

Universitäres Herzzentrum Hamburg

Prof. Dr. Stephan Blankenberg

Prof. Dr. Paulus Kirchhof

**Neue Biomarker der akuten Nierenschädigung nach koronarer
Bypassoperation – ein Multi-OMICs Ansatz**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julian Michael Kemper
aus Georgsmarienhütte

Hamburg 2023

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.11.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Edzard Schwedhelm

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Renate Schnabel

Datum der Disputation: 25.07.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Postoperative akute Nierenschädigung	1
1.1.1 Epidemiologie und Klassifikation	1
1.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren	5
1.1.3 Perioperative Risikofaktoren	9
1.1.4 Biomarker	10
1.1.4.1 OMICs Ansatz	11
1.1.4.2 Multi-OMICs Ansatz	14
1.2 Ziele dieser Arbeit	15
2. Methodik	16
2.1 AFHRI-B Studie	16
2.1.1 Studienziele	16
2.1.2 Ethik	17
2.1.3 Studiendesign	17
2.1.3.1 Definition der Endpunkte	17
2.1.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.1.3.3 Einwilligungserklärung	19
2.2 Datenerhebung und Probengewinnung	19
2.2.1 Baseline Daten	19
2.2.2 Probengewinnung	21
2.2.3 Soarianrecherche	21
2.2.4 Follow up	21
2.3 Multi-OMICs Analysen	22
2.3.1 Genomics	22
2.3.2 Transcriptomics	23
2.3.3 Proteomics	23
2.3.4 Metabolomics	24
2.4 Statistische Methodik	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Baseline Charakteristika	26
3.2 Klinische Endpunkte	27
3.3 Postoperativer Serum Kreatinin Verlauf	27
3.4 Genomics	28
3.5 Transcriptomics	29
3.6 Proteomics	38
3.7 Metabolomics Serum	41
3.8 Metabolomics Gewebe	42
4. Diskussion	43
4.1 Funktionelle Relevanz der OMICs Marker	43
4.1.1 Transcriptomics - klinische Endpunkte	43

4.1.2 Transcriptomics - Serum Kreatinin.....	46
4.1.3 Proteomics	52
4.2 Integration der OMICs Marker	54
4.3 Limitationen	58
4.4 Ausblick	59
5. Zusammenfassung	60
6. Abkürzungsverzeichnis	62
7. Literaturverzeichnis	63
8. Danksagung.....	79
9. Lebenslauf	80
10. Eidesstattliche Versicherung.....	82

1. Einleitung

1.1 Postoperative akute Nierenschädigung

Nach den Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) - Kriterien ist die akute Nierenschädigung (AKI) als eine rasche Abnahme der Nierenfunktion, die potenziell reversibel ist, definiert. (1) Tritt sie im Zuge herzchirurgischer Operationen auf, spricht man von einer herzchirurgisch assoziierten akuten Nierenschädigung (CSA-AKI). (1) Mit einer Inzidenz von 22% und einer signifikanten Erhöhung der Morbidität ist sie ein klinisch bedeutsames Thema. (2) AKI ist der stärkste Prädiktor für Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen. (3) Zusätzlich ist sie assoziiert mit verlängerten Krankenhausaufenthalten, erhöhten Gesundheitskosten und in bis zu 2% der Fälle ist ein Nierenersatzverfahren (RRT) erforderlich. (4) Neben der klinischen Relevanz besteht somit auch eine sozioökonomische Bedeutung. (4)

1.1.1 Epidemiologie und Klassifikation

Verschiedene Klassifikationen wurden für AKI entwickelt, welche zum Teil zeitgleich bestanden und Vergleiche zwischen Studien erschwerten. (5) Folglich wurden 2004 die Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function und End-stage kidney disease (RIFLE) Kriterien entwickelt. (6) AKI wird in fünf Schweregrade, hinsichtlich der Veränderung der Serum Kreatinin Konzentration (SCr) bzw. der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und des Urinvolumens unterschieden. (6)

Tabelle 1: RIFLE Kriterien (5)

Schweregrad	SCr oder GFR	Urinvolumen
Risk	↑ SCr x 1,5 oder ↓ GFR > 25%	<0,5 mL/kg/h x 6 h
Injury	↑ SCr x 2 oder ↓ GFR > 50%	<0,5 mL/kg/h x 12 h
Failure	SCr ≥ 4 mg/dL oder ↑ SCr (> 0,5 mg/dL)	<0,3 mL/kg/h x 6 h oder Anurie x 12 h
Loss of kidney function	Kompletter Verlust der Nierenfunktion > 4 Wochen	
End-stage kidney disease	Kompletter Verlust der Nierenfunktion > 3 Monate	

Dargestellt sind die RIFLE Kriterien, welche anhand der Serum Kreatinin Konzentration (SCr), der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und dem Urinvolumen AKI in fünf schwere Grade einteilt.

Dadurch wurde eine Klassifikation geschaffen, die einen globalen Standard setzt und klinisch praktikabel ist. (5) Außerdem korrelieren die Schweregrade mit klinischen Endpunkten, wie bspw. der Mortalität. (5) Limitationen zeigen die RIFLE Kriterien hinsichtlich des prognostischen Wertes bei kritisch kranken Patient:innen, da der Einsatz eines RRT nicht berücksichtigt wird. (5) Auch findet keine Differenzierung hinsichtlich der Ätiologie von AKI statt. (5)

Die RIFLE Kriterien wurden 2007 weiterentwickelt zu den Acute Kidney Injury Network (AKIN) Kriterien. (7) Durch den Ausschluss einer postrenalen Obstruktion und einer unzureichenden Hydratation als Genese von AKI wird die Ätiologie eingegrenzt. (7) AKI wird nicht mehr in fünf, sondern in drei Schweregrade unterteilt. (7) Zur Diagnose werden SCr und Urinvolumen sowie der Einsatz eines RRT herangezogen, wobei schon eine geringe Zunahme an SCr ($\geq 0,3$ mg/dL) zur Diagnose ausreicht. (7) Die GFR wird nicht mehr als Diagnosekriterium betrachtet. (7)

Tabelle 2: AKIN Kriterien (5)

Schweregrad	SCr	Urinvolumen
1	↑ SCr \geq 0,3 mg/dL oder ↑ SCr x 1,5	<0,5 mL/kg/h x 6 h
2	↑ SCr x 2	<0,5 mL/kg/h x 12 h
3	↑ SCr x 3 oder SCr \geq 4 mg/dL oder ↑ SCr (> 0,5 mg/dL) oder Notwendigkeit von RRT	<0,3 mL/kg/h x 6 h oder Anurie x 12 h

Dargestellt sind die AKIN Kriterien, welche anhand der Serum Kreatinin Konzentration (SCr) und dem Urinvolumen AKI in drei schwere Grade einteilt.

Durch diese Erweiterung kann die Sensitivität und Spezifität der Diagnose von AKI erhöht werden, insbesondere da schon eine geringe Steigerung der SCr mit einer Mortalitätssteigerung einhergeht. (8) Außerdem erlauben die AKIN Kriterien eine ätiologische Eingrenzung. (5) Der prognostische Werte bei kritisch kranken Patient:innen kann durch das Hinzuziehen der RRT als Kriterium gesteigert werden. (5)

Die RIFLE und AKIN Kriterien wurden 2012 zu den KDIGO Kriterien zusammengefasst und vereinfacht. (1) Kennzeichnend ist der akute Anstieg von SCr oder eine Periode von Oligurie. (1)

Tabelle 3: KDIGO Kriterien (1)

Schweregrad	SCr	Urinvolumen
1	↑ SCr ≥ 0,3 mg/dL oder ↑ SCr x 1,5-1,9	<0,5 mL/kg/h x 6 h-12 h
2	↑ SCr x 2-2,9	<0,5 mL/kg/h x ≥ 12 h
3	↑ SCr x 3 oder SCr ≥ 4 mg/dL oder Notwendigkeit von RRT	<0,3mL/kg/h x ≥ 24 h oder Anurie x 12 h

Dargestellt sind die KDIGO Kriterien, welche anhand der Serum Kreatinin Konzentration (SCr), dem Urinvolumen AKI und der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (RRT) in drei schwere Grade einteilt.

Die KDIGO Kriterien sind aktueller Goldstandard in der Diagnose und Risikostratifizierung von AKI. (9) Hinsichtlich einer ätiologischen Differenzierung wird keine Konkretisierung vorgenommen. (10) Der Schweregrad nach den KDIGO Kriterien ist unabhängig von den Ausgangswerten der SCr Konzentration mit Mortalität assoziiert. (10)

Die globale Inzidenz von herzchirurgisch assoziierter Nierenschädigung beträgt 22%. (2) KDIGO Grad I tritt bei 14%, KDIGO Grad II bei 4% und KDIOG Grad III bei 3% aller herzchirurgischen Patient:innen auf. (11) Die Rate von RRT beträgt 2%. (11) Im Rahmen von aortokoronaren Bypass Operationen werden niedrigere Inzidenzen festgestellt im Vergleich zu Herzklappen- oder Aorten Operationen (19%, 27%, 29%). (2) Trotz des in der Literatur beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen dem Einsatz der Herzlungenmaschine (HLM) und CSA-AKI, ist kein Inzidenzunterschied bei Operationen mit (on-pump) bzw. ohne HLM (off-pump) festzustellen. (2) Als Hypothese gelten vermehrte hämodynamische Alliterationen bei off-pump Operationen, welche den positiven Effekt negieren. (4)

1.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Pathophysiologie von CSA-AKI ist multifaktoriell und nicht abschließend verstanden. (4) Patient:innenspezifische, mechanische, inflammatorische, regional hypoxische und nephrotoxische Faktoren spielen eine Rolle, wodurch sich verschiedene perioperative Risikofaktoren ergeben. (4) Die einzelnen Faktoren wirken dabei oft synergistisch, was tierexperimentelle Studien erschwert. (12)

Patient:innenspezifische Faktoren

Mit erhöhtem Lebensalter sinkt die Nierenfunktion, welche sich in einer erhöhten SCr Konzentration und einer verminderten GFR zeigt. (13) Histologisch ist eine Abnahme der Anzahl funktionaler Nephrone sowie eine folgende Hypertrophie und Sklerose ebendieser kennzeichnend. (13) Makroskopisch lässt sich eine Abnahme des Nierenvolumens und eine Zunahme an Zysten und Tumoren feststellen. (13) Konsekutiv sinkt die funktionelle renale Reserve und ältere Patient:innen sind deswegen häufiger von CSA-AKI betroffen. (13)

Neben dem Lebensalter galt das weibliche Geschlecht als individueller Risikofaktor für renale Erkrankungen. (14) Für chronische Niereninsuffizienz konnte dies in einer systematischen Übersichtsarbeit gezeigt werden. (15) Eine Meta-Analyse mit über 1.500.000 Individuen konnte jedoch keinen Risikounterschied hinsichtlich des Geschlechts für CSA-AKI feststellen. (14)

Verschiedene Komorbiditäten sind mit CSA-AKI assoziiert. Patient:innen mit präoperativer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 30%) zeigen ein erhöhtes Risiko CSA-AKI zu entwickeln. (16) Pathophysiologisch wird folgende Hypothese in der Literatur angeführt: Die Nieren haben den größten Anteil am Herz-Minuten-Volumen in Relation zu ihrer Masse, die regionale Perfusion, gemessen an der regionalen Oxygenierung ist jedoch stark unterschiedlich. (12) Während im Cortex ein Sauerstoffpartialdruck von 50 mmHg beschrieben ist, beträgt der medulläre Sauerstoffpartialdruck lediglich 10-20 mmHg. (12) Grund ist die Optimierung der glomerulären Filtration und die Aufrechterhaltung der hohen Osmolarität im medullären Interstitium. (12) Die Steigerung der Osmolarität des Primärharns findet im medullär gelegenen aufsteigenden dicken Teil der Henle-Schleife durch aktiven Elektrolyttransport statt. (12) Dieser energie- und sauerstoffintensive Prozess bei

gleichzeitiger physiologischer relativer Hypoxie macht das Nierenmark vulnerable für hypoxische Zellschäden. (12) Durch hämodynamische Alliterationen bei herzchirurgischen Eingriffen, ist das Risiko für einen Insult in diesem Bereich besonders erhöht. (12) Chronisch prävalente Minderperfusion, wie bspw. durch Herzinsuffizienz, führt zu vergleichbaren pathophysiologischen Umbauten wie durch Alterung. (12) Die Stoffwechselleistung der verbleibenden Nephrone erhöht sich kompensatorisch, wodurch diese zusätzlich vulnerabel sind für Hypoxie. (12) Die bei Sauerstoffmangel auftretenden zelluläre Reaktionen führen unter anderem zu einer Leukozytenaggregation, welche einen Zusammenhang zur inflammatorischen Komponente in der Genese von CSA-AKI darstellt. (12)

Metabolischer Stress, charakterisiert durch erhöhte Glucose Konzentration und Hämoglobin A1c (HbA1c) Werte, ist im Zusammenhang mit CSA-AKI beschrieben. (16) Adipositas, Dyslipidämie und Hyperglykämie sind kennzeichnenden für das metabolische Syndrom. (17) Dieses kommt gehäuft bei herzchirurgischen Patient:innen vor und geht mit erhöhter postoperativer Mortalität und Morbidität einher. Hyperglykämie ist assoziiert mit kardialer und renaler Dysfunktion. (17) Grund ist eine hyperglykämisch bedingte Mikroangiopathie, welche endotheliale Dysfunktion und Inflammation nach sich zieht. (18) Dyslipidämie führt zu ektopischen Lipidablagerung in der Niere. (19) Die resultierende Lipotoxizität aktiviert Signalwege die zu mitochondrialer Dysfunktion, Apoptose, Inflammation und oxidativen Stress führen. (19) Dadurch kommt es zu mesenchymaler und endothelialer Aktivierung was Podozyten und Tubulusschäden zur Folge hat. (19)

Der Zusammenhang zwischen bestehenden Nierenerkrankungen, definiert als erhöhte präoperative SCr bzw. Cystatin C Konzentration und CSA-AKI ist in der Literatur beschrieben (16) Hyperurikämie, Infektanfälligkeit und eine Induktion von proinflammatorischen Cytokinen sind Folgen chronischer Niereninsuffizienz (CKD). (20) Deshalb führt CDK zu systemischer und insbesondere zu vaskulärer Inflammation. (20) Dieser Zusammenhang erklärt die Prädisposition für CSA-AKI. (20) Außerdem führt CDK zur Abnahme funktionaler Nephrone. (12,13) Der oben beschriebene Zusammenhang zwischen einer verminderten Zahl stoffwechselaktiver Nephrone und Hypoxieanfälligkeit durch hämodynamische Schwankungen bei herzchirurgischen Eingriffen lässt sich auch hier feststellen. (12,13)

Im Weiteren sind periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und kongestive Herzerkrankungen mit CSA-AKI assoziiert. (21) Grundsätzlich wird angenommen, dass diese Komorbiditäten eine verminderte renale Perfusion und Endothelschäden nach sich ziehen. (21) Zusätzlich werden nephrotoxische Medikamente in der Therapie dieser Erkrankungen eingesetzt, wie nicht steroidaler Antirheumatiker (NSAR), Angiotensin-Umwandlungs-Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (AT1-Blocker). (21)

Mechanische und hämodynamische Faktoren

80% der herzchirurgischen Operationen werden mit der HLM durchgeführt. (22) Der Einsatz der HLM führt zu einem systemischen inflammatorischen Syndrom (SIRS), zu Alliterationen in der regionalen renalen Perfusion und zur Generierung von Mikroemboli. (22) Maßgeblich daran beteiligt ist der Kontakt des Blutes mit der künstlichen Oberfläche der HLM und die folgende Aktivierung von Interleukin 6 und 8 sowie des Tumornekrosefaktor Alpha. (22) Außerdem führt der Einsatz der HLM zu Hämolyse, was zur Freisetzung von Erythrozytenbestandteilen führt, welche zusätzlich proinflammatorisch wirken. (22) Freigesetztes Hämoglobin bindet Stickstoffmonoxid und führt zu medullärer Hypoxie. (23) Freigesetztes Eisen bedingt oxidativen Stress in der Niere. (3) Durch diese proinflammatorischen Mechanismen wird eine indirekte Nierenschädigung bewirkt. (22) Der künstliche Blutfluss bewirkt eine 30% verminderte Nierenperfusion was zu ischämischen Schäden führt. (22) Die ebenfalls entstehenden Emboli können nur bis zu einer Größe von 40µm entfernt werden. (22) Die verbleibenden Mikroemboli können direkte Schäden in den Nierenkapillaren bewirken. (22)

Inflammatorische Faktoren

Im Zentrum der Pathogenese von AKI steht die Inflammation, wobei sich in eine intrarenale und eine systemische Komponente unterscheiden lässt. (22) Die intrarenalen inflammatorischen Prozesse können als Antwort auf direkte Nierenschädigung verstanden werden, wobei überschießende Prozesse zu vermehrter Apoptose und Fibrose führen. (22) In einer initialen Phase kommt es durch verschiedene Faktoren zur Inflammation. (22) Durch hypoxische Zellnekrose in der Niere werden intrazelluläre Schäden-assoziierte molekulare Muster, wie Histone,

Hitzeschockproteine oder Fibronectine frei, die über Mustererkennungs-Rezeptoren Immunzellen aktivieren. (22) Dies führt zu einem regionalen proinflammatorischen Milieu, was eine Aktivierungskaskade nach sich zieht. (22) Unter anderem werden Adhäsionsmoleküle hoch reguliert, die eine verbesserte Invasion durch Lymphozyten ermöglichen. (22) Auch wird die Expression von proinflammatorischen Zytokinen erhöht. (22) Systemisch kommt es durch den Einsatz von der HLM, verschiedener Komorbiditäten und durch das operative Trauma selbst zur Inflammation. (22) Der Kontakt zur künstlichen Oberfläche der HLM und die mechanisch bedingte Hämolyse führen zu einem SIRS. (22) Außerdem führen präoperative Komorbiditäten wie eine CDK, ein metabolisches Syndrom oder eine Herzinsuffizienz zu einem proinflammatorischen Zustand, was sich in einer Prädisposition für CSA-AKI bei Patient:innen mit erhöhten präoperativen CRP Werten zeigt. (16) Auch durch das operative Trauma wird die Entzündungsreaktion verstärkt. (24) Durch dieses proinflammatorische Milieu kommt es zu einer Verstärkung der nephrotoxischen Effekten durch die HLM und der zytotoxischen intrarenalen Inflammation, wodurch weitere Zellschäden durch eine kaskadenartige Aktivierung von Makrophagen und Lymphozyten entstehen. (24) In der Regenerationsphase führen inflammatorische Prozesse zu vermehrter Fibrose, die eine nachhaltige Nierenschädigung bedingen und zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen können. (24)

Nephrotoxine

Perioperativ sind herzchirurgische Patient:innen häufig nephrotoxischen Medikamenten ausgesetzt. (3) Beispiele sind NSAR, ACE- Inhibitoren, AT1- Blocker, Antibiotika oder intravenöses Kontrastmittel. (3) NSAR beeinflussen dabei sowohl die hämodynamische Autoregulation der Niere als auch die renale Elektrolythomöostase. (25) Insbesondere führen sie zu regionale Hypoxie in der Medulla, durch Steigerung des Sauerstoffbedarf und gleichzeitige regionale Hypoperfusion. (12) Ein kurzer Abstand (<7 Tage) zwischen intravenöser Kontrastmittelapplikation und herzchirurgischer Operation sowie eine hohe Kontrastmitteldosis (> 240 mg/kg) sind assoziiert mit CSA-AKI. (26) Grundlage dafür sind verschiedene Mechanismen, wie vaskuläre und tubuläre Epithelschäden, renale Ischämie oder die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. (26)

1.1.3 Perioperative Risikofaktoren

Eine Metaanalyse von Tinica et al. aus dem Jahr 2020 von insgesamt 23 Arbeiten hat folgende perioperative Risikofaktoren ergeben, die sich anhand der beschriebenen Pathogenese erklären lassen. (16)

Tabelle 4: Übersicht perioperativer Risikofaktoren (16)

Risikofaktor	Odds Ratio (95% CI)
Herzinsuffizienz	1,12 (1,02-1,23)
Diabetes mellitus Typ 1	4,89 (3,82-6,25)
Diabetes mellitus Typ 2	1,27 (1,16-1,40)
Chronische Hyperglykämie (HbA _{1c} ≥ 6.0%)	1,65 (1,00-2,71)
Adipositas	2,12 (1,27-3,54)
Koronarangiographie am OP Tag	1,58 (1,04-2,40)
Koronarangiographie 7 Tage vor OP	1,32 (0,93-1,9)
↑ Ausgangswert NT-proBNP	1,39 (1,03-1,88)
↑ Ausgangswert hochsensitives CRP	1,86 (1,387-2,489)
↑ Ausgangswert Cystatin C	4,8 (2,9-7,7)
↑ Ausgangswert Kreatinin	1,8 (1,2-2,6)

Dargestellt die Ergebnisse einer Meta-Analyse von Tinica et al. von 2020, welche 23 Arbeiten und über 118.000 Patient:innen umfasst. Die Odds Ratio gibt hierbei die Stärke und Art des vermuteten Zusammenhangs zwischen Risikofaktor und CSA-AKI an. Durch das Auftreten eines nominalen Risikofaktors bzw. das Überschreiten eines Grenzwertes für stetige Risikofaktoren ist das Risiko für CSA-AKI um den Wert der dazugehörigen Odds Ration verändert. Ist die Odds Ratio größer als eins besteht eine Risikosteigerung. In Klammern ist das 95% Sicherheitsintervall der Odds Ratio dargestellt.

1.1.4 Biomarker

Die KDIGO Kriterien sind klinischer Goldstandard zur Diagnose und Risikostratifizierung von AKI. (1) Sie beruhen im wesentlichen auf Oligurie und der SCr Konzentration. (1) Diese Parameter sind jedoch nicht nierenspezifisch. (1) Oligurie resultiert aus intravasaler Hypovolämie, welche heterogene Ätiologien haben kann. (27) Insbesondere im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen kann intravasale Hypovolämie unabhängig von Nierenschädigung auftreten. (27) SCr ist Bestandteil des Muskelstoffwechsels und wird frei filtriert. (28) Deswegen wird er als endogener und kostengünstiger Marker genutzt, um die GFR zu berechnen. (28) Die GFR gilt als Indikator der globalen Nierenfunktion. (28) Die SCr Konzentration ist jedoch auch abhängig von verschiedenen extrarenalen Faktoren, wie dem Alter, dem Geschlecht oder der Muskelmasse. (28) Außerdem haben Ernährung, Sport und Medikamenteneinnahmen einen Einfluss. (27) Neben diesen Abhängigkeiten bildet die SCr Konzentration nur eine funktionelle Nierenschädigung mit einem zeitlichen Verzug von 24-36 Stunden ab. (27) Als Retentionsparameter steigt die SCr Konzentration erst ab einer 50% Schädigung der globalen Nierenfunktion. (29) Zudem korreliert die SCr Konzentration nicht mit strukturellen Veränderungen in der Niere, welche eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie bei CSA-AKI zugeschrieben wird. (30)

Um die Diagnostik zu verbessern, wurden neue Biomarker oder eine Kombination von Biomarkern definiert, welche CSA-AKI und den klinischen Verlauf von Patient:innen besser prädizieren. (31) Beispiele sind Cystatin C, welcher als unabhängiger endogener Biomarker für die GFR gilt. (31) Auch Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin gilt als sensitiver und schneller Marker für CSA-AKI. (31) In histologischen postmortalen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin und renalen Zellschäden hergestellt werden. (31) Das Kidney Injury Molecule 1 gilt als Marker für strukturelle Nierenschädigung. (32) Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 stellt den diagnostischen Wert der Urinkonzentration von Kidney Injury Molecule 1 für CSA-AKI in einem postoperativen Zeitfenster von 2 Stunden bis 12 Stunden heraus. (32) 2014 wurde der Immunoassay Nephrocheck® durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde zugelassen. (33) Bei diesem Test wird die Urinkonzentration der Zellzyklus Regulatoren Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 und die Insulin-like Growth Factor-binding Protein 7 bestimmt. (33) Multipliziert ergibt sich ein Wert, der zu Risikostratifizierung für CSA-AKI genutzt werden kann. (33)

1.1.4.1 OMICs Ansatz

Die oben genannten Marker stehen häufig in Verbindung mit einem spezifischen pathologischen Prozess und können damit CSA-AKI nicht als multifaktorielle Erkrankung erfassen. OMICs Analysen können hier neue Biomarker-Panel aufzeigen und die pathophysiologischen Zusammenhänge verdeutlichen. (34) OMICs Analysen beschreiben dabei die Analyse aller ähnlichen Einzelelemente eines Systems. (34) Der Vorteil ist eine thesenfreie und randomisierte Suche. (34)

Genomics

Genetische Marker für AKI zu definieren, gilt als viel versprechend, um die Pathogenese und die verschiedenen Subtypen von AKI weiter zu charakterisieren. (35) Um einen unbeeinflussten Zusammenhang zwischen Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) und Phänotypen herzustellen eignen sich genomweite Assoziationsstudien (GWAS). (35) Die Vorteile sind hier der explorative Ansatz und die Möglichkeit, Gen-Gen-Interaktionen aufzeigen zu können. (35) So konnten verschiedene SNPs festgestellt werden die mit AKI zusammenhängen.

Zhao et al. konnten vier SNPs nachweisen, welche in intergenetischen Regionen auf Chromosom 4 und 22 lokalisiert sind (rs62341639 (chr4:185159434), rs62341657 (chr4:185159538), rs9617814 (chr22:19609943), rs10854554 (chr22:19610682)). (36) Durch die Lokalisation der SNPs stellten sie einen Zusammenhang her zu dem Gen *APOL1*, welches ein Risiko für segmentale Glomerulosklerose darstellt. (36) Auch konnte eine Lagebeziehung zu *TBX1* hergestellt werden, welches in die embryonale Entwicklung der Niere eingebunden ist. (36) Funktionelle Varianten des *EPHX2* Gens wurden von Shuey et al. untersucht. (37) Eine Gain-of-Function Variante (rs41507953 (Lys55Arg)) ist mit einer erhöhten Inzidenz von CSA-AKI verbunden. (37) Auch Stafford-Smith et al. konnten SNPs in zwei Loci beschreiben, welche mit CSA-AKI assoziiert sind. (38) Erster Locus ist chr3p21.6, welcher an Regenerationsprozess von AKI beteiligt ist. (38) Der zweite Locus liegt im *BBS9* Gen, welches mit dem Bardet-Biedl Syndrom assoziiert ist. (38) Dieses geht mit Nierenerkrankungen aufgrund einer Ziliopathie einhergeht. (38) Die Aussagekraft von GWAS Studien ist jedoch umstritten, Douville et al. keine Assoziation zwischen genetischer Prädisposition und dem Auftreten von CSA-AKI feststellen konnten. (39)

Transcriptomics

Transkriptom Analysen stellen eine funktionelle und thesenfreie DNA Analyse dar. (35) RNA wird aus Zellen isoliert und die komplementäre DNA wird im Anschluss synthetisiert, welche dann eine differenzierte Genexpression Analyse bietet. (35)

Nicht kodierende RNA (ncRNA) gilt als wichtiger Bestandteil in der Regulation der Genexpression. (40) Ihre Wirkungsweise ist dabei nicht auf Protein, sondern auf RNA Ebene. (40) NcRNA gilt als vielversprechender Biomarker, da sie in Körperflüssigkeiten stabil sind und zellspezifische sowie pathospezifische Rückschlüsse erlauben. (40) Da sie neben dem pathologischen auch an den physiologischen Prozessen beteiligt sind gelten sie neben den therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten eines Knock Outs auch als Monitoring Möglichkeit der Regeneration. (40) Es gibt verschieden ncRNA Arten, im Zusammenhang mit AKI stellen sich lange nicht kodierende RNA (lncRNA) und mikro RNA (miRNA) als wichtigste heraus. (40)

MiRNAs sind Teil der Regulation von Zellteilung, Differenzierung und Apoptose von renalen Zellen und damit relevant in der Entstehung und Prognose von AKI. (41) So erwies sich miR-687 als Zellzyklus Stimulator und Verstärker der renalen Apoptose als nephrotoxisch. (40,41) Auch zeigte sich miR-24 als nephrotoxisch durch die Sensibilisierung von endothelialen und tubulären Zellen gegenüber Apoptose. (40,41) MiR-494 führt zu renalen Tubulusschäden durch proinflammatorische Stimulation. (40,41) Außerdem führt eine Überexpression von miR-150 zu ischämischer Anfälligkeit und zu gesteigerter Inflammation. (40,41) MiR-489 und miR-21 hingegen sind renoprotektiv und gelten als antiinflammatorisch sowie antiapoptotisch. (40,41) Chen et al. konnten eine immunregulatorische Wirkung von miR-590-3p feststellen und folgerten eine protektive Wirkung von miR-590-3p gegenüber CSA-AKI. (42)

Auch lncRNA sind an der Pathogenese von AKI beteiligt. (40) Die proinflammatorische lncRNA Metastasis-associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 gilt als nephrotoxisch und ist beteiligt im hypoxisch bedingtem Zelltod. (40) Plasmacytoma Variant Translocation 1 ist als Bindungspartner von TNF Alpha ebenfalls proinflammatorisch sowie nephrotoxisch. (40) Auch zeigte sich die nierenspezifische lncRNA LINC00887 als proinflammatorisch und beteiligt in der hypoxischen Signalkette. (40)

Neben diesen nicht kodierenden RNA gibt es mRNA Expressionsmuster, welche bei AKI verändert sind. (43) So konnten Park et al. in einem humanen Ischämie-Reperfusion Model, einem Versuchsansatz zur Simulation von CSA-AKI, verschiedene Signalwege definieren die selektiv bei Ischämie bzw. Reperfusion aktiviert sind. (43) Ischämie führte zu Veränderungen in metabolischen Signalwegen. (43) So ist beispielsweise der Melanin Signalweg gesteigert, was sich begründet lässt in der antioxidativen und damit protektiven Wirkung. (43) Interessanterweise führte Ischämie zur Stärkung von Signalwegen welche zu Apoptose, Fibrose und Adipogenese führen, jedoch wurden die verantwortlichen Gene herunterreguliert, was an einen kompensatorischen Mechanismus denken lässt. (43) In der Reperfusionsphase waren inflammatorische Signalwege dysreguliert. (43) Herunterreguliert waren Gene, welche zu Proliferation und Zellmigration führen, wie der AKT und KRAS Signalweg. (43) Shan et al. haben in einem kombinierten Ansatz aus Transcriptomics und Proteomics einen vielversprechenden Biomarker charakterisiert. (44) Sie wiesen eine Dysregulation von Isoleucin im Plasma von CSA-AKI Patient:innen nach und eine kausale Verminderung vom Aminosäuren Transporter Slc6a19 auf zellulärer Ebene. (44)

Proteomics

Aus der Tatsache, dass 23.000 Gene für über 100.000 verschiedene Proteine kodieren, welche mit der Umwelt interagieren und damit veränderbar sind, ergibt sich das Problem, dass genomische und transkriptomische Analysen nicht ausreichen um pathophysiologische zelluläre Prozesse hinreichend zu erfassen. (35) Deshalb sind Proteomanalysen mittels massenspektrometrischer Verfahren ebenfalls im Fokus der Forschung. (35) Es konnten bisher verschiedene Biomarker mittels Proteomics identifiziert werden, welche mit CSA-AKI assoziiert sind. (35) Beispiele sind Albumin Fragmente, Alpha-1-Glykoprotein, Alpha-1-Mikroglobulin und Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. (35) Der Eisenchelator Heparin hingegen, gilt als nephroprotektiv. (35) Bai et al. konnten Alpha-1-Antitrypsin, Beta-2-Mikroglobulin und Angiotensinogen mit CSA-AKI assoziieren, Growth Arrest-specific Protein 6, Metalloproteinase-9 und Urokinase-type Plasminogen Aktivator hingegen lagen in einer verminderten Konzentration vor. (45)

Metabolomics

Das Metabolom umfasst niedermolekulare Moleküle wie Lipide, Zucker, Aminosäuren sowie organische Säuren und bildet externe Einflüsse auf den Organismus ab. (34) Metabolomics reflektieren damit direkte Interaktion und Veränderung mit der Umwelt. (34) Cui et al. konnten Gluconsäure, Fumarsäure und Pseudouridine im Herzgewebe von herzchirurgischen Patient:innen definieren, die mit CSA-AKI korrelieren. (46) Gluconsäure ist ein Nebenprodukt der Oxidation von Glucose, weshalb angenommen wird das erhöhte Plasmalevel an Gluconsäure systemischen oxidativen Stress anzeigen. (46) Erhöhte Plasmalevel von Pseudouridinen konnten bereits bei anderen Nephropathologien nachgewiesen werden. (46) Chen et al. konnten zeigen, dass 2-S-Glutathionyl Acetat, 5-I-Glutamyl-Taurin und I-Phosphoarginin im Urin mit der Inzidenz von CSA-AKI korreliert. (46) 2-S-Glutathionyl Acetat ist Teil des Cytochrom P450 Stoffwechsels und wurde im Tiermodel in Verbindung mit der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies gebracht. (47) Auch 5-I-Glutamyl-Taurin konnte im Tiermodel mit AKI assoziiert werden. (47)

1.1.4.2 Multi-OMICs Ansatz

Ein Multi-OMICs Ansatz beschreibt die Integration verschiedener OMICs Ebenen, um daraus ein tiefgreifendes Verständnis der Pathogenese multifaktorieller Erkrankungen zu erlangen. (48) Auch bieten OMICs Analysen aus verschiedenen Quellen wie Blut, Urin oder Gewebe die Möglichkeit Krankheitsprozesse besser zu verstehen. (48) Multi-OMICs Analysen bieten die Möglichkeit ein spezifisches Biomarker-Panel zu identifizieren. (34) Bisher sind keine Multi-OMICs Ansätze zur Verbesserung der Diagnostik von CSA-AKI veröffentlicht.

1.2 Ziele dieser Arbeit

Die Diagnose der herzchirurgisch assoziierten akuten Nierenschädigung anhand der KDIGO-Kriterien weist verschiedene Probleme auf. (27) Erstens ist die SCr-Konzentration abhängig von extrarenalen Faktoren, wie der Muskelmasse, dem Geschlecht, der Ernährung oder des Volumenstatus. (27) Trotz der Adjustierung für die oben genannten Faktoren ist die Vorhersage der tatsächlich Nierenfunktion unzuverlässig. (27) Zweitens sind Konzentrationsveränderung von SCr als Retentionsparameter verzögert. (27) Erst mit einem zeitlichen Abstand von 24 bis 36 Stunden nach Schädigung kumuliert SCr ausreichend für eine Diagnose nach den KDIGO-Kriterien. (27) Drittens steigt die SCr-Konzentration erst ab einer Schädigung der globalen Nierenfunktion von mehr als 50%, da die funktionelle renale Reserve den sog. „kreatininblinden“ Bereich abdeckt. (27) Viertens ist anhand der SCr-Konzentration keine Differenzierung hinsichtlich Ätiologie und Pathomechanismus der Schädigung möglich. (27) Die postoperative Oligurie hat heterogene Ätiologien. (27) Insbesondere im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen kann postoperative Oligurie unabhängig von Nierenschädigung z.B. durch perioperative Hypovolämie auftreten. (27)

Zusammenfassend erlaubt die Diagnostik der akuten Nierenschädigung nach KDIGO Kriterien basierend auf SCr und Oligurie nur zeitlich verzögerte und unspezifische Therapien. Somit werden neue Biomarker gebraucht, welche eine möglichst frühzeitige, sensitive und spezifische Diagnosestellung der herzchirurgisch assoziierten akuten Nierenschädigung ermöglichen. Vor diesem Hintergrund ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Welche OMICs Marker im präoperativ gewonnen Blut oder im intraoperativ gewonnenen rechts atrialem Gewebe korrelieren postoperativ mit Serum-Kreatinin?
2. Korrelieren die Kreatinin-assoziierten OMICs Marker mit den klinischen Endpunkten: CSA-AKI, Krankenhausverweildauer (Intensivstation und gesamt) und Major adverse cardiac events (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern, kardiovaskulärer Tod)?

2. Methodik

2.1 AFHRI-B Studie

Die klinischen Kohortenstudien wurden zur Erforschung einer besseren Risikoprädiktion und zur Schaffung einer individuellen Medizin für Herz-Kreislauf-Erkrankungen am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg etabliert. Die atrial fibrillation in high risk individuals (AFHRI) Studie mit dem Arm atrial fibrillation in high risk individuals - biopsy (AFHRI-B) ist Teil der klinischen Kohortenstudien. Sie ist eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie, die im Jahr 2012 interdisziplinär durch die Abteilungen Kardiologie und Herzchirurgie am Universitären Herzzentrum etabliert wurde. Studienkollektiv sind Patient:innen, die eine elektive aortokoronare Bypass-Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bekommen. Ziel der Studie ist es, das individuelle Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen von Patient:innen einschätzen zu können, durch Integration von epidemiologischen, klinischen und molekularen Daten. Im Weiteren soll die Pathophysiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen besser verstanden werden.

2.1.1 Studienziele

Primäres Ziel der Studie ist, die Risikostratifizierung für postoperatives Vorhofflimmern zu verbessern. Dafür werden neben bekannten Risikofaktoren epidemiologische, klinische und molekulare Parameter integriert. Sekundäres Ziel der Studie ist, die Etablierung einer umfassenden Bio- und Datenbank für ein Patient:innenkollektiv mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Außerdem ist die Explorierung von neuen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen sowie die Erforschung der Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen Zielsetzung. Hinsichtlich CSA-AKI und im Fokus dieser Arbeit steht die Erforschung und Beschreibung eines neuen Biomarker-Panels zur individuellen Risikoprädiktion für CSA-AKI sowie sekundär damit einhergehend, die Erkennung von Zielstrukturen für weitere Forschung. Außerdem soll die Pathophysiologie von CSA-AKI durch OMICs-Analysen besser verstanden werden und letzten Endes Präventionsmaßnahmen sowie neue therapeutische Ansätze ausgebaut werden.

2.1.2 Ethik

AFHRI B Studie wurde als Teil der klinischen Kohortenstudien durch die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer bewilligt.

2.1.3 Studiendesign

Die AFHRI-B Studie ist eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie an Patient:innen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Für diese Arbeit relevante Endpunkte sind die signifikante Korrelation der OMICs Parameter mit postoperativer maximaler SCr Konzentrationsveränderung, das Auftreten von CSA-AKI nach KDIGO Kriterien, die Häufigkeit der CSA-AKI Stadien nach KDIGO Kriterien, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und des Intensivstationsaufenthaltes sowie postoperatives Auftreten von major adverse cardiac events (MACE).

2.1.3.1 Definition der Endpunkte

Perioperative SCr Verlauf

Alle perioperativen SCr Konzentrationsmessungen 125 Tage vor und nach der Operation wurden in die Studie aufgenommen. Als Baseline SCr Konzentration wurde die unmittelbar vor der ACB Operationen gemessene SCr Konzentration genutzt. Als postoperativer Bezugspunkt wurde der SCr Wert genutzt, welcher den maximalen Unterschied zum Baselinewert aufweist.

Auftreten von CSA-AKI

Das Auftreten von CSA-AKI ist definiert als Anstieg von Kreatinin um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h postoperativ oder ein Anstieg von Kreatinin auf 1,5-1,9 fache des Baselinewertes innerhalb von 7 Tagen postoperativ.

Häufigkeit von CSA-AKI Stadien

Die KDIGO Schweregrade sind definiert als Stadium 1 AKI mit einem Anstieg von SCr um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h postoperativ bzw. Anstieg von SCr auf 1,5-1,9 fache des Baselinewertes innerhalb von 7 Tagen postoperativ. Das Stadium 2 von AKI ist beschrieben mit einem Anstieg von SCr auf 2,0-2,9 fache des Baseline Wertes innerhalb von 7 Tagen postoperativ und Stadium 3 AKI mit Anstieg von SCr auf ≥ 4 mg/dl innerhalb von 48h postoperativ bzw. Anstieg von SCr auf ≥ 3 fache des Baseline Wertes innerhalb von 7 Tagen postoperativ.

Dauer des Krankenhausaufenthaltes bzw. des Intensivstationsaufenthaltes

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bemisst sich in Tagen, vom OP-Tag bis zum Entlassungstag. Die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes bemisst sich in Tagen, vom OP-Tag bis zur Verlegung auf eine periphere Station oder Entlassung.

Major adverse cardiac events

Teil der MACE sind postoperatives Vorhofflimmern, postoperativer Myokardinfarkt, postoperativer Schlaganfall und postoperativer kardiovaskulärer Tod. Postoperatives Vorhofflimmern, postoperativer Myokardinfarkt und postoperativer Schlaganfall sind definiert als neuauftretene Erkrankungen im postoperativen Verlauf, welche im Krankenhausdokumentationssystem Soarian dokumentiert sind, in postoperativen EKGs diagnostiziert, im Follow up anamnestisch wiedergeben oder im Entlassungsbericht der Anschlussheilbehandlung dokumentiert sind. Kardiovaskulärer Tod ist definiert als Tod durch koronare Herzkrankheit, Hypertonus, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas, plötzlicher Tod mit kardialen Symptomen oder andere Herzkreislauferkrankungen, wenn kein andere Todesgrund diagnostiziert ist.

2.1.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Studienkollektiv der AFHRI-B Studie sind Patient:innen, welche eine aortokoronare Bypass Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg erhalten. Notwendig für die Teilnahme ist eine schriftliche Einwilligungserklärung. Ausschlusskriterien sind Nottfälle, Minderjährigkeit, fehlende Sprachkenntnisse oder die physische bzw. psychische Unfähigkeit an Fragebögen oder am Follow up teilzunehmen.

2.1.3.3 Einwilligungserklärung

Inhalt der Einwilligungserklärung sind Notwendigkeit und Zielsetzung der AFHRI-B Studie, Zusammenfassung der Maßnahmen im Rahmen der Studie, Aufklärung über laboratorische Analysen, insbesondere über genetische Analysen, Informierung über Follow up Prozeduren, Informationen zur Anonymisierung, Pseudonymisierung und Weitergabe von Daten an Kooperationspartner sowie weitere Aspekte zum Datenschutz und der Freiwilligkeit der Studienteilnahme.

2.2 Datenerhebung und Probengewinnung

Die Datenerhebung umfasst einen Baseline Fragebogen im Rahmen eines Interviews, eine Recherche im Krankenhausdokumentationssystem Soarian zum Baseline Zeitpunkt, sowie die Gewinnung von präoperativen Blut- und Urinproben. Folgend werden intraoperativ Gewebeproben gesammelt. Im Anschluss daran erfolgt eine Recherche über den postoperativen stationären Verlauf sowie über den Verlauf der Anschlussheilbehandlung. Schließlich werden die Patient:innen nach einem 30 Tage Follow up einem jährlichen Follow up zugeführt.

2.2.1 Baseline Daten

Im Anschluss an ein ausführliches Aufklärungsgespräch und der schriftlichen Einwilligung des Patient:innen wird ein circa 45minütiges Interview mit Hilfe eines Fragebogens durchgeführt. Inhalt des Fragebogens sind kardiovaskuläre Risikofaktoren, vorbestehende Medikation, Vorerkrankungen, Familienanamnese und vorbestehende Prozeduren oder Operationen. Außerdem findet eine

Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes hinsichtlich Mobilität, Selbständigkeit, Schmerzen und psychischer Verfassung statt. Fragen zur körperlichen Aktivität (international physical activity questionnaire - modifiziert für Patient:innen mit Vorhofflimmern) werden gestellt und eine Einschätzung des körperlichen Allgemeinzustandes durch das Studienpersonal (clinical frailty scale) wird vorgenommen. Eine Berufs- und ethnologische Anamnese sowie die Abfrage von Kenntnissen über Vorhofflimmern sind Teil des Fragebogens. Andersartige studienrelevante Informationen sowie Angabe über Körpermaße, Alter und Geschlecht werden dokumentiert. Neben dem persönlichen Gespräch findet eine Recherche in dem Krankenhausdokumentationssystem Soarian zum Zeitpunkt Baseline statt. Es werden die Medikation am präoperativen Tag, kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen, stattgefunden diagnostische oder therapeutische Prozeduren, echokardiografische Parameter (Pumpfunktion, Klappenfunktion, kardiale Diameter, Umgebungsdiagnostik), Blutdruckmessung und EKGs am präoperativen Tag und Angaben über Körpermaße erfasst. Außerdem werden Laborparameter aus der klinischen Chemie im Plasma (Kalium, Natrium, Chlorid, Calcium, Gesamt-Eiweiß, Phosphat Albumin, Gesamt-Bilirubin, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, eGFR, Harnsäure, Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Eisen, Ferritin, Transferrin, Magnesium, GOT, GPT, GGT, CK, CK-MB, NT-proBNP, hsTnT, CRP, hsCRP, Lipase, LDH, HbA1c) dokumentiert soweit bestimmt. Aus der Endokrinologie im Serum wurde TSH, fT4, fT3 dokumentiert soweit vorhanden. Aus der Hämatologie im EDTA Blut wurde Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, EVB, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile dokumentiert soweit vorhanden. Aus der Hämostaseologie wurden Quick-Wert, INR, aPTT, Fibrinogen, D-Dimere übernommen soweit vorhanden.

2.2.2 Probengewinnung

Die Gewinnung von Biomaterialien wird im Anschluss an das Interview durchgeführt. Mittelstrahlurin sowie eine venöse Blutprobe werden gesammelt und nach den SOPs der klinischen Kohorten Studien verarbeitet, um anschließend bei -80 Grad Celsius eingelagert zu werden. Intraoperativ wird rechts atriales Herzgewebe gewonnen. Im Rahmen des Anschlusses der Herz-Lungen-Maschine kommt es zur Kanülierung des rechten Vorhofs. Das dabei anfallende Überschussgewebe wird unter sterilen Bedingungen mit Hilfe von flüssigem Stickstoff eingefroren und anschließend bei -80 Grad Celsius asserviert.

2.2.3 Soarianrecherche

Zur Beurteilung operativer Parameter und des postoperativen stationären Verlaufs wird nach Entlassung des Patient:innen eine Recherche im Krankenhausdokumentationssystem Soarian durchgeführt. Erfasst werden Art der Operation und Uhrzeit, sowie Vitalwerte zum Zeitpunkt der Heparinabgabe, Herzrhythmus während der Operation und die Klemmzeit der Aorta. Bezüglich der postoperativen Daten werden Verweildauer auf Normal- und Intensivstation, Intubationsdauer, postoperative Komplikationen und Interventionen sowie Entlassungsmedikation dokumentiert. Außerdem werden postoperativen SCr Werte erfasst. Die stationär durchgeführten EKGs werden zusätzlich durch einen Kardiologen außerhalb der klinischen Routine validiert.

2.2.4 Follow up

Zur weiteren Nachverfolgung des Patient:innen werden Follow ups zu verschiedenen Zeitpunkten und mit verschiedenen Quellen durchgeführt. Zunächst findet ein telefonisches Follow up anhand eines Fragebogens 30 Tage nach Operation statt. Inhalt sind Auftreten von Komplikationen, Neuerkrankungen und Beschwerden. Außerdem findet eine Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes hinsichtlich Mobilität, Selbstständigkeit, Schmerzen und psychischer Verfassung statt. Der körperliche Allgemeinzustand (clinical frailty scale) wird durch das Studienpersonal eingeschätzt. Abschließend wird der Kenntnisstand über Vorhofflimmern abgefragt.

Neben dem 30 Tage Follow up wird zur Beurteilung des unmittelbaren poststationären Verlaufs der Entlassungsbericht der Anschlussheilbehandlung hinzugezogen. Im Fokus steht die Einnahme von Antikoagulanzen und Antithrombotika, das Auftreten von Neuerkrankungen und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Zur langfristigen Beobachtung des Patient:innen wird ein jährliches Follow up durchgeführt. Erneut wird die Medikamenteneinnahme, das Auftreten von Neuerkrankungen, das Blutungsrisiko, kardiovaskuläre Risikofaktoren, medizinische Eingriffe, die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes hinsichtlich Mobilität, Selbständigkeit, Schmerzen und psychischer Verfassung und der körperlicher Allgemeinzustand (clinical frailty scale) erfasst.

2.3 Multi-OMICs Analysen

Aus dem Gewebe und Serumproben von 171 Patient:innen wurden OMIC Analysen durchgeführt. Die OMIC Analysen umfassten Genom, Transkriptom, Proteom und Metabolom Analysen. Die Analysen wurden mit dem Programm Python durchgeführt. Daten und Kohorte lagen bereits vor.

2.3.1 Genomics

Die genomweiten SNP Analysen wurden im Serum mit dem Affymetrix® GeneChips Genome-Wide Human SNP Array 6.0 durchgeführt. (49) Dieser enthält über 1.800.000 genetische Marker, welches 906.600 SNPs und 946.000 copy number variations umfasst. (49) Um SNPs zu identifizieren, wurde der Birdseed v2 Algorithmus, PLINK1.9 und Standard-Qualitätskontrollen genutzt. (50) Anforderungen waren eine Minor Allel Frequenz von >0.01 , ein Hardy-Weinberg Test mit $P>1\times 10^{-6}$ und eine call rate von $>98\%$. (49) Folgende wurden die Genotypen mit IMPUTE2 (51), auf Basis von 1000 Genomen Phase 3 Genotypes (52) analysiert. Bedingung waren ein Sicherheitsgenotyp call mit einer Genotype Wahrscheinlichkeit von $>95\%$. (49) Anschließend wurden die Genotypen gefiltert für einen Hardy-Weinberg-Test mit $P>1\times 10^{-4}$. (49) Bezüglich der Quantitative Trait Locus Analysen, wurden SNPs mit weniger als 3 Individuen mit einem homozygoten Minor Allel Genotyp umgeschrieben zu heterozygoten Genotypen. (49) Genomics Daten wurden in R mit dem Bioconductor Paket rtracklayer (53) und GenomicRanges (54) analysiert.

2.3.2 Transcriptomics

Die Genexpressionsdaten wurden aus rechts atrialem Gewebe gewonnen. (49) Dieses wurde zu Beginn der Analysen pulverisiert. (49) Die RNA Isolation wurden durchgeführt unter Berücksichtigung der RNA integrity number (RIN) zur Qualitätsbestimmung der Analysen. (49) HuGene 2.0 ST Arrays wurden mit dem Affymetrix® GeneChip WT Plus Reagent Kit genutzt. (49) Zur Generierung der Expressionsdaten, der Hintergrund Korrektur, der Quantil-Normalisierung pro Probe und der Log-transformation der Daten wurde das R Bioconductor Paket oligo (55) genutzt. Links atriales Gewebe und Proben mit einem RIN-Score von <6 wurden ausgeschlossen. (49) Falls mehrere Proben pro Teilnehmer vorlagen, wurde die Probe mit dem höchsten Score genutzt. (49) Zur Generierung der Genlevel Expressionswerte wurde das arithmetische Mittel von multiplen Transkriptionsklustern im Zusammenhang mit demselben Gensymbol genutzt. (49)

2.3.3 Proteomics

Zur Messung der Proteomdaten wurde rechts atriales Gewebe verwendet. Zu Beginn wurden die Proben mit dem Micro Dismembrator (Braun) unter 2600 rpm für 2 Minuten in 100 µL von 8M Urea/2M Thiourea (UT) homogenisiert. (49) Dann wurden die homogenisierten Proben suspendiert in 300 µL UT. (49) Die DNA-Fragmentierung wurde mit dem Sonoplus (Bandelin) unter 80% Energie durch dreifache Sonikation auf Eis für 5s mit jeweils 9 Zyklen durchgeführt. (49) Danach wurden die Proben unter 16.000 x g für 1 Stunde bei 4°C zentrifugiert. (49) Im Anschluss daran wurde die Proteinkonzentration mit dem Bradford-Test mit Albumin als Standard bestimmt. (49) 3 µg Protein wurden reduziert und alkyliert und prozessiert mit LysC (1:100) für 3 Stunden bei 37°C, gefolgt von einer tryptischen Prozessierung über Nacht bei 37°C. (49) Folgend wurden die Peptidlösungen entsalzen mit C18-Spitzen (ZipTip). (49) Schließlich wurden massenspektrometrische Analysen durchgeführt mit der LC-ESI-MS/MS Maschine (LTQ Orbitrap Velos). (49) Um die Intensität herzuleiten, wurde ein Elucidator Arbeitsablauf genutzt. (49) Damit wurde die Featureintensität und die hergeleitet Proteinintensität extrahiert unter Zusammenfassung aller Isotop Gruppen mit derselben Peptid Annotation für alle Peptide zusammenhängend mit einem Protein. (49) Gefiltert wurde für Peptide mit einer Falscherkennungsrate von <0.5 %

korrigiert für Peptid Teller Wahrscheinlichkeit von >0.94 , geteilte Peptide wurden ausgeschlossen. (49) Die Intensität für Proteine mit einem oder mehreren Peptiden wurden quantifiziert, median-normalisiert und \log_{10} transformiert. (49) Die Original Protein Konzentration wurde als technische Kovariabel festgelegt und deshalb für weitere Analysen genutzt. (49)

2.3.4 Metabolomics

Die Konzentration von zirkulierenden Metaboliten wurde im Serum und im Gewebe gemessen. In einem „targeted“ Ansatz basierend auf ESI-LC-MS/MS Messungen mit dem Absolute/DQ™ p180 kit (BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Österreich) erfolgte die Metabolomquantifizierung. Nach Protokoll von Römisch-Margl et al. erfolgte die Probenpräparation sowie die Metabolitextraktion wobei ein anderes Extraktionsmittel (hier je mg Probe - 3 μ L Ethanol/Phosphatpuffer) verwendet wurde. (56) Standardlaborgeräten und der Hamilton Microlab STAR™ Roboter (Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz) und der Ultravap nitrogen evaporator (Porvair Sciences, Leatherhead, Großbritannien) wurden zum Probenhandling genutzt. Die massenspektrometrische Analyse erfolgte auf dem API 4000 LC/MS/MS System (AB Sciex Deutschland GmbH, Darmstadt, Deutschland) ausgerüstet mit 1200 Series HPLC (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) und HTC PAL Auto Sampler (CTC Analytics, Zwingen, Schweiz) gesteuert von der Analyst 1.5.1 Software. Das Met/DQ™ Softwarepackage wurde zur quantitative Bestimmung der Metabolitkonzentrationen und Qualitätsbeurteilung genutzt.

2.4 Statistische Methodik

Für die epidemiologischen Analysen wurde die Analysesoftware SPSS Version 26 verwendet, für die OMICs Analysen Python. Die OMICs Subkohorten wurden charakterisiert. Durch eine deskriptive Gegenüberstellung von Baseline zu Follow-up Daten wurden die Unterschiede im Verlauf beschrieben.

Zur Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem postoperativen Kreatininverlauf und OMICs Markern wurden multivariable Mixed-Model Regressionen zwischen OMICs Markern und dem postoperativen Anstieg von log₁₀ SCr durchgeführt. Der Betakoeffizient der Interaktion zwischen dem Anstieg von log₁₀ SCr und OMICs Markern ist der gesuchte Effekt. Multiples Testen wird durch ein 5%-Limit der False Discovery Rate (FDR) entsprechend der Benjamini-Hochberg Prozedur berücksichtigt. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen klinischen Endpunkten und den Kreatinin-assoziierten OMICs Markern wurden verschiedene Regressionen durchgeführt. Für lineare Regressionen, logistische Regressionen und Cox-Regressionen wurde R Version 3.5.3 genutzt. Lineare Regression wurde für die Endpunkte postoperative Krankenhaustage und postoperative Intensivstationstage verwendet. Für die Endpunkte Vorhofflimmern und Nierenschädigung mindestens Stadium Eins, kardiovaskulärer Tod sowie ein kombiniertes Endpunkt MACE wurde logistische Regression verwendet. Cox Regression wurde für die Endpunkte Schlaganfall und Myokardinfarkt genutzt. Lineare Regression sind mit dem standard R Funktion `lm()`, logistische Regression mit dem standard R Funktion `glm()` und Cox-Regressionen mit der Funktion `coxph()` aus dem Paket "survival" (Package: survival, Version: 3.1-12) durchgeführt. Adjustiert wurde für Alter, Geschlecht und die erste Fünf Hauptkomponenten (principal components). Adjustierung für einen oder mehrere Hauptkomponenten wurde ausgeführt, um für mögliche Stratifikation in der Population zu adjustieren. Bei den linearen Regressionen ist die Regression mit allen genannten Adjustierungen gelungen. Bei Nichtgelingen einer Regression wurde zunächst die Hauptkomponentenadjustierungen weggelassen und dann falls notwendig die Alter und Geschlecht Adjustierung. Keine Adjustierung fand deswegen bei der Cox-Regression für Schlaganfall und Herzinfarkt bei den Geneexpressionsdaten statt.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristika

In 171 Patient:innen wurden OMIC Analysen durchgeführt. Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 5 aufgeführt. Das mittlere Alter war 65,6 Jahre und der Anteil an Frauen betrug 14,6%. Die Risikofaktorenverteilung entsprach einem Kollektiv mit behandlungswürdiger koronarer Herzerkrankung. 36 Patient:innen wurden auf Grund von fehlenden Daten exkludiert.

Tabelle 5: Baseline Charakteristika des Gesamtkollektives und der Subgruppen (Kein CSA-AKI und CSA-AKI)

Charakteristika	Gesamtkollektiv (n=135)	Kein CSA-AKI (n=100)	CSA-AKI (n=35)
Alter (Jahre)	65,6 (9,3)	65,1(9,9)	67,3 (8,9)
Männlich (%)	85,4	80,0	88,6
Body mass index (kg/m ²)	28,2 (4,2)	27,8 (4,2)	29,3 (4,4)
Arterielle Hypertonie (%)	88,3	85,0	97,1
Diabetes (%)	31,6	31,0	34,3
Dyslipidämie (%)	67,3	70,0	65,7
Myokardinfarkt (%)	38,6	44,0	22,9
Baseline Kreatinin (mg/dl)	1,0 (0,4)	1,0 (0,2)	1,2 (0,8)

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt, nominale Variablen als Anzahl (%).

3.2 Klinische Endpunkte

Tabelle 6: Häufigkeit der klinischen Endpunkte im Gesamtkollektiv

Endpunkt	Anzahl
Tod	14
Schlaganfall	9
Herzinfarkt	10
Postoperatives Vorhofflimmern	52
MACE	70
Nierenversagen > Stadium 1	35

Nominale Daten sind als absolute Häufigkeit dargestellt.

3.3 Postoperativer Serum Kreatinin Verlauf

905 perioperative Kreatinin Messungen wurden für die Analyse berücksichtigt.

Der postoperative Anstieg der log 10 transformiertem Serum Kreatinin Konzentration lag bei 0,035 mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 0,025 und 0,045 und einem P von <0.001 für das Gesamtkollektiv.

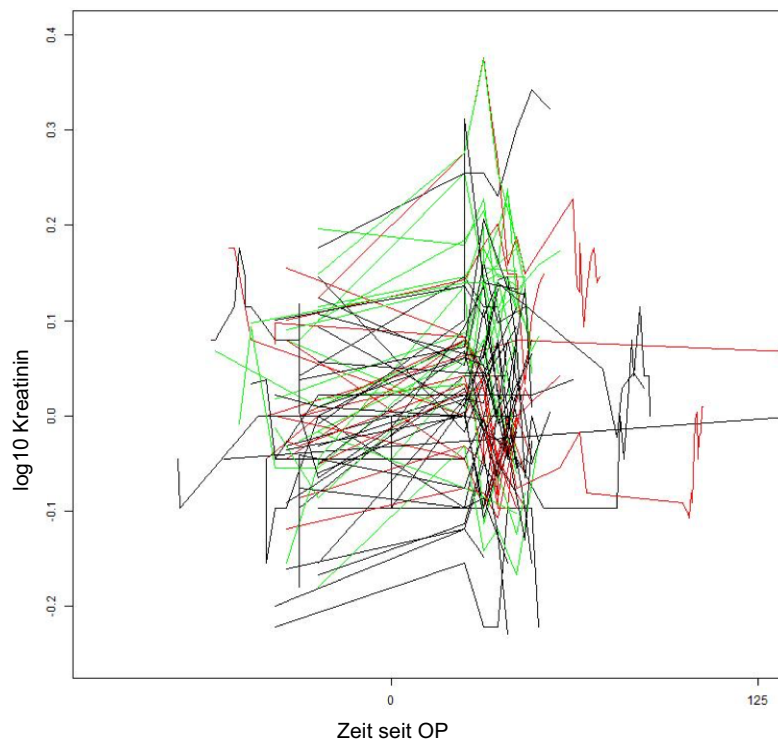


Abbildung 1: Dargestellt ist der Verlauf der Zunahme von log10 Kreatinin über die Zeit.

3.4 Genomics

Es wurden keine relevanten SNPs gefunden, die mit dem postoperativen Verlauf von log10 transformierten Serum Kreatinin korrelieren. Dementsprechend wurden auch keine SNPs gefunden welche mit den untersuchten klinischen Endpunkten korrelieren.

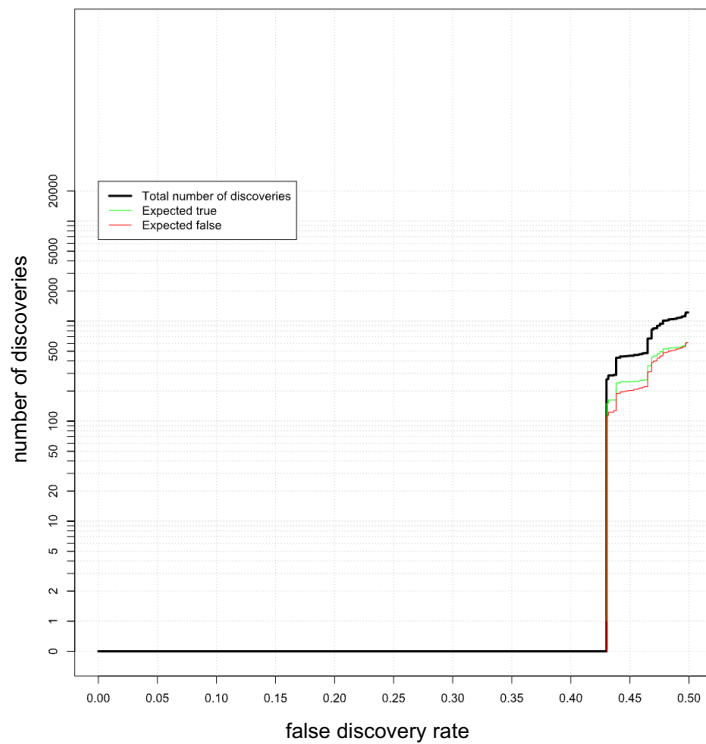


Abbildung 2: Dargestellt sind die erwarteten Assoziationen mit falsch positiven und korrekten Assoziationen aufgetragen über die die False Discovery Rate. Genutzt wurde eine False Discovery Rate von 5%, welche mittels Benjamin Hochberg Methode berechnet wurde.

3.5 Transcriptomics

Es wurden 55 Genexpressionen entdeckt, welche mit der maximalen postoperativen Veränderung von log₁₀ Kreatinin korrelieren.

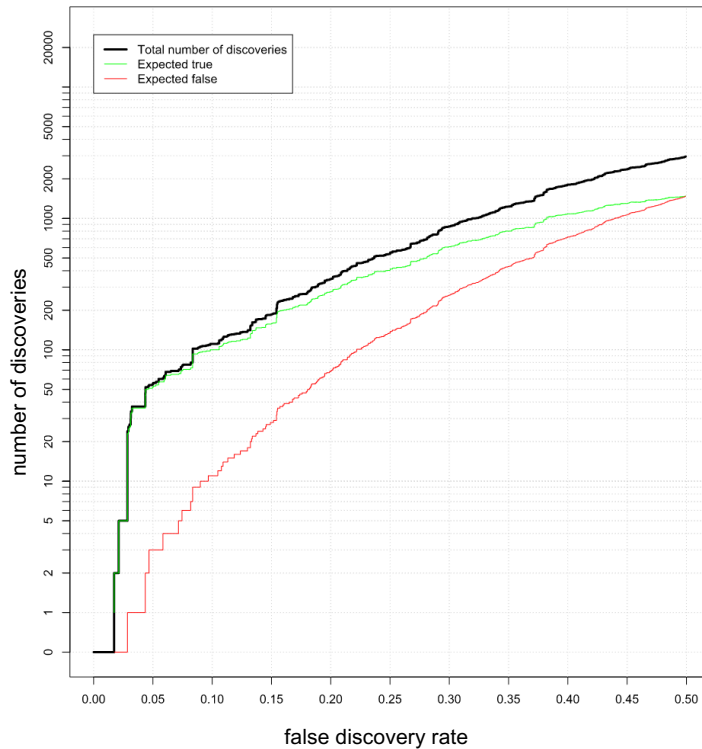


Abbildung 3: Dargestellt sind die erwarteten Assoziationen mit falsch positiven und korrekten Assoziationen aufgetragen über die die False Discovery Rate. Genutzt wurde eine False Discovery Rate von 5%, welche mittels Benjamin Hochberg Methode berechnet wurde.

Folgend sind die Genexpressionen in einer Tabelle aufgelistet und nach der Stärke des Zusammenhangs sortiert. In der Literatur beschriebene Funktionen sind aufgeführt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Genexpressionsanalysen und der multivariaten Analyse

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
<ul style="list-style-type: none"> Funktion 	
<i>MIR3202.1</i>	-0,034 (-0,048; -0,020, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Apoptose (57,58) 	
<i>LOC105374386</i>	-0,032 (-0,046; -0,019, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>MELK</i>	-0,022 (-0,032; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Embryonalentwicklung (59–61) Onkogenese (59–61) Hämatopoese (59–61) Zellzyklus (59–61) Proliferation (59–61) Apoptose (59–61) 	
<i>LOC105374114</i>	-0,029 (-0,042; -0,017, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>C2orf157</i>	-0,033 (-0,047; 0,019, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>IGF2BP3</i>	-0,031 (-0,044; -0,017, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Zelladhäsion (62,63) RNA- Metabolismus (62,63) Onkogenese (62,63) Embryonalentwicklung (62,63) Proliferation (62,63) Apoptose (62,63) 	
<i>OR56A3</i>	-0,030 (-0,044; -0,017, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Olfaktorisches System (GeneCards) 	
<i>MIR7.3</i>	-0,030 (-0,043; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Onkogenese (GeneCards) 	
<i>ZSCAN16</i>	-0,029 (-0,042; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> adaptives Immunsystem (64) 	

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
<ul style="list-style-type: none"> Funktion 	
<i>RSPH4A</i>	0,027 (0,015; 0,040, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> ziliäre Motilität (65) 	
<i>LOC105374051</i>	-0,029 (-0,043; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>GRPEL2</i>	0,032 (0,017; 0,046, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> mitochondriale Homöostase (66) antioxidativ (67) Proliferation (67) Onkogenese (67) 	
<i>CALB1</i>	-0,029 (-0,042; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Renale Ca²⁺-Homöostase (68,69) Zellprotektion (68,69) antifibrotisch (68,69) 	
<i>IRX6</i>	-0,030 (-0,043; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Embryonalentwicklung (70) Eisenstoffwechsel (reactome) 	
<i>LOC101927499</i>	0,033 (0,018; 0,049, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>PRSS45</i>	-0,029 (-0,043; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>FLJ16171</i>	-0,028 (-0,041; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Inflammation (71) 	
<i>HIC1</i>	0,035 (0,019; 0,051, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> oxidativer Stress (72–74) Inflammation (72–74) Apoptose (72–74) DNA-Reparatur (75) 	
<i>LINC01511</i>	-0,028 (-0,042; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Onkogenese (76) 	
<i>LINC00417</i>	0,031 (0,017; 0,046, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Proteolyse (GeneCards) 	

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
<ul style="list-style-type: none"> Funktion 	
<i>FIGLA</i>	-0,028 (-0,041; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> renale Embryogenese (77) Folikelgenese (78) 	
<i>LOC105378770</i>	-0,027 (-0,040; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>LOC100996637</i>	-0,030 (-0,044; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>LOC105373206</i>	-0,023 (-0,034; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>FAM162B</i>	0,028 (0,015; 0,041, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Onkogenese (79–81) 	
<i>HESX1</i>	-0,026 (-0,038; -0,014, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Inflammation (64) 	
<i>OR4L1</i>	0,028 (0,015; 0,041, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Olfaktorisches System (GeneCards) 	
<i>LINC01101</i>	-0,024 (-0,036; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Onkogenese (82) 	
<i>ZNF195</i>	0,025 (0,013; 0,036, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Genexpression (83) Onkogenese (83) 	
<i>LOC105379357</i>	0,027 (0,014; 0,040, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>LOC400958</i>	-0,025 (-0,037; -0,013 p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Inflammation (84) 	
<i>REM1</i>	0,026 (0,014; 0,039, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> kardiale Ca²⁺-Homöostase (85) 	
<i>KEL</i>	-0,030 (-0,045; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Inflammation (86) 	
<i>ZNF180</i>	0,027 (0,014; 0,039, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Genexpression (87) 	

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
<ul style="list-style-type: none"> Funktion 	
<ul style="list-style-type: none"> Onkogenese (87) DNA-Reparatur (88) Inflammation (88) 	
<i>LOC105376314</i>	-0,029 (-0,042; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>LOC644145</i>	-0,028 (-0,041; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>LY6G6C</i>	-0,030 (-0,045; -0,016, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Inflammation (89,90) 	
<i>LOC729224</i>	-0,027 (-0,041; -0,014, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>DCHS2</i>	0,031 (0,016; 0,046, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> renale Zellregeneration (91) 	
<i>LOC100129307</i>	-0,026 (-0,039; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> unbekannt 	
<i>ALG14</i>	-0,029 (-0,044; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Lipidstoffwechsel (92,93) Signaltransduktion (94) 	
<i>SNORD17</i>	-0,026 (-0,039; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Onkogenese (95) 	
<i>CCNA1</i>	-0,029 (-0,044; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Proliferation (96) Apoptose(97) Inflammation (98) 	
<i>DNMBP.AS1</i>	-0,025 (-0,038; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> Onkogenese (99) 	
<i>WNT9A</i>	-0,028 (-0,043; -0,014, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> renale Fibrose (100) renale Regeneration (101) Zellzyklus (102) Mitochondriale Schäden (103) 	

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
<ul style="list-style-type: none"> • Funktion 	
<i>NAF1</i>	0,026 (0,013; 0,038, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • Ribosomenbiogenese (104) • Onkogenese (104) • Telomerlänge (105) • antifibrotisch (106) • antioxidativ (107) • Zellüberleben (108) 	
<i>LOC649133</i>	0,026 (0,013; 0,039, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • unbekannt 	
<i>TMPRSS11F</i>	-0,026 (-0,039; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • epitheliale Barriere (109) 	
<i>RPPH1</i>	-0,026 (-0,039; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • Onkogenese (110) • Schutz des endoplasmatischen Retikulums (111) • zelluläres Altern (112) • Inflammation (113) 	
<i>PAX4</i>	0,026 (0,013; 0,039, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • Proliferation (114) • Inflammation (114) 	
<i>POLR2J4</i>	0,029 (0,015; 0,044, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • Onkogenese (115) 	
<i>ADNP2</i>	0,025 (0,013; 0,038, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • antioxidativ (116) • neuronale Funktion (117) 	
<i>CHSY3</i>	-0,030 (-0,046; -0,015, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismus (64) 	
<i>OR5T2</i>	0,026 (0,013; 0,039, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • Olfaktorisches System (GeneCards) 	

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
<ul style="list-style-type: none"> • Funktion 	
<i>RAPGEF3</i>	-0,026 (-0,040; -0,013, p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> • Intrazelluläre Ca²⁺-Homöostase (118) • zellulärer Stress (119) • Inflammation (120,121) • kardiale Hypertrophie (122) • Fibrose (123) • Schutz der renalen Filtrationsbarriere (124) 	

Dargestellt sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse zwischen den Genexpressionen, welche mit der maximalen postoperativen Veränderung von log10 Kreatinin korrelieren. Der Beta Wert gibt dabei mit einem 95% Konfidenzintervall die Stärke und Art des Zusammenhangs an. Sortiert sind die Genexpressionen nach der Stärke des Zusammenhangs.

N=22 dieser Genexpressionen sind mit dem klinischen Endpunkt CSA-AKI assoziiert.
Tabelle 8: Ergebnisse der logistischen Regression zwischen Genexpression und CSA-AKI

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
<i>MIR3202.1</i>	-8,368 (-14,400; -2,344, p=0,006)
<i>LOC105374386</i>	-4,015 (-7,981; -0,049, p=0,047)
<i>C2orf15</i>	-4,461 (-8,411; -0,511, p=0,027)
<i>OR56A3</i>	-3,280 (-6,013; -0,546, p=0,019)
<i>RSPH4A</i>	5,027 (1,257; 8,796, p=0,009)
<i>LOC105374051</i>	-4,085 (-7,458; -0,713, p=0,018)
<i>GRPEL2</i>	5,072 (1,179; 8,964, p=0,011)
<i>CALB1</i>	-4,611 (-8,563; -0,658, p=0,022)

Genexpression	beta (95% KI, p-Wert)
LOC101927499	4,235 (0,750; 7,720, p=0,017)
PRSS45	-4,820 (-9,139; -0,500, p=0,029)
FLJ16171	-4,751 (-8,704; -0,798, p=0,018)
LINC00417	3,283 (0,647; 5,918), p=0,015)
FIGLA	-5,394 (-9,097; -1,690, p=0,004)
LOC105379357	3,725 (0,221; 7,229, p=0,037)
LOC729224	-5,539 (-9,304; -1,774, p=0,004)
CCNA1	-7,851 (-12,939; -2,764, p=0,002)
DNMBP.AS1	-6,394 (-10,824; -1,964, p=0,005)
NAF1	4,471 (0,390; 8,552, p=0,031)
POLR2J4	3,283 (0,191; 6,374, p=0,037)
ADNP2	5,122 (0,383; 9,861, p=0,034)
CHSY3	-3,613 (-7,116; -0,111, p=0,043)
RAPGEF3	-4,284 (-8,470; -0,098, p=0,045)

Dargestellt sind die Ergebnisse der logistischen Regression zwischen den Genexpressionen und dem Auftreten von CSA-AKI. Der beta Wert gibt dabei mit einem 95% Konfidenzintervall die Stärke und Art des Zusammenhangs an.

Durch die Fokussierung auf die Genexpressionen, welche neben der Assoziation mit CSA-AKI noch mindestens eine weitere Assoziation mit einem klinischen Endpunkt aufweisen, stellen sich sechs vielversprechende Targets heraus.

Tabelle 9: Ergebnisse der Regression zwischen Genexpressionen und klinischen Endpunkten

Genexpression	Klinischer Endpunkt beta (95% KI, p-Wert)	CSA-AKI beta (95% KI, p-Wert)
<i>RSPH4A</i>	Intensivstationstage -3,431(-5,983; -0,880, p=0,008)	5,027 (1,257; 8,896, p=0,009)
<i>GRPEL2</i>	Intensivstationstage -3,059 (-5,703; -0,414, p=0,023)	5,072 (1,179; 8,964, p=0,010)
<i>LOC101927499</i>	Krankenhaustage 3,008 (0,187; 5,830, p=0,037)	4,235 (0,750; 7,720, p=0,017)
<i>FLJ16171</i>	Kardiovaskuläre Tod -22,154 (-41,830; -2,478, p=0,027)	-4,751 (-8,704; -0,798, p=0,018)
<i>RAPGEF3</i>	Kardiovaskuläre Tod 12,416 (0,226; 24,606, p=0,046)	-4,284 (-8,470; -0,098, p=0,045)
<i>LOC105379357</i>	MACE -4,287 (-8,419; -0,156, p=0,042)	3,725 (0,220; 7,229, p=0,037)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Regression zwischen Genexpressionen und klinischen Endpunkten. Der beta Wert gibt dabei mit einem 95% Konfidenzintervall die Stärke und Art des Zusammenhangs an.

Außerdem ist die Expression *ALG 14* mit einem vermindertem Auftreten von Vorhofflimmern (-8,528; 95% KI -15,771; 1,285; p=0,0021) und MACE (-9,644; 95% KI -16,967; -2,321; p=0,010) assoziiert.

3.6 Proteomics

Die Proteomics Analysen ergaben zwei Proteine, welche nach Korrektur für multiples Testen signifikant mit dem postoperativen Kreatinin Verlauf korrelieren.

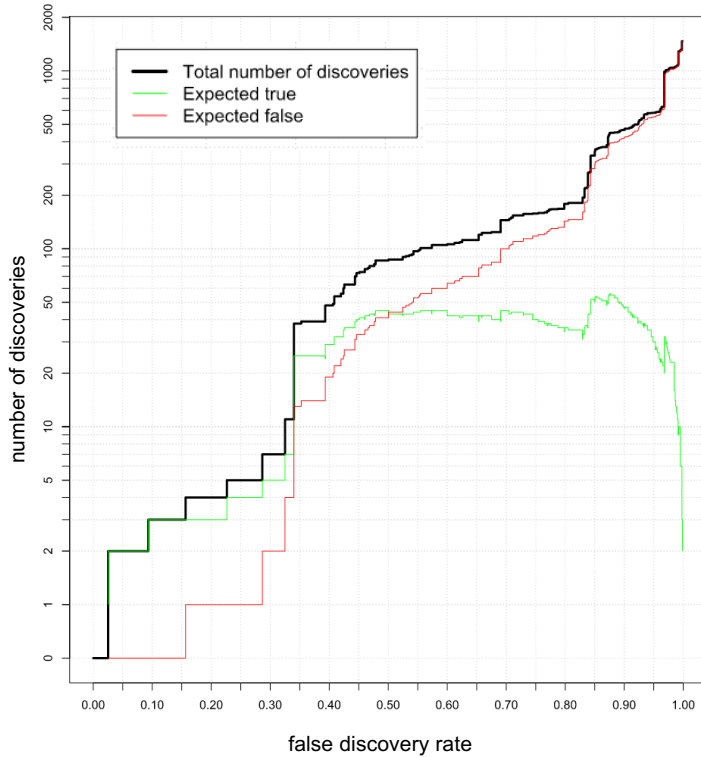


Abbildung 4: Dargestellt sind die erwarteten Assoziationen mit falsch positiven und korrekten Assoziationen aufgetragen über die die False Discovery Rate. Genutzt wurde eine False Discovery Rate von 5%, welche mittels Benjamin Hochberg Methode berechnet wurde.

Tabelle 10: Ergebnisse der Proteomics und der multivariaten Analyse

Protein	beta (95% KI, p-Wert)
TUBB6	0,033 (0,017; 0,048, p<0,001)
CAPRIN2	-0,042 (-0,062; -0,022, p<0,001)

Dargestellt sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse zwischen den Proteomics welche mit der maximalen postoperativen Veränderung von log10 Kreatinin korrelieren. Der beta Wert gibt dabei mit einem 95% Konfidenzintervall die Stärke und Art des Zusammenhangs an.

Eine erhöhte TUBB6 Konzentration geht mit einer erhöhten Zunahme von log10 Kreatinin einher.

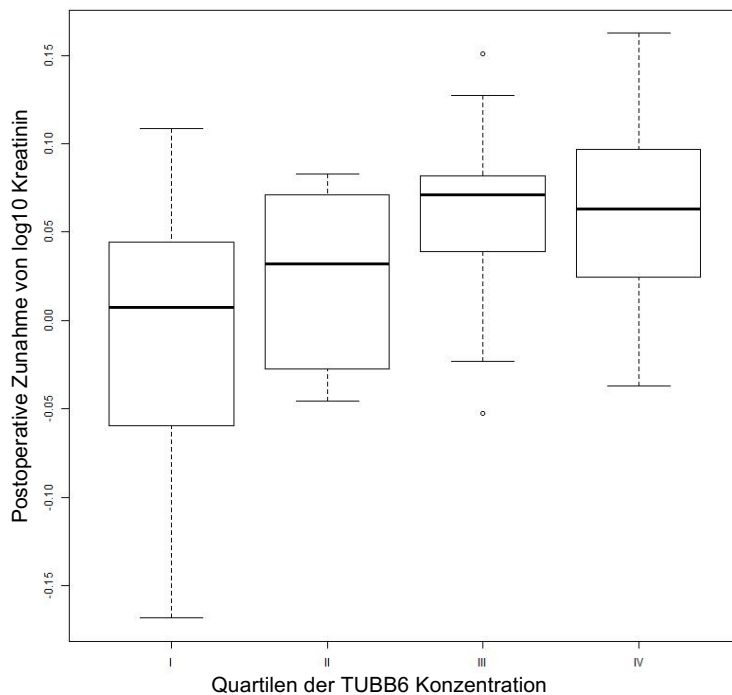


Abbildung 5: Postoperative Zunahme von log10 Kreatinin nach Quartilen der TUBB6 Konzentration.

Eine erhöhte Konzentration von CAPRIN2 geht mit einer verminderten postoperativen Zunahme von log10 Kreatinin.

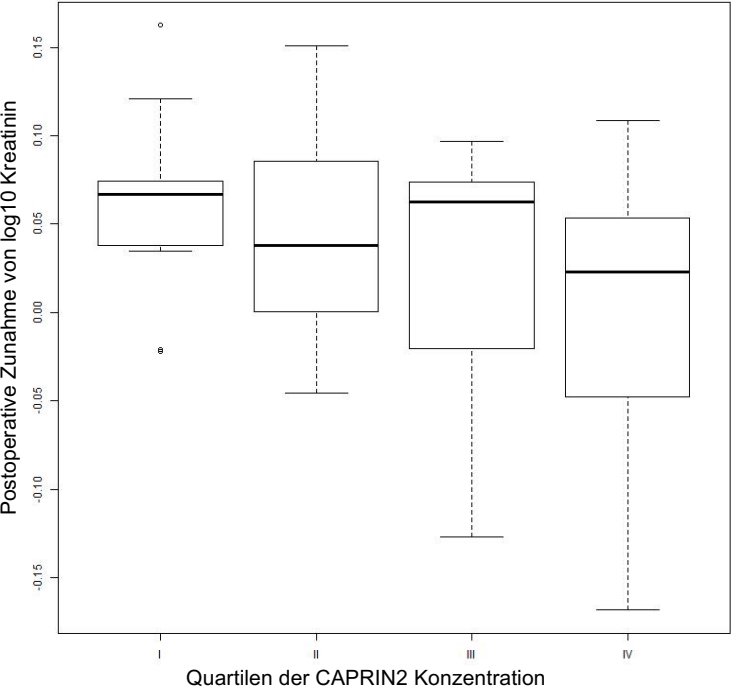


Abbildung 6: Postoperative Abnahme von log10 Kreatinin nach Quartilen der CAPRIN2 Konzentration.

TUBB6 und CAPRIN2 sind nicht mit klinischen Endpunkten assoziiert.

3.7 Metabolomics Serum

In der multivariaten Analyse konnten keine Metabolite im Serum ermittelt werden die mit der Veränderung von log₁₀ Kreatinin korrelieren. Es konnten auch keine klinischen Endpunkte mit Metaboliten im Serum assoziiert werden.

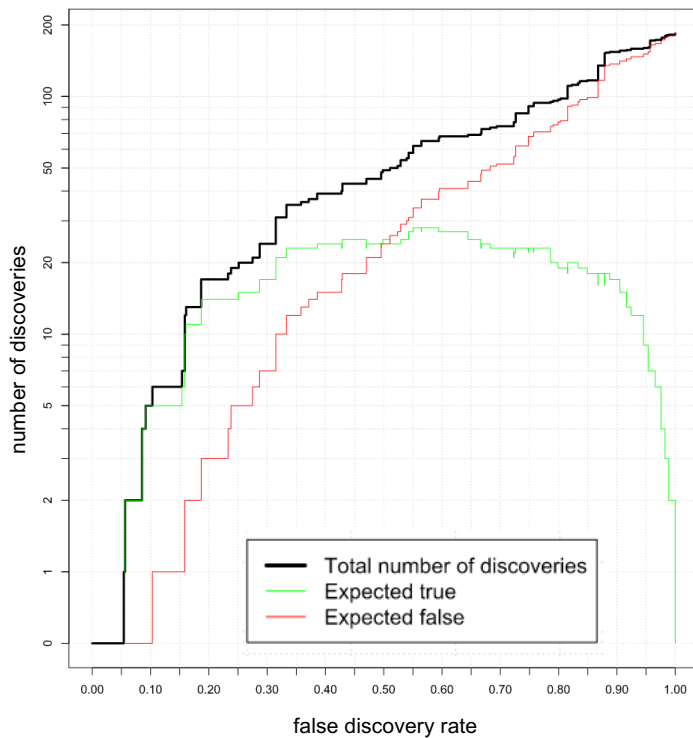


Abbildung 7: Dargestellt sind die erwarteten Assoziationen mit falsch positiven und korrekten Assoziationen aufgetragen über die die False Discovery Rate. Genutzt wurde eine False Discovery Rate von 5%, welche mittels Benjamin Hochberg Methode berechnet wurde.

3.8 Metabolomics Gewebe

In der multivariaten Analyse konnten keine Metabolite im Gewebe ermittelt werden, die mit der Veränderung von log₁₀ Kreatinin korrelieren. Es konnten auch keine klinischen Endpunkte mit Metaboliten im Gewebe assoziiert werden.

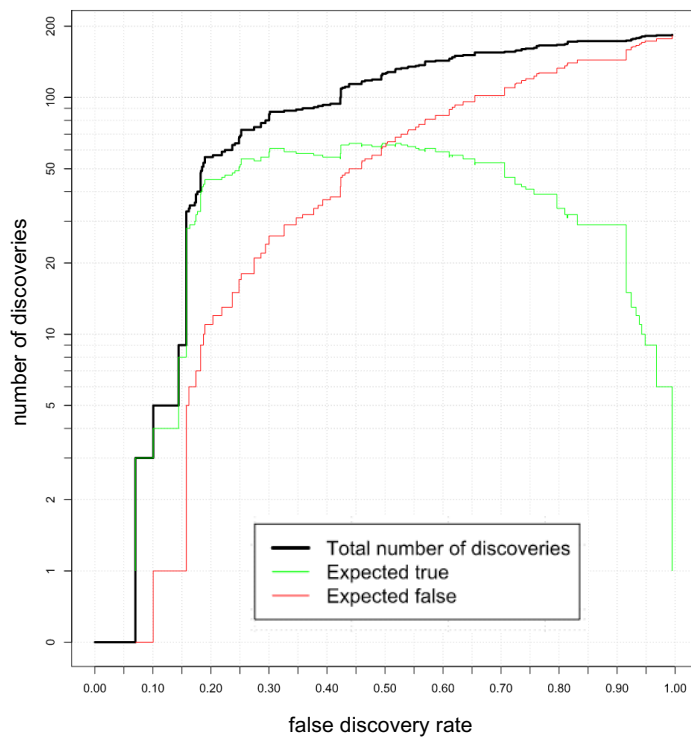


Abbildung 8: Dargestellt sind die erwarteten Assoziationen mit falsch positiven und korrekten Assoziationen aufgetragen über die die False Discovery Rate. Genutzt wurde eine False Discovery Rate von 5%, welche mittels Benjamin Hochberg Methode berechnet wurde

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es Kandidaten für eine Biomarker Diagnostik zu finden, welche präoperativ anhand von Blut bzw. durch intraoperativ gewonnenes Herzgewebe zu bestimmen sind. Diese Biomarker sollen mit SCr und dem Auftreten von CSA-AKI korrelieren. Weiterführend soll die Assoziation der stärksten identifizierten Marker mit kardiovaskulären Endpunkten untersucht werden. Hierzu wurden mittels explorativer Multi-OMICs Analyse von präoperativem Blut und intraoperativ gewonnenem rechts atrialem Gewebe Kandidaten für ein Biomarker Panel untersucht.

4.1 Funktionelle Relevanz der OMICs Marker

Im Folgenden sollen die neu identifizierten Marker unter funktionellen Aspekten interpretiert werden, um die Plausibilität der Ergebnisse zu verifizieren und Zielstrukturen zu identifizieren, welche einer vertieften Aufarbeitung zugeführt werden können. Da keine Korrelation mit log₁₀ SCr auf Genomics und Metabolomics Ebene auftraten, werden Genexpressions- und Proteinmarker betrachtet.

4.1.1 Transcriptomics - klinische Endpunkte

Zuerst werden die Genexpressionen charakterisiert welche mit log₁₀ SCr, der Diagnose CSA-AKI sowie einem weiteren klinischen Endpunkt korrelieren.

RSPH4A

RSPH4A kodiert für das radial spoke head Komponenten 4a (*RSPH4A*), einen Teil des beweglichen ziliären Apparats und reguliert somit die ziliäre Motilität. (65) Bewegliche Zilien werden auf Epithelien gebildet und ihre Funktion ist der Transport eines extrazellulären Flüssigkeitsfilms. (65) Aus dieser Physiologie ergeben sich die Folgen einer Mutation im *RSPH4A* Gens, welche zu primärer ziliärer Dyskinesie führen kann. (125) Krankheitsführend ist hierbei eine Obstruktion und sekundärer Infektion der Atemwege sowie Otitiden und Infertilität. (125) Jedoch können auch andere Organsysteme betroffen sein, welche ein ziliäres Grundmuster haben. So sind im Kontext einer primären ziliären Dyskinesie auch renale Ziliopathien bekannt. (125) Einschränkung ist jedoch festzustellen, dass renalen Ziliopathien vor allem durch

pathologische Veränderung von primären Zilien entstehen, *RSPH4A* stellt aber eine Komponente der beweglichen Zilien dar. (126)

In der vorliegenden Kohorte konnte eine Assoziation zwischen der Expression von *RSPH4A* und dem Auftreten von CSA-AKI gezeigt werden. Dieser statistische Zusammenhang lässt sich somit potenziell auch funktionell erklären. Daneben zeigte sich auch eine Assoziation mit einer verkürzten Dauer der ICU Behandlung.

GRPEL2

Das GrpE Like 2 Protein (*GRPEL2*) wird von *GRPEL2* kodiert. (66) *GRPEL2* moduliert die Funktion von mitochondrial heat shock protein 70 und damit den mitochondriale Import von Proteinen und deren intramitochondriale Faltung (66) Zusammengefasst erhält *GRPEL2* die mitochondriale Protein-Homöostase. (66) Lai et al. zeigten, dass ein *GRPEL2* Knock out Zellwachstum supprimiert, zur Anreicherung von ROS führt, das mitochondriale Membran Potential steigert und so zur Apoptose führt. (67) *GREPL2* wird folglich antioxidative und zellprotektive Wirkung zugeschrieben. (67)

In der Pathophysiologie von CSA-AKI spielt oxidativer Stress eine entscheidende Rolle. Die obige Beschreibung von *GRPEL2* lässt auf eine nephroprotektive Wirkung schließen. Dieses steht jedoch im Kontrast dazu, dass eine vermehrte Expression von *GRPEL2* zu einem erhöhten Risiko für CSA-AKI in unserer Kohorte führt. Kongruent zu dieser zellprotektiven Funktion ist jedoch der Zusammenhang mit einer verkürzten Dauer der ICU Behandlung.

LOC101927499* und *LOC105379357

LOC101927499 und *LOC105379357* sind nicht kodierende RNAs, deren Funktion bisher nicht beschrieben wurde. Gaede et al. schreiben nicht-kodierenden RNAs, durch die Regulation der zellulären Schädigung und Reparatur, eine bedeutende Rolle in der Entstehung von CSA-AKI zu. (41)

LOC105379357 konnte negativ mit MACE und positiv mit CSA-AKI in Zusammenhang gebracht werden. *LOC101927499* ist ein vielversprechendes Target für weitere Untersuchungen, denn es ist mit dem Auftreten von CSA-AKI assoziiert sowie mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Eine Überexpression charakterisiert damit ein Risikokollektiv von herzchirurgischen Patient:innen.

FLJ16171

Die Expression von *FLJ16171* zeigte einen negativen Zusammenhang mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Todes und mit der Diagnose CSA-AKI. Damit stellt es ein vielversprechendes Target für ein Biomarker Panel dar. Apewokin et al. führten eine GWAS Studie durch, um eine möglich genetische Anfälligkeit von Patient:innen für eine Clostridium Diffizile Infektion zu beschreiben. (71) SNPs in *FLJ16171* korrelierten hierbei mit dem Auftreten von Clostridium Diffizile Infektion. (71) Abgeleitet auf die Pathophysiologie von CSA-AKI könnte das Gen *FLJ16171* im Rahmen von inflammatorischen Prozessen fehlreguliert sein.

RAPGEF3

RAPGEF3 ist zum einen mit dem Auftreten von kardiovaskulärem Tod und zum anderen negativ mit dem Auftreten von CSA-AKI assoziiert. Dieser zunächst entstehende Widerspruch lässt sich möglicherweise jedoch durch die molekularbiologische Wirkung von *RAPGEF3* erklären. *RAPGEF3* kodiert für das Exchange Protein directly Activated by CAMP isoform 1 (EPAC1), welches ein cAMP Sensor ist und die intrazelluläre Funktion von cAMP bedingt. (119) Damit steht EPAC1 in einer engen funktionellen Beziehung zu den ras-like rap small GTPasen und ist ein wichtiger Mediator zellulären Stresses. Banerjee et al. beschreiben EPAC1 als Bestandteil der Genese kardiovaskulärer und maligner Erkrankungen. (119) Es konnte auch gezeigt werden, dass EPAC1 die inflammatorische Antwort von vaskulären Endothelien reguliert (120), bei kardialer Hypertrophie hochreguliert ist (122) und eine Verbindung zu Herzrhythmusstörungen aufweist (118). Gemeinsame pathophysiologische Grundlage ist neben der Stressvermittlung, die Regulation der intrazellulären Ca²⁺ Konzentration (118). Daneben ist EPAC1 auch an fibrotischen Umbauprozessen beteiligt, wobei eine erhöhte Geneexpression von *RAPGEF3* zu vermehrter Fibrose führt. (123)

Auch konnte EPAC1 mit renalen Pathologien in Verbindung gebracht werden. Durch die Aufrechterhaltung renaler Osmolarität und der Integrität der Filtrationsbarriere, gilt EPAC1 als protektiv gegen Diabetes Insipidus. (124) El Mokadem et al. haben in einem murinen Ischämie-Reperfusion Model die antiinflammatorisch, antioxidative und antiapoptotische Wirkung von Ticagrelor untersucht. (121) Diese Wirkung wurde teilweise über den Epac-1/Rap-1-GTP Signalweg vermittelt und folglich beschreiben sie EPAC1 als nephroprotektiv. (121) Diese beschriebenen kardialen und renalen

Wirkungen von *RAPGEF3* bestätigen die Ergebnisse aus unserer Kohorte. Folglich stellt *RAPGEF3* eine Zielstruktur für weiterführende Untersuchungen und einen Kandidaten für einen Biomarker Panel dar.

ALG14

ALG14 weist interessante statistische Zusammenhänge auf. Zum einen ist es mit einer verminderten postoperativen Veränderung von log₁₀ SCr verknüpft. Außerdem ist *ALG14* negativ mit dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern und negativ mit dem Auftreten des kombinierten Endpunktes MACE assoziiert. Dieses wirft die These einer Beteiligung von *ALG14* an der Genese kardiovaskulärer Erkrankungen auf.

Das Protein Asparagine-Linked Glycosylation 14 homolog (*ALG14*) wird von *ALG14* kodiert. (92) Es katalysiert die N-Glykosylierung von Proteinen im endoplasmatischen Retikulum. (92) Das endoplasmatische Retikulum ist der wichtigste Ort für die Verlängerung langkettiger Fettsäuren. (93) Kongruent zu diesem funktionellen Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass *ALG14* mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Palmitinsäure und verminderten Plasmakonzentrationen von Stearinsäure korreliert. (93) Durch diesen Zusammenhang zwischen *ALG14* und dem Lipidstoffwechsel, wird der Einfluss von *ALG14* auf kardiovaskuläre Erkrankungen begründet. (93)

Im Kontext dieser funktionellen Beschreibung von *ALG14* und den Ergebnissen in unserer Kohorte, stellt sich *ALG14* als Kandidat einer präoperativen Biomarker Diagnostik dar.

4.1.2 Transcriptomics - Serum Kreatinin

Im Folgenden werden die Genexpressionen betrachtet, welche mit Serumkreatininänderungen korrelieren und unter funktionellen Gesichtspunkten als relevant erscheinen.

MIR3202.1

MIR3202.1 ist eine nicht kodierende RNA, welche von Huang et al. im Kontext von Apoptose beschrieben wurde. (57) Sie untersuchten die Funktion von *MiR-3202.1* in vaskulären Endothelzellen und charakterisierten *MiR-3202.1* Inhibitor des Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2 (FAIM2) bei hoher Glucose Konzentration. (57) FAIM2

supprimiert den fas-associated death domain protein Signalweg und folgend die Apoptose. (57) Zusammengefasst, führt eine erhöhte Konzentration von *MiR-3202.1* zu vermehrter Apoptose in vaskulären Epithelien. (57) Shen et al. konnten diesen Effekt auch in T-Lymphozyten nachweisen. Daraus schlussfolgerten sie eine antiinflammatorische Wirkung, welche den apoptotischen Effekt auf Endothelien überwiegen und stellten *MIR3202.1* insgesamt als protektiv dar. (58)

Diese Schlussfolgerung lässt sich durch unsere Studie bestätigen. *MIR3202.1* weist die stärkste negative Korrelation mit log SCr auf. Dieser Zusammenhang, vor dem funktionellen Hintergrund, lässt *MiR3202.1* als nephroprotektiv und als Kandidat für eine präoperative Biomarker Diagnostik erscheinen.

MELK

Die Maternal Embryonic Leucine zipper Kinase (MELK) ist an der Regulation verschiedener Prozesse beteiligt wie Genexpression, embryonale Entwicklung, Zellzykluskontrolle, Proliferation, Apoptose, Hämatopoese und Onkogenese (59–61). In verschiedener Tumorentitäten ist MELK überexprimiert. (59–61) So z.B. auch im Rahmen von klarzelligem Nierenzellkarzinomen. (127) Dort gilt MELK durch die pathologisch starke Aktivierung von mTORC1 als Progressionsfaktor. (127) MELK reguliert die Apoptose via Phosphorylierung und Aktivierung des MAP3K5/ASK1-Signalweges. Die Funktion als Zellzykluskontrolle wird durch die Phosphorylierung von CDC25B während der Mitose erreicht. (128) Durch die Phosphorylierung und konsekutive Inhibierung des proapoptotischen BCL2L14 kann der onkologische Effekt von MELK erklärt werden (129). Eine veränderte Expression von *MELK* konnte bei Kardiomyozyten nachgewiesen werden, welche mit dem Kardiotoxin Doxorubicin in Kontakt gebracht wurden. (130) Reyes et al. folgerten, dass MELK eine Reaktion auf exogene Toxine im Herzen darstellt. (130)

MELK wurde somit bisher v.a. im Rahmen von Tumorerkrankungen beschrieben. Als Biomarker für renale oder kardiovaskuläre Erkrankungen gilt es nicht. Die Rolle als Regulator von Apoptose und Proliferation, die Involvierung in der Reaktion auf exogene Toxine sowie der in unserer Studie festgestellte negative Korrelation mit log₁₀ SCr können vermuten lassen, dass eine Fehlregulation von MELK in der Pathophysiologie von CSA-AKI eine Rolle spielt und es deswegen als Kandidat einer Biomarker Diagnostik in Frage kommt.

IGF2BP3

IGF2BP3 kodiert für das Protein Insulin Like Growth Factor 2 mRNA Binding Protein 3. (63) Es ist physiologischer Weise stark exprimiert in der embryonalen Entwicklung und vermindert exprimiert bei adulten Geweben. (63) In adulten Geweben ist es jedoch relevant für die Stammzellgenese, erhöht die Proliferation und vermindert die Apoptose. (63) So wurde *IGF2BP3* in onkologischen Prozessen vermehrt nachgewiesen. (62)

Im Rahmen unserer Studie korreliert die Expression von *IGF2BP3* mit einer verminderten Veränderung von log₁₀ SCr und könnte so auf eine erhöhte Zellumsatzrate und erhöhte Regenerationsfähigkeit hinweisen, was den protektiven Effekt erklären würde.

CALB1

Calbindin1 wird von *CALB1* kodiert und reguliert physiologischerweise in den distalen Tubuluszellen den transzellulären Ca²⁺-Transport und konsekutiv die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration sowie die Nierenfunktion. (131) Vor diesem Hintergrund beschreiben Huang et al. Calbindin1 als protektiv in verschiedenen pathophysiologischen Zusammenhängen im distalen und im proxymalen Tubulus. (68) So zum Beispiel im Rahmen von diabetischer Nephropathie und Zyklosporin A oder Zytokin assoziiertem Zelltod. (68) Angenommen wird, dass der protektive Effekt durch die Aufrechterhaltung der Ca²⁺-Homöostase entsteht. (68) Außerdem wurde durch einen Knock out von Calbindin1 die Expression profibrotischer Mediatoren gesteigert. (68) Lida et al. konnten zeigen, dass die Urinkonzentration von Calbindin1 mit der renalen Expression korreliert und so auf Zellschäden rückschließen lässt. (69) In unserer Studie ist die Expression von *CALB1* mit einer verminderten Veränderung von log₁₀ SCr assoziiert. Dieser protektive Effekt deckt sich mit den bisher in der Literatur beschriebenen Eigenschaften von Calbindin1. Auf Grund dessen und der Tatsache, dass Calbindin1 als Biomarker beschrieben ist, macht es ihn zu einem Kandidaten für eine Biomarker Diagnostik.

HIC1

Das Protein Hypermethylated In Cancer 1 (*HIC1*), wird von *HIC1* kodiert und korreliert mit einer vermehrten Veränderung von log₁₀ SCr. Dies legt einen zelltoxischen Effekt nahe, welcher auch in anderen pathophysiologischen Zusammenhängen beschrieben

wurde. HIC1 ist ein transkriptioneller Repressor, welcher in renalen Tubuluszellen die Transkription antioxidative Proteine wie zum Beispiel SIRT1 supprimiert, was zu einer Akkumulation von ROS und schlussendlich zur Apoptose führt. (72) Auch wurde HIC1 als Promotor der Ferroapoptose charakterisiert, eine Form der Apoptose, welche besonders bei Ischämie-Reperfusion Schäden vorkommt und deswegen in der Pathophysiologie von CSA-AKI relevant ist. (74) Außerdem gilt HIC1 als Verbindung zwischen renalem oxidativem Stress und renaler Inflammation. (73) Dehennaut et al. klassifizieren HIC1 als Regulator der DNA-Reparatur. (75) Auf Grund dieser vielfältigen Involvierung ist *HIC1* eine Zielstruktur für weiterführende Untersuchungen und ein Kandidat für ein Biomarker Panel.

DCHS2

DCHS2 kodiert für das Protein Dachso2, welches an der Regulation der Proliferation und Differenzierung von Nephronvorläuferzellen und konsekutiv an der renalen Regeneration beteiligt ist. (91) Die in unsere Studie gezeigte Korrelation mit log₁₀ SCr kann darauf hindeuten, dass bei Patient:innen mit CSA-AKI eine Störung der renalen Regenerationskapazität vorliegt, welches dann in einem erhöhten Risiko für CSA-AKI mündet.

WNT9A

Der Wnt Signalweg ist physiologischer Weise supprimiert im adulten Gewebe, spielt jedoch in der embryologischen Entwicklung und der Regeneration von Geweben eine wichtige Rolle. (100) *WNT9A* kodiert für das Wnt family member 9A (WNT9A), welcher als Aktivator des WNT Signalweges gilt. (101) Luo et al. untersuchten den Einfluss von WNT9A auf die Niere in einem Ischämie-Reperfusion Model. (100) Die Expression von WNT9A führt zu einer gesteigerten renalen Fibrose, durch die Induktion beschleunigten Alterns von Tubuluszellen und zu einem Nierenfunktionsverlust. (100) Bestätigt werden konnte dies durch einen WNT9A Knock out, welcher einen verminderten Anstieg von Kreatinin und weniger Fibrose nach einem Ischämie-Reperfusion Schaden bedingte. (100) Auch konnte gezeigt werden, dass WNT9A mitochondriale Schäden in renalen Zellen induziert und somit den oxidativen Stress in diesen Zellen erhöht. (103) Xiang et al. zeigten, dass ein Knock out von WNT9a zu einer gesteigerten Proliferation führt und dass eine Überexpression von WNT9a zu

einer supprimierten Zellrate und damit verminderter Regeneration führt. (102) Diese Effekte deuten auf eine nephrotoxische Wirkung des Wnt Signalweges hin.

Kamei et. al. beschreiben jedoch die Wirkung des Wnt Signalweges mit gegensätzlichen Folgen für die Nierenfunktion und Morphologie je nach Schwere der Verletzung. (101) Bei einer leichten Verletzung führt die Aktivierung des Wnt Signalweg zu vermehrtem Überleben und Nachwachsen vorhandener Tubulusepithelzellen. (101) Bei anhaltenden Verletzungen kann der Wnt Signalweg interstitielle Zellen stimulieren, welche so zu gesteigerter Fibrose führen. (101)

Somit lässt sich ein differenziertes Bild zu WNT9A und dem Wnt Signalweg ziehen. WNT9A stellt einen vielversprechenden Biomarker Kandidaten dar, weil der Wnt Signalweg im Rahmen von renalen und im speziellen von Ischämie-Reperfusion Pathologien beschrieben wurde. In unsere Kohorte ist WNT9A negativ mit log₁₀ SCr assoziiert, woraus sich ein nephroprotektiver Effekt ableiten lässt. Grund könnte ein nur mäßiger Nierenschaden und eine daraus folgende nephroprotektive Wirkung des Wnt Signalweges im Kontext eines chirurgischen Spitzenzentrums sein.

NAF1

NAF1 kodiert für Nuclear Assembly Factor 1 (NAF1), welcher in verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhängen charakterisiert wurde. Wie et al. haben in einem Gliommodell gezeigt, dass NAF1 ein wichtiger Bestandteil der Ribosomenbiosynthese ist und dass ein Mangel an NAF1 zu ribosomalem Stress führt. (104) Ding et al. konnten eine Assoziation von Mutationen in NAF1 mit der Häufigkeit von KHK nachweisen und führten dies auf die Regulation der Telomerlänge durch NAF1. (105) Stanley et al. erklären den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Mutationen in NAF1 und Veränderungen der Telomerlänge durch eine reduzierte Menge an Telomerase RNA. (106) Außerdem konnten sie zeigen, dass eine loss-of-function Mutation in NAF1 zu vermehrter Fibrose führt. (106) Mittler et al. beschreiben NAF1 auch im Kontext vom intrazellulären Eisen und dem ROS Stoffwechsel und ziehen damit eine Verbindung zwischen NAF1 und oxidativen Stress. (107) Genauer konnte gezeigt werden, dass durch einen NAF1 Knock out die Proliferationsrate und die mitochondriale Funktion gemindert wurden. (108) Folgend kam es zu einem Anstieg von ROS, oxidativen Stress und Autophagie. (108)

Auch wenn die in unsere Kohorte gezeigte Korrelation mit log₁₀ SCr (0,026; 95% KI 0,013; 0,038; p<0,001) einen nephrotoxischen Effekt nahelegt und *NAF1* bisher als antifibrotisch und antioxidativ gilt, ist *NAF1* auf Grund seiner Modulation von Fibrose, oxidativen Stress und Autophagie ein möglicher Biomarker.

RPPH1

Die Ribonuclease P RNA component H (*RPPH1*) ist eine lange nicht kodierende mitochondriale DNA. (111) Gu et al. beschreiben das *RPPH1* endoplasmatischen retikulären Stress reduziert und damit das Überleben und die Proliferation von Zellen steigert. (111) Diese Funktion kann den bei uns vermuteten nephroprotektiven Effekt in Form einer negativen Korrelation mit log₁₀ SCr erklären.

Lee et al. konnten jedoch zeigen, dass *RPPH1* in gealterten Fibroblasten vermehrt exprimiert ist und schlussfolgernden daraus, dass *RPPH1* mit zellulärem Altern einhergeht. (112) Zhang et al. untersuchten den Einfluss von *RPPH1* auf den Progress von diabetischer Nephropathie und beschreiben, dass eine Überexpression von *RPPH1* pro-inflammatorisch und pro-proliferativ ist. (113) Diese Charakterisierung von *RPPH1* stehen zum Teil im Kontrast zu der in unserer Kohorte vermuten nephroprotektiven Wirkung. Die Beteiligung an zellulären Prozessen wie Inflammation und Proliferation machen *RPPH1* trotzdem interessant für weiterführende Untersuchungen.

ADNP2

ADNP2 kodiert für Activity-Dependent Neuroprotective Protein (*ADNP2*) und wird von Kushnir et al. als Bestandteil von Zellüberlebenssignalwegen und als antioxidativ charakterisiert. (116) Dieses legt einen nephroprotektive Wirkung von *ADNP2* im Rahmen von CSA-AKI nahe, jedoch ist durch die Korrelation mit log₁₀ SCr in unsere Kohorte ein nephrotoxischer Effekt wahrscheinlicher.

4.1.3 Proteomics

Es wurden zwei Proteine gefunden, welche mit log₁₀ SCr korrelieren. Assoziationen mit klinischen Endpunkten sind nicht aufgetreten. TUBB6 und Caprin2 erscheinen durch ihre Funktion relevant für die Genese von CSA-AKI.

Tubb6

Mikrotubuli sind an vielen physiologischen Prozessen, wie Chromosomen Separation, intrazelluläre Transporte und Schaffung einer Zellpolarität beteiligt. (132) Sie bestehen aus Protofilamenten, welche sich aus Tubulindimeren zusammensetzt, welche von Alpha und einem Beta Tubulin gebildet werden. (132) Das Klasse V β 6-tubulin (Tubb6) stellt damit einen Bestandteil des Mikrotubuli Systems dar, welche in allen humanen Zellen gebildet wird. (133) Randazzo et al. untersuchten in einem Mausmodell den Einfluss von Tubb6 auf die Mikrotubulstruktur in Muskelzellen. (134) Es ist erhöht während der Muskeldifferenzierung und bei Myositis und korreliert mit dem Regenerationsmarker embryonic myosin heavy chain. (134) Chronische Überexpression von Tubb6 führt jedoch zu repetitiven Regenerationszyklen, welche dann pathologische Mikrotubulstruktur und Muskelinsuffizienz nach sich zieht. (134) Als Biomaterial für den Proteomics Analysen diente in unserer Kohorte atriales Gewebe. Vor dem Hintergrund der Korrelation mit log₁₀ SCr und der beschriebenen Funktion von Tubb6, kann eine erhöhte Konzentration von Tubb6 auf eine Kardiomyopathie hindeuten, welche dann eine Anfälligkeit für CSA-AKI erklären würde.

Caprin2

Das activation/proliferation-associated protein 2 (Caprin2) ist in verschiedenen pathophysiologischen Zusammenhängen beschrieben. Zum einen charakterisieren Konopacka et al. Caprin2 als ein RNA bindendes Protein, welches in der hypothalamischen-hypophysären Regulation des antidiuretisch Hormons Vasopressin beteiligt ist. (135) Durch einen Knock out von Caprin2 im Hypothalamus konnte eine Verminderung des Urinvolumens und der Flüssigkeitsaufnahme erzielt werden sowie eine gesteigerte Urin Osmolarität und Vasopressin Plasmakonzentration. (135) Durch die Regulation von Vasopressin, wird Caprin2 interessant im Kontext von CSA-AKI.

Im Weiteren ist Caprin2 an dem Wnt Signalweg beteiligt. (136) Ding et al. beschreiben Caprin2 als Aktivator des Wnt Signalweges durch die Regulation der Phosphorylierung von low-density lipoprotein receptor–related proteins 5 und 6. (136) Wie bereits oben beschrieben nimmt der Wnt Signalweg eine ambivalente Funktion im renalen Stoffwechsel ein. Eine Aktivierung bei leichter renaler Schädigung erhöht die Regenerationsfähigkeit der Niere, eine Aktivierung bei repetitiven Schädigungen erhöht renale Fibrose und vermindert damit die Nierenfunktion. (101)

Interessanterweise ist der Wnt Signalweg Aktivator Caprin2 (136), parallel zu dem Wnt Signalweg Aktivator WNT9a (101), negativ mit log₁₀ SCr assoziiert. Dieses unterstützt die These, dass in unserer Kohorte der Wnt Signalweg im Rahmen von leichter Nierenschädigung eine nephroprotektive Wirkung hat.

4.2 Integration der OMICs Marker

Ziel eines Multi-OMICs Ansatzes ist es, durch die Integration verschiedener Ebene von Biomolekülen einen umfassenden Blick auf einen biologischen Prozess und Krankheitsgeschehen zu geben. Um solche funktionellen Zusammenhänge aufzuzeigen, werden die Genexpressions- und Proteomics Marker zusammenbetrachtet. Folgendes Schaubild wurde mittels reactome.org erstellt, ein Analyse Tool, welches Signalwege verschiedener zellulärer Prozesse umfasst und durch Zusammenführen der Zielstrukturen auffällige Signalwege definiert.

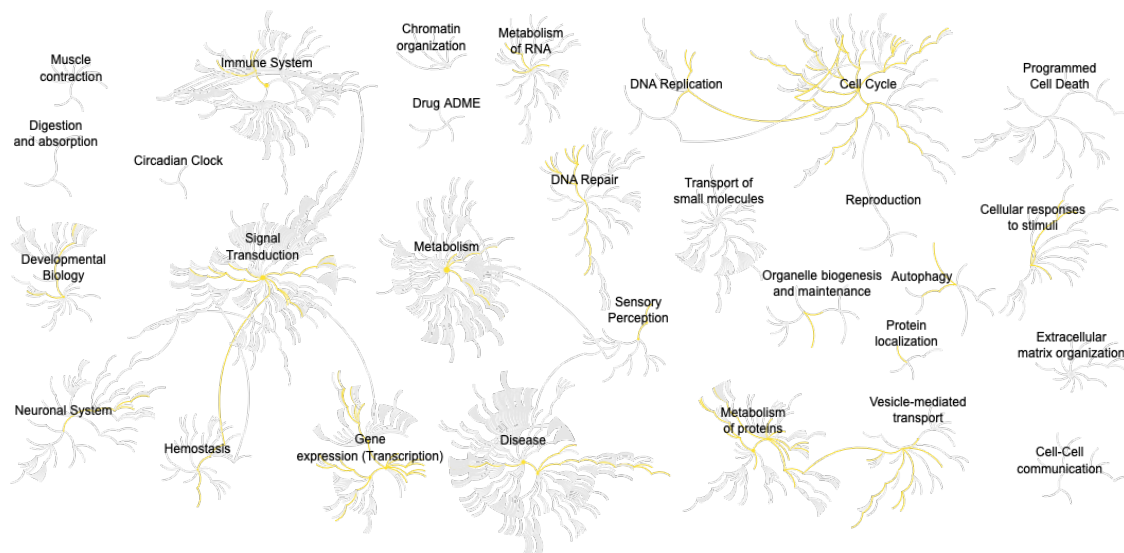


Abbildung 9: Dargestellt sind verschiedene physiologische Prozesse mit in Grau markierten Signalwegen. In Gelb markiert sind die Signalwege in denen funktionelle Zusammenhänge zwischen den OMICs Markern gefunden wurden. (64)

Durch die Analyse wird deutlich, dass die in unsere Kohorte mit log₁₀ SCR korrelierenden OMICs Marker in verschiedenen Signalwegen funktionell eingebunden sind. So auch z.B. in den Signalwegen, welche bei CSA-AKI pathophysiologische Bedeutung haben, wie der Inflammation und dem Zellzyklus.

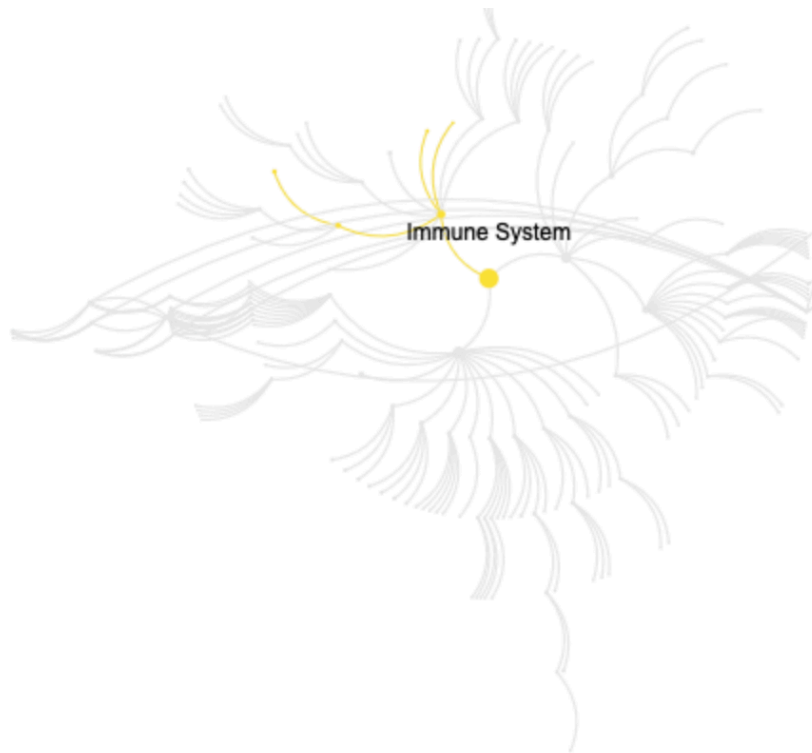


Abbildung 10: Dargestellt sind verschiedene physiologische Prozesse mit in Grau markierten Signalwegen. In Gelb markiert sind die Signalwege, in denen funktionelle Zusammenhänge zwischen den OMICs Markern gefunden wurden. (64)

Die auffälligen Signalwege innerhalb des Immunsystems umfassen, Antigen Prozessierung, Antigenpräsentation auf MCH Klasse II Molekülen und den Rap1 Signalweg. (64)

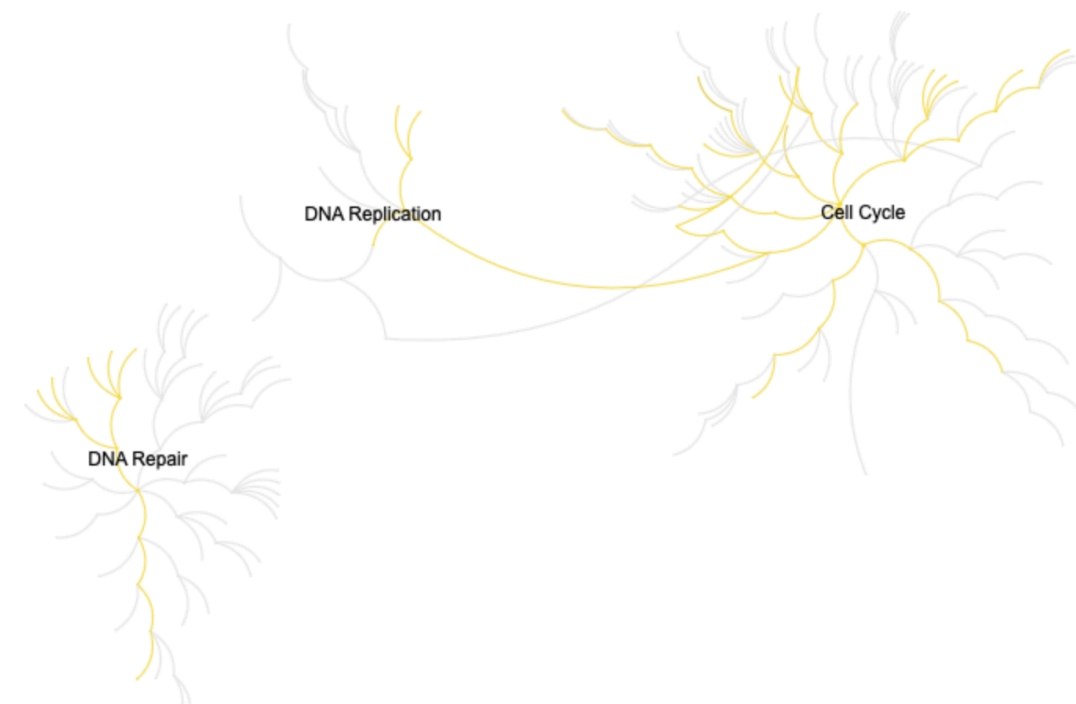


Abbildung 11: Dargestellt sind verschiedene physiologische Prozesse mit in Grau markierten Signalwegen. In Gelb markiert sind die Signalwege in denen funktionelle Zusammenhänge zwischen den OMICs Markern gefunden wurden. (64)

Die auffälligen Signalwege innerhalb des Zellzyklus, der DNA Replikation und der DNA Reparatur umfassen die Regulation der S Phase, der Mitose, der G2/ G2-M Phase, der G1-S Transition, der M Phase, der Zellzyklus Check Points sowie die DNA-Synthese, die Nukleotid Exzisionsreparatur und die DNA-Doppelstrang-Bruch Reparatur. (64)

Erweiternd zu diesen auffälligen Signalwegen lassen sie die OMICs Zielstrukturen auch den Prozessen zu ordnen, welche in der Literatur als relevant für die Genes von CSA-AKI beschrieben sind.

Inflammation

Ein wichtiger Bestandteil der Pathophysiologie von CSA-AKI ist die Inflammation. (22) Durch hypoxische Zellnekrose in der Niere werden intrazelluläre Schäden-assoziierte molekulare Muster, wie Histone, Hitzeschockproteine oder Fibronectine frei, die über Mustererkennung-Rezeptoren Immunzellen aktivieren. (22) Dies führt zu einem regionalen proinflammatorischen Milieu, was eine Aktivierungskaskade nach sich

zieht. (22) Unter anderem werden Adhäsionsmoleküle hoch reguliert, die eine verbesserte Invasion durch Lymphozyten ermöglichen. (22) Auch wird die Expression von proinflammatorischen Zytokinen erhöht. (22) Begünstigt wird dies durch ein systemisches Entzündungsmilieu verursacht durch den Einsatz der HLM (22), verschiedener Komorbiditäten (16) und durch das operative Trauma. (24) Liu et al. beschrieben passend hierzu miR-494 und von miR-150 als pro-inflammatorisch und nephrotoxisch. (40) In unsere Kohorte wiesen parallel dazu verschiedene Marker Assoziationen mit log₁₀ SCr bzw. mit klinischen Endpunkten auf, welche an der Regulation von Inflammation beteiligt sind (*ZSCAN16* (64), *HESX1* (64), *KEL* (86), *ZNF180* (88), *LY6G6C* (89,90), *CCNA1* (98), *FLJ16171* (71), *HIC1* (72–74), *RPPH1* (113), *PAX4* (114), *RAPGEF3* (120,121)).

Oxidativer Stress

Auf dem Boden eines hypoxischen mitochondrialen Schadens (137) oder einer vermehrten Freisetzung von Eisen durch intraoperative Hämolyse (3), kommt es renal zu einer Anreicherung ROS und folgend zu oxidativen Stress. (137) Park et al. konnten dies in einem humanen Ischämie-Reperfusion Model nachweisen. So ist der Melanin Signalweg gesteigert, was sich begründet lässt in der antioxidativen und damit protektiven Wirkung. (43) Auch in unsere Kohorte zeigten sich OMICs Marker als auffällig welche mit oxidativen Stress funktional zusammenhängen (*GRPEL2* (66), *HIC1* (72–74), *WNT9A* (103), *NAF1* (107), *ADNP2* (116)).

Zellzyklus

TIMP2 und IGFBP7 sind Regulatoren des G1 Zellzyklus Arrestes und bereits als Biomarker zur postoperativen AKI Diagnostik durch die FDA zugelassen. (27) Molekularbiologische Grundlage ist eine Minderung des zellulären Sauerstoffverbrauchs durch einen G1 Zellzyklus Arrest und der konsekutive Schutz vor hypoxischen Zellschäden. (27) In unserer Studie zeigten sich Marker als relevant, welche in Verbindung mit Zellzykluskontrolle stehen (*MIR3202.1* (57,58), *MELK* (59–61), *IGF2BP3* (62,63), *GRPEL2* (67), *HIC1* (72–74), *ZNF180* (87), *DCHS2* (91), *CCNA1* (96), *WNT9A* (102), *NAF1*(108), *RPPH1* (110), *PAX4* (114), *TUBB6* (134), *Caprin2* (136)).

Fibrose

Die Rolle von fibrotischen Umbauprozessen in der Pathogenese von CSA-AKI ist von Christov et al unterstrichen worden. (138) Sie beschreiben die Funktion des Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) als pro-fibrotisch und gesteigert sowie die Funktion von Klotho als anti-fibrotisch und supprimiert. (138) Außerdem stellen sie das FG23 und Klotho als potenzielle Biomarker dar. (138) Dies verdeutlicht, die Relevanz von Fibrose Markern für die Diagnostik von CSA-AKI und so zeigten sich in unserer Kohorte Marker auffällig welche bisher im Rahmen von Fibrose beschrieben wurden (*CALB1* (68,69), *WNT9A* (100), *NAF1* (106), *RAPGEF3* (123), *Caprin2* (136)).

4.3 Limitationen

Diese Arbeit unterliegt verschiedenen Limitationen. Zum einen handelt es sich mit 135 Patient:innen um ein kleines Kollektiv für groß skalierte Daten. Es ist davon auszugehen, dass mögliche OMICs Assoziationen keine statistische Signifikanz erreichten, was z.B. das Fehlen auffälliger SNPs erklären kann. Außerdem waren nicht alle OMICs Analysen in allen Patient:innen verfügbar, wodurch eine Integration von OMICs Markern erschwert wird. Erklären lässt sich dies durch strukturelle Gründe der AFHRI B Studie, welche als klinische Beobachtungsstudie Veränderungen der Operationstechnik und der Verfügbarkeit von Biomaterialien unterliegt. Im Weiteren reduzierte die Methodik der targeted Metabolomics die Analysen auf die vorausgewählten Metabolite des Panels. So decken die analysierten Parameter lediglich einen Teil des Metabolismus ab, was das Fehlen von Ergebnissen auf dieser Ebene erklären kann. Der Anteil von 85,4% an männlichen Patient vermindert die Aussagekraft für weibliche Patientinnen. Außerdem zeigten die Korrelationen teilweise nur Ergebnisse knapp unterhalb des Signifikanzlevels sodass bei konservativerer Schätzung im Bereich der klinischen Endpunkte von weniger Aussagekraft der Ergebnisse ausgegangen werden muss. Erklären lässt sich dies durch das Auftreten in geringer Fallzahl von klinischen Endpunkten wie bspw. dem kardiovaskulären Tod. Das Fehlen einer Vergleichskohorte zur externen Validation, stellt eine weitere Limitation dar. Es ist bisher kein Multi-OMICs Ansatz zur Biomarker Diagnostik für CSA-AKI bekannt, was gleichzeitig auch die Stärke dieser Studie zeigt.

4.4 Ausblick

Unsere Studie konnte verschiedene OMICs Marker zur prä- und intraoperativen Charakterisierung von Risikokollektiven für CSA-AKI liefern, welche mit Serum Kreatinin und klinischen Endpunkten korrelieren sowie sich funktionell in die Genese von CSA-AKI einordnen lassen. Um die klinische Relevanz der so identifizierten Biomarker zu erhöhen, könnten diese zu einem Biomarker Panel kombiniert werden, das prospektiv getestet werden muss. Eine erste funktionelle Einordnung der OMICs Marker zeigte Parallelen und Widersprüche zur Literatur auf, welche noch weiter untersucht werden müssen. Eine funktionelle Aufarbeitung muss folgen, um die Eigenschaften der so identifizierten OMICs Marker hypothesengetrieben einzuordnen.

5. Zusammenfassung

AKI stellt mit hoher Mortalität und Morbidität eine relevante Komplikation herzchirurgischer Eingriffe dar. Erschwerend kommen die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten hinzu, welche die Prävention von akuter Nierenschädigung in den Vordergrund stellen. Diese Prävention kann durch eine spezifische präoperative Diagnostik zur Charakterisierung von Risikokollektiven erfolgen. Durch Zusammenführen von epidemiologischen Daten aus einem herzchirurgischen Kollektiv und Multi-OMICs Markern aus präoperativ bzw. interoperativ gewonnenen Biomaterialien konnten verschiedene Zielstrukturen definiert werden. Genexpressions- und Proteinmarker korrelieren mit Serum Kreatinin und klinischen Endpunkten. Funktionell lassen sich die OMICs Marker in Signalwege der Inflammation, des oxidativen Stresses, der Zellteilung und der Fibrose einordnen und damit in den Kontext der Genese von CSA-AKI. Ein Fokus liegt auf dem Wnt Signalweg, welcher Zielstrukturen auf Geneexpressions- und Proteinebene aufweist und im Zusammenhang mit der Nierenfunktion beschrieben ist. Die Neuartigkeit dieser Arbeit, wird dadurch deutlich, dass auch Zielstrukturen definiert wurden, welche bisher nicht mit CSA-AKI in Verbindung gebracht wurden. Die Arbeiten legen die Grundlage für eine funktionelle Aufarbeitung und mögliche Integration in ein Biomarkerpanel zur Prädiktion und möglicherweise Prävention der CSA-AKI.

Abstract

AKI is a relevant complication of cardiac surgery with high mortality and morbidity. This is aggravated by the limited therapeutic options, which place the prevention of acute kidney injury in the foreground. This prevention can be achieved by specific preoperative diagnostics to characterize risk collectives. By combining epidemiological data from a cardiac surgery collective and multi-OMICs marker from preoperatively or intraoperatively obtained biomaterials, various target structures could be defined. Gene expression and protein markers correlate with serum creatinine and clinical endpoints. Functionally, the OMICs markers can be classified into signaling pathways of inflammation, oxidative stress, cell division and fibrosis and thus in the context of the genesis of CSA-AKI. One focus is on the wnt signaling pathway, which has target structures at the gene expression and protein level and has been described in context of kidney function. The novelty of this work is made clear by the fact that target structures were also defined that had not previously been associated with CSA-AKI.

This work lays the basis for a functional workup and possible integration into a biomarker panel for the prediction and possibly prevention of CSA-AKI.

6. Abkürzungsverzeichnis

KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
AKI	Akute Nierenschädigung
CSA-AKI	Herzchirurgisch assoziierte akute Nierenschädigung
OMIC	Molekularbiologische Untersuchungen
RRT	Nierenersatzverfahren
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function und End-stage kidney disease
SCr	Serum Kreatinin Konzentration
GFR	glomerulären Filtrationsrate
AKIN	Acute Kidney Injury Network
HLM	Herzlungenmaschine
HbA1c	Hämoglobin A1c
NSAR	nicht steroidaler Antirheumatiker
ACE-Inhibitoren	Angiotensin-Umwandlungs-Enzym-Inhibitoren
AT1-Blocker	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
SIRS	systemischen inflammatorischen Syndrom
SNPs	Nucleotid Polymorphisms
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
NcRNA	Nicht kodierende RNA
LncRNA	lange nicht kodierende RNA
MiRNA	mikro RNA
AFHRI	atrial fibrillation in high risk individuals
AFHRI B	atrial fibrillation in high risk individuals - biopsy
MACE	major adverse cardiac events
SOPs	Standard Operation Procedures
RIN	RNA integrity number
UT	Thiourea
FDR	False Discovery Rate
KI	Konfidenzinteraval

7. Literaturverzeichnis

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* März 2012;2(1):1.
2. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Januar 2016;30(1):82–9.
3. Harky A, Joshi M, Gupta S, Yi Teoh W, Gatta F, Snosi M. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: a Comprehensive Literature Review. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(2).
4. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6. März 2015;10(3):500–14.
5. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* Februar 2013;6(1):8–14.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204.
7. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, u. a. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
8. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204.
9. The ad-hoc working group of ERBP:., Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D,

Vanholder R, u. a. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Dezember 2012;27(12):4263–72.

10. Acosta-Ochoa I, Bustamante-Munguira J, Mendiluce-Herrero A, Bustamante-Bustamante J, Coca-Rojo A. Impact on Outcomes across KDIGO-2012 AKI Criteria According to Baseline Renal Function. *J Clin Med*. 28. August 2019;8(9):1323.

11. Hoste EAJ, Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. September 2017;31(3):299–303.

12. Mayer, Rosen S. Hypoxia of the Renal Medulla — Its Implications for Disease. *N Engl J Med*. 9. März 1995;332(10):647–55.

13. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. Januar 2016;23(1):19–28.

14. Neugarten J, Sandilya S, Singh B, Golestaneh L. Sex and the Risk of AKI Following Cardio-thoracic Surgery: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7. Dezember 2016;11(12):2113–22.

15. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, u. a. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 6. Juli 2016;11(7):e0158765.

16. Tinica G, Brinza C, Covic A, Popa IV, Tarus A, Bacusca AE, u. a. Determinants of acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(4):601.

17. Oezkur M, Wagner M, Weismann D, Krannich JH, Schimmer C, Riegler C, u. a. Chronic hyperglycemia is associated with acute kidney injury in patients undergoing CABG surgery – a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. Dezember 2015;15(1):41.

18. Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho M das G, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. Mai 2016;30(4):738–45.
19. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, Mezzano S, Gómez-Guerrero C, Moreno JA, u. a. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci*. 10. April 2020;21(7):2632.
20. Casas A, Mallén A, Blasco-Lucas A, Sbraga F, Guiteras J, Bolaños N, u. a. Chronic Kidney Disease-Associated Inflammation Increases the Risks of Acute Kidney Injury and Mortality after Cardiac Surgery. *Int J Mol Sci*. 18. Dezember 2020;21(24):9689.
21. Rosner MH, Okusa MD. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. Januar 2006;1(1):19–32.
22. Kumar AB, Suneja M, Riou B. Cardiopulmonary Bypass–associated Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 1. April 2011;114(4):964–70.
23. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH, Brezis M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol*. Juli 1996;7(7):1066–74.
24. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, u. a. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol*. Februar 2016;27(2):371–9.
25. Epstein M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the continuum of renal dysfunction. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. September 2002;20(6):S17-23.
26. Jiang W, Yu J, Xu J, Shen B, Wang Y, Luo Z, u. a. Impact of cardiac catheterization timing and contrast media dose on acute kidney injury after cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. Dezember 2018;18(1):191.
27. Wu B, Chen J, Yang Y. Biomarkers of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A

Narrative Review. *BioMed Res Int.* 27. Juni 2019;2019:1–11.

28. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, u. a. Influence of Muscle Mass and Physical Activity on Serum and Urinary Creatinine and Serum Cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol.* März 2008;3(2):348–54.
29. Kiryluk K, Bomback AS, Cheng YL, Xu K, Camara PG, Rabadan R, u. a. Precision Medicine for Acute Kidney Injury (AKI): Redefining AKI by Agnostic Kidney Tissue Interrogation and Genetics. *Semin Nephrol.* Januar 2018;38(1):40–51.
30. Koyner JL, Parikh CR. Clinical Utility of Biomarkers of AKI in Cardiac Surgery and Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7. Juni 2013;8(6):1034–42.
31. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* Dezember 2012;109(6):843–50.
32. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, u. a. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 3. Januar 2014;9(1):e84131.
33. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, u. a. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 24. April 2019;57(5):567–76.
34. Wallbach M, Tampe B, Dihazi H, Koziolk MJ. Akute Nierenschädigung: von Kreatinin zu KIM-1? *Internist.* Juni 2019;60(6):578–86.
35. Devarajan P. Genomic and Proteomic Characterization of Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2015;131(2):85–91.
36. Zhao B, Lu Q, Cheng Y, Belcher JM, Siew ED, Leaf DE, u. a. A Genome-Wide Association Study to Identify Single-Nucleotide Polymorphisms for Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Februar 2017;195(4):482–90.

37. Shuey MM, Billings FT, Wei S, Milne GL, Nian H, Yu C, u. a. Association of gain-of-function EPHX2 polymorphism Lys55Arg with acute kidney injury following cardiac surgery. *PLOS ONE*. 26. Mai 2017;12(5):e0175292.
38. Stafford-Smith M, Li YJ, Mathew JP, Li YW, Ji Y, Phillips-Bute BG, u. a. Genome-wide association study of acute kidney injury after coronary bypass graft surgery identifies susceptibility loci. *Kidney Int*. Oktober 2015;88(4):823–32.
39. Douville NJ, Larach DB, Lewis A, Bastarache L, Pandit A, He J, u. a. Genetic predisposition may not improve prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Front Genet*. 13. April 2023;14:1094908.
40. Liu Z, Wang Y, Shu S, Cai J, Tang C, Dong Z. Non-coding RNAs in kidney injury and repair. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 1. August 2019;317(2):C177–88.
41. Gaede L, Liebetrau C, Blumenstein J, Troidl C, Dörr O, Kim WK, u. a. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. Mai 2016;31(5):760–6.
42. Chen Y, Zhang C, Du Y, Yang X, Liu M, Yang W, u. a. Exosomal transfer of microRNA-590-3p between renal tubular epithelial cells after renal ischemia-reperfusion injury regulates autophagy by targeting TRAF6. *Chin Med J (Engl)*. 20. Oktober 2022;135(20):2467–77.
43. Park M, Kwon CH, Ha HK, Han M, Song SH. RNA-Seq identifies condition-specific biological signatures of ischemia-reperfusion injury in the human kidney. *BMC Nephrol*. September 2020;21(S1):398.
44. Shan D, Wang YY, Chang Y, Cui H, Tao M, Sheng Y, u. a. Dynamic cellular changes in acute kidney injury caused by different ischemia time. *iScience*. Mai 2023;26(5):106646.
45. Bai Y, Li Y, Tang Z, Hu L, Jiang X, Chen J, u. a. Urinary proteome analysis of acute kidney injury in post-cardiac surgery patients using enrichment materials with high-resolution mass spectrometry. *Front Bioeng Biotechnol*. 13. September 2022;10:1002853.

46. Cui H, Shu S, Li Y, Yan X, Chen X, Chen Z, u. a. Plasma Metabolites–Based Prediction in Cardiac Surgery–Associated Acute Kidney Injury. *J Am Heart Assoc.* 16. November 2021;10(22):e021825.
47. Chen C, Zhang P, Bao G, Fang Y, Chen W. Discovery of potential biomarkers in acute kidney injury by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q/TOF–MS). *Int Urol Nephrol.* Dezember 2021;53(12):2635–43.
48. Hasin Y, Seldin M, Lusk A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol.* Dezember 2017;18(1):83.
49. Assum I, Krause J, Scheinhardt MO, Müller C, Hammer E, Börschel CS, u. a. Tissue-specific multiOMICs analysis of atrial fibrillation. *Genetics*; 2020 Apr.
50. Anderson CA, Pettersson FH, Clarke GM, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Data quality control in genetic case-control association studies. *Nat Protoc.* September 2010;5(9):1564–73.
51. Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A Flexible and Accurate Genotype Imputation Method for the Next Generation of Genome-Wide Association Studies. Schork NJ, Herausgeber. *PLoS Genet.* 19. Juni 2009;5(6):e1000529.
52. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 1. Oktober 2015;526(7571):68–74.
53. Lawrence M, Gentleman R, Carey V. rtracklayer: an R package for interfacing with genome browsers. *Bioinformatics.* 15. Juli 2009;25(14):1841–2.
54. Lawrence M, Huber W, Pagès H, Aboyoun P, Carlson M, Gentleman R, u. a. Software for Computing and Annotating Genomic Ranges. *PLoS Comput Biol.* 8. August 2013;9(8):e1003118.
55. Carvalho BS, Irizarry RA. A framework for oligonucleotide microarray preprocessing.

Bioinformatics. 1. Oktober 2010;26(19):2363–7.

56. Römisch-Margl W, Prehn C, Bogumil R, Röhring C, Suhre K, Adamski J. Procedure for tissue sample preparation and metabolite extraction for high-throughput targeted metabolomics. *Metabolomics*. Februar 2012;8(1):133–42.

57. Huang X, Xie H, Xue G, Ye M, Zhang L. MiR-3202 – Promoted H5V Cell Apoptosis by Directly Targeting Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2 (FAIM2) in High Glucose Condition. *Med Sci Monit*. 23. Februar 2017;23:975–83.

58. Shen W, Liu J, Fan M, Wang S, Zhang Y, Wen L, u. a. MiR-3202 protects smokers from chronic obstructive pulmonary disease through inhibiting FAIM2: An in vivo and in vitro study. *Exp Cell Res*. Januar 2018;362(2):370–7.

59. Ganguly R, Mohyeldin A, Thiel J, Kornblum HI, Beullens M, Nakano I. MELK—a conserved kinase: functions, signaling, cancer, and controversy. *Clin Transl Med*. Dezember 2015;4(1).

60. Ganguly R, Hong CS, Smith LGF, Kornblum HI, Nakano I. Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase: Key Kinase for Stem Cell Phenotype in Glioma and Other Cancers. *Mol Cancer Ther*. Juni 2014;13(6):1393–8.

61. Jiang P, Zhang D. Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase (MELK): A Novel Regulator in Cell Cycle Control, Embryonic Development, and Cancer. *Int J Mol Sci*. 31. Oktober 2013;14(11):21551–60.

62. Wang PF, Wang X, Liu M, Zeng Z, Lin C, Xu W, u. a. The Oncogenic Functions of Insulin-like Growth Factor 2 mRNA-Binding Protein 3 in Human Carcinomas. *Curr Pharm Des*. 24. September 2020;26(32):3939–54.

63. Tschirdewahn S, Panic A, Püllen L, Harke NN, Hadaschik B, Riesz P, u. a. Circulating and tissue IMP3 levels are correlated with poor survival in renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 15. Juli 2019;145(2):531–9.

64. Fabregat A, Sidiropoulos K, Viteri G, Marin-Garcia P, Ping P, Stein L, u. a. Reactome diagram viewer: data structures and strategies to boost performance. *Bioinformatics*. 1. April 2018;34(7):1208–14.
65. Zhao Y, Pinsky J, Lin J, Yin W, Sears PR, Daniels LA, u. a. Structural insights into the cause of human *RSPH4A* primary ciliary dyskinesia. *Mol Biol Cell*. 1. Juni 2021;32(12):1202–9.
66. Srivastava S, Savanur MA, Sinha D, Birje A, R V, Saha PP, u. a. Regulation of mitochondrial protein import by the nucleotide exchange factors GrpEL1 and GrpEL2 in human cells. *J Biol Chem*. November 2017;292(44):18075–90.
67. Lai MC, Zhu QQ, Xu J, Zhang WJ. Experimental and clinical evidence suggests that GRPEL2 plays an oncogenic role in HCC development. *Am J Cancer Res*. 2021;11(9):4175–98.
68. Huang KH, Guan SS, Lin WH, Wu CT, Sheu ML, Chiang CK, u. a. Role of Calbindin-D28k in Diabetes-Associated Advanced Glycation End-Products-Induced Renal Proximal Tubule Cell Injury. *Cells*. 30. Juni 2019;8(7):660.
69. Iida T, Fujinaka H, Xu B, Zhang Y, Magdeldin S, Nameta M, u. a. Decreased urinary calbindin 1 levels in proteinuric rats and humans with distal nephron segment injuries. *Clin Exp Nephrol*. Juni 2014;18(3):432–43.
70. McDonald LA, Gerrelli D, Fok Y, Hurst LD, Tickle C. Comparison of Iroquois gene expression in limbs/fins of vertebrate embryos: Iroquois gene expression. *J Anat*. 14. April 2010;216(6):683–91.
71. Apewokin S, Lee JY, Goodwin JA, McKelvey KD, Stephens OW, Zhou D, u. a. Host genetic susceptibility to *Clostridium difficile* infections in patients undergoing autologous stem cell transplantation: a genome-wide association study. *Support Care Cancer*. September 2018;26(9):3127–34.
72. Zeng S, Wu X, Chen X, Xu H, Zhang T, Xu Y. Hypermethylated in cancer 1 (HIC1)

mediates high glucose induced ROS accumulation in renal tubular epithelial cells by epigenetically repressing SIRT1 transcription. *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Regul Mech.* Oktober 2018;1861(10):917–27.

73. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–10.

74. Dai C, Chen X, Li J, Comish P, Kang R, Tang D. Transcription factors in ferroptotic cell death. *Cancer Gene Ther.* September 2020;27(9):645–56.

75. Dehennaut V, Leprince D. Implication of HIC1 (Hypermethylated In Cancer 1) in the DNA damage response. *Bull Cancer (Paris).* November 2009;96(11):E66–72.

76. Wang Y, Chen W, Chen J, Pan Q, Pan J. LncRNA expression profiles of EGFR exon 19 deletions in lung adenocarcinoma ascertained by using microarray analysis. *Med Oncol.* September 2014;31(9):137.

77. Hiratsuka K, Monkawa T, Akiyama T, Nakatake Y, Oda M, Goparaju SK, u. a. Induction of human pluripotent stem cells into kidney tissues by synthetic mRNAs encoding transcription factors. *Sci Rep.* Dezember 2019;9(1):913.

78. Wang Z, Liu CY, Zhao Y, Dean J. FIGLA, LHX8 and SOHLH1 transcription factor networks regulate mouse oocyte growth and differentiation. *Nucleic Acids Res.* 17. April 2020;48(7):3525–41.

79. Huang SN, Li GS, Zhou XG, Chen XY, Yao YX, Zhang XG, u. a. Identification of an Immune Score-Based Gene Panel with Prognostic Power for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci Monit.* 15. April 2020;26.

80. Zhao X, Hu D, Li J, Zhao G, Tang W, Cheng H. Database Mining of Genes of Prognostic Value for the Prostate Adenocarcinoma Microenvironment Using the Cancer Gene Atlas. *BioMed Res Int.* 18. Mai 2020;2020:1–10.

81. Pintarelli G, Dassano A, Cotroneo CE, Galvan A, Noci S, Piazza R, u. a. Read-through transcripts in normal human lung parenchyma are down-regulated in lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 10. Mai 2016;7(19):27889–98.
82. Iancu IV, Anton G, Botezatu A, Huica I, Nastase A, Socolov DG, u. a. LINC01101 and LINC00277 expression levels as novel factors in HPV-induced cervical neoplasia. *J Cell Mol Med*. Dezember 2017;21(12):3787–94.
83. Zhu MH, Ji SL, Zhang CY, Cui L, Xiong L, Zheng HL. DNA microarray reveals ZNF195 and SBF1 are potential biomarkers for gemcitabine sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(4):1514–23.
84. Ndika J, Karisola P, Lahti V, Fyhrquist N, Laatikainen T, Haahtela T, u. a. Epigenetic Differences in Long Non-coding RNA Expression in Finnish and Russian Karelia Teenagers With Contrasting Risk of Allergy and Asthma. *Front Allergy*. 27. April 2022;3:878862.
85. Magyar J, Kiper CE, Sievert G, Cai W, Shi GX, Crump SM, u. a. Rem-GTPase regulates cardiac myocyte L-type calcium current. *Channels*. Mai 2012;6(3):166–73.
86. Denomme GA. Kell and Kx blood group systems. *Immunohematology*. 2015;31(1):14–9.
87. Ellinger J, Alam J, Rothenburg J, Deng M, Schmidt D, Syring I, u. a. The long non-coding RNA lnc-ZNF180-2 is a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2799–807.
88. Song WM, Agrawal P, Von Itter R, Fontanals-Cirera B, Wang M, Zhou X, u. a. Network models of primary melanoma microenvironments identify key melanoma regulators underlying prognosis. *Nat Commun*. Dezember 2021;12(1):1214.
89. Zhong Y, Chen L, Li J, Yao Y, Liu Q, Niu K, u. a. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies identified novel risk genes for coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 19. März 2021;100(11):e24769.

90. Mallya M, Campbell RD, Aguado B. Characterization of the five novel Ly-6 superfamily members encoded in the MHC, and detection of cells expressing their potential ligands. *Protein Sci.* Oktober 2006;15(10):2244–56.
91. Bagherie-Lachidan M, Reginensi A, Zaveri HP, Scott DA, Helmbacher F, McNeill H. Stromal *Fat4* acts non-autonomously with *Dachsous1/2* to restrict the nephron progenitor pool. *Development.* 1. Januar 2015;dev.122648.
92. Lu J, Takahashi T, Ohoka A, Nakajima K i., Hashimoto R, Miura N, u. a. Alg14 organizes the formation of a multiglycosyltransferase complex involved in initiation of lipid-linked oligosaccharide biosynthesis. *Glycobiology.* 1. April 2012;22(4):504–16.
93. Wu JHY, Lemaitre RN, Manichaikul A, Guan W, Tanaka T, Foy M, u. a. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Loci Associated With Concentrations of Four Plasma Phospholipid Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway: Results From the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* April 2013;6(2):171–83.
94. Cossins J, Belaya K, Hicks D, Salih MA, Finlayson S, Carboni N, u. a. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in *ALG2* and *ALG14*. *Brain.* März 2013;136(3):944–56.
95. Cho O, Kim DW, Cheong JY. Screening Plasma Exosomal RNAs as Diagnostic Markers for Cervical Cancer: An Analysis of Patients Who Underwent Primary Chemoradiotherapy. *Biomolecules.* 14. November 2021;11(11):1691.
96. Haginiwa S, Sadahiro T, Kojima H, Isomi M, Tamura F, Kurotsu S, u. a. Tbx6 induces cardiomyocyte proliferation in postnatal and adult mouse hearts. *Biochem Biophys Res Commun.* Juni 2019;513(4):1041–7.
97. Rivera A, Mavila A, Bayless KJ, Davis GE, Maxwell SA. Cyclin A1 is a p53-induced gene that mediates apoptosis, G2/ M arrest, and mitotic catastrophe in renal, ovarian, and lung carcinoma cells. *Cell Mol Life Sci.* Juni 2006;63(12):1425–39.

98. Zhao Z, Zhao Y, Zhang Y, Shi W, Li X, Shyy JY -J., u. a. Gout-induced endothelial impairment: The role of SREBP2 transactivation of YAP. *FASEB J.* Juni 2021;35(6).
99. Gao S, Lu X, Ma J, Zhou Q, Tang R, Fu Z, u. a. Comprehensive Analysis of lncRNA and miRNA Regulatory Network Reveals Potential Prognostic Non-coding RNA Involved in Breast Cancer Progression. *Front Genet.* 18. Juni 2021;12:621809.
100. Luo C, Zhou S, Zhou Z, Liu Y, Yang L, Liu J, u. a. Wnt9a Promotes Renal Fibrosis by Accelerating Cellular Senescence in Tubular Epithelial Cells. *J Am Soc Nephrol.* April 2018;29(4):1238–56.
101. Kamei CN, Gallegos TF, Liu Y, Hukriede N, Drummond IA. Wnt signaling mediates new nephron formation during zebrafish kidney regeneration. *Development.* 15. April 2019;146(8):dev168294.
102. Xiang Y, Lin G, Zhang Q, Tan Y, Lu G. Knocking down Wnt9a mRNA levels increases cellular proliferation. *Mol Biol Rep.* Juni 2008;35(2):73–9.
103. Miao J, Huang J, Luo C, Ye H, Ling X, Wu Q, u. a. Klotho retards renal fibrosis through targeting mitochondrial dysfunction and cellular senescence in renal tubular cells. *Physiol Rep.* Januar 2021;9(2).
104. Wei J, Yang Q, Shi J, Shi B, Ji M, Hou P. Increased expression of NAF1 contributes to malignant phenotypes of glioma cells through promoting protein synthesis and associates with poor patient survival. *Oncogenesis.* April 2019;8(4):25.
105. Chen RH, Ding H, Yan F, Zhou LL, Ji XH, Gu XN, u. a. Association between previously identified loci affecting telomere length and coronary heart disease (CHD) in Han Chinese population. *Clin Interv Aging.* Mai 2014;857.
106. Stanley SE, Gable DL, Wagner CL, Carlile TM, Hanumanthu VS, Podlevsky JD, u. a. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor *NAF1* predispose to pulmonary fibrosis–emphysema. *Sci Transl Med.* 10. August 2016;8(351).

107. Mittler R, Darash-Yahana M, Sohn YS, Bai F, Song L, Cabantchik IZ, u. a. NEET Proteins: A New Link Between Iron Metabolism, Reactive Oxygen Species, and Cancer. *Antioxid Redox Signal*. 10. März 2019;30(8):1083–95.
108. Sohn YS, Tamir S, Song L, Michaeli D, Matouk I, Conlan AR, u. a. NAF-1 and mitoNEET are central to human breast cancer proliferation by maintaining mitochondrial homeostasis and promoting tumor growth. *Proc Natl Acad Sci*. 3. September 2013;110(36):14676–81.
109. Yan R, Liu M, Hu Y, Wang L, Wang C, Jiang Y, u. a. Ectopic expression of human airway trypsin-like protease 4 in acute myeloid leukemia promotes cancer cell invasion and tumor growth. *Cancer Med*. Mai 2019;8(5):2348–59.
110. Liang Z xing, Liu H shan, Wang F wei, Xiong L, Zhou C, Hu T, u. a. LncRNA RPPH1 promotes colorectal cancer metastasis by interacting with TUBB3 and by promoting exosomes-mediated macrophage M2 polarization. *Cell Death Dis*. November 2019;10(11):829.
111. Gu R, Liu R, Wang L, Tang M, Li SR, Hu X. LncRNA RPPH1 attenuates A β ₂₅₋₃₅ - induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in SH-SY5Y cells via miR-326/PKM2. *Int J Neurosci*. 4. Mai 2021;131(5):425–32.
112. Lee JW, Chun YL, Kim AY, Lloyd LT, Ko S, Yoon JH, u. a. Accumulation of Mitochondrial RPPH1 RNA Is Associated with Cellular Senescence. *Int J Mol Sci*. 14. Januar 2021;22(2):782.
113. Zhang P, Sun Y, Peng R, Chen W, Fu X, Zhang L, u. a. Long non-coding RNA Rpph1 promotes inflammation and proliferation of mesangial cells in diabetic nephropathy via an interaction with Gal-3. *Cell Death Dis*. Juli 2019;10(7):526.
114. Lorenzo P, Juárez-Vicente F, Cobo-Vuilleumier N, García-Domínguez M, Gauthier B. The Diabetes-Linked Transcription Factor PAX4: From Gene to Functional Consequences. *Genes*. 9. März 2017;8(3):101.
115. Gu JX, Zhang X, Miao RC, Xiang XH, Fu YN, Zhang JY, u. a. Six-long non-coding

RNA signature predicts recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 14. Januar 2019;25(2):220–32.

116. Kushnir M, Dresner E, Mandel S, Gozes I. Silencing of the ADNP-family member, ADNP2, results in changes in cellular viability under oxidative stress. *J Neurochem*. April 2008;105(2):537–45.

117. Gozes I. Microtubules, schizophrenia and cognitive behavior: Preclinical development of davunetide (NAP) as a peptide-drug candidate. *Peptides*. Februar 2011;32(2):428–31.

118. Bissier M, Blondeau JP, Lezoualc'h F. Epac proteins: specific ligands and role in cardiac remodelling. *Biochem Soc Trans*. 1. April 2014;42(2):257–64.

119. Banerjee U, Cheng X. Exchange protein directly activated by cAMP encoded by the mammalian *rapgef3* gene: Structure, function and therapeutics. *Gene*. Oktober 2015;570(2):157–67.

120. Parnell E, Smith BO, Palmer TM, Terrin A, Zaccolo M, Yarwood SJ. Regulation of the inflammatory response of vascular endothelial cells by EPAC1: EPAC1 and endothelial dysfunction. *Br J Pharmacol*. Mai 2012;166(2):434–46.

121. El-Mokadem BM, El-Abhar HS, Abdallah DM, Awad AS, Soubh AA. Epac-1/Rap-1 signaling pathway orchestrates the reno-therapeutic effect of ticagrelor against renal ischemia/reperfusion model. *Biomed Pharmacother*. Juli 2021;139:111488.

122. Ulucan C, Wang X, Baljinnyam E, Bai Y, Okumura S, Sato M, u. a. Developmental changes in gene expression of Epac and its upregulation in myocardial hypertrophy. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. September 2007;293(3):H1662–72.

123. Li N, Shan S, Li XQ, Chen TT, Qi M, Zhang SN, u. a. G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 as Novel Therapeutic Target in Fibrotic Diseases. *Front Immunol*. 17. Januar 2022;12:822345.

124. Sivertsen Åsrud K, Bjørnstad R, Kopperud R, Pedersen L, Hoeven B, Karlsen TV, u. a.

Epac1 null mice have nephrogenic diabetes insipidus with deficient corticopapillary osmotic gradient and weaker collecting duct tight junctions. *Acta Physiol.* Mai 2020;229(1).

125. Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Pediatr Pulmonol.* April 2000;29(4):307–16.

126. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis.* März 2021;77(3):410–9.

127. Zhang H, Wei P, Lv W, Han X, Yang J, Qin S, u. a. MELK is Upregulated in Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Promotes Disease Progression by Phosphorylating PRAS40. *Cell Transplant.* Dezember 2019;28(1_suppl):37S-50S.

128. Davezac N, Baldin V, Blot J, Ducommun B, Tassan JP. Human pEg3 kinase associates with and phosphorylates CDC25B phosphatase: a potential role for pEg3 in cell cycle regulation. *Oncogene.* Oktober 2002;21(50):7630–41.

129. Lin ML, Park JH, Nishidate T, Nakamura Y, Katagiri T. Involvement of maternal embryonic leucine zipper kinase (MELK) in mammary carcinogenesis through interaction with Bcl-G, a pro-apoptotic member of the Bcl-2 family. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R17.

130. Reyes ME, Ma J, Grove ML, Ater JL, Morrison AC, Hildebrandt MAT. RNA sequence analysis of inducible pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveals altered expression of DNA damage and cell cycle genes in response to doxorubicin. *Toxicol Appl Pharmacol.* Oktober 2018;356:44–53.

131. Sooy K, Kohut J, Christakos S. The role of calbindin and 1,25dihydroxyvitamin D3 in the kidney: *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Juli 2000;9(4):341–7.

132. Hausrat TJ, Radwitz J, Lombino FL, Breiden P, Kneussel M. Alpha- and beta-tubulin isoforms are differentially expressed during brain development. *Dev Neurobiol.* April 2021;81(3):333–50.

133. Leandro-García LJ, Leskelä S, Landa I, Montero-Conde C, López-Jiménez E, Letón R,

u. a. Tumoral and tissue-specific expression of the major human β -tubulin isotypes. *Cytoskeleton*. April 2010;67(4):214–23.

134. Randazzo D, Khaliq U, Belanto JJ, Kenea A, Talsness DM, Olthoff JT, u. a. Persistent upregulation of the β -tubulin tubb6, linked to muscle regeneration, is a source of microtubule disorganization in dystrophic muscle. *Hum Mol Genet*. 1. April 2019;28(7):1117–35.

135. Konopacka A, Greenwood M, Loh SY, Paton J, Murphy D. RNA binding protein Caprin-2 is a pivotal regulator of the central osmotic defense response. *eLife*. 12. November 2015;4:e09656.

136. Ding Y, Xi Y, Chen T, Wang J yong, Tao D lei, Wu ZL, u. a. Caprin-2 enhances canonical Wnt signaling through regulating LRP5/6 phosphorylation. *J Cell Biol*. 8. September 2008;182(5):865–72.

137. Mauricio Del Rio J, Ncioara A, Swaminathan M. Neuroendocrine stress response: implications for cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Romanian J Anaesth Intensive Care*. 15. April 2017;24(1).

138. Christov M, Neyra JA, Gupta S, Leaf DE. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho in AKI. *Semin Nephrol*. Januar 2019;39(1):57–75.

8. Danksagung

Als erstes möchte ich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. Renate Schnabel bedanken. Sie stand jederzeit bei Fragen zur Hilfe und hat mich großartig betreut. Bedanke möchte ich mich auch bei der Arbeitsgruppe, insbesondere bei Christine Richter, Adil Ghrib, Dr. Bastiaan Geelhoed, Dr. Christin Börschel, Carla Reinbold und Daniel Engler, welche mich bei allen Fragestellungen unterstützt haben. Prof. Dr. Nikolaev, Prof. Dr. Lucie Carrier, Prof. Dr. Edzard Schwedhelm, Prof. Dr. Frederike Cuello und dem Cardiovascular Research Center sei Dank für die aufmerksame Korrektur, die Anregungen und die Betreuung, sowie der finanziellen Unterstützung. Danke sagen möchte ich auch Prof. Dr. Tanja Zeller und Tim Hartmann sowie bei Claudia Winkelmann und Martina Peter für die Unterstützung bei der Laborarbeit. Zum Schluss möchte ich mich bei Marius und Luiza bedanken für die Motivation, das aufmerksame Feedback und die Begleitung dieser Promotionsarbeit.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Julian Michael Kemper

geboren am 01.09.1998 in Georgsmarienhütte

Schedestraße 5, 20251 Hamburg

Akademischer Werdegang

seit 10/2017 Studium der Humanmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

seit 08/ 2020 Doktorand im Graduiertenkolleg „Individualized Cardiovascular Medicine“, AG Renate Schnabel

05/ 2023 DAAD Stipendium im Rahmen des Hamburgglobal Förderprogramms

04/ 2023 2. Staatsexamen (Ø 2)

04/ 2020 1. Staatsexamen (Ø 2)

06/ 2017 Abitur (Ø 1,3) am Gymnasium Ursulaschule Osnabrück

Berufliche Erfahrungen

2023 Praktisches Jahr

09/ 2023 Pj im Asklepios Klinikum St. Georg, Anästhesiologie

07/ 2023 Pj im Albertinen Krankenhaus Hamburg, Viszeralchirurgie

05/ 2023 Pj im Kilimanjaro Christian Medical Center Tansania,
Allgemeinchirurgie

2019-2022 Famulaturen

03/ 2022 Famulatur in der Hausarztpraxis Dr. Lott, Allgemein Medizin

10/ 2021 Famulatur im Asklepios Klinikum Barmbek, ZNA

09/ 2020 Famulatur im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Herzchirurgie

03/ 2020 Famulatur im Marienhospital Osnabrück, ZNA

09/ 2019 Famulatur im Albertinen Krankenhaus Hamburg,
Kardiologie

2018 Krankenpflegepraktika
09/ 2018 Christlichen Kinderhospital Osnabrück, Pädiatrie
08/ 2018 Marienhospital Osnabrück, Allgemein Chirurgie/ Innere
 Medizin
03/ 2018 Franziskus Hospital Osnabrück, Allgemein Chirurgie/ Innere
 Medizin
seit 2018 Studentischer Mitarbeiter in der Krebsdokumentation am UKE

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.



Unterschrift: