren deutlich längere Karenzzeiten zu beobachten, als die von den Fachgesellschaften empfohlenen zwei Stunden, welche in der Literatur als sicher angesehen werden.^{80,81}

4.2. Die intraoperative Diuresemenge als Prädiktor für ein ANV

Im Rahmen der Studie BalaCriCo wurde regelmäßig das Diuresevolumen dokumentiert. Das kumulative Volumen wurde am Ende der Operation bestimmt. Der Wert wurde als Diureserate auf das Körpergewicht und die Operationsdauer bezogen. Die Gruppe der Patientinnen mit ANV hatte länger andauernde Operationen. Die Operationsdauer kann somit als eine Einflussgröße auf die Diureserate angesehen werden.

Die Diuresemenge im Sinne einer Oligurie oder Anurie ist seit Langem als Risikofaktor für ein ANV bekannt und wurde als Bestandteil der RIFLE-Klassifikation und in der Einteilung der AKIN- Stadien berücksichtigt.^{24,26,28,82} Die Oligurie-Kriterien allein genügten jedoch nicht, jedes ANV zu diagnostizieren. Eine Oligurie tritt auch als physiologische Reaktion bei Hypovolämie und Hypotension auf. Dabei kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von ADH. Es gibt in der Literatur Hinweise, dass diese inadäquate ADH-Sekretion mit chirurgischem Trauma und Schmerzen assoziiert ist. Der dem zu Grunde liegende neuroendokrine Pathomechanismus ist jedoch bisher nur wenig erforscht.³¹

Die intraoperative Diureserate zeigte eine mäßige Prädiktivität für ein ANV bis sechs Stunden postoperativ. Zwar treten oligurische Phasen häufig bei Intensivpatienten auf, sind jedoch meist ohne Anstieg der Kreatininkonzentration regredient. Meist geht dem ANV keine Oligurie voraus.^{29,30}

Das 95 %-Konfidenzintervall des am besten zur Prädiktion eines ANV_{6h} geeigneten Grenzwerts hatte eine große Spannweite, sodass eine Anwendung im klinischen Alltag nicht praktikabel erscheint. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervall war im Wertebereich einer Oligurie zu messen und wies einen guten negativen prädiktiven Wert für ein ANV bis zur sechsten Stunde postoperativ auf.

Zur Prädiktion des ANV bis zum dritten postoperativen Tag war die intraoperative Diureserate nicht geeignet. Bis zum dritten postoperativen Tag trat bei Patientinnen ohne Oligurie seltener ein ANV auf als bei Patientinnen mit Oligurie. Ein schwacher positiver prädiktiver Wert wies darauf hin, dass bei vielen Patientinnen mit einer intraoperativen Oligurie kein ANV auftrat. Der gute negative und schwache positive prädiktive Wert unterstützt Befunde zur Oligurie bei intensivmedizinischen Patienten.²⁹ Die Reklassifizierungsanalyse, bei welcher eine Risikostratifizierung basierend auf der intraoperativen Diureserate einem Risikoprädiktionsmodell hinzugefügt wird, erscheint geeignet, Patienten mit erhöhtem Risiko für ein frühes ANV zu erkennen. Es wird die Fähigkeit des Modells zur Identifikation von Patienten, welche kein ANV erleiden, verbessert. Patienten mit ANV werden jedoch nicht besser vorhergesagt.

4.3. Die perioperative NGAL-Konzentration als Prädiktor für ein ANV

Bisher war der diagnostische Stellenwert der Plasma-NGAL-Konzentration nach nichtkardiologischen Operationen in der Forschung kaum evaluiert worden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen Befunde, welche bei kardiologischen Patienten erhoben wurden.⁸³ In der Post-hoc-Analyse waren eine Stunde postoperativ und sechs Stunden postoperativ in der ANV-Gruppe signifikant höhere Plasma-NGAL-Konzentrationen messbar als in der Nicht-ANV-Gruppe. Es war jedoch auch in der Nicht-ANV-Gruppe ein signifikanter Anstieg der NGAL-Konzentration zu verzeichnen. Dies kann als ein Hinweis auf eine subklinische Beeinträchtigung der Nierenfunktion angesehen werden.

Da die NGAL-Konzentration im Blutplasma einen guten prädiktiven Wert mit einem schmalen Graubereich und einen sehr guten negativen prädiktiven Wert für ein frühes ANV aufweist, liegt der Schluss nahe, dass die Unterschiede in der Plasma-NGAL-Konzentration zwischen der ANV- und Nicht-ANV-Gruppe durch eine vermehrte Freisetzung von NGAL aus Tubulusepithelzellen selbst oder extrarenal im Rahmen der Nierenfunktionsstörung bedingt sind. Diese These wird durch Ergebnisse einer Metaanalyse von Daten von 7.000 kardiologischen und 8.500 intensivmedizinischen Patienten gestützt.⁸⁴

Die Anwendung einer auf dem Gray-Zone-Approach⁶⁷ basierenden Risikostratifizierung anhand der Plasma-NGAL-Konzentration eine Stunde postoperativ erscheint zur Prädiktion eines ANV bis sechs Stunden postoperativ geeignet, da eine signifikante Reklassifizierungsverbesserung sowohl für Patientinnen mit als auch ohne ANV innerhalb dieses Zeitraums erreicht wurde. Bezüglich des ANV innerhalb der ersten drei Tage postoperativ war eine signifikante Risikoreklassifizierungsverbesserung ausschließlich bei Patientinnen ohne ANV zu erreichen.

Der im Vergleich zum ANV bis sechs Stunden postoperativ geringere prädiktive Wert der NGAL-Konzentration für das postoperative ANV bis zum dritten postoperativen Tag ist einer geringeren Sensitivität geschuldet. Die gute Spezifität ist dabei jedoch fortbestehend. Dies geht aus der ROC-Analyse und den Sensitivitäts- und Spezifitätskurven der Zwei-Graphen-ROC hervor und steht mit Befunden zu intensivmedizinischen Patienten im Einklang. Dabei wurde das ANV innerhalb von 48 Stunden und von fünf Tagen untersucht. Es wurde für das Auftreten eines ANV innerhalb von fünf Tagen eine geringere Sensitivität bei erhaltener Spezifität beschrieben.⁴⁹

Es sind eine Reihe von Faktoren bekannt, welche als Störgrößen für die plasmatische NGAL-Konzentration gelten. Auf Grund der vergleichsweise geringen Erfahrung mit der perioperativen Messung der NGAL-Konzentration und dem vornehmlichen Einsatz in der

Forschung, wird NGAL bisher kaum im klinischen Alltag eingesetzt. Eine abschließende Beurteilung der Bedeutung der Einflussfaktoren, wie zum Beispiel der Komorbidität, auf die NGAL-Konzentration konnte bisher nicht erfolgen.

Ein möglicher Einfluss chronischer Nierenerkrankungen auf den NGAL-Wert⁸⁵ kann in der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt bleiben, da präoperativ bei den Patientinnen weder eine Nephropathie bestand noch erhöhte Kreatininkonzentrationen gemessen worden waren.

In der Literatur ist eine Assoziation der arteriellen Hypertonie mit erhöhten NGAL-Werten beschrieben worden.⁵² Zwischen den Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede der präoperativen Prävalenz der arteriellen Hypertonie nachweisbar. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei den Patientinnen die arterielle Hypertonie in der Zeit vor dem Screening unterschiedlich gut behandelt worden war.

Ein weiterer Einflussfaktor auf den NGAL-Wert stellt die Arteriosklerose dar.⁵³ Bezüglich kardiovaskulären Risikofaktoren sowie entsprechender vorbestehender Medikation konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Dies weist darauf hin, dass sich die Gruppen diesbezüglich nicht unterscheiden. Bei keiner der Patientinnen war der präoperative Hämoglobinwert kleiner als 8 mmol/l (13,07 g/dl), sodass eine Anämie als Einflussfaktor unberücksichtigt bleiben kann sowie eine Hypoxie als Einflussfaktor.^{57,58}

Zwar wurden in der Literatur veränderte Plasma-NGAL-Werte bei unterschiedlichen Tumorentitäten beschrieben, jedoch sind bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom die Plasma-NGAL-Konzentrationen bei gering gradigen Tumoren erhöht, bei Tumoren höheren Grads jedoch kaum oder gar nicht erhöht.^{64,86} Da in der Studienpopulation bei dem überwiegenden Anteil hochgradige Tumoren nachgewiesen wurden, ist nicht davon auszugehen, dass die Art des Tumors per se die Messung der NGAL-Konzentration beeinflusste.

In der Literatur wurde kein einheitliches Messverfahren verwendet. Es gibt unterschiedliche Formen von NGAL, die bei unterschiedlichen Krankheitszuständen exprimiert werden. Daher ist die quantitative Vergleichbarkeit der NGAL-Expression fraglich.⁵⁸ Es gibt Hinweise in der Literatur, dass durch die Messung der NGAL-Konzentration im Urin eine größere Genauigkeit zur Prädiktion des AKI erreicht werden kann als durch die Messung der Konzentration im Plasma.⁴⁴ In der Metaanalyse von Haase und Kollegen konnten diese Hinweise nicht dargestellt werden.⁸⁷

4.4. Limitationen

Das primäre Ziel der Studie „Balancierte Kristalloide versus balancierte Kolloide im Rahmen eines zielgerichteten Hämodynamik-Protokolls bei Patientinnen zur gynäkologischen Tumoroperation“, kurz „BalaCriCo“, war es, die Hypothese zu prüfen, dass unter den genannten Bedingungen ein geringeres intraoperatives kumulatives Volumen zum Erhalt oder zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität einer balancierten Hydroxyethylstärke­lösung 130/04 (Volulyte®) intraoperativ appliziert wird, als dies mit einer balancierten kristalloiden Infusionslösung der Fall ist. Die Studie war eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde zweiarmige Pilotstudie der Phase-IV der Infusionslösung Volulyte®. Diesem Umstand war es geschuldet, dass primäre die Stichprobengröße nicht auf einer a priori durchgeführten Power-Analyse beruhte. Es handelte sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Post-hoc-Analyse der Studie. Die Arbeit kam dem sekundären Ziel der Studie „BalaCriCo“ nach, die renale Funktion im postoperativen Verlauf zu evaluieren.

Bei der Bewertung der Parameter zur Prädiktion ist zu berücksichtigen, dass diese auf der Prävalenz beruhten und bei geringer Stichprobengröße ein Bias nicht auszuschließen ist. Jedoch konnte man aus den Ergebnissen der anschließend durchgeführten Power-Analyse der ROC-Analyse schließen, dass die Aussagekraft bezüglich der ROC-Analyse für die Plasma-NGAL-Konzentration angemessen war. Da die ROC-Analyse der intraoperativen Diureserate eine geringere Aussagekraft hatte, ist diese kritisch zu betrachten.

Bei der Studienpopulation handelte es sich um eine umschriebene Patientengruppe gynäkologischer Patientinnen mit einem definierten chirurgischen Maßnahmenspektrum und repräsentierte daher besonders gut die Bedingungen abdominaler Hochrisikochirurgie. Dadurch wurde jedoch die Übertragbarkeit auf andere Operationen eingeschränkt. In der vorliegenden Analyse erfolgte erstmals die Bewertung der intraoperativen Diureserate und der Plasma-NGAL-Konzentration als Prädiktor des ANV im Rahmen einer nichtkardiochirurgischer Operationen unter zielgerichteter hämodynamisch gesteuerter Volumentherapie. Die statistische Auswertung stellte den Nutzen der Risikostratifizierung anhand des Konfidenzintervalls des optimierten Grenzwerts für den klinischen Gebrauch dar, welche bisher in der Literatur wenig Beachtung fand. Darüber hinaus stellt die Arbeit Methoden der Bewertung einer Risikoklassifizierung dar, welche auf Biomarkern beruht. Diese Risikoklassifizierung war geeignet, gefährdete Patienten zu identifizieren und Entscheidungshilfen im klinischen Alltag zu bieten.

4.5. Ausblick

Um gemäß den Zielen des AKIN eine frühe Diagnose des AKI zu ermöglichen, die mit dem früheren Einsatz therapeutischer Maßnahmen und somit zu einem verbesserten Überleben der Patienten einhergeht, erscheint es sinnvoll, die Eignung von Nierenfunktionsparametern, wie NGAL, in weiteren Studien zu untersuchen. Hierbei sollten vornehmlich Studien geplant werden, in welchen der perioperative Verlauf und der diagnostische Wert dieses Parameters bei nichtkardiochirurgischen Patienten berücksichtigt wird und möglichst ein schlagvolumengesteuerter zielgerichteter Hämodynamikalgorithmus zur Anwendung kommt. Besonderes Augenmerk sollte auf eine möglichst lange präoperative Phase der Datenakquise gelegt werden, um den Einfluss von Confoundern auf die Nierenfunktionsparameter zu evaluieren. Hierbei können langfristige Beobachtungsstudien und die Analyse der entstehenden großen Datenmengen hilfreich sein.

4.6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Post-hoc-Analyse einer Studie an 48 Patientinnen nach großen abdominalen Operationen wurden die intraoperative Diureserate und die Plasma-NGAL-Konzentration eine Stunde postoperativ auf die Prädiktivität für ein ANV bis sechs Stunden postoperativ und bis zum dritten postoperativen Tag untersucht. Für das ANV bis zur sechsten postoperativen Stunde war für die intraoperative Diureserate die Fläche unter der ROC-Kurve in der ROC-Kurvenanalyse in einem Bereich für einen moderat geeigneten Prädiktor. Die gemessenen Werte der NGAL-Konzentration konnten in der Analyse der resultierenden ROC-Kurve ein ANV bis sechs Stunden postoperativ gut vorhersagen. Die intraoperative Diureserate ist nicht geeignet, ein ANV bis zum dritten postoperativen Tag vorherzusagen. Zur Prädiktion eines ANV bis zum dritten postoperativen Tag ergab sich für NGAL eine moderate Prädiktivität.

5. Literaturverzeichnis

1. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993;306:481-3.
2. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. Switzerland: Basel.; 2012:349-55.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
4. Khoundabi B, Kazemnejad A, Mansourian M, Kazempoor Dizaji M, Hashemian SM. Acute Kidney Injury in ICU Patients Following Non-Cardiac Surgery at Masih Daneshvari Hospital: Joint Modeling Application. *Tanaffos* 2015;14:49-54.
5. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007;107:892-902.
6. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. United States 2009:961-73.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter. *Jama* 2005;294:813-8.
8. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-605.
9. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. United States 2005:3365-70.
10. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1075-81.
11. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36:1129-37.
12. Kork F, Balzer F, Spies CD, et al. Minor Postoperative Increases of Creatinine Are Associated with Higher Mortality and Longer Hospital Length of Stay in Surgical Patients. *Anesthesiology* 2015.

13. Sykes E, Cosgrove JF. Acute renal failure and the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:22-9.
14. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 2009;110:505-15.
15. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. England: 2012 Elsevier Ltd; 2012:756-66.
16. Borthwick E, Ferguson A. Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes. *Bmj* 2010;341:c3365.
17. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94.
18. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth*. England2007:216-24.
19. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. United States2009:604-12.
21. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004;30:33-7.
22. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* 2012;159:277-89.
23. Molitoris BA. Measuring glomerular filtration rate in the intensive care unit: no substitutes please. *Crit Care* 2013;17:181.
24. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. England2004:R204-12.
25. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1833-9.
26. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. England2007:R31.

27. AKI Guideline. Brussels, Belgium: KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome, 2012 (Accessed November 8, 2015 at http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf).
28. Chesley LC. RENAL EXCRETION AT LOW URINE VOLUMES AND THE MECHANISM OF OLIGURIA. *J Clin Invest* 1938;17:591-7.
29. Prowle JR, Liu YL, Licari E, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15:R172.
30. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:509-15.
31. Zaloga GP, Hughes SS. Oliguria in patients with normal renal function. *Anesthesiology* 1990;72:598-602.
32. Slankamenac K, Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Puhan MA, Clavien PA. Novel prediction score including pre- and intraoperative parameters best predicts acute kidney injury after liver surgery. *World J Surg* 2013;37:2618-28.
33. Triebel S, Blaser J, Reinke H, Tschesche H. A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992;314:386-8.
34. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268:10425-32.
35. Kjeldsen L, Bainton DF, Sengelov H, Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix. *Blood* 1994;83:799-807.
36. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human. *Histochem J* 1999;31:433-41.
37. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett. Netherlands* 2005:773-7.
38. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610-21.

39. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Zaghloul AS, Sallam AM. Clinical value of circulating lipocalins and insulin-like growth factor axis in pancreatic cancer diagnosis. *Pancreas* 2013;42:149-54.
40. Axelsson L, Bergenfeldt M, Ohlsson K. Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:577-88.
41. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-13.
42. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet. England*2005:1231-8.
43. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3349-54.
44. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:261-6.
45. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac. *Ann Thorac Surg* 2009;88:124-30.
46. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1748-57.
47. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2010;110:1541-7.
48. Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, Vijayalakshmi MA. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Vasc Surg. United States: 2010 Annals of Vascular Surgery Inc. Published by Elsevier Inc; 2010:525-31.*
49. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute. *Intensive Care Med* 2010;36:444-51.
50. Pickering JW, Endre ZH. The clinical utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. *Blood Purif* 2013;35:295-302.
51. Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res. United States*2009:7-14.
52. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Pawlak K, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive

- and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:153-6.
53. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2010;40:273-6.
 54. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega de Ceniga M, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2012;220:552-6.
 55. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. Netherlands: 2012 Elsevier B.V; 2012:129-69.
 56. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta*. Netherlands 2000:298-307.
 57. Bolignano D, Coppolino G, Donato V, Lacquaniti A, Bono C, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new piece of the anemia puzzle? *Med Sci Monit* 2010;16:Ra131-5.
 58. Makris K, Rizos D, Kafkas N, Haliassos A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1519-32.
 59. Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW, Klein AL, Tang WH. Association between systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin and anemia, relative hypochromia, and inflammation in chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2012;18:239-44.
 60. Lv Z, Xu LY, Shen ZY, Zhang FR, Xu XE, Li EM. Overexpression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its receptor in. *Oncol Lett* 2010;1:103-8.
 61. Kubben FJ, Sier CF, Hawinkels LJ, et al. Clinical evidence for a protective role of lipocalin-2 against MMP-9. *Eur J Cancer* 2007;43:1869-76.
 62. Zhang H, Xu L, Xiao D, et al. Upregulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in oesophageal. *J Clin Pathol* 2007;60:555-61.
 63. Iannetti A, Pacifico F, Acquaviva R, et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:14058-63.
 64. Lim R, Ahmed N, Borregaard N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) an early-screening biomarker for ovarian cancer: NGAL is associated with epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition. *Int J Cancer* 2007;120:2426-34.

65. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal-directed haemodynamic management in noncardiac surgery. *J Int Med Res* 2012;40:1227-41.
66. Aarne Feldheiser, Oliver Hunsicker, Andreas Weimann, David Liehre, Jaled Sehouli, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia Spies. Diagnostic value of intraoperative diuresis and plasma NGAL for AKI after major non-cardiac surgery in patients treated within an intraoperative goal-directed haemodynamic algorithm. Under review at *BMC Anesthesiology*.
67. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology* 2011;115:231-41.
68. Obuchowski NA, McClish DK. Sample size determination for diagnostic accuracy studies involving binormal ROC curve indices. *Stat Med. England*1997:1529-42.
69. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
70. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
71. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive care medicine* 2010;36:444-51.
72. Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioper Med (Lond). England*2012:6.
73. Kellum JA, Mehta RL, Levin A, et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:887-94.
74. Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N, et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit Care Res Pract* 2014;2014:132175.
75. Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron. Switzerland*: 2002 S. Karger AG, Basel; 2002:133-8.
76. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int. United States* 2004:480-5.

77. Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg. Australia*2003;144-53.
78. Narasimhulu DM, Khoury-Collado F, Chi DS. Radical surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2015;17:439.
79. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009;37:2079-90.
80. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:556-69.
81. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology* 2011;114:495-511.
82. Lewis AA. The control of the renal excretion of water; Arris & Gale lecture, 1953. *Ann R Coll Surg Engl* 1953;13:36-54.
83. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult. *Crit Care Med* 2009;37:553-60.
84. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem. England*2014:335-51.
85. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease. *Ren Fail* 2008;30:625-8.
86. Candido S, Maestro R, Polesel J, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer. *Oncotarget. United States*2014:1576-94.
87. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24.

Danksagung

Ich möchte Frau Prof. Dr. Claudia Spies für die Überlassung des Themas danken, wodurch sich mir die Möglichkeit bot, an klinischer Forschung teilzunehmen. Ich möchte mich dafür bedanken, dass ich im Rahmen dieser Arbeit grundlegende und erweiterte theoretische Kenntnisse sowie praktische Fähigkeiten der modernen Forschung erlangen konnte. Weiterhin danke ich Ihr für die Schaffung der wissenschaftlichen Rahmenbedingungen, welche nicht zuletzt das Einholen der notwendigen Voten und die finanzielle Absicherung der Studie beinhalten, ohne welche die Durchführung einer solchen Studie nicht möglich wäre. Ich danke Frau Prof. Dr. Claudia Spies für die finale Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Ich danke Dr. med. Aarne Feldheiser für seine unermüdliches Engagement bei der Studiendurchführung und Auswertung sowie für die Korrektur der Arbeit. Ich möchte mich sehr herzlich für seine aufmunternden und motivierenden Worte und sein Vertrauen in meine Arbeit bedanken.

Ich danke Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke und Oliver Hunsicker besonders für die hilfreichen Kommentare zu statistischen Fragestellungen. Mir wurde dadurch ermöglicht, meine Kenntnisse und Fähigkeiten im Umgang mit Daten zu erweitern und zu vertiefen.

Bei Oliver Hunsicker, Alexander Giebels, Jean-Philipp Zallet, Mandy Koch, Heike Sieglitz, Julienne Köhler und Kathrin Solzbach möchte ich mich für die wunderbare Zusammenarbeit bedanken. Die gemeinsame Arbeit hat mir nicht zuletzt durch sie viel Freude bereitet.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und meinem Freundeskreis für die unermüdliche Motivation und Unterstützung. Bei meinen Eltern möchte ich mich bedanken, da Sie mir entscheidende Eigenschaften und Werte vermittelt haben, ohne welche eine solche Arbeit nicht möglich wäre. Vielen Dank.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, David Manfred Georg Liehre, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel: „Der Wert der NGAL-Konzentration und der Diureserate zur Vorhersage des postoperativen akuten Nierenversagens bei nichtkardiochirurgischen Operationen im Rahmen eines intraoperativen zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Publikationsliste

A. Feldheiser, O.Hunsicker, A. Weimann, D. Liehre, J. Sehouli, K.-D. Wernecke, C. Spies,
Diagnostic value of intraoperative diuresis and plasma NGAL for AKI after non-cardiac surgery
in patients treated within an intraoperative goal-directed hemodynamic algorithm, Publication
under Review, BMC Anesthesiology, 2015

Anteilerklärung

David Liehre hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

A. Feldheiser, O.Hunsicker, A. Weimann, D.Liehre, J. Sehoul, K.-D. Wernecke, C. Spies, Diagnostic value of intraoperative diuresis and plasma NGAL for AKI after non-cardiac surgery in patients treated within an intraoperative goal-directed hemodynamic algorithm, Publication under Review, BMC Anesthesiology, 2015

Beitrag im Einzelnen: Der Doktorand wirkte bei der intra- und postoperativen Datenakquise während des Zeitraums der Studie sowie bei der Digitalisierung der Daten mit. Er arbeitete an der präanalytischen Aufbereitung der Laborproben mit (Proben zentrifugieren, pipettieren und einfrieren). Er erstellte die deskriptive Statistik (Datenaufbereitung für die Tabellen 3-7, Durchführung der nichtparametrischen exakten zweiseitigen Tests). Er definierte die Gruppen der Post-hoc-Analyse und wirkte an der Konzeption der Publikation mit.

Bezüglich der Dissertationsschrift, führte der Doktorand weiterhin eine Literaturrecherche mittels der Plattform Pubmed durch, bewertete die Artikel kritisch bezüglich Ihrer Relevanz für die Arbeit und zitierte die relevanten Artikel in der Arbeit. Die Dissertation wurde durch ihn selbst erstellt.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.