

Deutsches Herzzentrum Berlin

Klinik für Angeborene

Herzfehler/Kinderkardiologie

Dissertation

**Auswertung von Biomarkern der akuten Nierenschädigung
bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern nach
Herzkatheteruntersuchungen**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Nicola Moldenhauer, geb. Zink

aus Berlin

Datum der Promotion:

06.03.2020

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
Zusammenfassung/ Abstract	10
1. Einleitung	12
1.1. Definition der ANS und Limitation des Kreatinins	12
1.2. ANS im Kindesalter	14
1.3. Einfluss der Zyanose auf ANS	15
1.4. Pädiatrische RIFLE-Kriterien	16
1.5. Unterteilung der ANS nach der Ursache	17
1.6. KM-induzierte Nierenschädigung	18
1.7. Subklinische ANS	19
1.8. Neue Biomarker	20
1.8.1. NGAL	21
1.8.2. VEGF	22
1.8.3. Cystatin C	22
1.8.4. Calbindin	23
1.9. Fragestellung	23
2. Methodik	
2.1. Patienten	24
2.2. Rekrutierung und Einverständnis	24
2.3. Probengewinnung	24
2.4. Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.5. Datenerhebung	25
2.6. Probenverarbeitung	25
2.7. Statistische Analyse	25

3. Ergebnisse

3.1. Patienten	26
3.2. Ergebnisse in der Übersicht	26
3.3. Auswertung NGAL	28
3.3.1. NGAL nach Alter	28
3.3.2. NGAL nach Zyanose	30
3.3.3. NGAL nach Geschlecht	31
3.3.4. NGAL nach Abnahmeuhrzeit	32
3.3.5. NGAL nach Gewicht	33
3.3.6. Vergleich der Messmethoden von NGAL	34
3.4. Auswertung VEGF	35
3.4.1. VEGF nach Alter	36
3.4.2. VEGF nach Geschlecht	38
3.4.3. VEGF nach Abnahmeuhrzeit	39
3.4.4. VEGF nach Gewicht	40
3.5. Auswertung Cystatin C	41
3.5.1. Cystatin C nach Alter	42
3.5.2. Cystatin C nach Zyanose	42
3.5.3. Cystatin C nach Abnahmezeit	43
3.5.4. Cystatin C nach Geschlecht und Gewicht	44
3.6. Auswertung Calbindin	44
3.6.1. Calbindin nach Zyanose	45
3.6.2. Calbindin nach Abnahmeuhrzeit	45
3.6.3. Calbindin nach Geschlecht	46
3.7. Parameter sortiert nach KM-Menge	47

4. Diskussion

4.1. Komplexe Genese des ANS	48
4.2. Stärken und Schwächen der durchgeführten Studie	49
4.2.1. Stärken der durchgeführten Studie	49
4.2.2. Störgrößen und Limitationen der durchgeführten Studie	49
4.2.3. Probengewinnung aus dem Urin	50

4.2.4. Störfaktor Leukozyturie	51
4.2.5. Störfaktor Lagerung und Verarbeitung	52
4.2.6. Erhöhte Werte vor dem HK	52
4.3. Auswertung der Datenerhebung	54
4.3.1. Einflussfaktor Alter	54
4.3.2. Einflussfaktor Zyanose	55
4.3.3. Einflussfaktor Gewicht	56
4.3.4. Einflussfaktor Geschlecht	57
4.3.5. Einflussfaktor Abnahmezeitpunkt	58
4.3.6. Einflussfaktor KM	59
4.4. Die Problematik der Cutoffs	61
4.5. Auswertung bestehender Cutoff-Werte	61
4.5.1. Cutoff für CyC	62
4.5.2. Cutoff für NGAL	62
4.6. Vergleich der Messmethoden	63
4.7. Verbesserungspotenzial	64
5. Ausblick in die Zukunft	65
5.1. Kombination der Biomarker	66
5.2. Etablieren von Schnelltests	66
5.3. Schlussfolgerung	67
Literaturverzeichnis	68
Eidesstattliche Versicherung	78
Lebenslauf	79
Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

AHF	Angeborene Herzfehler
ANS	Akute Nierenschädigung
β2M	β2-Mikroglobulin
CMIA	Chemie-Lumineszenz Mikropartikel Immunassay, Abbott
CyC	Cystatin C
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HK	Herzkatheter
HUS	Hämolytisch-urämischen Syndrom
HWI	Harnwegsinfekt
Kg	Kilogramm
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
KPB	Kardiopulmonaler Bypass
Lj	Lebensjahr
NGAL	Neutrophiles Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
nHK	Nach Herzkatheter
SIA	Multiplexe Bead-basierten Sandwichimmunoassay, Luminex
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vHK	Vor Herzkatheter

Abbildungsverzeichnis	Seite
Diagramm 1: Pathophysiologie der ANS	17
Diagramm 2: Spezifische Biomarker für die prädiktiven Nephronbereiche	21
Diagramm 3: Übersicht der Patienten der Studie und Einteilung in Gruppen	24
Diagramm 4: Übersicht der Biomarker (Median vHK/nHK)	27
Diagramm 5: VEGF (Median vHK/nHK)	27
Diagramm 6: Übersicht der Mittelwerte + SD (vHK/nHK)	27
Diagramm 7: VEGF (Mittelwert+SD vHK/nHK)	27
Diagramm 8: Übersicht der Ergebnisse NGAL (SIA, n=87)	28
Diagramm 9: NGAL vHK und nHK sortiert nach 0-18 Jahren/ >18 Jahren	28
Diagramm 10: NGAL nach Zeit und Alter	29
Diagramm 11: NGAL vHK und nHK sortiert nach Zyanose und Non-Zyanose	30
Diagramm 12: NGAL vHK sortiert nach Geschlecht	32
Diagramm 13: NGAL nHK sortiert nach Geschlecht	32
Diagramm 14: NGAL vHK und bis 2h nHK (n= 37)	32
Diagramm 15: NGAL (Median) nach Abnahmezeit	33
Diagramm 16: NGAL (Median) nach Gewicht	33
Diagramm 17: Vergleich der Messmethoden bei der Bestimmung von NGAL	34
Diagramm 18: SIA bei der Bestimmung für NGAL	35
Diagramm 19: CMIA bei der Bestimmung für NGAL	35
Diagramm 20: VEGF vHK/ nHK	35
Diagramm 21: VEGF vHK und nHK nach 0-18 Jahren/ >18 Jahren	36
Diagramm 22: VEGF nach Zeit und Alter	37
Diagramm 23: VEGF nach Alter	37
Diagramm 24: VEGF vHK und nHK sortiert nach Geschlecht	38
Diagramm 25: VEGF (Median, pg/ml) nach Abnahmezeit	39
Diagramm 26: VEGF (Median, pg/ml) nach Gewicht	40
Diagramm 27: Cystatin C vHK und nHK	41
Diagramm 28: CyC vHK und nHK sortiert nach 0-18 Jahren/ >18 Jahren	42
Diagramm 29: CyC sortiert nach Zyanose	42
Diagramm 30: CyC vHK und 0-2h nHK	43
Diagramm 31: Calbindin vHK und nHK	44
Diagramm 32: Calbindin vHK sortiert nach Zyanose/ keine Zyanose	45

Diagramm 33: Calbindin nHK sortiert nach Zyanose/ keine Zyanose	45
Diagramm 34: Calbindin (Median, ng/ml) sortiert nach Abnahmeuhrzeit	46

Tabellenverzeichnis	Seite
Tabelle 1: RIFLE-Kriterien	13
Tabelle 2: pRIFLE-Kriterien	16
Tabelle 3: Subklinische ANS	19
Tabelle 4: Übersicht der Patientengruppen (Median mit Rang)	26
Tabelle 5: NGAL Median nach Alter	29
Tabelle 6: Vergleich NGAL Zyanose und Non-Zyanose	30
Tabelle 7: Vergleich NGAL nach Geschlechtern vHK	31
Tabelle 8: Vergleich NGAL nach Geschlechtern nHK	31
Tabelle 9: Werte VEGF vHK und nHK	36
Tabelle 10: Vergleich VEGF vHK nach Geschlechtern	38
Tabelle 11: Vergleich VEGF nHK nach Geschlechtern	39
Tabelle 12: VEGF nach Abnahmeuhrzeit	40
Tabelle 13: Werte CyC vHK und nHK	41
Tabelle 14: CyC sortiert nach Zyanose vHK/nHK	43
Tabelle 15: Calbindin vHK und nHK	44
Tabelle 16: Vergleich Calbindin vHK/nHK nach Geschlecht	46
Tabelle 17: Biomarker sortiert nach verwendeter KM-Menge	47
Tabelle 18: Biomarker sortiert nach verwendeter KM-Menge/ kg Körpergewicht	47

Zusammenfassung:

Einleitung: Bei der Behandlung angeborener Herzfehler kann ein akutes Nierenversagen heutzutage häufig verhindert werden. Eine Nierenschädigung ist jedoch eine gefürchtete Komplikation besonders im Rahmen von postoperativen Verläufen oder nach Einsatz von Kontrastmittel. Der späte Anstieg des Kreatinins macht die frühe Diagnose schwer, daher etablierten sich in den letzten Jahren neue Biomarker.

Ziel der Studie war die Untersuchung dieser neuen Biomarker und deren Nutzbarkeit bei der Überwachung von Kontrastmittel induzierter akuter Nierenschädigung.

Methodik: Dafür wurden Urinproben von 99 Patienten gesammelt, die sich aufgrund elektiver Herzkatheteruntersuchungen im DHZB befanden. Es wurde jeweils vor der Untersuchung ein Urin und der erste Spontanurin nach dem Herzkatheter gesammelt. Ausgewertet wurden davon 87 Patientenproben, bei denen es gelang, einen Urin vor und einen nach dem Herzkatheter zu gewinnen. Aus diesen wurden unter anderem die Biomarker NGAL, VEGF, Cystatin C und Calbindin bestimmt.

Ergebnisse: Bei der Auswertung der Biomarker zeigte sich kein signifikanter Anstieg zwischen den vor und nach Herzkatheter gesammelten Proben, vielmehr konnte häufig ein Absinken der Werte unter den Ausgangswert verzeichnet werden. Außerdem zeigten mehrere Biomarker, wie NGAL oder Cystatin C, ebenfalls eine Abhängigkeit von Einflussfaktoren, wie Alter und Geschlecht - ähnlich wie Kreatinin. Dabei zeigten sich bei NGAL bei weiblichen Patienten höhere Werte. Außerdem nahmen die Konzentrationen von NGAL bei steigendem Alter zu, während Calbindin bei Patienten bis zum ersten Lebensjahr die höchsten Konzentrationen zeigte.

Schlussfolgerung: Eine akute Nierenschädigung nach Herzkatheter konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Viele Biomarker zeigen zwar einen schnelleren Anstieg als Kreatinin, jedoch sind diese auch nicht unabhängig von multiplen Einflussfaktoren. Das Absinken der Werte unter den Ausgangswert kann möglicherweise durch die Dehydration vor Herzkatheter erklärt werden. Es bedarf größerer Studien und eine Kombination von Biomarkern, um die Biomarker in Zukunft auch im klinischen Alltag sinnvoll nutzen zu können.

Abstract

Background: In the treatment of congenital heart disease it's often possible to prevent acute renal injury. But it is a feared complication especially postoperative or after contrast media exposure. Creatinine is a reliable marker for acute kidney failure but its rise is delayed which makes an early diagnosis difficult. That's why there have been multiple investigations to find new biomarker for the acute kidney injury to show the injury in the early state.

The aim of this study was to determine the usefulness of novel biomarkers in the risk assessment of contrast nephropathy.

Methods: We collected urine samples of 99 patients in the DHZB undergoing elective heart catheterization because of congenital heart defects. One sample was taken before the catheterization and the second sample was the first spontaneous urine after the procedure. On this way we could include 87 patients into this study. We examined the biomarker NGAL, VEGF, Cystatin C and Calbindin.

Results: There was no significant rise of the markers after the catheterization. A decrease of the biomarkers was rather shown. Besides you could find a dependence of the biomarker, for example NGAL was influenced by factors as weight or sex. NGAL show higher concentrations in women and rises with the age of the patients. Calbindin shows higher concentration in younger age.

Conclusions: No patient in this study developed an acute kidney injury after catheterization. Many of the biomarker show an earlier rise due to kidney injury as creatinine. But the problem is that these factors are as dependent from influencing factors as creatinine. The lower data after the catheterization could be a reaction to the good rehydration during the catheterization. Larger studies and a combination of multiple biomarkers are needed to find better values than creatinine. The goal should be to find a practically way to use the biomarker in daily routine and to prevent severe kidney damage.

1. Einleitung

Akute Nierenschädigungen (kurz ANS) sind bei Kindern eine häufige und gefürchtete Komplikation, auch bei Patienten, die sich aufgrund angeborener Herzfehler herzchirurgischen Eingriffen oder Katheteruntersuchungen unterziehen müssen. Ausgelöst werden kann die ANS dabei durch multiple Einflussfaktoren, unter anderem durch die Verwendung von Kontrastmittel (KM). Jedoch stellt die Diagnose der Nierenschädigung häufig ein Problem dar. Charakteristisch für eine ANS sind der reversible Anstieg der Konzentration von Kreatinin und stickstoffhaltigen Abfallprodukten und die Unfähigkeit der Niere, den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt angemessen zu regulieren [1].

Eine ANS wird standardmäßig durch einen Anstieg von Kreatinin erkannt, wobei sich dieser erst bei einer um 50% eingeschränkten Nierenfunktion zeigt [2]. Dies führt häufig zu einer zeitlich verzögerten Diagnose. Außerdem besteht das Problem, dass Patienten nach elektiven Herzkathetern (kurz HK) häufig bereits am Folgetag entlassen werden. Dadurch, dass Kreatinin jedoch erst verzögert ansteigt, ist es für die akute Einschätzung der Entwicklung einer ANS eher ungeeignet [3].

Daher wird seit einigen Jahren nach einer Möglichkeit gesucht, die Nierenschädigung früher zu detektieren, um so eine Intervention einleiten und weitere Schädigungen verhindern zu können.

Im optimalen Fall sollte es in Zukunft möglich sein, einen Biomarker zu finden, der eine ähnliche Rolle wie das Troponin in der Herzinfarkt Diagnostik einnimmt. Daher spielt die einfache Messbarkeit, die Unabhängigkeit von Störgrößen und der frühe Anstieg zur Risikoabschätzung eine sehr große Rolle [4].

1.1. Definition der ANS und Limitation des Kreatinins

Die ANS wird durch den Anstieg des Kreatinins und den Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen. Dabei spricht man dann von einer Nierenschädigung, wenn das Kreatinin um mehr als 0,3 mg/dl oder auf das 1,5-2-fache des Ausgangswertes ansteigt. Ein weiteres Kriterium ist die Urinausscheidung, welche weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht pro Stunde (kurz h) für länger als 6 Stunden betragen soll [5]. Um eine genauere Einteilung möglich zu machen, haben sich die

RIFLE-Kriterien etabliert, die je nach Schwere der oben genannten Kriterien verschiedene Untergruppen unterteilen.

Tabelle 1: RIFLE-Kriterien [5, 6]

Stadium	Kreatinin	Urinausscheidung
Risk (= Risiko)	Erhöhtes Serum-Kreatinin ≥0,3 mg/dl oder 1,5-2-facher Anstieg vom Ausgangswert	<0,5 ml/kg/h für >6h
Injury (=Schädigung)	2-3-facher Kreatininanstieg vom Ausgangswert	<0,5 ml/kg/h für >12h
Failure (=Nierenversagen)	>3-facher Anstieg/ Serum-Kreatinin ≥ 4 mg/dl/ Akuter Anstieg ≥0,5 mg/dl	<0,3 ml/kg/h für 24h / Anurie für 12h
Kriterien vor 2008, nun als Outcome klassifiziert:		
Loss (=Verlust)	Persistierendes akutes Nierenversagen für über 4 Wochen	
End-stage kidney disease (= Endstadium der NS)	Über 3 Monate bestehend	

Die Problematik an dieser Einteilung liegt jedoch in der Limitation des Kreatinins. Denn die Kreatinin-Konzentration ist von multiplen Faktoren abhängig, wie unter anderem vom Geschlecht, dem Körpergewicht, der Rasse, Muskelmasse und Alter der Patienten [7]. Auch der Flüssigkeitshaushalt spielt eine Rolle [8]. Dies macht eine Vergleichbarkeit schwierig.

Dass Kreatinin je nach Alter des Patienten unterschiedliche Referenzbereiche hat, ist seit einiger Zeit bekannt. Beispielsweise schwankt das Serum-Kreatinin im Alter der Säuglingsperiode. Während es nach der Geburt erhöht ist, sinkt es im Verlauf ab [9]. Dabei sind niedrigere Werte im Kindes- als im Erwachsenenalter normal, welche im weiteren Verlauf wieder ansteigen.

Außerdem ist allgemein bekannt, dass Kreatinin erst bei einem Verlust der Nierenfunktion von mindestens 50% ansteigt. Bei eingeschränkter GFR entspricht der Wert des Kreatinins vorher also nicht der aktuellen Nierenfunktion bis ein sogenanntes „steady state“ erreicht wird [8].

Eine in Cincinnati von Bennet et al. 2008 durchgeführte Studie zeigte beispielsweise, dass Kreatinin frühestens 24 Stunden nach dem akuten Ereignis einer Nierenschädigung ansteigt, teilweise jedoch auch erst nach bis zu 72 Stunden [10].

Auch McCullough et al. machten in einer Studie, die eine Nierenschädigung nach KM-Gabe untersuchte, ebenfalls auf die Einschränkung der Kriterien und des Kreatinins aufmerksam. So konnte ein Anstieg von Kreatinin zwar nach einem Tag vorgefunden werden, ein Peak war jedoch erst 2-5 Tage nach KM-Gabe sichtbar und auch das Wiedererreichen des Ausgangswertes dauerte bis zu drei Wochen [11]. Dies macht die Vergleichbarkeit und vor allem die frühe Detektion einer ANS durch KM umso schwerer. So wird zum einen die Therapie verzögert, zum anderen verlängert sich jedoch auch die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus.

Fuchs et al. zeigten ebenfalls die Beeinflussbarkeit der Messung des Kreatinins. Denn auch eine Gastrointestinalblutung kann zum Anstieg von Kreatinin führen, ohne dass die Nierenfunktion eingeschränkt ist. Es zeigt sich demnach eine große Menge von Störgrößen [12].

Die Problematik bezüglich des Kreatinins ist also, dass weder der Zeitpunkt noch die Art der Nierenschädigung deutlich wird und außerdem durch den Anstieg nicht unterschieden werden kann, ob es sich um eine glomeruläre oder tubuläre Schädigung handelt [13].

Nicht nur daher wird nach Alternativen für eine frühe Detektion gesucht, sodass in den letzten Jahren viele Biomarker etabliert und in verschiedenen Studien untersucht wurden.

1.2. ANS im Kindesalter

Die Ätiologie der ANS bei Kindern ist vielfältig, jedoch in den meisten Fällen immer noch mit einer hohen Mortalität verbunden [14]. Viele Studien zur Ursachenforschung des ANS im Kindesalter wurden durchgeführt. Eine in Kuwait von Ghani et al. durchgeführte Studie zeigte eine Sepsis als häufigste Ursache der ANS, gefolgt von hämatologischen

Malignomerkrankungen und dem Tumor-Lyse-Syndrom. Die Mortalität lag bei 43,8% [15].

Während die postoperative Sepsis in vielen Studien genannt wird, spielen in anderen Ländern, wie zum Beispiel in einer großen in Montreal durchgeführten Studie, eine ANS nach kardiovaskulären Operationen oder als Komplikation vom hämolytisch-urämischem Syndrom (kurz HUS) eine größere Rolle. Bailey et al. beschrieben hier eine Mortalität in der Gruppe mit ANS von 29,6%. Neben Hypotension wurde die Hypoxämie als ein möglicher Risikofaktor genannt. Als Ursachen für eine ANS wurde das HUS (18,2%), onkologische Erkrankungen (18,2%) und Operationen am Herzen (11,2%) genannt [16].

Ein 2005 veröffentlichter Report aus Houston, USA, erklärte als häufigste Ursachen für eine ANS bei hospitalisierten Kindern die renale Ischämie (21%), pharmakologische Einflüsse (16%) und Sepsis (11%). Primäre renale Erkrankungen machten nur 7% der Fälle aus [17].

1.3. Einfluss der Zyanose auf ANS

Der Einfluss von Zyanose auf die Entwicklung einer ANS wurde auch bereits in einigen Studien untersucht. Es ist davon auszugehen, dass es einen großen Unterschied macht, ob es sich um eine kurzzeitige oder um eine längerfristig bestehende Zyanose handelt. Ob es sich beim Faktor Zyanose um einen Risikofaktor für die Entwicklung einer ANS handelt, zeigt die Studienlage nicht eindeutig.

Die Art des Eingriffes scheint eine große Rolle zu spielen. Zum Beispiel bei Operationen am kardiopulmonalen Bypass (kurz KPB) bei AHF wird eine Zyanose als Risikofaktor für die Entwicklung einer ANS angesehen. In einer im Iran durchgeführten und 2017 veröffentlichten Studie wurden 519 Patienten eingeschlossen, von denen 150 Personen postoperativ eine ANS entwickelten, dabei wurde die vorhandene präoperative Zyanose als unabhängiger Risikofaktor eingestuft [18].

In einer 2010 von G. Ajami et al. veröffentlichten Studie wurde die Entwicklung einer ANS bei Kindern nach Angiographie untersucht. Dort entwickelten von den 80 in die Studie eingeschlossenen Patienten 15 eine ANS, davon wiederum 6 mit zyanotischem Herzfehler. Es zeigte sich dabei keine statistische Signifikanz, sodass Ajami et al. den Einflussfaktor Zyanose auf die Entwicklung einer ANS als wenig relevant einstufen [19].

Auch darf man nicht außer Acht lassen, dass gerade Erwachsene mit AHF im Verlauf ihres Lebens ein generell erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer eingeschränkten

Nierenfunktion besitzen. Morgan et al. machen in ihrem Review dabei besonders auf die Patienten mit zyanotischem Herzfehler aufmerksam, wenn es um die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung geht [20]. Durch die bestehende Hypoxie kommt es im Verlauf zur Erythrozytose und somit zur vermehrten Blutviskosität, welche bei längerer Persistenz Auswirkung auf den gesamten Organismus hat [21].

Da in der Studie auch Erwachsene mit AHF eingeschlossen wurden, ist dies ebenfalls ein Aspekt, der zu berücksichtigen ist und somit einen möglichen Einflussfaktor darstellt.

1.4. Pädiatrische RIFLE-Kriterien

Nicht nur die oben genannte Variabilität der Kreatininwerte je nach Alter des Patienten postulierte die Anpassung der RIFLE-Kriterien in der Pädiatrie. In den letzten Jahren konnte durch epidemiologische Daten ein Wandel bezüglich der Ursachen bei der Entwicklung einer ANS im Kindesalter bemerkt werden. Während früher vor allem primäre Erkrankungen, wie nephrologische Fehlbildungen, Auslöser einer ANS waren, sind es heute eher Schädigungen im Rahmen von systemischen Erkrankungen, Medikamente oder extrarenale Einflüsse [22].

An die pädiatrischen Patienten angepasste RIFLE Kriterien betrachten statt des absoluten Kreatinin-Wertes die geschätzte Kreatinin-Clearance, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: pRIFLE-Kriterien [23]

	Geschätzte Kreatinin-Clearance	Diurese
Risk	Abfall um 25 %	< 0,5 ml/kg/h für 8 h
Injury	Abfall um 50 %	< 0,5 ml/kg/h für 16 h
Failure	Abfall um 75 %/ Clearance < 35 ml/min/1,73m ²	< 0,3 ml/kg/h für 24 h/ Anurie für 12 h
Loss	Persistentes Stadium Failure > 4 Wochen	
End-stage disease	Persistentes Stadium Failure > 3 Monate	

Akcan-Arikan et al. haben in ihrer Studie diese pRIFLE-Kriterien zur Einteilung der ANS verwendet und laut der Kollegen hilft diese Einteilung bei der Charakterisierung von kritisch kranken Kindern mit einer ANS [23].

1.5. Unterteilung der ANS nach der Ursache

Man kann eine Nierenschädigung allgemein in drei Ätiologien unterteilen: prärenal, renal und postrenal.

Erstens wird eine prärenale Nierenschädigung dadurch hervorgerufen, dass die Perfusion der Niere durch Hypovolämie herabgesetzt ist. Dies macht die Schädigung reversibel, wenn die hämodynamischen Konditionen und der Blutfluss durch die Niere wieder normalisiert sind. Eine prärenale Nierenschädigung kann somit durch Dehydratation oder durch Umstände mit hohem Flüssigkeitsverbrauch, wie Infektionen, Sepsis, Traumata etc. ausgelöst werden.

Als zweite Form entsteht eine renale Nierenschädigung aus einer länger andauernden prärenalen Schädigung durch Hypoperfusion. Dabei führt eine auftretende Vasokonstriktion zur Hypoxie und somit zur tubulären Nekrose. Dies kann ebenfalls durch extrarenale Einflussfaktoren entstehen, wie KM oder nephrotoxische Medikamente. Basile et al. machten darauf aufmerksam, dass die renale Nierenschädigung im Verlauf eine chronische Nierenschädigung bedingen kann [24].

Um dies zu vermeiden ist die frühe Durchbrechung des Kreislaufes notwendig und dies hofft man durch eine frühe Detektion der ANS möglich zu machen.

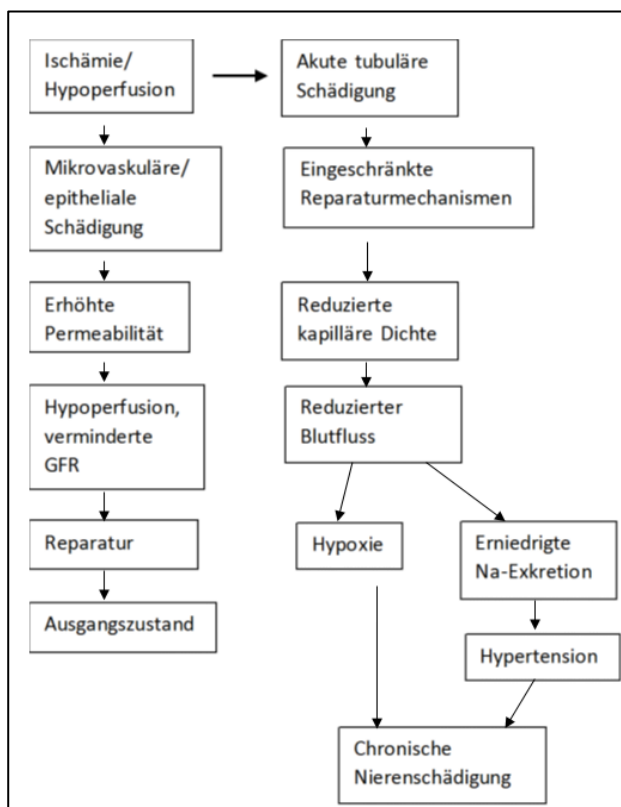


Diagramm 1: Pathophysiologie der ANS [24]

Drittens wird eine postrenale Schädigung unter anderem durch Obstruktion im Harntrakt ausgelöst, zum einen durch Urolithiasis oder auch durch angeborene Malformationen des Harntraktes [1].

Die postrenale Nierenschädigung spielt in dieser Studie eine untergeordnete Rolle. Vielmehr wurde die Aufmerksamkeit auf die Nüchternphase vor der HK-Untersuchung und somit einer möglicherweise auftretenden Hypoperfusion oder die Zyanose bei einigen Patienten mit AHF gerichtet und somit auf die höhere Wahrscheinlichkeit einer auftretenden Hypoxämie. Außerdem spielt natürlich die Entwicklung eines ANS durch die Gabe von KM eine wichtige Rolle.

1.6. KM-induzierte Nierenschädigung

KM spielen heutzutage in der Bildgebung und besonders im Fachgebiet der angeborenen Herzfehler bei der Untersuchung mittels HK eine große Rolle. Gerade bei wiederholt notwendigen Untersuchungen und dem Wissen, dass auch KM eine Schädigung der Niere hervorrufen können, ist es wichtig, diese zum einen zu vermeiden und zum anderen früh aufdecken zu können. Diese iatrogen hervorgerufene Komplikation verlängert nicht nur die notwendige Dauer des Krankenhausaufenthaltes, sondern erhöht auch die Mortalität.

Barret definiert in seiner Veröffentlichung von 1994 die KM-induzierte ANS und setzte folgende Kriterien fest: Ein Anstieg des Serum-Kreatinins um 0,5 mg/dl oder ein relativer Anstieg um 25% vom Ausgangswert innerhalb von 48-72 Stunden nach KM-Applikation charakterisiert eine KM-induzierte ANS [25].

KM-induzierte Nierenschädigungen werden meist durch einen Anstieg des Serum-Kreatinins in den ersten 24 Stunden nach KM definiert, mit einem maximalen Anstieg nach 5 Tagen [12]. Lewy und Bartholomew et al. beschreiben einen generellen Rückgang der Inzidenz, jedoch ist sie immer noch mit einer hohen Mortalität verbunden [26, 27].

Pathophysiologisch geht man davon aus, dass eine gewisse Menge an Nephronen bereits vorher geschädigt sein muss. Durch das KM kommt es folglich zur Freisetzung von Adenosin, Endothelin und anderen Mediatoren, die eine Vasokonstriktion und somit einen verringerten Blutfluss durch die Niere generieren. Das vermehrte Aufkommen von toxischen KM in den Nieren führt direkt zur Zellschädigung und zum Absterben von Tubuluszellen. Dabei ist die Schwere der Schädigung abhängig von der Dauer der

Anwesenheit des KM. Somit ist eine ausreichende Urinflussrate wichtig für die Ausscheidung des KM [11].

1.7. Subklinische ANS

Wiederholt wurde nun auf die Schwere der Einteilung der ANS durch Limitationen des Kreatinins und verschiedene Einflussfaktoren aufmerksam gemacht.

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeit eine ANS im Frühstadium zu detektieren, wurde von Ronco et al. eine neue Einteilung und somit die Schaffung des neuen Begriffes der subklinischen ANS postuliert [28]. Dabei klassifiziert man vier Stadien der Nierenschädigung, abhängig von Veränderungen der in den letzten Jahren etablierten Biomarkern.

Tabelle 3: Subklinische ANS [28]

Stadieneinteilung

A	Keine ANS	RIFLE und Biomarker negativ
B	ANS mit Störung der Filtration	RIFLE positiv
C	ANS mit tubulärer Schädigung = subklinische ANS	Biomarker positiv
D	ANS mit tubulärer Schädigung und eingeschränkter Filtration	RIFLE und Biomarker positiv

Ronco et al. berufen sich dabei auf die wichtige Reserve der Niere. Die Kollegen setzen voraus, dass bei einer ANS zwar eine Verletzung oder eine Schädigung vorhanden ist, sich diese aber nicht notwendigerweise auf die gesamte Filtrationsleistung der Niere auswirkt [29]. So ist bekannt, dass die GFR und somit das Kreatinin erst dann ansteigt, wenn 50% der Nierenfunktion verloren gegangen ist [2]. So ist auch vorher schon eine akute Schädigung vorhanden, welche mithilfe verschiedener neuer Biomarker aufgedeckt werden kann, auch wenn die RIFLE-Kriterien noch nicht zutreffen.

Zu diesen Biomarkern gehören unter anderem Cystatin C (kurz CyC), welches Veränderungen in der renalen Funktion anzeigt, sowie Kidney Injury Molecule-1 (kurz KIM-1), NGAL und IL-18, welche eine Nierenschädigung detektieren [30].

1.8. Neue Biomarker

Briguori et. al haben mehrere Anforderungen an die neuen Biomarker. Zum einen sollen diese idealerweise eine einfache Messbarkeit mit hoher Sensitivität besitzen, außerdem eine schnelle Veränderung bei Nierenschädigung nachweisen können und dies im besten Fall auch bei weniger schweren Schädigungen. Zusätzlich sind die Biomarker optimaler Weise unabhängig von Einflussfaktoren, wie Alter oder Muskelmasse, um zum Beispiel keine altersabhängigen Referenzwerte zu benötigen [30, 31].

Nguyen et al. gehen noch weiter und postulieren, dass durch die Verwendung verschiedener Biomarker eine Unterscheidung zwischen prä-, renaler und postrenaler ANS und auch die Differenzierung der Ätiologie möglich sein sollte [8]. So wäre es möglich zu unterscheiden, ob die ANS beispielsweise durch Ischämie, Toxine oder eine Sepsis hervorgerufen wird. Wünschenswert wäre es, einen Anstieg der Konzentration der Biomarker durch andere Formen der Funktionseinschränkung, wie durch Harnwegsinfekte oder Glomerulonephritiden ausschließen zu können [32, 33].

Auch der Schweregrad sollte beurteilbar sein und die Biomarker sollten optimalerweise im Monitoring der Therapie der ANS nutzbar sein. Man fordert also eine möglichst noninvasive und einfache Messung der Biomarker, welche schnelle Ergebnisse liefert und somit eine Risikoeinschätzung möglich macht.

Briguori et al. unterteilen Biomarker zusätzlich in verschiedene Kategorien. Während NGAL und IL-18 zu den inflammatorischen Biomarkern zählen, gehört KIM-1 zu den tubulären Proteinen [30]. KIM-1 und NGAL zählen dabei zu den induzierbaren Biomarkern, das bedeutet, dass deren Bildung als direkte Antwort auf eine Nephronschädigung zurückzuführen ist [34].

Nun kann man weiterhin Biomarker klassifizieren, die eine tubuläre Schädigung nachweisen. Zum einen die Art von Biomarkern, die aufgrund der kleinen molekularen Größe bei ANS der Reabsorption im Tubulus entgehen, wie CyC oder β 2-Mikroglobulin (kurz β 2M). CyC gehört damit zu den konstitutionellen Markern, sie sind also physiologisch in den tubulären Zellen zu finden, jedoch nicht in signifikanter Menge im Urin [35]. Erst die Zellschädigung führt zur Freisetzung in den Urin. Zum anderen sind es die tubulären Enzyme im Urin, die bei Tubulusschädigung freigesetzt werden. Dazu gehören N-Acetylglucosamin, die alkalische Phosphatase und gamma-GT [30].

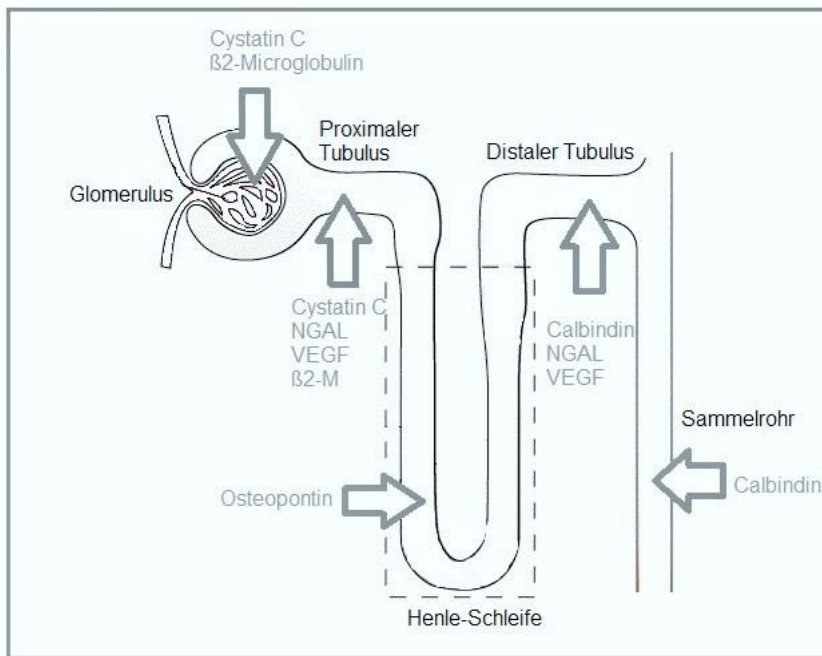


Diagramm 2: Spezifische Biomarker für die prädiktiven Nephronbereiche [12]

Ausgewählte und in dieser Studie ausgewertete Biomarker werden im Folgenden genauer vorgestellt.

1.8.1. NGAL

Einer von den erfolgsversprechenden Biomarkern ist NGAL. Das neutrophile Gelatinase-assoziierte Lipocalin ist ein 25 kDa großes Protein, welches kovalent an die Gelatinase der Neutrophilen gebunden ist [8]. Es wird in geringen Konzentrationen in gesunden Nieren, Trachea, Lunge, Magen und Kolon und verstärkt bei Ischämie und verletztem Epithel exprimiert [36]. Die meisten Studien untersuchten den Anstieg von NGAL nach Operationen am KPB.

Bennet et al. berichteten von einem 15-fachen Anstieg nach zwei Stunden und einem bis zu 25-fachem Anstieg von NGAL im Urin nach 4 bis 6 Stunden nach Operationen von Kindern am KPB. Der Wert nach zwei Stunden korrelierte dabei mit der Dauer der ANS und des Krankenhausaufenthaltes, mit der Notwendigkeit von Dialysen und Todesfällen [10].

Mishra et al. gehörten zu den ersten, die in NGAL im Urin bei Kindern 2 Stunden postoperativ nach KPB einen akkuraten Biomarker mit hohem prädiktiven Wert für die Entwicklung einer ANS 24-72 Stunden postoperativ sahen [2]. Doch auch in einer Studie von Hirsch et al., die die KM-induzierte Nierenschädigung bei Kindern

untersuchte, konnte NGAL als ein positiver prädiktiver Wert zwei Stunden nach HK sowohl im Blut als auch im Urin bestimmt werden [36].

Im Vergleich dazu zeigten Haase et al. 2009 Limitationen des NGALs als Biomarker für ANS, da durch systemischen Stress auch unabhängig von einer ANS ein Anstieg von NGAL im Urin verursacht werden kann [37]. Dies macht eine Vergleichbarkeit schwieriger.

1.8.2. VEGF

Ein weiterer potentieller Biomarker ist VEGF. Kim et al. machten dabei darauf aufmerksam, dass VEGF ein wichtiger Parameter für Endothelzellen ist und eine wichtige Rolle in der renalen Vaskulogenese spielt [38]. Dabei konnte in verschiedenen Studien vor allem der signifikante Anstieg im Urin nach Nierentransplantat-Abstoßung oder bei einer diabetischen Nephropathie festgestellt werden [38,39]. Bezüglich eines Anstiegs im Rahmen einer ANS ist die Studienlage noch relativ begrenzt.

Jedoch konnte in einer von Vaidya et al. 2008 in Massachusetts durchgeführten Studie zur Beurteilung verschiedener Biomarker bezüglich einer Nierenschädigung ein signifikanter Anstieg von VEGF im Urin gemessen werden, der mit der Mortalitätsrate und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie korrelierte [40].

Kim et al. veröffentlichten 2004 eine Studie, in der von signifikant höheren Werten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe berichtet wurde. Besonders hohe Werte konnten dabei bei Patienten mit Proteinurie festgestellt werden (Median 245 pg/mg versus 27,8 pg/mg Kreatinin in der gesunden Kontrollgruppe) [38].

1.8.3. Cystatin C

Auch CyC ist ein inzwischen in Studien oft ausgewerteter und vielversprechender Biomarker. Der Cystein-Proteaseinhibitor wird von allen kernhaltigen Zellen in einer relativ konstanten Menge produziert und zeigt einen deutlich schnelleren Anstieg nach KM-induzierter Nierenschädigung als Serum-Kreatinin. Der Nachteil ist jedoch, dass der Nachweis in der Routinediagnostik bisher wenig genutzt wird [8]. Dabei ist es sehr vielversprechend. Aufgrund seiner geringen molekularen Masse wird es frei über die glomeruläre Membran der Niere gefiltert, ist somit ein Marker für die aktuelle Nierenfunktion und die Konzentration korreliert dadurch mit der GFR [11].

Eine in Ohio durchgeführte Studie zeigte einen signifikanten CyC-Anstieg bei Kindern nach Operation am KPB. Dabei zeigte sich der Anstieg im Serum schon 12 Stunden nach der Operation, die Werte blieben 24 Stunden erhöht und korrelierten zusätzlich mit der Schwere und der Dauer der ANS. [41].

Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass CyC den Vorteil hat, weder vom Alter noch vom Geschlecht oder der Muskelmasse des Patienten abhängig zu sein und somit eine bessere Vergleichbarkeit möglich macht [42, 43].

Andere Studien berichteten wiederum von einer deutlichen Abhängigkeit der Werte von Alter und Geschlecht. Knight EL et al. verzeichneten in ihrer Studie beispielsweise höhere CyC-Werte im Serum im höheren Alter, sowie bei zunehmendem Gewicht und Größe sowie erhöhtem C-reaktiven Protein [44].

1.8.4. Calbindin

Calbindin ist ein Vitamin D-anhängiges Kalzium-bindendes Protein, welches vor allem im distalen Tubulus der Niere und im zentralen Nervengewebe nachzuweisen ist.

Takashi et al. konnten einen Anstieg des Calbindins sowohl im Serum als auch im Urin nach Cisplatin-basierender Chemotherapie und damit verbundenen Nierenschädigung nachweisen [45]. Ebenfalls zeigten sie einen Zusammenhang mit erhöhten Calbindinwerten im Urin und dem Vorliegen einer Nephrolithiasis [46].

Man kann also zusammenfassen, dass es viele potentielle Biomarker zur Detektion einer ANS gibt, die in verschiedenen Studien untersucht wurden. Die Messung nach HK-Untersuchungen im Hinblick auf die Entwicklung einer KM-induzierten Nierenschädigung ist jedoch bisher eher weniger durchgeführt worden.

1.9. Fragestellung

Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob es durch den Einfluss von HK-Untersuchungen zur Entwicklung einer potentiellen Nierenschädigung kommen kann und dies an den aus dem Urin gewonnenen Biomarkern ersichtlich ist. Dabei soll ebenfalls geprüft werden, ob Patienten mit Zyanose oder größerer KM-Menge schneller eine ANS entwickeln.

Außerdem soll die Abhängigkeit der Biomarker von verschiedenen Parametern, wie Geschlecht, Alter und Abnahmezeit genauer evaluiert werden.

Zuletzt soll zusätzlich der Einsatz von zwei verschiedenen Messungsverfahren bei der Auswertung des Biomarkers NGAL miteinander verglichen werden.

2. Methodik

2.1. Patienten

Zwischen Februar 2013 und September 2014 wurden insgesamt 99 Patienten mit AHF in die Studie eingeschlossen, die sich aufgrund von elektiven HK-Untersuchungen stationär im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) befanden. Davon war es bei 12 Patienten mit zyanotischen AHF nicht möglich, eine Urinprobe vor dem HK zu sammeln. Daher wurden diese Patienten bei der Auswertung ausgeschlossen. Es erfolgte nur der Einschluss von Patienten mit Bestimmung vor und nach HK.

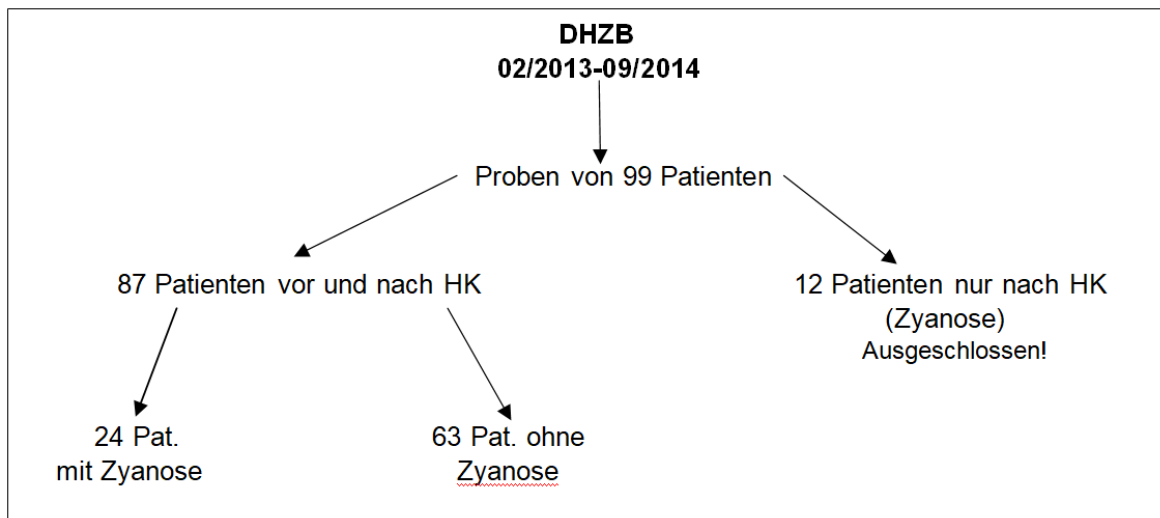


Diagramm 3: Übersicht der Patienten der Studie und Einteilung in Gruppen

2.2. Rekrutierung und Einverständnis

Der Rekrutierung für die Studie erfolgte während des prästationären Aufenthaltes zur Voruntersuchung im DHZB. In einem Gespräch wurden der Ablauf und Nutzen der Studie und etwaige Risiken mit den Patienten oder den Erziehungsberechtigten genau erläutert. Anschließend wurde das Einverständnis eingeholt.

2.3. Probengewinnung

Es wurde jeweils eine Urinprobe bei Aufnahme zur Untersuchung des Ausgangswertes und der erste Spontanurin nach dem HK gesammelt. Bei den jungen Kindern erfolgte dies mittels geklebten Urinbeutel, bei den älteren Kindern sowie Erwachsenen wenn möglich aus dem Mittelstrahlurin, ansonsten Spontanurin.

2.4. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zu HK-Untersuchungen in der Kinderkardiologie des DHZB aufgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bekanntem chronischen Nierenversagen oder Einnahme nephrotoxischer Substanzen.

2.5. Datenerhebung

Von jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde Alter, Geschlecht, Sauerstoffsättigung, Größe, Gewicht, sowie die Körperoberfläche notiert. Bei den Patienten, die eine HK-Untersuchung erhielten, wurden außerdem Katheterdauer und die Menge an verwendetem KM erhoben sowie die Dauer der Stunden von Ende des HKs bis zur Abgabe der Urinprobe.

2.6. Probenverarbeitung

Die Proben wurden für 7 Minuten bei 20°C und 3800 U/min zentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

Die Auswertung der Biomarker NGAL, Calbindin, VEGF und Cystatin C erfolgte mittels multiplexem Bead-basierten Sandwichimmunoassay (abgekürzt SIA, Luminex MAP Kits, Myriad RBM) der Firma HOT Screen GmbH.

Zusätzlich erfolgte aus den gleichen Urinprobe eine Doppelbestimmung des Parameters NGAL mittel „Chemie-Lumineszenz Mikropartikel Immunassay (abgekürzt CMIA, via „Architect“ Firma Abbott) und der o.g. Bead-Sandwichimmunoassay Methode.

Beim CMIA handelt es sich um einen mit monoklonalen Antikörpern beschichteten Zwei-Schritt-Immunoassay zum quantitativen Nachweis. Die Methode wurde bereits in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben, unter anderem nutzen Mishra et al. und auch Bennet et al. die Methode zur Auswertung des Anstieges von NGAL nach KPB [2; 10].

2.7. Statistische Analyse

Die Daten wurden mittels Excel (Microsoft Office 2013) gesammelt, die statistische Auswertung erfolgte mittels Prism for Windows (64 bit Version 8.0). Es wurden jeweils Median, Mittelwert und Standardabweichung (kurz SD) bestimmt. Die Auswertung

erfolgte mittels paired und unpaired t-Test sowie Wilcoxon Signed Rank Test für den Vergleich der Mittel- bzw. medianen Werte. Bei > 2 Gruppen wurde one-way Anova Test angewandt. Ein Signifikanzniveau mit $p < 0.05$ wurde als signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Wir konnten 87 Patienten im Zeitraum von Februar 2013 bis September 2014 einschließen, bei denen Proben vor und nach HK vorlagen. Bei der Rekrutierung der Patienten entstanden sehr heterogene Gruppen. Da auch Erwachsene mit AHF HK-Untersuchungen im DHZB erhielten, wurden auch diese in die Studie eingeschlossen um eine möglichst große Patientengruppe betrachten zu können. Damit erreichten wir einen Anteil von ca. 50% Patienten < 18 Jahre d.h. Kinder mit AHF.

Tabelle 4: Übersicht der Patientengruppen (Median mit Range)

	Gesamtgruppe (n=87)	Patienten mit Zyanose (n=24)	Patienten ohne Zyanose (n= 63)
Alter (Jahre)	21,9 (0,25-71)	7 (0,25-71)	16,8 (0,75-68,6)
Kinder < 18 Jahre, n (%)	50 (57,5%)	17 (70,1%)	33 (52,4%)
Größe (cm)		125 (57-187)	157 (75-190)
Gewicht (kg)		24,4 (5,35-88,5)	50,3 (8,1-133,8)
KÖF (m²)	1,3 (0,28- 2,58)	0,915 (0,28-2,06)	1,49 (0,4 – 2,58)
Eingriffsdauer HK (min)	104,9 (24-362)	148,5 (74-430)	108 (40-213)
KM-Menge(ml)	73,2 (0-413)	70,5 (0-413)	50 (0-280)
SO₂ vor / nach HK (%)		84 (74-94)/ 86 (75-96)	98 (93-100)/ 99 (94-100)
Abnahme Urin (h)		2 (1-8,5)	3 (1-24)

3.2. Ergebnisse in der Übersicht

Es erfolgte die Auswertung der Biomarker mittels Assay SIA und die Darstellung der Ergebnisse jeweils im Vergleich vHK und nHK im Median, Mittelwert plus Standardabweichung.

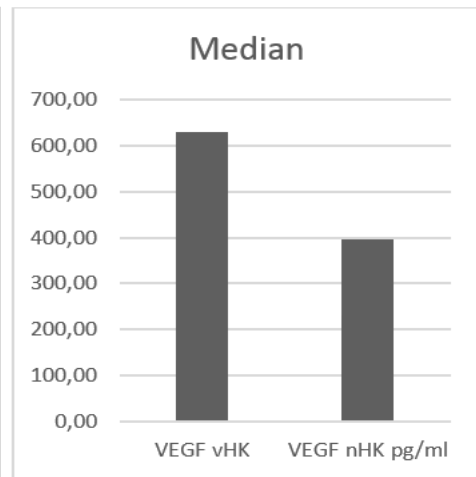
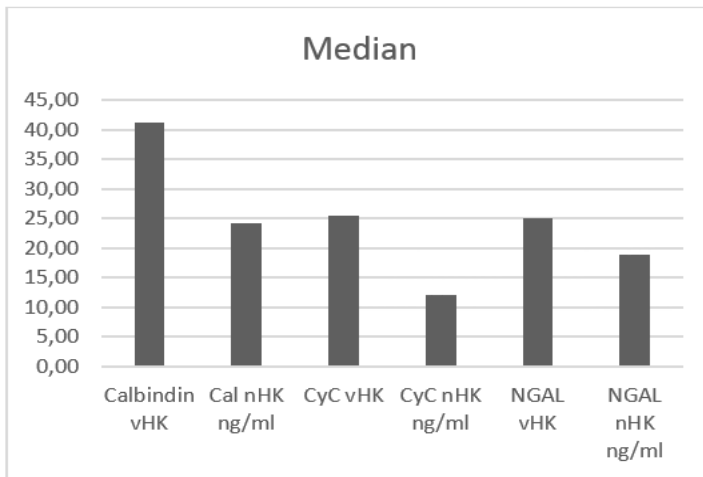


Diagramm 4: Übersicht der Biomarker (Median vHK/nHK)

Diagramm 5: VEGF (Median vHK/nHK)

Bei den Ergebnissen konnte kein signifikanter Anstieg der Parameter verzeichnet werden, häufig zeigen sich abfallende Tendenzen, jedoch mit großen SD.

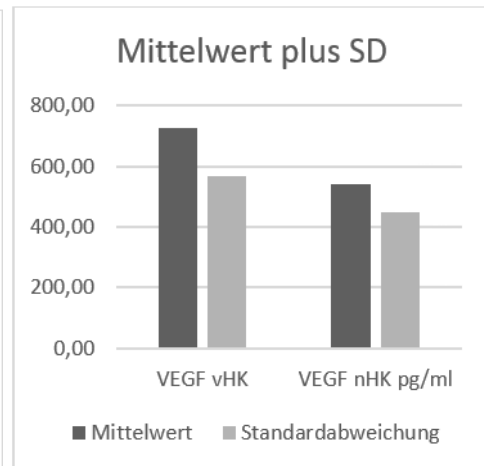
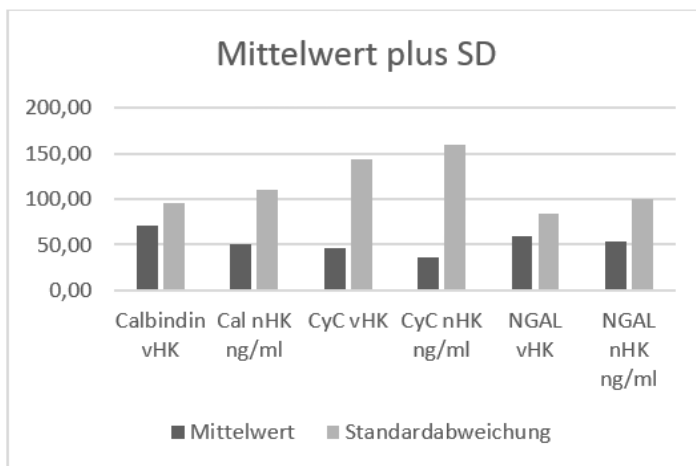


Diagramm 6: Übersicht Mittelwerte + SD (vHK/nHK)

Diagramm 7: VEGF (Mittelwert+SD vHK/nHK)

Im Folgenden wurden die Biomarker einzeln ausgewertet und nach verschiedenen Einflussfaktoren sortiert, um deren Eigenschaften und Abhängigkeiten genauer zu untersuchen.

3.3. Auswertung NGAL

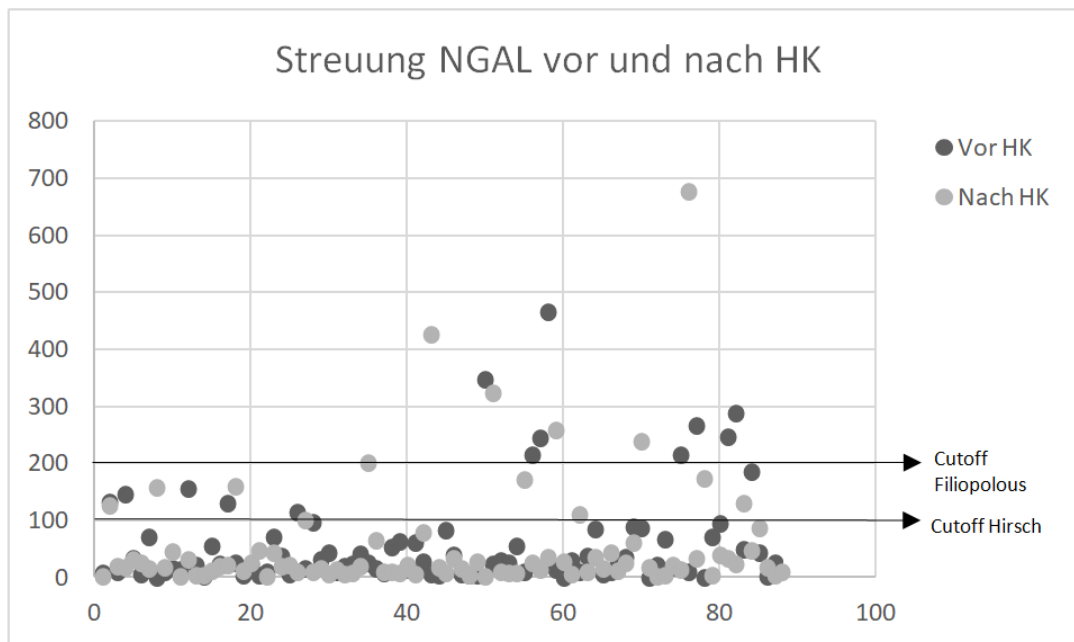


Diagramm 8: Übersicht der Ergebnisse NGAL (Bestimmung SIA, n=87)

Vergleicht man die Werte von NGAL vor HK und nach HK, so zeigt sich keine Tendenz. Außerdem zeigt sich jedoch eine recht große Streuung.

3.3.1. NGAL nach Alter

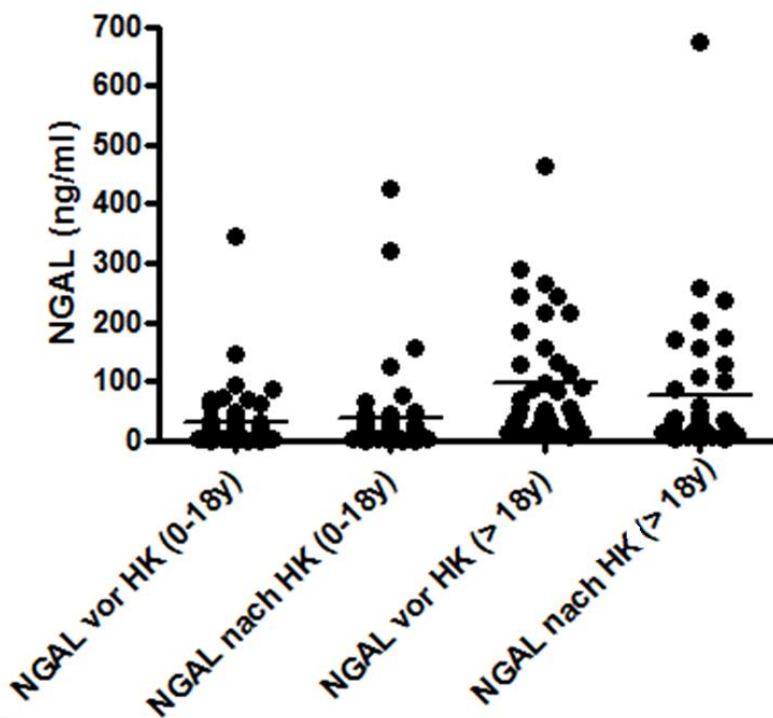


Diagramm 9: NGAL vHK und nHK sortiert nach 0-18 Jahren (n = 50) / >18 Jahren (n = 37)

Betrachtet man die Werte von NGAL sortiert in eine Gruppe bis zum 18.Lj und eine zweite Gruppe der Erwachsenen, so fällt auf, dass die Werte der über 18-Jährigen sowohl vor HK als auch nach HK höher sind. Diese Unterschiede hatten jedoch keine statistische Signifikanz.

Tabelle 5: NGAL Median nach Alter

Alter		NGAL vHK ng/ml	NGAL nHK ng/ml
1. Lj	(n = 3)	25	20
2.-5. Lj	(n = 20)	15,65	14,9
6.-10. Lj	(n = 16)	8,93	9,985
11.-18. Lj	(n = 11)	24,1	16
19.-29. Lj	(n = 13)	41,5	33,3
30.-50. Lj	(n = 11)	70,2	18,9
ab 51. Lj	(n = 13)	54,2	26,2

Dies fällt vor allem auf, wenn man sich die Abnahmezeit 0-2 Stunden nach HK genauer anschaut. Dabei sind die Absolutwerte von den Patienten über 18 Jahre höher als die der jüngeren (Median <18.Lj 12,1 ng/ml vor HK und 13,4 ng/ml nach HK versus Median > 18.Lj vor HK 35,6 ng/ml und 28,85 ng/ml nach HK) ohne relevante Signifikanz. Zu berücksichtigen ist hierbei Größenvarianz der einzelnen Gruppen und damit die eingeschränkte Vergleichbarkeit (<18. Lj 27 Personen versus >18.Lj 10 Personen).

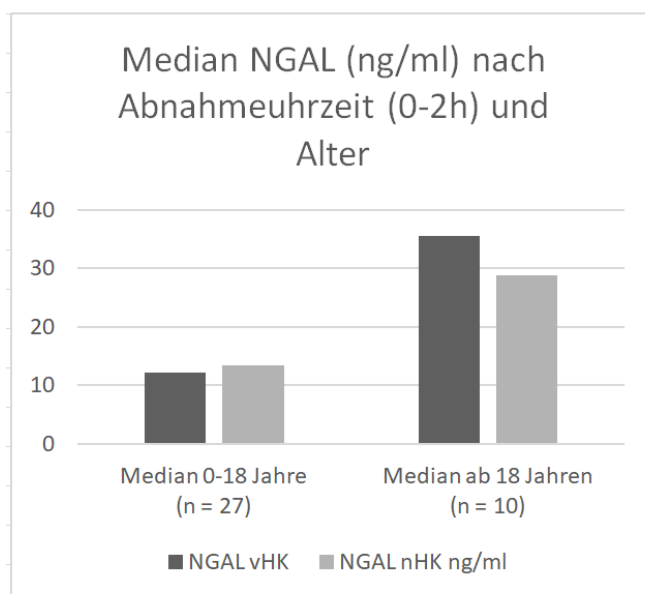


Diagramm 10: NGAL nach Zeit und Alter

3.3.2. NGAL nach Zyanose

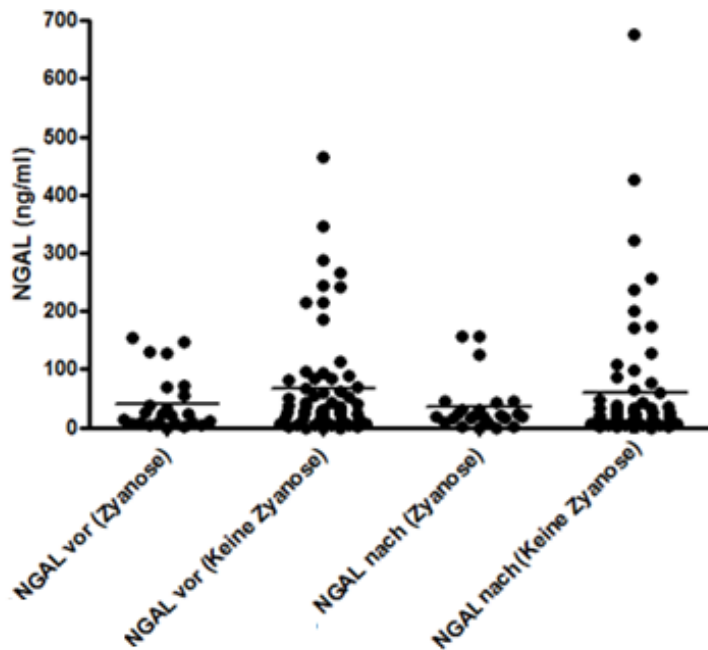


Diagramm 11: NGAL vHK und nHK sortiert nach Zyanose (n = 24) und Non-Zyanose (n = 63)

Bei der Fokussierung der Zyanose zeigte sich kein Einfluss durch diese. Es zeigten sich sogar höhere Werte bei den Patienten ohne zyanotischen Herzfehler. Diese Unterschiede zeigten keine Signifikanz.

Tabelle 6: Vergleich NGAL Zyanose und Non-Zyanose

		NGAL Zyanose n = 24	NGAL Non-Zyanose n = 63	p-value
Vor HK	Median	21,85	29,1	0,2124
	Mittelwert	41,295	66,9	
	Min	0	0	
	Max	155	465	
	SD	48,404	94,052	
Nach HK	Median	19,4	16,4	0,2926
	Mittelwert	35,348	60,833	
	Min	0	0	
	Max	158	676	
	SD	44,119	113,297	

3.3.3. NGAL nach Geschlecht

Auffällig war die geschlechterspezifische Auswertung. Dabei zeigten sich sowohl vor als auch nach dem HK bei den weiblichen Patienten höhere Absolutwerte als bei den männlichen.

Tabelle 7: Vergleich NGAL nach Geschlechtern vor HK

	NGAL vor HK (Männlich)	NGAL vor HK (Weiblich)	p-value
Number of values	42	45	
Minimum	0,0	3,230	
25% Percentile	4,805	16,30	
Median	15,90	49,00	0,0189
75% Percentile	35,60	94,20	
Maximum	347,0	465,0	
Mean	37,79	80,41	
Std. Deviation	65,86	96,25	
Std. Error	10,16	14,35	
Lower 95% CI of mean	17,27	51,50	
Upper 95% CI of mean	58,31	109,3	

Tabelle 8: Vergleich NGAL nach Geschlechtern nach HK

	NGAL nach (Männlich)	NGAL nach (Weiblich)	p-value
Number of values	42	45	
Minimum	0,0	1,860	
25% Percentile	4,725	21,95	
Median	8,755	33,30	0,0015
75% Percentile	16,00	117,0	
Maximum	322,0	676,0	
Mean	19,13	86,16	
Std. Deviation	49,68	123,2	
Std. Error	7,666	18,37	
Lower 95% CI of mean	3,650	49,15	
Upper 95% CI of mean	34,61	123,2	

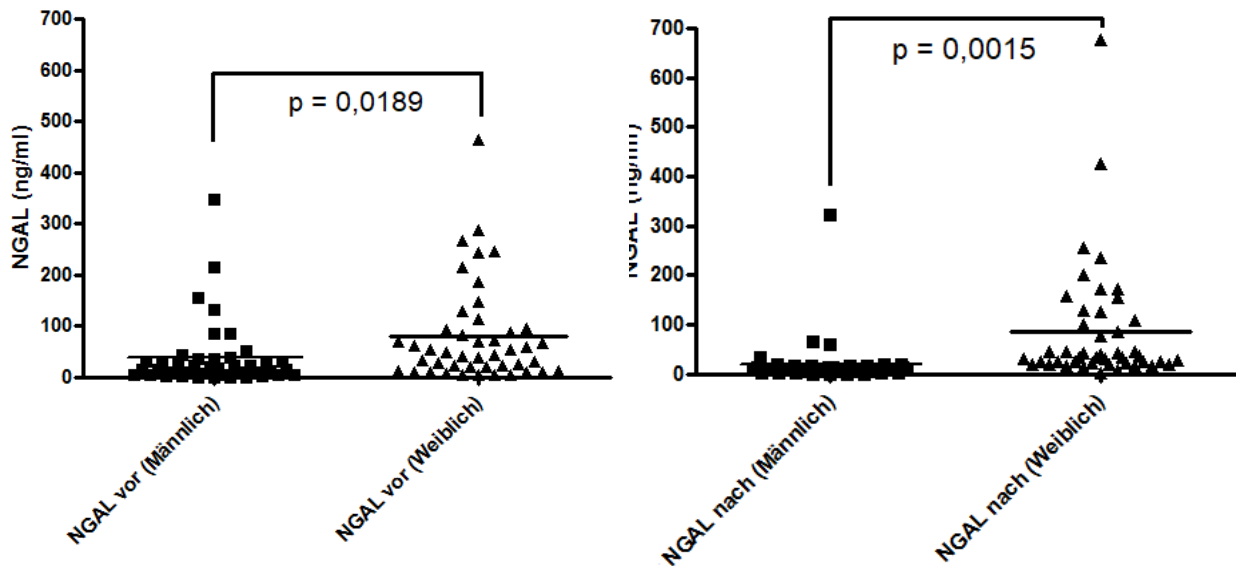


Diagramm 12: NGAL vHK sortiert nach Geschlecht Diagramm 13: NGAL nHK nach Geschlecht

Dabei zeigte sich ein signifikanter höherer NGAL-Wert bei weiblichen Patienten. Dies konnte sowohl bei dem Vergleich der Ausgangswerte vor HK, als auch durch die Werte nach HK mit Signifikanz nachgewiesen werden.

3.3.4. NGAL nach Abnahmezeit

Außerdem wurden die Absolutwerte von NGAL sortiert nach der Abnahmezeit betrachtet. Bereits nach bis zu zwei Stunden nach HK zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Biomarkers, wie in Diagramm 14 veranschaulicht wird.

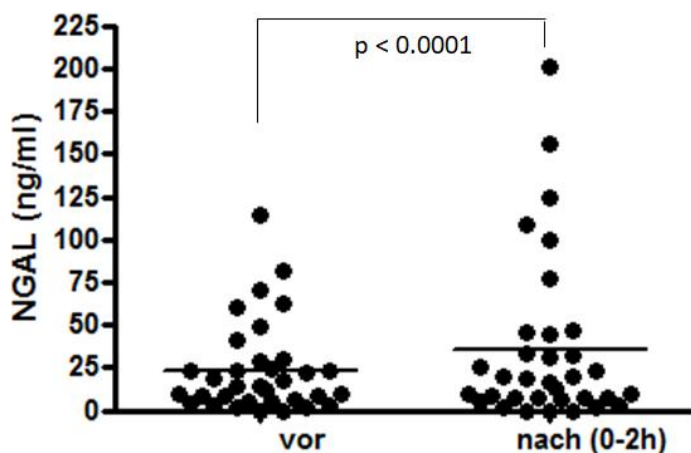


Diagramm 14: NGAL vHK und bis 2h nHK (n=37)

Nach statistischer Betrachtung handelt es sich dabei um eine signifikante Auswertung.

Diagramm 15 zeigt wiederum, dass vor allem die spätere Abnahmezeit des Urins höhere Absolutwerte erbrachte. Bei inhomogener Gruppengröße zeigte sich keine statistische Signifikanz.

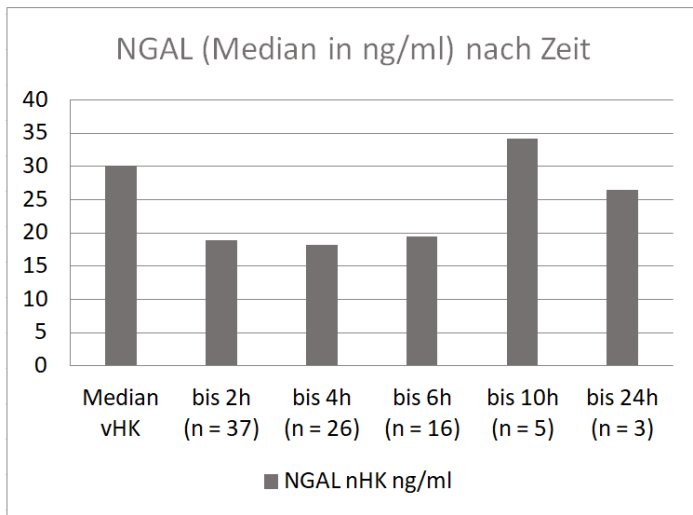


Diagramm 15: NGAL (Median) nach Abnahmezeit

3.3.5. NGAL nach Gewicht

Betrachtet man NGAL nach dem Einflussfaktor des Gewichtes, so fallen zwei Dinge auf. Zum einen zeigen die Patienten bis zum Gewicht <10 kg im Vergleich zu Patienten > 10 kg höhere Werte. Und die Werte von NGAL sind auch erhöht in der Patientengruppe ab 50 kg. Eine statistische Relevanz konnte nicht aufgezeigt werden. Auch hierbei handelt es sich um inhomogene Gruppen.

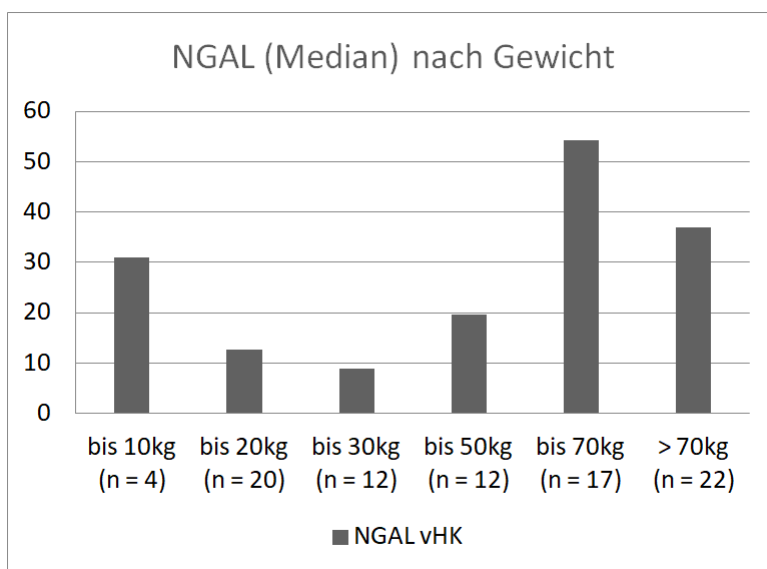


Diagramm 16: NGAL (Median) nach Gewicht

3.3.6. Vergleich der Messmethoden von NGAL

Bei der Auswertung der gesammelten Urinproben wurde speziell bei NGAL neben dem Kit SIA, welches alle Biomarker gemessen hat, auch eine Untersuchung mittels CMIA durchgeführt (siehe Methodenteil Seite 26 Abschnitt 2.6). Bei Betrachtung der Ergebnisse sollen nun die beiden Methoden CMIA vs. SIA verglichen werden.

Es zeigten sich im Vergleich bei der Verwendung des CMIA (Abbott) niedrigere Absolutwerte für NGAL. Im Vergleich ist jedoch der prozentuale Anstieg der Werte vor und nach dem HK ähnlich in beiden Bestimmungen.

Bei dem CMIA betrug der Mittelwert vor HK 22,79ng/ml (Median 7,9 ng/ml; SD 39,37) sowie nach HK im Mittelwert 23,69 ng/ml (Median 5,6 ng/ml; SD 48,0, p = nicht signifikant).

Bei der Auswertung mittels SIA (HOT Screen GmbH) betrug der Mittelwert vor HK 57,7 ng/ml (Median 24,4 ng/ml; SD 87,1), nach dem HK lag der Mittelwert bei 59,54 ng/ml (Median 16,25 ng/ml; SD 112,58; p = nicht signifikant).

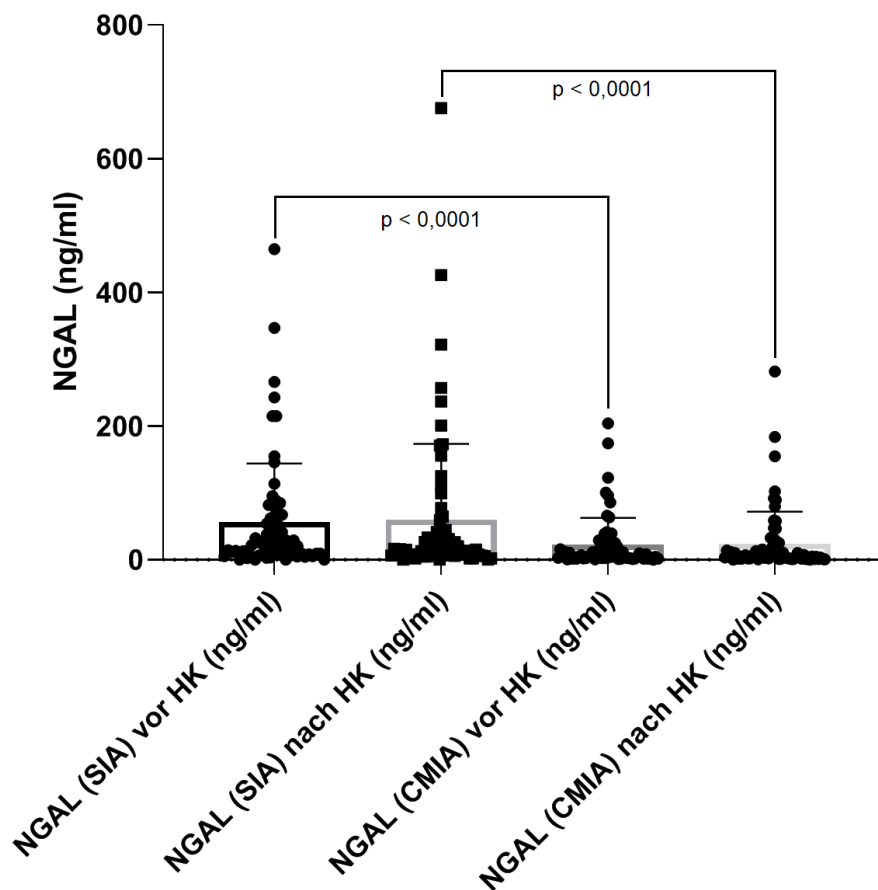


Diagramm 17: Vergleich der Messmethoden bei der Bestimmung von NGAL

Dabei zeigt jedoch der direkte Vergleich der Werte von SIA und CMIA jeweils vor HK und nach HK im Vergleich eine statistische Signifikanz.

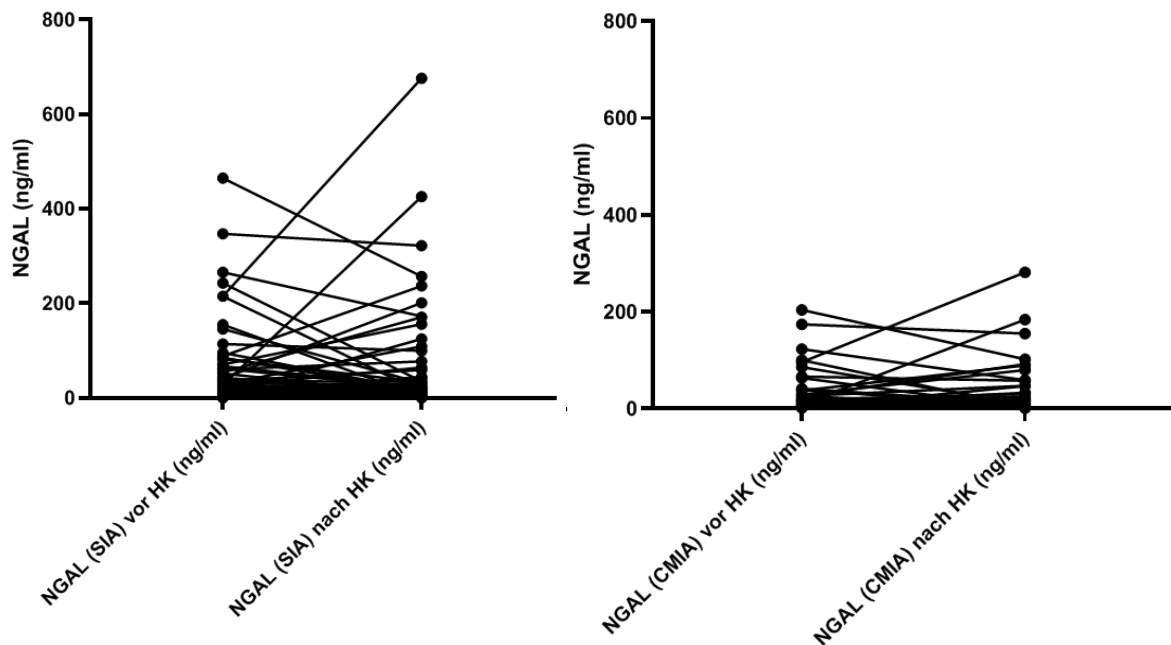


Diagramm 18: SIA bei der Bestimmung für NGAL Diagramm 19: CMIA bei der Bestimmung NGAL

3.4. Auswertung VEGF

Bei der Auswertung des Biomarkers VEGF fällt auf, dass die Ausgangswerte vor HK höher sind als die Werte nach HK. Es zeigt sich eine statistische Signifikanz.

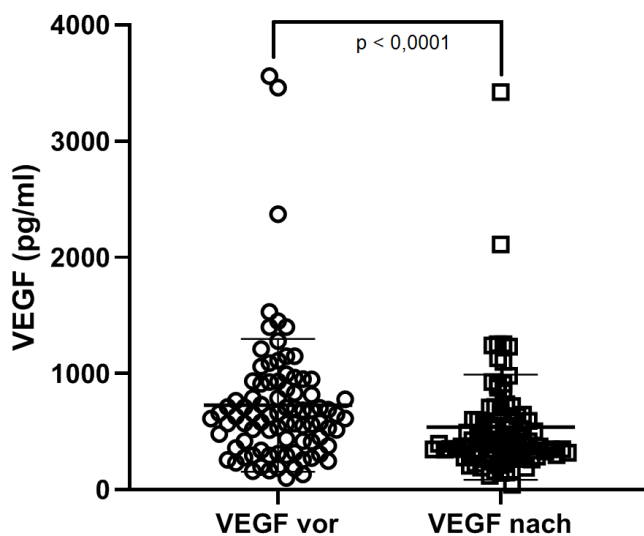


Diagramm 20: VEGF vHK/ nHK

Tabelle 9: Werte VEGF vHK und nHK

	VEGF vor HK	VEGF nach HK	p-value
Mittelwert	726,26	538,90	0,0013
Median	630,00	397,00	< 0,0001
SD	567,85	449,76	
Min	100,00	42,00	
Max	3560,00	3420,00	

3.4.1. VEGF nach Alter

Betrachtet man VEGF sortiert nach Alter, fallen keine signifikanten Unterschiede auf. Auch hierbei zeigt sich erneut, dass die Ausgangswerte höher sind als die Werte nach HK.

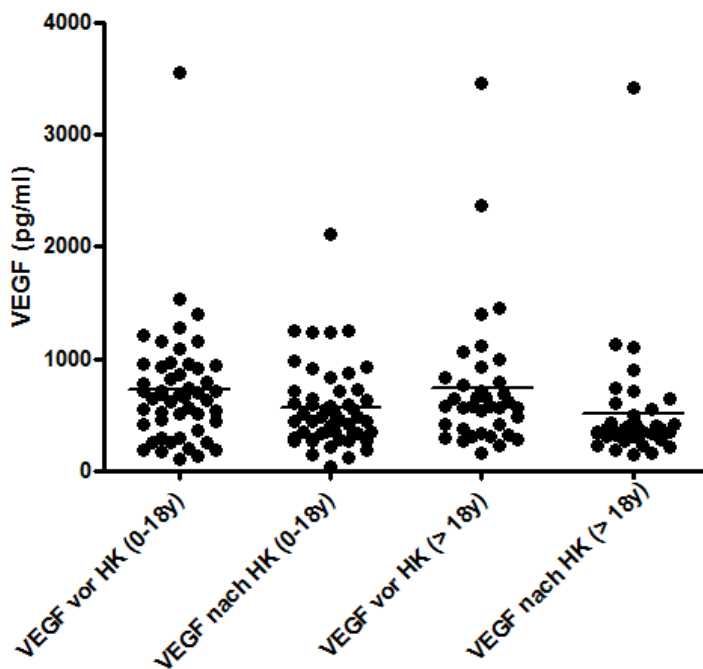


Diagramm 21: VEGF vHK und nHK nach 0-18 Jahre (n = 50) / >18 Jahre (n = 37)

Außerdem wurde VEGF nach der Abnahmezeit ausgewertet, diese folgt weiter unten. Schlüsselst man jedoch VEGF nach der Abnahmezeit von 0-2h nach HK und Alter auf, zeigt sich hier, anders als bei der allgemeinen Auswertung, eine altersspezifische Differenz. Die jüngeren Patienten unter 18 Jahren weisen höhere Werte auf, jedoch zeigt sich erneut eine Inhomogenität (0-18. Lj n = 27 Personen; >18.Lj n =10). Dies zeigt sich ebenfalls in der Übersicht nach Alter in Diagramm 22.

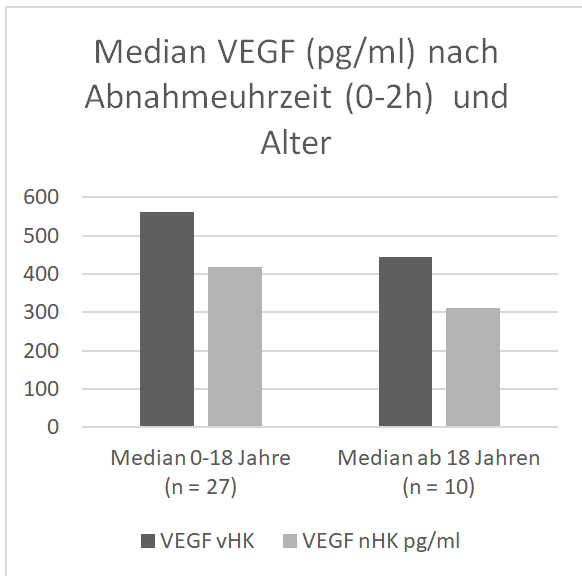


Diagramm 22: VEGF nach Zeit und Alter

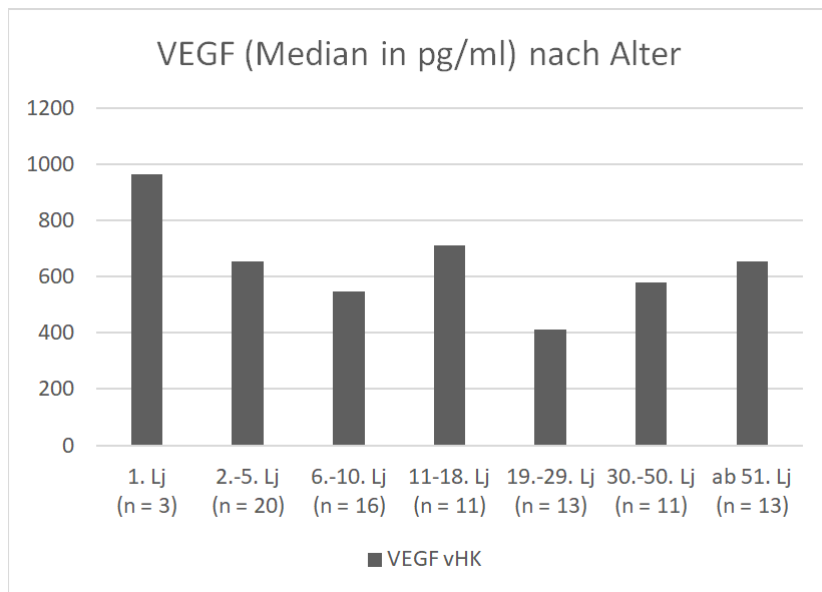


Diagramm 23: VEGF nach Alter

3.4.2. VEGF nach Geschlecht

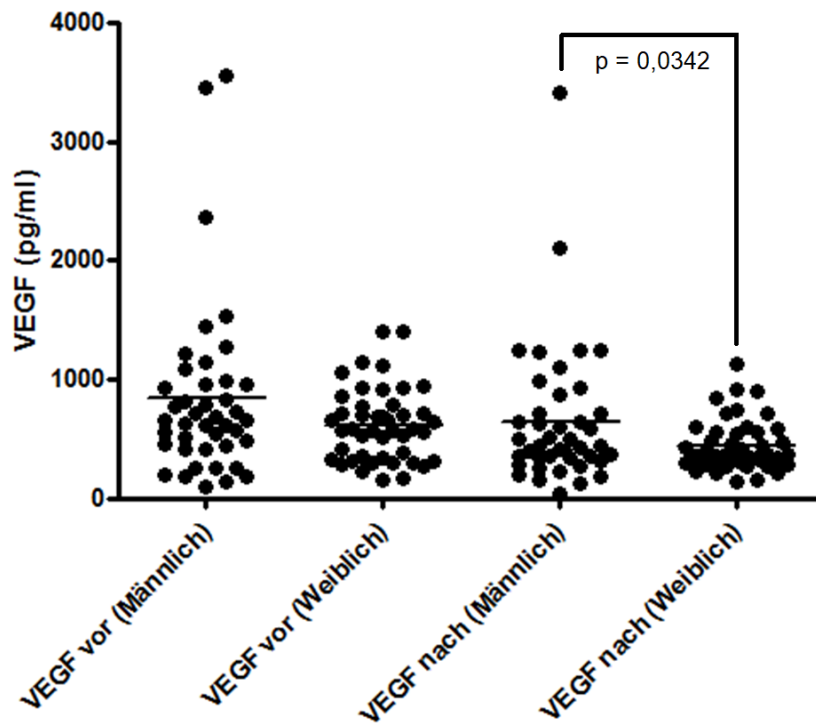


Diagramm 24: VEGF vHK und nHK sortiert nach Geschlecht

Bei der Sortierung nach dem Geschlecht zeigen sich bei den männlichen Patienten deutlich höhere Werte als bei den weiblichen Patienten. Diese Unterschiede waren nach HK signifikant.

Tabelle 10: Vergleich VEGF vHK nach Geschlechtern

	VEGF vor HK (Männlich)	VEGF vor HK (Weiblich)	p-value
Number of values	42	45	
Minimum	100,0	159,0	
25% Percentile	428,5	329,0	
Median	655,0	580,0	0,0670
75% Percentile	978,5	782,5	
Maximum	3560	1400	
Mean	842,2	618,0	
Std. Deviation	745,5	308,1	
Std. Error	115,0	45,93	
Lower 95% CI of mean	609,9	525,5	

Upper 95% CI of mean	1075	710,6
Sum	35373	27812

Tabelle 11: Vergleich VEGF nHK nach Geschlechtern

	VEGF nach HK (Männlich)	VEGF nach HK (Weiblich)	p-value
Number of values	42	45	
Minimum	42,00	145,0	
25% Percentile	325,0	298,5	
Median	439,5	370,0	0,0342
75% Percentile	799,0	552,5	
Maximum	3420	1130	
Mean	644,8	440,1	
Std. Deviation	597,6	215,5	
Std. Error	92,22	32,13	
Lower 95% CI of mean	458,5	375,3	
Upper 95% CI of mean	831,0	504,8	
Sum	27080	19804	

3.4.3. VEGF nach Abnahmezeit

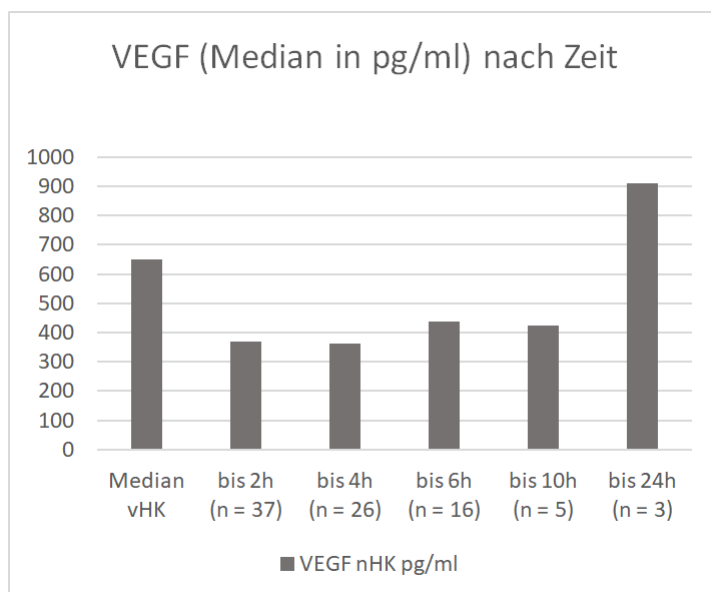


Diagramm 25: VEGF (Median, pg/ml) nach Abnahmezeit

Tabelle 12: VEGF nach Abnahmeuhrzeit

VEGF pg/ml	0-2h		2-4h		4-6h		6-10h		10-24h	
	vHK	nHK	vHK	nHK	vHK	nHK	vHK	nHK	vHK	nHK
n =		37		26		16		5		3
Median	552	371	711,5	362	648,5	437	580	425	684	912
Mittelwert	644,5	392,8	845,8	667,1	834,9	578	465	592,8	555	931
Min	100	42	185	119	132	148	272	306	294	901
Max	3460	720,0	2370	3420	3560	2110	613	1130	687	980
SD	564,3	161,1	456,5	660,1	766,2	442,9	155,7	300,3	184,6	34,94

Auch bei VEGF zeigen sich die höchsten Absolut-Werte erst nach über 10 Stunden post HK. Bei wiederum unterschiedlichen Gruppengrößen zeigte sich keine Signifikanz.

3.4.4. VEGF nach Gewicht

Bei der Untersuchung des Einflussfaktors des Gewichtes auf VEGF zeigen sich die Ergebnisse recht unabhängig vom Gewicht. Auffallend sind jedoch die höchsten Werte bei den Patienten bis 10kg Körpergewicht. Es zeigten sich keine statistisch relevanten Korrelationen.

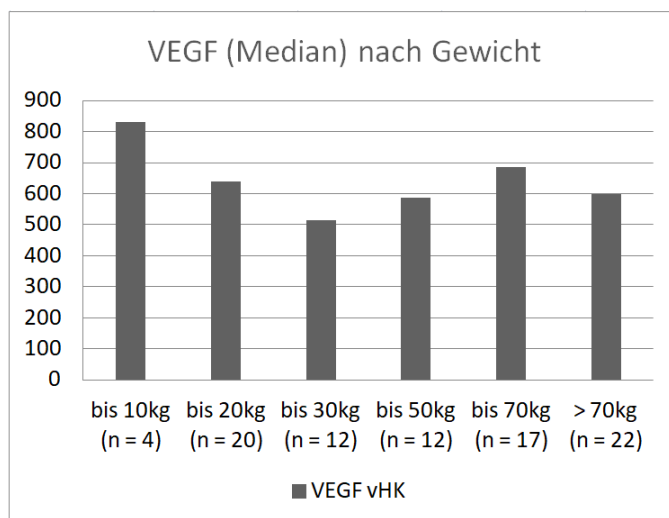


Diagramm 26: VEGF (Median, pg/ml) sortiert nach Gewicht

3.5. Auswertung Cystatin C

Bei der Betrachtung der Werte von CyC vor und nach HK gibt es keinen relevanten Anstieg. Auch hier gibt es wieder eine überwiegend abfallende Tendenz im Vergleich zum Ausgangswert mit statistischer Signifikanz.

Tabelle 13: Werte CyC vHK und nHK

	CyC vHK	CyC nHK	p-value
Mittelwert	46,35	35,68	0,0078
Median	25,50	12,10	<0,0001
SD	144,33	160,28	
Min	0,00	0,00	
Max	1360,00	1510,00	

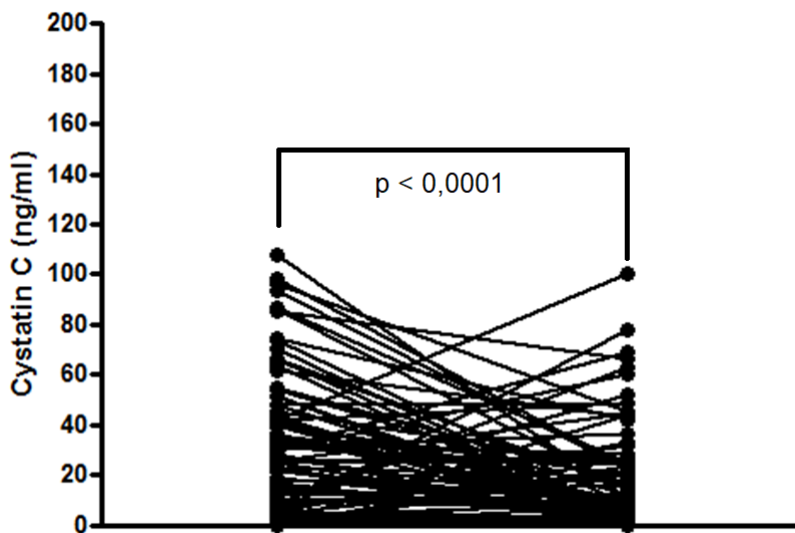


Diagramm 27: Cystatin C vHK und nHK

3.5.1. Cystatin C nach Alter

Werden die Werte nach Alter der Patienten sortiert, gibt es keine statistische Relevanz bzw. keine Abhängigkeit vom Alter. Es zeigt sich nur erneut, dass die Ausgangswerte höher sind als die Werte nach HK.

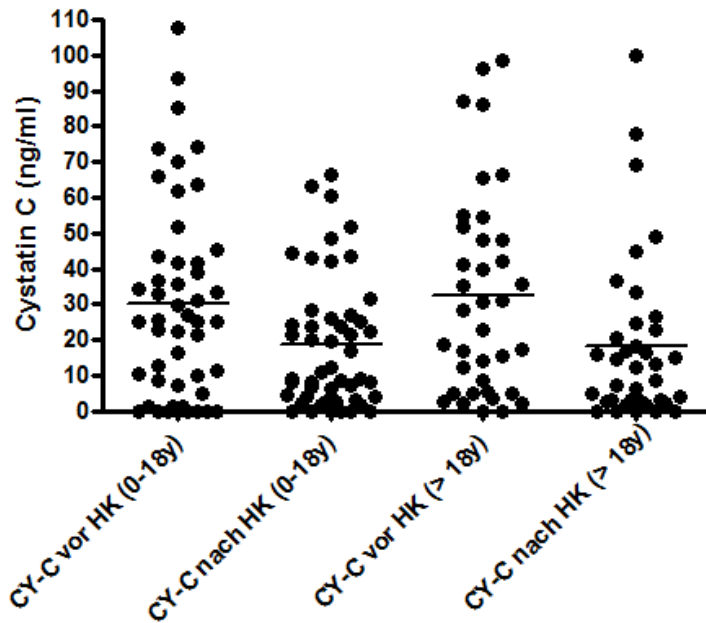


Diagramm 28: CyC vHK und nHK sortiert nach 0-18 Jahren (n = 50) / >18 Jahren (n = 37)

3.5.2. Cystatin C nach Zyanose

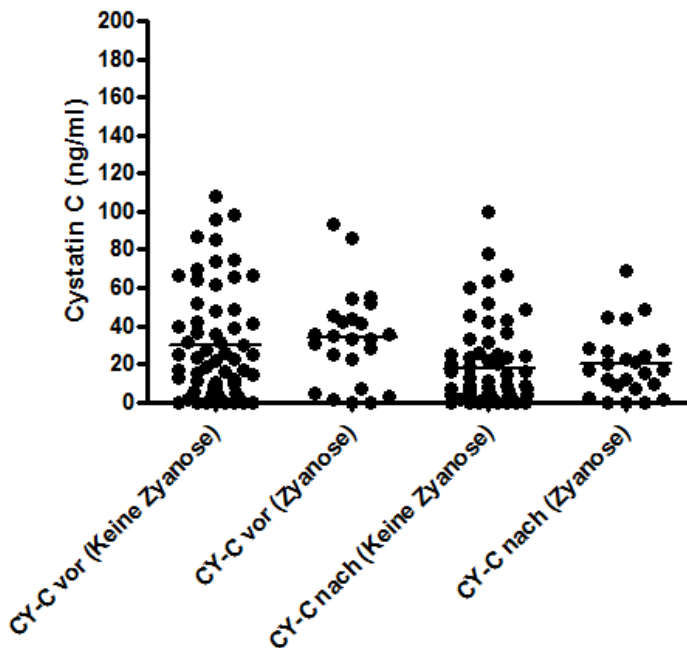


Diagramm 29: CyC sortiert nach Zyanose (n = 24) und Non-Zyanose (n=63)

Tabelle 14: CyC sortiert nach Zyanose vHK/nHK

		CyC ng/ml Zyanose n = 24	CyC ng/ml Non-Zyanose n = 63	p-value
Vor HK	Median	34	22,2	0,5955
	Mittelwert	33,67	51,18	
	Min	0	0	
	Max	93,6	1360	
	SD	24,139	168,7	
Nach HK	Median	16,75	8,33	0,58
	Mittelwert	19,87	41,7	
	Min	0	0	
	Max	69,1	1510	
	SD	17,07	187,71	

Bei der Auswertung von CyC nach dem Faktor Zyanose/ Keine Zyanose fällt auf, dass die Patienten mit Zyanose im Vergleich höhere Werte als die Non-Zyanotiker zeigten. Die statistische Analyse erbrachte jedoch keine Signifikanz. Es zeigte sich auch hierbei der Abfall der Werte von vor HK zu nach HK.

3.5.3. Cystatin C nach Abnahmezeit

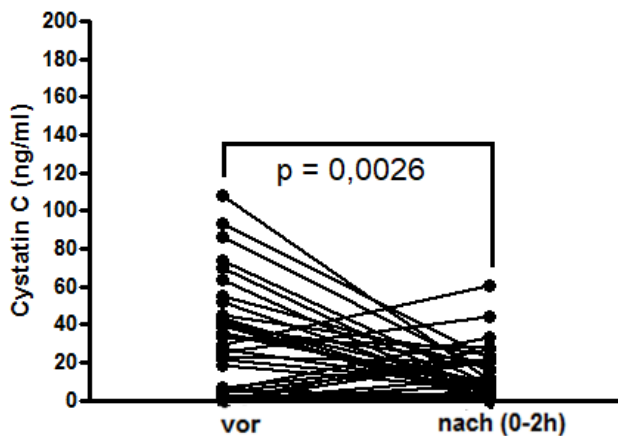


Diagramm 30: CyC vHK und 0-2h nHK (n= 37)

Wie bereits oben erwähnt, fällt CyC nach HK deutlich im Vergleich zu den Werten vor HK ab. Dabei zeigt sich eine statistische Relevanz.

3.5.4. Cystatin C nach Geschlecht und Gewicht

Die geschlechterspezifische Auswertung des Biomarkers sowie die Betrachtung nach Gewicht des Patienten, waren ohne signifikanten Unterschied. So ist in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen CyC und den beiden Einflussfaktoren zu finden.

3.6. Auswertung Calbindin

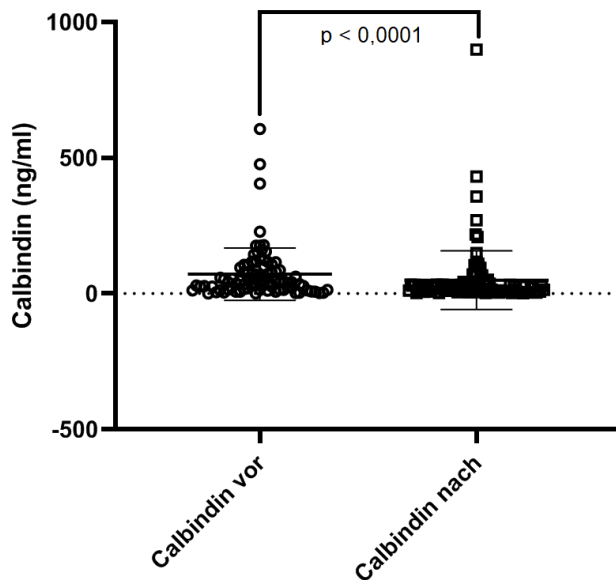


Diagramm 31: Calbindin vHK und nHK

Auch bei Calbindin ist wie bei den anderen Biomarkern auffällig, dass die Ausgangswerte zum großen Teil höher als die Werte nach HK sind.

Tabelle 15: Calbindin vHK und nHK

	Calbindin vHK	Cal nHK	p-value
Mittelwert	71,59	50,06	0,0396
Median	41,20	24,10	< 0,0001
SD	95,81	110,52	
Min	0,30	1,57	
Max	606,00	899,00	

3.6.1. Calbindin nach Zyanose

Ähnlich wie bei CyC verzeichnet Calbindin bei den Zyanotikern (n = 24) höhere Werte als bei den Patienten ohne Zyanose (n = 63), sowohl vor HK als auch nach HK ohne statistische Signifikanz, $p = 0,0577$ vHK und $p = 0,1794$ nHK. Jedoch zeigt sich auch hier ein Abfall der Parameter.

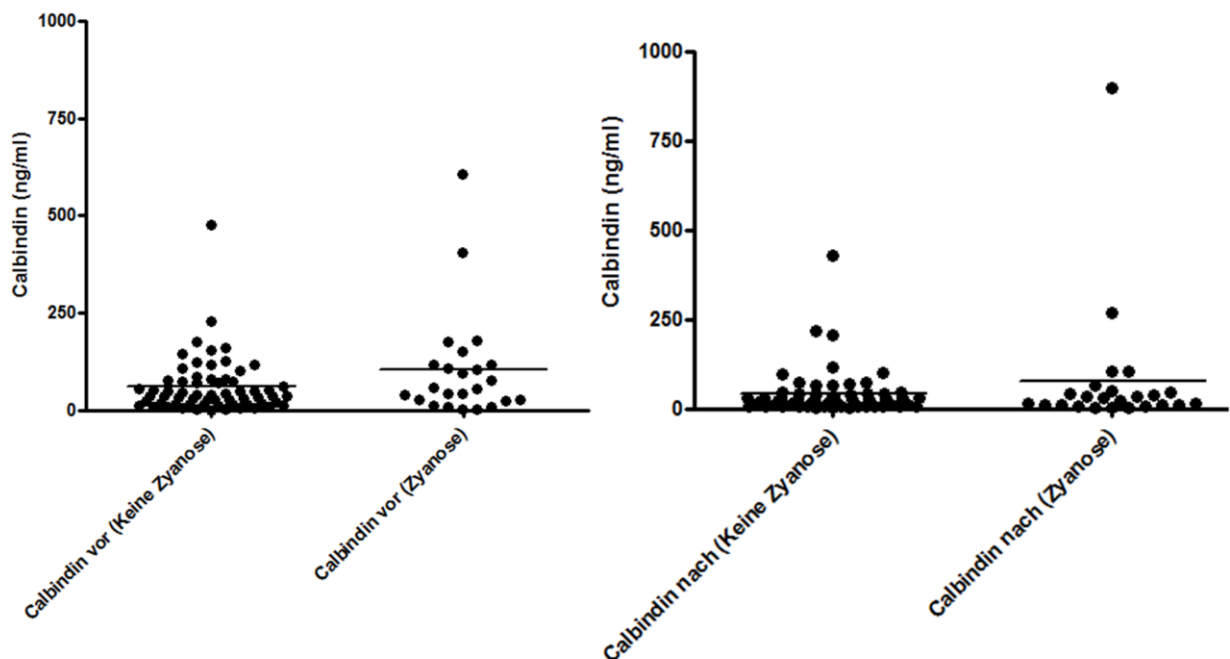


Diagramm 32: Calbindin vHK Zyanose/ keine Z. Diagramm 33: Calbindin nHK Zyanose/ keine Z.

3.6.2. Calbindin nach Abnahmeuhrzeit

Auch bei Calbindin scheint eine Abhängigkeit nach Abnahmeuhrzeit vorzuliegen. Zwar zeigt sich in 0-2 Stunden nach HK keine statistische Relevanz. Die graphische Darstellung in Diagramm 35 zeigt jedoch einen Anstieg des Biomarkers vor allem im Zeitraum nach 10 bis zu 24 Stunden nach HK. Es handelt sich dabei jedoch um eine sehr kleine Gruppe an Patienten, sodass die Aussage nicht repräsentativ ist und keine Signifikanz besteht ($p = 0,1171$).

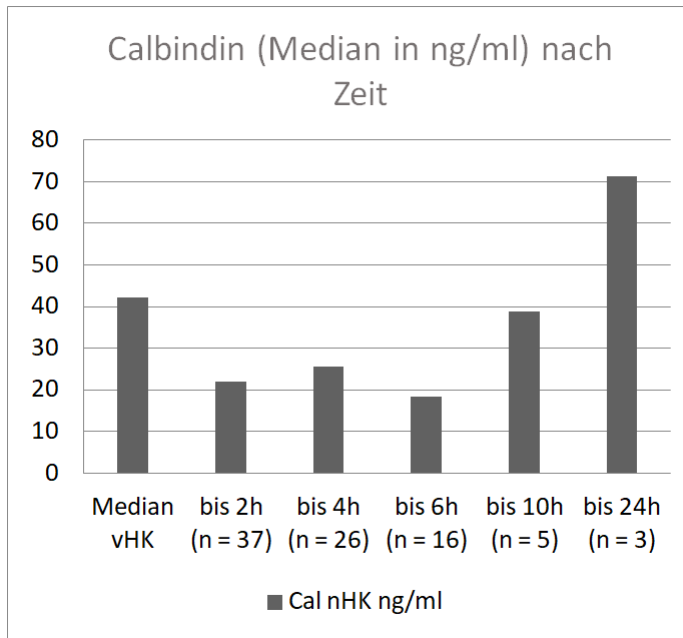


Diagramm 34: Calbindin (Median) sortiert nach Abnahmezeit

3.6.3. Calbindin nach Geschlecht

Bei Calbindin zeigt sich im Median eine leichte geschlechterspezifische Differenz. Dabei sind die Werte der weiblichen Patienten höher als die der männlichen. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch relevant.

Tabelle 16: Vergleich Calbindin vHK/nHK nach Geschlecht

		Calbindin Männlich (n = 42)	Calbindin Weiblich (n = 45)	p-value
Vor HK	Mittelwert	82,89	61,038	
	Median	35,80	47,7	p = 0,2932
	Min	0,297	0,931	
	Max	606,00	177	
	SD	127,42	48,628	
Nach HK	Mittelwert	59,881	40,89	
	Median	23,150	24,1	p = 0,4291

Min	2,260	1,57
Max	899,000	270
SD	147,166	56,82

3.7. Parameter sortiert nach KM-Menge

Die oben genannten Biomarker wurden ebenfalls nach der verwendeten KM-Menge untergliedert und ausgewertet. Dabei konnte keine Tendenz und ebenfalls keine statistische Relevanz bezüglich der Abhängigkeit der Werte von der genutzten KM-Menge festgestellt werden.

Tabelle 17: Biomarker sortiert nach verwendeter KM-Menge

KM(ml)		NGAL nHK ng/ml	VEGF nHK pg/ml	CyC nHK ng/ml	Calbindin nHK ng/ml
Median vHK		31,05	639,5	24,65	38,4
0	n = 21	32,7	396	8,68	29,3
bis 50	n = 19	16,1	546	12,1	26,9
bis 100	n = 22	17,15	455	14,3	17,8
bis 200	n = 20	21,7	352,5	11,94	21,8
über 200	n = 5	15,5	371	10,8	19,3

Tabelle 18: Biomarker sortiert nach verwendeter KM-Menge/ kg Körpergewicht

ml KM/ kg KG (Median)		NGAL nHK ng/ml	VEGF nHK pg/ml	CyC nHK ng/ml	Calbindin nHK ng/ml
Vor HK		25	630	25,5	41,2
0-1ml	n = 31	32,7	370	8,14	27,6
1 bis 4ml	n = 33	15,5	371	8,33	21,7
>4ml	n = 23	19,1	577	21,5	20,4

4. Diskussion

4.1. Komplexe Genese der ANS

In der durchgeführten Studie entwickelte keiner der Patienten, der im Rahmen einer HK-Untersuchung eine KM-Exposition erhielt, eine ANS. Eine ANS hätte eine Wiederaufnahme im behandelnden Zentrum (DHZB) oder Verlängerung des aktuellen Aufenthalt bedeutet. Dies war bei keinem Patienten notwendig. Eine Wiederaufnahme aufgrund einer renalen Problematik erfolgte damit nicht.

Insgesamt handelt es sich bei den 87 Proben, die vor und nach HK gesammelt wurden, bei drei Patienten um Wiederaufnahmen. Diese erfolgten jedoch aus interventionellen Gründen und nicht aufgrund einer renalen Komplikation der HK-Untersuchung.

Um dennoch Aussagen über die einzelnen Biomarker treffen zu können, wurden diese nach bestimmten Aspekten betrachtet. Es zeigten sich mitunter deutliche Anstiege der Biomarker von vor zu nach der HK-Untersuchung. So ist davon auszugehen, dass die Durchführung des HKs durch verschiedene Einflussfaktoren, die Nierenfunktion wenn auch nur kurzzeitig beeinflussen kann. Allgemein kann man jedoch sagen, dass die ausgewerteten Biomarker in dieser Studie zumindest keine Vorhersagekraft für die Entwicklung einer ANS haben. Gerade die große Streuung der Werte von NGAL und CyC verringern den prädiktiven Wert der Biomarker. Umso wichtiger ist daher die Betrachtung der Einflussfaktoren der einzelnen Biomarker. Dieses ist sicherlich mit einer größeren Fallgruppe und eventuell selektierten Patientengruppen erst mit Daten zu belegen.

Bereits Devarajan machte 2010 auf die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Ergebnisse in verschiedenen Studien aufmerksam. So sei schon alleine die Genese der Nierenschädigung von Patient zu Patient verschieden. Zum Teil sei diese durch Ischämie ausgelöst, durch exogene Toxine wie das KM oder Medikamente, aber auch entzündliche Prozesse sowie oxidativer Stress können eine Rolle spielen [47]. So reagiert wohlmöglich jeder Biomarker auf die verschiedenen Einflüsse anders und dies macht die Auswertung und Vergleichbarkeit schwierig. Darauf machen auch Vanmassenhove et al. in ihrem 2013 veröffentlichten Review aufmerksam. Zwar liegt der Trend in der Anwendung der verschiedenen Biomarker sowohl im Urin als auch im Serum zur Messung einer frühen ANS, doch fehlt es nicht nur an der klinischen Praktikabilität und deren Umsetzung im Alltag [48].

Auch machen die verschiedenen zugrundeliegenden Prozesse für den Anstieg oder die Bildung der diversen Biomarker die Vergleichbarkeit schwierig [48].

Dass sich bei der im DHZB durchgeführten Studie keine ANS manifestierte, ist zum einen auch hinsichtlich der hohen Anzahl an durchgeführten HK-Untersuchungen von Vorteil. Jedoch bedarf es der genauen Auswertung der Einflussfaktoren, welche die Entwicklung einer ANS beeinflussen.

4.2. Stärken und Schwächen der durchgeführten Studie

4.2.1. Stärken der durchgeführten Studie

Eine Stärke der durchgeführten Studie ist, dass gleichzeitig mehrere Biomarker untersucht wurden. Inzwischen gibt es reichlich Studien, die über den Anstieg von Biomarkern bei der Entwicklung eines ANS durchgeführt wurden. Die meisten davon konzentrieren sich jedoch nur auf die Auswertung von einem einzelnen Biomarker.

4.2.2. Störgrößen und Limitationen der durchgeführten Studie

Es gibt einige Punkte, welche die Datenauswertung und somit auch das Ergebnis der Studie beeinflussen. Zum einen handelt es sich bei den Patienten mit AHF um eine sehr heterogene Gruppe mit starker Variabilität - nicht nur des Alters. Der Vorteil an pädiatrischen Studien ist, dass Komorbiditäten, die die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen können, bei Kindern weniger häufig vorliegen als bei Erwachsenen. Da in der Auswertung jedoch nur die Hälfte der Patienten Kinder waren, lässt sich auch die Genese für Einschränkungen der Nierenfunktion und somit ein Anstieg der Biomarker schwieriger klassifizieren.

Neben der Heterogenität der Gruppe spielt ebenfalls die Gruppengröße eine Rolle. Zum einen sind die Patientenzahlen der Gruppen von Zyanose zu Non-Zyanose sehr unterschiedlich, außerdem konnte in den Werten oben eine deutliche Abhängigkeit von Alter und Geschlecht nachgewiesen werden. Diese Einflussfaktoren limitieren ebenfalls die Aussagekraft der Biomarker, zudem es nicht möglich war, eine ausreichende Reproduzierbarkeit der Biomarker zu gewährleisten.

Auch konnten Abhängigkeiten der Biomarkern zum Beispiel zur Abnahmezeit nur in sehr unterschiedlich großen Patientengruppen nachgewiesen werden, so sind die Aussagekraft und die statistische Auswertung häufig eingeschränkt.

In Folgestudien sollte daher versucht werden, größere Patientengruppen einzuschließen und vor allem sollte auf vergleichbare Gruppengrößen geachtet werden.

Außerdem wurden keine Blutentnahmen zur Überprüfung des Kreatinins durchgeführt, außer dieses wurde bei Routineabnahmen untersucht. Dies wurde in vielen durchgeführten Studien bei der Untersuchung von Biomarkern zur Bestimmung einer ANS verwendet [49].

Somit ist die Auswertung auf die Urinproben begrenzt, dabei erbrachte schon allein die Praktikabilität der Abnahme bei Kindern Schwierigkeiten mit sich. Außerdem wurde auf das Legen von Kathetern verzichtet, sodass die zeitliche Komponente der Abnahme ebenfalls die Auswertung beeinflusst, zumal keine wiederholten Abnahmen zu späteren Zeitpunkte erfolgten.

Dies schränkt die Auswertung und die Vergleichbarkeit der im DHZB durchgeführten Studie ein.

Auch zeigt die Auswertung der eingeschlossenen Patienten eine nur minimale Veränderung der Nierenfunktion durch den HK. Daher sollte in Folgestudien über den Einschluss von Patienten mit vorgeschädigter Nierenfunktion nachgedacht werden, um den Einfluss genauer detektieren zu können.

4.2.3. Probengewinnung aus dem Urin

Fragwürdig ist bei der Untersuchung der ANS die Probengewinnung aus dem Urin, denn im Falle einer verminderten Urinproduktion kann dies möglicherweise sehr schwierig sein. Die Auswertung daraus bürgt viele Fehlerquellen [34]. Viele Studien gewannen Biomarker wie NGAL nicht nur aus dem Urin, sondern aus dem Serum [50, 51, 52].

Polat et al. stellten in ihrer Studie für NGAL fest, dass die Cutoff-Werte für eine ANS deutlich zwischen Serum und Urin variieren. Um zwischen prärenal und intrinscher ANS zu unterscheiden, galt beim Urin ein Cut-off von 21 ng/ml, während er im Serum bei 328 ng/ml lag [53].

Da es tendenziell eher wenige Studien gibt, welche die Werte von Urin und Serum vergleichen, kommt die Frage auf, ob beide Messmaterialien die gleiche Sensitivität besitzen. Da auch in der im DHZB durchgeführten Studie nur die Werte im Urin untersucht werden, lässt sich über diese Frage keine Aussage treffen.

Kafkas et al. untersuchten dahingehend nicht nur den Anstieg von NGAL im Urin nach KM-Applikation im Rahmen eines HK, sondern auch NGAL sowie CyC im Serum. Dabei zeigte sich jedoch die Auswertung des Urins am vielversprechendsten mit signifikantem Anstieg bereits sechs Stunden nach HK. Bei der Bestimmung der Biomarker im Serum zeigte sich eine Signifikanz im Anstieg erst 48 Stunden nach HK [3]. Auch Koyner et al. untersuchten den Anstieg von NGAL und CyC im Urin und im Serum nach Operationen. Dabei zeigten die Biomarker im Urin deutlich frühere Anstiege und waren den Blutuntersuchungen deutlich überlegen [54].

Auch spielen die fehlenden Laborparameter der ANS, wie Kreatinin und GFR, welche nur bei routinemäßigen Blutentnahmen und nicht spezifisch vor HK und nach HK durchgeführt wurden, eine Rolle. Mit Hilfe dieser könnte eine ANS im Blut detektiert werden und daraufhin die Biomarker gerade dieser Fälle verglichen und analysiert werden. Bei der durchgeführten Studie handelt es sich bei den eingeschlossenen Patienten größtenteils um Kinder. Daher wäre die zusätzliche Blutentnahme aufgrund eines Abweichens vom Routineprozedere ethisch nicht vertretbar gewesen und wurde daher nicht durchgeführt.

4.2.4. Störfaktor Leukozyturie

Eine 2012 veröffentlichte Studie, in der es sich Cullen et al. zum Ziel setzten Cutoff-Werte für NGAL zu bestimmen, wurde ebenfalls der Biomarker bei 52 Urinproben mit einer Leukozyturie ($\geq 1 \times 10^7$ Zellen/Liter) bestimmt. Es zeigten sich dabei signifikant höhere Absolutwerte als bei Probanden ohne vorhandene Leukozyturie [55]. Dies konnte auch durch eine in den USA durchgeführte Studie gezeigt werden, dabei korrelierten die Werte von NGAL mit der Anzahl der Leukozyten im Urin. Diese vermuteten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Neutrophilen, da diese NGAL enthalten [56].

Yilmaz et al. führten 2008 eine Studie durch, in der NGAL zur frühen Diagnosestellung eines Harnwegsinfektes (HWI) eingesetzt wurde. Dabei zeigten sich bei den 60 Kindern mit HWI deutlich höhere Werte des NGALs als bei den gesunden 29 Kindern (91,02 ng/ml versus 14,29 ng/ml). Als optimalen Cutoff wählten sie 20 ng/ml um einen HWI mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen zu können und betonten, dass der Cutoff deutlich niedriger gewählt wurde, als bei einer AKI. Jedoch zeigte sich in der Gruppe

der HWI bei den Patienten mit einer Parenchymschädigung der Niere deutlich höhere Werte von NGAL [50].

Auch dies kommt als Störfaktor für die Auswertung der im DHZB durchgeführten Studie in Betracht. Denn vor allem bei den sehr jungen Patienten wurde ein Urinbeutel für die Gewinnung der Proben genutzt und auch wenn kein Mittelstrahlurin verwendet wird, kommt es bekanntlich zur erhöhten Leukozytenzahl im Urin. Daher sollte in Zukunft auf die saubere Uringewinnung und die konsequente Durchführung des Mittelstrahlurins geachtet werden, um Fehler zu vermeiden. Auch könnte die Leukozyturie als Störfaktor durch den oben bereits erwähnten Urinstatus ausgeschlossen werden.

4.2.5. Störfaktor Lagerung und Verarbeitung

Han et al. machten in ihrer Studie auf ein weiteres Problem und somit einen Störfaktor bei der Auswertung aufmerksam. Er untersuchte die Stabilität der Werte der Biomarker nach Dauer der Aufbewahrung in der eingefrorenen Form. Dabei zeigte vor allem NGAL einen signifikanten Abfall der Werte [57]. Zwar waren unsere Proben im Vergleich zu denen von Han et al. nicht für zwei Jahre eingefroren, doch lässt sich nicht ausschließen, dass es zur Beeinflussung der Parameter kommt.

Die oben diskutierte Leukozyturie kann auch in Kombination mit der Lagerung zur Beeinflussung der Werte führen. Schinstock et al. machten auf die Variabilität von NGAL in Abhängigkeit von der Leukozyturie als Confounder aufmerksam. Denn in ihrer Studie zeigte sich in Urinproben mit hoher Leukozytenzahl, welche 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden, ein Anstieg von NGAL. Außerdem zeigte sich ein Anstieg der Werte nach Einfrieren der Urinprobe [56].

4.2.6. Erhöhte Werte vor dem HK

Zum Teil zeigten sich bei den Patienten im DHZB höhere Werte bei den Biomarkern vor dem HK und niedrigere Werte nach dem HK. Dessen Ursache ist nicht ganz klar. Möglicherweise haben die Nüchternphase vor der Untersuchung und das damit verbundene Dursten bereits einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion. Denn obwohl bisher nur wenige Studien darüber geführt wurden, ist es ein allgemeiner Konsens, dass Volumen und die adäquate Behandlung einer Dehydratation eine große Rolle bezüglich der Prävention von KM-induzierter ANS spielen [11]. Taylor et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine intravenöse Hydratationstherapie

vor dem HK das Risiko für die Entwicklung einer ANS verringert. Jedoch waren die Auswirkungen deutlich größer bei Patienten mit einer vorbestehenden Nierenschädigung, bei guter Nierenfunktion oder einer milden Einschränkung zeigten sich keine relevanten Ergebnisse [58].

Um dies in Folgestudien besser berücksichtigen zu können, sollten neben der Messung der Biomarker ebenfalls ein Urinstatus erfolgen. So könnte man mittels Untersuchung des spezifischen Gewichtes die Verdünnung durch die Infusionstherapie besser beurteilen.

Die eingeschränkte Verwertbarkeit von Biomarkern, speziell NGAL, zeigten Weber et al. in ihrer in 2007 durchgeführten Studie, in der NGAL im Urin vor und nach Herzkatheruntersuchungen bestimmt wurden. Dabei zeigte sich bei circa der Hälfte der Patienten ein Abfall des Wertes nach HK. Allgemein machten Weber et al. auf die große Variabilität der Werte aufmerksam, denn die Spannbreite der Werte vor HK ist sehr groß. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der Werte, sowohl mit dem Gewicht der Patienten als auch mit dem Serum-Kreatinin. Außerdem betonten sie die Veränderungen der Werte nach HK ohne erkennbares Muster oder Tendenzen. Auch hier wurde die Hydratation als großer Einflussfaktor bezüglich der verschiedenen Werte diskutiert [59].

Zheng et al. untersuchten in ihrer in Peking durchgeführten Studie speziell CyC im Serum bei Kindern vor und nach Operationen am KPB. Auch dort konnten initial nach der Operation in den ersten abgenommenen Werten niedrigere Absolutwerte als die Ausgangswerte verzeichnet werden. Erst im postoperativen Verlauf zeigte sich ein langsamer Anstieg des CyC. Zheng et al. vermuteten dabei, dass dies der Infusionstherapie und somit der Hämodilution geschuldet sei. Dieser Effekt ist bei Kindern vor allem auf das niedrigere Körpergewicht und das geringere Blutvolumen zurückzuführen [60].

In bisher durchgeführten Studien zur Entwicklung einer KM-induzierten ANS wurden teilweise Patienten untersucht, die bereits unter einer chronischen Nierenschädigung litten. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit einer ANS deutlich größer als in unserer durchgeführten Studie [61]. Dabei ist jedoch auch wichtig zu betonen, dass beispielsweise in der Studie von Han et al. ein deutlicher Unterschied zwischen den

Werten der Biomarker von den Patienten mit ANS und denen mit einer vorbestehenden chronische Nierenschädigung nachgewiesen werden konnte [13].

Interessant ist ebenfalls der Ansatz von Nejat et al. [62]. In der veröffentlichten Studie wird diskutiert, dass die neuen Biomarker vor allem eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion detektiert. Dabei reicht im Sinne einer prärenalen ANS bereits eine vorübergehende Minderperfusion aus, um Veränderungen der Biomarker aufzuzeichnen. Dies ist in der im DHZB durchgeführten Studie durch die Nüchternphase vor dem HK und dem damit verbundenen Dursten gegeben, während dieser Flüssigkeitsverlust durch eine ausreichende Infusionstherapie während des HK ausgeglichen wird. Dies könnte eine Hypothese für die vor HK erhöhten Werte und den Abfall nach HK sein.

4.3. Auswertung der Datenerhebung

4.3.1. Einflussfaktor Alter

Während in der durchgeführten Studie vor allem bei VEGF vergleichbar hohe Werte im ersten Lebensjahr zu verzeichnen waren, zeigen sich bei NGAL im Gegensatz dazu erhöhte Werte im zunehmenden Alter, beides jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bezüglich VEGF ist die Datenlage noch sehr gering, lediglich in Proben aus dem Blut konnten in einer Studie gezeigt werden, dass VEGF bei Patienten unter dem 15. Lebensjahr deutlich höhere Werte hatte als bei älteren Patienten. Im Urin zeigte sich wiederum keine Signifikanz [63]. Dahingegen gibt es für NGAL einige Studien, welche sich mit der Abhängigkeit der Werte vom Alter der Probanden beschäftigen.

Eine von diesen ist die von Pennemans et al. durchgeführten Studie zur Abhängigkeit von NGAL vom Alter. Ziel der Studie Pennemans war es, in Anbetracht der wenigen Informationen, die über Biomarker bekannt sind, gesunde Patienten zu untersuchen. Somit sollte ein breites Spektrum eingeschlossen und möglichst viele Normalwerte zur Vergleichbarkeit erhoben werden. Es zeigte sich unter anderem bei NGAL im Urin ein linearer Anstieg der Konzentration mit zunehmendem Alter [64].

Haase et al. zeigten in einem Review 2009 auf, dass auch die in verschiedenen Studien verwendeten Cutoff-Werte für NGAL je nach Alter unterschiedlich sind. So zeigten sich

in pädiatrischen Studien bereits bei einem Cutoff von 100-135 ng/ml eine große Sensitivität bezüglich der ANS. Bei Erwachsenen im Vergleich dazu eher ab 170 ng/ml [37]. Während Bennet et al. in ihrer Studie zwar andere Cut-Off-Werte im Urin etablierten (57,6 ng/ml bei Kindern versus 107-132 ng/ml bei Erwachsenen), stützt deren Studie jedoch die bereits beschriebenen Ergebnisse anderer Studien. Somit nehmen die Absolutwerte von NGAL mit steigendem Alter der Probanden zu.

Genau betrachtet verzeichneten Bennet et al. bei NGAL einen signifikanten Anstieg ab dem 10. Lebensjahr [65].

Auch Zwiers et al. konnten durch gesammelte Urinproben von 106 gesunden Kindern bis zum vollendeten 1. Lebensjahr diese Korrelation zwischen dem Alter und dem Absolutwert des Biomarkers NGAL darstellen. Es zeigten sich bei älteren Kindern höhere Absolutwerte [66].

Dies zeigte sich auch in der im DHZB durchgeführten Studie, jedoch nicht nur wie bei Zwiers auf das erste Lebensjahr beschränkt. Ergänzend dazu zeigten Cangemi et al. in ihrer multizentrischen Untersuchung von Urinproben aus Pisa und Genova, dass die Mittelwerte von NGAL im Urin bei gesunden Neugeborenen signifikant höher waren als die der älteren Kinder (Mittelwert bei Neugeborenen 44,2 ng/ml versus Mittelwert bei den älteren Kindern 10,2 ng/ml) [67]. Es zeigt sich also vor allem bei NGAL eine große altersspezifische Variabilität ähnlich des Kreatinins. Urinbefunde von Neugeborenen konnten im DHZB nicht gewonnen werden, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann. Lediglich bei Cystatin C zeigte sich keine Korrelation zwischen Konzentration und Alter [64]. Dies konnte auch bei der Probenauswertung aus dem DHZB nicht gezeigt werden.

4.3.2. Einflussfaktor Zyanose

Allgemein lässt sich aus den hier gewonnenen Daten keine eindeutige Abhängigkeit der Entwicklung einer ANS von einer vorhandenen Zyanose darstellen. Dies könnte jedoch auch durch die vergleichsweise kleinere Gruppe der Zyanotiker (24 versus 63 Non-Zyanotikern) zu erklären sein. Auch wenn die Darstellung von CyC nach Zyanose höhere Absolutwerte erbrachte, zeigte sich keine Signifikanz.

Währenddessen waren die Absolutwerte von Calbindin bei den Zyanotikern signifikant erhöht im Vergleich zu den Nicht-Zyanotikern.

Die vergleichsweise höheren Werte bei CyC und Calbindin lassen sich möglicherweise auf den langfristigen Einfluss der Hypoxie zurückführen. In einer 2014 veröffentlichten Studie konnte mittels Nierenbiopsien gezeigt werden, dass Patienten mit zyanotischen AHF eher zu renalen Strukturdefiziten (unter anderem glomeruläre Sklerose und Fibrose, aber auch Arteriosklerose) sowie Dysfunktionen neigen [68].

Lediglich bei NGAL zeigen sich bei den Non-Zyanotikern höhere Werte als bei Zyanose, jedoch ohne Signifikanz. Dies ist möglicherweise durch das inhomogene Alter der beiden Gruppen zu erklären, da die Gruppe der Zyanose im Median ein Alter von 7 Jahren aufwies, während die Gruppe der Non-Zyanotiker mit einem Median von 16,8 Jahren deutlich älter war. So ist es möglich, dass mit dem Alter ein Störfaktor eine Rolle bei der Auswertung spielt.

Auch zeigte eine 2012 von Amornchaicharoensuk et al. veröffentlichte Studie, dass die Prävalenz einer glomerulären und tubulären Dysfunktion bei zyanotischen AHF höher ist als bei azyanotischen AHF. Die Studienlage bezüglich der einzelnen Biomarker und deren Beeinflussung durch den Faktor Zyanose ist jedoch bisher gering [69].

4.3.3. Einflussfaktor Gewicht

Wie oben bereits diskutiert, zeigten Bennet et al., dass die Werte von NGAL mit zunehmendem Alter ansteigen [65]. Dies macht einen Anstieg der Werte mit zunehmendem Gewicht ebenfalls wahrscheinlich. Dies konnte in der von uns gezeigten Studie bestätigt werden. Auch Weber et al. zeigten in ihrer 2011 veröffentlichten Studie steigende Werte von NGAL bei zunehmendem Gewicht [59].

Bezüglich der Abhängigkeit von CyC und Einflussfaktoren gibt es viele widersprüchliche Studien. Während CyC zum Teil als unabhängiger Biomarker beschrieben wird, von Filler et al. vor allem bei Kindern, zeigten Woo et al. in ihrer 2014 veröffentlichten Studie eine positive Korrelation zwischen ansteigendem Gewicht und dem Wert von CyC im Serum [70]. Dabei betonten sie jedoch, dass die Abhängigkeit geringer ist als die von der GFR und dem Patientengewicht [71]. Macdonald et al. gehen sogar noch weiter und widerlegen die Unabhängigkeit. Bei den von ihnen untersuchten Patienten zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen Gewicht und der CyC-Werte [72]. Auch Knight EL et al. zeigten in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen CyC und dem Gewicht der Patienten [44]. In der von uns durchgeführten Studie konnte keine eindeutige Korrelation gesehen

werden, allgemein waren jedoch die Absolutwerte bei niedrigem Gewicht höher. Allgemein muss man jedoch betonen, dass die Auswertung bezüglich der Abhängigkeit vom Gewicht im Urin bisher selten untersucht wurde und die meisten Studien sich auf das Serum konzentrieren.

Auswertungen zur Korrelation von den Werten von Calbindin und VEGF bezüglich des Körpergewichtes der Patienten konnten in der Literaturrecherche nicht gefunden werden.

4.3.4. Einflussfaktor Geschlecht

In einer 2014 veröffentlichten Studie wurden in England und den USA insgesamt 291 Urinproben von Kindern zur Auswertung der Abhängigkeit von NGAL und den Geschlechtern gesammelt. Bei NGAL fiel sowohl in den USA als auch in Liverpool auf, dass weibliche Teilnehmer der Studie signifikant höhere Werte als die männlichen Patienten zeigten. Die Ursache dafür konnte bisher nicht geklärt werden [73]. Dies bestätigten auch Bennet et al, die in ihrer Studie Urinproben von 368 gesunden Kindern auf die Biomarker untersuchten und einen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Werten darstellen konnten [65].

Auch Schinstock et al. machten auf die geschlechterspezifischen Unterschiede im Urin aufmerksam. Während bei untersuchten Patienten die Werte bei den männlichen Patienten zwischen 17,1-29,7 ng/ml variierten, lagen sie bei den Frauen zwischen 52,2 und 75,7 ng/ml [56].

Dies deckt sich mit den Werten, die im DHZB erhoben wurde. Dort zeigten sich bezüglich NGAL höhere Werte bei Frauen als bei Männern.

Lediglich Seitz et al. konnten in ihrer Studie zur ANS nach Herzoperationen im Vergleich dazu bei NGAL keine Unterschiede bei den Absolutwerten von männlichen und weiblichen Patienten nachweisen [74]. Dies war bei Cangemi et al. in einer multizentrischen Untersuchung von 333 Urinproben von Neugeborenen und Kindern ebenso nicht möglich [67].

VEGF zeigte in der Auswertung unserer Studie signifikant höhere Werte bei den männlichen Teilnehmern der Studie. Dies deckt sich mit einer Studie, welche 2014 von Brott et al. veröffentlicht wurde und die Aufgabe hatte, Biomarker anhand von Urinproben gesunder Probanden zu charakterisieren.

Jedoch zeigten sich in dieser Studie ebenfalls bei Calbindin höhere Werte bei den männlichen Patienten, in den im DHZB gesammelten Werten sind die Werte der weiblichen Patienten höher, wenn auch nicht signifikant [75].

Wie oben berichtet, korreliert MacDonald et al. zufolge der Wert des CyC mit dem Gewicht. Da dieses bei den männlichen Patienten generell höher ist als bei den weiblichen, ergeben sich als Konsequenz höhere Absolutwerte bei ansteigendem Gewicht [72]. Dies konnte in den von uns ausgewerteten Befunden nicht dargestellt werden.

4.3.5. Einflussfaktor Abnahmezeitpunkt

In der im DHZB durchgeführten Studie wurde meist der erste Urin nach HK gesammelt und gemessen. Dies lässt die Frage zu, ob nicht eine wiederholte Abnahme nach 24 sowie 48 Stunden zu valideren Ergebnissen geführt hätte. Zwar zeigen einige Biomarker bereits nach wenigen Stunden einen Anstieg des Messwertes, doch sowohl CyC als auch NGAL zeigt die höchsten Absolutwerte nach 24 Stunden.

Briguori et al. untersuchten CyC im Serum nach HK, dabei wurden jedoch erst Proben nach 24 Stunden abgenommen. Dabei zeigte CyC eine gute Voraussetzung für die frühere Diagnose einer KM-induzierter ANS im Vergleich zum Kreatinin. Bereits innerhalb von 24 Stunden nach KM-Exposition zeigten sich dabei signifikante Anstiege des CyC [61]. Ähnliche Ergebnisse konnten von Hwang et al. in einer koreanischen Studie gezeigt werden. Dabei wurden die verschiedenen Biomarker im Urin bei Kindern nach HK gemessen, wobei sowohl KIM-1 als auch NGAL die höchsten Werte nach 48 Stunden zeigte. Dabei waren jedoch nur die Werte von KIM-1 signifikant erhöht [76].

Dem widerspricht jedoch eine in Athen von Filiopoulos et al. durchgeführte Studie, die den Anstieg von NGAL als Marker einer KM-induzierten ANS bei Patienten nach KM-Computertomografie untersuchten. Dort konnte nämlich bei einem Cut-Off von 200 ng/ml 6 Stunden nach KM-Applikation ein signifikanter Anstieg verzeichnet werden. Jedoch ist es hierbei wichtig zu erwähnen, dass die Bestimmung aus dem Blut und nicht aus dem Urin erfolgte [77].

Auch Nejat et al. untersuchten verschiedene Biomarker bei der Entwicklung einer ANS bei kritisch kranken Erwachsenen auf der Intensivstation, wobei sie aufzeigen konnten, dass die Konzentration von CyC und KIM-1 im Urin mit der Dauer der ANS anstieg. Der

Trigger für die Entstehung der ANS war divers, meist waren postoperative Verläufe oder eine Sepsis die Ursache für die ANS [62].

Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer Studie von Seitz et al., welche die Entwicklung eines ANS nach Herzoperation untersuchte, einen signifikanten Anstieg von CyC bereits nach 2 Stunden nach Operation. Ein „Cutoff“- Wert mit optimaler Sensitivität und Spezifität wurde mit 0,995 mg/l dargestellt. Außerdem korrelierte die Konzentration mit der Länge des Krankenhausaufenthaltes [74]. Jedoch handelt es sich auch hierbei um Analysen im Serum.

Interessant ist auch ein anderer Aspekt, der die zeitliche Abnahme der Biomarker beeinflusst. McWilliam et al. führten ihre Studie parallel in Missouri, USA und Liverpool, England durch und untersuchten Urinproben von 291 gesunden Kindern auf die Biomarker. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit der Biomarker NGAL und KIM-1 von der Tageszeit. Es wurden Urinproben am Morgen und am Abend gesammelt und es zeigte sich, dass die Absolutwerte von KIM-1 morgens höher waren als am Abend [73]. Zwar konnte dies für NGAL nicht nachgewiesen werden, es ist jedoch ein Faktor, der in der durchgeführten Studie nicht berücksichtigt wurde und somit möglicherweise einen Störfaktor darstellen kann.

Zwiers et al. untersuchten Urinproben von Kindern auf der Intensivstation. Dabei fanden sie die aussagekräftigsten Werte von NGAL in einem Zeitfenster bis zu 24 Stunden [78].

Zusammenfassend kann man jedoch aufgrund der relativ hohen Werte bei späten Abnahmen über 10-24 Stunden sagen, dass die Abnahmezeit zu früh, beziehungsweise in Folgestudien auch der zweite oder dritte Spontanurin des Patienten gemessen werden sollte. Nur so lassen sich relevante Aussagen treffen. Eine weitere Limitation dieser Studie ist es, dass die Probengewinnung nach einem größeren Zeitraum (10-24h) nur in wenigen Fällen möglich war und somit nur bedingte Aussagen zu treffen sind.

4.3.6. Einflussfaktor KM

Obwohl die verwendete KM-Menge in der Auswertung der Daten des DHZBs keinen Einfluss auf den Anstieg der Biomarker hatte, gibt es darüber einige durchgeführte Studien. Jedoch ist sich die Studienlage bezüglich der Abhängigkeit uneinig. Laut Nash et al. ist die Verwendung von KM die dritthäufigste Ursache für die

Entstehung für eine ANS im Krankenhaus bei Erwachsenen und macht prozentual 11% der Ursachen aus - nach verminderter renaler Perfusion und nephrotoxischem Substanzen [79]. Dazu betonen McCullough et al. jedoch, dass das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ANS erhöht [11].

Da dies in der im DHZB durchgeführten Studie bei wenigen der Patienten, die zur elektiven HK-Untersuchung aufgenommen wurden, der Fall war, minimierte dies folglich die Chance auf die Entwicklung einer ANS.

Auch die Auswahl des KM spielt für das Outcome eine Rolle. Wird ein niedrig-osmolares, nicht ionisches KM verwendet, so vermuten Hwang et al. eine niedrige Wahrscheinlichkeit eine ANS zu entwickeln [76]. Dies bestätigt auch McCullough in seinem Report. Das nicht ionische isoosmolare Iodixanol sei das am wenigsten nephrotoxische Agens, welches als KM genutzt werden kann [11]. Das im DHZB verwendete KM Accupaque 300 von GE Healthcare, Braunschweig (647 mg Iohexol; entsprechend 300 mg gebundenes Iod/ml) gehört ebenfalls zu den nicht ionischen KM.

Trotzdem sei die Verwendung von KM bei HK-Untersuchungen und deren Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen. Patzer machte in seinem Review zur Nephrotoxizität und der damit bestehenden Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines ANS darauf aufmerksam, dass die Verwendung eines KMs bei Kindern noch nicht ausreichend untersucht und die Inzidenz bisher nicht eindeutig ist [80].

Stacul et al. berichteten in ihrer Studie von einem signifikant erniedrigten Risiko für die Entwicklung einer KM-induzierten ANS, wenn das KM vor Computertomografie-Untersuchungen intravenös im Vergleich zu intraarteriell appliziert wird [81].

Bereits in mehreren Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass bei einer großen Menge an verwendetem KM das Risiko eines ANS größer ist, als bei geringen Mengen verwendetem KM [82, 83].

Auch dies konnte in der Studie im DHZB nicht nachgewiesen werden. Hier konnte keine relevante Korrelation zwischen Biomarker und KM gefunden werden. So lässt sich eine KM-induzierte ANS in dieser durchgeführten Studie nicht nachweisen.

Ebenfalls zeigte eine zwischen 2011 und 2013 in Polen von Lichosik et al. durchgeführte Studie ähnliche Ergebnisse. Dabei wurde der Biomarker NGAL bei der Entstehung einer KM-induzierten ANS vor und nach KM-Exposition bei Kindern gemessen. Obwohl diese untersuchten Kinder renale Fehlbildungen, wie beispielsweise eine Hydronephrose (61%) oder eine Urolithiasis (12%) vorzuweisen hatten, war die Nierenfunktion bei den Kindern nicht eingeschränkt. So zeigte sich nach KM-Exposition kein signifikanter Anstieg von NGAL. Lichosik et al. sehen in NGAL zwar einen potenten Biomarker, bei Patienten mit normaler oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion konnte NGAL jedoch nicht zur Risikoeinschätzung einer KM-induzierten ANS verwendet werden [84].

Dies lässt die Vermutung zu, dass die Schädigung durch KM bei sonst uneingeschränkter Nierenfunktion zu gering ist, um signifikante Anstiege der Biomarker in der Studie im DHZB nachweisen zu können.

4.4. Die Problematik der Cutoffs

Ein weiteres Problem sind fehlende Cutoff-Werte der Biomarker. Da die Entdeckung der Biomarker im Vergleich zum Beispiel zu Kreatinin noch relativ neu ist, fehlt nicht nur die Erfahrung mit den Biomarkern, sondern auch Daten aus Massenerhebungen, um Referenzwerte und Cutoff-Werte zu schaffen. Häufig wurden bestehende Werte von Erwachsenen auf Kinder übertragen ohne sich der Konsequenz der Referenzwerte bewusst zu sein [73]. Auch Cullen et al. fordern altersabhängige Cutoff-Werte, da nicht nur in den im DHZB erhobenen Werten deutliche Unterschiede je nach Alter des Patienten gefunden wurden. Die Umsetzung dessen ist bisher jedoch noch sehr eingeschränkt durchgeführt und die Datenlage daher überschaubar [55].

In einer in Indien von Sonkar et al. durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass der Biomarker β 2M beispielsweise nicht nur bei Patienten mit Nierenschädigungen unterschiedlicher Genese zu erhöhten Werten führten, sondern auch bei ca. 22% der gesunden Vergleichsprobanden Erhöhungen, wenn auch in milderer Form, vorgefunden wurden. Dies soll noch einmal die Schwierigkeit des Vergleichens und die Notwendigkeit einer Etablierung von Cutoff-Werten verdeutlichen [85].

4.5. Auswertung bestehender Cutoff-Werte

Allgemein gibt es viele Versuche, Cutoff-Werte für die neuen Biomarker zu etablieren. Da dies jedoch noch am Anfang steht, gibt es für die Diagnose der ANS bei den

beschriebenen Biomarkern verschiedene Cutoff-Werte, die sich zum Teil stark unterscheiden.

Dabei konnten nur für CyC und NGAL Cutoff-Werte in bisherigen Studien gefunden werden. Für die anderen in dieser Studie ausgewerteten Biomarker wurden bisher keine Cutoff-Werte etabliert. Dies bestärkt erneut die wenige Erfahrung und die fehlende Auswertung der Biomarker, um sie für den Alltag anwendbar zu machen.

Jedoch handelt es sich meistens um Cutoff-Werte für Blutuntersuchungen. Dies verdeutlicht erneut, dass die Untersuchungen von Biomarkern aus dem Urin noch weiter untersucht werden muss.

4.5.1. Cutoff für CyC

Briguori et al. zeigten in ihrer 2009 durchgeführten Studie, dass signifikante Vorhersagen für die Entwicklung und das Vorhandensein eines ANS dann vorliegen, wenn CyC um mehr als 10% vom Ausgangswert angestiegen ist und umgehen damit das Etablieren eines allgemeinen Cutoffs [61].

Benutzt man den von Zappitelli et al. geforderten Cut-Off für CyC von 1160 ng/ml, dann fallen von den während der HK-Untersuchungen eingeschlossenen Patienten, nur einer unter den Begriff der ANS [49]. Dabei handelt es sich um einen Patienten nach Herztransplantation, mit vorher bestehender eingeschränkter Nierenfunktion (1360 ng/ml vHK/ 1510 ng/ml nHK). Es handelt sich jedoch um einen Cutoff im Serum, Werte für Urinproben wurden bisher nicht etabliert.

4.5.2. Cutoff für NGAL

Filiopolous et al. postulieren in ihrer Studie einen Cut-Off für NGAL von 200 ng/ml im Serum für eine ANS [77]. Wendet man diesen an, so trifft diese Anforderung bei 6 Patienten nach HK zu (Mittelwert 353,17 ng/ml, Median 289,5 ng/ml), aber bereits vor HK auf 8 Patienten (Mittelwert bei 285,5 ng/ml, Median 255,5 ng/ml).

Interessanterweise gibt es in verschiedenen Studien verschieden verwendete Cutoff-Werte für NGAL beim Vorhandensein einer ANS. Während unter anderem von Hirsch et al. ein Cutoff von 100 ng/ml gefordert wird, liegt er bei Haase et al., bei signifikanter Bestätigung einer ANS, bei 150 ng/ml [36; 37]. Bei der Suche nach Cutoff-Werten für NGAL finden sich auch häufig Studien zu Harnwegsinfekten (HWI) und NGAL. Dabei liegt der Cutoff natürlich sehr viel niedriger,

bei Yilmaz et al. bei 20 ng/ml im Urin mit einer Sensitivität und Spezifität von 97% und 76% [50]. Danach würden 43 der 87 Patienten vor HK (bzw. 40 Patienten nach HK) in die Kategorie eines HWI fallen, was den verwendeten Cutoff-Wert in Frage stellt.

Für die anderen in dieser Studie ausgewerteten Biomarker wurden bisher keine Cutoff-Werte etabliert. Dies bestärkt erneut die wenige Erfahrung und die fehlende Auswertung der Biomarker, um sie für den Alltag anwendbar zu machen.

4.6. Vergleich der Messmethoden

Der Vergleich der Messmethoden zeigt, wie oben dargestellt, grundsätzlich verschiedene Werte, jedoch kann man ähnliche prozentuale Veränderungen verzeichnen. Dies verdeutlicht zum einen die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit der Werte, nicht nur in dieser Studie sondern auch in anderen.

Außerdem wird dadurch das Etablieren beziehungsweise Auswerten von Cutoff-Werten noch schwieriger. Betrachtet man die oben diskutierten Cutoffs, wie zum Beispiel den von Filiopoulos et al. geforderten Cutoff für NGAL von 200 ng/ml [77], dann fallen bei der Auswertung mittels SIA bei NGAL 6 Patienten sowohl vor (Mittelwert 291,83 ng/ml, Median 254,5 ng/ml) als nach HK (Mittelwert bei 353,17 ng/ml, Median 289,5 ng/ml) unter die Diagnose einer ANS. Bei der Auswertung mittels CMIA ist es sowohl vor HK als auch nach HK nur jeweils ein Patient (vHK 204 ng/ml/ nHK 281,6 ng/ml). Selbst wenn man einen niedrigeren Cutoff, wie den von Hirsch et al. geforderten Wert von 100 ng/ml verwendet, zeigt sich beim Vergleich der Messmethoden ein deutlicher Unterschied [36].

Während in der Auswertung mittels SIA vor HK 10 Personen den Cutoff überschreiten, sind es nach HK 11 Personen (Mittelwert vHK 229,7 ng/ml versus nHK 259,36 ng/ml, Median 215 ng/ml versus 201 ng/ml). Im Vergleich dazu sind es nach Auswertung mittels CMIA vor HK nur 4 Patienten über dem Cutoff (Mittelwert 150,3 ng/ml, Median 148,45 ng/ml) und nach HK ebenfalls 4 Patienten (Mittelwert 180,7 ng/ml, Median 169,5 ng/ml). Eine Vergleichbarkeit und Aussagekraft über die Biomarker ist damit schwer zu treffen.

4.7. Verbesserungspotenzial

Die Auswertung der multiplen Störfaktoren gibt einige Anstöße zur Verbesserung der Aussagekraft der Studie.

Bisher gibt es vor allem viele pädiatrische Studien bezüglich des ANS nach Operationen am KPB. Die Entwicklung einer KM-induzierten Nierenschädigung wurde bei Kindern bisher weniger untersucht. In unserer durchgeführten Studie kam es nach KM-Gabe nicht zur Entwicklung eines ANS. Daher sollten nicht nur größere und multizentrische Studien erfolgen, sondern das Augenmerk auch vermehrt auf die KM-induzierte ANS gelegt werden. Denn auch wenn die Intensität der Schädigung geringer ist, sollte die Detektion ebenso früh erfolgen wie nach KPB [15, 57, 76].

Außerdem muss die Beeinflussung der einzelnen Biomarker und deren Abhängigkeit von Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Ähnlichem weiter untersucht werden. Denn um dies als Vorteil der neuen Biomarker gegenüber dem standardisierten Kreatinin zur Beurteilung der Nierenfunktion zu etablieren, bedarf es dem Ausschluss dieser Einflussfaktoren. Trotz der möglichen Einflussfaktoren bleibt jedoch der Vorteil der Biomarker gegenüber Kreatinin, dass die Veränderungen der Werte früher nach dem Ereignis der Nierenschädigung nachweisbar sind [86].

Briguori fasst die Probleme der Umsetzung zur adäquaten Anwendung der Biomarker zusammen. Es besteht eine limitierte Evidenz für die optimale Abnahmemethode (Urin versus Blut), die optimale Abnahmezeit, sowie die Cutoff-Werte und klinische und prognostische Signifikanz in der Detektion einer ANS [30, 32].

Natürlich sollten diese Werte in multizentrischen größeren Studien repräsentativ bestätigt werden, sodass man den Anstieg der Biomarker zumindest als Warnzeichen werten und mit einer frühen Therapie beginnen kann [10].

Arthur et al. untersuchten in ihrer Studie 35 verschiedene Biomarker hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit zur Detektion einer ANS. Dabei zeigten die Biomarker bei schwerer ANS bessere prädiktive Werte als bei frühen Stadien der ANS. Auch dies sollte bei der im DHZB durchgeführten Studie berücksichtigt werden. Möglicherweise wurden zwar Einschränkungen oder kurzzeitige Auswirkungen auf die Nierenfunktion durch das KM erreicht, es wäre jedoch möglich, dass diese zu leicht für die Detektion durch die Biomarker gewesen sind [87].

Es sollte also bei der Bestimmung von Biomarkern zur Detektion einer ANS nicht nur auf eine saubere Probengewinnung und Lagerung der Proben geachtet werden. Außerdem sollte über die Verwendung von Serumproben nachgedacht werden und ebenfalls die Dauer der Probengewinnung nach HK ausgeweitet werden.

5. Ausblick in die Zukunft

In der durchgeführten Studie manifestierte sich klinisch bei keinem Patienten eine ANS, obwohl bei einigen Patienten ein relevanter Anstieg der Biomarker laut bestehender Cutoffs der ANS zu beobachten war. Umso wichtiger macht dies die Detektion der subklinischen ANS. Denn auch wenn es eine leichte Schädigung ist, so ist es umso wichtiger, diese zu beheben und eine stärkere Schädigung zu vermeiden. Dies spielt vor allem bei Patienten mit AHF eine Rolle, welche nicht selten mehrere HK-Untersuchungen erhalten [76].

Darauf legten Haase und seine Kollegen in ihrer Studie ihren Schwerpunkt, bei der Untersuchung der Auswirkung von NGAL bei der Entwicklung einer subklinischen ANS. Es wurden Daten verschiedener Studien untersucht, welche Kreatinin und NGAL kritisch kranker Patienten untersucht hatten und legten ein Augenmerk auf die Notwendigkeit einer Dialyse, der Krankenhausverweildauer und des Outcomes. Dabei kam zum Ausdruck, dass bei Anstieg des Kreatinins bereits wertvolle Zeit verschenkt wurde und bereits früher, nur durch Anstieg der Biomarker, in dieser Studie NGAL, zu Vorsicht und gegebenenfalls bereits einer Therapie führen sollte. Denn bei denjenigen Patienten, bei denen ein normales Kreatinin, aber ein erhöhtes NGAL vorhanden war, lag nicht nur eine erhöhte Mortalitätsrate vor, auch die Verweildauer auf der Intensivstation im Vergleich zu den Patienten mit normwertigem NGAL war erhöht [88].

Dies zeigt zum einen die Wichtigkeit des subklinischen ANS, zum anderen zeigt es aber auch, dass noch viele weitere Studien notwendig sind, um den Begriff und die folgenden Konsequenzen für die Therapie zu etablieren. Haase et al. verdeutlichten, dass ein positives NGAL das gleiche Risiko für ein schlechtes Outcome birgt, wie ein positives Kreatinin [88]. Nur dass ein erhöhtes NGAL potentiell eine frühere Diagnose möglich machen kann.

Die Hoffnung ist daher, dass Biomarker, wie NGAL eine frühe und noninvasive Detektion der ANS im Urin ermöglichen. So wären bereits frühzeitig Interventionen zur

Prävention weiterer Schäden denkbar, wie unter anderem eine frühere Überwachung, ein Vermeiden nephrotoxischer Substanzen und eine optimierte Hydrierung [89].

Denn je früher eine Intervention stattfindet, desto größer ist die Chance die renale Dysfunktion zu verbessern [2]. Außerdem könnten die Biomarker optimalerweise nicht nur zur Detektion der Nierenschädigung genutzt werden, sondern auch die Effektivität der therapeutischen Interventionen leichter evaluieren [35].

5.1. Kombination der Biomarker

Auch zeigte sich in der von Seitz et al. durchgeführten Studie keine Korrelation zwischen dem Anstieg von NGAL und der Schwere der ANS. Aufgrund der großen Variabilität der postoperativen Werte konnte kein optimaler Cutoff-Wert generiert werden, obwohl NGAL ein effektiver früher Marker für eine ischämische ANS ist. Doch in Kombination mit CyC sei eine Einschätzung für die frühe Detektion möglich [74]. Daher sollte in zukünftigen Studien auch ein Augenmerk auf die Kombination von mehreren Biomarkern gelegt werden. Dadurch können die Stärken der Biomarker genutzt werden, um die Detektion der ANS zu vereinfachen. Dies postuliert auch Han in seiner Studie zur Untersuchung einer ANS nach Operation am Bypass. Denn gerade die Kombination von mehreren Biomarkern, bei ihm KIM-1 und NGAL, ergab eine hohe Sensitivität [57].

5.2. Etablieren von Schnelltests

Bereits 2009 berichteten Vaidya et. al von der Hoffnung und dem großen Potential eines schnellen Urintests für die frühe Bestimmung einer ANS. Dies würde bedeuten, dass man im besten Fall eine Nierenschädigung bereits vor einem signifikanten Verlust der Nierenfunktion erkennen könnte und gegebenenfalls bereits ambulant eine Testung durchführen können wird [90].

Das Problem, auf das Brott et al. ebenfalls hingewiesen hat, ist die wenige bisherige Erfahrung mit den Biomarkern. So sind inzwischen zwar einige vielversprechende Studien durchgeführt worden, jedoch sind Stabilität, bedarfsgerechte Lagerung und weitere Einflussfaktoren noch nicht ausreichend untersucht [75]. Bis zur Etablierung von Schnelltests für den Alltag bedarf es also noch vielen weiteren Studien.

Polat et al. führten bezüglich NGAL eine sehr interessante Studie durch. Und zwar war ihre Hypothese, durch die Höhe des Anstiegs von NGAL zwischen prärenal und

intrinsischer ANS unterscheiden zu können. Dabei zeigten sich bei intrinsischer ANS signifikant höhere Werte. Außerdem wurden deutlich höhere Absolutwerte von NGAL bei den Patienten verzeichnet, welche an einer persistierenden ANS litten und daran verstarben (Ausheilung 352 ± 366 ng/ml versus Persistenz 568 ± 387 ng/ml) [53].

Somit könnte in der Zukunft mittels Schnelltest nicht nur das Vorliegen einer ANS sondern auch deren Ursache detektiert werden. Gerade das Einsetzen in Notaufnahmen könnte daher Arbeitsschritte beschleunigen, um Therapien einzuleiten und das Outcome einzuschätzen [91, 92].

5.3. Schlussfolgerung

Zusammenfassend gibt es einige Biomarker, welche schonend für die Patienten im Urin erfasst werden könnten. Diese zeigen zwar verschiedene Einflussfaktoren, jedoch keine wegweisenden Erkenntnisse beim Detektieren einer ANS. Trotz Zyanose und KM-Applikation sind die Patienten mit einer messbaren Nierenfunktionsstörung in dieser Studiengruppe zu gering, um Aussagen über die Vorhersagekraft der Biomarker für diese Fragestellung zu machen.

So könnte bei größerer Studiengruppe eventuell auch durch die Kombination dieser Biomarker ein Algorithmus entwickelt werden, der die frühzeitige Detektion einer ANS ermöglicht. Es sollten jedoch auch weiterhin die hier dargelegten Einflussfaktoren weiter untersucht werden. So sind die Biomarker zusammenfassend ähnlich wie Kreatinin von vielen Faktoren abhängig.

Aktuell erlauben die Biomarker keine Risikoabschätzung, sodass ihre Verwertbarkeit sehr fragwürdig ist. Bei fehlenden erkennbaren Trends bzw. sehr variablen Tendenzen ist eine Anwendung im Alltag nicht realisierbar. Es zeigt sich in dieser durchgeführten Studie keine Praktikabilität um mittels störungsunabhängigen Biomarkern auch leichte Nierenschädigungen, wie eine subklinische ANS zu entdecken und somit eine frühzeitige Therapie zu starten und Komplikationen zu verhindern.

Literaturverzeichnis

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:253–263
2. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231-38
3. Kafkas N, Liakos C, Zoubouloglou F, Dagadaki O, Dragasis S, Makris K. Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin as an Early Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Elective Invasive Cardiac Procedures. *Clin Cardiol.* 2016 Aug;39(8):464-70
4. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney International* 2008; 73, 1008-1016
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; 11:R31
6. Vaidya SV, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008 ; 48: 463–493
7. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:200–222
8. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2151-2157
9. Loh TP, Metz MP. Trends and physiology of common serum biochemistries in children aged 0-18 years. *Pathology.* 2015 Aug;47(5):452-61
10. Bennet M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-673
11. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1419–1428

12. Fuchs TC, Hewitt P. Biomarkers for Drug-Induced Renal Damage and Nephrotoxicity—An Overview for Applied Toxicology. *The AAPS Journal* 2011; 13(4): 615-631
13. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury *Kidney Int.* 2008 April ; 73(7): 863–869
14. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (1): 61–69
15. Abdel Ghani A, Al Helal B, Hussain N. Acute Renal Failure in Pediatric Patients: Etiology and Predictors of Outcome *Saudi J. Kidney Dis Transplant* 2009; 20(1):69-76
16. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Mérouani A, Lacroix J, Gauvin F. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(1):29-35
17. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:96–101
18. Amini S, Abbaspour H, Morovatdar N, Robabi HN, Soltani G, Tashnizi MA. Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury after Congenital Heart Surgery: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21(12):847-851
19. Ajami G, Derakhshan A, Amoozgar H, Mohamadi M, Borzouee M, Basiratnia M, Abtahi S, Cheriki S, Soltani M. Risk of nephropathy after consumption of nonionic contrast media by children undergoing cardiac angiography: a prospective study. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31(5):668-73
20. Morgan C, Al-Aklabi M, Garcia Guerra G. Chronic kidney disease in congenital heart disease patients: a narrative review of evidence. *Can J Kidney Health Dis.* 2015 Aug 11;2:27
21. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, Eckman JR. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev.* 2007 Jan-Feb; 15(1):31-4.

22. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998; 49: 91–95
23. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007; 71:1028–1035
24. Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int* 2007; 72(2):151-6
25. Barret BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994 Nov 24;331(21):1449-5
26. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275(19): 1489-94
27. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515-9
28. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Critical Care* 2012, 16(3):313
29. Ronco C, Stacul F, McCullough PA. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *Eur Radiol* 2013; 23:319-323
30. Briguori, Quintavalle C, Donnarumma E, Condorelli G. Novel Biomarkers for Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 568738
31. Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) Biomarker. *Acta Medica Indonesiana* 2012; 44(3):246-55
32. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16(S1): S22–S30
33. Kim BH, Yu N, Kim HR, Yun KW, Lim IS, Kim TH, Lee MK. Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children. *Ann Lab Med* 2014; 34(5): 354-359

34. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney International* 2002; 62: 237–244
35. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre J, Murray PT. Urinary Biomarkers in the Clinical Prognosis and Early Detection of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2154–2165
36. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-2095
37. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1012–1024
38. Kim NH, Oh JH, Seo JA, Lee KW, Kim SG, Choi KM, Kang YS, Han SY, Han KH, Ji YH, Cha DR. Vascular endothelial growth factor(VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy. *Kidney International* 2005; 67: 167-177
39. Peng W, Chen J, Jiang Y, Shou Z, Chen Y, Wang H. Non-invasive detection of acute renal allograft rejection by measurement of vascular endothelial growth factor in urine. *J Int Med Res* 2007; 35:442-449
40. Vaidya V, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C, Bradwin G, Matsouaka R, Betensky RA, Curhan GC, Bonventre JV. Urinary Biomarkers for Sensitive and Specific Detection of Acute Kidney Injury in Humans. *Clin Transl Sci*. December 2008; 1(3): 200–208
41. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, Griffiths RE, Devarajan P. Serum Cystatin C Is an Early Predictive Biomarker of Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1552-1557
42. Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(8):587-92

43. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2):221–226
44. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416–1421
45. Takashi M, Zhu Y, Miyake K, Kato K. Urinary 28-kD calbindin-D as a new marker for damage to distal renal tubules caused by cisplatin-based chemotherapy. *Urol Int.* 1996; 56(3):174-9
46. Takashi M, Hasegawa S, Ohmura M, Ohshima S, Kato K. Significant elevation of urinary 28-kD calbindin-D and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *International Urology and Nephrology* 1998; 30 (4):407-15
47. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 2010; 15(4):419-428
48. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 254–273
49. Zappitelli M, Krawczeski CD, Devarajan P, Wang Z, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Bennett MR, Ma Q, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney International* 2011; 80(6): 655–662
50. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, Aydogan G, Ozpacaci T, Hatipoglu S. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2387–2392
51. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010; 36 (3):444-51

52. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11(6): R127
53. Polat M, Fidan K, Derinöz O, Gönen S, Söylemezoglu O. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a follow-up marker in critically ill pediatric patients with established acute kidney injury. *Renal Failure* 2013; 35(3): 352–356
54. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008; 74(8): 1059–1069
55. Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 190–193
56. Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ, Borland TM, Bryant SC, Kashani KB, Larson TS, Lieske JC. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1175–1185
57. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5):873–882
58. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114(6):1570-4
59. Weber CL, Bennet M, Er L, Bennet MT, Levin A. Urinary NGAL levels before and after coronary angiography: a complex story. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3207–3211
60. Zheng JY, Xiao YY, Yao Y, Han L. Is serum cystatin C an early predictor for acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children? *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2013; 29: 494-499

61. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, Castaldo D, De Micco F, Ricciardelli B, Colombo A. Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation* 2010; 121:2117-2122
62. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney International* 2012; 81:1254–1262
63. Okamoto Y, Nagai T, Nakajo I, Seta K, Gotoh Y, Fujita N, Fukui T, Masuzawa T. Determination of age-related changes in human vascular endothelial growth factor in the serum and urine of healthy subjects. *Clin Lab*. 2008;54(5-6):173-7
64. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51:1795-802
65. Bennet MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(4): 677–685
66. Zwiers AJ, de Wildt SN, de Rijke YB, Willemsen SP, Abdullahi NS, Tibboel D, Cransberg K. Reference intervals for renal injury biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in young infants. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53:1279-89
67. Cangemi G, Storti S, Cantinotti M, Fortunato A, Emdin M, Bruschetti M, Bugnone D, Melioli G, Clerico A. Reference values for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in pediatric age measured with a fully automated chemiluminescent platform. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(5): 1101–1105
68. Gupte PA, Vaideeswar P, Kandalkar BM. Cyanotic nephropathy-a morphometric analysis. *Congenit Heart Dis*. 2014; 9(4):280-58
69. Amornchaicharoensuk Y, Werawatganon T, Tohsukhowong P, Boonla C, Gengsakul A, Tarunotai T, Samankatiwat P, Treewatchareekorn M. Comparison of Renal Function between Cyanotic and Acyanotic Congenital Heart Disease in Children and Adolescent. *J Med Assoc Thai* Vol. 95 No. 12 2012

70. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005; 38(1):1-8
71. Woo KS, Choi JL, Kim BR, Kim JE, Han JY. Clinical Usefulness of Serum Cystatin C as a Marker of Renal Function. *Diabetes Metab J* 2014; 38:278-284
72. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, Barron J, Lemmey A. GFR Estimation Using Cystatin C is not independent of body Composition. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(5):712-9
73. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbisetti V, Pearce RE, Jorgensen AL, Lin Y, Bonventre JV, Smyth RL, Pirmohamed M. Reference intervals for urinary renal injury biomarkers KIM-1 and NGAL in healthy children. *Biomark Med.* 2014; 8(10):1189–1197
74. Seitz S, Rauh M, Gloeckler M, Cesnjevar R, Dittrich S, Koch AME. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143:13744
75. Brott DA, Adler SH, Arani R, Lovick SC, Pinches M, Furlong ST. Characterization of renal biomarkers for use in clinical trials: biomarker evaluation in healthy volunteers. *Drug Design, Development and Therapy* 2014;8 227–237
76. Hwang YJ, Hyun MC, Choi BS, Chun SY, Cho MH. Acute Kidney Injury after Using Contrast during Cardiac Catheterization in Children with Heart Disease. *J Korean Med Sci* 2014; 29:1102-1107
77. Filiopoulos V, Biblaki D, Lazarou D, Chrisis D, Fatourou M, Lafoyianni S, Vlassopoulos D. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early predictive marker of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients undergoing computed tomography. *Clin Kidney J* 2013; 6:578–583
78. Zwiers AJ, de Wildt SN, van Rosmalen J, de Rijke YB, Buijs EA, Tibboel D, Cransberg K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies critically ill young children with acute kidney injury following intensive care admission: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2015 Apr 21;19:181

79. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930-936
80. Patzer L, Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(12):2159–2173
81. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G; Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 2: 2527-2541
82. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5):368-75
83. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, De Franco AC, Eagle KA, Mc Ginnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Moscucci M. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol.* 2002; 90(10):1068-73
84. Lichosik M, Jung A, Jobs K, Mierzejewska A, Zdanowski R, Kalicki B. Interleukin 18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40(4): 447-453
85. Sonkar GK, Singh RG. A preliminary study on the significant value of beta-2-microglobulin over serum creatinine in renal transplant rejection and renal failure *Singapore Med J* 2008; 49(10):786-789
86. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr.Nephrol.* 2009; 24(2):265–274
87. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, Tumlin JA, Chawla LS, Shaw AD; SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014; 85(2): 431–438

88. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2001; 57 (17): 1752-61
89. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482:298–307
90. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V, Glaab WE, Troth SP, Sistare FD, Prozialeck WC, Edwards JR, Bobadilla NA, Mefferd SC, Bonventre JV. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 2009; 76(1): 108–114
91. Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennet M, Ma Q, Devarajan P, Mehta R, Goldstein SL. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatric Nephrology* 2011; 26: 267-274
92. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Polland A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ, Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J. Diagnostic and Prognostic Stratification in the Emergency Department Using Urinary Biomarkers of Nephron Damage: A Multicenter Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(3): 246–255

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicola Moldenhauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Auswertung von Biomarkern der akuten Nierenschädigung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern nach Herzkatheteruntersuchungen** 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen 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

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Promotion unterstützt haben.

Zunächst bedanke ich mich bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. Stephan Schubert.

Danke für die jahrelange Unterstützung, für die Hilfe bei der Verwirklichung dieser Studie und jedes offene Ohr. Unsere Gespräche dienten nicht nur der Lösung von Problemen sondern außerdem stets als Motivation.

Desweiteren möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Mann und meinen Freunden bedanken, die mir jederzeit eine Stütze, sowie seelischer Halt waren und mir mit ihrer moralischen und motivierenden Unterstützung eine große Hilfe waren.

Besonderen Dank richte ich an Diandra Schulze für die konstruktive Durchsicht und kritische Betrachtung der Arbeit, sowie jeden Denkanstoß.

Vielen Dank für all die hilfreichen und positiven Worte, die über die Zeit zum Abschluss dieser Arbeit geführt haben.