

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik  
Kliniku, der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Christian Stief

**Stellenwert des nierenspezifischen Membranantigens Uromodulin  
im Serum bei Nephrektomiepatienten im Vergleich zu  
Prostatektomiepatienten mit Beachtung potentieller  
Risikoindikatoren**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Katharina Reinking  
aus Hamburg

im Jahr 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: **Prof. Dr. Christian Stief**

Mitberichterstatter: **Prof. Dr. Michael Fischereder**

**PD Dr. Sabine Brookman-May**

Dekan: **Prof. Dr. med. Thomas Gudermann**

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	- 3 -
Abbildungsverzeichnis .....	- 5 -
Tabellenverzeichnis.....	- 7 -
Abkürzungsverzeichnis .....	- 8 -
1 Einleitung.....	- 10 -
1.1 Ausgehende Datenlage zu Zielvorgaben der Promotionsarbeit.....	- 12 -
1.2 Spezifische Fragestellungen .....	- 15 -
2 Material und Methoden .....	- 16 -
2.1 Klinische Studie.....	- 16 -
2.2 Laboranalysen der Messgrößen (Parameter) .....	- 18 -
2.2.1 Renale Biomarker .....	- 18 -
2.2.2 Bestimmung von Uromodulin im Serum ( sUmod ) .....	- 18 -
2.2.2.1 Präanalytik-Probenaufbereitung .....	- 18 -
2.2.2.2 „Enzyme linked immunosorbent assay“ (ELISA).....	- 18 -
2.2.2.3 Sandwich- ELISA auf Serum-Uromodulin ( sUmod ) .....	- 18 -
2.2.3 Routinelaborparameter .....	- 19 -
2.3 Statistische Methodik.....	- 19 -
2.3.1 Pearson-Korrelation (r).....	- 19 -
2.3.2 Spearman- Korrelationskoeffizient ( $r_{sp}$ ) .....	- 19 -
2.3.3 Mann-Whitney-U-Test .....	- 20 -
2.3.4 “Receiver-Operating-Characteristics” (sog. ROC- Kurve) .....	- 20 -
2.3.5 Fläche unter der Kurve, “Area-under-the-curve” (AUC).....	- 20 -
3 Ergebnisse.....	- 22 -
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	- 22 -
3.2 Ergebnisse der klinischen Studie .....	- 23 -
3.2.1 Prä- und postoperativer Verlauf traditioneller renalen Messgrößen und dem neuen Biomarker Serum-Uromodulin .....	- 23 -
3.2.1.1 Kreatinin, Cystatin C, eGFR im prä- und postoperativen Verlauf .....	- 23 -
3.2.1.2 Serumkonzentrationen des nierenspezifischen Gewebemarkers Uromodulin, prä- und postoperativer Verlauf vor und nach Nx und Px .....	- 26 -
3.2.1.3 Vergleich der Sensitivität und Spezifität von Serum Uromodulin mit den traditionellen Funktionsmarker Kreatinin, Cystatin C und eGFR.....	- 28 -
3.2.1.4 Prä- und postoperativer Verlauf von Serum Uromodulin bei Gesunden, Patienten mit Px und Patienten vor und nach pNx und rNx .....	- 29 -
3.2.1.5 Assoziation zwischen sUmod und Serum Kreatinin.....	- 33 -
3.2.1.6 Assoziation zwischen sUmod und Cystatin C .....	- 34 -
3.2.1.7 Assoziation zwischen sUmod und eGFR in vergleichender Gegenüberstellung ..	- 36 -
3.2.2 Subgruppenanalyse Nieren-assoziiertes Biomarker bezüglich Alter und Geschlecht. ....	- 38 -
3.2.2.1 Alter .....	- 38 -
3.2.2.2 Einfluss des Geschlechts.....	- 40 -
3.2.3 Subgruppenanalyse Nieren-assoziiertes Biomarker bei Patienten mit Diabetes mellitus .....	- 41 -
3.2.4 Subgruppenanalyse der verschiedenen renalen Biomarker bei den OP-Patienten mit arterieller Hypertonie .....	- 44 -
3.2.5 Assoziation von sUmod mit traditionellen Messgrößen der „Nierenfunktion“ des Routinelabors .....	- 46 -
3.2.6 Subgruppenanalyse der OP-Patienten mit komplizierten bzw. unkomplizierten Verläufen .....	- 47 -
4 Diskussion .....	- 50 -
4.1 Schwächen und Stärken der vorliegenden Untersuchungen.....	- 58 -

5	Zusammenfassung .....	- 60 -
6	Anhang.....	- 63 -
6.1	Aktuelle Datenlage zu Uromodulin .....	- 63 -
6.1.1	Lokalisation, Struktur, intrazellulärer Transit und Sekretion .....	- 63 -
6.1.2	Uromodulin im Urin .....	- 64 -
6.1.3	Uromodulin im Blut (Plasma, Serum; sUmod) .....	- 64 -
6.1.4	Arterielle Hypertonie und Uromodulin .....	- 65 -
6.1.5	Diabetes mellitus und Uromodulin.....	- 66 -
6.2	Traditionelle Nierenfunktionsparameter.....	- 66 -
6.2.1	Kreatinin .....	- 66 -
6.2.2	Cystatin C .....	- 67 -
6.2.3	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) – „estimated glomerular filtration rate“ (eGFR) ...	- 67 -
6.3	Nierentumore .....	- 68 -
6.3.1	Operative Strategien .....	- 69 -
6.4	Prostatakarzinom .....	- 69 -
7	Literaturverzeichnis .....	- 72 -
8	Einverständniserklärung .....	- 86 -
9	Danksagung .....	- 87 -
10	Lebenslauf .....	- 88 -
11	Affidativ.....	- 90 -

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Schematische Darstellung der je nach Berechnungsverfahren unterschiedlich kalkulierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) .....	- 11 -
Abbildung 2 : Schematische Grafik der Hyperfiltration .....	- 12 -
Abbildung 3 : Immunhistologische Darstellung des gewebsspezifischen Proteins Uromodulin eines Nierenschnitts im Markbereich einer normalen Humanniere.....	- 13 -
Abbildung 4 : Verlauf der Kreatinin Serumkonzentration (mg/dl).....	- 23 -
Abbildung 5 : Verlauf von Cystatin C im Serum (mg/l).....	- 24 -
Abbildung 6 : Verlauf der eGFR (ml/min, 1,73 qm) .....	- 25 -
Abbildung 7 : Verlauf von sUmod (ng/ml).....	- 26 -
Abbildung 8 : ROC-Analyse traditioneller Parameter im Blut wie Kreatinin, Cystatin C und eGFR sowie sUmod .....	- 28 -
Abbildung 9 : Verlauf von sUmod (ng/ml) von Blutspendern, Px- und Nx-Patienten unterschieden in solche mit pNx oder rNx .....	- 29 -
Abbildung 10 : Streudiagramm sUmod aller Patienten <u>präoperativ</u> .....	- 30 -
Abbildung 11 : Streudiagramm sUmod Konzentrationen aller Patienten <u>postoperativ</u> .....	- 31 -
Abbildung 12 : Verlauf der renalen Biomarker: partielle vs. totale Nephrektomie.....	- 32 -
Abbildung 13 : Korrelation zwischen sUmod und Kreatinin präoperativ.....	- 33 -
Abbildung 14 : Korrelation zwischen sUmod und Kreatinin am 5. postoperativen Tag .....	- 33 -
Abbildung 15 : Assoziation zwischen sUmod und Kreatinin im „normalen Bereich“ von <1,2mg/dl präoperativ .....	- 34 -
Abbildung 16 : Assoziation von sUmod und Kreatinin im normalen Bereich von <1,2mg/dl am 5. postoperativen Tag .....	- 34 -
Abbildung 17 : Rangkorrelation zwischen sUmod und Cystatin C in der präoperative Phase.....	- 35 -
Abbildung 18 : Rangkorrelation zwischen sUmod und Cystatin C am 5. postoperativen Tag.....	- 35 -
Abbildung 19 : Korrelation zwischen sUmod und Cystatin C im Normbereich, präoperative Phase- 35 -	- 35 -
Abbildung 20: Korrelation zwischen sUmod und Cystatin C im Normbereich am 5. post- OP Tag . - 35 -	- 35 -
Abbildung 21: Korrelation zwischen sUmod und eGFR in der präoperativen Phase.....	- 36 -
Abbildung 22 : Korrelation zwischen sUmod und eGFR am 5. post-OP Tag .....	- 36 -
Abbildung 23 : Gegenüberstellung der eGFR und sUmod .....	- 36 -
Abbildung 24 : Korrelation von sUmod und dem Alter.....	- 38 -
Abbildung 25 : Vergleich sUmod bei unter und über 60-Jährigen Patienten. ....	- 38 -
Abbildung 26 : Korrelation von Serum-Kreatinin, Serum-Cystatin C und eGFR zum Patientenalter und Vergleich der Altersgruppen .....	- 39 -

Abbildung 27 : sUmod bei männlichen und weiblichen Patienten der chirurgischen Gruppen .....	- 40 -
Abbildung 28 : Serum Kreatininkonzentrationen bei Männern und Frauen .....	- 40 -
Abbildung 29 : Serum Cystatin C- Werte bei Männern und Frauen.....	- 40 -
Abbildung 30 : eGFR bei Männern und Frauen.....	- 40 -
Abbildung 31 : Vergleich der renalen Biomarker zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ II der chirurgischen Kollektive .....	- 41 -
Abbildung 32 : Gegenüberstellung sUmod (ng/ml) bei Patienten ohne und mit Diabetes mellitus ...	- 42 -
Abbildung 33 : Vergleich von sUmod bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ II.....	- 42 -
Abbildung 34 : Vergleich traditioneller Nierenfunktionsmarker zwischen Patienten ohne und mit arterieller Hypertonie.....	- 44 -
Abbildung 35 : Gegenüberstellung sUmod (ng/ml) bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) arterieller Hypertonie .....	- 45 -
Abbildung 36 : Subgruppenvergleich von sUmod bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) arterieller Hypertonie .....	- 45 -
Abbildung 37 : Korrelation sUmod mit Hämoglobin, ein präoperativer Status .....	- 47 -
Abbildung 38 : Präoperatives sUmod bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen.....	- 48 -
Abbildung 39 : Präoperative Serumkreatininwerte bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen .....	- 48 -
Abbildung 40 : Präoperatives Cystatin C im Plasma/Serum bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen .....	- 48 -
Abbildung 41 : Präoperative eGFR bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen.....	- 48 -
Abbildung 42 : Immunelektronenmikroskopie Bild des Uromodulintransportes .....	- 63 -

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Patientenkollektiv.....	- 17 -
Tabelle 2 : Mittelwerte und Differenzen der Kreatinin Serumkonzentrationen (mg/dl) im Verlauf der Patienten mit Px und Nx.....	- 23 -
Tabelle 3 : Mittelwerte und Differenzen von Cystatin C- Serumwerten (mg/l) im prä-/postoperativen Verlauf.....	- 24 -
Tabelle 4 : Mittelwerte und Differenzen von eGFR-Werten (ml/min) im prä- und postoperativen Verlauf.....	- 25 -
Tabelle 5 : Vergleich der präoperativen sUmod -Konzentrationen (ng/ml) zwischen Blutspendern und den chirurgischen Gruppen.....	- 27 -
Tabelle 6 : Vergleich der sUmod -Konzentrationen (ng/ml) bei Patienten vor und nach Px bzw. Nx.....	- 27 -
Tabelle 7 : AUC der ROC-Analyse von sUmod, Kreatinin, Cystatin C und der eGFR .....	- 29 -
Tabelle 8. : Präoperative sUmod Konzentrationen (ng/ml) der verschiedenen Gruppen .....	- 30 -
Tabelle 9 : Vergleich der Mittelwerte der renalen Biomarkern sUmod, Kreatinin, Cystatin C, eGFR zwischen den chirurgischen Patienten (Px, pNx) mit und ohne Diabetes mellitus .....	- 42 -
Tabelle 10 : Vergleich der Mittelwerte Nieren-assoziiertes „Funktionsmarker“ zwischen Patienten mit und ohne arterieller Hypertonie bei Nx- und Px-Patienten .....	- 45 -
Tabelle 11 : Korrelation (mittels Spearman-Korrelationskoeffizient) sUmod mit Routinelaborparametern .....	- 46 -
Tabelle 12 : Präanalytische Studie zur Stabilität des Uromodulins im Serum.....	- 65 -
Tabelle 13 : Normwerte von Serumkreatinin (Jaffe- Methode).....	- 67 -

## Abkürzungsverzeichnis

°C · Grad Celcius

### A

AKI · acute kidney injury

ANV · akute Nierenversagen

### C

Ca · Calcium

CKD · "chronic kidney disease" - chronischen Niereninsuffizienz

CKD-EPI · Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

cm · Zentimeter

CRP · C-reaktives Protein

CT · Computertomographie

### D

DM · Diabetes mellitus

### E

eGFR · estimated glomerular filtration rate/ geschätzte GFR

ELISA · Enzyme-linked Immunosorbent Assay, 1.4.2.2 „Enzyme linked immunosorbent assay“

### G

G · gesunde Blutspender

GFR · glomeruläre Filtrationsrate

### H

h · Stunde

Hb · Hämoglobin

HbA1c · Hämoglobin A1c

### K

K · Kalium

kDa · Kilodalton

kg · Kilogramm

KI · Konfidenzintervall, Konfidenzintervall

### L

l · Liter

### M

m<sup>2</sup> · Quadratmeter

MDRD · Modification of Diet in Renal Disease

Mg · Magnesium

min · Minute

ml · Mililiter

MRT · Magnetresonanztomographic

MW · Mittelwert

### N

n · Anzahl

Na · Natrium

ng · Nanogramm

NKCC2 · Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter, Na/K/Cl<sub>2</sub> –Transporter

NT-proBNP · N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

Nx · Nephrektomie

### O

OP · Operation

### P

p · p-Wert

PET-MRT · Positronen-Emissions-Magnetresonanztomographie

pNx · partielle/ subtotale Nephrektomie

Post-OP · postoperativ

Prä-Op · präoperativ

PSA · prostataspezifischen Antigens

pT 1 · Tumor begrenzt auf die Niere, kleiner als 7 cm

pT 2 · Tumor begrenzt auf die Niere, größer als 7 cm

pT 3 · Tumor infiltriert das perirenale Fettgewebe, das Nierenbeckenkelchsystem

Px · Prostatektomie

### R

r · Pearson-Korrelationskoeffizient

rNx · radikal/ totale Nephrektomie

ROC- Kurve · Receiver-Operating-Characteristic-Kurve

ROMK · Kalium-Transporters, Kaliumkanal des äußeren Nierenmarks/ Renal Outer Medullary Potassium channel

r<sub>sp</sub> · Spearman- Rangkorrelationskoeffizienten

### S

SA · Standardabweichung

SNGFR · " Single Nephron Glomerular Filtration Rate"

SUMOD · Serumuromodulin

### T

TAL · "thick ascending limb" -dicke aufsteigende Teil der Henle'schen Schleife

TNM · Tumorausdehnung („T“), den Lymphknotenbefall („N“), sowie die Metastasierung („M“)

### U

U/min · Umdrehungen/ Minute entspricht der Drehzahl

UICC · Union for International Cancer Control's

### V

VEGF · Vascular endothelial growth factor

### W

WHO · Weltgesundheitsorganisation/ World Health Organization

### μ

μl · Mikroliter

μmol · Mikromol



# 1 Einleitung

Akute Nierenschädigungen („acute kidney injury“, AKI) bzw. akute Nierenversagen (ANV), die peri- und postoperativ auftreten können, sind schwerwiegende Komplikationen [1-3]. AKI und ANV haben unmittelbare deletäre Wirkungen auf andere Organe, die Herz-Kreislauf Morbidität, die Gesamt mortalität und erhöhen das Risiko für eine chronische unter Umständen progrediente Niereninsuffizienz [3-5]. Nach kardiochirurgischen Operationen sind die Inzidenzraten an AKI besonders hoch und nicht unbedeutend bei anderen organinvasiven (Schnitt-OPs) aber auch semiinvasiven (mikrochirurgischen) Eingriffen [6, 7]. In der Genese von ANV spielen ebenfalls urologische Operationen eine wichtige Rolle, besonders dann, wenn es sich um nephroablative Eingriffe handelt, wie sie z.B. charakteristisch in der Nierenkarzinomchirurgie vorkommen und eine kritische Nierenmasse ins Spiel kommt [8-10]. Ein früh angestrebtes Ziel der Nierentumorchirurgie waren daher möglichst organ-, d.h. nephronerhaltende Techniken [4, 11]. So erwiesen sich z.B. partielle Nephrektomien (als „bench surgery“) gegenüber radikalen Nephrektomien bezüglich des Erhalts einer stabilen postoperativen Nierenfunktion als vorteilhaft [8, 9, 11]. Dennoch ist auch die partielle „organerhaltende Nephrektomie“ mit einem Verlust an Nierenmasse verbunden, mit erhöhtem Risiko besonders bei Vorerkrankungen [5, 12]. Davon unberührt bleibt die Problematik für ein AKI/ANV perioperativ risikobehaftete Patienten, die mit der Indikation zur Nierenchirurgie eingewiesen werden, rechtzeitig als solche adäquat zu diskriminieren [9, 13, 14].

Hintergründe *operationsbezogener Nierenversagen* können sein: ischämische Läsionen oder Minderperfusion (temporäre Blutleere, Kreislaufdepression, Ischämie-Reperfusionsschäden, Inflammation, Gerinnungsstörungen/ Mikrothromben). Abgesehen von operationsspezifischen Ursachen erhöhen weit verbreitete Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Atherosklerose, Kontrastmittel und andere potentiell nephrotoxische Pharmaka, latente präexistente Niereninsuffizienz (im Kreatinin-blinden Bereich) die Gefahr eines ANV in der perioperativen Phase [7, 15]. ANV sind generell mit erhöhter Morbidität und Mortalität belastet [1, 3]. Hinzu kommt, dass auch nach dessen klinischer Restitution das Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) erhöht ist [3, 5, 7]. Patienten mit CKD wiederum belasten das Gesundheitssystem in Deutschland jährlich mit mehreren Milliarden Euro [16, 17].

Erstrangiges Ziel in der OP Vorbereitung sind daher präventive Maßnahmen [13, 15]. Problem hierbei ist, dass präexistente Nephropathien anhand der konventionellen laborseitigen Routineparameter wie Kreatinin *zu spät* anzeigt werden [18-20]. Die Serumkonzentration des „Nierenfunktionsmarkers“ Kreatinin steigt erst dann an, wenn schon etwa die Hälfte der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) verloren wurde [21, 22]. Die Messung des Serumkreatinins allein ist hier ein *ungeeigneter Parameter*, da er von zu vielen Einflussfaktoren abhängig ist, darunter Alter, Gewicht, Muskelmasse, Ernährungszustand (wie Malnutrition) und von der zugrundeliegenden Erkrankung [18, 20, 23]. Auch wenn heute so gut wie alle Labors aus dem Kreatininwert automatisch die glomeruläre Filtrationsrate

(„estimated GFR“, (eGFR)) berechnen und dies schon ein „großer Fortschritt“ der letzten Jahre ist, so ist dennoch die Angabe der eGFR unzuverlässig [24, 25]. Wie die Abbildung 1 zeigt, unterscheiden sich die *verschiedenen* Berechnungsverfahren (GFR-Basis MDRD, eGFR-EPI etc.) ganz erheblich [24]. Problematisch ist, abgesehen von der Methode einer mathematischen Transformation, die Bezugsgröße „Kreatinin im Serum“, die als endogener „Filtrationsmarker“ wie bereits beschrieben von vielen Einflussfaktoren moduliert wird. Hinzu kommt, dass die eGFR als abgeleitete Größe eines variablen endogenen Markers, selbst intraindividuellen Schwankungen unterlegen ist, und größtenteils von hämodynamischen Faktoren abhängig ist (u.a. hydraulischer transglomerulärer Filtrationskoeffizient).

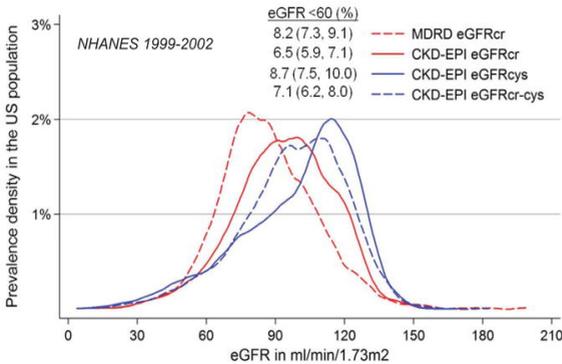


Abbildung 1 : Schematische Darstellung der je nach Berechnungsverfahren unterschiedlich kalkulierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  
Die Ergebnisse können bis zu ca. 40 ml/min/1.71 qm differieren. Beleg der Ungenauigkeit traditioneller Messgrößen der Nierenfunktion.[26]

Eine weitere diagnostische Fallgrube ist, dass der Verlust an Nierenmasse, sofern im Rahmen, adaptiv Restnephronen strukturell verändert [27] und die GFR durch kompensatorische Hyperfiltration zunächst weitgehend aufrechterhalten bleibt [28], sodass sich der behandelnde Arzt in fälschlicher Sicherheit wiegen kann (Abbildung 2). Diese „glomeruläre Hyperfiltration“ verbliebener Nephronen, wie sie z.B. nach Nephrektomie zu beobachten ist, wird angeschuldigt, selbst Risikofaktor einer späteren progredienten Niereninsuffizienz zu sein [28, 29].

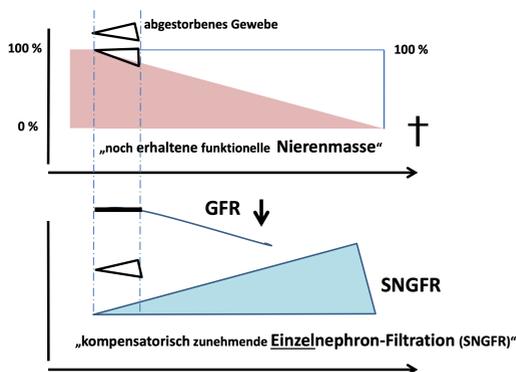


Abbildung 2 : Schematische Grafik der Hyperfiltration

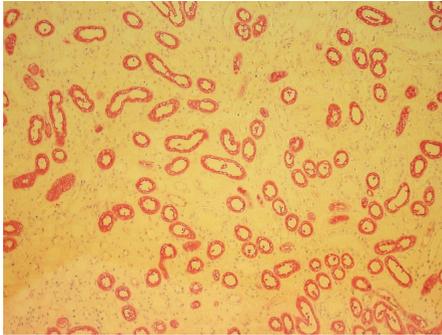
Eine schematische Grafik, die die kompensatorische Anpassung der glomerulären Filtrationsrate nach Nephronverlust verdeutlichen soll. Die Entnahme einer definierten Nierenmasse funktionell aktiver Nephrone (Dreieck) führt kompensatorisch zu einer Hyperfiltration der „Restnephrone“ die die GFR wieder stabilisiert (SNGFR). Wird eine kritische „Nierenmasse“ unterschritten und/oder hält die glomeruläre Hyperfiltration, besonders bei vorgeschädigter Niere oder arterieller Hypertonie, an, so geht der Zustand in ein progredientes Nierenversagen bis zur Dialysepflichtigkeit über.

Wichtig ist, dass keiner der erwähnten klinisch etablierten „Nierenmarker“ in der Lage ist, die Nierenmasse, bzw. die funktionierende Nephronanzahl zu beschreiben. Unter klinischen Bedingungen wäre dagegen die Kenntnis oder wenigstens die einer „Analoggröße“ der Nephronenzahl („funktionelle Nierenmasse“) von sehr hoher Relevanz, insbesondere bei Lebendspendern eines Nierentransplantats [30] oder prä- und postoperativ bei Patienten mit Nierentumoren. Der dringende Bedarf nach einem nierenspezifischen Funktions- und Strukturparameter ist mittlerweile unstrittig [31], da alle bisher untersuchten „Nieren-assoziierten Biomarker“, insbesondere im Harn keine richtungsweisenden Verbesserungen erbrachten [32]. Ein „optimierter“ Nierenmarker müsste primär keine Messgröße der glomerulären Filtration sein, sondern sollte besonders in enger Beziehung zur Parenchymstruktur und deren zellulärer Integrität stehen.

## 1.1 Ausgehende Datenlage zu Zielvorgaben der Promotionsarbeit

Wie zuvor anhand der bisherigen „Nierenfunktionsparameter“ problematisiert, war eine der Zielvorgaben der hier vorgelegten Promotionsarbeit, nach einem renalen Gewebemarker zu suchen und für urologische Patienten zu beschreiben, dem ein gegenüber den traditionellen „Nierenfunktionsparameter“ erweitertes diagnostisches Potential bei der nephrologischen Risikobewertung im chirurgischen Umfeld zukommen sollte. Dies auch hinsichtlich verschiedener sog. „Biomarker“, insbesondere solcher im Urin, die jedoch alle bisher keine klinische Bedeutung erlangt haben (Übersicht: [32]).

In unserem Fokus war daher das einzig bekannte *nierenspezifische Protein*, früher als *Tamm-Horsfall Protein* beschrieben, heute als „*Uromodulin*“ bezeichnet [33, 34]. Uromodulin ist ein Glycosylphosphatidylinositol-gebundenes Glykoprotein, welches ausschließlich im aufsteigenden dicken Teil der Henle'schen Schleife (Abk. engl.: TAL thick ascending limb) gebildet wird. Es ist bereits seit vielen Jahren im Urin bekannt und ist dort als „Biomarker“ und Prädiktor für ein AKI beschrieben [35-37]. Inwieweit Uromodulin im **Serum** vorkommt war dagegen weitestgehend unbekannt, da auch eine zuverlässige und ausreichend empfindliche Analyseverfahren fehlte.



*Abbildung 3 : Immunhistologische Darstellung des gewebsspezifischen Proteins Uromodulin eines Nierenschnitts im Markbereich einer normalen Humanniere Paraffinschnitt, Inkubation mit einem selbst generierten monoklonalen Antikörper gegen Uromodulin, Avidin-Streptavidin Methode, Primärvergrößerung x ca. 80 fach.*

Das TAL Nephronsegment liegt im Nierenmark, dessen Sauerstoffspannung aufgrund vieler aktiver Transportmechanismen im kritischen Bereich liegt und deshalb äußerst *vulnerabel* auf Schädlichkeiten wie Ischämie, Inflammation, nephrotoxische Pharmaka ist [38, 39]. Werden experimentell Epithelien des TAL in größerem Umfang geschädigt und erliegen der Apoptose/Nekrose, so kann das gesamte Nephron zugrunde gehen und sich ein akutes Nierenversagen (ANV) einstellen [39, 40]. Wir wissen, dass geschädigte TAL Zellen die Synthese von Uromodulin reduzieren und dessen Serumkonzentration konsekutiv abfällt, sich andererseits z.B. nach bariatrischer Operation und damit verbessertem Metabolismus der Patienten wieder erholt [41]. Hieraus kann sich ein innovativer deutlich sensitiverer Nierenparameter ergeben, der äquivalent zur Integrität von TAL-Epithelzellen und deren Funktion ist [38]. Neue Daten zeigen, dass Uromodulin neben einer antimikrobiellen und antilithogenen Aktivität [42, 43] weitere bisher unbekannt Funktionen hat (Review: [33]). Diese betreffen u.a. den tubulären Elektrolyttransport (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>), mit Verbindung zum Risiko einer arteriellen Hypertonie, die Bildung von Sauerstoffradikalen und Zytokinen sowie eine Hemmwirkung auf die vaskuläre Kalzifizierung [44-46].

Uromodulin konnte sich als Nierenmarker *im Urin* nicht etablieren, da Biomarker im Harn abhängig sind vom Harnvolumen, von der GFR und die Quantifizierung des Uromodulin-Moleküls im Urin aufgrund seiner geringen Stabilität, variabler Polymerisierung unzuverlässig war [47]. Erst seit Kurzem steht ein sensitiver und spezifischer zertifizierter ELISA- („Enzyme-linked Immunosorbent Assay“) zur Verfügung [19, 48-52], wobei sich präanalytisch Serum-Uromodulin im Gegensatz zu Uromodulin im Urin als äußerst stabil herausstellte [19].

Im Gegensatz zu den konventionellen Nierenparametern (Kreatinin und Cystatin C), die eine hyperbole Korrelation zur eGFR zeigen, korreliert Serum-Uromodulin (sUmod) bei Nierenkranken linear mit der eGFR [19, 50, 51]. Auffällig ist, dass sUmod bereits in sehr frühen Niereninsuffizienz Stadien (CKD („chronic kidney disease“)) abfällt, noch bevor sich signifikante (pathologische) Änderungen im Bereich von Kreatinin und der GFR ergeben [51]. sUmod deckt den „kreatininblinden Bereich“ ab und stellt somit einen vielversprechenden „Gewebemarker“ für die Nierenfunktion *und* Struktur dar, der eng mit wichtigen Komorbiditäten, Progression einer Niereninsuffizienz und der Gesamtmortalität assoziiert ist [48, 52, 53].

Aus diesem Grund haben wir in der Klinik für Urologie der LMU-München (Direktor Prof. Dr. C. Stief) bei urologischen potentiellen Risikopatienten den prä- und unmittelbaren postoperativen Akutverlauf von Serum Uromodulin untersucht.

## 1.2 Spezifische Fragestellungen

Folgende **spezifische Ziele und Fragestellungen** sollten in der Dissertationsarbeit neu angegangen und geklärt werden:

- 1.) Entwicklung und Bewertung eines nierenspezifischen Parameters im Serum (Uromodulin), der gegenüber traditioneller Laborparametern der „Nierenfunktion“ Vorteile aufweist und auch geringere „Nierenstörungen“ (funktioneller *und* struktureller Art) frühzeitig anzeigt.
- 2.) Quantitative Bestimmung und Bewertung konventioneller Nierenfunktionsparameter (und anderer Routineparameter) wie Serum-Kreatinin und Serum-Cystatin C und darauf bezogener glomerulärer Filtrationsraten (eGFR<sub>CystC</sub>) vor und nach Operation bei Patienten mit Nierentumoren.
- 3.) Quantitative Bestimmung und Bewertung des nierenspezifischen Uromodulin im Serum mit Hilfe eines sensitiven ELISA.
- 4.) Untersuchung, welchen Einfluss die radikale und partielle (organerhaltende) Nephrektomie auf die gewählten Parameter hat.
- 5.) Untersuchung, inwieweit (präoperativ) präexistente Komorbiditäten den Konzentrationsverlauf von sUmod beeinflussen.
- 6.) Darstellung des sUmod Verlaufs bei Patienten mit komplizierten und unkomplizierten Verläufen.
- 7.) Untersuchung von sUmod in der Kontrollgruppe von Patienten vor und nach Prostatektomie sowie einer bestehenden Kohorte Gesunder Blutspender.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Klinische Studie

Die klinische Studie wurde an der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München als prospektive Fall-Kontroll-Studie nach den ethischen Vorgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Studiennummer 277-14). Für die Untersuchungen lagen positive Voten der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer und des Ethikkomitees der LMU vor. Alle Patienten wurden vorab detailliert über den Hintergrund und Zweck der Studie informiert und aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis (Einverständniserklärung im Anhang).

Es wurden insgesamt 122 Patienten untersucht, von denen 119 Patienten aus der Urologischen Klinik in die Studie eingeschlossen wurden (Tabelle 1). Die Fallgruppe setzte sich zusammen aus 58 Patienten mit geplanter totaler, d.h. radikaler (rNx) oder subtotaler (partieller) Nephrektomie (pNx) bei verschiedenen Grunderkrankungen. Die Kontrollgruppe bestand aus 61 Patienten mit geplanter radikaler Prostatektomie bei bekanntem Prostatakarzinom.

Einschlusskriterien waren geplante Prostatektomie (Px) und Nephrektomie (Nx). Es musste im Vorfeld kein Malignomnachweis erfolgen, sodass auch tumorfreie Nieren entfernt wurden. Ausschlusskriterium in der Kontrollgruppe war eine akute Nierenerkrankung.

Es wurden anamnestisch Nebenerkrankungen erfragt wie therapiebedürftiger Diabetes mellitus (DM) und arterieller Hypertonie.

Im Verlauf wurden die Nierenpatienten in komplizierte und nicht komplizierte Verläufe eingeteilt. Ein komplizierter Verlauf ergab sich bei einem Aufenthalt auf Intensivstation, einem postoperativen Hämoglobinwert  $<10\text{mg/dl}$  oder einem Hämoglobinabfall um  $>5\text{mg/dl}$ .

Verglichen wurde der präoperative sUmod-Wert mit dem von 190 gesunden Blutspendern (G), gesammelt von Euroimmun.

	Nx	MW	Px	MW	G	MW		Nx	MW	Px	MW
<b>alle</b>	58		61		190		<b>Kreatinin IpostOP &gt;1,2mg/dl</b>	33	1,70 ±0,52	7	1,65 ±0,54
<b>Männer (Mittelwerte Alter)</b>	37	61,73 ±11,97	61		89	37,55± 11,62	<b>eGFR &lt;60ml</b>	12	43,63 ±11,58	4	54,89 ±2,86
<b>Frauen (Mittelwerte Alter)</b>	21	66,6 ±10,32	0		101	39,73± 11,89	<b>eGFR &lt;60ml IpostOP</b>	21	44,30 ±10,89	2	50,15 ±10,58
<b>Alter aller</b>		63,52 ±11,34		66,00 ±8,26		39,54± 11,99	<b>CRP postop &gt;10</b>	21	13,49 ±2,80	2	
<b>&gt;61Jahre</b>	36	70,92 ±6,72	43	70,42 ±5,15			<b>&lt;60Jahre</b>	22	51,4 ±6,70	18	55,40 ±2,77
<b>Frauen &gt;61Jahre</b>	15	72,4 ±6,46	-				<b>Frauen &lt;60Jahre</b>	7	54,0 ±2,58	-	
<b>Männer &gt;61Jahre</b>	22	69,59 ±6,81	s.o.				<b>Männer &lt;60Jahre</b>	15	50,2 ±7,71	s.o.	
<b>Kein Tumor</b>	9		-				<b>Urothelzell- karzinom</b>	2		-	
<b>Klarzelliges Nierenkarzinom</b>	39		-				<b>Papilläres Nierenzell- karzinom</b>	7		-	
<b>Chromobobes Nierenzell- karzinom</b>	1		-				<b>pT 1</b>	36		-	
<b>Keine arterielle Hypertonie</b>	28		33				<b>pT 2</b>	2		-	
<b>Hypertonie</b>	30		28				<b>pT 3</b>	10		-	
<b>kein DM</b>	52		54				<b>DaVinci/ laparoskopisch</b>	14		11	
<b>Diabetes mellitus</b>	6		7				<b>offene OP</b>	44		50	
<b>rNx</b>	13		-				<b>pNx</b>	45		-	
<b>unkompliziert</b>	36		49				<b>Intensiv-Pat</b>	3			
<b>kompliziert</b>	22		12				<b>nicht Intensiv</b>	55			

Tabelle 1 : Patientenkollektiv

## **2.2 Laboranalysen der Messgrößen (Parameter)**

Alle Nieren-assoziierte Parameter wurden bei Einschluss (vor Operation), am ersten, dritten sowie fünften postoperativen Tag abgenommen. Am dritten und fünften Tag wurde die Blutabnahme vorrangig für Studienzwecke durchgeführt.

### **2.2.1 Renale Biomarker**

Kreatinin, Cystatin C und die eGFR wurden, neben den üblichen Routineparametern, über das Zentrallabor des Klinikums Großhadern bestimmt.

Kreatinin wurde photometrisch nach der Jaffe- Methode (Normwerte Männer 0,7-1,3 mg/dl; Frauen 0,5-1,1 mg/dl), Cystatin C über partikel-verstärkte Immunturbidimetrie gemessen (Normwerte 0,5-0,96 mg/l). Die eGFR wurde nach der CKD-EPI - Formel aus Cystatin C berechnet [25].

### **2.2.2 Bestimmung von Uromodulin im Serum (sUmod)**

#### **2.2.2.1 Präanalytik-Probenaufbereitung**

Die Blutproben zur sUmod Analyse wurden am Abnahmetag in Eigenarbeit bei 3000U/min 5 Minuten zentrifugiert (Universal 320 Zentrifuge, Hettich), 5 µl des Serums pipettiert (Eppendorf Pipette 10/ Pipettenspitzen Eppendorf Tips 2-200, Hamburg) und bei - 18C° in Mikroreaktionsgefäße Eppendorf Tuben maximal 3 Monate gelagert. Zur Quantifizierung von sUmod mittels ELISA wurden die Serumproben in einer Tiefkühlbox in Trockeneis nach Lübeck (Institut für experimentelle Immunologie, Euroimmun AG) verschickt.

#### **2.2.2.2 „Enzyme linked immunosorbent assay“ (ELISA)**

Der ELISA ist ein Verfahren um Proteine (z.B. Antikörper, „Antigene“), Viren oder diverse andere molekulare Verbindungen quantitativ zu messen. Es basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion, bei dem das Antigen mithilfe eines Antikörpers gebunden und durch Zugabe eines markierten Detektionantikörpers sichtbar gemacht wird. Bei dem hier verwendeten „Sandwich-Prinzip“ wurden zwei (paraffingängige) monoklonale Antikörper verwendet. Der erste bindet das Antigen während der Inkubationszeit an die Mikrotiterplatte und hält es so gefangen. Der Detektionsantikörper war ein Enzymgekoppelter Antikörper, welche durch Zugabe des passenden chromogenen Substrates den Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex photometrisch sichtbar wurde.

#### **2.2.2.3 Sandwich- ELISA auf Serum-Uromodulin (sUmod)**

Die Serumproben wurden mithilfe einer Beschichtungspuffers (MoAk T112A) 1:101 verdünnt, je 100µl der verdünnten Lösung in ein antikörperbeschichtetes Reagenz pipettiert und nach Hinzugabe von je 100µl biotinyliertem Antikörper (Detektionsantikörper biotinylierter MoAk T5.G) erfolgte eine zweistündige Inkubationszeit bei Raumtemperatur und einer Rotation mit 400 U/min. Mithilfe von je 300µl Waschpufferlösung wurde die Mikrotiterplatte ausgewaschen. Nach insgesamt drei Waschgängen

wurden je 100µl „Streptavidin-Polymerized horseradish Peroxidase“ hinzugegeben und erneut 30 Minuten bei 450 U/min und Raumtemperatur inkubiert. Es wurden erneut drei Waschgänge mit je 300µl Waschpufferlösung durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Hinzugabe von je 100µl Substratlösung, das chromogen Tetramethylbenzidin und hydrogen Peroxidase enthielt. Dieses Gemisch wurde anschließend im Dunkeln bei Raumtemperatur 15 min inkubiert. Durch die Zugabe von je 100µl Stopplösung (Schwefelsäure) ergab sich ein in Farbumschlag von Blau zu Gelb. Es erfolgte eine photometrische Messung bei 450nm Messwellenlänge mit Auswertung der Daten durch das Magellan (Tecan) Programm.

### **2.2.3 Routinelaborparameter**

Laborparameter wie Elektrolyte (Natrium, Kalium), C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin (Hb) und Leukozyten wurden präoperativ sowie am ersten postoperativen Tag im Rahmen der Routineuntersuchungen über das klinisch- chemische Labor im Klinikum Großhadern erhoben.

## **2.3 Statistische Methodik**

Zur statistischen Auswertungen wurden die Programme Numbers, Microsoft Exel Version 16.28 und IBM SPSS Statistics Version 23.0.0. verwendet. Hierbei wurden die Datensätze den folgenden statistischen Berechnungsarten unterzogen und bewertet:

### **2.3.1 Pearson-Korrelation (r)**

Um den Zusammenhang zweier Variablen zu beschreiben, können verschiedene Korrelationskoeffizienten genutzt werden. Der Pearson-Korrelationskoeffizient von Bravais und Pearson misst den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen. Diese Merkmale müssen intervallskaliert sein, sich also quantitativ mittels eines Zahlenwertes darstellen lassen. Der Korrelationskoeffizient ist ein dimensionsloses Maß und kann Werte zwischen +1 und -1 annehmen. So besteht entweder ein positiver (+) oder negativer (-) linearer Zusammenhang zwischen den gemessenen Merkmalen. Nimmt der Korrelationskoeffizient den Wert 0 an, gibt es keine lineare Abhängigkeit zwischen den betrachteten Messgrößen.

### **2.3.2 Spearman- Korrelationskoeffizient ( $r_{sp}$ )**

Mithilfe des Spearman- Rangkorrelationskoeffizienten wird ebenfalls ein Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen beschrieben. Der Zusammenhang zwischen diesen Variablen muss dabei nicht linear sein. Auch gegenüber Ausreißern ist der Spearman- Korrelationskoeffizient nicht so labil. Der Rangkorrelationskoeffizient ist ein parameterfreies Maß für den Zusammenhang zweier Merkmale. Dabei werden den verschiedenen Merkmalsgrößen Rängen zugeordnet. Die Korrelation wird zwischen den Rängen berechnet. Die Formel und Auswertung für den Spearman und Pearson-Korrelationskoeffizienten ist dieselbe.

### 2.3.3 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test, oder auch Wilcoxon-Rangsummentest, ist ein statistischer Test, der die zentrale Tendenz zweier unabhängiger Stichproben vergleicht. Verglichen wird die Tendenz der Mediane zweier Gruppen um herauszufinden, ob die zwei untersuchten Gruppen die gleichen sind. Voraussetzung ist eine gemeinsame ordinalskalierte abhängige Variable, sowie eine unabhängige Variable, die beiden Gruppen unterscheidet.

### 2.3.4 “Receiver-Operating-Characteristics” (sog. ROC- Kurve)

Die ROC-Kurve, dient als Qualitätsmerkmal wie „gut“ die Suchfunktion der Testvariablen ist. Das Diagramm veranschaulicht den Kompromiss zwischen „richtig-positiv“ und „falsch-positiv“ erkannten Messgrößen. Die perfekte Testvariable würde einen Punkt in der rechten oberen Ecke ergeben und so eine Trefferquote von 100% erzielen. Je weiter links und je weiter entfernt die ROC Kurve von der Diagonalen ist, desto sicherer erkennt die Variable „richtig-positive“ Messwerte und je seltener werden „falsch-positive“ Werte gemessen.

### 2.3.5 Fläche unter der Kurve, “Area-under-the-curve” (AUC)

Die AUC als Fläche unterhalb der ROC-Kurve quantifiziert die Qualität des Klassifikators. Je höher der Wert der AUC je höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein positiver Wert auch als solcher erkannt wird (Sensitivität).



## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs**

Von den insgesamt 122 untersuchten Patienten wurden 119 in die Studie eingeschlossen, zwei Patienten mit geplanter Nephrektomie hatten einen Nebennierentumor und wurden nicht an der Niere operiert. Ein Patient hatte selbst für ein gesundes Individuum außergewöhnlich hohe Uromodulinwerte ( $>1500$  ng/ml, Normalwert Median 207 ng/ml), sodass dieser Fall gesondert behandelt wurde.

Die Fallgruppe besteht aus 58 Patienten; bei 13 Patienten wurde eine Nephrektomie und bei 45 Patienten eine partielle Nephrektomie durchgeführt. Klinische Indikationen zur Entfernung der Niere waren Nierenzellkarzinome verschiedener Genese, sowie Urothelzellkarzinome, Onkozytome, suspekte, d.h. atypische, potentiell karzinomverdächtige zystische Transformationen des Nierengewebes und Schrumpfnieren. Als Kontrollgruppe wurden 61 Patienten mit Prostatakarzinom und geplanter Prostatektomie untersucht. Die Serumkonzentrationen von Uromodulin beider Gruppen wurden mit denen von 190 Blutspendern, repräsentativ für gesunde Individuen, verglichen.

Bei beiden Kollektiven wurden Alter, Geschlecht, sowie potentielle Risikoindikatoren wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus erfragt bzw. den dokumentierten Vorbefunden entnommen, Diese Größen gingen bei den Auswertungen zu den Uromodulinmessungen in die Bewertungen mit ein.

### 3.2 Ergebnisse der klinischen Studie

#### 3.2.1 Prä- und postoperativer Verlauf traditioneller renalen Messgrößen und dem neuen Biomarker Serum-Uromodulin

##### 3.2.1.1 Kreatinin, Cystatin C, eGFR im prä- und postoperativen Verlauf

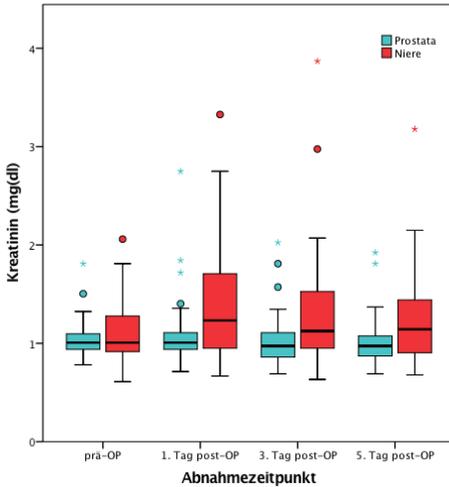


Abbildung 4 : Verlauf der Kreatinin Serumkonzentration (mg/dl)

Prostata- (hellblau) und Nierenpatienten (rot) (präoperativ  $p = 0,178$ , postoperativ zu jedem Zeitpunkt  $p < 0,001$ )

Präoperativ waren die Serum Kreatininwerte von Patienten, die sich einer Prostatektomie (Px) oder Nephrektomie (Nx) unterzogen nicht signifikant unterschiedlich. ( $p = 0,178$ ; Abbildung 4). Postoperativ wurden dagegen in der Nx-Gruppe signifikant höhere Kreatinin Serumkonzentrationen gemessen als bei den Px ( $p < 0,001$ ; Tabelle 2).

Zeitpunkt	Px			Nx			Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (95 % KI)	p-Wert
	n	MW	SA	n	MW	SA		
Prä-Op	61	1,04	0,18	58	1,10	0,29	0,06 (-0,03; 0,14)	0,178
1. Post-OP	61	1,07	0,29	58	1,37	0,55	0,31 (0,15; 0,47)	<0,001
3. Post-OP	61	1,02	0,24	54	1,33	0,58	0,29 (0,13; 0,44)	<0,001
5. Post-OP	61	1,01	0,22	52	1,23	0,46	0,21 (0,09; 0,34)	<0,001

Tabelle 2 : Mittelwerte und Differenzen der Kreatinin Serumkonzentrationen (mg/dl) im Verlauf der Patienten mit Px und Nx

Nach Px bleibt die Kreatininkonzentration konstant, während diese nach Nx ansteigt, mit Maximum am 1. post OP Tag.

Cystatin C gilt im Vergleich zu Kreatinin als sensiblerer Marker einer Nierenschädigung. Die Serumwerte von Cystatin C der Nx-Gruppe waren bereits präoperativ grenzwertig signifikant höher ( $p=0,054$ ) als die der Px-Patienten und stiegen in der postoperativen Phase nach Nx hochsignifikant weiter an ( $p<0,001$ ), während diese nach Px unverändert blieben (Tabelle 3, Abbildung 5).

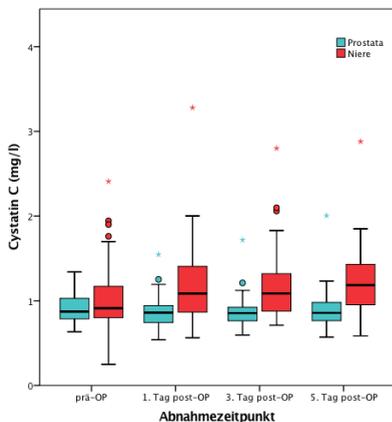


Abbildung 5 : Verlauf von Cystatin C im Serum (mg/l)

Prostata- (hellblau) und Nierenpatienten (rot). Signifikant erhöhte Cystatin C Serumkonzentrationen bei Nx im Vergleich zu den Px (präoperativ  $p=0,053$ , postoperativ zu jedem Zeitpunkt  $p>0,001$ ).

Zeitpunkt	Px			Nx			Geschätzte Differenz zwischen den Gruppen (95 % KI)	p-Wert
	n	MW	SA	n	MW	SA		
<b>Prä-Op</b>	61	0,91	0,18	58	1,02	0,37	0,10 (-0,00; 0,20)	0,053
<b>1. Post-OP</b>	61	0,87	0,18	58	1,17	0,44	0,30 (0,18; 0,41)	<0,001
<b>3. Post-OP</b>	61	0,86	0,18	54	1,20	0,41	0,32 (0,20; 0,43)	<0,001
<b>5. Post-OP</b>	61	0,90	0,21	52	1,23	0,38	0,31 (0,20; 0,42)	<0,001

Tabelle 3 : Mittelwerte und Differenzen von Cystatin C- Serumwerten (mg/l) im prä-/postoperativen Verlauf  
Nur Patienten, die sich einer Nx unterzogen wiesen erhöhte Cystatin Konzentrationen auf.

Die eGFR als endogener Filtrationsparameter der Nierenfunktion zeigte postoperativ die stärksten Veränderungen bei Nx-Patienten. Die eGFR fiel nach Nx im Gegensatz zu der der Px erheblich ab ( $p<0,001$ ; Tabelle 4, Abbildung 6).

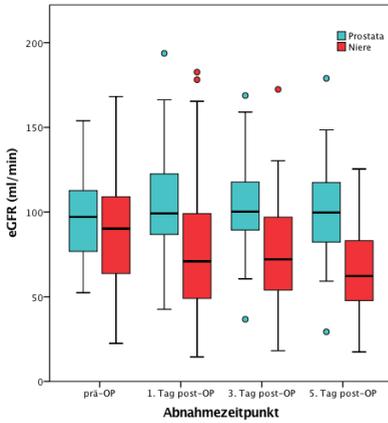


Abbildung 6 : Verlauf der eGFR (ml/min, 1,73 qm)

Prostata- (hellblau) und Nierenpatienten (rot). Hochsignifikanter Abfall der Nierenfunktion nach Nx im Vergleich zu Px (präoperativ  $p=0,138$ , postoperativ zu jedem Zeitpunkt  $p<0,001$ ).

Zeitpunkt	Px			Nx			Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (95 % KI)	p- Wert
	n	MW	SA	n	MW	SA		
<b>Prä-Op</b>	61	96,8	25,9	57	88,7	32,8	-8,1 (-18,8; 2,6)	0,138
<b>1. Post-OP</b>	61	104,1	28,7	58	77,2	35,6	-27,1(-38,6; -15,5)	<0,001
<b>3. Post-OP</b>	61	105,1	28,0	55	74,0	30,9	-30,3(-41,2; -19,5)	<0,001
<b>5. Post-OP</b>	61	99,3	25,5	51	66,7	25,0	-30,0(-39,6; -20,4)	<0,001

Tabelle 4 : Mittelwerte und Differenzen von eGFR-Werten (ml/min) im prä- und postoperativen Verlauf

Im Gegensatz zu Patienten nach Px, fällt die Nierenfunktion (anhand der eGFR) postoperativ kontinuierlich hochsignifikant ab.

### 3.2.1.2 Serumkonzentrationen des nierenspezifischen Gewebemarkers Uromodulin, prä- und postoperativer Verlauf vor und nach Nx und Px

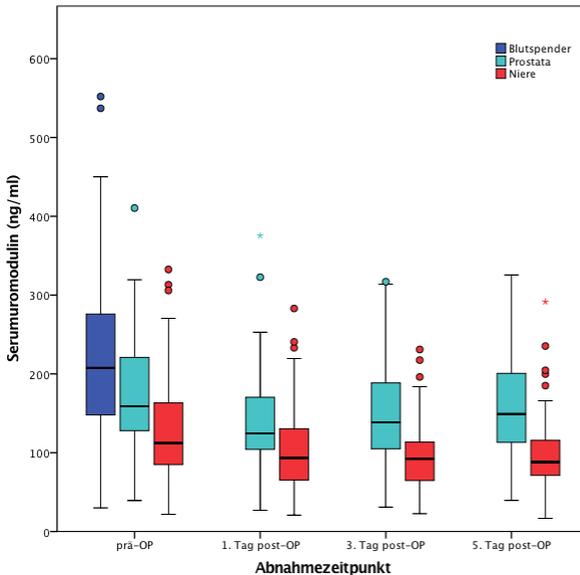


Abbildung 7 : Verlauf von sUmod (ng/ml)

Prostata- (hellblau) und Nieren- OP Patienten (rot) mit präoperativem Vergleich zu gesunden Blutspendern (dunkelblau).

Die sUmod-Konzentrationen der Patienten nach Nx waren im Vergleich zu den Kontrollgruppen Gesunder (Blutspendern (G) und Px-Patienten) zu jedem Messzeitpunkt signifikant geringer (Abbildung 7, Tabelle 6). Dies gilt bereits für die präoperative Phase: die sUmod Konzentrationen sind im Gegensatz zu Blutspendern geringer. Auch im Vergleich zu den Patienten mit Px, als chirurgischer Kontrollgruppe, wurden signifikant niedrigere sUmod Konzentrationen gemessen ( $p < 0,005$ ). Im weiteren postoperativen Verlauf fielen die sUmod Werte der Patienten nach Nx weiter ab. Der größte Unterschied zwischen den Mittelwerten (und Medianen) bestand am letzten Messzeitpunkt, d.h. im Bereich des fünften postoperativen Tages ( $p < 0,001$ ).

Zeitpunkt	G			Px			Nx			mittlere Differenz zwischen Gruppen (95 % KI)	p-Wert
	n	MW	SA	n	MW	SA	n	MW	SA		
Prä-Op	190	221,5	95,2	61	174,4	71,2	-	-	-	47,1 (-73,2; -21,0)	<0,001
				-	-	-	58	136,6	71,3	84,9 (-111,5; -58,2)	<0,001

Tabelle 5 : Vergleich der präoperativen sUmod -Konzentrationen (ng/ml) zwischen Blutspendern und den chirurgischen Gruppen

Zeitpunkt	Px			Nx			mittlere Differenz zwischen Gruppen (95 % KI)	p-Wert
	n	MW	SA	n	MW	SA		
Prä-Op	61	174,4	71,2	58	136,6	71,3	-37,8 (-63,7; -11,9)	0,005
1. Post-OP	61	143,3	60,8	58	110,1	58,0	-33,2 (-54,7; -11,6)	0,003
3. Post-OP	61	148,7	61,7	51	95,1	41,8	-51,6 (-71,9; -31,4)	<0,001
5. Post-OP	61	158,2	99,6	50	99,6	49,1	-56,5 (-78,5; -34,5)	<0,001

Tabelle 6 : Vergleich der sUmod -Konzentrationen (ng/ml) bei Patienten vor und nach Px bzw. Nx. Bereits die präoperativen sUmod -Konzentration unterscheiden sich für beiden Gruppen und legen bei den Nx-Patienten signifikant niedriger, was auf eine präexistente Nierenschädigung bzw. reduzierte Nephronenzahl (Nierenmasse) hinweist.

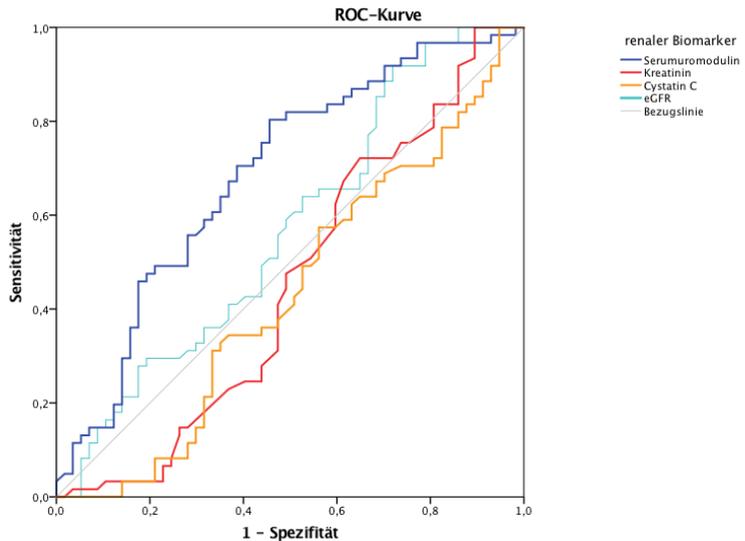
Die sUmod-Konzentration der Px-Patienten ergaben dagegen eine nur temporäre postoperative Absenkung. Bemerkenswert war, dass der postoperative Verlauf traditioneller Marker der „Nierenfunktion“, wie Kreatinin und Cystatin C dieser Patienten über den gesamten Messzeitraum demgegenüber konstant blieb, also offenbar weniger sensitiv eine mögliche „Nierenbeteiligung“ durch den operativen Eingriff und die Narkose anzeigte (Abbildung 4, Abbildung 5).

sUmod differenzierte die Patienten mit Nx damit eindeutig von Gesunden und den chirurgischen „Kontrollen“, d.h. Patienten mit Px.

### 3.2.1.3 Vergleich der Sensitivität und Spezifität von Serum Uromodulin mit den traditionellen Funktionsmarker Kreatinin, Cystatin C und eGFR

Die ROC Analyse zeigt die diagnostische Überlegenheit von sUmod gegenüber bekannten renalen Biomarkern in Bezug auf die Differenzierung zwischen Px-Patienten (einer primär nicht nephrologischen Pathologie) und Nx-Patienten (einer Nierenschädigung durch expansive Raumforderung und Strukturverlust; Abbildung 8).

Die AUC („area under the curve“) war mit 0,687 erheblich sensitiver als die von Kreatinin, Cystatin C und eGFR (Tabelle 7). sUmod war damit als einzige Messgröße überhaupt im Stande, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden chirurgischen Gruppen zu messen. Die ROC Kurven von Kreatinin, Cystatin und der eGFR lagen dagegen nahe und unterhalb der Bezugslinie.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 8 : ROC-Analyse traditioneller Parameter im Blut wie Kreatinin, Cystatin C und eGFR sowie sUmod  
 sUmod übertrifft bei Weitem die diagnostische Sensitivität, hier bei Patienten nach Px und Nx.  
 Zudem ergab sUmod mit einer AUC (=area under the curve) von 0,687 die beste Differenzierbarkeit aller  
 wichtigen bisherigen in der Routine üblichen renalen Biomarker.

**Fläche unter der Kurve, "Area under the curve "(AUC)**

Variablen	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SUMOD	0,687	0,049	0,000	0,590	0,784
Kreatinin	0,452	0,054	0,366	0,345	0,558
Cystatin C	0,432	0,053	0,202	0,327	0,536
eGFR	0,568	0,053	0,204	0,463	0,672

Tabell 7 : AUC der ROC-Analyse von sUmod, Kreatinin, Cystatin C und der eGFR

Beleg der Überlegenheit von sUmod gegenüber den traditionellen Messgrößen in der Bewertung einer „Nierenfunktion“.

**3.2.1.4 Prä- und postoperativer Verlauf von Serum Uromodulin bei Gesunden, Patienten mit Px und Patienten vor und nach pNx und rNx**

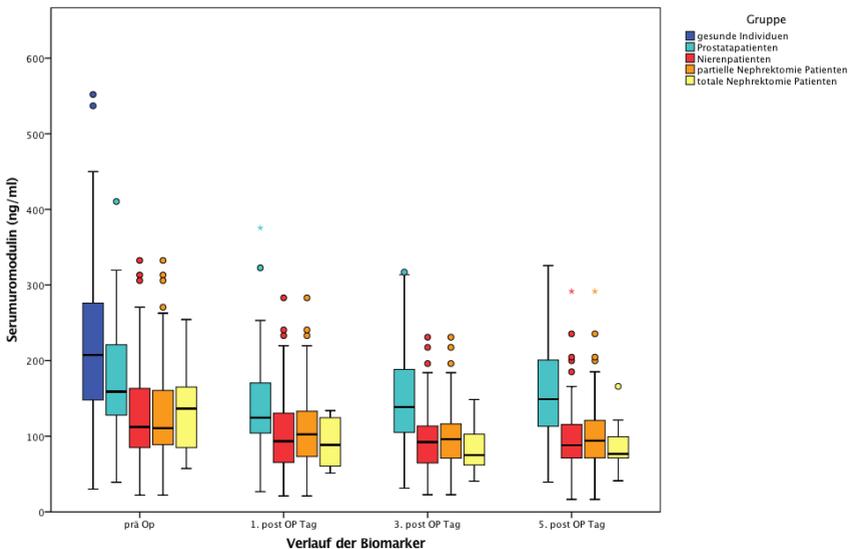
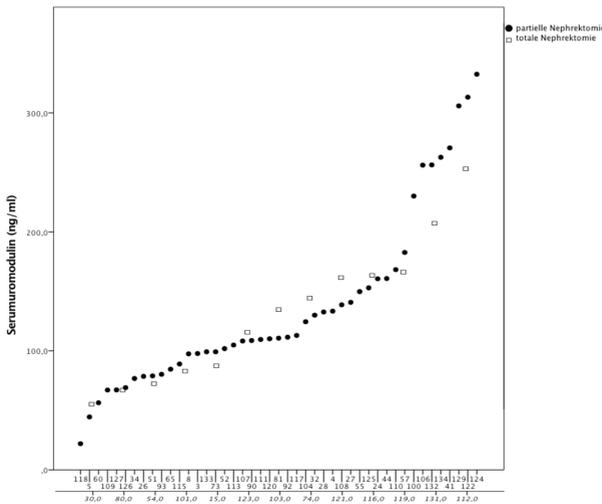


Abbildung 9 : Verlauf von sUmod (ng/ml) von Blutspendern, Px- und Nx-Patienten unterschieden in solche mit pNx oder rNx

Serumuromodulin				
	MW	SA	Median	p-Wert
<b>Blutspender</b>	221,5	95,2	207,5	] <0,001 ] 0,005
<b>Prostatapatienten (Px)</b>	174,4	71,2	159,0	
<b>Nierentumorpatienten (Nx)</b>	136,6	71,3	112,3	
<b>Partielle Nephrektomie (pNx)</b>	137,6	75,1	110,7	] 0,845
<b>Totale Nephrektomie (rNx)</b>	133,4	58,8	136,5	

Tabelle 8. : Präoperative sUmod Konzentrationen (ng/ml) der verschiedenen Gruppen (Gesunde, Px Patienten, Patienten vor Nx, die (retrospektiv) entweder als pNx oder rNx durchgeführt wurde.)



Grafische Darstellung aller Studienpatienten aufgelistet nach steigenden sUmod-Werte

Abbildung 10 : Streudiagramm sUmod aller Patienten präoperativ  
 schwarze geschlossene Punkte: Patienten nach partieller Nephrektomie (pNx)  
 offene Punkte: Patienten nach totaler (radikaler) Nephrektomie (rNx)

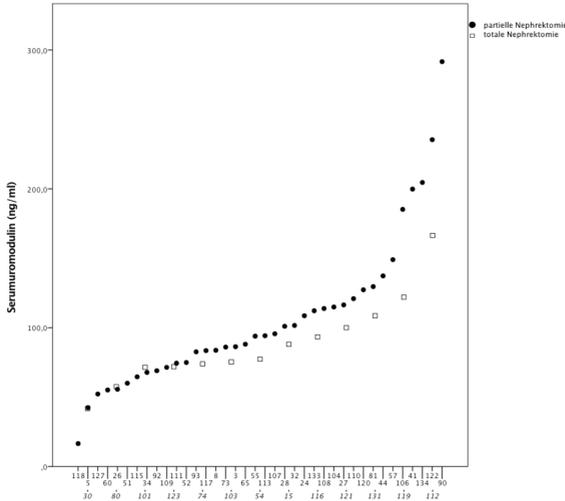


Abbildung 11 : Streudiagramm sUmod Konzentrationen aller Patienten postoperativ

schwarze geschlossene Punkte: Patienten nach partieller Nephrektomie (pNx)  
offene Punkte: Patienten nach totaler (radikaler) Nephrektomie (rNx)

sUmod kann eine Nierenschädigung zu einem früheren Zeitpunkt besser erkennen als alle bisher traditionell genutzten Messgrößen wie Kreatinin, Cystatin C und die eGFR. sUmod verhält sich hierbei nicht nur als ein „Funktionsmarker“, sondern auch als zellulärer Strukturparameter. Abbildung 9 demonstriert neben dem bereits gezeigten vergleichenden Verlauf von sUmod vor und nach Prostatektomie und Nephrektomie auch die beiden verschiedenen „Nieren“-Patientengruppen, geordnet nach radikaler oder partieller Nephrektomie. Die postoperativen sUmod-Konzentrationen waren in der rNx (totalen Nephrektomie) niedriger, auch wenn sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab. Abbildung 10 und 11 zeigen grafisch die Unterschiede bezüglich rNx und pNx aller Nieren-OP Patienten, gruppiert nach steigenden sUmod-Werten, jeweils in der prä- und in der postoperativen Phase. Gut erkennbar sind die divergierenden sUmod Verläufe postoperativ im Vergleich beider operativer Strategien.

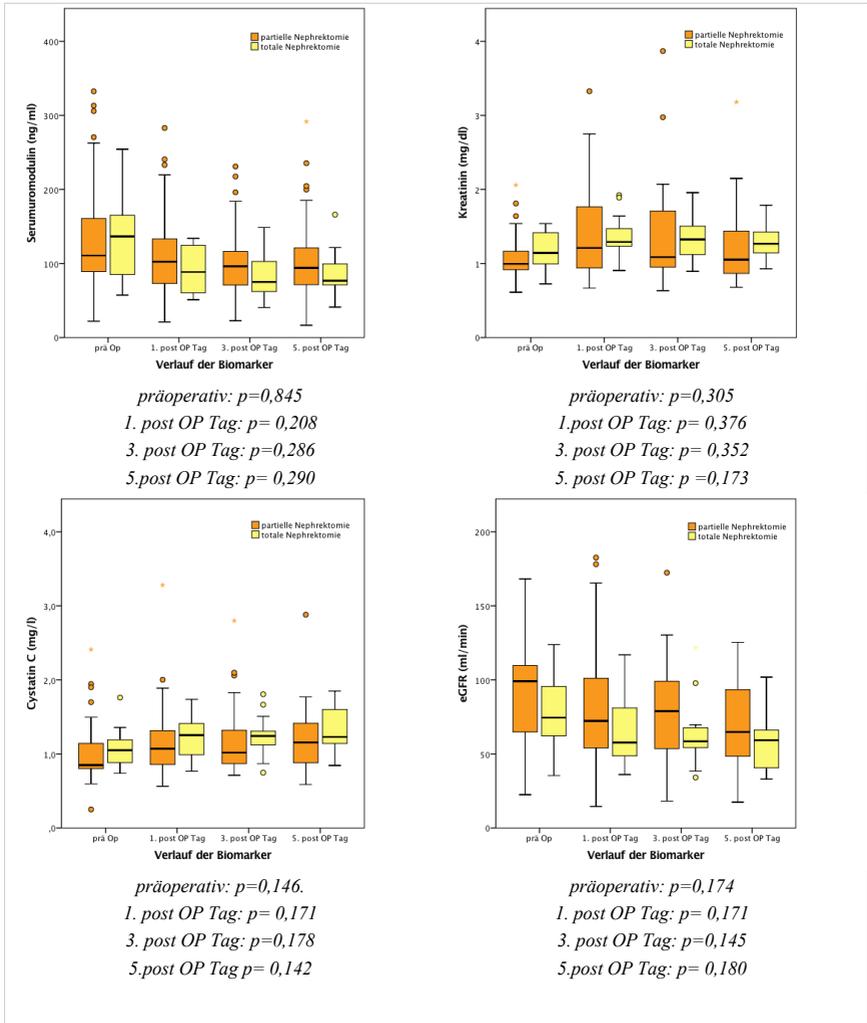


Abbildung 12 : Verlauf der renalen Biomarker: partielle vs. totale Nephrektomie

Die vergleichende Analyse von Kreatinin, Cystatin C, eGFR und Serum Uromodulin bei pNx und rNx hier dargestellt. Präoperativ ergeben sich bei keinem der Biomarker signifikante Unterschiede.

### 3.2.1.5 Assoziation zwischen sUmod und Serum Kreatinin

sUmod und Kreatinin, sowohl prä- als auch postoperativ waren signifikant assoziiert. Dabei war die Korrelation *postoperativ* stärker als vor Operation, mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r_s = -0,41$  ( $p < 0,001$ ; Abbildung 13, 14).

Betrachtete man dagegen nur den *nicht-pathologischen Kreatinin-Bereich*, d.h. den unter 1,2 mg/dl, in den auch bezüglich der GFR der sogenannte „kreatininblinde Bereich“ fällt, so ergab sich keine signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ; Abbildung 15, 16).

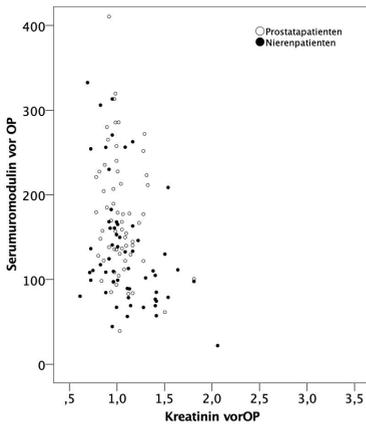


Abbildung 13 : Korrelation zwischen sUmod und Kreatinin präoperativ  
Der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,31$  ( $p < 0,001$ ). Die unterschiedlichen Gruppen ergeben  $r_s$  (Nx) =  $-0,38$  ( $p = 0,003$ ) und  $r_s$  (Px) =  $-0,19$  ( $p = 0,136$ ). Präoperativ erkennt man eine weitgehende Überlappung beider Biomarker.

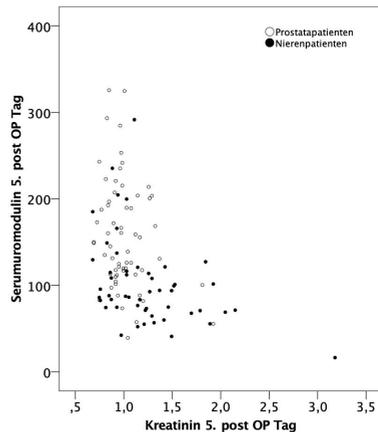


Abbildung 14 : Korrelation zwischen sUmod und Kreatinin am 5. postoperativen Tag  
Der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,41$  ( $p < 0,001$ ). Die unterschiedlichen Gruppen ergeben  $r_s$  (Nx) =  $-0,40$  ( $p < 0,004$ ) und  $r_s$  (Px) =  $-0,20$  ( $p = 0,114$ ). Postoperativ im Vergleich zu Abb. 9 Shift der SUMOD-Konzentration zu signifikant niedrigeren Konzentrationen.

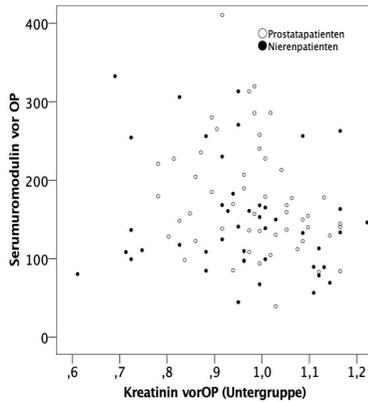


Abbildung 15 : Assoziation zwischen sUmod und Kreatinin im „normalen Bereich“ von <1,2mg/dl präoperativ

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,19$  ( $p=0,063$ ). Die unterschiedlichen Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,15$  ( $p=0,336$ ) und  $r_s(Px) = -0,28$  ( $p=0,043$ ).

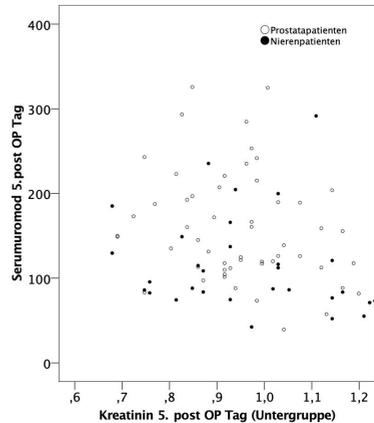


Abbildung 16 : Assoziation von sUmod und Kreatinin im normalen Bereich von <1,2mg/dl am 5. postoperativen Tag

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,16$  ( $p=0,150$ ). Die unterschiedlichen Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,10$  ( $p=0,613$ ) und  $r_s(Px) = -0,25$  ( $p=0,068$ ).

### 3.2.1.6 Assoziation zwischen sUmod und Cystatin C

Präoperativ verhielt sich der glomeruläre endogene „Funktionsmarker“ Cystatin C in Bezug auf sUmod ähnlich wie Serumkreatinin. Postoperativ fand sich zwischen Cystatin C und sUmod ein Spearman-Korrelationskoeffizient von  $r_s = -0,62$  der eine hochsignifikante Assoziation beider Marker ergab ( $p < 0,001$ ); Abbildung 17, 18).

Im Normbereich des Cystatin Cs ließ sich dagegen präoperativ, wie zuvor für Serumkreatinin gezeigt, keine signifikante Korrelation mit den sUmod-Konzentrationen nachweisen ( $p=0,795$ ; Abbildung 19). Postoperativ, d.h. erst unter potentieller klinischer Risikokonstellation, waren die beiden Messgrößen dagegen mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r_s = -0,35$  signifikant assoziiert ( $p=0,004$ ; Abbildung 20).

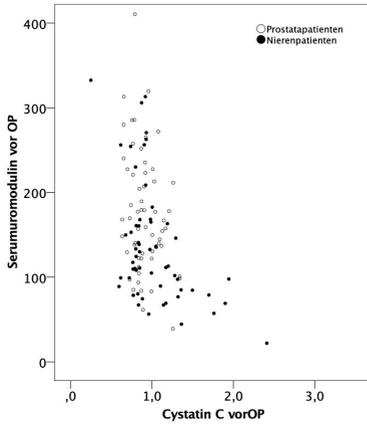


Abbildung 17 : Rangkorrelation zwischen sUmod und Cystatin C in der präoperative Phase

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,31$  ( $p < 0,001$ ). Die Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,38$  ( $p = 0,003$ ) und  $r_s(Px) = -0,20$  ( $p = 0,114$ ).

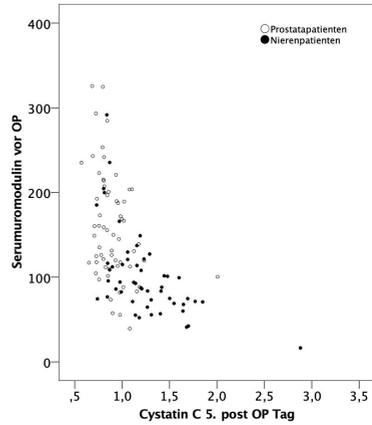


Abbildung 18 : Rangkorrelation zwischen sUmod und Cystatin C am 5. postoperativen Tag

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,62$  ( $p < 0,001$ ). Die Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,59$  ( $p < 0,001$ ) und  $r_s(Px) = -0,36$  ( $p = 0,004$ ).

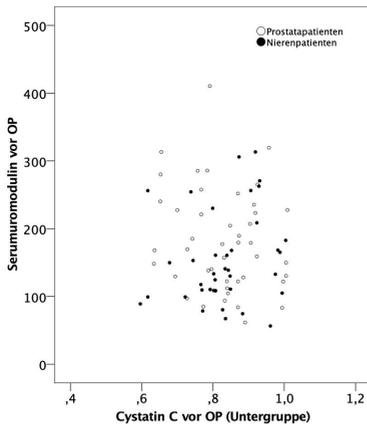


Abbildung 19 : Korrelation zwischen sUmod und Cystatin C im Normbereich, präoperative Phase

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,03$  ( $p = 0,795$ ). Die Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,27$  ( $p = 0,097$ ) und  $r_s(Px) = -0,14$  ( $p = 0,362$ ).

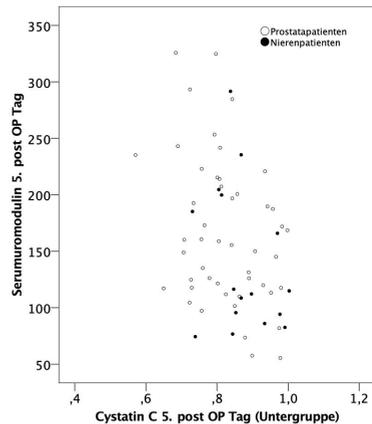


Abbildung 20 : Korrelation zwischen sUmod und Cystatin C im Normbereich am 5. post- OP Tag

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,35$  ( $p = 0,004$ ). Die Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,268$  ( $p = 0,316$ ) und  $r_s(Px) = -0,291$  ( $p = 0,045$ ).

**3.2.1.7 Assoziation zwischen sUmod und eGFR in vergleichender Gegenüberstellung**

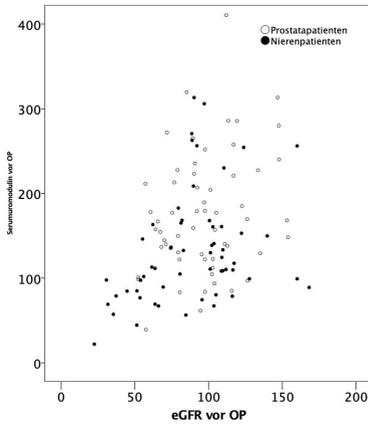


Abbildung 21: Korrelation zwischen sUmod und eGFR in der präoperativen Phase

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,31$  ( $p < 0,001$ ). Die Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,38$  ( $p = 0,003$ ) und  $r_s(Px) = -0,20$  ( $p = 0,114$ ).

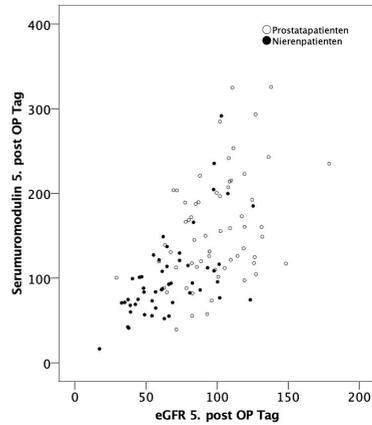


Abbildung 22: Korrelation zwischen sUmod und eGFR am 5. post-OP Tag

Der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s$  beträgt  $-0,62$  ( $p < 0,001$ ). Die Gruppen ergeben  $r_s(Nx) = -0,59$  ( $p < 0,001$ ) und  $r_s(Px) = -0,36$  ( $p = 0,004$ ).

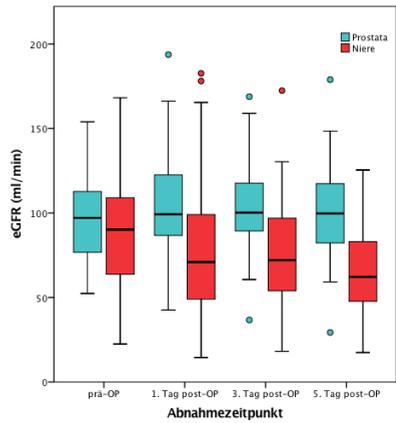
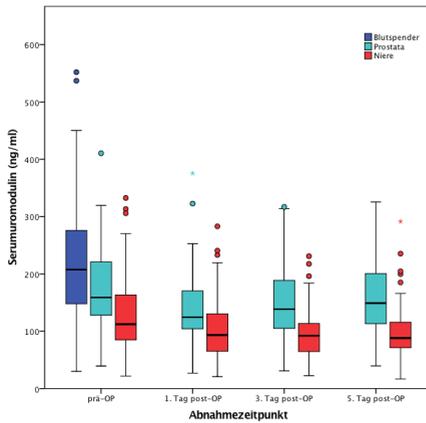


Abbildung 23 : Gegenüberstellung der eGFR und sUmod

eGFR als endogenem Filtrationsmarker und sUmod als gewebsspezifischen renalen Biomarker einer postoperativen akuten „Nierenschädigung“ (entsprechend der AKI Definition; acute renal injury“) in den Patientengruppen Px, Nx und der Kontrollgruppe von Blutspendern. Nach Px nimmt im Gegensatz zur eGFR, die sich nicht ändert, die sUmod Konzentration temporär ab und stabilisiert sich wieder. sUmod und eGFR der Patienten nach Nx vermindern sich ganz erheblich und bleiben auf niedrigem Niveau.

sUmod und eGFR waren mit von  $r_s = -0,31$  assoziiert. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman entsprach formal dem des Cystatin C (Abbildung 21, 22).

Während die eGFR der Patienten vor und nach Px unverändert blieb, fiel die sUmod Konzentration in dieser „Niedrig-Risiko OP-Gruppe“ dennoch temporär ab (Abbildung 23). sUmod war damit im Gegensatz zur eGFR die empfindlichere Messgröße, eine operationsbedingte „Nierenbeteiligung“ anzuzeigen. Nach Tumor-Nephrektomie verblieb die sUmod-Konzentration im niedrigen Bereich. Auffällig war, dass bei keinem Patienten nach Nx innerhalb des Beobachtungszeitraums ein „rebound“ der Messgrößen erkennbar wurde, d.h. sich die zunächst (sehr) niedrigen postoperativen sUmod Konzentrationen langsam innerhalb der beobachteten Zeitspanne zumindest leichtgradig erhöhten, d.h. ein adaptiv kompensatorischer Anstieg ausblieb, z.B. induziert durch erhöhten Metabolismus der verbliebenen Nierenmasse oder ein durch glomeruläre Hyperfiltration.

## 3.2.2 Subgruppenanalyse Nieren-assoziiertes Biomarkern bezüglich Alter und Geschlecht

### 3.2.2.1 Alter

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei  $48,75 \pm 16,96$  Jahren. Zwischen den nierenrelevanten Messgrößen und dem Lebensalter wurde eine mögliche Assoziation mithilfe des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient untersucht. Hierbei zeigte sich, dass sUmod mit dem Alter der Patienten negativ assoziiert war ( $r_s -0,31$ ;  $p < 0,001$ ; Abbildung 24).

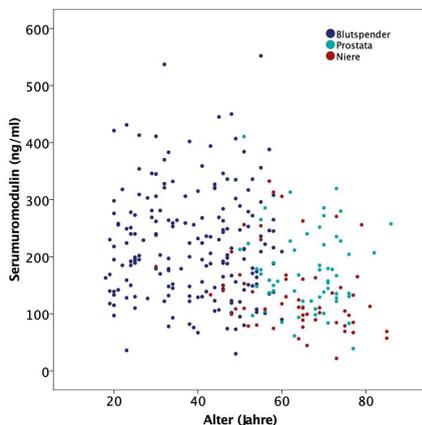


Abbildung 24 : Korrelation von sUmod und dem Alter  
Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt  $r_s = -0,31$   
( $p < 0,001$ )

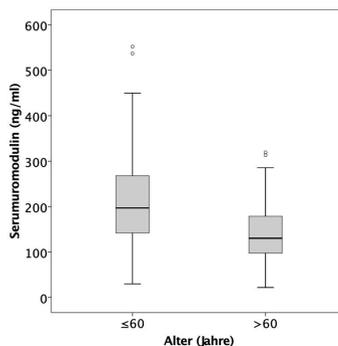


Abbildung 25 : Vergleich sUmod bei unter und über 60-Jährigen Patienten.  
Der Mann-Whitney-U-Test ergab  $W = 5095$  mit  $p < 0,001$ .

Im Vergleich der Altersgruppen bei  $\leq 60$  und  $> 60$ -jährigen wurden in der Gruppe der über 60-jährigen Patienten signifikant geringere sUmod-Konzentrationen gemessen. Im Mann-Whitney-U-Test fand sich hierfür ein Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  (Abbildung 25).

Wurden nur die chirurgischen Gruppen (Px und Nx, ohne gesunde Blutspender) ausgewertet, so zeigte sich auch hier eine noch signifikante Korrelation sUmods zum Alter mit  $r_s = -0,19$  ( $p = 0,04$ ) sowie ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppe über 60-jährigen ( $> 60$ ) und unter 61-jährigen ( $\leq 60$ ) Patienten im Mann-Whitney-U-Test ( $W = 5095$ ,  $p = 0,036$ ).

Zwischen Patientenalter und Serumkreatinin Konzentration ergab sich dagegen keine signifikante Assoziation ( $r_s = -0,16$  ( $p = 0,074$ )). Eine starke signifikante Beziehung zum Alter wiesen dagegen Cystatin C und eGFR auf, mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r_s = 0,442$  auf ( $p < 0,001$ ;

Abbildung 26). Die Sensitivität von Kreatinin als „Nierenmarker“ gegenüber den anderen beiden Messgrößen war daher ungenügend.

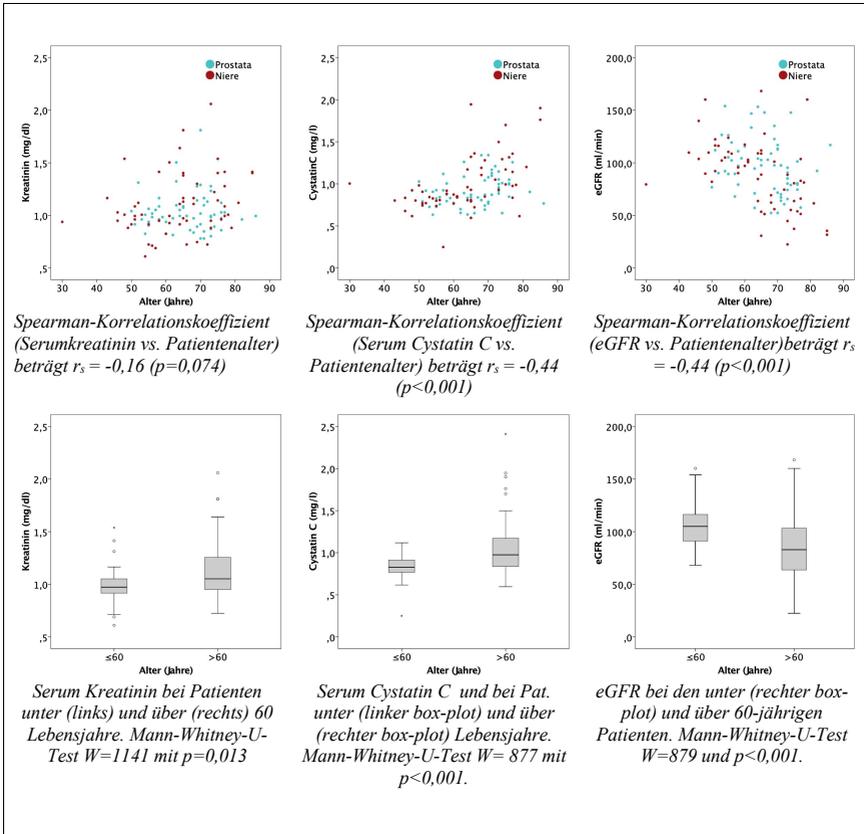


Abbildung 26 : Korrelation von Serum-Kreatinin, Serum-Cystatin C und eGFR zum Patientenalter und Vergleich der Altersgruppen (unter (linke Box-plots) und über (rechte Box-plots) 60-jährigen Patienten)  
Der Unterschied der Nierenparameter zwischen den Altersgruppen über 60-jährigen (>60) und unter 61-jährigen (≤60) war signifikant (Kreatinin  $p=0,013$ ; Cystatin C / eGFR  $p<0,001$ )

### 3.2.2.2 Einfluss des Geschlechts

In unserem chirurgischen Fallkollektiv lag die Geschlechterverteilung bei 60,5% Männern und 39,5% Frauen.

Geschlecht und sUmod: Frauen hatten signifikant höhere sUmod-Konzentrationen als Männer ( $p < 0,001$ ; Abbildung 27). Sie lagen im Mittel mit  $222,1 \pm 107$  ng/ml deutlich über dem der Männer mit  $179,4 \pm 78,1$  ng/ml, ein Befund, der erneut wichtige Geschlechter-spezifische pathophysiologische Rückschlüsse u.a. bezüglich Komorbiditäten erlaubt (s. Diskussion).

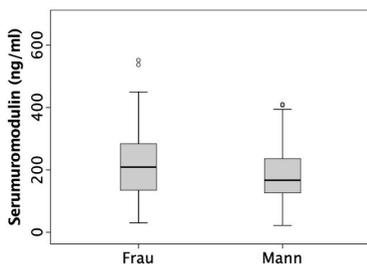


Abbildung 27 : sUmod bei männlichen und weiblichen Patienten der chirurgischen Gruppen  
Frauen wiesen gegenüber Männern signifikant höhere sUmod Konzentrationen auf.  
Mann-Whitney-U-Test  $W = 8869$  mit  $p < 0,001$ .

Geschlecht und Serumkreatinin, Cystatin C und eGFR: Das Signifikanzniveau im Mann-Whitney-U-Test war bei  $p > 0,05$  weder bei Kreatinin, Cystatin C und eGFR zwischen Männern und Frauen signifikant, das heißt, dass bei sUmod gefundenen Genderunterschiede für diese Routine-Messgrößen nicht bestanden (Abbildung 28, Abbildung 29, Abbildung 30).

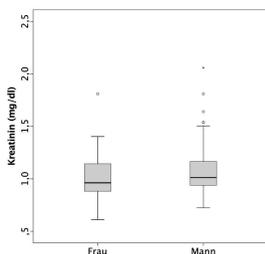


Abbildung 28 : Serum Kreatininkonzentrationen bei Männern und Frauen  
Der Mann-Whitney-U-Test ergab  $W = 833$  mit  $p = 0,172$ .

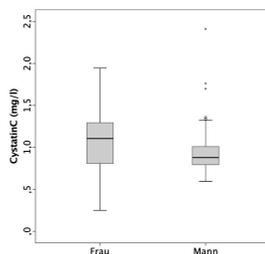


Abbildung 29 : Serum Cystatin C-Werte bei Männern und Frauen  
Der Mann-Whitney-U-Test ergab  $W = 451$  mit  $p = 0,123$ .

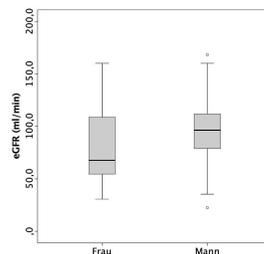


Abbildung 30 : eGFR bei Männern und Frauen.  
Der Mann-Whitney-U-Test ergab  $W = 289$  mit  $p = 0,052$ .

### 3.2.3 Subgruppenanalyse Nieren-assoziiierter Biomarker bei Patienten mit Diabetes mellitus

Insgesamt litten 13 Patienten an einem medikamentös zu behandelnden Diabetes mellitus Typ II. In der Patientengruppe mit Nx waren es 10,3% (6) und in der mit Px 11,5% (7), d.h. in beiden Gruppen weitgehend gleich verteilt.

Traditionelle Routinemarker der glomerulären Filtration wie Kreatinin, Cystatin C und eGFR ergaben keinen Unterschied zwischen manifest erkrankten und nicht an Diabetes mellitus leidenden Patienten beider chirurgischer Kollektive (Abbildung 31).

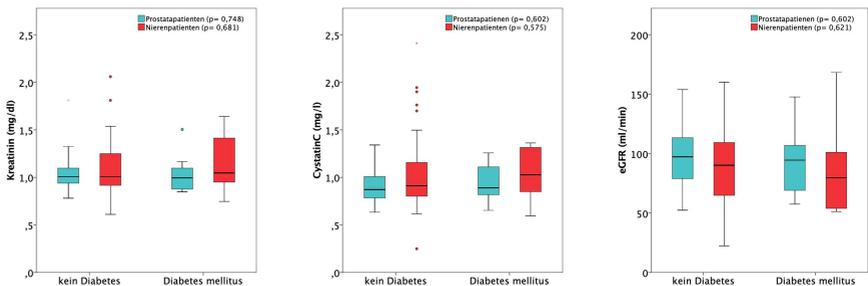


Abbildung 31 : Vergleich der renalen Biomarker zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ II der chirurgischen Kollektive

Kreatinin, Cystatin C und eGFR ergaben in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-test mit p-Werten über 0,05 in allen Korrelationen).

Im Gegensatz zu den traditionellen Messgrößen einer Nierenfunktion, waren die sUmod Konzentration der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus in den chirurgischen Gruppe signifikant unterschiedlich ( $p=0,013$ ; Abbildung 32, Tabelle 9).

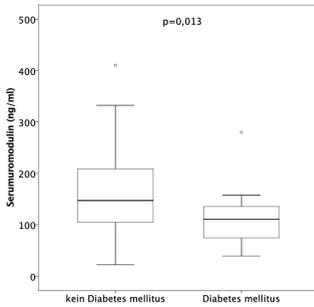


Abbildung 32 : Gegenüberstellung sUmod (ng/ml) bei Patienten ohne und mit Diabetes mellitus (chirurgische Gruppen Px und Nx (p=0,013))

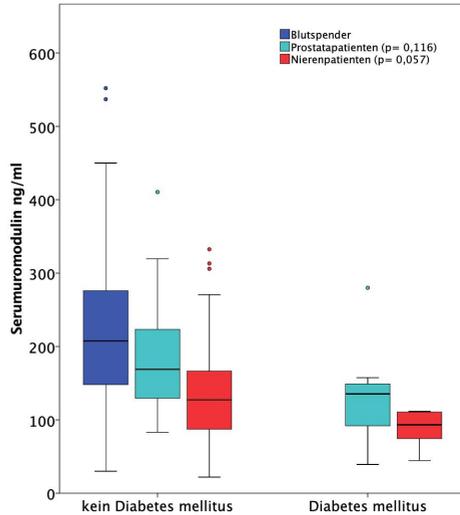


Abbildung 33 : Vergleich von sUmod bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ II (Aufgeschlüsselt in die verschiedenen Untergruppen (Blutspender (dunkelblau, p=0,1158) und Nx (rot, p=0,05715) )

	<b>Kein Diabetes mellitus</b> n=106	<b>Diabetes mellitus</b> n=13	<b>Px ohne DM</b> n=54*	<b>Px mit DM</b> n=7*	<b>Nx ohne DM</b> n=52*	<b>Nx mit DM</b> n=6*
<b>sUmod (ng/ml)</b>	161,33	112,62	179,70	133,76	142,25	87,95
	p=0,013		p=0,116		p=0,057	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,06	1,09	1,04	1,04	1,09	1,14
	p=0,980		p=0,748		p=0,681	
<b>CystatinC (mg/l)</b>	0,96	0,99	0,91	0,95	1,02	1,03
	p=0,4579		p=0,602		p=0,575	
<b>eGFR (ml/min)</b>	93,13	91,20	97,31	93,11	88,71	88,97
	p=0,489		p=0,602		p=0,621	

Tabelle 9 : Vergleich der Mittelwerte der renalen Biomarkern sUmod, Kreatinin, Cystatin C, eGFR zwischen den chirurgischen Patienten (Px, pNx) mit und ohne Diabetes mellitus

Für das Gesamtkollektiv und die Nephrektomiepatienten ergaben sich signifikant niedrigere sUmod Konzentrationen bei Komorbidität eines Diabetes mellitus. Kreatinin, Cystatin C und eGFR bleiben unverändert (Mann-Whitney-U-Test)

Selbst für die beiden klinisch chirurgischen Gruppen der Patienten mit Px und Nx, die an einem Diabetes mellitus Typ II litten, ergibt die Darstellung im Boxplot einen höheren sUmod-Median der Nichtdiabetiker als der Diabetespatienten. Die Signifikanzgrenze wird mit  $p= 0,057$  bei den Nierenpatienten gerade nicht erreicht (Tabelle 9, Abbildung 33).

Die traditionellen „Nierenfunktionsparameter“ Kreatinin, Cystatin C und eGFR sind dagegen, wie bereits beschrieben (Abbildung 31), kaum unterschiedlich zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. In der Nx-Patientengruppe lag der Kreatininwert bei Patienten mit Diabetes im Median allerdings in der Tendenz höher als bei Nichtdiabetiker, ebenso zeigte die eGFR einen geringere Filtrationsrate bei diabetischen Nephrektomiepatienten an.

Auch wenn es statistisch keinen signifikanten Unterschied von sUmod zwischen Diabetikern und Nichtdiabetiker innerhalb der chirurgischen Gruppen (Px und Nx) gab, so weist der Median formalanalytisch dennoch an, dass die Subgruppe der Diabetiker anhand der geringeren Serumkonzentrationen offenbar ein höheres „renales Risiko“ aufweisen. Abbildung 33 zeigt den Abfall der sUmod-Konzentrationen von Gesunden (Blutspendern), Px- und Nx- Patienten ohne und mit Diabetes. Zu berücksichtigen ist die geringe Fallzahl ( $n=13$ ) der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus.

### 3.2.4 Subgruppenanalyse der verschiedenen renalen Biomarker bei den OP-Patienten mit arterieller Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie bei den untersuchten chirurgischen Patienten bestand in 48,7% aller Fälle. Hierbei waren 30 Hypertoniepatienten in der „Nx-Gruppe“ und 28 in der chirurgischen Kontrollgruppe (Px).

Cystatin C und eGFR zeigten, im Gegensatz zu Kreatinin, einen signifikanten Unterschied, je nachdem, ob die OP Patienten an einer arteriellen Hypertonie litten oder nicht. Bei OP-Patienten mit Bluthochdruck war die Cystatin C Konzentration höher und die eGFR signifikant niedriger zu Nihthypertonikern (Cystatin C, eGFR  $p < 0,005$ ; Kreatinin  $p = 0,141$ ; Tabelle 10). Innerhalb der Gruppen fand sich nur in der Nx-Gruppe ein signifikanter Unterschied in der eGFR und Cystatin C Messung ( $p < 0,05$ ; Tabelle 10, Abbildung 34).

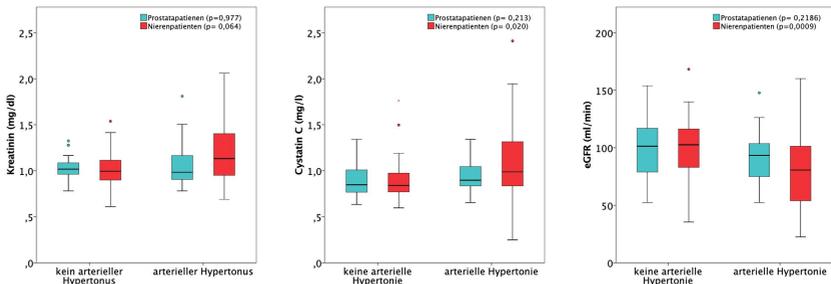


Abbildung 34 : Vergleich traditioneller Nierenfunktionsmarker zwischen Patienten ohne und mit arterieller Hypertonie

Die eGFR sowie Cystatin C zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne arterieller Hypertonie bei Patienten mit einem Nierentumor. Die anderen gemessenen Nierenparameter ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne (behandelter) arterieller Hypertonie.

In den chirurgischen Patientengruppen mit und ohne arterieller Hypertonie waren die sUmod-Werte ungeachtet niedrigerer Mediane nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,114$ ; Abbildung 35). Auch im Vergleich innerhalb der Gruppen (Px und Nx) zeigte sich kein signifikanter Unterschied, ob eine arterielle (allerdings vorherbehandelte) Hypertonie bestand oder nicht (Abbildung 36, Tabelle 10).

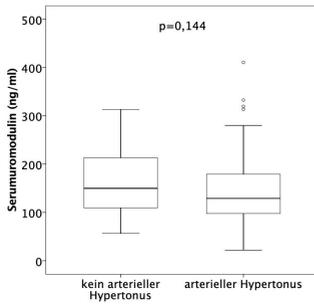


Abbildung 35 : Gegenüberstellung sUmod (ng/ml) bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) arterieller Hypertonie (chirurgische Gruppen Px und Nx (p=0,144))

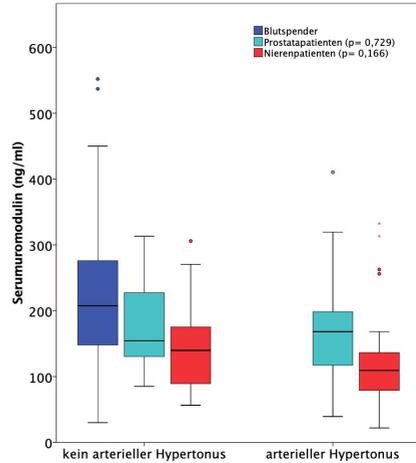


Abbildung 36 : Subgruppenvergleich von sUmod bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) arterieller Hypertonie Blutspender (dunkelblau), Px (hellblau, p=0,729) und Nx (rot, p=0,166)

	Kein arterielle Hypertonie n=61	arterielle Hypertonie n=58	Px ohne arterieller Hypertonus n=33	Px arterielle Hypertonien=28	Nx ohne arterielle Hypertonie n=28	Nx mit arterielle Hypertonie n=30
<b>sUmod (ng/ml)</b>	163,23	148,41	176,91	1171,50	147,10	126,86
	p=0,144		p=0,729		p=0,166	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,01	1,12	1,02	1,06	1,01	1,18
	p=0,141		p=0,977		p=0,064	
<b>CystatinC (mg/l)</b>	0,90	1,03	0,98	0,94	0,92	1,11
	p=0,010		p=0,213		p=0,020	
<b>eGFR (ml/min)</b>	100,00	85,34	101,01	91,89	98,80	79,02
	p=0,006		p=0,734		p=0,009	

Tabelle 10 : Vergleich der Mittelwerte Nieren-assoziiertes „Funktionsmarker“ zwischen Patienten mit und ohne arterieller Hypertonie bei Nx- und Px-Patienten (Mann-Whitney-U-Test)

### 3.2.5 Assoziation von sUmod mit traditionellen Messgrößen der „Nierenfunktion“ des Routinelabors

Neben den nierenbezogenen Messgrößen wurden präoperativ, sowie am ersten postoperativen Tag, weitere ausgewählte Routinelaborparameter ausgewertet.

Hierbei zeigte sich keine Beziehung von sUmod mit Elektrolyten wie Natrium und Kalium im Blut. Bei den Entzündungsparametern ergab sich präoperativ eine schwache Korrelation zwischen sUmod und C-reaktivem Protein (CRP), wohingegen postoperativ diese Beziehung abnahm. Die Leukozytenzahl im Blut und sUmod waren bei den untersuchten Patienten nicht assoziiert, dagegen die Hämoglobinkonzentration (Abbildung 37; Tabelle 11). War der Hämoglobinwert vermindert, so fanden sich auch geringere sUmod-Konzentrationen. Das könnte darauf hinweisen, dass diese Patientengruppe unter erhöhtem oxidativem und energetischem Stress steht, was die tubuloepitheliale Uromodulinsynthese und den basolateralen zellulären Transfer des Moleküls ins Serum beeinträchtigte. Dass Uromodulin und oxidativer Stress miteinander in Beziehung stehen, ist jüngst experimentell belegt worden (s. Diskussion).

	<b>sUmod prä-OP</b>	<b>sUmod post-OP</b>
<b>Natrium</b>	$r_s = 0,095$	$r_s = 0,095$
<b>Kalium</b>	$r_s = 0,101$	$r_s = -0,048$
<b>CRP</b>	$r_s = -0,248$	$r_s = -0,128$
<b>Leukozyten</b>	$r_s = -0,126$	$r_s = 0,043$
<b>Hämoglobin</b>	$r_s = 0,306$	$r_s = 0,288$

Tabelle 11 : Korrelation (mittels Spearman-Korrelationskoeffizient) sUmod mit Routinelaborparametern

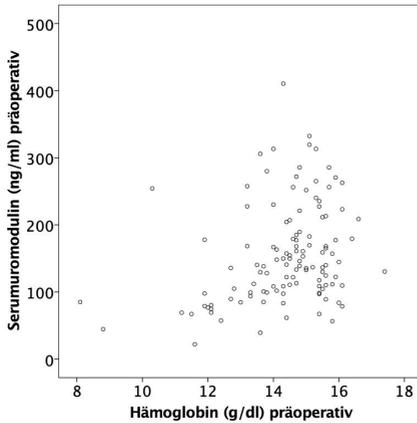


Abbildung 37 : Korrelation sUmod mit Hämoglobin, ein präoperativer Status

Die beiden Parameter sind signifikant direkt proportional miteinander assoziiert. Spearman-Korrelationskoeffizient  $r_s = 0,306$  ( $p < 0,05$ ).

Narkosebedingte und postoperative Veränderungen des renalen Metabolismus und anatomischer Mikrostrukturen (z.B. Ischämie-Reperfusion, oxidativer Stress, erhöhter ATP Verbrauch, erhöhtes Inflammationspotential, Freisetzung von Zytokinen, etc.), die CRP-Anstieg und Hämoglobinabfall auslösen können, scheinen hier indirekt ein „schwierigeres Operationsumfeld“ zu deuten.

### 3.2.6 Subgruppenanalyse der OP-Patienten mit komplizierten bzw. unkomplizierten Verläufen

Inwieweit bereits die präoperativen Messwerte der nierenassoziierten Parameter Kreatinin, Cystatin C, Uromodulin und eGFR hinweisend sein könnten, auf einen späteren unkomplizierten oder komplizierten klinischen Verlauf nach Operation wurde im Folgenden analysiert: Ein komplizierter postoperativer Verlauf ergab sich unter anderem bei einem Aufenthalt auf Intensivstation, einem Abfall des postoperativen Hämoglobinwert  $<10\text{mg/dl}$  oder einem Hämoglobinabfall um  $>5\text{mg/dl}$ .

Alle bereits vor Operation erhobenen Werte der Messgrößen Kreatinin, Cystatin C, und sUmod, mit Ausnahme der eGFR, zeigten einen signifikanten Unterschied, quasi „prädiktiv“, je nachdem, ob es sich später um einen komplizierten oder unkomplizierten postoperativen Krankheitsverlauf handelte (Abbildung 38, 39).

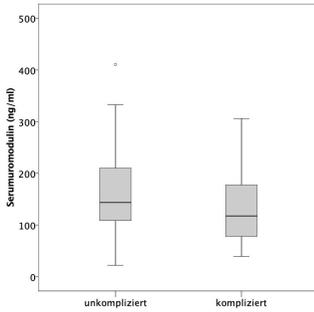


Abbildung 38 : Präoperatives sUmod bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen

Unkomplizierter Verlauf (linker Box-plot) und komplizierter Verlauf (rechter Box-plot) mit signifikant niedrigere sUmod Konzentrationen (Mann-Whitney-U-Test;  $W= 1032$ ;  $p=0,044$ ).

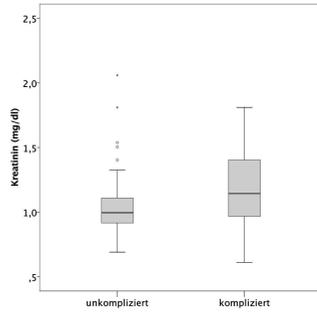


Abbildung 39 : Präoperative Serumcreatininwerte bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen

Unkomplizierter Verlauf (linker Box-plot) und komplizierter Verlauf (rechter Box-plot) (Mann-Whitney-U-Test;  $W= 930$ ;  $p=0,009$ ).

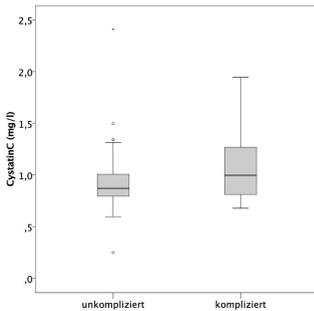


Abbildung 40 : Präoperatives Cystatin C im Plasma/Serum bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen

Unkomplizierter Verlauf (linker Box-plot) und komplizierter Verlauf (rechter Box-plot) (Mann-Whitney-U-Test,  $W= 1031$ ;  $p=0,044$ ).

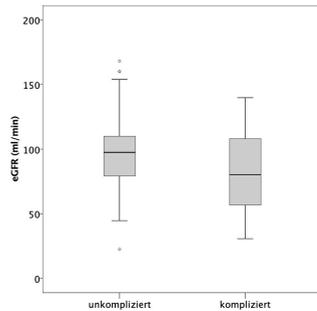


Abbildung 41 : Präoperative eGFR bei Patienten mit später unkomplizierten oder komplizierten postoperativen Verläufen

Unkomplizierter Verlauf (linker Box-plot) und komplizierter Verlauf (rechter Box-plot) (Mann-Whitney-U-Test,  $W= 1032$ ;  $p=0,053$ ).



## 4 Diskussion

Diese Studie ist nach unserem besten Wissensstand die bisher erste, die „Nierenfunktionsdarstellung“ bei urologischen Patienten vor und nach Operation durch den einzig spezifische Nierengewebsmarker Serum-Uromodulin (sUmod) im Vergleich zu bekannten Routineparametern wie Kreatinin, Cystatin C und eGFR analysierte. Untersucht wurden Patienten mit Nierentumoren, die sich entweder einer radikalen (rNx) oder partiellen (pNx), organerhaltenden Operation unterzogen und mit solchen einer Prostataktomie (Px) hinsichtlich des sUmod Verlaufs verglichen wurden.

Perioperative Nierenversagen, heute definiert als „akute Nierenschädigung“ (sog. AKI, „acute kidney injury“) oder bisher „akutes Nierenversagen“ sind nicht seltene und zugleich gefährliche Komplikationen [54-57]. Dies gilt insbesondere neben Operationen mit extrakorporalem Kreislauf oder anderen großen chirurgischen Eingriffen für Patienten, die sich einem invasiven Eingriff der Nieren unterziehen [55, 56]. Hier ist das Risiko, dass es durch Ischämie-Reperfusion, Kreislaufdepression (Narkose), Blutverlust (Hypovolämie), Freisetzung potentiell toxischer Gewebssubstanzen (OP-Trauma) und durch Verlust an Nierenmasse (Nephrektomie) zu akuten Nierenversagen kommt, nicht zu vernachlässigen [58, 59]. Daher hat sich die hier vorgelegte Arbeit zum Ziel gemacht, nach spezifischen und sensitiven Messgrößen zu suchen, diese anzuwenden und zu bewerten, die eine „Beeinträchtigung“ der Nieren auf funktioneller und gleichzeitig auch auf struktureller Basis rechtzeitig erkennen könnten. Hauptschwerpunkt war die Bewertung des nierengewebspezifischen tubulären Glykoproteins, Uromodulin, das seit kurzem stabil und sicher in Serum/(Plasma)proben nachgewiesen werden kann und den wir neben funktionellen Beziehungen auch als einen Parameter der zellulären Integrität der Niere neu definiert haben.

Die hier neu erhaltenen Daten belegen erstmalig, dass Kreatinin, Cystatin C und eGFR als konventionelle Messgrößen des „Nierenfunktions-Status“ präoperativ *nicht* zwischen Patienten mit einem Prostatatumor, als einer „nieren-irrelevanten Erkrankung“ und Patienten mit Nierentumoren, im Sinne einer präexistenten „Nierenbeteiligung“ unterscheiden können (Abbildungen 4 bis 6). Bekannt ist, dass konventionelle Nierenmarker bei Patienten mit Nierentumoren nicht außerhalb der Norm liegen müssen, abgesehen von der typischerweise silenter oder symptomarmen unspezifischen Symptomatik betroffener Tumorträger [60]. Auch präexistente Niereneinschränkungen sind aufgrund des „kreatininblinden Bereiches“ bislang labordiagnostisch entweder nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich [61]. Im klinischen Alltag hat zwar Serum-Kreatinin, ungeachtet seiner geringen Sensitivität einen wichtigen, wenn auch möglicherweise fehlerbehafteten diagnostischen Stellenwert. Die Notwendigkeit eines sensitiven, spezifischen renalen Biomarkers im Blut ist daher von erheblicher Bedeutung um eine „Nierenaffektion“ im Sinne einer funktionellen *und* strukturellen Schädigung im weitesten Sinn frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Hierbei handelt es sich nicht nur um glomeruläre, sondern in allererster Linie um tubulointerstitielle Strukturen, die durch Begleitumstände einer Narkose und einer Operation, bzw. der Gabe potentiell nephrotoxischer Substanzen (Cox-2 Inhibitoren, Antibiotika, Kontrastmittel), beeinträchtigt werden. Ein tubulointerstitieller Umbau (Fibrose, Epithelatrophie,

vaskuläre Rarifizierung) bei Patienten mit Nierenerkrankungen ist der entscheidende pathophysiologische Schrittmacher der Krankheitsprogression bis zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

Der von uns neu etablierte Nierenmarker Serum-Uromodulin vermochte, im Gegensatz zu den üblichen Routine-Messgrößen einer „Nierenfunktion“, zwischen Gesunden und Patienten mit einer blanden „noninflammatorischen“ verdächtigen renalen Raumforderung auch *ohne* nachgewiesene primäre Nierenerkrankung, zu unterscheiden.

Unsere Patienten mit einer Nierenraumforderung hatten bereits *präoperativ* mit 136,6 ng/ml signifikant *geringere sUmod-Konzentrationen* als Gesunde mit einem sUmod-Median von 221,5ng/ml ( $p < 0,001$ ; Abbildung 7, Tabelle 5). Es gibt starke Hinweise darauf, dass Serum-Uromodulin unter dem Einfluss einer „Schädlichkeit“ (hier Nierentumor) vermindert von den Epithelzellen der Tubuluszellen produziert und dessen basolateraler Transport ins Interstitium und ins Blutkompartiment beeinträchtigt wird. Das Nephronsegment im Bereich des ascendierenden dicken Teils der Henle'schen Schleife, in dem Uromodulin exklusiv von den Epithelien synthetisiert wird, ist als eine besonders vulnerable Nierenstruktur erkannt worden [39]. Im Vergleich zu Gesunden weisen niedrigere Serumkonzentrationen auf eine „latente“ Nierenvorschädigung hin; hohe sUmod Werte sind dagegen als protektiv zu definieren, wie Untersuchungen an mehreren tausend Patienten eines internistischen Krankenguts [53], aber auch in einer großen populationsbasierten Untersuchung [62] zeigen. Scherberich et al zeigten, dass im Vergleich zu Nierengesunden 132 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bereits schon in sehr frühen Stadien einer Niereninsuffizienz (CKD1, CKD2) niedrige sUmod Werte aufwiesen, während Serum Kreatinin noch im hochnormalen und die GFR im niedrig normalen Bereich lag. Dabei wurden die geringsten sUmod Werte in späten Stadien der Niereninsuffizienz (CKD4 und CKD5) gemessen [19]. Eine weitere klinische Untersuchung mit 170 CKD Patienten kam zu den gleichen Ergebnissen [63]. Hieraus schließt sich, dass je mehr Epithelzellen des TAL-Segments durch auch schon *leichtere* zelltoxische Einflüsse beeinträchtigt werden, umso wahrscheinlicher liegt offenbar bereits eine funktionelle und strukturelle Nierenschädigung vor, welche sUmod detektieren kann [31, 64]. Bei dialysepflichtigen Patienten ist nach spätestens 2-3 Jahren so gut wie kein sUmod mehr nachweisbar [65]; bei beidseitiger Nephrektomie sistiert die Uromodulin Synthese vollständig [51].

Dass sUmod im Gegensatz zu Kreatinin und Cystatin C frühe initiale Nierenfunktionseinschränkungen aufspüren kann, wurde in weiteren Studien gezeigt: Scherberich et al. belegten, dass Uromodulin als einzige Messgröße im „kreatininblinden Bereich“ eine signifikant höhere diagnostische Sensitivität, abgesehen der bestehenden exklusiven Organspezifität, aufwies [64]. In der „German Chronic Kidney Disease Study“ (GCKD), die mehr als 5000 Patienten umfasst, waren die sUmod Konzentrationen prädiktiv für eine progrediente Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, für das Risiko eines Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie [52, 66].

In unserer chirurgischen Kohorte war zunächst keine Nierenfunktionseinschränkung durch die klassischen Parameter Kreatinin, eGFR per se erkennbar. Im Vordergrund stand (als OP-Indikation) die strukturelle, anatomische Nierenläsion (Nierentumor, Nierenkarzinom). Patienten mit Nierenraumforderung können bis in späte Stadien ohne auffällige Nierenfunktionseinschränkungen leben, weshalb Nierentumore oft erst im späten Stadium durch Blutungen, Metastasen, paraneoplastische Thrombophilie (atypische Thrombosen) und Flankenschmerzen symptomatisch werden. Eine Infiltration ins Nierenparenchym findet bei Nierenkarzinomen dennoch statt, mit ischämischen Läsionen der angrenzenden Nephrone. Durch Infiltration der Tumorzellen, auch in Kapillaren, destruiert gesundes funktionsfähiges Nierengewebe, ohne dass zugleich die eGFR abnehmen muss, da kompensatorisch die Einzelnephron Filtrationsrate (SNGFR) kompensatorisch zunimmt (Abbildung 2). Im Gegensatz zu den glomerulären Filtrationsmarkern ist Uromodulin ein „spezifischer Gewebsmarker“, der, unter pathologischen, aber nicht unter physiologischen (normalen) Bedingungen mit der GFR assoziiert ist. Lebendspender eines Nierentransplantats haben individuell unterschiedliche sUmod Konzentrationen („niedrige bis hohe“), wohingegen die eGFR der Gesamtpopulation an Organspendern um einen konstanten Wert mit geringeren Fluktuationen schwankt [30]. Die Daten verdichten sich, dass sUmod u.a. die Anzahl funktionstüchtiger Nephrone, d.h. auch die „Nierenmasse“ widerspiegelt [50, 51, 67-69] abgesehen der „Funktion“ und der „Strukturintegrität“ des vulnerablen distalen Tubulus im Bereich der aufsteigenden Henle'schen Schleife [70, 71].

Patienten mit geplanter Px ohne bekannte Nierenproblematik hatten im Vergleich zu den gesunden Blutspendern etwas geringere sUmod Konzentrationen (Mittelwert 174,4ng/ml;  $p < 0,001$ ; Abbildung 9, Tabelle 5). Die sUmod-Konzentration der Prostatapatienten war zudem signifikant höher als die der Nx-Patienten, wobei herkömmliche renale Biomarker wie Kreatinin, Cystatin C und eGFR keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen ergaben (Tabellen 2-6; Abbildungen 4-6). Der niedrigste sUmod-Wert wurde postoperativ gemessen und die Differenz der sUmod-Werte zwischen der Nieren- und Prostatagruppe war am letzten postoperativen Untersuchungstag am größten (Tabelle 6). Bei den Prostatapatienten fällt der mittlere sUmod -Spiegel am ersten postoperativen Tag im Vergleich zum präoperativen Wert um circa 30ng/ml ab. Im Genesungsverlauf steigt dieser bis zum letzten Messungswert wieder an. sUmod war als einziger „Biomarker“ imstande zwischen Patienten mit einem Prostata- und Nierentumor zu differenzieren ( $p=0,005$ ). Die Messergebnisse zeigten eine klare Überlegenheit von sUmod Gesunde, Patienten mit Prostatakarzinom und Nierentumoren (in der Mehrzahl Karzinome) zu unterscheiden. Die ROC-Analyse belegte zudem die bessere Sensitivität des Uromodulins im Vergleich zu allen anderen Messgrößen, wie sie in der klinischen Routine Anwendung finden (Abbildung 8, Tabelle 7). sUmod hatte mit einer AUC von 0,68 gegenüber Kreatinin (AUC 0,45  $p=0,37$ ), Cystatin C (AUC 0,43  $p=0,20$ ) und der eGFR (AUC 0,58  $p=0,20$ ) eine erheblich bessere Sensitivität.

Die Studienlage zeigt, dass Prostatatumore *per se* nicht zu einer Niereneinschränkung führen. Die Tatsache, dass nach Prostatektomie die sUmod Werte temporär abfallen, weist darauf hin, dass auch bei

vergleichsweise kleineren organinvasiven Eingriffen mit einer, wenn auch geringen „Nierenaffektion“ bzw. Schädigung zu rechnen ist. Potentielle Gründe können sein: Gewebstrauma, Freisetzung proentzündlicher Gewebsfragmente in die Blutbahn, Einflüsse der Narkose, Blutdruckschwankungen. Im Vergleich sprechen Serumkreatinin Cystatin C und eGFR hierauf dagegen *nicht* an und belegen deren geringere diagnostische Empfindlichkeit.

Vergleicht man die zwei *verschiedenen Nephrektomiegruppen* (partielle vs. totaler Nephrektomie) fällt auf, dass die sUmod Konzentration *präoperativ* im Median bei Patienten mit bevorstehender rNx in der Tendenz über dem der pNx liegt (Abbildung 9Abbildung 1). Keiner der Biomarker zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen an. Bei einer geplanten rNx würde man ein größeres Ausmaß des Tumors und somit eine Nierenvorschädigung und geringere sUmod Werte im Vergleich zur pNx erwarten. Die pathophysiologischen Gründe hierzu sind noch unklar. In unserer Studie waren Gründe zur rNx neben der eines ausgedehnten Nierenzellkarzinoms (77%), Zystenniere, Hydronephrose und Urothelzellkarzinom (23% der totalen Nephrektomien). Ein Urothelzellkarzinom als anteilig in der rNx Gruppe wird aufgrund der Infiltration des Kelchsystems radikal operiert, ohne primär Nierenparenchym zu schädigen. Vergleicht man den Verlauf zeigen *postoperativ* alle renalen Parameter in der Tendenz einen geringeren sUmod und eGFR-Wert, bzw. höheres Kreatinin, und Cystatin C und somit die Mediane Median für Patienten mit totaler Nephrektomie im pathologischen Bereich ( $p > 0,005$ ).

Postoperativ ist zum letzten Messzeitpunkt eine ansteigende (nichtsignifikante) Tendenz der sUmod - Konzentration der Nephrektomiepatienten zu beobachten (Abbildung 7). Dies könnte mit der Erholung der Niere nach Narkose- und Operationstrauma sein. Nach Nephrektomie scheint sich dennoch innerhalb des Beobachtungszeitraums eine kompensatorische Hypertrophie der Restniere anhand des sUmod nicht anzudeuten. Eine kompensatorische Hypertrophie des Nierenparenchyms wäre dabei abhängig von verschiedenen Faktoren: Gesunde Nierenspender entwickeln eine Hypertrophie der kontralateralen gesunden Niere in der Größenordnung von 22-28% der „Ausgangsmasse“, gemessen in der Computertomographie [72-74]. Bei Nierentumoren ist das Ausmaß der Hypertrophie der kontralateralen Niere nach rNx dagegen geringer mit Werte zwischen 9-21% relativer Massenzunahme [60, 75-78]. Nach pNx ist die Nierenmassenzunahme der kontralateralen Seite noch geringer (2%) [78]. Wie genau die Hypertrophie induziert wird, ist nicht im Detail bekannt. Manche Studien beschreiben eine Korrelation zwischen Alter oder Komorbiditäten und der Hypertrophie [78]. Der Zeitraum von fünf postoperativen Tagen in unserer Untersuchung (aufgrund der kurzen Liegezeiten) ist ganz offensichtlich zu kurz um eine renale Hypertrophie nach Nephrektomie zu beobachten; daher gehen wir in dieser Studie von einem Narkoseeffekt aus.

Dass die Beobachtung des postoperativen Verlaufs durch den neuen Nierengewebsmarker sUmod im klinischen Alltag eine nicht unerhebliche diagnostische und prognostische Rolle spielen könnte, zeigten Studien zu Patienten nach Nierentransplantation. Die sUmod -Konzentration steigt nach Transplantation an und unterscheidet im Gegensatz zu Kreatinin zwischen sofortiger oder verzögerter

Transplantatfunktion („immediate“ vs. „delayed graft function“) [79]. Die Studie von Delgado et al mit über 3000 Koronarangiographie-Patienten zeigte ebenfalls, dass die Berücksichtigung von sUmod nicht nur die renale, sondern auch kardiale *Risikoeinschätzung* verbessert [53]. Hier war sUmod in vier Adjustierungsmodellen diverser Störgrößen („confounder“) signifikant mit der kardiovaskulären Mortalität, der Gesamtmortalität, dem Risiko einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus Typ II und einer Herzinsuffizienz assoziiert. sUmod korrelierte negativ mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Fibroseparameter (Galactin-3), diverse Entzündungsparameter und Marker für Herzversagen (NT-proBNP).

In unseren chirurgischen Gruppen hatten Patienten, die postoperativ einen komplizierten Verlauf erlitten, auch *präoperativ signifikant niedrigere* sUmod-Konzentrationen im Blut ( $p=0,044$ ; Abbildung 38). Dass sUmod auch als prognostischer Marker gewertet werden kann, bestätigen jüngste Daten [51]. Dabei ist eine kombinierte Betrachtung von Laborparametern und dem klinischen Status vorteilhaft, da einzelne Laborparameter keine starke Korrelation zu sUmod ergeben (Tabelle 11). Unsere Ergebnisse ähneln die von Delgado et al beschriebene negative Korrelation  $r_s = -0,248$  von Uromodulin mit Entzündungsmarkern CRP [53]. Alle anderen Biomarker waren ebenfalls in der Lage präoperativ einen komplizierten Fall zu detektieren, allerdings mit geringerem Signal (Abbildungen 39-41). Hämoglobin wies von diesen Laborparametern eine auffallend hohe Assoziation auf, was mit der protektive Wirkung eines höheren Hämoglobins im operativen Umfeld belegen kann ( $r_s = 0,306$ ; Abbildung 37).

Eine schwache, signifikante Korrelation fanden wir zwischen sUmod und konventionellen Nierenmarkern mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,31$  bei Kreatinin ( $p < 0,001$ ) und  $r = -0,31$  bei Cystatin C/ eGFR ( $p < 0,001$ ; Abbildung 13, 17, 21). Diese Beziehung ist ähnlich zur Datenlage wie von Risch et al beschrieben (Kreatinin  $r = -0,39$ ; Cystatin C  $-0,42$ ; eGFR  $0,38$ ;  $p < 0,001$ ), jedoch deutlich niedriger als nach Steubl et al (Kreatinin  $r = -0,76$ ; Cystatin C  $-0,79$ ; eGFR  $r = 0,8$ ; je  $p < 0,001$ ) und Fedak et al (Kreatinin  $r = -0,77$ , Cystatin C  $r = -0,78$ ; eGFR  $r = 0,8$ ; je  $p < 0,001$ ) [19, 50, 51]. Auffällig bei den Ergebnissen ist die recht hohe Streuung der Korrelation zwischen sUmod und Kreatinin im kreatininblinden Bereich (Abbildung 15, Abbildung 16). Sofern nur die Kreatininwerte im kreatininblinden Bereich betrachtet werden ( $< 1,2 \text{ mg/ml}$ ), ergibt sich keine Korrelation zwischen sUmod und Kreatinin. Ein klinisch bedeutsames Ergebnis ist, dass sich der größte Abfall von sUmod gerade im sog. „kreatininblinden Bereich“ als diagnostischer Lücke liegt, was auch in anderen Studien jetzt belegt wurde [19]. Gerade dieser Bereich wäre dagegen entscheidend frühzeitig Niereneinschränkungen oder Strukturveränderungen zu erkennen. In unserem Messansatz gibt es kaum Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung, einzelne erhöhte Kreatininwerte liegen bei ca. 2-3mg/dl.

Kreatinin als der am häufigsten genutzter Biomarker zur Bewertung einer „Nierenfunktion“, ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie u.a. Alter, Geschlecht, Muskelmasse und, in geringerem Umfang, auch vom Ernährungsstatus [80, 81]. Kreatinin, Cystatin C und die eGFR zeigen auch in unserer Kohorte eine Korrelation zum Alter (Abbildung 26). Zwischen sUmod und Patientenalter fand sich eine schwache aber

hochsignifikante Korrelation von  $-0,31$  ( $p < 0,001$ ; Abbildung 24). Nach diesbezüglichen Studien zeigen sich unterschiedliche Daten: Steubl et al und Risch et al beschreiben beide eine schwache inverse Korrelation zwischen Serumumodulin und dem Alter der Patienten, d.h. die sUmod Synthese reduziert sich in höherem Lebensalter [50, 51]. Dagegen fand sich bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren nach den Daten von Scherberich et al. keine signifikante Beziehung. Offensichtlich machen sich die altersbezogenen/ physiologischen Veränderungen der Niere (Interstitielle Fibrose, Glomerulosklerose, Tubulusatrophie) erst jenseits des 60 (70)- zigsten Lebensalter relevanter bemerkbar (sog. „aging kidney“). Die Patientenkohorten von Risch et al ( $71 \pm 7$  Jahre) und Steubl et al ( $57 \pm 16$  Jahre) waren im Durchschnitt älter als die von Scherberich et al ( $42 \pm 11$  Jahre). In unserer Kohorte lag der Altersdurchschnitt im mittleren Bereich von  $49 \pm 17$  Jahren. Durch Multidetektor-CTs sind nichtinvasiv altersbedingte Veränderungen gesunder Nieren belegt [82]. Das kortikale Nierenvolumen (und parallel dazu die eGFR) nimmt ab, während das medullare Parenchymvolumen eher relativ dazu ansteigt [82]. Somit wäre anzunehmen, dass die Synthese und Freisetzung von sUmod aus den TAL-Zellen des distalen Tubulus über einen längeren Zeitraum noch aufrechterhalten werden kann und eine physiologische Abnahme von sUmod erst erkennbar ab dem 60 Lebensjahr beginnt. Analysiert man unsere Patientenkohorte nach in getrennten Altersgruppen unter und über 60 Jahren, so ergeben zeigen sich präoperativ signifikant niedrigere Serumumodulinwerte bei Patienten über 60 Jahren, was diese These unterstützt (Abbildung 25). Serum-Kreatinin, Cystatin C und eGFR sind gleichermaßen einen zwischen den Altersgruppen unterschiedlich (Abbildung 26).

Frauen haben im Gegensatz zu Männern höhere sUmod -Werte, wie mehrere Studien zeigten [19, 50, 53]. In unseren Messungen ließ sich ebenfalls eine signifikant höhere sUmod -Konzentration bei Frauen bestätigen (Abbildung 27). Bei Kreatinin, Cystatin C und der eGFR wurde in unseren Messungen kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen gemessen (Abbildung 28 bis 30), trotz der bekannten Abhängigkeit dieser Biomarkern von Geschlecht und Muskelmasse [81, 83].

Wir verglichen die sUmod -Konzentrationen verschiedener klinisch definierter Subgruppen u.a. die chirurgischen Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz bzw. (behandeltem) Diabetes mellitus. Diabetes kann selbst in Frühstadien zur Hypoxie des Nierenmarks führen, wie in tierexperimentellen Studien und BOLD-MRT („blood oxygenation level dependent“-Magnetresonanztomographie) gezeigt wurde [84-88]. Da sUmod von Epithelzellen des Nierenmarks produziert wird, könnte eine hypoxiebedingte Schädigung bei Diabetes mellitus die Synthese von Uromodulin beeinträchtigen. Auch unsere Daten der operativen Gruppen ergaben einen signifikanten Unterschied der sUmod Konzentrationen von Diabetespatienten und Nichtdiabetikern und dies bereits bei der relativ niedrigen Fallzahl ( $p=0,013$ ; Abbildung 32). In der Gegenüberstellung von Px und Nx ohne und mit der Komorbidität Diabetes mellitus war der Median von sUmod bei Patienten mit Diabetes mellitus in der formal beschreibenden Statistik deutlich geringer (Px  $179,77$  ng/ml vs.  $133,76$  ( $p=0,116$ ); Nx  $142,25$  ng/ml vs.  $87,95$  ng/ml ( $p=0,057$ ); Tabelle 9). Während andere renale Biomarker wie Kreatinin, Cystatin

C und die eGFR keine Differenzierung zwischen Diabetespatienten und Nichtdiabetikern bei Px und Nx gelingt, erscheint die Bestimmung von sUmod im Vergleich überlegen, dies ist bei der sehr kleiner Fallzahl jedoch nur eine Vermutung. Leiberer et al konnten eine inverse Korrelation zwischen sUmod und dem Langzeitzuckerwert HbA<sub>1c</sub> feststellen und sogar Prädiabetes aufzeigen [49]. Dies unterstreicht die Assoziation zwischen dem Glukosemetabolismus und sUmod, auch wenn der pathophysiologische Zusammenhang noch nicht geklärt ist und weiterer Untersuchungen bedarf.

Die *Subgruppenanalyse* der Patienten mit *arterieller Hypertonie* zeigte, im Gegensatz solchen ohne arterieller Hypertonie, keinen signifikanten Konzentrationsunterschied von sUmod zwischen den Gruppen ( $p=0,114$ ; Abbildung 34, Tabelle 10). Da Uromodulin die Aktivität des Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter (NKCC2) und die Oberflächenexpression des Kalium-Transporters (ROMK) erhöht, beeinflusst Uromodulin die Tonizität des Nierenmarks und somit die Aufkonzentration des Urins [45, 89]. Bei Uromodulin-*Knock-Out* Mäusen fand sich aufgrund der eingeschränkten Funktion des NKCC2 und ROMK eine erhöhte Konzentration von Natriumchlorid an der Makula densa, die im Modell zur verminderten Renin-Synthese und niedrigem Blutdruck führt [71]. Parallel kam es zu renalen Verlusten von Natrium und Kalium, da neben der Abregulierung der NKCC2 und ROMK Kanäle, Elektrolyttransporter des distalen Tubulus (Natriumkanal ENaC) vermehrt exprimiert wurden [90]. Bei erhöhter Salzaufnahme zeigten sowohl Ratten als auch Menschen eine erhöhte Ausscheidung von Uromodulin im Urin [91, 92]. Mutationen im *UMOD*-Gen mit Überexpression von Uromodulin in tierexperimentellen Versuchen induzierte eine salzsensitive arterielle Hypertonie; diese war Furosemid sensitiv (mit hemmendem Einfluss auf den NKCC2) [71, 93], was den Zusammenhang zwischen der Uromodulinexpression und NKCC2 Aktivität belegt. Mutationen in der Uromodulinpromotorregion können zur erhöhten Uromodulin Ausscheidung im Urin führen [94, 95]. Diese tierexperimentellen artifiziiellen Modelle sind jedoch nicht 1:1 auf den Menschen übertragbar, Mutationen in Promotorregion des *UMOD* sind beim Menschen immerhin wahrscheinlich [93]. Konträr dazu fanden Leiberer et al niedrigere sUmod-Spiegel bei Patienten mit arterieller Hypertonie *ohne* belegte *UMOD* Mutationen im Vergleich zu Gesunden, ein Befund, der sich auch in anderen Untersuchungen bestätigt und den „protektiven“ Effekt von Uromodulin als primär „renales defensin“ unterstreicht [53, 62]. Bei Patienten mit Glomerulonephritiden scheint das Ausmaß der Nierenbeeinträchtigung zu schwanken. Scherberich et al beschreiben bei autoimmunologischen Erkrankungen wie der einer seropositiven membranösen Glomerulonephritis eine signifikant verminderte sUmod-Konzentration (81ng/ml  $p<0,001$ ) [19]. Eine polnische Untersuchung mit unterschiedlichen Formen der Glomerulonephritis ergab widersprüchliche Befunde [63]. Patienten mit Lupus-erythematodes hatten im Vergleich mit Blutspendern keine signifikant verschiedene sUmod Konzentrationen, solange die Niere durch die Primärerkrankung nicht mitbefallen war [19]. War dies jedoch der Fall, so fanden sich deutlich geringere sUmod- Werte (101ng/ml vs. 259ng/ml ( $p<0,001$ )). Patienten mit pulmorenalem Syndrom und ANCA-assoziiierter Vaskulitis hatten die geringsten sUmod-Werte [19]. Die Bewertung der sUmod-Konzentration in Bezug zur arteriellen Hypertonie scheint sehr komplex und ist noch nicht abschließend erklärt.

Bislang wurde in Studien zu Uromodulinpromotorregionen nur Konzentrationen des Proteins im Urin gemessen. In unserer Studie zeigte sich ein Nierentumor-Patient mit außergewöhnlich hohen Serumumodulinwerten (präoperativ 1542ng/ml). Dieser Patient litt neben einem Nierentumor zusätzlich unter arterieller Hypertonie, medikamentös eingestelltem Diabetes mellitus sowie Zustand nach Dünndarm-Karzinom. Fraglich ist, wie so hohe Serumumodulinwerte zustande kommen und ob diese auf einer möglichen Mutation im *UMOD*-Gen zurückgeführt werden könnten.

## 4.1 Schwächen und Stärken der vorliegenden Untersuchungen

Im Vergleich zu populationsbasierten Studien ist die Zahl unserer hier eingeschlossener chirurgischer Patienten gering. Was die postoperative Verlaufsbeobachtung angeht, so konnten die Patienten aus logistischen Gründen (noch) nicht über den Termin der stationären Entlassung hinaus weiterverfolgt werden. Die kurzen postoperativen Liegezeiten, sofern keine Intensivpflichtigkeit bestand, begrenzten erweiterte Analysemöglichkeiten.

Die große Stärke dieser Studie ist, dass Uromodulin, als exklusives nierenspezifisches Gewebsprotein, erstmals bei Patienten mit Nierentumoren im Serum gemessen und mit gesunden Individuen sowie einer chirurgischen Kontrollgruppe (Px) verglichen wurde. Dabei wurde die klinische Aussagekraft von sUmod mit traditionellen renalen funktionellen „Biomarkern“ wie Kreatinin, Cystatin C und der eGFR vergleichend analysiert. Die Ergebnisse belegen erstmalig, dass sUmod als „Nierenmarker“ die Patientensicherheit im chirurgischen Umfeld verbessern kann, da dessen (diagnostische) Sensitivität gegenüber den konventionellen Routinemessgrößen Kreatinin und eGFR überlegen war. Positiv ist auch die Datensammlung über den operativen Verlauf (sowohl prä- als auch postoperativ) zu werten, um die Veränderung nach gewebsschonendem Eingriff zu erfassen und dies mittels einer Kontrollgruppe auswerten zu können. Potentielle Risikoindikatoren (Störgrößen, „confounder“) wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und die Diskriminierung von Patienten komplizierte und unkomplizierte postoperative Verlauf wurden mitberücksichtigt und in Subgruppen analysiert. Limitierungen dieser Studie bestehen darin, dass die mit sUmod verglichene eGFR auf Cystatin C Basis errechnet wurde und mit über exogene Marker (z.B. Iohexal clearance) gemessen wurde.



## 5 Zusammenfassung

1. Uromodulin ist ein exklusiv organspezifisches Glycoprotein der Niere, ein protektives renales Defensin (u.a. antibakteriell, hemmt Kristallbildung) und Strukturmarker einer epithelialen Zellintegrität der Niere. In der vorliegenden Dissertation wurde erstmals Uromodulin mithilfe eines sensitiven ELISA im Plasma/Serum (sUmod) bei Patienten vor und nach einer Prostataektomie (n = 61) und Nephrektomie (n= 58) bestimmt und mit konventionellen Routinemarker einer „Nierenfunktion“ verglichen, d.h. Serum-Kreatinin, Cystatin C und die über diese Messgrößen kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Als Kontrollen dienten Blutspender (n= 190) und, im Vergleich zu den Nephrektomie-Patienten mit organinvasiver Schnitt OP, die Patienten vor und nach Prostataektomie (Px). Patienten mit Nieren-OPs wurden entweder radikal (rNx) oder organerhaltend nephrektomiert (partielle Nephrektomie, pNx). Die statistischen Auswertungen erfolgten mit nicht parametrischen Tests, Vergleich der Messgrößen über ROC Analyse.
2. Voruntersuchungen unserer Gruppe ergaben, dass die sUmod Konzentrationen schon bei geringen „Nierenschädigungen“ im Vergleich zu Nierengesunden abfallen. Die Analysen im Rahmen der Promotionsarbeit ergaben dazu, dass bereits in der präoperativen Phase die sUmod Konzentrationen bei Px (174,4 ng/ml) und Nx-Patienten (136,6 ng/ml) im Vergleich zu Gesunden (sUmod 221,5 ng/ml), signifikant erniedrigt waren ( $p < 0.001$ ), was auf eine präexistente Form einer „silenten Nephropathie“ hinweisen kann (Abbildung 7, Tabelle 5).
3. In der postoperativen Phase der Nx-Patienten bis zum Entlasszeitpunkt (5. post-OP Tag) kam es zum progredienten hochsignifikanten Abfall der sUmod Werte im Vergleich zu den sUmod Konzentrationen vor Operation, wobei sich keine Unterschiede für Patienten mit radikaler oder partieller Nephrektomie ergaben. Während postoperativ die Kreatinin und Cystatin C Serumkonzentrationen nach Nx anstiegen (die eGFR abfiel;  $p < 0.001$ ) veränderten sie sich nach Px hingegen nicht. Gegenüber Kreatinin, Cystatin C und eGFR zeigten die sUmod Werte auch bei Px-Patienten zwar einen signifikanten, jedoch nur temporären, zudem im Vergleich zu Nx-Patienten viel geringeren Abfall. Bei Entlassung der Px-Patienten waren die sUmod Konzentrationen wieder im Normbereich, die der Nx-Patienten erholten sich dagegen nicht. Alleinig sUmod detektierte damit operationsbedingte Umstände einer „Nierenbeteiligung“ schon bei Patienten (Px) mit vergleichsweise viel geringeren perioperativen Risiken (einer Nephropathie) (Abbildungen 4-7, Tabellen 2-6).
4. Die diagnostische Überlegenheit von sUmod als „spezifischer renaler Biomarker“ gegenüber traditionellen Messgrößen einer Nierenschädigung bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen wie Px und Nx wurde eindrücklich durch die ROC-Kurve („receiver operating characteristic“)

veranschaulicht (AUC: sUmod 0,687 vs. 0,452 Kreatinin, 0,432 Cystatin C und 0,568 eGFR; Abbildung 8, Tabelle 7).

5. sUmod war im OP-Gesamtkollektiv schwach mit Serum-Kreatinin (-0,31), Cystatin C (-0,62) und der eGFR assoziiert (-0,31) ( $p < 0,001$ ). Im physiologischen, „normalen“ Konzentrationsbereich im Serum, der sog. „diagnostischen Lücke“, dem „kreatininblinden Bereich“ ( $< 1,2 \text{ ng/ml}$ ), war sUmod dagegen nicht mit der Kreatininkonzentration assoziiert (Abbildung 13, 15, 19).
6. In Subgruppenanalysen mit Fokussierung auf vorhandene Komorbiditäten fanden sich für sUmod signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ( $p = 0,013$ ), wobei die Diabetiker geringere Werte an sUmod aufwiesen. Traditionelle nierenrelevante Biomarker (Kreatinin, Cystatin C) wiesen dagegen keinen Unterschied zwischen OP-Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus auf. sUmod diskriminiert damit offensichtlich Diabetes-assoziierte Nierenveränderungen besser und früher im Vergleich zu allen anderen untersuchten „Funktionsmarkern“ (Abbildung 32, Tabelle 9).
7. Patienten unserer chirurgischer Kollektive (Px, Nx) hatten keine signifikant unterschiedlichen sUmod Konzentrationen, ob sie an einer (behandelten) arterielle Hypertonie litten oder nicht ( $p = 0,144$ ; Tabelle 10, Abbildung 35, 34). Offenbar bestanden noch keine relevanten „Endorganveränderungen“. Die Bewertung von sUmod mit Bezug zur arteriellen Hypertonie ist aufgrund pathophysiologischer und genetischer Zusammenhänge aktuell sehr komplex, da Uromodulin u.a. tubuloepteliale Transporter für Elektrolyte, insbesondere für Natrium, in unterschiedlicher Weise modulieren kann [45, 89].
8. Auffallend ist, dass sich Patienten nach rNx und pNx nicht bezüglich der sUmod Konzentrationen unterschieden, was *a priori* zu erwarten gewesen wäre. Offensichtlich ist der organinvasive Niereneingriff bei pNx mit Entfernung auch im Vergleich zur rNx geringeren Nierenmasse offenbar nicht gänzlich, nach labordiagnostischen Maßstäben, unkritisch (Abbildung 9, Tabelle 5).
9. sUmod war schwach mit dem Lebensalter negativ assoziiert ( $r_s = -0,19$  ( $p = 0,04$ )). Zudem fand sich ein signifikanter Unterschied in den Altersgruppen über und unter 60 Jahren ( $p = 0,036$ ). Die Datenerhebungen nach Geschlecht ergab, dass Frauen höhere sUmod -Konzentrationen aufwiesen als Männer (im Mittel Frauen  $222,1 \pm 107 \text{ ng/ml}$ , Männer  $179,4 \pm 78,1 \text{ ng/ml}$ ;  $p < 0,001$ ), ein Befund, den wir in verschiedenen internistischen Risikokollektiven zuvor ebenfalls nachgewiesen haben (Abbildungen 24, 25, 27).
10. Hämoglobin wies eine auffallend hohe Assoziation mit sUmod auf, was mit die protektive Wirkung eines höheren Hämoglobins im operativen Umfeld belegen kann ( $r_s = 0,306$ ; Abbildung 37). Mit dem Entzündungsmarker CRP war sUmod negativ assoziiert ( $r_s = -0,248$ ), d.h. Patienten

mit höherem sUmod hatten ein geringeres Entzündungspotential, was die Rolle von Uromodulin als protektives Defensin unterstützt (Tabelle 11). Die negative Beziehung von sUmod zu Entzündungszeichen wurde kürzlich auch in anderen Studien belegt [53].

11. Als klinisch möglicherweise besonders bedeutsam ist der erhaltene Befund, dass bei unseren chirurgischen Patienten, diejenigen mit kompliziertem postoperativen Verlauf, bereits präoperativ signifikant geringere sUmod-Konzentrationen aufwiesen ( $p=0,044$ ) als solche mit später unkompliziertem Verlauf und sich damit schon früh als mögliche Risikogruppe identifizieren ließen. (Abbildung 38).

Die hier erarbeiteten Befunde, die erstmalig einen nierenspezifischen Gewebs- und Funktionsmarker im Blut in einem urologischen Kollektiv beschreiben, sind geeignet, gegenüber bisherigen Laboranalysen mit konventionellen Messgrößen (Kreatinin, Cystatin C, eGFR) eine genauere prä- und postoperative Risikostratifizierung zu ermöglichen und damit helfen, die Patientensicherheit insgesamt zu verbessern. Vorteilhaft dabei ist, dass sUmod präanalytisch ein sehr stabiles renales Markerprotein darstellt.

## 6 Anhang

### 6.1 Aktuelle Datenlage zu Uromodulin

#### 6.1.1 Lokalisation, Struktur, intrazellulärer Transit und Sekretion

Uromodulin, (Tamm-Horsefall Protein), ein hochmolekulares Glykoprotein, ist zugleich ein renales Defensin mit protektiver und immunmodulierender Wirkung [96, 97]. Es wurde erstmals 1952 von Igor Tamm und Frank Horsfall im Urin nachgewiesen. Das 85kDa Protein wird durch das *UMOD* Gen kodiert, das auf Chromosom 16p12.3 gelegen ist [96, 98, 99]. Das reife Urinprotein besteht aus 616 Aminosäuren mit einer hohen Anzahl von Cystein. Neben einer cysteinreichen Domäne, dessen Funktion unklar ist, sind vier epidermale Wachstumsfaktor-ähnliche Domänen zu finden, welche wahrscheinlich Wechselwirkungen zwischen Proteinen beeinflussen [100]. Zusätzlich besitzt Uromodulin eine zweigliedrige Elastase-resistente C-terminale Zona Pellucida -Domäne [101], welche möglicherweise dem Strukturaufbau dienen [33].

Uromodulin wird ausschließlich von renalen Epithelzellen im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife sowie im Übergangsbereich des distalen Tubulus synthetisiert [96]. Hier ist es über einen Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker der apikalen Membran verankert und wird an die luminale Zellmembran transportiert. Von dort wird es proteolytisch gespalten und in das Lumen freigesetzt und somit im Urin messbar [102, 103].

Neben der apikalen Sekretion wird Uromodulin, wie jetzt bekannt, in einem zweiten Transportweg über die basolaterale Membran der Tubuluszelle in das Interstitium abgegeben und ist im Serum messbar [65]. Der Mechanismus der basolateralen Freisetzung ist noch nicht vollständig geklärt, bisherige Daten beruhen auf tierexperimentellen Daten [104, 105].

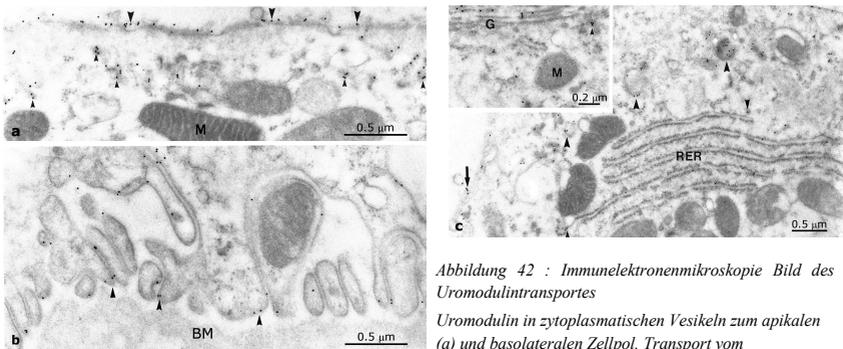


Abbildung 42 : Immunelektronenmikroskopie Bild des Uromodulintransportes

*Uromodulin in zytoplasmatischen Vesikeln zum apikalen (a) und basolateralen Zellpol. Transport vom endoplasmatischen Retikulum (RER) zum Golgi-Apparat (G) durch zyttoplasmatische Vesikel (Pfeile). M (Mitochondrien), BM (basolaterale Membran) [19]*

Werden Tubuluszellen geschädigt (durch Entzündungen, Ischämie, Toxine, vermehrte Sauerstoffradikalbildung) so synthetisieren diese Uromodulin nur noch eingeschränkt [67, 106]. Durch Adhäsion/ Binden des Proteins an Typ-1- und Typ-S-Fimbrin von Bakterien schützt es den Urogenitaltrakt vor Infektionen [42, 43, 107]. Mo et al beschrieben außerdem einen schützenden Effekt gegenüber Nierensteinbildung durch Uromodulin im Urin [108]. Uromodulin hat einen modulierenden Effekt auf den  $\text{Na/K/Cl}^-$ -Transporter (NKCC2) und den Kaliumkanal des äußeren Nierenmarks („Renal Outer Medullary Potassium channel“ (ROMK)). In vivo und in vitro Studien konnten zeigen, dass eine geringe Uromodulinkonzentration zu einer geringeren Expression von NKCC2 im dicken aufsteigenden Ast der Schleife führt. Dabei wird weniger Natrium resorbiert und mehr Natrium ausgeschieden [45, 89]. Die bereits beschriebenen immunmodulierenden Eigenschaften ermöglichen es, Granulozyten zu aktivieren, die entzündungshemmende Zytokinfreisetzung aus Monozyten zu induzieren sowie durch Aktivierung von dendritischen Zellen die zelluläre Immunabwehr zu stärken [34, 93, 97, 109]. Außerdem wurde gezeigt, dass Uromodulin mit einer hohen Affinität Immunproteinen einschließlich der Komplementfaktoren C1, C1q und C3 [110, 111], IgG [112] und Zytokinen wie Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-1-beta und Interleukin-8 bindet [113].

In zwei unabhängigen in vitro Studien konnte sowohl ein pro- als auch anti-inflammatorischer Effekt des Uromodulins gezeigt werden [44, 114].

### 6.1.2 Uromodulin im Urin

Uromodulin wurde bereits seit mehreren Jahren im Urin untersucht, u.a. bei chronischer Niereninsuffizienz unterschiedlicher Entitäten [47, 115-117]. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hatten eine verringerte Ausscheidung des Proteins im Urin, assoziiert zum Abfall der eGFR [67, 118, 119]. Im Gegensatz dazu beschrieben Kötting et al. in einer Fall-Kontroll-Studie eine Korrelation zwischen erhöhten Uromodulinwerten im Urin und dem Voranschreiten einer Niereninsuffizienz [120]. Dass Uromodulin ein Parameter für die tubuläre Nephrongröße (Nephronzahl, Nephronmasse, „Nierenmasse“) sein könnte, vermuteten eine kanadische und eine schweizer Forschungsgruppe, die im Ultraschall bestimmte Nierenmasse (als Volumen) mit der Uromodulinkonzentration im Urin verglichen [106, 121]. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation der Uromodulins mit der eGFR, sowie eine Abnahme der Uromodulinkonzentration bei steigendem Alter der Patienten. Bleyer et al berichteten einen Zusammenhang von Uromodulin, Nierenvolumen und Urin-Elektrolyten (Natrium, Kalium, Chlorid) [122]. Urinmarker sind typischerweise von verschiedenen „Störgrößen“ (wie z.B. Geschlecht, Gewicht, Muskelmasse, Alter, Trinkmenge und potentielle Störfaktoren durch hemmende und aktivierende Substanzen, wie Metaboliten, Peptide/Proteinfragmente, Protease, Proteinaseen) abhängig, was eine genaue Quantifizierung und einen Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen erschwert. Die Uromodulinkonzentration im Urin ist gewichts- und geschlechtsabhängig und beeinflusst vom Hydratationszustand des Patienten [106]. Die Zuverlässigkeit einer quantitativen Uromodulinbestimmung im Urin ist aufgrund dessen polymerer Konformation stark beeinträchtigt [99, 119]. Die Tendenz von Uromodulin im Urin zur Aggregation und die Instabilität des Komplexes limitiert den Wert als zuverlässige diagnostische „Messgröße“ [106]. Hinzu kommen fehlende Standardisierung und die Wahl verschiedener valider Aufbereitungs- und Konservierungsmethoden [47]. Uromodulinwerte werden durch das Zentrifugieren (Wiederfindungsrate - 30%), eines Laborrüttlers (Vortex), Lagerung und Lagerungsdauer negativ beeinflusst [47, 123]. Lagerung des aus dem Urin gewonnenen Proteins bei 4°C und -20°C vermindern dessen messbare Konzentration gegenüber dem Ausgangswert vor Einfrieren und Auftauen [116].

### 6.1.3 Uromodulin im Blut (Plasma, Serum; sUmod)

Mithilfe eines auf monoklonalen Antikörper basierten sensitiven ELISA lässt sich die Uromodulinkonzentration auch im Serum quantitativ bestimmen. Großer Vorteil der Messung im Blut (Serum/Plasma) ist, dass Uromodulin im Serum keine Polymere bildet und so sehr stabil ist. Scherberich et al. wiesen die hohe Stabilität des Glykoproteins im Serum nach [19]. Dabei fand sich unter verschiedenen Lagebedingungen von 37°C bis -20°C, auch nach wiederholten Einfrier- und Auftauzyklen eine hohe Übereinstimmung der sUmod-Konzentration Bestimmung (Tabelle 12).

Gesunde haben einen medianen sUmod-Spiegel von ca. 200 ng/ml, wobei Frauen höhere Werte (Median 230ng/ml) aufweisen als Männer (Median 188ng/ml) [19]. Während Scherberich et al. keine Korrelation zwischen Alter und sUmod in ihrem Kollektiv belegen konnten, fand sich nach den Daten von Risch et al eine signifikant negative Assoziation [19, 50]. Steubl et al untersuchten Uromodulin im Serum in verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. Es zeigten sich stadienabhängige und zur eGFR negativ linear korrelierende sUmod-Werte. Außerdem war durch sUmod eine eindeutige Identifizierung von frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz möglich, während herkömmliche Biomarker der Nierenfunktion, als Marker der glomerulären Filtration, noch innerhalb des Normbereichs lagen [51]. Erniedrigte sUmod-Werte könnten auf eine gestörte Biosynthese der Epithelzellen zurückzuführen sein. Bei dialysepflichtigen Patienten ohne Nieren kann kein Serumumodulin mehr nachgewiesen werden [65]. Leihner et al verglichen sUmod-Konzentration von 529 Patienten bezüglich einer diabetischen Stoffwechsellaage. Bei Patienten mit Prädiabetes oder Diabetes wurden signifikant niedrigere Uromodulinwerte gemessen als bei Patienten ohne diabetische Stoffwechsellaage [49]. In einer weiteren Studie zeigte die Forschungsgruppe, dass die Höhe der Serumkonzentration von Uromodulin die Gesamtmortalität prognostizieren kann; diese ist bei niedrigen Perzentilen erhöht. Im Gegensatz zu allen bisherigen sUmod Untersuchungen, die mit zertifizierten ELISA durchgeführt wurden, berichten Prajczek et al von einer niedrigen Uromodulinserumkonzentration bei gesunden Individuen im Gegensatz zu Niereninsuffizienzpatienten [69]. Diese Daten beruhen ganz offensichtlich auf einem fehlerhaften ELISA.

Probe	Temperatur [°C]	Konzentration Uromodulin [ng/ml]	Abweichung um -20°C [%]	Probe	Gefrier-Auftau-Zyklen	Konzentration Uromodulin [ng/ml]	Abweichung zur Referenz [%]
1	-20	162 ± 11.4		1	Referenz	97 ± 3.2	-
	4	164 ± 1.9	1		1	106 ± 2.5	9.1
	37	166 ± 0.9	2		3	99 ± 0.9	2.0
2	-20	130 ± 1.6			5	97 ± 2.8	-0.4
	4	127 ± 0.5	-3				Median: 2.0
	37	121 ± 1.9	-7	2	Referenz	80 ± 1.5	-
3	-20	341 ± 0.6			1	81 ± 3.5	0.8
	4	326 ± 2.1	-4		3	81 ± 4.0	0.2
	37	311 ± 1.4	-9		5	83 ± 0.1	2.6
4	-20	100 ± 0.2					Median: 0.8
	4	100 ± 1.7	0	3	Referenz	229 ± 0.0	-
	37	89 ± 0.3	-11		1	231 ± 3.3	0.9
5	-20	97 ± 0.2			3	204 ± 4.6	-10.7
	4	89 ± 1.7	-8		5	228 ± 8.9	0.0
	37	88 ± 0.7	-9				Median: 0.0
6	-20	326 ± 1.4					
	4	314 ± 9.1	-4				
	37	299 ± 2.2	-8				
7	-20	247 ± 1.3					
	4	225 ± 1.5	-9				
	37	211 ± 0.1	-15				
8	-20	161 ± 0.1					
	4	157 ± 2.5	-3				
	37	144 ± 0.2	-11				

Tabelle 12 : Präanalytische Studie zur Stabilität des Uromodulins im Serum.

Uromodulin Serumkonzentrationen von acht Proben gelagert bei -20°C, 4°C und 37°C über vier Wochen, sowie 3 Proben mit fünf Gefrier- und Tauzyklen [19].

#### 6.1.4 Arterielle Hypertonie und Uromodulin

Eine erhöhte Produktion von Uromodulin geht mit einer erhöhten Expression von NKCC2 einher, was eine Steigerung der Natriumrückresorption, arterielle Hypertonie und im Verlauf eine chronische Niereninsuffizienz zur Folge haben kann. Trudu et al steigerten durch Mutation der Promotorregion des Gens die Uromodulinexpression in transgenen Mäusen. Diese Mäuse entwickelten im Verlauf einen natriumsensiblen Bluthochdruck sowie eine tubulointerstitielle Fibrose. Die Fibrose könnte mit defekter Hamkonzentrationsfähigkeit, Gicht und entstehender Hyperurikämie zusammenhängen [124, 125]. Die Forschungsgruppe konnte außerdem zeigen, dass Menschen mit veränderten Uromodulinallelen und somit erhöhter Uromodulinproduktion ebenfalls an arterieller Hypertonie und tubulointerstitieller Fibrose litten [90, 93, 126]. Troyanov et al beschrieben eine Assoziation hohen diastolischen Blutdrucks mit erniedrigten Uromodulinwerten im Urin [121]. Die Einnahme von Diuretika (wie Losartan oder Fenofibrate) korrelierten dabei mit einer signifikant niedrigen Uromodulinausscheidung. Im

Blut (Serum) zeigten Leiberer et al erniedrigte sUmod-Spiegel bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Gegensatz zu gesunden Probanden [48].

### 6.1.5 Diabetes mellitus und Uromodulin

Glykogenablagerungen in den Epithelzellen des proximalen Tubulus und des dicken aufsteigenden Teils der Henle- Schleife sind oft erste Veränderungen der diabetischen Niere. Da Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz und manifestem Diabetes mellitus niedrige sUmod Werte aufwiesen, kann dies auf einer Beeinträchtigung des tubulären Stoffwechsels hinweisen [49]. Die Glukosebelastung und Glykogenakkumulation kann zu einer verminderten epithelialen Synthese von Umod führen [127]. Dabei kommt es kompensatorisch zu einer Zunahme des tubulären Volumens. Mehrere Studien fanden eine negative Korrelation zwischen der Uromodulinkonzentration in Harnproben und einer Glykosurie [106, 121]. Riazi et al beschrieben sogar einen hemmenden Effekt der Glukosurie auf die Epithelzellen der Henle-Schleife, was offenbar ebenfalls die eingeschränkte Umod Sekretion erklären kann [128]. Bei Typ 1 Diabetikern lässt sich bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung eine persistierende Abnahme der Uromodulinkonzentration in Harnproben nachweisen [129]. Eine 20-jährige Beobachtungsstudie beschrieb eine Assoziation einer verminderten Uromodulinkonzentration im Urin und der Entwicklung von Nierenversagen und kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit insulinabhängigen Typ 1 Diabetes [36]. Mollsten et al stellten fest, dass die distale tubuläre Dysfunktion und somit geringere Uromodulinausscheidung mit bestimmten Genotypen, Diabetesdauer, erhöhtem Blutdruck, niedrigem HbA1c (Hämoglobin A1c) sowie Makroalbuminurie assoziiert ist [130]. Bei Patienten mit Makrohämaturie und tubulärer Störung war der HbA1c unerwarteter Weise niedrig, da die Stoffwechselkontrolle sehr gut war. Es ist wahrscheinlich, dass sich während der Progression der Nephropathie ein erhöhtes Bewusstsein für die Entwicklung schwerer Komplikationen einstellte und sich daraufhin der Umgang mit der Krankheit und somit auch die Stoffwechsellaage verbesserte. Der tubuläre Schaden bleibt [130]. Die Beziehung von niedrigem im Urin gemessenen Uromodulinwerten und fortschreitendem Diabetes ist beschrieben. Leiberer et al zeigten signifikante Unterschiede der sUmod-Konzentration zwischen Patienten mit Diabetes mellitus und gesunder Stoffwechsellaage [49]. Die Uromodulinkonzentration im Serum war sogar bei Patienten mit Prädiabetes signifikant niedriger als bei gesunden Probanden. Die aktuelle Studienlage belegt, dass Uromodulin *nicht nur* ein Parameter der „Nierenfunktion“ ist, sondern „Nierenmasse“ darstellen kann. Ein beeinträchtigter tubulärer Stoffwechsel (Ischämie, Inflammation, Kreislaufdepression, metabolische Störungen etc.) reduziert die Syntheseleistung der Epithelien für Uromodulin und spiegelt einen renalen „Strukturparameter“ wider. sUmod könnte im Gegensatz zu bekannten Nierenparametern wie Kreatinin und Cystatin C in der Lage sein, Schäden an der Niere in einem frühen Stadium zu erkennen.

## 6.2 Traditionelle Nierenfunktionsparameter

Die Niere ist als „molekulares Filtersystem“ eines der wichtigsten und lebenserhaltenden Organe unseres Körpers. Eine Einschränkung der Nierenfunktion wird in der Regel nicht frühzeitig erkannt, da die Erkrankung bis zum Spätstadium praktisch symptomlos verläuft. Die Laienpresse bezeichnet diesen Zustand als „stille Katastrophe“ bzw. „schleichenden Tod“. Schätzungsweise mindestens zwei Millionen Menschen in Deutschland leiden unter einer chronischen Niereninsuffizienz [131]. Goldstandard zur Bemessung der „Nierenfunktion“ ist traditionell die GFR. Aufgrund des hohen Aufwandes wird jedoch im Klinikalltag die GFR nicht über exogene Filtrationsmarker wie Inulin oder Johexolgabe gemessen, sondern wird anhand endogener Nierenmarker wie Kreatinin- oder, viel seltener, Cystatin C-Werten geschätzt. Sie ist also ein indirekt mathematisch errechneter Wert für die Nierenfunktion, die im Gegensatz zur gemessenen GFR verschiedene Schwachpunkte hat [132]. Gegenüber der früheren Berechnung („equation“) nach MDRD hat sich die unter vielen anderen Berechnungsverfahren nach CKD-EPI durchgesetzt, ist jedoch nicht für erwachsene „Nierengesunde“ validiert [24, 133, 134]. Standardmarker zur Abschätzung der Nierenfunktion in der klinischen Routine ist die (einfache und kostengünstige) Bestimmung der Serumkonzentration des Kreatinins. Kreatinin ist kein nierenspezifischer Parameter und abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren (Muskelmasse, Ernährungszustand etc.). Aufgrund der nicht linearen Beziehung des Serum-Kreatinins zur GFR kann der Kreatininwert bei anfänglichen Nierenfunktionseinschränkungen (fälschlich) im Normbereich liegen (sog. „kreatininblinden Bereich“) [135]. Ein weiterer endogener „Nierenparameter“, das Peptid Cystatin C kann dagegen die Nierenfunktion (etwas) besser darzustellen [136]. Der Cystatin C- Wert ist ebenfalls abhängig von individuellen Faktoren und wird gegebenenfalls durch Medikamente, Nebenerkrankung (Lymphome), Gravidität und Rauchen beeinflusst. Alle diese „Nierenfunktionsmarker“ sind nicht in der Lage strukturelle (und zum Teil metabolische) Veränderungen der Niere darzustellen. Die eGFR ist eine rein haemodynamische Größe.

### 6.2.1 Kreatinin

Kreatinin ist der gängigste Marker zur „Bewertung der Nierenfunktion“ in der Labormedizin. Das 113 kDa schwere Stoffwechselprodukt entsteht aus der, hauptsächlich in der Leber gebildeten und im Skelettmuskel gespeicherten, Säure Kreatin. Hieraus wird in einer nichtenzymatischen Reaktion Kreatinin gebildet, welches über das Blut in die Niere gelangt. In der Niere wird es über den Urin relativ konstant mit einer Rate von 21- 27 mg/kg/24 h für ein Alter zwischen 20 und 30 Jahren und 6- 13 mg/kg/24 h für ein Alter von über 90 Jahren ausgeschieden [137]. Im Blut liegt Kreatinin nicht proteingebunden vor, wird größtenteils glomerulär frei filtriert und in geringen Mengen tubulär sezerniert. Dabei wird es nicht renal metabolisiert, aber bei niedrigem Urinfluss gering tubulär rückresorbiert [80].

Altersgruppe	männlich	weiblich	männlich	weiblich
	mg/dl		µmol/l	
bis 70	< 1.4	< 1.2	< 124	< 106
70 - 79 J	< 1.7	< 1.4	< 150	< 124
über 79	< 1.9		< 168	
80 - 89 J		< 1.5		< 133
über 89		< 1.6		< 141

Tabelle 13 : Normwerte von Serumkreatinin (Jaffe- Methode)

[83, 138]

Der Kreatinin- Serumspiegel ist weitgehend negativ proportional zur glomerulären Filtrationsrate (GFR) [139]. Serumkreatinin ist abhängig vom Geschlecht, der Ernährung, Hydratationszustand, Körpergewicht, Verteilungsvolumen bzw. der Muskelmasse [139-141]. Zu Normwerten siehe Tabelle 13. Viel Sport und Muskelläsionen, aber auch eine Schwangerschaft können die Kreatininproduktion und -exkretion verändern [80, 81]. Ketoazidotische Stoffwechsellagen können zu einem unverhältnismäßig hohen Serumkreatininwert führen, wie er auch mit einer Niereninsuffizienz zu vereinbaren wäre [142]. Einschränkungen der Nierenfunktion können durch Kreatinin erst ab einer GFR Minderung unter 50% erkannt werden („kreatinblinder Bereich“), [61]. Kreatinin erfüllt einige Kriterien eines guten Nierenmarkers und ist aufgrund seiner einfachen Handhabung und Wirtschaftlichkeit der standardmäßige Nierenfunktionsparameter in der Klinik. In der Detektion akuter Niereneinschränkungen ist dieser endogene Filtrationsmarker jedoch nicht optimal [18, 21, 23].

### 6.2.2 Cystatin C

Das Polypeptid Cystatin C ist ein Proteinase-Inhibitor, welcher von allen kernhaltigen Zellen des Körpers produziert wird. Es besteht aus 120 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 13kDa [143, 144]. Cystatin C wird hauptsächlich als Funktionsparameter der Niere verwendet, wobei eine Rolle in der Pathogenese von Hirnerkrankungen wie Morbus Alzheimer diskutiert wird [145, 146]. Cystatin C wird aufgrund des niedrigen molekularen Gewichtes und der positiven Ladung in der Niere frei filtriert. Dabei steigt die Serumkonzentration von Cystatin C (Normwerte: 0,53 -1,01 mg/l) bei Nierenfunktionseinschränkung und GFR- Abfall an [147]. Es wird eine diagnostische Überlegenheit von Cystatin C gegenüber Kreatinin als Nierenfunktionsparameter im Serum beschrieben [148]. Zwar besteht ebenfalls eine Assoziation zwischen Cystatin C- Serumkonzentrationen mit Alter, Geschlecht und Body-Maß-Index, allerdings ist die Beeinflussung der Kofaktoren schwächer als bei Kreatinin [81, 141]. Das Cystatin- C Niveau ist außerdem assoziiert mit Zigarettenrauchen sowie einer erhöhten Serumkonzentration von C- reaktivem Protein [141, 149]. Einige Studien berichten von einer dosisabhängigen Cystatin C- Spiegel Veränderungen durch Glucocorticoidgabe [150]. Auch Schilddrüsendysfunktionen und Krebserkrankungen sollen Auswirkungen auf den Serumspiegel haben [151-155]. Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Einfluss des Cystatin C- Spiegels durch inflammatorische Prozesse, Glucocorticoidtherapie oder allgemeine Grunderkrankungen beschreiben [156-158]. Akutes Nierenversagen kann mit Hilfe von Cystatin C früher erkannt werden als mit Serum-Kreatinin [157]. Dabei zeigt Cystatin C auch im „kreatinblinden Bereich“ eine Funktionseinschränkung der Nieren etwas besser an [159, 160]. Als Marker der Nierenfunktion ist Cystatin C Kreatinin als überlegen beschrieben [161]. Die geringere Beeinflussung von Kofaktoren, sowie die deutlich frühere Detektion von Nierenfunktionseinschränkungen sind vorteilhaft. Cystatin C Bestimmungen werden dennoch aufgrund höherer Kosten eher selten angefordert.

### 6.2.3 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) – „estimated glomerular filtration rate“ (eGFR)

Die GFR ist gleichzusetzen mit der renalen Clearance, solange der Filtrationsmarker als gelöste Stoff frei filtriert und weder metabolisiert, resorbiert noch sezerniert wird. Als Goldstandard wurde früher Inulin als exogener Filtrationsmarker verwendet. Inulin erfüllte diese Eigenschaften eines nutzbaren Markers sehr gut [140, 162]. Alternative Marker sind neben Radionukliden, die Röntgenkontrastmittel Iothalamat und Iohexol [163], diese jedoch aufgrund des hohen Aufwandes und hoher Kosten für den Klinikalltag nicht praktikabel. Die GFR kann so sehr genau gemessen, aber auch annäherungsweise errechnet werden. In der Praxis bietet sich die Annäherung der GFR mithilfe verschiedener Formeln an, welche aus Serumkonzentration von Kreatinin/ Cystatin C, sowie teilweise Serum- und Urin-Harnstoff, Alter, Geschlecht, Gewicht oder Hautfarbe bestehen. Unter Berücksichtigung verschiedener Einflussgrößen wird so eine geschätzte Filtrationsrate berechnet, die „estimated glomerular filtration rate“ (eGFR) [164]. Verschiedene Formeln wie die Cockcroft-Gault-Formel, die MDRD- Formel (Modification of Diet in Renal Disease) sowie die neuste 2009 veröffentlichte CKD-EPI- Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) werden genutzt [24, 165, 166]. Die MDRD- Formel wurde mithilfe eines Kollektivs chronischer Niereninsuffizienz- Patienten entwickelt und im Jahr 2000 und 2006 umformuliert [167]. Sie benötigt keine Gewichtsannahme und geht von einer Standardkörperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> aus. Chronische Niereneinschränkungen können mithilfe dieser

Formel gut eingeschätzt werden; bei gesunde Probanden wird die GFR allerdings um 29% unterschätzt [168]. Bei höheren GFR konnte die CKD-EPI- Formel eine bessere Genauigkeit erzielen als die MDRD- Formel. Bei bestimmten Populationen wie beispielsweise dunkelhäutigen Frauen, älteren Patienten und Patienten mit höherem Fettanteil war die MDRD-Formel jedoch wieder überlegen [169]. Unabhängig von Vor- und Nachteilen verschiedener eGFR- Formeln beruhen alle auf dem Serumkreatininwert/ Cystatin C-Wert. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen die Nachteile des Kreatinins oder Cystatin Cs berücksichtigt werden. Somit ist die im Klinikalltag genutzt eGFR ebenfalls kein optimaler Nierenfunktionsparameter. Als Referenzwerte der eGFR gelten Werte  $>90\text{ml/min/1,73}^2$  Körperoberfläche, wobei eine eGFR  $<60\text{ ml/min/1,73}^2$  als sicher pathologisch gewertet werden. Zu beachten ist, dass die von der National Kidney Foundation veröffentlichten Normwerte abhängig sind vom Patientenalter, Geschlecht und Messverfahren [170].

### 6.3 Nierentumore

Raumforderungen in der Niere können gut- oder bösartig sein. Der Begriff „Tumor“ sagt nichts über dessen Dignität aus. Der häufigste bösartige Nierentumor ist das Nierenzellkarzinom, ausgehend von Epithelzellen der Nieren des proximalen Tubulus. Das Nierenzellkarzinom macht insgesamt etwa 1-2% aller Tumore des Erwachsenenalter aus. Adenokarzinome der Niere repräsentieren in Deutschland beim Mann 3,8% und bei der Frau 3,4% aller Krebserkrankungen [171], die prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten können, jedoch mit dem Lebensalter zunehmen (Häufigkeitsgipfel nach dem 50. Lebensjahr) [172]. Männer sind doppelt so häufig betroffen und erkranken im Gegensatz zu Frauen (medianes Erkrankungsalter 72 Jahre) auch deutlich früher (68 Jahre) [173]. Die Inzidenz ist in westlichen Ländern erhöht und beträgt 10/100.000/Jahr. Bei zunehmender Industrialisierung steigt die Inzidenz von Nierenkarzinomen [174, 175]. Auch die absolute Zahl von Nierenneuerkrankungen steigt seit 1990 kontinuierlich an. Die 10-Jahres-Überlebensrate lag 2013-2014 bei ca. 70% [176]. Das chronische Nierenversagen, wichtiger Risikofaktor für operative Eingriffe, ist ein weltweit zunehmendes Problem, das hohe Kosten verursacht, da eine Frühdiagnose nach wie vor völlig unzureichend ist. Chronische Nierenerkrankungen sind in aller Regel weitestgehend symptomlos.

Bestimmte Erkrankungen wie die von-Hippel-Lindau-Erkrankung Typ 1 und 2b sind mit einem erhöhten Auftreten von Nierenzellkarzinomen assoziiert. Diese Erkrankung ist eine Multisystemerkrankung, gekennzeichnet durch Mutationen in Tumorsuppressorgenen. Es sind bestimmte Risikofaktoren (Rauchen, arterieller Hypertonus, Adipositas, Exposition von Schadstoffen) für das Entstehen eines Nierenzellkarzinoms bekannt [177-180]. Geschwächte Organe stellen oft ein Risiko für Neoplasien dar. Eine Register-basierte Studie konnte ein erhöhtes Risiko für eine Entartung der Nieren bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz beobachten [181]. Dabei war im Vergleich zur Normalpopulation das Risiko etwa um das Vierfache höher. Nierenkarzinome werden nach unterschiedlichen Ansatzpunkten klassifizieren. Wie alle Tumore wird die Ausbreitung der Nierenkarzinome mithilfe des TNM-Stadiums eingeteilt. Das TNM-System des Franzosen Pierre Denoix beschreibt die Tumorausdehnung („T“), den Lymphknotenbefall („N“), sowie die Metastasierung („M“). Hieraus ergibt sich das UICC-Stadium der „International Union Against Cancer“, welches für die Therapieplanung entscheidend ist [182-185]. Wichtig für die Prognose und Therapieplanung ist außerdem die histologische Untersuchung des Tumors. So teilt man alle Nierentumore mithilfe der „Mainz-Klassifikation“ ein. Das maligne Nierenzellkarzinom wird mithilfe der WHO-Klassifikation in seine histologischen Untergruppen unterteilt, wobei das klarzellige Nierenzellkarzinom mit 75% der häufigste histologische Typ ist. Neben dem klarzelligen Adenokarzinom der Niere gibt es fünf andere Subtypen, von denen das papilläre (bis 15%) und das chromophobe (ca 5%) Nierenzellkarzinom noch zu nennen sind.

Die allermeisten Nierenzellkarzinome zeigen keine typischen frühen Warnhinweise und bleiben lange asymptomatisch. Meist werden die Karzinome erst in einem sehr späten Krankheitsstadium symptomatisch. Typische Symptomtrias sind Makrohämaturie (60%), tastbarer Tumor und Flankenschmerzen (40%). Durch Einbruch des Tumors in das Kelchsystem kommt es zu Blutungen in den Urogenitaltrakt, was der Patient als roten Urin bemerkt. Durch die Größe der Raumforderung kann es zu einer erhöhten Nierenkapselspannung kommen, welche sich als Schmerzen äußern. Vor allem Metastasen verursachen Symptome, welche der Patient bemerkt. Dazu gehören Rückenschmerzen und Knochenbrüche bei Knochenmetastasen, sowie hormonelle Veränderungen durch paraneoplastische Syndrome. Auch die Leber, Lunge und Hirn können betroffen sein. Diese spezifischen Symptome können fakultativ vorkommen, aber stellen oft bereits Spätstadien dar. Im fortgeschrittenen Stadium treten auch unspezifische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust auf. Aktuell werden bis zu 70% der Nierenzellkarzinome sonografisch entdeckt und stellen Zufallsbefunde dar [186]. Metastasen von Patienten mit Nierenzellkarzinom kommen typischerweise in Lunge, Leber, Gehirn, Skelett, Nebennieren, kontralaterale Niere und natürlich Lymphnoten vor. Das Nierenzellkarzinom metastasiert sehr früh lymphogen und hämatogen, sodass eine Früherkennung wünschenswert wäre. Raumforderungen im Bereich der Niere sind nicht selten. Dabei sind Nierenzysten und Nierenzellkarzinome die beiden häufigsten raumfordernden Prozesse im Bereich der Niere. Bei über 50-jährigen Patienten finden sich in 50% der Fälle Nierenzysten ohne Krankheitswert. Klassische Nierenzysten lassen sich schon sonografisch sehr gut von solitären Tumoren unterscheiden, da sie sich als echofreie, klar begrenzte, kreisrunde Strukturen mit dorsaler Schallverstärkung darstellen lassen [175].

Benigne Nierentumore sind die (semibenigne) Onkozytome, Angiomyolipome, papilläre Adenome sowie Pseudotumore. Das solitäre Onkomyozytom ist sowohl sonografisch als auch durch die CT- Bildgebung schwer von einem Nierenzellkarzinom

abzugrenzen, weshalb diese auch wie ein Tumor behandelt werden. Es ist mit ca. 5 % aller Nierentumore relativ häufig. Nierenadenome sind vor allem bei Dialysepatienten sehr häufig (20%) und lassen sich ebenfalls schwer von einem Karzinom abgrenzen. Ein Pseudotumor entsteht durch Hyperplasie des normalen Nierengewebes, sodass aufgrund der gleichen Dichte des Nierenparenchyms ein CT oder MRT die Raumforderung eindeutig identifizieren kann. Angiomyolipome bestehen aus Muskulatur, Fettgewebe und Gefäßen und werden in der Mehrzahl der Fälle im CT erkannt. Die benignen Hamartosen sind mit tuberöser Sklerose assoziiert (in 20% der Fälle), kommen oft bilateral vor und können lokal aggressiv wachsen [187]. Weitere maligne Nierentumore sind die Nierenbeckentumore mit 10% (90% Urothelkarzinomen und 10% Plattenepithelkarzinomen), sowie Lymphome, Sarkome und Metastasen.

Goldstandard zur kurativen Behandlung des Nierenzellkarzinoms stellt die chirurgische Resektion dar [187]. Je nach Größe und Ausbreitung des Tumors kann entweder eine radikale totale Nephrektomie (rNx) oder eine organerhaltene partielle Nephrektomie (pNx) erfolgen. Robson konnte nachweisen, dass es in 45% der Nierenzellkarzinome zu Tumorabsiedlungen im perirenal Fettgewebe und in 6% der Fälle zu Tumor in der ipsilateralen Nebenniere kommt [188]. Die radikale Entfernung der Niere außerhalb der Gerota- Faszie, unter Mitnahme der Nebenniere, Lymphknoten, oberen Harnleiteranteil und dem anhaftenden Peritoneum wurde nach dieser Studie zum Standardeingriff der Nierentumorthherapie [187]. Mittlerweile besteht außerdem die Möglichkeit einer laparoskopischen Nephrektomie, welche bezüglich des Gesamt- und tumorspezifischen Überlebens keinen Nachteil gegenüber dem offenen Verfahren aufweist [189]. Vorteil dieser Methode ist allerdings der geringere intraoperative Blutverlust und eine kürzere postoperative Liegedauer [188].

### 6.3.1 Operative Strategien

Ein *organerhaltenes* Vorgehen ist der radikalen Nephrektomie bezüglich des Gesamtüberlebens sowie dem Auftreten von Metastasen nicht unterlegen [190, 191]. Nach partieller Nephrektomie lässt sich in der Regel eine besser erhaltene Nierenfunktion und Lebensqualität erzielen [190, 192]. Daher wird bei kleineren organbegrenzten Tumoren <7cm (Stadium 1) eine Nierenteilresektion als organerhaltene Therapie bevorzugt [193]. Sofern Operabilität besteht, werden Metastasen der Leber und Lunge ebenfalls operativ entfernt. Bei multiplen Metastasen ohne kurative Therapiemöglichkeit kann eine Remission mithilfe verschiedener Medikamente erreicht werden. Erstlinientherapie des palliativen Konzepts sind Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sunitinib, Pazopanib), VEGF-Antikörper (Bevacizumab) und Interferon-alpha Immuntherapie [194].

*Offene radikale Nephrektomie:* Die offene radikale Nephrektomie kann thorakoabdominal, transperitoneal oder retroperitoneal erfolgen. Die von Robson eingeführte Adrenalectomie wird bei unauffälliger Bildgebung und unauffälligen „staging“ bevorzugt [188].

*Laparoskopische radikale Nephrektomie:* Seit etwa 2006 werden neben der laparoskopischen Nephrektomie auch roboterassistierte Operationsverfahren (DA-VINCI-Operationssystem) angewandt. Bei der Entscheidung zu einer dieser Operationstechniken sollten Voroperationen, Body-Mass-Index sowie anatomische Besonderheiten berücksichtigt werden. Vor allem Voroperationen können durch Verwachsungen zu unübersichtlichen Blickverhältnissen führen und den Operationsverlauf erschweren.

*Partielle Nephrektomie:* Ziel der partiellen Nephrektomie sollte der größtmögliche Funktionserhalt der Niere bei kompletter Resektion des Tumors sein. Sie kann ebenfalls offen, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden. Abhängig von der Größe und Wachstums des Nierenzellkarzinoms wird eine Keilexzision mit Sicherheitsabstand zum Tumor oder Polamputation durchgeführt. Nach dem Freilegen der Niere, werden die renalen Gefäße passager abgeklemmt um relevante Blutungen zu vermeiden. Dabei sollte die Ischämiedauer so kurz wie möglich gehalten werden um Folgeschäden wie Ödembildung des Gewebes, Schädigung der Mitochondrien und Tubuluszellen zu vermeiden. Bei lokal begrenzten Tumoren (Stadium T1 und T2) wird, wenn möglich eine nierenerhaltene Operationstechnik einer Nephrektomie vorgezogen [195-197].

Onkozytome werden aufgrund der schlechten Differenzierung mittels Diagnostik wie ein Nierenzellkarzinom behandelt. Bei Urothelkarzinomen wird aufgrund der Infiltration des Kelchsystems grundsätzlich eine totale Nephrektomie mit Entfernung der Harnleiter und Blasenmanschette durchgeführt. [198]

### 6.4 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist als häufigste Krebserkrankung des Mannes für etwa 10% der an Krebs verstorbenen Männer verantwortlich [199], tritt bei älteren Männern auf und ist im Frühstadium meist symptomlos. Bei B-Symptomatik und Knochenschmerzen muss von einer Metastasierung ausgegangen werden. Durch die Einführung der Vorsorgeuntersuchungen mittels digitaler rektaler Untersuchung, Ultraschallkontrollen sowie der Serumüberwachung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als individuelle Gesundheitsleistung können Tumore frühzeitig entdeckt werden. Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom kann eine Stanzbiopsie die Diagnose sichern. Bei Knochenschmerzen sollte außerdem eine Knochenszintigrafie zur Suche von Metastasen angeschlossen werden. Im Rahmen klinischer Studien wird die Rolle des Positronen-Emissions-Magnetresonanztomographie (PET-MRT) untersucht [171]. Als primäre Therapieoption kommt die radikale Prostatektomie infrage, bei der entweder offen, laparoskopisch oder roboterassistiert die Prostata, die Samenbläschen und regionale

Lymphknoten entfernt werden [200]. Bei einem lokal begrenztem Befund bietet die perkutane Strahlentherapie mit 74-80 Gray, sowie eine Brachytherapie durch Afterloading-Technik oder Seed-Implantation (125-Iod-Seeds) weitere kurative Behandlungsmöglichkeiten [201, 202]. Aufgrund des langsamen Voranschreitens der Erkrankung kann je nach Befund und bei einer Lebenserwartung des Patienten von <10Jahren auch eine aktive Überwachung des Tumors ohne kurative Therapie erwogen werden [203]. Bei einem metastasierten Prostatakarzinom bildet die Androgendeprivation mittels Hormontherapie die Therapie der Wahl [204-207]. Bei Versagen dieser Therapie kann eine Kombination mit Zytostatika wie Docetaxel sinnvoll sein [208, 209]. Die Prognose des Prostatakarzinoms ist für eine Krebserkrankung relativ gut. Im lokalisiertem Stadium ist die Lebenserwartung kaum verkürzt .



## 7 Literaturverzeichnis

- [1] R. H. Doi K, "Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets," *Kidney Int*, vol. 89, no. 3, pp. 555-64, Mar 2016.
- [2] T. Wilson, S. Quan, K. Cheema, K. Zarnke, R. Quinn, L. de Koning, E. Dixon, N. Pannu, and M. T. James, "Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 31, no. 2, pp. 231-40, Feb 2016.
- [3] T. Feldkamp, A. Bienholz, and A. Kribben, "Acute kidney injury," *deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 136, no. 5, pp. 194-7, Feb 2011. Akutes Nierenversagen.
- [4] B. R. Lane, D. C. Babineau, E. D. Poggio, C. J. Weight, B. T. Larson, I. S. Gill, and A. C. Novick, "Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy," *J Urol*, vol. 180, no. 6, pp. 2363-8; discussion 2368-9, Dec 2008.
- [5] A. Cho, J. E. Lee, G. Y. Kwon, W. Huh, H. M. Lee, Y. G. Kim, D. J. Kim, H. Y. Oh, and H. Y. Choi, "Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 26, no. 11, pp. 3496-501, Nov 2011.
- [6] N. Kumar and N. Garg, "Acute kidney injury after aortic valve replacement in a nationally representative cohort in the USA," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 34, no. 2, pp. 295-300, Feb 1 2019.
- [7] F. Husain-Syed, F. Ferrari, A. Sharma, T. Hinna Danesi, P. Bezerra, S. Lopez-Giacoman, S. Samoni, M. de Cal, V. Corradi, G. M. Virzi, S. De Rosa, M. J. Mucino Bermejo, C. Estremadoyro, G. Villa, J. J. Zaragoza, C. Caprara, A. Brocca, H. W. Birk, H. D. Walmrath, W. Seeger, F. Nalesso, M. Zanella, A. Brendolan, D. Giavarina, L. Salvador, R. Bellomo, M. H. Rosner, J. A. Kellum, and C. Ronco, "Persistent decrease of renal functional reserve in patients after cardiac surgery-associated acute kidney injury despite clinical recovery," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 34, no. 2, pp. 308-317, Feb 1 2019.
- [8] M. Schmid, A. E. Abd-El-Barr, G. Gandaglia, A. Sood, K. Olugbade, Jr., N. Ruhotina, J. D. Sammon, B. Varda, S. L. Chang, A. S. Kibel, F. K. Chun, M. Menon, M. Fisch, and Q. D. Trinh, "Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma," *Urol Oncol*, vol. 32, no. 8, pp. 1259-66, Nov 2014.
- [9] W. C. Huang, E. B. Elkin, A. S. Levey, T. L. Jang, and P. Russo, "Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?," *J Urol*, vol. 181, no. 1, pp. 55-61; discussion 61-2, Jan 2009.
- [10] M. N. Simmons, A. F. Fergany, and S. C. Campbell, "Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy," *J Urol*, vol. 186, no. 2, pp. 405-10, Aug 2011.
- [11] C. S. Kim, E. H. Bae, S. K. Ma, S. S. Kweon, and S. W. Kim, "Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma," *BMC Nephrol*, vol. 15, p. 181, Nov 19 2014.
- [12] W. Dong, J. Wu, C. Suk-Ouichai, E. Caraballo Antonio, E. M. Remer, J. Li, J. Zabell, S. Isharwal, and S. C. Campbell, "Ischemia and Functional Recovery from Partial Nephrectomy: Refined Perspectives," *Eur Urol Focus*, vol. 4, no. 4, pp. 572-578, Jul 2018.
- [13] C. Olotu, A. Weimann, C. Bahrs, W. Schwenk, M. Scherer, and R. Kieffmann, "The Perioperative Care of Older Patients," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 116, no. 5, pp. 63-69, Feb 1 2019.
- [14] Z. Zhang, J. Zhao, W. Dong, E. Remer, J. Li, S. Demirjian, J. Zabell, and S. C. Campbell, "Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy: Role of Parenchymal Mass Reduction and Ischemia and Impact on Subsequent Functional Recovery," *Eur Urol*, vol. 69, no. 4, pp. 745-752, Apr 2016.
- [15] S. Bell and M. Lim, "Optimizing peri-operative care to prevent acute kidney injury," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 34, no. 5, pp. 757-759, Sep 11 2018.
- [16] K. T. Mills, Y. Xu, W. Zhang, J. D. Bundy, C. S. Chen, T. N. Kelly, J. Chen, and J. He, "A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010," *Kidney Int*, vol. 88, no. 5, pp. 950-7, Nov 2015.
- [17] R. J. Glasscock, D. G. Warnock, and P. Delanaye, "The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls," *Nat Rev Nephrol*, vol. 13, no. 2, pp. 104-114, Feb 2017.

- [18] W. Van Biesen and E. V. Nagler, "A Swiss army knife for estimating kidney function: why new equations will not solve the real problem," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 31, no. 5, pp. 685-7, May 2016.
- [19] J. E. Scherberich, R. Gruber, W. A. Nockher, E. I. Christensen, H. Schmitt, V. Herbst, M. Block, J. Kaden, and W. Schlumberger, "Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 33, no. 2, pp. 284-295, Feb 1 2018.
- [20] K. K. W. S. J. E. Risler T, *Facharzt Nephrologie (Labordiagnostik in der Nephrologie)*. Elsevier, 2008.
- [21] F. Gaspari, P. Ruggenti, E. Porrini, N. Motterlini, A. Cannata, F. Carrara, A. Jimenez Sosa, C. Cella, S. Ferrari, N. Stucchi, A. Parvanova, I. Iliev, R. Trevisan, A. Bossi, J. Zalete, G. Remuzzi, and G. F. R. S. Investigators, "The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics," *Kidney Int*, vol. 84, no. 1, pp. 164-73, Jul 2013.
- [22] P. Delanaye, E. Cavalier, and H. Pottel, "Serum Creatinine: Not So Simple!," *Nephron*, vol. 136, no. 4, pp. 302-308, 2017.
- [23] S. Luis-Lima, D. Marrero-Miranda, A. Gonzalez-Rinne, A. Torres, J. M. Gonzalez-Posada, A. Rodriguez, E. Salido, A. Aldea-Perona, F. Gaspari, F. Carrara, J. A. Gomez-Gerique, N. Negrin-Mena, L. Perez-Tamajon, F. Gonzalez-Rinne, H. Jimenez-Hernandez, A. Jimenez-Sosa, and E. Porrini, "Estimated Glomerular Filtration Rate in Renal Transplantation: The Nephrologist in the Mist," *Transplantation*, vol. 99, no. 12, pp. 2625-33, Dec 2015.
- [24] A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, 3rd, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh, and E. P. I. Ckd, "A new equation to estimate glomerular filtration rate," *Ann Intern Med*, vol. 150, no. 9, pp. 604-12, May 05 2009.
- [25] L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart, J. H. Eckfeldt, H. I. Feldman, T. Greene, J. W. Kusek, J. Manzi, F. Van Lente, Y. L. Zhang, J. Coresh, A. S. Levey, and C.-E. Investigators, "Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C," *N Engl J Med*, vol. 367, no. 1, pp. 20-9, Jul 05 2012.
- [26] A. S. Levey, L. A. Inker, K. Matsushita, T. Greene, K. Willis, E. Lewis, D. de Zeeuw, A. K. Cheung, and J. Coresh, "GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration," *Am J Kidney Dis*, vol. 64, no. 6, pp. 821-35, Dec 2014.
- [27] J. E. Scherberich, G. Wolf, C. Albers, A. Nowack, C. Stuckhardt, and W. Schoeppe, "Glomerular and tubular membrane antigens reflecting cellular adaptation in human renal failure," *Kidney Int Suppl*, vol. 27, pp. S38-51, Nov 1989.
- [28] B. M. Brenner, E. V. Lawler, and H. S. Mackenzie, "The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology," *Kidney Int*, vol. 49, no. 6, pp. 1774-7, Jun 1996.
- [29] B. M. Brenner, "Nephron adaptation to renal injury or ablation," *Am J Physiol*, vol. 249, no. 3 Pt 2, pp. F324-37, Sep 1985.
- [30] D. Enko, A. Meinitzer, J. E. Scherberich, W. Marz, M. Herrmann, K. Artinger, A. R. Rosenkranz, and S. Zitta, "Individual uromodulin serum concentration is independent of glomerular filtration rate in healthy kidney donors," *Clin Chem Lab Med*, Oct 13 2020.
- [31] E. Pivin, B. Ponte, S. de Seigneux, D. Ackermann, I. Guessous, G. Ehret, A. Pechere-Bertschi, E. Olinger, M. Mohaupt, B. Vogt, P. Y. Martin, M. Burnier, M. Bochud, O. Devuyst, and M. Pruijm, "Uromodulin and Nephron Mass," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 13, no. 10, pp. 1556-1557, Oct 8 2018.
- [32] J. Scherberich, "The king`s new cloths: the infinite history of kidney tissue proteinuria (histuria) as a renal biomarker.," *Nieren-& Hochdruckkrankheiten*, vol. 41, pp. 436- 450, 2012.
- [33] O. Devuyst, E. Olinger, and L. Rampoldi, "Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders," *Nat Rev Nephrol*, vol. 13, no. 9, pp. 525-544, Sep 2017.
- [34] F. Scolari, C. Izzi, and G. M. Ghiggeri, "Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 30, no. 8, pp. 1250-6, Aug 2015.
- [35] M. R. Bennett, O. Pyles, Q. Ma, and P. Devarajan, "Preoperative levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery," *Pediatr Nephrol*, vol. 33, no. 3, pp. 521-526, Mar 2018.
- [36] I. Sejdiu and O. Torffvit, "Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients," *Scand J Urol Nephrol*, vol. 42, no. 2, pp. 168-74, 2008.

- [37] P. S. Garimella, B. L. Jaber, H. Tighiouart, O. Liangos, M. R. Bennett, P. Devarajan, T. M. El-Achkar, and M. J. Sarnak, "Association of Preoperative Urinary Uromodulin with AKI after Cardiac Surgery," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 12, no. 1, pp. 10-18, Jan 6 2017.
- [38] D. B. Mount, "Thick ascending limb of the loop of Henle," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 9, no. 11, pp. 1974-86, Nov 07 2014.
- [39] M. Brezis and S. Rosen, "Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease," *N Engl J Med*, vol. 332, no. 10, pp. 647-55, Mar 09 1995.
- [40] M. Brezis, S. Rosen, P. Silva, and F. H. Epstein, "Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney," *J Clin Invest*, vol. 73, no. 1, pp. 182-90, Jan 1984.
- [41] K. M. Scheurle, A. T. Billeter, S. Kopf, V. Herbst, M. Block, P. P. Nawroth, M. Zeier, J. E. Scherberich, and B. P. Muller-Stich, "Serum uromodulin and Roux-en-Y gastric bypass: improvement of a marker reflecting nephron mass," *Surg Obes Relat Dis*, vol. 15, no. 8, pp. 1319-1325, Aug 2019.
- [42] J. Pak, Y. Pu, Z. T. Zhang, D. L. Hasty, and X. R. Wu, "Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated Escherichia coli and prevents E. coli from binding to uroplakin Ia and Ib receptors," *J Biol Chem*, vol. 276, no. 13, pp. 9924-30, Mar 30 2001.
- [43] H. S. Raffi, J. M. Bates, Jr., Z. Laszik, and S. Kumar, "Tamm-horsfall protein protects against urinary tract infection by proteus mirabilis," *J Urol*, vol. 181, no. 5, pp. 2332-8, May 2009.
- [44] M. D. Saemann, T. Weichhart, M. Zeyda, G. Staffler, M. Schunn, K. M. Stuhlmeier, Y. Sobanov, T. M. Stulnig, S. Akira, A. von Gabain, U. von Ahlsen, W. H. Horl, and G. J. Zlabinger, "Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism," *J Clin Invest*, vol. 115, no. 2, pp. 468-75, Feb 2005.
- [45] A. Renigunta, V. Renigunta, T. Saritas, N. Decher, K. Mutig, and S. Waldegger, "Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function," *J Biol Chem*, vol. 286, no. 3, pp. 2224-35, Jan 21 2011.
- [46] I. Alesutan, T. T. D. Luong, N. Schelski, J. Masyout, S. Hille, M. P. Schneider, D. Graham, D. Zickler, N. Verheyen, M. Estepa, A. Pasch, W. Maerz, A. Tomaschitz, S. Pilz, N. Frey, F. Lang, C. Delles, O. J. Muller, B. Pieske, K. U. Eckardt, J. Scherberich, and J. Voelkl, "Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signaling," *Cardiovasc Res*, Apr 3 2020.
- [47] S. Youhanna, J. Weber, V. Beaujean, B. Glaudemans, J. Sobek, and O. Devuyst, "Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 29, no. 1, pp. 136-45, Jan 2014.
- [48] A. Leihener, A. Muendlein, C. H. Saely, J. Ebner, E. M. Brandtner, P. Fraunberger, and H. Drexel, "Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients," *Int J Cardiol*, vol. 231, pp. 6-12, Mar 15 2017.
- [49] A. Leihener, A. Muendlein, C. H. Saely, E. Kinz, E. M. Brandtner, P. Fraunberger, and H. Drexel, "Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism," *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, no. 5, p. e5798, Feb 2017.
- [50] L. Risch, K. Lhotta, D. Meier, P. Medina-Escobar, U. E. Nydegger, and M. Risch, "The serum uromodulin level is associated with kidney function," *Clin Chem Lab Med*, vol. 52, no. 12, pp. 1755-61, Dec 2014.
- [51] D. Steubl, M. Block, V. Herbst, W. A. Nockher, W. Schlumberger, R. Satanovskij, S. Angermann, A. L. Hasenau, L. Stecher, U. Heemann, L. Renders, and J. Scherberich, "Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients," *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 10, p. e3011, Mar 2016.
- [52] D. Steubl, M. P. Schneider, H. Meiselbach, J. Nadal, M. C. Schmid, T. Saritas, V. Krane, C. Sommerer, S. Baid-Agrawal, J. Voelkl, F. Kotsis, A. Kottgen, K. U. Eckardt, J. E. Scherberich, and G. S. Investigators, "Association of Serum Uromodulin with Death, Cardiovascular Events, and Kidney Failure in CKD," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 15, no. 5, pp. 616-624, May 7 2020.
- [53] G. E. Delgado, M. E. Kleber, H. Scharnagl, B. K. Kramer, W. Marz, and J. E. Scherberich, "Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography," *J Am Soc Nephrol*, vol. 28, no. 7, pp. 2201-2210, 2017.

- [54] A. Bihorac, S. Yavas, S. Subbiah, C. E. Hobson, J. D. Schold, A. Gabrielli, A. J. Layon, and M. S. Segal, "Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery," *Ann Surg*, vol. 249, no. 5, pp. 851-8, May 2009.
- [55] E. Borthwick and A. Ferguson, "Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes," *BMJ*, vol. 341, p. c3365, Jul 5 2010.
- [56] O. Goren and I. Matot, "Perioperative acute kidney injury," *Br J Anaesth*, vol. 115 Suppl 2, pp. ii3-14, Dec 2015.
- [57] C. V. Thakar, "Perioperative acute kidney injury," *Adv Chronic Kidney Dis*, vol. 20, no. 1, pp. 67-75, Jan 2013.
- [58] G. Caddeo, S. T. Williams, C. W. McIntyre, and N. M. Selby, "Acute kidney injury in urology patients: incidence, causes and outcomes," *Nephrourol Mon*, vol. 5, no. 5, pp. 955-61, Nov 2013.
- [59] M. E. Grams, Y. Sang, J. Coresh, S. Ballew, K. Matsushita, M. Z. Molnar, Z. Szabo, K. Kalantar-Zadeh, and C. P. Kovesdy, "Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data," *Am J Kidney Dis*, vol. 67, no. 6, pp. 872-80, Jun 2016.
- [60] H. G. Jeon, I. H. Gong, J. H. Hwang, D. K. Choi, S. R. Lee, and D. S. Park, "Prognostic significance of preoperative kidney volume for predicting renal function in renal cell carcinoma patients receiving a radical or partial nephrectomy," *BJU Int*, vol. 109, no. 10, pp. 1468-73, May 2012.
- [61] O. Shemesh, H. Golbetz, J. P. Kriss, and B. D. Myers, "Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients," *Kidney Int*, vol. 28, no. 5, pp. 830-8, Nov 1985.
- [62] C. Then, H. Then, A. Lechner, C. Huth, C. Meisinger, M. Heier, A. Peters, W. Koenig, W. Rathmann, C. Herder, M. Roden, J. Scherberich, and J. Seissler, "Serum uromodulin is inversely associated with the metabolic syndrome in the KORA F4 study," *Endocr Connect*, Sep 1 2019.
- [63] D. Fedak, M. Kuzniewski, A. Fugiel, E. Wiczorek-Surdacka, B. Przepiorkowska-Hoyer, P. Jasik, P. Miarka, P. Dumnicka, M. Kapusta, B. Solnica, and W. Sulowicz, "Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease," *Pol Arch Med Wewn*, vol. 126, no. 12, pp. 995-1004, Dec 05 2016.
- [64] J. E. Scherberich, R. Gruber, W. A. Nockher, E. I. Christensen, H. Schmitt, V. Herbst, M. Block, J. Kaden, and W. Schlumberger, "Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity," *Nephrol Dial Transplant*, Feb 16 2017.
- [65] C. Thornley, A. Dawnay, and W. R. Cattell, "Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay," *Clin Sci (Lond)*, vol. 68, no. 5, pp. 529-35, May 1985.
- [66] D. Steubl, P. Buzkova, P. S. Garimella, J. H. Ix, P. Devarajan, M. R. Bennett, P. H. M. Chaves, M. G. Shlipak, N. Bansal, and M. J. Sarnak, "Association of Serum Uromodulin With ESKD and Kidney Function Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study," *Am J Kidney Dis*, vol. 74, no. 4, pp. 501-509, Oct 2019.
- [67] P. S. Garimella, M. L. Biggs, R. Katz, J. H. Ix, M. R. Bennett, P. Devarajan, B. R. Kestenbaum, D. S. Siscovick, M. K. Jensen, M. G. Shlipak, P. H. Chaves, and M. J. Sarnak, "Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults," *Kidney Int*, vol. 88, no. 5, pp. 1126-34, Nov 2015.
- [68] A. B. Dawnay and W. R. Cattell, "Serum Tamm-Horsfall glycoprotein levels in health and in renal disease," *Clin Nephrol*, vol. 15, no. 1, pp. 5-8, Jan 1981.
- [69] S. Prajczzer, U. Heidenreich, W. Pfaller, P. Kotanko, K. Lhotta, and P. Jennings, "Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 25, no. 6, pp. 1896-903, Jun 2010.
- [70] O. Torffvit, C. D. Agardh, B. Kjellsson, and J. Wieslander, "Tubular secretion of Tamm-Horsfall protein in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus using a simplified enzyme linked immunoassay," *Clin Chim Acta*, vol. 205, no. 1-2, pp. 31-41, Jan 31 1992.
- [71] S. Bachmann, K. Mutig, J. Bates, P. Welker, B. Geist, V. Gross, F. C. Luft, N. Alenina, M. Bader, B. J. Thiele, K. Prasad, H. S. Raffi, and S. Kumar, "Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice," *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 288, no. 3, pp. F559-67, Mar 2005.

- [72] S. G. Chang, J. H. Kim, S. J. Lee, J. M. Choi, and J. S. Huh, "Factors influencing contralateral renal hypertrophy after living donor nephrectomy," *Transplant Proc.*, vol. 34, no. 4, pp. 1139-42, Jun 2002.
- [73] K. W. Chen, M. W. Wu, Z. Chen, B. C. Tai, Y. S. Goh, R. Lata, A. Vathsala, and H. Y. Tiong, "Compensatory Hypertrophy After Living Donor Nephrectomy," *Transplant Proc.*, vol. 48, no. 3, pp. 716-9, Apr 2016.
- [74] H. G. Jeon, S. R. Lee, D. J. Joo, Y. T. Oh, M. S. Kim, Y. S. Kim, S. C. Yang, and W. K. Han, "Predictors of kidney volume change and delayed kidney function recovery after donor nephrectomy," *J Urol*, vol. 184, no. 3, pp. 1057-63, Sep 2010.
- [75] Y. Funahashi, R. Hattori, T. Yamamoto, O. Kamihira, N. Sassa, and M. Gotoh, "Relationship between renal parenchymal volume and single kidney glomerular filtration rate before and after unilateral nephrectomy," *Urology*, vol. 77, no. 6, pp. 1404-8, Jun 2011.
- [76] B. Gomez-Anson, V. Carrero-Lopez, and R. Diaz-Gonzalez, "Image-directed color Doppler ultrasound evaluation of the single kidney after unilateral nephrectomy in adults," *J Clin Ultrasound*, vol. 25, no. 1, pp. 29-35, Jan 1997.
- [77] M. Mullerad, A. Kastin, E. Issaq, B. Moskovitz, D. Groshar, and O. Nativ, "The value of quantitative 99M technetium dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for predicting postoperative renal insufficiency in patients undergoing nephrectomy," *J Urol*, vol. 169, no. 1, pp. 24-7, Jan 2003.
- [78] T. Takagi, M. C. Mir, N. Sharma, E. M. Remer, J. Li, S. Demirjian, J. H. Kaouk, and S. C. Campbell, "Compensatory hypertrophy after partial and radical nephrectomy in adults," *J Urol*, vol. 192, no. 6, pp. 1612-8, Dec 2014.
- [79] J. Gill, J. Dong, C. Rose, and J. S. Gill, "The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function," *Kidney Int*, vol. 89, no. 6, pp. 1331-6, Jun 2016.
- [80] R. D. Perrone, N. E. Madias, and A. S. Levey, "Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts," *Clin Chem*, vol. 38, no. 10, pp. 1933-53, Oct 1992.
- [81] A. C. Baxmann, M. S. Ahmed, N. C. Marques, V. B. Menon, A. B. Pereira, G. M. Kirsztajn, and I. P. Heilberg, "Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 3, no. 2, pp. 348-54, Mar 2008.
- [82] X. Wang, T. J. Vrtiska, R. T. Avula, L. R. Walters, H. A. Chakkerla, W. K. Kremers, L. O. Lerman, and A. D. Rule, "Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney," *Kidney Int*, vol. 85, no. 3, pp. 677-85, Mar 2014.
- [83] M. E. Salive, C. A. Jones, J. M. Guralnik, L. Y. Agodoa, M. Pahor, and R. B. Wallace, "Serum creatinine levels in older adults: relationship with health status and medications," *Age Ageing*, vol. 24, no. 2, pp. 142-50, Mar 1995.
- [84] E. A. Dos Santos, L. P. Li, L. Ji, and P. V. Prasad, "Early changes with diabetes in renal medullary hemodynamics as evaluated by fiberoptic probes and BOLD magnetic resonance imaging," *Invest Radiol*, vol. 42, no. 3, pp. 157-62, Mar 2007.
- [85] F. H. Epstein, A. Veves, and P. V. Prasad, "Effect of diabetes on renal medullary oxygenation during water diuresis," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 3, pp. 575-8, Mar 2002.
- [86] F. Palm, J. Cederberg, P. Hansell, P. Liss, and P. O. Carlsson, "Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension," *Diabetologia*, vol. 46, no. 8, pp. 1153-60, Aug 2003.
- [87] M. Ries, F. Basseau, B. Tyndal, R. Jones, C. Deminiere, B. Catargi, C. Combe, C. W. Moonen, and N. Grenier, "Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. Blood oxygen level-dependent," *J Magn Reson Imaging*, vol. 17, no. 1, pp. 104-13, Jan 2003.
- [88] C. Rosenberger, M. Khamaisi, Z. Abassi, V. Shilo, S. Weksler-Zangen, M. Goldfarb, A. Shina, F. Zibertrest, K. U. Eckardt, S. Rosen, and S. N. Heyman, "Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney," *Kidney Int*, vol. 73, no. 1, pp. 34-42, Jan 2008.
- [89] K. Mutig, T. Kahl, T. Saritas, M. Godes, P. Persson, J. Bates, H. Raffi, L. Rampoldi, S. Uchida, C. Hille, C. Dosche, S. Kumar, M. Castaneda-Bueno, G. Gamba, and S. Bachmann, "Activation of the bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup> cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner," *J Biol Chem*, vol. 286, no. 34, pp. 30200-10, Aug 26 2011.

- [90] L. A. Graham, S. Padmanabhan, N. J. Fraser, S. Kumar, J. M. Bates, H. S. Raffi, P. Welsh, W. Beattie, S. Hao, S. Leh, M. Hultstrom, N. R. Ferreri, A. F. Dominiczak, D. Graham, and M. W. McBride, "Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension," *Hypertension*, vol. 63, no. 3, pp. 551-8, Mar 2014.
- [91] O. Torffvit, O. Melander, and U. L. Hulten, "Urinary excretion rate of Tamm-Horsfall protein is related to salt intake in humans," *Nephron Physiol*, vol. 97, no. 1, pp. p31-6, 2004.
- [92] W. Z. Ying and P. W. Sanders, "Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats," *Kidney Int*, vol. 54, no. 4, pp. 1150-6, Oct 1998.
- [93] M. Trudu, S. Janas, C. Lanzani, H. Debaix, C. Schaeffer, M. Ikehata, L. Citterio, S. Demaretz, F. Trevisani, G. Ristagno, B. Glaudemans, K. Laghmani, G. Dell'Antonio, t. Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension, J. Loffing, M. P. Rastaldi, P. Manunta, O. Devuyt, and L. Rampoldi, "Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression," *Nat Med*, vol. 19, no. 12, pp. 1655-60, Dec 2013.
- [94] S. Padmanabhan, O. Melander, T. Johnson, A. M. Di Blasio, W. K. Lee, D. Gentilini, C. E. Hastie, C. Menni, M. C. Monti, C. Delles, S. Laing, B. Corso, G. Navis, A. J. Kwakernaak, P. van der Harst, M. Bochud, M. Maillard, M. Burnier, T. Hedner, S. Kjeldsen, B. Wahlstrand, M. Sjogren, C. Fava, M. Montagnana, E. Danese, O. Torffvit, B. Hedblad, H. Snieder, J. M. Connell, M. Brown, N. J. Samani, M. Farrall, G. Cesana, G. Mancina, S. Signorini, G. Grassi, S. Eyheramendy, H. E. Wichmann, M. Laan, D. P. Strachan, P. Sever, D. C. Shields, A. Stanton, P. Vollenweider, A. Teumer, H. Volzke, R. Rettig, C. Newton-Cheh, P. Arora, F. Zhang, N. Soranzo, T. D. Spector, G. Lucas, S. Kathiresan, D. S. Siscovick, J. Luan, R. J. Loos, N. J. Wareham, B. W. Penninx, I. M. Nolte, M. McBride, W. H. Miller, S. A. Nicklin, A. H. Baker, D. Graham, R. A. McDonald, J. P. Pell, N. Sattar, P. Welsh, B. C. Global, P. Munroe, M. J. Caulfield, A. Zanchetti, and A. F. Dominiczak, "Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension," *PLoS Genet*, vol. 6, no. 10, p. e1001177, Oct 28 2010.
- [95] C. Pattaro, A. Kottgen, A. Teumer, M. Garnaas, C. A. Boger, C. Fuchsberger, M. Olden, M. H. Chen, A. Tin, D. Taliun, M. Li, X. Gao, M. Gorski, Q. Yang, C. Hundertmark, M. C. Foster, C. M. O'Seaghda, N. Glazer, A. Isaacs, C. T. Liu, A. V. Smith, J. R. O'Connell, M. Struchalin, T. Tanaka, G. Li, A. D. Johnson, H. J. Gierman, M. Feitosa, S. J. Hwang, E. J. Atkinson, K. Lohman, M. C. Cornelis, A. Johansson, A. Tonjes, A. Dehghan, V. Chouraki, E. G. Holliday, R. Sorice, Z. Kutalik, T. Lehtimaki, T. Esko, H. Deshmukh, S. Ulivi, A. Y. Chu, F. Murgia, S. Trompet, M. Imboden, B. Kollerits, G. Pistis, C. A. Consortium, I. Consortium, C. A. Consortium, C. Wellcome Trust Case Control, T. B. Harris, L. J. Launer, T. Aspelund, G. Eiriksdottir, B. D. Mitchell, E. Boerwinkle, H. Schmidt, M. Cavalieri, M. Rao, F. B. Hu, A. Demirkan, B. A. Oostra, M. de Andrade, S. T. Turner, J. Ding, J. S. Andrews, B. I. Freedman, W. Koenig, T. Illig, A. Doring, H. E. Wichmann, I. Kolcic, T. Zemunik, M. Boban, C. Minelli, H. E. Wheeler, W. Igl, G. Zaboli, S. H. Wild, A. F. Wright, H. Campbell, D. Ellinghaus, U. Nothlings, G. Jacobs, R. Biffar, K. Endlich, F. Ernst, G. Homuth, H. K. Kroemer, M. Nauck, S. Stracke, U. Volker, H. Volzke, P. Kovacs, M. Stumvoll, R. Magi, A. Hofman, A. G. Uitterlinden, F. Rivadeneira, Y. S. Aulchenko, O. Polasek, N. Hastie, V. Vitart, C. Helmer, J. J. Wang, D. Ruggiero, S. Bergmann, M. Kahonen, J. Viikari, T. Nikopensius, M. Province, S. Ketkar, H. Colhoun, A. Doney, A. Robino, F. Giulianini, B. K. Kramer, L. Portas, I. Ford, B. M. Buckley, M. Adam, G. A. Thun, B. Paulweber, M. Haun, C. Sala, M. Metzger, P. Mitchell, M. Ciullo, S. K. Kim, P. Vollenweider, O. Raitakari, A. Metspalu, C. Palmer, P. Gasparini, M. Pirastu, J. W. Jukema, N. M. Probst-Hensch, F. Kronenberg, D. Toniolo, V. Gudnason, A. R. Shuldiner, J. Coresh, R. Schmidt, L. Ferrucci, D. S. Siscovick, C. M. van Duijn, I. Borecki, S. L. Kardia, Y. Liu, G. C. Curhan, I. Rudan, U. Gyllenstein, J. F. Wilson, A. Franke, P. P. Pramstaller, R. Rettig, I. Prokopenko, J. C. Wittenman, C. Hayward, P. Ridker, A. Parsa, M. Bochud, I. M. Heid, W. Goessling, D. I. Chasman, W. H. Kao and C. S. Fox, "Genome-wide association and functional follow-up reveals new loci for kidney function," *PLoS Genet*, vol. 8, no. 3, p. e1002584, 2012.
- [96] M. N. Serafini-Cessi F, Cavallone D., "Tamm-Horsfall Glycoprotein: Biology and Clinical Relevance," *Am J Kidney Dis*, vol. 42, pp. 658-676, 2003.

- [97] B. Kreft, W. J. Jabs, T. Laskay, M. Klinger, W. Solbach, S. Kumar, and G. van Zandbergen, "Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes," *Infect Immun*, vol. 70, no. 5, pp. 2650-6, May 2002.
- [98] N. S. Rindler MJ, Li N, et al, "Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein/uromuoid) is a phosphatidylinositol-linked membrane protein," *The Journal of Biochemical Chemistry*, vol. 265, No. 34, no. 5, pp. 20764-20789, 1990.
- [99] O. Devuyst, K. Dahan, and Y. Pirson, "Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 20, no. 7, pp. 1290-4, Jul 2005.
- [100] M. Bokhove, K. Nishimura, M. Brunati, L. Han, D. de Sanctis, L. Rampoldi, and L. Jovine, "A structured interdomain linker directs self-polymerization of human uromodulin," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 113, no. 6, pp. 1552-7, Feb 9 2016.
- [101] L. Jovine, H. Qi, Z. Williams, E. Litscher, and P. M. Wassarman, "The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins," *Nat Cell Biol*, vol. 4, no. 6, pp. 457-61, Jun 2002.
- [102] M. N. Cavallone D, Serafini-Cessi F. , "Mechanism of release of urinary Tamm-Horsfall glycoprotein from the kidney GPI-anchored counterpart," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 280, no. 1, pp. 110-4, Jan 12 2001.
- [103] C. D. Malagolini N, Serafini-Cessi F. , "Intracellular transport, cell-surface exposure and release of recombinant Tamm-Horsfall glycoprotein," *Kidney Int*, vol. 52, no. 5, pp. 1340-50, Nov 1997.
- [104] T. M. El-Achkar and X. R. Wu, "Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector?," *Am J Kidney Dis*, vol. 59, no. 3, pp. 452-61, Mar 2012.
- [105] S. Bachmann, I. Koeppen-Hagemann, and W. Kriz, "Ultrastructural localization of Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) in rat kidney as revealed by protein A-gold immunocytochemistry," *Histochemistry*, vol. 83, no. 6, pp. 531-8, 1985.
- [106] M. Pruijm, B. Ponte, D. Ackermann, F. Paccaud, I. Guessous, G. Ehret, A. Pechere-Bertschi, B. Vogt, M. G. Mohaupt, P. Y. Martin, S. C. Youhanna, N. Nagele, P. Vollenweider, G. Waeber, M. Burnier, O. Devuyst, and M. Bochud, "Associations of Urinary Uromodulin with Clinical Characteristics and Markers of Tubular Function in the General Population," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 1, pp. 70-80, Jan 07 2016.
- [107] F. Serafini-Cessi, A. Monti, and D. Cavallone, "N-Glycans carried by Tamm-Horsfall glycoprotein have a crucial role in the defense against urinary tract diseases," *Glycoconj J*, vol. 22, no. 7-9, pp. 383-94, Nov 2005.
- [108] L. Mo, H. Y. Huang, X. H. Zhu, E. Shapiro, D. L. Hasty, and X. R. Wu, "Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation," *Kidney Int*, vol. 66, no. 3, pp. 1159-66, Sep 2004.
- [109] F. M. Iorember and V. M. Vehaskari, "Uromodulin: old friend with new roles in health and disease," *Pediatr Nephrol*, vol. 29, no. 7, pp. 1151-8, Jul 2014.
- [110] S. J. Su and T. M. Yeh, "The dynamic responses of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines of human mononuclear cells induced by uromodulin," *Life Sci*, vol. 65, no. 24, pp. 2581-90, 1999.
- [111] D. C. Rhodes, "Binding of Tamm-Horsfall protein to complement 1q and complement 1, including influence of hydrogen-ion concentration," *Immunol Cell Biol*, vol. 80, no. 6, pp. 558-66, Dec 2002.
- [112] D. C. Rhodes, E. J. Hinsman, and J. A. Rhodes, "Tamm-Horsfall glycoprotein binds IgG with high affinity," *Kidney Int*, vol. 44, no. 5, pp. 1014-21, Nov 1993.
- [113] T. H. Wu, S. C. Hsieh, K. J. Li, C. H. Wu, C. L. Yu, A. H. Yang, and C. Y. Tsai, "Altered glycosylation of Tamm-Horsfall glycoprotein derived from renal allograft recipients leads to changes in its biological function," *Transpl Immunol*, vol. 18, no. 3, pp. 237-45, Jan 2008.
- [114] M. N. Darisipudi, D. Thomasova, S. R. Mulay, D. Brech, E. Noessner, H. Liapis, and H. J. Anders, "Uromodulin triggers IL-1beta-dependent innate immunity via the NLRP3 inflammasome," *J Am Soc Nephrol*, vol. 23, no. 11, pp. 1783-9, Nov 2012.
- [115] J. Kaden, J. Groth, G. May, and B. Liedvogel, "Urinary Tamm-Horsfall protein as a marker of renal transplant function," *Urol Res*, vol. 22, no. 3, pp. 131-6, 1994.
- [116] K. Kobayashi and S. Fukuoka, "Conditions for solubilization of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in human urine and establishment of a sensitive and accurate enzyme-

- linked immunosorbent assay (ELISA) method," *Arch Biochem Biophys*, vol. 388, no. 1, pp. 113-20, Apr 01 2001.
- [117] C. Catalano and O. Torffvit, "Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in normotensive, normo-albuminuric type 1 diabetic patients," *Nephron*, vol. 72, no. 3, pp. 436-41, 1996.
- [118] M. G. Shlipak, Y. Li, C. Fox, J. Coresh, C. Grunfeld, and M. Whooley, "Uromodulin concentrations are not associated with incident CKD among persons with coronary artery disease," *BMC Nephrol*, vol. 12, p. 2, Jan 14 2011.
- [119] J. Zhou, Y. Chen, Y. Liu, S. Shi, S. Wang, X. Li, H. Zhang, and H. Wang, "Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy," *PLoS One*, vol. 8, no. 8, p. e71023, 2013.
- [120] A. Kottgen, S. J. Hwang, M. G. Larson, J. E. Van Eyk, Q. Fu, E. J. Benjamin, A. Dehghan, N. L. Glazer, W. H. Kao, T. B. Harris, V. Gudnason, M. G. Shlipak, Q. Yang, J. Coresh, D. Levy, and C. S. Fox, "Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD," *J Am Soc Nephrol*, vol. 21, no. 2, pp. 337-44, Feb 2010.
- [121] S. Troyanov, C. Delmas-Frenette, G. Bolee, S. Youhanna, V. Bruat, P. Awadalla, O. Devuyt, and F. Madore, "Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 1, pp. 62-9, Jan 07 2016.
- [122] A. J. Bleyer and S. Kmoch, "Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules!," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 1, pp. 6-8, Jan 07 2016.
- [123] I. Uto, T. Ishimatsu, H. Hirayama, S. Ueda, J. Tsuruta, and T. Kambara, "Determination of urinary Tamm-Horsfall protein by ELISA using a maleimide method for enzyme-antibody conjugation," *J Immunol Methods*, vol. 138, no. 1, pp. 87-94, Apr 08 1991.
- [124] K. Dahan, O. Devuyt, M. Smaers, D. Vertommen, G. Loute, J. M. Poux, B. Viron, C. Jacquot, M. F. Gagnadoux, D. Chauveau, M. Buchler, P. Cochat, J. P. Cosyns, B. Mougenot, M. H. Rider, C. Antignac, C. Verellen-Dumoulin, and Y. Pirson, "A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin," *J Am Soc Nephrol*, vol. 14, no. 11, pp. 2883-93, Nov 2003.
- [125] I. Bernascone, S. Janas, M. Ikehata, M. Trudu, A. Corbelli, C. Schaeffer, M. P. Rastaldi, O. Devuyt, and L. Rampoldi, "A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure," *Hum Mol Genet*, vol. 19, no. 15, pp. 2998-3010, Aug 01 2010.
- [126] M. Zaccchia and G. Capasso, "The importance of uromodulin as regulator of salt reabsorption along the thick ascending limb," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 30, no. 2, pp. 158-60, Feb 2015.
- [127] R. Rasch, O. Torffvit, S. Bachmann, P. K. Jensen, and N. O. Jacobsen, "Tamm-Horsfall glycoprotein in streptozotocin diabetic rats: a study of kidney in situ hybridization, immunohistochemistry, and urinary excretion," *Diabetologia*, vol. 38, no. 5, pp. 525-35, May 1995.
- [128] S. Riazi, O. Khan, S. Tiwari, X. Hu, and C. A. Ecelbarger, "Rosiglitazone regulates ENaC and Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2) abundance in the obese Zucker rat," *Am J Nephrol*, vol. 26, no. 3, pp. 245-57, 2006.
- [129] P. Holmquist, O. Torffvit, P. E. Jorgensen, N. Torring, E. Nexø, and S. Sjoblad, "Early urinary changes in Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in diabetic children," *Pediatr Nephrol*, vol. 16, no. 6, pp. 488-92, Jun 2001.
- [130] A. Mollsten and O. Torffvit, "Tamm-Horsfall protein gene is associated with distal tubular dysfunction in patients with type 1 diabetes," *Scand J Urol Nephrol*, vol. 44, no. 6, pp. 438-44, Dec 2010.
- [131] M. Girdt, P. Trocchi, C. Scheidt-Nave, S. Markau, and A. Stang, "The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1)," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 113, no. 6, pp. 85-91, Feb 12 2016.
- [132] S. Luis-Lima and E. Porrini, "An Overview of Errors and Flaws of Estimated GFR versus True GFR in Patients with Diabetes Mellitus," *Nephron*, vol. 136, no. 4, pp. 287-291, 2017.
- [133] D. Lee, A. Levin, M. Kiess, G. Sexsmith, S. Chakrabarti, A. Barlow, D. Human, and J. Grewal, "Chronic kidney damage in the adult Fontan population," *Int J Cardiol*, vol. 257, pp. 62-66, Apr 15 2018.
- [134] A. Schwandt, M. Denking, P. Fasching, M. Pfeifer, C. Wagner, J. Weiland, A. Zeyfang, and R. W. Holl, "Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to

- measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes," *J Diabetes Complications*, vol. 31, no. 9, pp. 1376-1383, Sep 2017.
- [135] S. K. Swan, "The search continues--an ideal marker of GFR," *Clin Chem*, vol. 43, no. 6 Pt 1, pp. 913-4, Jun 1997.
- [136] F. J. Hoek, F. A. Kemperman, and R. T. Krediet, "A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 18, no. 10, pp. 2024-31, Oct 2003.
- [137] J. P. Kampmann and J. M. Hansen, "Glomerular filtration rate and creatinine clearance," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 12, no. 1, pp. 7-14, Jul 1981.
- [138] L. Thomas, *Labor und Diagnose*. Frankfurt/ Main: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998, pp. 376-381.
- [139] S. M. Moran and B. D. Myers, "Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics," *Kidney Int*, vol. 27, no. 6, pp. 928-37, Jun 1985.
- [140] L. A. Stevens, J. Coresh, T. Greene, and A. S. Levey, "Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate," *N Engl J Med*, vol. 354, no. 23, pp. 2473-83, Jun 08 2006.
- [141] L. A. Stevens, J. Coresh, C. H. Schmid, H. I. Feldman, M. Froissart, J. Kusek, J. Rossert, F. Van Lente, R. D. Bruce, 3rd, Y. L. Zhang, T. Greene, and A. S. Levey, "Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD," *Am J Kidney Dis*, vol. 51, no. 3, pp. 395-406, Mar 2008.
- [142] M. E. Molitch, E. Rodman, C. A. Hirsch, and E. Dubinsky, "Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis," *Ann Intern Med*, vol. 93, no. 2, pp. 280-1, Aug 1980.
- [143] A. Grubb and H. Lofberg, "Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 79, no. 9, pp. 3024-7, May 1982.
- [144] M. Abrahamson, "Molecular basis for amyloidosis related to hereditary brain hemorrhage," *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, vol. 226, pp. 47-56, 1996.
- [145] W. Mi, M. Pawlik, M. Sastre, S. S. Jung, D. S. Radvinsky, A. M. Klein, J. Sommer, S. D. Schmidt, R. A. Nixon, P. M. Mathews, and E. Levy, "Cystatin C inhibits amyloid-beta deposition in Alzheimer's disease mouse models," *Nat Genet*, vol. 39, no. 12, pp. 1440-2, Dec 2007.
- [146] S. A. Kaeser, M. C. Herzig, J. Coomaraswamy, E. Kilger, M. L. Selenica, D. T. Winkler, M. Staufienbiel, E. Levy, A. Grubb, and M. Jucker, "Cystatin C modulates cerebral beta-amyloidosis," *Nat Genet*, vol. 39, no. 12, pp. 1437-9, Dec 2007.
- [147] E. Coll, A. Botey, L. Alvarez, E. Poch, L. Quinto, A. Saurina, M. Vera, C. Piera, and A. Darnell, "Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment," *Am J Kidney Dis*, vol. 36, no. 1, pp. 29-34, Jul 2000.
- [148] J. F. Roos, J. Doust, S. E. Tett, and C. M. Kirkpatrick, "Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis," *Clin Biochem*, vol. 40, no. 5-6, pp. 383-91, Mar 2007.
- [149] E. L. Knight, J. C. Verhave, D. Spiegelman, H. L. Hillege, D. de Zeeuw, G. C. Curhan, and P. E. de Jong, "Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement," *Kidney Int*, vol. 65, no. 4, pp. 1416-21, Apr 2004.
- [150] L. Risch, R. Herklotz, A. Blumberg, and A. R. Huber, "Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients," *Clin Chem*, vol. 47, no. 11, pp. 2055-9, Nov 2001.
- [151] S. Demirtas, O. Akan, M. Can, E. Elmali, and H. Akan, "Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia," *Clin Biochem*, vol. 39, no. 2, pp. 115-8, Feb 2006.
- [152] K. Nakai, M. Kikuchi, K. Fujimoto, Y. Kaneko, S. Omori, K. Nakai, and A. Suwabe, "Serum levels of cystatin C in patients with malignancy," *Clin Exp Nephrol*, vol. 12, no. 2, pp. 132-9, Apr 2008.
- [153] J. Kos, B. Stabuc, N. Cimerman, and N. Brunner, "Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression," *Clin Chem*, vol. 44, no. 12, pp. 2556-7, Dec 1998.

- [154] M. Fricker, P. Wiesli, M. Brandle, B. Schwegler, and C. Schmid, "Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C," *Kidney Int*, vol. 63, no. 5, pp. 1944-7, May 2003.
- [155] L. Manetti, E. Pardini, M. Genovesi, A. Campomori, L. Grasso, L. L. Morselli, I. Lupi, G. Pellegrini, L. Bartalena, F. Bogazzi, and E. Martino, "Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations," *J Endocrinol Invest*, vol. 28, no. 4, pp. 346-9, Apr 2005.
- [156] A. Grubb, J. Bjork, U. Nyman, J. Pollak, J. Bengzon, G. Ostner, and V. Lindstrom, "Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation," *Scand J Clin Lab Invest*, vol. 71, no. 2, pp. 145-9, Apr 2011.
- [157] S. Herget-Rosenthal, G. Marggraf, J. Husing, F. Goring, F. Pietruck, O. Janssen, T. Philipp, and A. Kribben, "Early detection of acute renal failure by serum cystatin C," *Kidney Int*, vol. 66, no. 3, pp. 1115-22, Sep 2004.
- [158] A. Bokenkamp, J. A. van Wijk, M. J. Lentze, and B. Stoffel-Wagner, "Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations," *Clin Chem*, vol. 48, no. 7, pp. 1123-6, Jul 2002.
- [159] P. Villa, M. Jimenez, M. C. Soriano, J. Manzanares, and P. Casasnovas, "Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients," *Crit Care*, vol. 9, no. 2, pp. R139-43, Apr 2005.
- [160] G. Biancofiore, L. Pucci, E. Cerutti, G. Penno, E. Pardini, M. Esposito, L. Bindi, E. Pelati, A. Romanelli, S. Triscornia, M. P. Salvadorini, C. Stratta, G. Lanfranco, G. Pellegrini, S. Del Prato, M. Salizzoni, F. Mosca, and F. Filippini, "Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation," *Liver Transpl*, vol. 12, no. 2, pp. 285-91, Feb 2006.
- [161] V. R. Dharnidharka, C. Kwon, and G. Stevens, "Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis," *Am J Kidney Dis*, vol. 40, no. 2, pp. 221-6, Aug 2002.
- [162] F. National Kidney, "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification," *Am J Kidney Dis*, vol. 39, no. 2 Suppl 1, pp. S1-266, Feb 2002.
- [163] L. A. Stevens and A. S. Levey, "Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR," *J Am Soc Nephrol*, vol. 20, no. 11, pp. 2305-13, Nov 2009.
- [164] R. D. Toto, "Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance," *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 4, no. 6, pp. 505-9; discussion 503-4, Nov 1995.
- [165] D. W. Cockcroft and M. H. Gault, "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine," *Nephron*, vol. 16, no. 1, pp. 31-41, 1976.
- [166] A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers, and D. Roth, "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group," *Ann Intern Med*, vol. 130, no. 6, pp. 461-70, Mar 16 1999.
- [167] A. S. Levey, J. Coresh, T. Greene, J. Marsh, L. A. Stevens, J. W. Kusek, F. Van Lente, and C. Chronic Kidney Disease Epidemiology, "Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values," *Clin Chem*, vol. 53, no. 4, pp. 766-72, Apr 2007.
- [168] A. D. Rule, T. S. Larson, E. J. Bergstralh, J. M. Slezak, S. J. Jacobsen, and F. G. Cosio, "Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease," *Ann Intern Med*, vol. 141, no. 12, pp. 929-37, Dec 21 2004.
- [169] J. M. Hougardy, P. Delanaye, A. Le Moine, and J. Nortier, "[Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations: strengths and weaknesses]," *Rev Med Brux*, vol. 35, no. 4, pp. 250-7, Sep 2014. L'estimation de la filtration glomerulaire en 2014: interets et limites des tests et formules.
- [170] W. M. I.-S. R. Bares, C Franzius, "DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate," 2017.
- [171] G. d. e. K. e. V. G. u. d. Z. f. K. Z. i. Robert-Koch-Institut, "Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)," *Krebs in Deutschland 2011/2012*, Abbildung 3.0.2 vol. 10. Ausgabe, p. 19, 2015.

- [172] D. Bretheau, A. Koutani, E. Lechevallier, and C. Coulange, "A French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma. Oncology Committee of the Association Francaise d'Urologie," *Cancer*, vol. 82, no. 3, pp. 538-44, Feb 01 1998.
- [173] Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten- Nierenkarzinom [Online].
- [174] W. H. Chow, G. Gridley, J. K. McLaughlin, J. S. Mandel, S. Wacholder, W. J. Blot, S. Niwa, and J. F. Fraumeni, Jr., "Protein intake and risk of renal cell cancer," *J Natl Cancer Inst*, vol. 86, no. 15, pp. 1131-9, Aug 03 1994.
- [175] R. J. Motzer, N. H. Bander, and D. M. Nanus, "Renal-cell carcinoma," *N Engl J Med*, vol. 335, no. 12, pp. 865-75, Sep 19 1996.
- [176] Z. f. Krebsdaten, "Niere- Krebs in Deutschland," Krebsdaten.de 2017.
- [177] R. P. Theis, S. M. Dolwick Grieb, D. Burr, T. Siddiqui, and N. R. Asal, "Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study," *BMC Cancer*, vol. 8, p. 387, Dec 24 2008.
- [178] J. Hu, A. M. Ugnat, and G. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research, "Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada," *Eur J Cancer*, vol. 41, no. 5, pp. 770-8, Mar 2005.
- [179] N. Kreiger, L. D. Marrett, L. Dodds, S. Hilditch, and G. A. Darlington, "Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study," *Cancer Causes Control*, vol. 4, no. 2, pp. 101-10, Mar 1993.
- [180] J. K. McLaughlin, W. H. Chow, J. S. Mandel, A. Mellemegaard, M. McCredie, P. Lindblad, B. Schlehofer, W. Pommer, S. Niwa, and H. O. Adami, "International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension," *Int J Cancer*, vol. 63, no. 2, pp. 216-21, Oct 09 1995.
- [181] S. Vamvakas, T. Bruning, H. M. Bolt, D. Henschler, and K. Ulm, "Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene," *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 126, no. 3, pp. 178-80, Mar 2000.
- [182] K. F. Adams, M. F. Leitzmann, D. Albanes, V. Kipnis, S. C. Moore, A. Schatzkin, and W. H. Chow, "Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study," *Am J Epidemiol*, vol. 168, no. 3, pp. 268-77, Aug 01 2008.
- [183] J. Luo, K. L. Margolis, H. O. Adami, A. M. Lopez, L. Lessin, W. Ye, and I. Women's Health Initiative, "Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States)," *Am J Epidemiol*, vol. 166, no. 7, pp. 752-9, Oct 01 2007.
- [184] K. K. Nicodemus, C. Sweeney, and A. R. Folsom, "Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women," *Int J Cancer*, vol. 108, no. 1, pp. 115-21, Jan 01 2004.
- [185] T. Pischon, P. H. Lahmann, H. Boeing, A. Tjonneland, J. Halkjaer, K. Overvad, K. Klipstein-Grobusch, J. Linseisen, N. Becker, A. Trichopoulou, V. Benetou, D. Trichopoulos, S. Sieri, D. Palli, R. Tumino, P. Vineis, S. Panico, E. Monninkhof, P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita, F. L. Buchner, B. Ljungberg, G. Hallmans, G. Berglund, C. A. Gonzalez, M. Dorronsoro, A. B. Gurrea, C. Navarro, C. Martinez, J. R. Quiros, A. Roddam, N. Allen, S. Bingham, K. T. Khaw, R. Kaaks, T. Norat, N. Slimani, and E. Riboli, "Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)," *Int J Cancer*, vol. 118, no. 3, pp. 728-38, Feb 01 2006.
- [186] F. K. Port, N. E. Ragheb, A. G. Schwartz, and V. M. Hawthorne, "Neoplasms in dialysis patients: a population-based study," *Am J Kidney Dis*, vol. 14, no. 2, pp. 119-23, Aug 1989.
- [187] Schaefer-Prokop, "Bildgebende Diagnostik des Nierenzellkarzinoms," *Der Onkologe*, vol. 4, no. 3, pp. 221-228, 1998.
- [188] C. J. Robson, B. M. Churchill, and W. Anderson, "The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma," *J Urol*, vol. 101, no. 3, pp. 297-301, Mar 1969.
- [189] B. Ljungberg, K. Bensalah, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, M. A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A. S. Merseburger, P. Mulders, T. Powles, M. Stachler, A. Volpe, and A. Bex, "EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update," *Eur Urol*, vol. 67, no. 5, pp. 913-24, May 2015.

- [190] A. K. Hemal, A. Kumar, R. Kumar, P. Wadhwa, A. Seth, and N. P. Gupta, "Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison," *J Urol*, vol. 177, no. 3, pp. 862-6, Mar 2007.
- [191] C. Tait, S. Tandon, L. Baker, C. Goodman, N. Townell, and G. Nabi, "Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies," *Surg Endosc*, vol. 25, no. 10, pp. 3154-61, Oct 2011.
- [192] C. Gratzke, M. Seitz, F. Bayrle, B. Schlenker, P. J. Bastian, N. Haseke, M. Bader, D. Tilki, A. Roosen, A. Karl, O. Reich, W. Y. Khoder, S. Wyler, C. G. Stief, M. Staehler, and A. Bachmann, "Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma," *BJU Int*, vol. 104, no. 4, pp. 470-5, Aug 2009.
- [193] S. MacLennan, M. Imamura, M. C. Lapitan, M. I. Omar, T. B. Lam, A. M. Hilvano-Cabungal, P. Royle, F. Stewart, G. MacLennan, S. J. MacLennan, S. E. Canfield, S. McClinton, T. R. Griffiths, B. Ljungberg, J. N'Dow, U. S. R. R. Group, and E. A. U. R. C. G. Panel, "Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer," *Eur Urol*, vol. 61, no. 5, pp. 972-93, May 2012.
- [194] S. MacLennan, M. Imamura, M. C. Lapitan, M. I. Omar, T. B. Lam, A. M. Hilvano-Cabungal, P. Royle, F. Stewart, G. MacLennan, S. J. MacLennan, P. Dahm, S. E. Canfield, S. McClinton, T. R. Griffiths, B. Ljungberg, J. N'Dow, U. S. R. R. Group, and E. A. U. R. C. G. Panel, "Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer," *Eur Urol*, vol. 62, no. 6, pp. 1097-117, Dec 2012.
- [195] R. J. Motzer, T. E. Hutson, D. Cella, J. Reeves, R. Hawkins, J. Guo, P. Nathan, M. Staehler, P. de Souza, J. R. Merchan, E. Boleti, K. Fife, J. Jin, R. Jones, H. Uemura, U. De Giorgi, U. Harmenberg, J. Wang, C. N. Sternberg, K. Deen, L. McCann, M. D. Hackshaw, R. Crescenzo, L. N. Pandite, and T. K. Choueiri, "Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma," *N Engl J Med*, vol. 369, no. 8, pp. 722-31, Aug 22 2013.
- [196] R. J. Motzer, T. E. Hutson, P. Tomczak, M. D. Michaelson, R. M. Bukowski, O. Rixe, S. Oudard, S. Negrier, C. Szczylik, S. T. Kim, I. Chen, P. W. Bycott, C. M. Baum, and R. A. Figlin, "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma," *N Engl J Med*, vol. 356, no. 2, pp. 115-24, Jan 11 2007.
- [197] B. Escudier, A. Pluzanska, P. Koralewski, A. Ravaud, S. Bracarda, C. Szczylik, C. Chevreau, M. Filipek, B. Melichar, E. Bajetta, V. Gorbunova, J. O. Bay, I. Bodrogi, A. Jagiello-Gruszfeld, N. Moore, and A. T. investigators, "Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial," *Lancet*, vol. 370, no. 9605, pp. 2103-11, Dec 22 2007.
- [198] H. J. Bekema, S. MacLennan, M. Imamura, T. B. Lam, F. Stewart, N. Scott, G. MacLennan, S. McClinton, T. R. Griffiths, A. Skolarikos, S. J. MacLennan, R. Sylvester, B. Ljungberg, and J. N'Dow, "Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma," *Eur Urol*, vol. 64, no. 5, pp. 799-810, Nov 2013.
- [199] D. K. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, 2015 [Online].
- [200] L. Turkeri, T. Tarcan, T. Biren, S. Kullu, and A. Akdas, "Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination," *Br J Urol*, vol. 76, no. 2, pp. 184-6, Aug 1995.
- [201] P. J. van Leeuwen, L. Emmett, B. Ho, W. Delprado, F. Ting, Q. Nguyen, and P. D. Stricker, "Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer," *BJU Int*, vol. 119, no. 2, pp. 209-215, Feb 2017.
- [202] M. Perera, N. Papa, D. Christidis, D. Wetherell, M. S. Hofman, D. G. Murphy, D. Bolton, and N. Lawrentschuk, "Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis," *Eur Urol*, vol. 70, no. 6, pp. 926-937, Dec 2016.
- [203] A. Bill-Axelsson, L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J. R. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S. O. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, J. Palmgren, G. Steineck, H. O. Adami, J. E. Johansson, and S.-. Investigators, "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 364, no. 18, pp. 1708-17, May 05 2011.

- [204] S. Nilsson, B. J. Norlen, and A. Widmark, "A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer," *Acta Oncol*, vol. 43, no. 4, pp. 316-81, 2004.
- [205] D. P. Dearnaley, M. R. Sydes, J. D. Graham, E. G. Aird, D. Bottomley, R. A. Cowan, R. A. Huddart, C. C. Jose, J. H. Matthews, J. Millar, A. R. Moore, R. C. Morgan, J. M. Russell, C. D. Scrase, R. J. Stephens, I. Syndikus, M. K. Parmar, and R. T. collaborators, "Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial," *Lancet Oncol*, vol. 8, no. 6, pp. 475-87, Jun 2007.
- [206] R. M. Galalae, A. Martinez, T. Mate, C. Mitchell, G. Edmundson, N. Nuernberg, S. Eulau, G. Gustafson, M. Gribble, and G. Kovacs, "Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 58, no. 4, pp. 1048-55, Mar 15 2004.
- [207] P. A. Kupelian, L. Potters, D. Khuntia, J. P. Ciezki, C. A. Reddy, A. M. Reuther, T. P. Carlson, and E. A. Klein, "Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 58, no. 1, pp. 25-33, Jan 01 2004.
- [208] G. L. Lu-Yao and S. L. Yao, "Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer," *Lancet*, vol. 349, no. 9056, pp. 906-10, Mar 29 1997.
- [209] C. Parker, "The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management," *BJU Int*, vol. 96, no. 7, pp. 952-3, Nov 2005.



# 8 Einverständniserklärung



**PATIENTENINFORMATION**

**Projekt:** Blutwertbestimmung zur besseren Beurteilung der Nierenfunktion

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir sind ständig bemüht, Ihre medizinische Versorgung so gut wie nur möglich für Sie zu garantieren und dem wissenschaftlichen Fortschritt entsprechend anzupassen und weiter zu entwickeln.

Aus diesem Grunde beabsichtigen wir, ergänzend einen „Blutwert“ (Messgröße, Blutparameter, Nierenparameter) zur besseren Bestimmung der Nierenfunktion zu untersuchen. Da bei Ihnen im Rahmen der Operationsvorbereitung und Nachsorge routinemäßig Blutproben entnommen werden, entstehen für Sie keine zusätzlichen Risiken oder Unannehmlichkeiten.

Bei dem Blutwert handelt sich um ein von der Niere selbst gebildetes Eiweiß. Dieses Eiweiß zirkuliert im Blut und hat enge Beziehungen zur Nierenfunktion. Bei gesunden Personen misst man eine hohe Konzentration dieses Blutwertes. Seine Konzentration fällt ab, sollte sich die Nierenfunktion verschlechtern.

Bei der herkömmlichen Untersuchung lässt sich eine Verschlechterung der Nierenfunktion oftmals erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf erkennen. Dadurch entsteht eine sogenannte „diagnostische Lücke“. Unter diesem Begriff versteht man den Zeitraum zwischen dem Einsetzen und dem definitiven Nachweisen einer Nierenfunktionsverschlechterung, häufig durch einen spezifischen Marker im Blut.

Der Eiweißkörper hingegen ermöglicht uns frühzeitig die Nierenfunktion zu beurteilen und dementsprechend schützende Maßnahmen zu ergreifen. Somit ließe sich diese diagnostische Lücke schließen. Mit der Einwilligung zur Blutuntersuchung helfen Sie uns die Nierenfunktionsdiagnostik entscheidend zu verbessern.

Eine zusätzliche Belastung entsteht für Sie dadurch nicht.

Falls Sie dieser ergänzenden Blutuntersuchung zustimmen, wird Ihr Arzt Ihnen einige Fragen zu Vorerkrankungen, Erkrankungen in der Familie und Medikamenten stellen, die im Hinblick auf die Auswertung hilfreich sein können.

Diese Daten und Blutergebnisse werden gespeichert und mit einem Code verschlüsselt („pseudonymisiert“), sodass eine Identifikation ausgeschlossen ist. Der Zugang



zu der Verschlüsselung ist auf Frau Dr. Spek und Katharina Reinking beschränkt. Die Unterlagen werden bis zum Abschluss der Studie in der Urologischen Klinik aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls bewahrt. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten sowie die Blutproben vernichtet.

Die pseudonymisierten Daten und Blutproben werden ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken erhoben. Sollte aus der Forschung ein kommerzieller Nutzen erzielt werden, werden Sie daran nicht beteiligt. Des Weiteren können Sie nicht mit einem direkten therapeutischen Nutzen aus der Untersuchung rechnen, da eine personenbezogene Information über die Ergebnisse nicht vorgesehen ist.

Ihre Teilnahme an der zusätzlichen Blutuntersuchung ist selbstverständlich völlig freiwillig und jederzeit, ohne Angaben von Gründen, widerrufbar (Kontaktaufnahme mit dem Projektleiter).

Mit der Auswertung der Blutproben ermöglichen Sie uns Ihre medizinische Versorgung zu verbessern. Wir möchten Sie deshalb um Ihre Zustimmung dazu bitten, dass ein Teil des bei Ihnen im Rahmen von Untersuchungen oder Behandlungen entnommenen Blutes für die oben geschilderten wissenschaftlichen Untersuchungen verwendet werden kann.

Prof. Dr. med. C. Stief  
Direktor der Klinik

Dr. med. A. Spek  
Assistenzärztin der Klinik



**Einwilligungserklärung**

**Projekt:** Blutwertbestimmung zur besseren Beurteilung der Nierenfunktion

- Ich habe den Informationsbogen gelesen und mit meinem Arzt über die Studie gesprochen. Ich habe den Sinn und Zweck der Studie verstanden. Ich habe Gelegenheit gehabt, zusätzliche Fragen mit meinem Arzt zu besprechen bevor ich diese Einwilligung unterschrieben habe.
  - Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Krankheitsdaten gespeichert und anhand eines zufälligen Nummerncodes verschlüsselt (pseudonymisiert) werden, d. h. weder mein Name noch Initialen oder Geburtsdatum im Verschlüsselungscode erscheinen. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten sowie meine Blutproben vernichtet. Die Unterlagen werden bis zum Abschluss der Studie in der Urologischen Klinik aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls bewahrt. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.
  - Ich nehme zur Kenntnis, dass ich über das Ergebnis der Untersuchung nicht informiert werde.
  - Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung – ohne Angaben von Gründen – widerrufen kann, ohne dass es für ich nachteilige Folgen hat. Meine Proben und gespeicherten Daten werden vernichtet.
- Ich bin mit der Erhebung und Verwendung von persönlichen Daten und Befunddaten nach oben genannter Maßgabe einverstanden.

München, den .....

.....  
.....  
(Patient) (Arzt)

## 9 Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für die Bereitstellung der Mittel zur Durchführung der vorliegenden Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Stief, Ärztlicher Direktor der Klinik für Urologie LMU München, bedanken.

Zu großem Dank bin ich Herrn Prof Dr. med. J. Scherberich verpflichtet, welcher mich bei der Konzeptfindung und Durchführung der Arbeit, sowie bei der Erstellung der Dissertationsschrift stets zur Seite stand. Als Ansprechpartner stand er mir für jegliche Fragen mit wertvollen Hinweisen zur Seite.

Ebenfalls großen Dank gebührt Dr. med. A. Graser geb. Spek, meiner Betreuerin. Mit ihrer großen Fachkenntnis, ihren Anregungen und Mutmachungen trug sie wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei.

Herzlich danken möchte ich auch Magrit Mainusch, welche mich auf der täglichen Suche nach Probanden und Laborentnahmen unterstützt hat.

Dominik Steubl, Victor Herbst, Dr. Schlumberger, Prof. Gruber, Matthias Block und Nora Hornig sowie dem restlichem Team von Euroimmun danke ich herzlichst für die ausgezeichnete, verlässliche und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Bei Lynne Stecher möchte ich mich ganz herzlich für ihre Hilfsbereitschaft in alle computertechnischen und statistischen Probleme bedanken.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern Dr. Ruth und Dr. Uwe Reinking, meiner Schwester Franziska und meinem Partner Niklas von Herzen für ihre uneingeschränkte liebevolle Unterstützung.





## 11 Affidativ



### Eidesstattliche Versicherung

Reinking, Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Stellenwert des nierenspezifischen Membranantigens Uromodulin im Serum bei Nephrektomiepatienten im Vergleich zu Prostatektomiepatienten mit Beachtung potentieller Risikoindikatoren**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

*Paderborn 26.11.2021*

Ort, Datum

*Katharina Reinking*

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand