

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

**Einfluss einer präoperativen, kurzzeitigen, in
schwefelhaltigen Aminosäuren reduzierten Diät auf
die Nierenfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen
unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Katja Arenskrieger
aus Stuttgart

promoviert am 04. April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Kempten, den 07.12.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Ich danke Herrn Universitätsprofessor Dr. Thomas Benzing, dass ich meine Dissertation über eine klinische Studie aus seiner Klinik schreiben durfte.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Volker Burst für die gute Betreuung und Unterstützung in allen Phasen der Promotion.

Des Weiteren danke ich Herrn Thomas Osterholt, Herrn Dr. Claas Glostein, Frau Polina Todorova und Frau Ramona Melka, für die stets gute Zusammenarbeit und Unterstützung im Rahmen der klinischen Studie.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden großen Dank aussprechen. Insbesondere meinen Eltern, die mir diese berufliche Laufbahn erst ermöglicht haben und die auch in schwierigen Phasen stets hinter mir stehen. Ebenso gilt besonderer Dank meinem Freund Julian Hartmann und meiner Mitbewohnerin Kathrin Heinzer, die mich jeden Tag unterstützt und motiviert haben sowie Sarah Weißenberger für das Korrekturlesen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Die akute Nierenschädigung	9
2.2. Pathophysiologie der AKI in der Herzchirurgie	10
2.3. Diagnostik der AKI	13
2.3.1. Urin-Biomarker TIMP-2 und IGFBP7	13
2.4. Behandlungsmöglichkeiten der AKI	14
2.5. Präkonditionierung	15
2.5.1. Ischämische Präkonditionierung	15
2.5.2. Diätische Präkonditionierung	15
2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit	18
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1. Allgemeines Studiendesign	19
3.2. Auswahl der Studienpopulation	20
3.2.1. Ermittlung der Fallzahl	20
3.2.2. Einschlusskriterien	20
3.2.3. Ausschlusskriterien	21
3.3. Eingesetzte Formula-Diät	21
3.4. Studienablauf	27
3.4.1. Visite 1	29
3.4.2. Beginn der Diät und Telefonkontakte	29
3.4.3. Präoperative Visiten 2 und 3	30
3.4.4. Postoperative Visiten 4-7 und Follow-up	31

3.5.	Datenverwaltung und -auswertung	32
4.	ERGEBNISSE	33
4.1.	Intention-to-treat-Analyse	33
4.1.1.	Merkmale der Studienpopulation	34
4.1.2.	Einflüsse der Diät	37
4.1.3.	Serumkreatinin vor und nach der Diät	40
4.1.4.	Art der chirurgischen Intervention und Operationsmerkmale	41
4.1.5.	Primärer Endpunkt	41
4.1.6.	Sekundäre Endpunkte	42
4.2.	Per-Protokoll-Analyse	45
4.3.	Subgruppen	47
4.3.1.	Subgruppenanalyse Geschlecht	47
4.3.2.	Subgruppenanalyse Alter	49
4.3.3.	Subgruppenanalyse Diabetes mellitus	50
5.	DISKUSSION	52
5.1.	Limitationen	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	58
7.	ANHANG	63
7.1.	Abbildungsverzeichnis	63
7.2.	Tabellenverzeichnis	63
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	65

Abkürzungsverzeichnis

a	lat.: annus (Jahr)
AKI	acute kidney injury (Akute Nierenschädigung)
BGA	Blutgasanalyse
bzw	beziehungsweise
CC	cross clamp (Abklemmen der Aorta)
CK	Kreatinkinase
d	lat.: dies (Tag)
FEFD	Fresubin Energy Fibre Drink
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
HDL	high density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
IG	Interventionsgruppe
IGF1	insulin-like growth factor 1
IGFBP7	insulin-like growth factor binding protein 7
IgG	Immunglobulin G
ITT	Intention-to-treat
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KG	Kontrollgruppe
KT	Körpertemperatur
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
LS	LowS_innovate Formula Diät
n	Anzahl
ns	Nicht signifikant, $p \geq 0,05$
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
PP	Per-Protokoll
RR	Blutdruck
SAA	sulfur containing amino acids (schwefelhaltige Aminosäuren)
TIMP-2	tissue inhibitor of metalloproteinase 2

1. Zusammenfassung

Die akute Nierenschädigung (AKI) ist mit bis zu 50 % eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Sie stellt einen Risikofaktor für Chronische Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Komplikationen und eine erhöhte Mortalität dar. Derzeit fehlen gute medikamentöse Ansätze für die Behandlung der AKI. In Tierversuchen hat sich die Präkonditionierung durch Restriktion der Aufnahme von schwefelhaltigen Aminosäuren als nephroprotektiv herausgestellt. Mechanistisch erfolgt dies durch die Aktivierung der Transsulfurierung und eine somit erhöhte Produktion des Gasotransmitters Schwefelwasserstoff.

Ziel dieser Studie (UNICORN) war es, den Einfluss einer siebentägigen, in schwefelhaltigen Aminosäuren reduzierten, präoperativen Diät auf die akute Nierenschädigung nach Herzchirurgie zu testen. Das Studiendesign war randomisiert, kontrolliert und doppelblind. 115 Teilnehmende wurden 1:1 in eine Interventionsgruppe (IG), die eine in schwefelhaltigen Aminosäuren reduzierte Formula-Diät (Low_S) erhielt, und eine Kontrollgruppe (KG), die eine gängige Formula-Diät (Fresubin Energy Fibre Drink) erhielt, randomisiert. Den primären Endpunkt stellte das Auftreten der AKI nach KDIGO innerhalb von 72 Stunden postoperativ dar. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Chi-Quadrat- und Wilcoxon-Test zu einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$.

In der Auswertung zeigte sich eine signifikante Reduktion der Aufnahme von schwefelhaltigen Aminosäuren um 77 % in der IG (IG: 7,37 mg/kg/d versus KG: 32,33 mg/kg/d, $p<0,001$). Der primäre Endpunkt, die akute Nierenschädigung, trat in der IG mit 23 % nicht signifikant ($p=0,38$) häufiger auf als in der KG mit 16 %. Weder in der primären Analyse noch in den Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus zeigten sich positive Effekte bezüglich der sekundären Endpunkte: AKI bis zur Entlassung, Serumkreatininverlauf, maximaler Serumkreatininwert, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Mortalität.

Eine in schwefelhaltigen Aminosäuren reduzierte, präoperative Diät war im klinischen Setting durchführbar und sicher, zeigte jedoch keine nephroprotektiven Effekte nach Herzchirurgie. Gründe für die ausbleibenden positiven Effekte im Vergleich zu Tierversuchen könnten die Multimorbidität unseres Studienkollektivs, die kurze Interventionsdauer von sieben Tagen und die insgesamt geringe Inzidenz an AKI sein. Zukünftige Studien sollten daher eher auf medikamentöse Ansätze zur Ausbeutung der protektiven Effekte des Gasotransmitters Schwefelwasserstoff setzen.

2. Einleitung

2.1. Die akute Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung (akute kidney injury (AKI)) stellt mit einer Inzidenz von 23 % eine häufige Komplikation bei hospitalisierten Patient*innen dar.¹ Auf Intensivstationen liegt die Inzidenz mit 57,3 % sogar noch höher.² Die AKI ist ein Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen, die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens sowie einer chronischen Niereninsuffizienz. Die AKI geht mit einer erhöhten Mortalität von hospitalisierten Patient*innen von 21,9 %³ sowie einer 1,4- bis 3,09-Fach erhöhten Langzeit Mortalität einher.⁴ Das schlechte Overall-Outcome ist schon bei geringer Serumkreatininerhöhung zu beobachten und verschlechtert sich zunehmend mit steigendem KDIGO-Stadium (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).^{1,2,5-7} Durch die hohe Inzidenz und die schwerwiegenden Konsequenzen verursacht die AKI zunehmend hohe Gesundheitskosten.⁸

AKI wird dabei nach KDIGO definiert als Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das 1,5-Fache des Ausgangswerts innerhalb von sieben Tagen, oder Reduktion der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht/h für mindestens 6 Stunden.⁹

Tabelle 1: Einteilung der akuten Nierenschädigung nach KDIGO

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-Fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kg KG/h für 6–12 h
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-Fache des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kg KG/h für ≥ 12 h
3	Anstieg auf das $\geq 3,0$ -Fache des Ausgangswerts oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 μ mol/l) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patient*innen unter 18 Jahren Abnahme der eGFR auf < 35 ml/min/1,73 m ²	$< 0,3$ ml/kg KG/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes, KG Körpergewicht, eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

2.2. Pathophysiologie der AKI in der Herzchirurgie

Das Risiko für die Entwicklung einer AKI liegt bei herzchirurgischen Eingriffen bei bis zu 50 %. Davon benötigen rund 1 % im Verlauf eine Nierenersatztherapie.^{10,11} Damit gilt die Herzchirurgie, nach der Sepsis und Intoxikation, als Hauptrisikofaktor für eine AKI.^{12,13}

Das durchschnittliche Patientenkollektiv in der Herzchirurgie zeichnet sich durch langjährige Klappenerkrankung oder zurückliegenden Myokardinfarkt aus, was kombiniert mit anderen Risikofaktoren wie höheres Lebensalter, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz zu einer bereits präoperativ anfälligeren Niere führt.^{14,15}

In der Herzchirurgie wird intraoperativ die Aorta oberhalb der Aortenklappe abgeklemmt (cross clamp (CC)) und die Versorgung des Körpers mit oxygeniertem Blut erfolgt über die Herz-Lungen-Maschine. Auf diese Weise wird eine Operation am ruhenden Herzen ermöglicht. Gleichzeitig wird über die Herz-Lungen-Maschine das Blut gekühlt und so eine Hypothermie verursacht. Ischämie, Reperfusion, kontinuierlicher, nicht-pulsatiler Blutfluss, hoher Fremdoberflächenkontakt sowie Zerstörung von Erythrozyten über das Schlauchsystem und die Pumpe der Herz-Lungen-Maschine führen zu hämodynamischer Instabilität, einer akut ausgelösten systemischen Entzündungsreaktion und einer akuten Hämolyse.¹⁶ Die wichtigsten Vorgänge sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

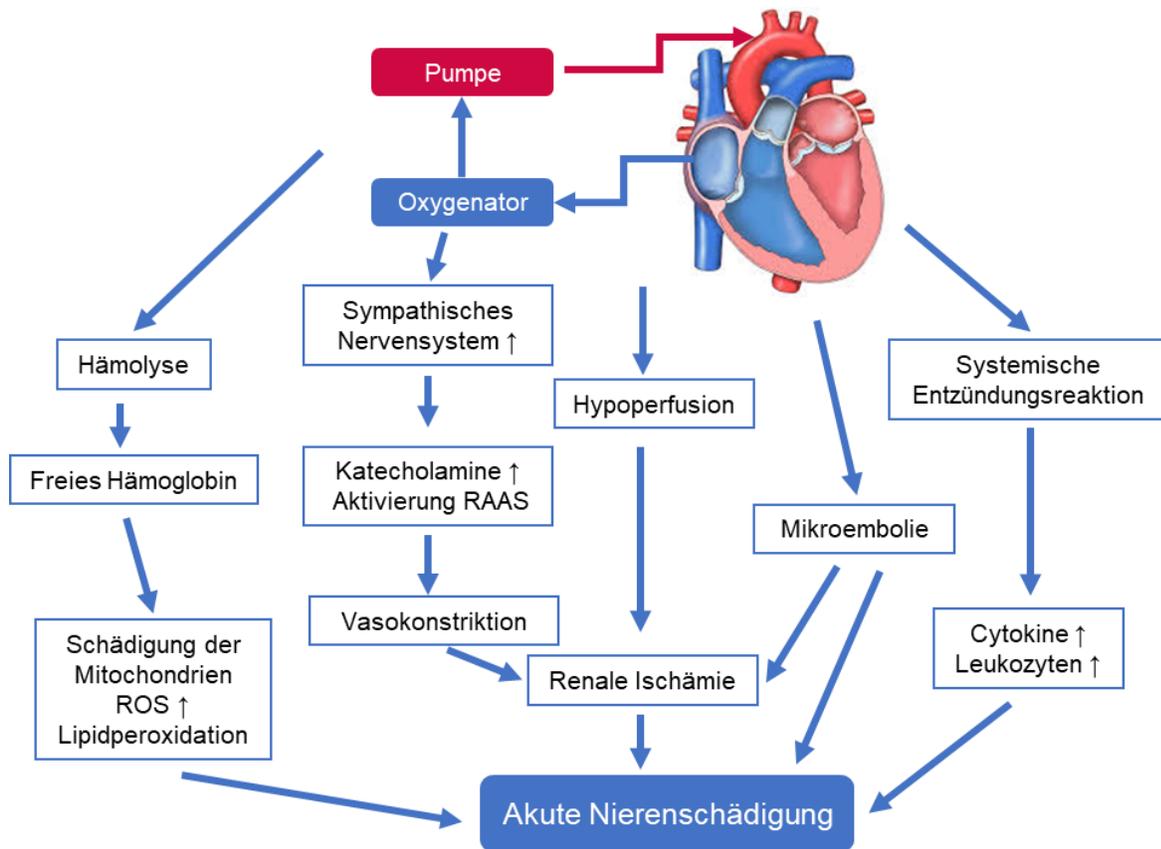


Abbildung 1: Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung (Eigene Darstellung nach O'Neal¹⁶)

Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führt zu hämodynamischer Instabilität und so zur Aktivierung des Sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) sowie Hypoperfusion. Durch hohen Fremdoberflächenkontakt wird eine systemische Entzündungsreaktion und Hämolyse ausgelöst. Durch verschiedene Mechanismen können diese Prozesse zu einer akuten Nierenschädigung führen. ROS Reaktive Sauerstoffspezies, RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron System

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist mit hämodynamischen Veränderungen assoziiert. Ein Hauptziel ist es, die Flussrate und den Perfusionsdruck so einzustellen, dass die regionale Organperfusion erhalten bleibt. Körpereigene Regulationsmechanismen, wie die Aktivierung des Sympathischen Nervensystems, die Ausschüttung von endogenen Katecholaminen und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, erschweren gemeinsam mit patientenspezifischen Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie oder vorbestehenden Tubulusschäden, die Steuerung.

Der Sauerstoffpartialdruck innerhalb der Niere ist inhomogen. So sind das Nierenmark und der kortikomedulläre Übergang mit einem Sauerstoffpartialdruck von nur 10-20 mmHg relativ

hypoxisch im Vergleich zur Nierenrinde und daher anfälliger für Ischämieschäden. Die sensible Balance zwischen kortikaler und medullärer Perfusion wird durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gestört. In Summe führen diese Faktoren perioperativ zu regionaler renaler Minderperfusion und Ischämie. Hoher Blutverlust und Mikroembolien wirken dabei aggravierend.¹⁵⁻¹⁷

Gewebeschäden, hoher Fremdoberflächenkontakt und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies sind die Hauptgründe für die systemische Entzündungsreaktion.¹⁶ Zytokine signalisieren die Einwanderung von Neutrophilen, Makrophagen und Lymphozyten ins Nierenparenchym.¹⁸ Die genauen Vorgänge der Schädigung durch Immunzellen sind komplex und noch nicht vollständig verstanden. Ein direkter Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und dem Auftreten einer AKI konnte bisher für Interleukin-6 gezeigt werden.¹⁹ Für die Sepsis wurde gezeigt, dass Entzündungsprozesse zu mikrozirkulatorischer und endothelialer Dysfunktion führen. Endotheliale Dysfunktion bedeutet, dass die Barriere zwischen Intravasalraum und Extravasalraum gestört ist. Dies führt zu vermehrter interstitieller Ödembildung und zu vermehrter Freisetzung von Adhäsionsmolekülen. Dies lockt wiederum mehr Immunzellen an und führt so zu einem Teufelskreis aus Entzündung, Endothel- und Epithelzelluntergang. Diese Prozesse konnten im Detail für den perioperativen Bereich noch nicht gezeigt werden, spielen aber in der postoperativen Intensivversorgung eine Rolle.¹⁸

Durch Hämolyse freigesetztes Hämoglobin wirkt toxisch auf die Niere, indem es direkt die Mitochondrien schädigt und somit die Sauerstoffaufnahme beeinträchtigt. Freigesetzte Eisenmoleküle stimulieren Lipidperoxidation und katalysieren die Produktion von schädigenden reaktiven Sauerstoffspezies.^{15,16} Billings et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass bei Patient*innen, die postoperativ eine AKI entwickelten, der Wert an freiem Hämoglobin doppelt so hoch war, als bei Patient*innen, die keine AKI entwickelten. Die Patient*innen hatten ein ähnliches Risikoprofil und die gleiche Operationsdauer.²⁰ Myoglobinurie, ausgelöst durch Gewebeschädigung, führt zusammen mit Hämoglobinurie und Interaktionen mit Tamm-Horsfall Proteinen zur Bildung von hyalinen Zylindern und somit zu Tubulärer Obstruktion.^{18,21}

Diese Prozesse können zeitlich in ein mehrphasiges Modell eingeordnet werden. Ausgelöst durch die Ischämie kommt es in der Initiationsphase zunächst zur funktionellen Schädigung von Tubuluszellen bei Erhalt der zellulären Integrität. Abhängig von Ausmaß und Dauer der Schädigung treten strukturelle Zellveränderungen auf (Extensionsphase). Diese werden durch

inflammatorische Prozesse verstärkt. Letztlich führt dies, abhängig von Ausmaß und Dauer der Schädigung, zu Zelluntergang und Tubulusnekrose.²²

Zur Abschätzung des Risikos für eine AKI nach Herzchirurgie wurde der Cleveland Clinic Foundation Score entwickelt. Dabei werden für verschiedene Risikofaktoren in Bezug auf Geschlecht, Vorerkrankungen, Operationsart und präoperative Serumkreatininwerte Punkte vergeben. Der Maximalwert beträgt 17. Ein Wert von 0 bis 2 entspricht einem niedrigen Risiko, 3 bis 5 einem mittleren Risiko und über 5 einem hohen Risiko.²³

2.3. Diagnostik der AKI

Die AKI wird seit 2012 nach KDIGO über Serumkreatinin und Urinausscheidung diagnostiziert. Diese Werte erlauben einen Rückschluss auf die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Serumkreatinin ist allerdings ein umstrittener Parameter, da der Wert erst ab einer Reduktion der GFR von mindestens 50 % ansteigt und daher eine Nierenschädigung spät detektiert.²⁴ Darüber hinaus ist die Höhe des Serumkreatinins von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Muskelmasse, Flüssigkeitsstatus und Ernährungsstatus abhängig.²⁵ Auch die Urinausscheidung kann bei einer akuten Schädigung noch normwertig sein und ist zudem stark vom Flüssigkeitsstatus abhängig.¹³

Dennoch haben diese Parameter einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag, auch weil andere Marker wie Cystatin C und Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) teilweise widersprüchliche Studienergebnisse liefern, teuer, nur aufwändig bestimmbar und noch nicht standardisiert sind.^{26,27} Eine ganze Reihe an Biomarkern von Cytokinen, Proteinen, Enzymen bis zu RNA-Fragmenten wurden in den letzten Jahren getestet, um eine frühe Schädigung der Nieren zu detektieren. Bis dato scheitert der klinische Einsatz aber an Limitierungen bei der Spezifität und Sensitivität sowie der komplizierten Handhabung. Daher kommen diese Biomarker derzeit überwiegend in klinischen Studien zur Anwendung.^{13,28}

2.3.1. Urin-Biomarker TIMP-2 und IGFBP7

Zwei vielversprechende Urin-Biomarker sind Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP-2) und Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7). Diese Proteine werden von Tubuluszellen der Niere bei Stress, beispielsweise durch Ischämie oder Entzündung, ausgeschüttet. Sie aktivieren die Expression von den Proteinen p27, p21 und p53, die über Inhibierung von Cyklin-abhängigen Kinasen zum Zellzyklus-Arrest in der G₁-Phase führen. Dieser Arrest gibt der Zelle Zeit potenzielle Schäden vor der Teilung zu reparieren.²⁹

TIMP-2 und IGFBP7 sind daher schon bei Stress erhöht und nicht erst wenn ein Funktionsverlust der Nieren eingetreten ist. Patient*innen mit einem hohen Risiko für eine AKI können so identifiziert werden bevor die Funktionseinschränkung eintritt.¹³ Eine frühzeitige Therapie könnte dann das Auftreten einer AKI verhindern.^{30,31}

Seit 2014 ist mit dem NephroCheck® (Astute Medical, San Diego, CA, USA) ein unkompliziert am Patientenbett verfügbarer Test zugelassen, der einen AKI-Risiko Score errechnet. Dieser Risiko Score ist die Konzentration von $[TIMP-2] \times [IGFBP7]$ in $(ng/ml)^2/1000$. Der Wert wird ohne Einheit angegeben.^{32,33}

In drei klinischen Studien mit über 1300 schwer kranken Patienten wurde für $[TIMP2] \times [IGFBP7] > 0,3$ eine Sensitivität von 89 % und für $[TIMP2] \times [IGFBP7] > 2,0$ eine Spezifität von 95 % festgestellt.^{34,35} Auch in Bezug auf die AKI nach Herzchirurgie konnte in mehreren Studien eine deutliche Überlegenheit gegenüber anderen Biomarkern mit einer Fläche unter der Kurve von 0,80 bzw. 0,81 gezeigt werden.^{36,37}

2.4. Behandlungsmöglichkeiten der AKI

Trotz intensiver Forschung existieren bis dato keine nierenspezifischen medikamentösen Maßnahmen zur Nephroprotektion im perioperativen Bereich. Die leitliniengerechte Behandlung besteht derzeit aus einem Maßnahmenbündel, das vor allem auf Optimierung der renalen Perfusion und Vermeidung von Nephrotoxinen, Hyperglykämie und Volumenüberladung basiert.^{38,39} Zusätzlich kann invasives Blutdruckmonitoring sowie die frühe Konsultation eines Nephrologen vorteilhaft sein. Zwei Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Diagnostik von Risikopatienten mittels $[TIMP2] \times [IGFBP7]$ und eine konsequente Anwendung dieses Maßnahmenbündels zur Reduktion der postoperativen AKI führt. Der Einfluss auf sekundäre Ergebnisse, wie Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Dauer des Krankenhausaufenthalts, oder andere nierenspezifische Komplikationen an Tag 30, 60 und 90, bleibt noch unklar.^{30,31} Sofern eine strukturelle Schädigung der Tubulusepithelien im Rahmen der AKI bereits eingetreten ist, ist verständlich, dass eine medikamentöse Therapie nicht erfolgreich sein kann. Therapieversuche, die eine beschleunigte Regeneration der Epithelzellen durch Implantation mesenchymaler Stammzellen zum Ziel haben, sind bislang im Tierversuch gescheitert.⁴⁰

2.5. Präkonditionierung

Eine andere Strategie zur Reduzierung der AKI ist die Präkonditionierung. Das Prinzip besteht darin, durch verschiedene Maßnahmen vor einer potenziellen Schädigung, endogene Mechanismen auszulösen, die organoprotektiv, hier speziell nephroprotektiv wirken.

2.5.1. Ischämische Präkonditionierung

Das wohl bekannteste Konzept ist die Ischämische Präkonditionierung. Bei der Ischämischen Präkonditionierung wird ein Organ, Gewebe oder Körperteil wiederholt einer kurzzeitigen, harmlosen Ischämie, gefolgt von Reperfusion, ausgesetzt. Erfolgt die Ischämie nicht direkt am untersuchten Organ, sondern an einem entfernten Körperteil (z.B. Arm, Bein) spricht man von entfernter ischämischer Präkonditionierung. Entfernte ischämische Präkonditionierung vor herzchirurgischen Eingriffen wurde in vielen klinischen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. So konnten Zarbock et al. eine deutliche absolute Risikoreduktion von 15 % bei Hochrisiko-Patienten zeigen.⁴¹ Dieses Ergebnis konnte in anderen groß angelegten Studien, wie der RIPHeart und der ERICCA Studie jedoch nicht bestätigt werden.^{42,43} Ein Cochrane Review kommt unter Berücksichtigung von 28 hochwertigen Studien, mit insgesamt 6851 Teilnehmern, zu dem Ergebnis, dass entfernte ischämische Präkonditionierung das Auftreten einer AKI nach großer Herz- und Gefäßchirurgie nicht signifikant verringert.⁴⁴ Nicht abschließend geklärt bleibt die Rolle der Propofol-Anästhesie als Störfaktor in Zusammenhang mit entfernter ischämischer Präkonditionierung.^{45,46}

2.5.2. Diätische Präkonditionierung

Ein weiterer Ansatz ist die diätische Präkonditionierung. Positive Auswirkungen auf Alterungsprozesse in Zusammenhang mit Kalorienrestriktion, die auf eine gesteigerte zelluläre Resilienz zurückgeführt werden, werden seit über 80 Jahren beschrieben.⁴⁷ Kalorienrestriktion für einen kurzen Zeitraum von wenigen Tagen bis Wochen schützt Mäuse signifikant vor Ischämie- und Reperfusionsschäden (ischemic reperfusion injury - IRI).⁴⁸ Grundmann et al. konnten einen leicht positiven Effekt auf die Nierenfunktion nach Herzchirurgie, bei einwöchiger 40-prozentiger präoperativer Kalorienrestriktion, erstmals auch beim Menschen zeigen. Die überwältigenden Ergebnisse aus Tierversuchen konnten bis dato jedoch nicht bestätigt werden.⁴⁹

Neuere Erkenntnisse lassen vermuten, dass nicht Kalorienrestriktion an sich, sondern die Reduktion von Proteinen, speziell die Reduktion bestimmter Aminosäuren für die positiven Effekte der Kalorienrestriktion verantwortlich sind.⁵⁰⁻⁵⁶ Der essentiellen schwefelhaltigen Aminosäure

Methionin wird in diesem Zusammenhang seit den Neunzigern eine entscheidende Rolle zugesprochen.⁵⁷

Methioninrestriktion führt zu verstärkter Transkription von Genen für die Schlüsselenzyme der Transsulfurierung: Cystathion- β -Synthase und Cystathion- γ -Lyase. Endprodukt der Transsulfurierung ist Schwefelwasserstoff (H_2S), ein endogener Gasotransmitter.^{52,58-60} H_2S wirkt als Signalmolekül über posttranslationale Sulfhydrylierung von Proteinen wie NF- κ B, oder E3 Ubiquitin Ligase Parkin, welche Zellveränderungen induzieren, die beispielsweise anti-apoptotisch oder neuroprotektiv wirken.^{61,62} Über Sulfhydrylierung der Protein Tyrosin Phosphatase 1B (PTP1B) erlaubt H_2S bei inflammatorischen Prozessen Zellen ihre Protein-Synthese zu stoppen, um Zellschäden zu reparieren.⁶² H_2S wirkt auch über Aktivierung bzw. Öffnung von Transmembranrezeptoren und Kanälen sowie als Vasodilatator.⁶³ Zusätzlich wird H_2S eine wichtige Funktion in der Atmungskette und als direktes Antioxidans zugeschrieben. So schützt H_2S über verschiedene Mechanismen vor akuter Ischämie und oxidativem Stress.^{58,59,62,64} Bos et al. konnten bei Ratten zeigen, dass die Produktion von endogenem H_2S Nierenschäden, verursacht durch renale ischämische Reperfusionsschäden, verringern und die Mortalität senken kann.⁶⁵ Die variablen Effekte von H_2S sind in Abbildung 2 veranschaulicht.

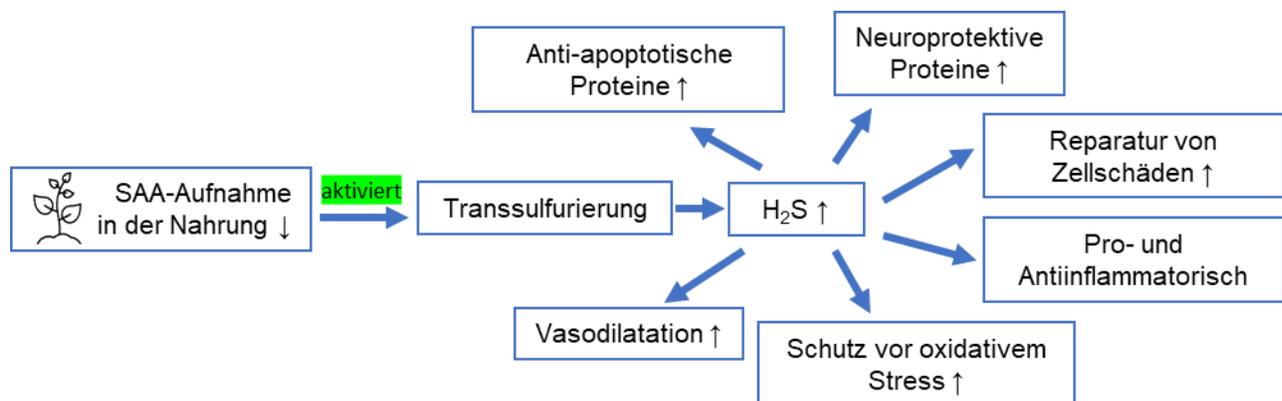


Abbildung 2: Effekte des Gasotransmitters H_2S auf die Zelle

Verringerte SAA-Aufnahme führt zu Aktivierung der Transsulfurierung und damit zu einer erhöhten endogenen H_2S Produktion. H_2S wirkt antiapoptotisch, neuroprotektiv, vasodilatativ, schützt vor oxidativem Stress, kann die Reparatur von Zellschäden verbessern und wirkt je nach Menge pro- oder antiinflammatorisch. H_2S Schwefelwasserstoff, SAA schwefelhaltige Aminosäuren (Methionin und Cystein)

Die andere schwefelhaltige Aminosäure Cystein ist nicht essenziell, da sie Zwischenprodukt der Transsulfurierung ist und daher aus Methionin synthetisiert werden kann. Cystein in der Nahrung hebt jedoch die positiven Effekte der Methioninrestriktion auf. Weshalb eine Reduktion von beiden schwefelhaltigen Aminosäuren (SAA) sinnvoll erscheint.⁶⁶

Lebensverlängernde Effekte und erhöhte Stressresistenz unter Methioninrestriktion wurden bei Hefen, Drosophila, C. Elegans, Mäusen, Ratten und nicht-menschlichen Primaten beobachtet.^{52,58,67-71} Positive Effekte in Bezug auf Alterungsprozesse und erhöhte Stressresistenz konnten bei in vitro kultivierten humanen diploiden Fibroblasten beobachtet werden.^{72,73} Koehler et al. konnten zeigen, dass Präkonditionierung durch SAA-Restriktion bei Nagetieren zu einem signifikant verbesserten Überleben und geringerer Nierenschädigung nach ischämisch induzierter AKI führt.⁷⁴

Studien zur Methioninrestriktion oder SAA-Restriktion am Menschen wurden bisher kaum durchgeführt. Erhöhte Fettoxidation und Verminderung von Leberlipiden konnten bei Erwachsenen mit metabolischem Syndrom unter 16-wöchiger Methioninrestriktion gezeigt werden.⁷⁵ Olsen et al. konnten positive Effekte auf Biomarker wie Fibroblasten Wachstumsfaktor 21 (FGF21) und die Expression von Genen der Lipogenese nach siebentägiger SAA-Restriktion bei übergewichtigen Frauen zeigen.⁷⁶ Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhter SAA Aufnahme und der Zunahme kardiometabolischer Risikofaktoren gezeigt werden.⁷⁷

Eine Möglichkeit SAA in der Nahrung zu reduzieren, besteht darin, tierische Proteinquellen durch pflanzliche, kollagen-basierte Proteinquellen zu ersetzen. Diese enthalten naturgemäß einen geringeren Anteil an SAA.

2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel der UNICORN Studie ist es, die Erkenntnisse aus präklinischen Studien auf die Klinik und den Menschen zu übertragen. Die Herzchirurgie eignet sich besonders gut zur Untersuchung, da die AKI eine häufige Komplikation ist und die Operationen in der Regel mit einer gewissen Vorlaufzeit geplant werden. Dies ermöglicht die Durchführung einer präoperativen, diätischen Maßnahme.

Hypothese: Eine einwöchige, präoperative SAA-Restriktion führt zur signifikanten Verringerung der AKI innerhalb von 72 Stunden nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

Neben dem primären Endpunkt, dem Auftreten von AKI, definiert nach KDIGO innerhalb von 72 Stunden nach Herzchirurgie wurden auch andere renale Endpunkte betrachtet:

- Inzidenz der AKI während der gesamten Hospitalisierung
- Häufigkeit der KDIGO Stadien I-III
- Absolute und relative Zunahme des Serumkreatinins nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden sowie maximaler Serumkreatininwert
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie während des Krankenhausaufenthalts und 180 Tage nach Herzchirurgie
- Mortalität während des Krankenhausaufenthalts und 180 Tage nach Herzchirurgie
- Dauer des Aufenthalts auf Intensivstation und Krankenhausaufenthalt insgesamt
- AKI-Risiko Score (NephroCheck®) vor und nach Herzchirurgie

3. Material und Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln genehmigt (Nr. 18-262) und in Einklang mit der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki sowie der harmonisierten ICH-Leitlinie zur Guten klinischen Praxis durchgeführt. Das Studienprotokoll ist auf www.clinicaltrials.gov (NCT03715868) registriert.

3.1. Allgemeines Studiendesign

Die Studie wurde monozentrisch am Studienzentrum der Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik Köln durchgeführt. Das Studiendesign war prospektiv, kontrolliert, randomisiert und doppelt-verblindet. Studieninteressierte wurden aus dem Herzzentrum der Uniklinik Köln im Zeitraum vom 01.02.2019 bis zum 31.08.2020 rekrutiert. Die Randomisierung erfolgte 1:1 in eine Interventionsgruppe (IG), die eine Formula-Diät mit erniedrigten schwefelhaltigen Aminosäuren (Low S_innovate (LS)) erhielt und in eine Kontrollgruppe (KG) mit einer Standard-Formula Diät (Fresubin Energy Fibre Drink (FEFD)). Die Teilnehmenden ernährten sich 7 Tage vor der geplanten Operation ausschließlich von der Formula-Diät. Die Teilnehmenden wurden regelmäßig telefonisch kontaktiert, um die Adhärenz zu erhöhen und bei auftretenden Schwierigkeiten zu unterstützen. Vor und während der Diät sowie nach der Operation wurden die Teilnehmenden körperlich untersucht, Blut-, Urin- und Stuhlproben entnommen.

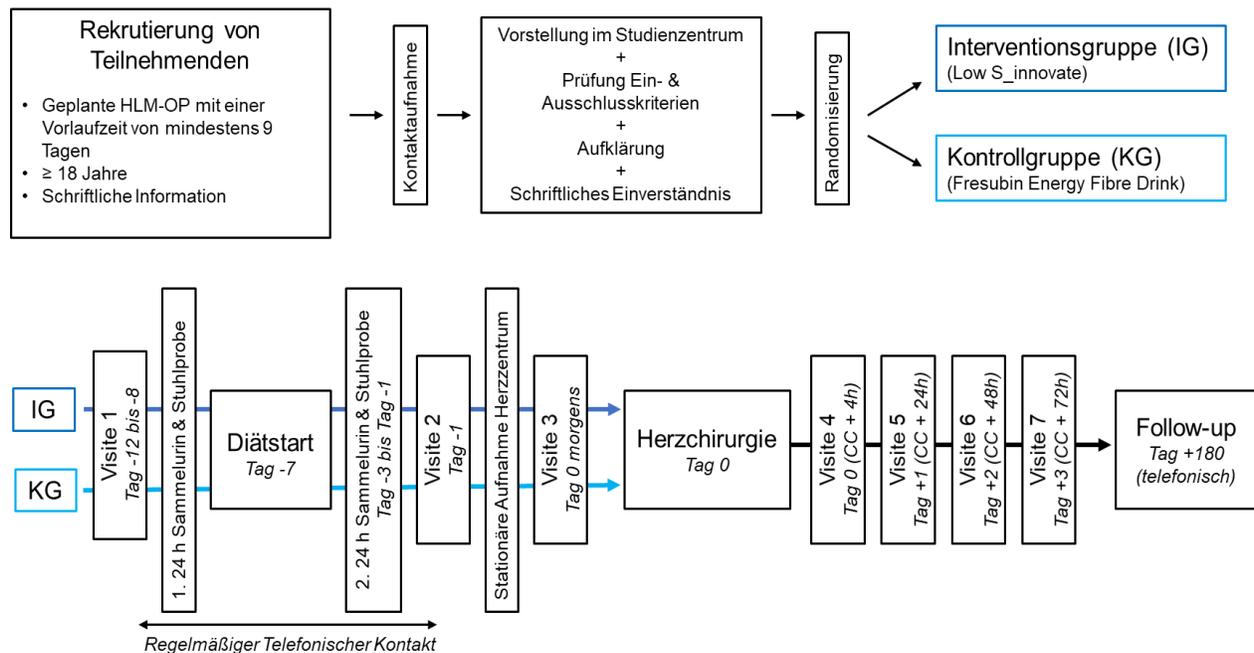


Abbildung 3: Studiendesign

Visite ist definiert als persönlicher Kontakt, HLM Herz-Lungen-Maschine, OP Operation, CC cross clamp

3.2. Auswahl der Studienpopulation

3.2.1. Ermittlung der Fallzahl

Eine interne Evaluation ergab, dass im Oktober 2017 circa 150 Patient*innen in der Uniklinik Köln eine elektive herzchirurgische Operation erhielten. Der mittlere präoperative Kreatininwert lag bei 1,04 mg/dl. Ungefähr 40 % aller Patient*innen entwickelten eine AKI nach der Operation. Das Ziel der Studie war die Reduktion der AKI um 50 %. Das bedeutet 20 % AKI im Vergleich zu 40 % AKI als Zielgröße.

Zur Abschätzung der Studienabbruchquote wurde die Adhärenz der Teilnehmenden als Hauptfaktor angenommen. Valide Daten über Diätabbruchquoten sind nicht verfügbar, da Diätstudien in der Regel mit längeren Beobachtungszeiträumen von Monaten bzw. Jahren arbeiten. In ähnlichen Diätprogrammen an der Uniklinik Köln wurden in der Regel 90 % Diät-Adhärenz in der ersten Woche beobachtet. Dies deckt sich auch mit unserer Vorgängerstudie über präoperative Kalorienrestriktion in der Herzchirurgie.⁴⁹ Da weder Gewichtsreduktion noch Kalorienreduktion in unserer Studie zum Tragen kamen, gingen wir von einer Abbruchquote von 15 % in beiden Gruppen aus.

SAS® 9.3 wurde für die Fallzahlberechnung verwendet. Bei einem alpha-Fehler von 0,05 und einer Power von 80 % ergaben sich unter Verwendung eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests die folgenden Fallzahlen.

- Randomisierung: 194 Teilnehmende
- Auswertung: 82 Teilnehmende pro Gruppe

3.2.2. Einschlusskriterien

Die Studienpopulation bestand aus Patient*innen, die für eine elektive Herzoperation mit einem Vorlauf von mindestens neun Tagen geplant waren. Die Indikationsstellung zur herzchirurgischen Operation erfolgte durch die betreuenden Ärzt*innen der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln.

1. Männer und Frauen \geq 18 Jahre
2. Geplanter herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine mit einer Vorlaufzeit von mindestens neun Tagen
3. Schriftliche Einwilligungserklärung bei vorliegender Geschäftsfähigkeit

3.2.3. Ausschlusskriterien

1. Terminale Niereninsuffizienz (Dialysepflichtigkeit)
2. Zustand nach Nierentransplantation
3. Vegetarischer Lebensstil/ rein vegetarische Ernährung
4. Unterernährung (BMI <18,5 kg/m²)
5. Kalorien-reduzierte Diät innerhalb der vorangegangenen vier Wochen
6. Konsumierende Grunderkrankung
7. Unkontrollierter lokaler oder systemischer Infekt
8. Kontraindikation für eine enterale Ernährung
9. Bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Inhaltsstoffe der eingesetzten Formula Diät
10. Schwangerschaft oder Stillzeit
11. Fehlende sichere Empfängnisverhütung oder fehlender Eintritt der Menopause (bei Frauen)
12. Teilnahme an anderen Interventionsstudien
13. Personen, die in einem Abhängigkeits- oder, Arbeitsverhältnis zu den Prüfer*innen stehen
14. Unterbringung in einer Anstalt aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung

3.3. Eingesetzte Formula-Diät

Die Teilnehmenden in beiden Gruppen erhielten eine vollwertige Formula-Diät. Die IG erhielt eine eigens für die Studie von Fresenius Kabi Deutschland GmbH hergestellte Formula-Diät: Low S_innovate (LS). Die KG erhielt eine in der Klinik gängige Formula-Diät: Fresubin Energy Fibre Drink (FEFD), ebenfalls hergestellt von Fresenius Kabi Deutschland GmbH. In der LS ist die Proteinquelle kollagenbasiert (pflanzlich), während die Proteinquelle des FEFD auf Kuhmilch basiert. In der LS beträgt der Gehalt an Methionin 0,042 g/100ml, der Gehalt an Cystein 0,002 g/100 ml und der Gesamt SAA-Gehalt 0,044 g/100 ml. In der FEFD beträgt der Gehalt an Methionin 0,158 g/100 ml, der Gehalt an Cystein 0,033 g/100 ml und der Gesamt SAA-Gehalt 0,191 g/100 ml. Die Menge der ausgegebenen Formula Diät wurde so errechnet, dass die Teilnehmenden idealerweise 25 kcal/kg Körpergewicht und mindestens 20 kcal/kg Körpergewicht pro Tag zu sich nahmen. Die Mindestaufnahme an Kalorien war wichtig, damit keine zusätzliche Kalorienrestriktion stattfinden konnte. Daraus ergibt sich eine tägliche Gesamt SAA-Aufnahme zwischen 8,3 mg/kg/d bis 10,3 mg/kg/d in der IG und zwischen 22,5 mg/kg/d bis 28,5 mg/kg/d in

der KG. Die SAA-Aufnahme sowie der Anteil an Aminosäuren in den beiden Formula-Diäten sind in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

Tabelle 2: SAA-Gehalt der beiden Formula-Diäten und errechnete SAA-Aufnahme in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe

Aminosäure	Interventionsgruppe [g/100ml]	Kontrollgruppe [g/100ml]
Methionin	0,042	0,158
Cystein	0,002	0,033
Gesamt SAA	0,044	0,191
Kalorienaufnahme	Gesamt SAA-Aufnahme	Gesamt SAA-Aufnahme
	Interventionsgruppe [mg/kg/d]	Kontrollgruppe [mg/kg/d]
20 kcal/kg/d	8,3	22,5
25 kcal/kg/d	10,3	28,5

SAA Schwefelhaltige Aminosäuren, d lat.: dies (Tag)

Tabelle 3: Aminosäuregehalt der beiden Formula-Diäten

Aminosäure	LS [g/100ml]	FEFD [g/100ml]
Alanin	0,500	0,181
Arginin	0,421	0,201
Asparaginsäure	0,356	0,569
Cystein	0,002	0,033
Glutamin	0,023	0,494
Glutaminsäure	0,594	0,701
Glycin	1,278	0,105
Histidin	0,059	0,157
Isoleucin	0,100	0,307
Leucin	0,186	0,545
Lysin	0,314	0,046
Methionin	0,042	0,158
Phenylalanine	0,127	0,278
Prolin	1,443	0,553
Serin	0,204	0,325
Threonin	0,132	0,254
Tryptophan	0,080	0,080
Tyrosin	0,060	0,304
Valin	0,155	0,388

LS LowS_innovate, FEFD Fresubin Energy Fibre Drink

Beide Formula-Diäten sind Nahrungsmittel gemäß § 14 der Verordnung über diätetische Lebensmittel (Diätverordnung) und keine Medizinprodukte. Die Formula-Diäten haben eine Energiedichte von 1,5 kcal/ml. Sie sind reich an einfach ungesättigten Fettsäuren, enthalten genügend mehrfach ungesättigte Fettsäuren und sind arm an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin. Die Deckung des täglichen Bedarfs an Vitaminen und Spurenelementen ist gewährleistet. Die Formula-Diäten sind glutenfrei und in den Geschmacksrichtungen Vanille und Orange verfügbar. Die Zusammensetzung entspricht den Ernährungsempfehlungen zur

Reduktion des kardiovaskulären Risikos der Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie, der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der deutschen Gesellschaft für Kardiologie.⁷⁸⁻⁸⁰ Die Formula-Diäten wurden in Form von Pulver in 300 g Packungen an die Teilnehmenden ausgegeben. Dieses musste vor dem Verzehr mit Wasser angerührt werden.

Die Formula-Diäten enthalten 1,8 mg Salz pro ml. Die Teilnehmenden kamen so bei einem Körpergewicht von 70 kg nur auf 2,1 g Salz pro Tag. Derzeit wird jedoch eine Salzaufnahme von ca. 5-6 g/Tag empfohlen.⁸¹ Die Teilnehmenden erhielten daher zusätzlich drei Salztabletten pro Tag. Diese enthielten je 1 g Salz. Die Salztabletten sollten über den Tag verteilt morgens um 8.00 Uhr, mittags um 12.00 Uhr und abends um 20.00 Uhr eingenommen werden.

Die Teilnehmenden wurden angewiesen sich ausschließlich von der Formula-Diät zu ernähren. Wasser (Mineralwasser und Leitungswasser) durfte unbegrenzt getrunken werden. Zur Steigerung der Adhärenz wurde den Probanden die Möglichkeit gegeben, zusätzlich zur Formula-Diät in geringem Maße andere „Snacks“ und Getränke zu sich zu nehmen. Zu diesem Zweck erhielten die Teilnehmenden eine Liste mit möglichen Nahrungsmitteln und Getränken, die keinen oder nur einen minimalen SAA-Gehalt aufweisen und die protokollspezifische SAA-Reduktion somit nicht gefährden (siehe Tabellen 4-6). Dabei durften maximal zwei Einheiten pro Tag aus Kategorie A, oder maximal eine Einheit pro Tag aus Kategorie B sowie zusätzlich maximal drei Einheiten pro Tag aus Kategorie C konsumiert werden. Es wurde ein Ernährungstagebuch ausgegeben, in dem die Menge der eingenommenen Formula-Diät, die Einnahme der Salztabletten und die zusätzlich konsumierten Nahrungsmittel dokumentiert wurden.

Tabelle 4: Zusätzlich erlaubte Lebensmittel, Kategorie A

Kategorie A	
Obst und Kompott	Portionsgröße
Apfel	1 Stück, 150 g
Apfelmus	1 Schälchen, 250 g
Apfelsine/ Orange	1 Stück, 150 g
Banane	1 Stück, 150 g
Birne	1 Stück, 150 g
Erdbeeren	1 Handvoll, 150 g
Grapefruit	½ Stück, 150 g
Heidelbeeren	1 Handvoll, 125 g
Kirsche, süß	1 Handvoll, 125 g
Kiwi	1 Stück, 100 g
Mandarine	1 Stück, 100 g
Pfirsich in der Dose	1 Schälchen, 125 g
Gemüse/ Salat	Portionsgröße
Gurke	½ Stück, 150 g
Möhre	2 Stück, 125 g
Tomate	2 Stück (ca. 150 g) oder 1 Handvoll Cherrytomaten
Feldsalat*	1 Teller/Schale, 50 g
Weitere Snacks	Portionsgröße
Kartoffelchips	25 g
Bonbons	2-3 Stück

*Maximal zwei Einheiten pro Tag aus Kategorie A, oder maximal eine Einheit pro Tag aus Kategorie B.
Zusätzlich maximal drei Einheiten pro Tag aus Kategorie C*

Tabelle 5: Zusätzlich erlaubte Lebensmittel, Kategorie B

Kategorie B	
Obst- / Gemüsesorten	Portionsgröße
Himbeeren	1 Handvoll, 125 g
Pfirsich	1 Stück, 125 g
Avocado	1 Stück, 125 g
Chinakohl*	1 Schale, max. 100 g
Kohlrabi	½ Stück, 150 g
Kopfsalat*	1 Teller/Schale, 100 g
Paprika	½ Stück, 100 g
Weitere Snacks	Portionsgröße
Fruchteis	1 Stück, 40-75 g
Zartbitterschokolade	20 g

*Maximal zwei Einheiten pro Tag aus Kategorie A, oder maximal eine Einheit pro Tag aus Kategorie B.
Zusätzlich maximal drei Einheiten pro Tag aus Kategorie C*

Tabelle 6: Zusätzlich erlaubte Getränke, Kategorie C

Kategorie C	
Getränke	Portionsgröße
Kaffee gebrüht (ohne Milch, Sahne)	1 Tasse, 150 ml
Tee (grün, schwarz) (ohne Milch)	1 Tasse, 150 ml
Apfelsaft , Orangensaft	1 Glas, 200 ml
Cola, Limonade	1 Glas, 200 ml
Rotwein, Weißwein	1 Glas, 125 ml
Sekt	1 Glas, 100 ml
Bier: Pils, Kölsch, alkoholfreies Bier (kein Weißbier/Hefeweizen)	1 Glas, 200-330 ml

*Maximal zwei Einheiten pro Tag aus Kategorie A, oder maximal eine Einheit pro Tag aus Kategorie B.
Zusätzlich maximal drei Einheiten pro Tag aus Kategorie C.*

3.4. Studienablauf

Die Rekrutierung der Teilnehmenden und Durchführung der Studie erfolgten vom 01.02.2019 bis zum 31.08.2020.

Studieninteressierte wurden über das Case Management der Herz- und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln identifiziert und schriftlich über die Studie informiert. Anschließend wurden potenzielle Teilnehmende telefonisch kontaktiert und für eine ausführliche Aufklärung und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in das Studienzentrum eingeladen. Nach eingehender Information durch den Prüfarzt/ die Prüfarztin und schriftlicher Einwilligung der Teilnehmenden erfolgte die Randomisierung. Diese erfolgte 1:1 in eine Kontroll- und eine Interventionsgruppe über eine Liste mit fortlaufenden Nummern und diesen entsprechend zugeordneten Formula-Diäten. Die Teilnehmenden wurden zusätzlich in über 70-Jährige und unter 70-Jährige unterteilt. Die Liste wurde vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln erstellt. Das Verpacken und Verblinden der Formula Diäten erfolgte durch Fresenius Kabi GmbH. Diese Vorgehensweise stellte die doppelte Verblindung sicher. Im Anschluss an die Randomisierung und die Verblindung wurde die Visite 1 durchgeführt.

Alle folgenden Zeitangaben beziehen sich auf den geplanten Termin der herzchirurgischen Operation, hier als Tag 0 definiert. Im Verlauf der Studie gab es sieben persönliche Kontakte mit den Teilnehmenden, hier als Visiten definiert und mehrere telefonische Kontakte (siehe Tabelle 7).

Sämtliche Blut- und Urinproben wurden im Labor der Uniklinik Köln untersucht und nach Standardmethoden analysiert. Das Körpergewicht und die Körperkonstitution wurden durch eine SECA-Waage mit integrierter Bioimpedanzanalyse (seca mBCA 515) durchgeführt. Die Bioimpedanzanalyse wurde zusätzlich mit einem Multifrequenz-Impedanzanalysator (Nutriguard-MS Vers. 2) durchgeführt. Die indirekte Kalorimetrie wurde mittels Spiroergometrie (Vyaire Vyntus CPX) durchgeführt. Die Analyse des AKI Risiko Scores [TIMP-2]x[IGFP7] erfolgte mittels NephroCheck® (Astute140®Meter).

Tabelle 7: Ablauf der Visiten und Telefonkontakte

Visite	Tag	Untersuchungen und Messungen
1	-12	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese und körperliche Untersuchung
	bis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erfassung anthropometrischer Daten, RR, HF, KT
	-8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blut- und Urinentnahme
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 24-h-Sammelurin & Stuhlprobe
	-8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Telefonischer Kontakt: Erinnerung Diätstart
	-7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Telefonischer Kontakt: Allgemeinbefinden, Diätadhärenz
	-5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Telefonischer Kontakt: Allgemeinbefinden, Diätadhärenz
	-4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Telefonischer Kontakt: Allgemeinbefinden, Diätadhärenz, Erinnerung 24-h-Sammelurin
	-3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Telefonischer Kontakt: Allgemeinbefinden, Diätadhärenz, Erinnerung an Aufnahme in der Uniklinik
2	-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhalt von Diättagebuch und unverbrauchter Diätahrung, 24-h-Sammelurin & Stuhlprobe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erfassung anthropometrischer Daten, RR, HF, KT ▪ Blut- und Urinentnahme
3	0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präoperative Blutentnahme: Scr, CRP, CK, Troponin T, LDH, Nt-ProBNP ▪ Präoperative Urinprobe: NephroCheck® [TIMP-2]x[IGFP7]
4	0 (CC +4 h)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postoperative Urinprobe: NephroCheck® [TIMP-2]x[IGFP7]
5	+1 (CC +24 h)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postoperative Blutentnahme: Scr, CRP, CK, Troponin T, LDH, Nt-ProBNP ▪ Postoperative Urinprobe: NephroCheck® [TIMP-2]x[IGFP7]
6	+2 (CC +48 h)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postoperative Blutentnahme: Scr
7	+3 (CC +72 h)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postoperative Blutentnahme: Scr
	+180	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Telefonischer Kontakt: Follow-up

RR Blutdruck, HF Herzfrequenz, KT Körpertemperatur, Scr Serumkreatinin, CRP C-reaktives Protein, CK Kreatinkinase, LDH Laktatdehydrogenase, Nt-ProBNP N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, TIMP-2 tissue inhibitor of metalloproteinase 2, IGFP7 Insulin-like growth factor-binding protein 7, CC cross clamp

3.4.1. Visite 1

Visite 1 fand zwischen Tag -12 und Tag -8, direkt nach der schriftlichen Einwilligung der Teilnehmenden statt. Es wurden die anthropometrischen Daten: Größe, Körpergewicht, Bauchumfang, sowie die Körperzusammensetzung erfasst. Der Kalorienbedarf wurde durch indirekte Kalorimetrie gemessen. Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur wurden gemessen sowie eine Anamnese der Krankheitsgeschichte und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es wurden eine Blutprobe und eine Urinprobe entnommen. Das Blut wurde auf Serumkreatinin (dreifach in mg/dl), Natrium, Kalium, Phosphat, Albumin, Harnstoff, Harnsäure, Triglyzeride, High density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), Lipoprotein a (Lp(a)), Insulin-like growth factor 1 (IGF1), Insulin und Aminosäuren untersucht. Der Spontanurin wurde auf Natrium, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, α 1-Mikroglobulin, Immunglobulin G (IgG) und Sediment untersucht. Zusätzlich wurde eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. In dieser wurden unter anderem Glukose und Laktat erfasst.

Nach Ablauf der Untersuchungen erhielten die Teilnehmenden ein Diättagebuch, Probenbehälter für Urin- und Stuhlproben sowie die Diätahrung. Den Teilnehmenden wurde ausführlich die Durchführung des 24-h-Sammelurins und Entnahme der Stuhlprobe erklärt. Diese sollte zwischen Tag -12 und Tag -8, also vor Beginn der Diät, erfolgen und per Post an das Studienzentrum gesendet werden.

Der 24-h-Sammelurin wurde auf Sediment, Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Magnesium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Gesamteiweiß, Albumin, α 1-Mikroglobulin, IgG und Osmolalität untersucht. Die Stuhlprobe wurde zur weiteren Untersuchung an die Mikrobiologie weitergeleitet.

3.4.2. Beginn der Diät und Telefonkontakte

Der Beginn der Diät erfolgte am Morgen von Tag -7. Die Teilnehmenden wurden an Tag -8 telefonisch an den bevorstehenden Beginn der Diät erinnert.

An Tag -7 und an Tag -5 erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme zur Evaluation des Befindens der Teilnehmenden und zur Beantwortung neu aufgetretener Fragen. Die Adhärenz wurde ermittelt und die Teilnehmenden an die korrekte Dokumentation im Diättagebuch erinnert. Der Telefonkontakt an Tag -4 umfasste zusätzlich die Erinnerung an den zweiten 24-h-Sammelurin und die zweite Stuhlprobe. Diese sollten zwischen Tag -3 und Tag -1, also während

der Diät, durchgeführt und zur Visite 2 ins Studienzentrum gebracht werden. Der Telefonkontakt an Tag -3 umfasste zusätzlich die Erinnerung an die bevorstehende Visite 2.

Die Telefonkontakte wurden durchgeführt, um die Adhärenz der Teilnehmenden zu erhöhen und mögliche Durchführungsfehler zu vermeiden. Nicht immer wurden die Teilnehmenden an den dafür vorgesehenen Tagen telefonisch erreicht, dann wurde ein erneuter Versuch am nächsten Tag unternommen.

3.4.3. Präoperative Visiten 2 und 3

Visite 2 erfolgte am Morgen von Tag -1. 24-h-Sammelurin, Stuhlproben, Diättagebuch und unverbrauchte Diätahrung wurden eingesammelt. Es wurden die anthropometrischen Daten: Größe, Körpergewicht, Bauchumfang, Körperzusammensetzung und Kalorienbedarf erfasst. Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur wurden gemessen sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Es wurden eine Blutprobe und eine Urinprobe entnommen. Das Blut wurde auf Serumkreatinin (dreifach in mg/dl), Natrium, Kalium, Phosphat, Albumin, Harnstoff, Harnsäure, Triglyzeride, HDL/LDL, Lp(a), IGF1, Insulin und Aminosäuren untersucht. Der Spontanurin wurde auf Natrium, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, α 1-Mikroglobulin, IgG und Sediment untersucht. Zusätzlich wurde eine BGA, in welcher auch Glukose und Laktat erfasst wurden, durchgeführt.

Nach Abschluss der Untersuchungen wurden die Teilnehmenden von der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln stationär aufgenommen. Die präoperativen Standarduntersuchungen wurden durchgeführt. Die Diät wurde bis zur präoperativen, obligatorischen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz fortgeführt.

Wenn die Operation kurzfristig von der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie verschoben wurde, konnte die Diät bis zum neuen Operationstermin um maximal 7 Tage verlängert werden. Wurde das Datum der Operation noch vor Diätbeginn verschoben, wurde der Start der Diät an das neue Datum angepasst. In diesem Fall wurde eine erneute Visite 1a, identisch zu Visite 1 durchgeführt, wenn der Operationstermin um mehr als 30 Tage verschoben wurde.

Visite 3 erfolgte an Tag 0, am Morgen vor der Operation. Es wurde eine Blutprobe entnommen und auf Serumkreatinin (dreifach in mg/dl), Harnstoff, C-reaktives Protein, Kreatinkinase (CK), Troponin T, Laktatdehydrogenase (LDH) und N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) untersucht. Ein kleines Blutbild und eine BGA wurden durchgeführt. Der Spontanurin

wurde auf Natrium, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, α 1-Mikroglobulin, IgG, Sediment und mit dem NephroCheck® (Astute Medical) auf [TIMP-2]x[IGFP7] untersucht. Wenn keine Urin-Probe entnommen werden konnten, wurde stattdessen die Probe von Tag -1 verwendet. Diese Werte wurden als Ausgangswerte für die spätere Auswertung herangezogen.

3.4.4. Postoperative Visiten 4-7 und Follow-up

Visite 4 erfolgte an Tag 0, 4 Stunden (+/- 30 min) nach Einsetzen der intraoperativen Ischämie. Dafür wurde der Zeitpunkt des Abklemmens der Aorta (CC-Zeit) laut Operationsprotokoll gewählt. Es wurde Spontanurin entnommen und mit dem NephroCheck® (Astute Medical) auf [TIMP-2]x[IGFP7] untersucht. Weiterer Spontanurin wurde zur späteren Untersuchung bei -80°C eingefroren.

Visite 5 erfolgte an Tag +1, 24 Stunden (+/- 30 min) nach Einsetzen der intraoperativen Ischämie. Es wurde eine Blutprobe entnommen und auf Serumkreatinin (dreifach in mg/dl), Harnstoff, C-reaktives Protein, CK, Troponin T, LDH und NT-ProBNP untersucht. Ein kleines Blutbild und eine BGA wurden durchgeführt. Der Spontanurin wurde auf Natrium, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, α 1-Mikroglobulin, IgG, Sediment und mit dem NephroCheck® auf [TIMP-2]x[IGFP7] untersucht.

Visite 6 erfolgte an Tag +2, 48 Stunden (+/- 30 min) nach Einsetzen der intraoperativen Ischämie. Das Blut wurde auf Serumkreatinin (dreifach in mg/ dl) und Harnstoff untersucht und eine BGA durchgeführt.

Visite 7 erfolgte an Tag +3, 72 Stunden (+/- 30 min) nach Einsetzen der intraoperativen Ischämie. Das Blut wurde auf Serumkreatinin (dreifach in mg/ dl) und Harnstoff untersucht und eine BGA durchgeführt.

Bei den Visiten 1, 2, 5, 6 und 7 wurde zusätzlich Zentrat von Heparinröhrchen, Serumröhrchen und Spontanurin für spätere Untersuchungen bei -80 °C eingefroren (Biobank).

Proben die während des stationären Aufenthalts standardmäßig von der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie abgenommen und untersucht wurden, wurden miterfasst. Dies galt insbesondere für Serumkreatinin, C-reaktives Protein, Leukozytenzahl, LDH, CK, Troponin T, NT-ProBNP und Laktat. Dies galt auch für den stationären Aufenthalt über 72 Stunden nach der Operation, wenn keine Blut- und Urinproben mehr speziell für die Studie entnommen wurden. Die Notwendigkeit

einer Nierenersatztherapie, Komplikationen, Tod, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Gesamtdauer des stationären Aufenthalts wurden ebenfalls erfasst.

180 Tage nach der Operation wurden die Teilnehmenden telefonisch kontaktiert, um die 30- und 180-Tage Mortalität, sowie die Dialysepflichtigkeit zu evaluieren.

3.5. Datenverwaltung und -auswertung

Die Datenverwaltung sowie Auswertung wurden mit der Analysesoftware SAS 9.4, SAS Institute Inc., Cary, USA und IBM SPSS® Statistics Version 23, IBM Corp., Armonk, NY, USA durchgeführt.

Die Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln. Der primäre Endpunkt wurde mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Für die sekundären Endpunkte, sowie die Merkmale wurden außerdem der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Fisher-Test und der Wilcoxon-Test angewendet. Alle Tests wurden zu einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ durchgeführt.

Die primäre Auswertung erfolgte für die Intention-to-treat-Population (ITT). Die ITT-Population umfasst alle Teilnehmenden, die in die Studie eingewilligt haben und denen eine Diät zugewiesen wurde. Die Analyse der primären und sekundären Endpunkte erfolgte für alle Teilnehmenden die tatsächlich operiert wurden. Sekundär wurde die Per-Protokoll-Population (PP) analysiert. Die PP-Population umfasst alle Teilnehmenden, die wie geplant operiert wurden, deren Serumkreatininwert vor der Operation und in den ersten 72 h nach der Operation erfasst und dokumentiert wurde und deren SAA-Aufnahme bei < 12 mg/kg/d in der Interventionsgruppe bzw. ≥ 25 mg/kg/d in der Kontrollgruppe lag. Subgruppenanalysen wurden an den ITT- und PP-Populationen für Geschlecht, Alter und Diabetes mellitus durchgeführt. Zum primären Endpunkt wurden adjustierte Analysen bezüglich des Geschlechts, des Körpergewichts und der Vorerkrankungen mittels logistischer Regression durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Intention-to-treat-Analyse

Zwischen dem 01.02.2019 und dem 31.08.2020 gab es 4.206 geplante Aufnahmen in der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie. Aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie war eine Fortsetzung der Studie nach dem 31.08.2020 aufgrund regulatorischer Maßnahmen (Isolation, Reduktion nicht-medizinisch wichtiger Patientenkontakte, etc.) nicht möglich. Die Studie musste daher, trotz planmäßiger Rekrutierung, vor dem Erreichen der errechneten Fallzahl abgebrochen werden. Im besagten Zeitraum erfüllten 392 Patient*innen laut Patientenakte die Einschlusskriterien und wurden kontaktiert. 273 Patient*innen lehnten die Teilnahme ab. 119 Patient*innen wurden gescreent und 115 Patient*innen erfüllten die Einschlusskriterien. Insgesamt 4 Patient*innen erfüllten nicht die Einschlusskriterien und wurden aufgrund von vegetarischer Ernährung (n=1), Sprachbarrieren (n=2) und konsumierender Grunderkrankung (n=1) ausgeschlossen. Für 115 Teilnehmende erfolgte die Randomisierung in die Interventionsgruppe (n=56) und die Kontrollgruppe (n=59). In der IG wurde für 13 Teilnehmende der primäre Endpunkt nicht erreicht, da 8 Teilnehmende ihr Einverständnis zurückzogen und bei 5 Teilnehmenden die Operation abgesagt wurde. Die Analyse der primären und sekundären Endpunkte erfolgte in der IG für 43 Teilnehmende und das 6-Monate Follow-Up war bei 40 Teilnehmenden erfolgreich. In der KG wurde für 9 Teilnehmende der primäre Endpunkt nicht erreicht, da 5 Teilnehmende ihr Einverständnis zurückzogen, bei 3 Teilnehmenden die Operation abgesagt wurde und bei einem Teilnehmenden der Tod vor der stationären Aufnahme eintrat. Die Analyse der primären und sekundären Endpunkte erfolgte in der KG für 50 Teilnehmende und das 6-Monate Follow-Up war für 48 Teilnehmende erfolgreich.

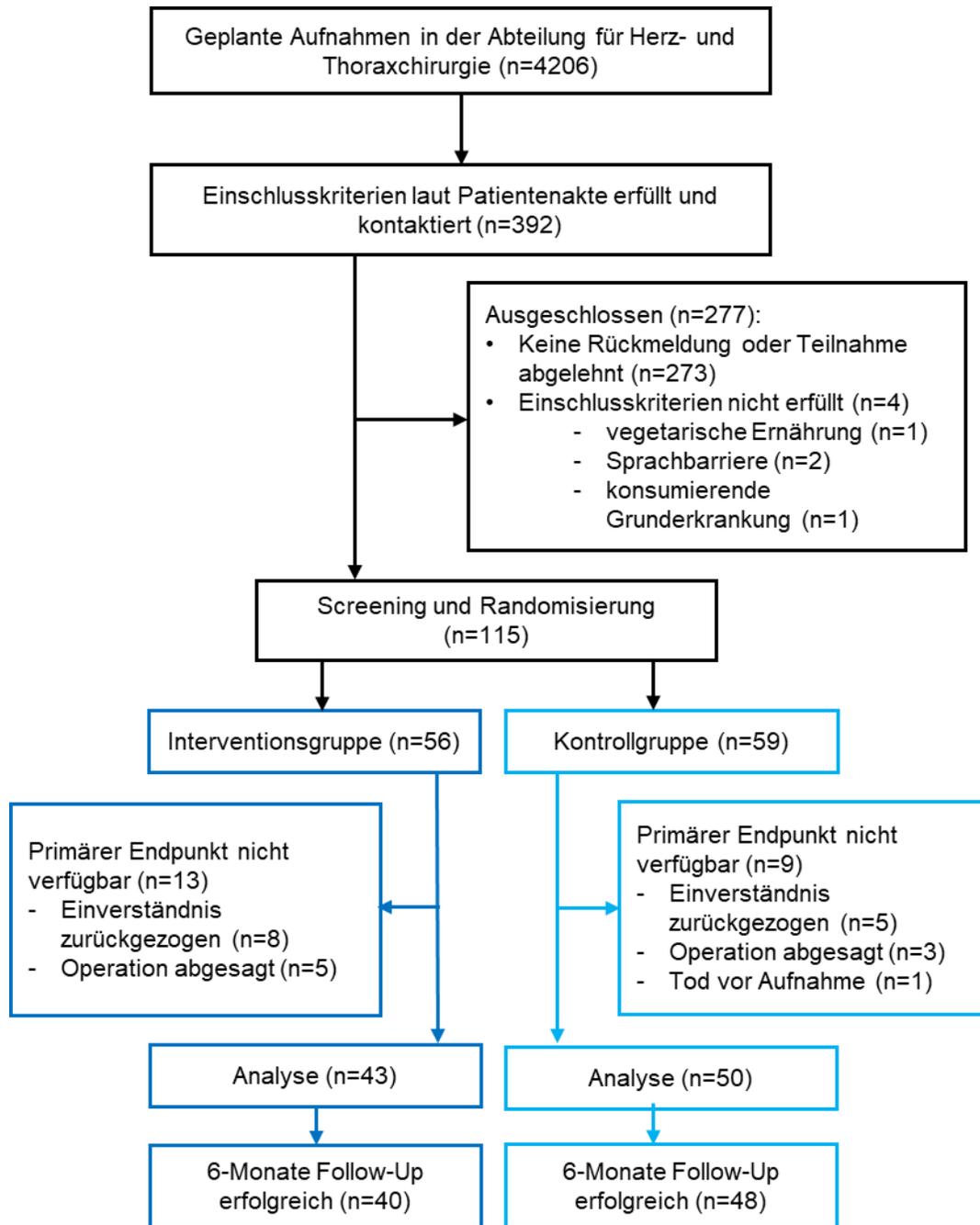


Abbildung 4: Consort Flussdiagramm

4.1.1. Merkmale der Studienpopulation

Die beiden Gruppen zeigten hinsichtlich des Alters keinen signifikanten Unterschied. Das mediane Alter lag in der IG bei 67 Jahren und in der KG bei 69 Jahren. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigte sich ein erhöhter Anteil an weiblichen Teilnehmenden in der Kontrollgruppe mit 46 % im Vergleich zur IG mit 23 %. Dieser Unterschied war mit $p=0,01$

signifikant. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Gewicht ($p < 0,01$) mit 88 kg in der IG und 78 kg in der KG. Beim BMI unterscheiden sich die beiden Gruppen mit 28 kg/m^2 nicht signifikant.

Tabelle 8: Merkmale der Studienpopulation - Alter, Geschlecht, Gewicht und BMI

	Interventionsgruppe (n=56)	Kontrollgruppe (n=59)	p-Wert
Alter [a], Median (IQR)	67 (61-74)	69 (63-76)	ns
Männlich [n] (%)	43 (77 %)	32 (54 %)	0,01
Weiblich [n] (%)	13 (23 %)	27 (46%)	0,01
Gewicht Visite 1 [kg], Median (IQR)	88 (78,4-99,8)	78 (66,6-87,0)	<0,01
BMI Visite 1 [kg/m^2], Median (IQR)	28 (26,1-32,6)	28 (24,1-30,3)	0,065

a lat.: annus (Jahr), ns nicht signifikant, IQR Interquartilsabstand, BMI Body-Mass-Index

Bei den Vorerkrankungen zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung (CKD), einer Herzinsuffizienz nach NYHA, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), einer arteriellen Hypertonie, eines Vorhofflimmerns, eines Diabetes mellitus, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer Aortenklappenstenose, einer Mitralklappeninsuffizienz oder einer Mitralklappenstenose. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich für die koronare Herzkrankheit (KHK) und die Aortenklappeninsuffizienz. Beide waren in der IG signifikant häufiger. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Cleveland Clinic Foundation Scores. Dieser war im Median in beiden Gruppen bei 2 und entsprach somit einem niedrigen Risiko für eine AKI.

Tabelle 9: Vorerkrankungen in der Studienpopulation

Vorerkrankungen [n], (%)	Interventionsgruppe (n=56)	Kontrollgruppe (n=59)	p-Wert
CKD	9 (16 %)	11 (19%)	0,716
Herzinsuffizienz	8 (14 %)	9 (15 %)	0,948
pAVK	2 (7 %)	7 (12 %)	0,098
KHK	36 (64 %)	27 (46 %)	0,046
Arterielle Hypertonie	37 (66 %)	33 (56 %)	0,265
Vorhofflimmern	16 (29 %)	15 (25 %)	0,704
Diabetes mellitus Typ I	0 (0 %)	1 (2 %)	0,328
Diabetes mellitus Typ II	12 (21 %)	16 (27 %)	0,477
COPD	8 (14 %)	7 (12 %)	0,70
Aortenklappeninsuffizienz	19 (34 %)	7 (12 %)	0,005
Aortenklappenstenose	22 (39 %)	20 (34 %)	0,549
Mitralklappeninsuffizienz	18 (32 %)	22 (37 %)	0,563
Mitralklappenstenose	3 (5 %)	2 (3 %)	0,605
Cleveland Clinic Foundation score, Median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,587

CKD chronische Nierenerkrankung, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK Koronare Herzkrankheit, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung, IQR Interquartilsabstand

Es wurde die Einnahme von Beta-Blockern, ACE-Hemmern (Ramipril, Enalapril, Lisinopril), AT-1-Antagonisten (Valsartan, Candesartan), Calciumkanalblockern (Amlodipin, Verapamil, Lercandipin), Statinen (Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin), Insulin und oralen Antidiabetika (Metformin, Glimepirid) erfasst. Die Häufigkeiten sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Medikamenteneinnahme in der Studienpopulation

Medikamente [n], (%)	Interventionsgruppe (n=56)	Kontrollgruppe (n=59)
Beta Blocker	32 (57 %)	40 (68 %)
ACE-Hemmer	25 (45 %)	23 (39 %)
AT-1-Antagonist	16 (29 %)	22 (37 %)
Ca-Kanalblocker	14 (25 %)	14 (24 %)
Statine	37 (66 %)	36 (61 %)
Insulin	1 (2 %)	10 (17 %)
Orale Antidiabetika	11 (20 %)	12 (20 %)

ACE Angiotensin-Converting-Enzym, AT-1 Angiotensin-1, Ca Calcium

4.1.2. Einflüsse der Diät

Anhand der Diättagebücher wurde die durchschnittliche Kalorien- und SAA-Aufnahme errechnet. Bei der Kalorienaufnahme ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit 25,30 kcal/kg/d und der Kontrollgruppe mit 25,46 kcal/kg/d. In keiner Gruppe fand folglich eine Kalorienrestriktion statt. Die durchschnittliche SAA-Aufnahme wurde inklusive der zusätzlich konsumierten Lebensmittel errechnet und unterschied sich signifikant zwischen beiden Gruppen mit 7,37 mg/kg/d in der Interventionsgruppe und 32,33 mg/kg/d in der Kontrollgruppe. In der IG fand eine SAA-Restriktion um 77 % im Vergleich zur KG statt.

Methionin im Serum zeigte vor der Diät keinen signifikanten Unterschied in der IG im Vergleich zur KG mit 23 µmol/l respektive 24 µmol/l. Nach der Diät, zu Visite 2 war Methionin im Serum in der IG mit 21 µmol/l signifikant niedriger als in der KG mit 29 µmol/l. Somit war Methionin im Serum in der IG um 27,6 % niedriger als in der KG. In beiden Gruppen nahmen die fettfreie Masse und das Körperwasser im Median unter der Diät leicht ab. Die Änderung der Körperzusammensetzung unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 11: Durchschnittliche Kalorien- und SAA-Aufnahme

	Interventionsgruppe (n=56)	Kontrollgruppe (n=59)	p-Wert
Kalorienaufnahme [kcal/kg/d], Median (IQR)	25,3 (21,86-26,73)	25,46 (22,95-26,98)	0,422
SAA-Aufnahme [mg/kg/d], Median (IQR)	7,37(6,4-7,8)	32,33 (28,92-33,6)	<0,001
Serum Methionin Visite 1 [μ mol/l], Median (IQR)	23 (18,5 -29)	24 (20-30)	0,557
Serum Methionin Visite 2 [μ mol/l], Median (IQR)	21 (19-27)	29 (24-36)	<0,001
Δ Fettfreie Masse, Visite 1 – Visite 2 [kg], Median (IQR)	-1,5 (-2,7 bis (-0,4))	-0,8 (-1,8 bis 0)	0,13
Δ Körperwasser, Visite 1 – Visite 2, [kg], Median (IQR)	-1,1 (-2 bis (-0,5))	-0,6 (-1,3 bis 0)	0,06

SAA schwefelhaltige Aminosäuren, d lat.: dies (Tag), IQR Interquartilsabstand, Δ Differenz

Zu Visite 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Aminosäureprofil zwischen den beiden Gruppen. Nach der Diät, zu Visite 2 zeigte sich für 81 % der getesteten Aminosäuren, exklusive Methionin, eine signifikant unterschiedliche Konzentration im Serum zwischen der IG und der KG. Cystein als weitere schwefelhaltige Aminosäure konnte aus methodischen Gründen nicht gemessen werden.

Tabelle 12: Aminosäureprofil im Serum nach der Diät (Visite 2)

Aminosäuren im Serum Visite 2 [µmol/l], Median (IQR)	Interventionsgruppe (n=56)	Kontrollgruppe (n=59)	p-Wert
Alanin	546 (453-652)	489 (416-559)	0,015
Alpha-Aminobuttersäure	16 (13-21)	21 (17-24)	<0,001
Arginin	67 (46-90)	47 (35-62)	0,001
Asparagin	37 (30-45)	48 (40-54)	<0,001
Asparaginsäure	10 (7-12)	7 (6-9)	<0,001
Citrullin	45 (32-45)	34 (29-46)	0,021
Cystin	69 (58-80)	70 (57-118)	0,735
Glutamin	666 (614-735)	654 (564-740)	0,599
Glutaminsäure	80 (57-113)	72 (51-112)	0,537
Glyzin	517 (435-672)	210 (182-259)	<0,001
Histidin	65 (59-74)	77 (69-87)	<0,001
Isoleuzin	50 (31-64)	77 (65-91)	<0,001
Leuzin	109 (86-126)	144 (127-174)	<0,001
Lysin	190 (166-217)	230 (201-255)	<0,001
Ornithin	132 (119-162)	98 (84-116)	<0,001
Phenylalanin	51 (45-57)	71 (62-79)	<0,001
Prolin	407 (337-560)	285 (245-343)	<0,001
Serin	165 (139-191)	102 (87-128)	<0,001
Taurin	97 (77-112)	89 (78-100)	0,182
Threonin	107 (88-128)	132 (115-165)	<0,001
Tyrosin	69 (55-79)	103 (91-127)	<0,001
Valin	232 (211-272)	278 (244-343)	<0,001

IQR Interquartilsabstand

Das Auftreten von Diarrhoen war in der IG signifikant häufiger als in der KG (35,7 % versus 18,6 %). Von Übelkeit wurde in der KG nicht signifikant häufiger berichtet.

Tabelle 13: Auftreten von Diarrhoe und Übelkeit unter der Diät

	Interventionsgruppe (n=56)	Kontrollgruppe (n=59)	p-Wert
Durchfall [n] (%)	20 (35,7 %)	11 (18,6 %)	0,039
Übelkeit [n] (%)	7 (12,5 %)	10 (16,9 %)	0,502

4.1.3. Serumkreatinin vor und nach der Diät

Das Serumkreatinin betrug vor der Diät zur Visite 1 (Tag -12 bis -8) im Median 0,99 mg/dl (IQR 0,90-1,17 mg/dl) in der IG und 0,98 mg/dl (IQR 0,79-1,28 mg/dl) in der KG. Nach der Diät zur Visite 2 (Tag -1) betrug das Serumkreatinin in der IG 1,02 mg/dl (IQR 0,88-1,21 mg/dl) und in der KG 0,97 mg/dl (IQR 0,82-1,25 mg/dl). Zu beiden Zeitpunkten waren die Unterschiede zwischen IG und KG nicht signifikant.

Die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) betrug zur Visite 1 in der IG 77,5 ml/min (IQR 60-87,5 ml/min) und in der KG 74,0 ml/min (48-90 ml/min). Zur Visite 2 betrug die eGFR in der IG 71,5 ml/min (57,5-85 ml/min) und in der KG 69,5 ml/min (50-89 ml/min). Die Unterschiede in der eGFR waren nicht signifikant.

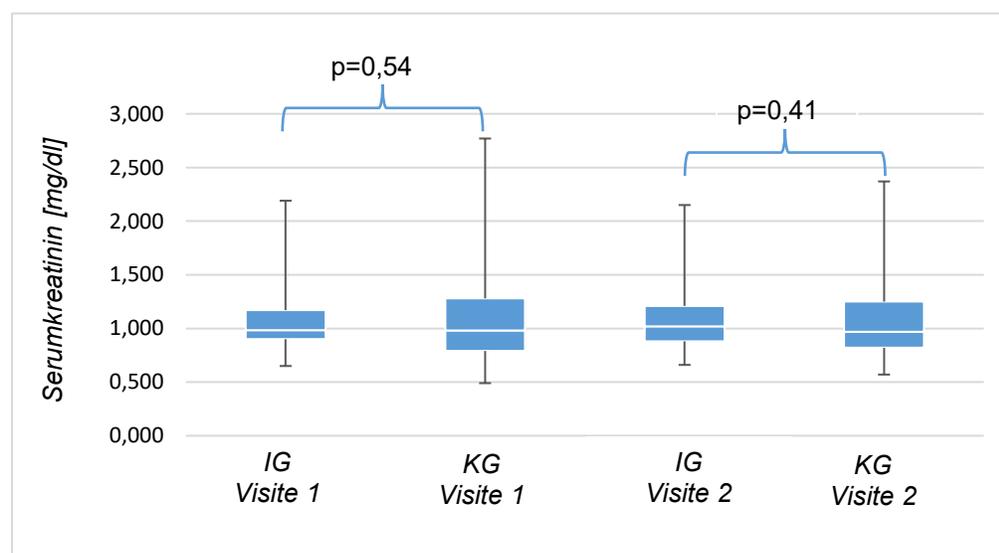


Abbildung 5: Serumkreatinin an Visite 1 (Tag -12 bis -8) sowie an Visite 2 (Tag -1)

Median mit 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum, IG Interventionsgruppe, KG Kontrollgruppe

4.1.4. Art der chirurgischen Intervention und Operationsmerkmale

In der IG erhielten 16,3 % einen koronararteriellen Bypass und 18,6 % eine Klappenoperation. 65,1 % erhielten eine Kombination aus beidem. In der KG erhielten 10 % einen koronararteriellen Bypass und 36 % eine Klappenoperation. 54 % erhielten eine Kombination aus beidem.

Tabelle 14: Art der chirurgischen Intervention

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=50)
Nur Koronararterieller Bypass [n] (%)	7 (16,3 %)	5 (10 %)
Nur Klappenoperation [n] (%)	8 (18,6 %)	18 (36 %)
Kombination oder Sonstiges [n] (%)	28 (65,1 %)	27 (54 %)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG in Bezug auf die Bypasszeit, die Ischämiezeit oder die Flüssigkeitsbilanz während der Operation.

Tabelle 15: Operationsmerkmale

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
Bypasszeit [min.], Median (IQR)	108 (91-119)	112 (89-135,5)	0,589
Ischämiezeit [min.], Median (IQR)	67 (47-78,5)	67,5 (56,5-91)	0,557
Flüssigkeitsbilanz [ml], Median (IQR)	2432 (1833-3583)	2533 (2044-3331)	0,912

IQR Interquartilsabstand

4.1.5. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde als Auftreten einer AKI nach KDIGO innerhalb von 72 Stunden nach Operation definiert. Als Ausgangswert wurde der Serumkreatininwert an Visite 3 (Tag 0), am Morgen vor der Operation definiert. In den regulären Visiten (5-7) entwickelten in der IG 23 % eine AKI und 16 % in der KG. Dieser Effekt war nicht signifikant. Betrachtet man zusätzlich das Routinelabor und Urinausscheidung bis 72 Stunden nach Operation entwickelten in der IG 26 % eine AKI und in der KG 20 %. Dieser Effekt war nicht signifikant.

Tabelle 16: Primärer Endpunkt ITT-Population

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
AKI reguläre Visiten bis 72 h nach OP [n] (%)	10 (23 %)	8 (16 %)	0,377
AKI inklusive Routinelabor und Urin bis 72 h nach OP [n] (%)	11 (26 %)	10 (20 %)	0,521

AKI Akute Nierenschädigung

4.1.6. Sekundäre Endpunkte

Inzidenz der AKI bis zur Entlassung und KDIGO Stadien

Die Inzidenz der AKI stieg in beiden Gruppen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. In der IG entwickelten 27 % eine AKI und in der KG 28 %. Der Effekt war nicht signifikant. Die aufgetretenen AKI wurden nach KDIGO in Stadien eingeteilt. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied. In die Auswertung wurden alle verfügbaren Messungen (reguläre Visiten, Routinelabor, Urinausscheidung) bis zur Entlassung miteinbezogen.

Tabelle 17: AKI bis zur Entlassung und Einteilung in KDIGO Stadien

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
AKI bis zur Entlassung [n] (%)	16 (37 %)	14 (28 %)	0,344
KDIGO Stadien bis zur Entlassung [n] (%)			0,19
0	27 (63 %)	42 (84 %)	
1	9 (21 %)	11 (22 %)	
2	7 (16 %)	2 (4 %)	
3	0 (0%)	1 (2 %)	

AKI Akute Nierenschädigung, KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Serumkreatininverlauf

Es wurde die Serumkreatininveränderung in den ersten 72 Stunden nach Beginn der Ischämiezeit ausgewertet. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Serumkreatininwerten der KG und der IG. Der maximale Serumkreatininwert war nicht signifikant

unterschiedlich. Ebenso zeigte sich zu keinem Zeitpunkt in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausgangswert und den postoperativen Serumkreatininwerten.

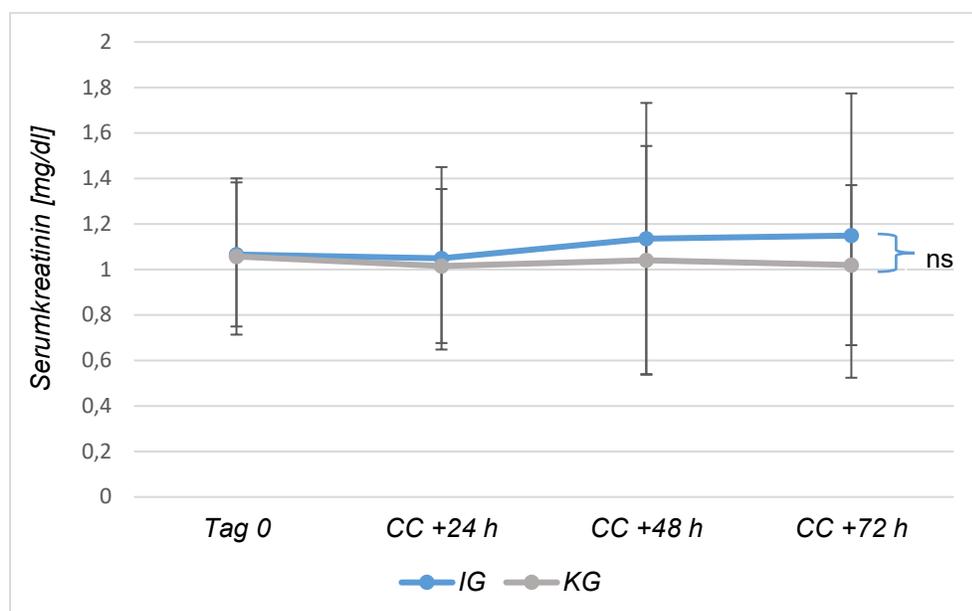


Abbildung 6: Serumkreatininverlauf vom Ausgangswert bis 72 Stunden postoperativ
Mittelwert mit Standardabweichung, IG Interventionsgruppe, KG Kontrollgruppe, CC cross clamp, ns nicht signifikant

Tabelle 18: Serumkreatininverlauf

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
Scr Ausgangswert (Tag 0) [mg/dl], Median (IQR)	1,00 (0,84-1,19)	0,95 (0,83-1,25)	0,69
Scr CC +24 h [mg/dl], Median (IQR)	0,96 (0,81-1,2)	0,92 (0,76-1,26)	0,64
Scr CC +48 h [mg/dl], Median (IQR)	1,01 (0,82-1,25)	0,91 (0,75-1,29)	0,45
Scr CC +72 h [mg/dl], Median (IQR)	1,005 (0,83-1,15)	0,965 (0,74-1,17)	0,65
Scr Maximal [mg/dl], Median (IQR)	1,24 (1-1,52)	1,15 (0,93-1,52)	0,46
Δ Scr [mg/dl], Median (IQR)			
-24 h-Ausgangswert	-0,01 (-0,17 bis 0,10)	-0,03 (-0,13 bis 0,04)	0,96
-48 h-Ausgangswert	-0,005 (-0,115 bis 0,130)	-0,050 (-0,160 bis 0,060)	0,34
-72 h-Ausgangswert	-0,025 (-0,115 bis 0,095)	-0,03 (-0,14 bis 0,085)	0,76

Scr Serumkreatinin, CC cross clamp, IQR Interquartilsabstand, Δ Differenz

Komplikationen und Krankenhausaufenthalt

Bei keinem Teilnehmenden wurde eine Nierenersatztherapie nötig. In der KG lag die Mortalität im Krankenhaus bei 3 %, in der IG bei 0 %. Innerhalb von 180 Tagen lag die Mortalität in der KG bei 7 %, in der IG bei 0 %. Die Unterschiede in der Mortalität waren nicht signifikant. Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und die Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer waren in der KG jeweils länger. Bei der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation mit im Median 45 h in der IG und 53,3 h in der KG war dies signifikant ($p=0,041$). Die Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer war mit 11,5 Tagen in der IG und 13 Tagen in der KG nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,07$).

Tabelle 19: Komplikationen und Krankenhausaufenthaltsdauer

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
Nierenersatztherapie im Krankenhaus und innerhalb von 180 Tagen* [n] (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Mortalität im Krankenhaus [n] (%)	0 (0 %)	2 (3 %)	0,496
Mortalität innerhalb von 180 Tagen* [n] (%)	0 (0 %)	4 (7 %)	0,110
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	45 (26-71)	53,5 (32,5-105,5)	0,041
Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	11,5 (10-15)	13 (12-17)	0,070

ITS Intensivstation, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag)

**verfügbar für die Analyse in der Interventionsgruppe n=40 und Kontrollgruppe n=48*

TIMP-2 und IGFBP7 Urinkonzentrationen vor und nach Herzchirurgie

Der AKI Risiko Score (NephroCheck®) war präoperativ, an Visite 3 am Morgen vor der Operation, im Median mit 0,56 in der IG und 0,53 in der KG am höchsten. Der Grenzwert von > 0.3 für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI in den nächsten 12 Stunden wurde somit überschritten. 4 Stunden postoperativ sank der AKI Risiko Score im Median auf 0,12 in der IG und 0,165 in der KG. 24 Stunden postoperativ lag der AKI Risiko Score bei 0,195 in der IG und 0,28 in der KG. Die Unterschiede zwischen KG und IG waren zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Tabelle 20: AKI Risiko Score

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=50)	p-Wert
AKI Risiko Score (NephroCheck®), Visite 3 [TIMP-2]x[IGFBP7], Median (IQR)	0,56 (0,2-1,48)	0,53 (0,23-1,56)	0,772
AKI RisikoScore (NephroCheck®), CC +4 h [TIMP-2]x[IGFBP7], Median (IQR)	0,12 (0,04-0,41)	0,165 (0,04-0,38)	0,895
AKI Risiko Score, (NephroCheck®), CC +24 h [TIMP-2]x[IGFBP7], Median (IQR)	0,195 (0,13-0,40)	0,28 (0,12-0,51)	0,316

AKI Akute Nierenschädigung, CC cross clamp, IQR Interquartilsabstand

4.2. Per-Protokoll-Analyse

In der PP-Analyse wurden alle Teilnehmenden ausgewertet, die in der IG < 12 mg/kg/d SAA aufnahmen und in der KG > 25 mg/kg/d SAA aufnahmen und für die Serumkreatininwerte an Tag 0 sowie bis CC + 72 h verfügbar waren. Hinsichtlich des Geschlechtes zeigte sich in dieser Population kein signifikanter Unterschied. Das Gewicht und der BMI unterschieden sich signifikant. Die durchschnittliche Kalorienaufnahme unterschied sich nicht signifikant. Die SAA-Aufnahme war, wie definiert in der IG signifikant geringer als in der KG. Diarrhoen traten während der Diät nicht signifikant häufiger in der IG auf.

Tabelle 21: Merkmale der Per-Protokoll-Population

	Interventionsgruppe (n=22)	Kontrollgruppe (n=26)	p-Wert
Männlich [n] (%)	17 (77 %)	13 (50 %)	0,052
Weiblich [n] (%)	5 (23 %)	13 (50 %)	0,052
Gewicht [kg], Median (IQR)	89,58 (80,9-97,9)	72,05 (64,2-83,2)	0,001
BMI [kg/m ²], Median (IQR)	28,1 (26,1-32,37)	26,1 (22,9-28,75)	0,042
Kalorienaufnahme [kcal/kg/d], Median (IQR)	25,83 (21,86-26,69)	26,159 (24,98-28,27)	0,211
SAA-Aufnahme [mg/kg/d], Median (IQR) (Min/Max)	7,52 (6,4-7,77) (3,41/9,28)	32,97 (31,43-34,88) (25,15/38,88)	<0,001
Diarrhoe [n], (%)	9 (40,9 %)	6 (23,1 %)	0,184

IQR Interquartilsabstand, BMI Body Mass Index, Min Minimum, Max Maximum

Bei den Vorerkrankungen ergaben sich, außer in Bezug auf die Aortenklappeninsuffizienz (signifikant häufiger in der IG), keine signifikanten Unterschiede. Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Operationsmerkmale (Bypasszeit, Ischämiezeit, Bilanz an der Herz-Lungen-Maschine).

Bezüglich des primären Endpunktes, des Auftretens einer AKI innerhalb von 72 Stunden nach Herzchirurgie, ergaben sich in der PP-Population keine signifikanten Unterschiede mit 36 % in der IG und 15 % in der KG bei Auswertung der regulären Visiten. Betrachtet man das Auftreten einer AKI inklusive Routinelabor und Urinausscheidung ergab sich eine Inzidenz in der IG von 36 % und in der KG von 23 %. Bis zur Entlassung nahm die AKI in beiden Gruppen zu, in der IG lag die Inzidenz bei Entlassung bei 45 %, in der KG bei 35 %. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, die Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer und die Mortalität zeigten in der PP-Population keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 22: Primäre und sekundäre Endpunkte Per-Protokoll Population

	Interventionsgruppe (n=22)	Kontrollgruppe (n=26)	p-Wert
AKI reguläre Visiten bis 72 h nach Diät [n] (%)	8 (36 %)	4 (15 %)	0,094
AKI bis zur Entlassung [n] (%)	10 (45 %)	9 (35 %)	0,444
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	30,5 (26,0-69,0)	65,0 (41,0-114,0)	0,094
Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	12,0 (11,0-17,0)	13,0 (11,0-14,0)	0,906
Mortalität [n] (%)	0 (0 %)	1 (4 %)	1,0

AKI Akute Nierenschädigung, ITS Intensivstation, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag)

Abbildung 7 zeigt den Verlauf des Serumkreatinins vor und nach Diät sowie bis 72 Stunden postoperativ. Zu keinem Zeitpunkt war der absolute Serumkreatininwert signifikant unterschiedlich zwischen IG und KG. Ebenso zeigte sich im Median keine signifikante Änderung zwischen den einzelnen Visiten.

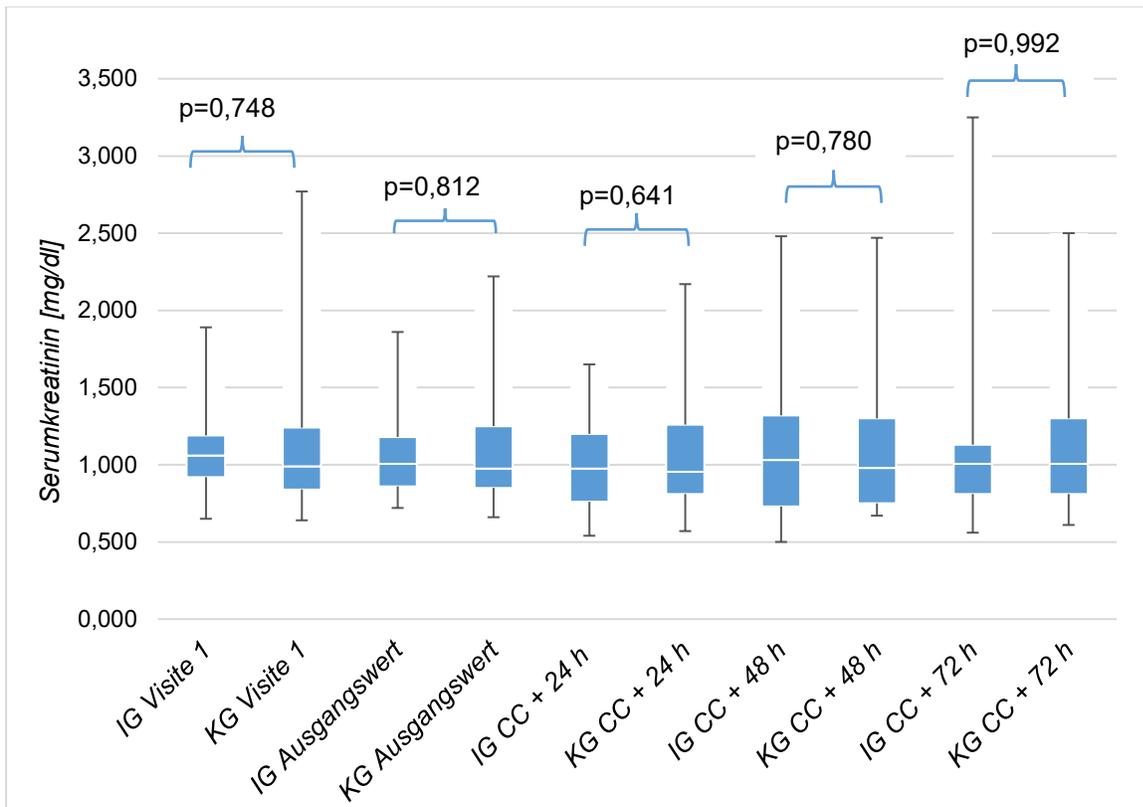


Abbildung 7: Serumkreatininverlauf Per-Protokoll-Population

Median mit 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum, IG Interventionsgruppe, KG Kontrollgruppe, CC cross clamp

4.3. Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden zu Geschlecht, Alter und dem Vorhandensein von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II durchgeführt. Zu anderen erhobenen Merkmalen wie Body-Mass-Index und Stadium der chronischen Nierenerkrankung wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Kollektive zu klein waren.

4.3.1. Subgruppenanalyse Geschlecht

Die ITT-Population wurde geschlechtergetrennt betrachtet. Die Gruppe der männlichen Teilnehmenden war mit n=75 deutlich größer als die der weiblichen Teilnehmenden n=40. Es ergaben sich weder bei den männlichen Teilnehmenden noch bei den weiblichen Teilnehmenden

signifikante Unterschiede bezüglich des primären Endpunktes, der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, der Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer oder der Mortalität. Ebenso unterschied sich der Serumkreatininverlauf zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Tabelle 23: Subgruppenanalyse Geschlecht – männliche Teilnehmende

	Interventionsgruppe (n=43)	Kontrollgruppe (n=32)	p-Wert
AKI bis 72 h [n] (%)	6 (18 %)	5 (17 %)	1,0
AKI bis zur Entlassung [n] (%)	12 (34 %)	10 (34 %)	0,987
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	45 (26-65)	47 (27-72)	0,495
Gesamt- Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	11 (10-14)	13 (12-15)	0,069
Mortalität [n] (%)	0 (0 %)	1 (4 %)	0,427

AKI Akute Nierenschädigung, ITS Intensivstation, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag)

Tabelle 24: Subgruppenanalyse Geschlecht – weibliche Teilnehmende

	Interventionsgruppe (n=13)	Kontrollgruppe (n=27)	p-Wert
AKI bis 72 h [n] (%)	4 (50 %)	3 (14 %)	0,068
AKI bis zur Entlassung [n] (%)	4 (50 %)	4 (19 %)	0,164
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	50,5 (26-121,5)	96 (49-141)	0,354
Gesamt- Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	14,5 (10-18)	13,5 (11,5-18)	0,898
Mortalität [n] (%)	0 (0 %)	1 (4 %)	1,0

AKI Akute Nierenschädigung, ITS Intensivstation, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag)

Betrachtet man die Per-Protokoll Population der weiblichen Teilnehmenden separat zeigt sich ein signifikant häufigeres Auftreten der AKI in der IG mit 80 % im Vergleich zur KG mit 8 % mit $p=0,008$. Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, die Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer

und die Mortalität unterschieden sich nicht signifikant. Die Untergruppe ist jedoch mit n=5 in der IG und n=13 in der KG relativ klein.

Tabelle 25: Per-Protokoll Population weibliche Teilnehmende

	Interventionsgruppe (n=5)	Kontrollgruppe (n=13)	p-Wert
AKI bis 72 h [n] (%)	4 (80 %)	1 (8 %)	0,008
AKI bis zur Entlassung [n] (%)	4 (80 %)	2 (15 %)	0,022
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	29 (26-77)	77 (52-141)	0,430
Gesamt- Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	13 (11-16)	13 (11-14)	1,0
Mortalität [n] (%)	0 (0 %)	0 (0%)	

AKI Akute Nierenschädigung, ITS Intensivstation, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag)

4.3.2. Subgruppenanalyse Alter

Die ITT-Population wurde nach dem Alter getrennt analysiert. Dazu wurde in Teilnehmende ≤ 70 Jahre (n=67) und Teilnehmende > 70 Jahre (n=48) unterteilt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Betrachtung des primären Endpunktes. Die Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer bei den über Siebzigjährigen war in der KG signifikant länger als in der IG. Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, Auftreten von AKI bis zur Entlassung, Mortalität und Serumkreatininverlauf zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 26: Subgruppenanalyse Alter – unter Siebzigjährige

Alter ≤ 70 Jahre	Interventionsgruppe (n=33)	Kontrollgruppe (n=34)	p-Wert
AKI bis 72 h [n] (%)	6 (24 %)	5 (17 %)	0,539
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	32,0 (26-52)	49 (27-82)	0,081
Gesamt- Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	11 (11-16)	13 (11-14)	0,664

AKI Akute Nierenschädigung, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag), ITS Intensivstation

Tabelle 27: Subgruppenanalyse Alter – über Siebzigjährige

Alter > 70 Jahre	Interventionsgruppe (n=23)	Kontrollgruppe (n=25)	p-Wert
AKI bis 72 h [n] (%)	4 (22 %)	3 (14 %)	0,682
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	58,5 (27-73)	68 (43-141)	0,272
Gesamt- Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	12 (9-14)	14 (13-18)	0,026

AKI Akute Nierenschädigung, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag), ITS Intensivstation

4.3.3. Subgruppenanalyse Diabetes mellitus

Die ITT-Population wurde nach Teilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ I oder Typ II (n=29) und Teilnehmenden ohne Diabetes mellitus Typ I oder Typ II (n=86) getrennt analysiert. In der Gruppe ohne Diabetes mellitus waren weder der primäre Endpunkt noch sekundäre Endpunkte signifikant unterschiedlich zwischen IG und KG.

Tabelle 28: Subgruppenanalyse – kein Diabetes mellitus

Kein Diabetes mellitus	Interventionsgruppe (n=44)	Kontrollgruppe (n=42)	p-Wert
AKI bis 72 h [n] (%)	5 (14 %)	6 (17 %)	0,782
KDIGO Stadien reguläre Visiten [n] (%)			0,527
0	30 (86 %)	30 (83 %)	
1	2 (6 %)	4 (11 %)	
2	3 (9 %)	1 (3 %)	
3	0 (0 %)	1 (3 %)	
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	47 (26-72)	68,5 (42-114)	0,064
Gesamt- Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	12 (10,5-16)	13 (12-14)	0,414

AKI Akute Nierenschädigung, KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag), ITS Intensivstation

In der Gruppe mit Diabetes mellitus war die AKI-Inzidenz in der IG höher als in der KG, allerdings nicht statistisch signifikant. Die Einteilung nach KDIGO Stadien war in der IG signifikant höher mit $p=0,019$. Dagegen war die Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer in der KG mit 13,5 Tagen im Vergleich zur IG mit 10,5 Tagen signifikant länger. Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation unterschied sich nicht signifikant. Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Serumkreatininverlauf oder der Mortalität.

Tabelle 29: Subgruppenanalyse – Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ 1 oder 2	Interventionsgruppe (n=12)	Kontrollgruppe (n=17)	p-Wert
AKI bis 72 h [n] (%)	5 (63 %)	2 (14 %)	0,052
KDIGO Stadien reguläre Visiten [n] (%)			0,019
0	3 (38 %)	12 (86 %)	
1	2 (25 %)	2 (14 %)	
2	3 (38 %)	0 (0 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Aufenthaltsdauer auf ITS [h], Median (IQR)	28 (25,5-44,5)	47 (27-68)	0,194
Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer [d], Median (IQR)	10,5 (9-12)	13,5 (11-18)	0,043

AKI Akute Nierenschädigung, KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes, IQR Interquartilsabstand, d lat.: dies (Tag), ITS Intensivstation

5. Diskussion

In dieser ersten klinischen Studie zur Präkonditionierung durch Restriktion schwefelhaltiger Aminosäuren vor Herzchirurgie konnte, trotz 77-prozentiger Verringerung der SAA-Aufnahme, kein nephroprotektiver Effekt beobachtet werden. Positive Effekte bezüglich des primären oder der sekundären Endpunkte zeigten sich weder in der ITT-Population, der PP-Population noch in den Subgruppen. Langzeiteffekte nach 180 Tagen wurden nicht beobachtet.

Die AKI ist mit einer Inzidenz von bis zu 50 % eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine.^{10,11} Da gute medikamentöse Ansätze zur Vermeidung der AKI fehlen, wurden in den letzten Jahren verschiedene Strategien zur Präkonditionierung erarbeitet. Hier soll insbesondere die diätische Präkonditionierung betrachtet werden. In Tierversuchen konnten Mäuse durch Kalorienrestriktion signifikant vor Ischämie- und Reperfusionsschäden geschützt werden.⁴⁸ Grundmann et al. konnten zeigen, dass eine präoperative Kalorienrestriktion zu niedrigeren Serumkreatininwerten 48 h nach Operation führt. Insbesondere männliche und übergewichtige Teilnehmende profitierten. Die Studie hatte allerdings einige methodische Limitationen, da sie nicht verblindet war und die Fallzahl mit n=82 relativ gering ausfiel.⁴⁹ Während der Studie kamen neue Erkenntnisse auf, dass nicht Kalorienrestriktion, sondern Proteinrestriktion bzw. SAA-Restriktion für die protektiven Effekte verantwortlich sein könnte. Die positiven Effekte werden auf eine Aktivierung der Transsulfurierung und damit eine vermehrte Produktion des Gasotransmitters Schwefelwasserstoff (H₂S) zurückgeführt.^{52,58,59,64} Im Tiermodell verlangsamt SAA-Restriktion den Alterungsprozess der Nieren⁶⁰ und wirkt nephroprotektiv bei ischämisch induzierter AKI.⁷⁴ Klinische Studien zu Methionin- bzw. SAA-Restriktion gibt es bisher wenige. Plaisance et al. konnten 2011 durch Methioninrestriktion eine erhöhte Fettoxidation und eine Erniedrigung von Leberlipiden bei übergewichtigen Teilnehmenden zeigen. Eine Steigerung der Insulinsensitivität, des Energieverbrauchs oder eine Abnahme der Adipositas konnten allerdings nicht beobachtet werden. Daten zu Nierenwerten wurden nicht erhoben. Die Aufnahme von Cystein wurde jedoch nicht beschränkt und könnte so mögliche Effekte aufgehoben haben. Zusätzlich war die Fallzahl mit n=26 relativ gering.⁷⁵ Olsen et al. haben nun erstmals eine Studie zu SAA-Restriktion bei übergewichtigen gesunden Frauen durchgeführt. Die Intervention erfolgte siebentägig für 20 Teilnehmende und es konnten positive Effekte auf Biomarker wie Fibroblasten Wachstumsfaktor 21 (FGF21) und die Expression von Genen der Lipogenese beobachtet werden.⁷⁶ Diese beiden Studien zeigen, dass SAA- bzw. Methioninrestriktion in der Klinik durchführbar und sicher ist sowie positive Effekte auch beim Menschen vermuten lässt. Diese Annahme wird durch eine

retrospektive Studie, die einen Zusammenhang zwischen der Zunahme kardiometabolischer Risikofaktoren und erhöhter SAA Aufnahme herstellt, untermauert.⁷⁷ Klinische Studien zur SAA-Restriktion in Zusammenhang mit Nierenwerten oder Herzchirurgie fehlen bis dato.

Diese Lücke sollte die UNICORN-Studie schließen und erstmals die Effekte einer präoperativen SAA-Restriktion auf den postoperativen Outcome untersuchen. Limitationen aus vorherigen Studien sollten durch eine hohe Fallzahl und ein qualitativ hochwertiges Studiendesign (randomisiert, kontrolliert, doppelt-verblindet) minimiert werden. Wir konnten zeigen, dass eine SAA-Restriktion um 77 % durchführbar und sicher war. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf und es erfolgte keine zusätzliche Kalorienrestriktion.

Der primäre Endpunkt, die Reduktion der AKI innerhalb von 72 Stunden postoperativ wurde jedoch in keiner der analysierten Populationen erreicht. Es war im Gegenteil in allen Populationen eine Tendenz zu mehr AKI in der IG zu beobachten. So trat in der ITT-Population in der IG bei 23 % eine AKI auf, in der KG nur bei 16 % (PP-Population: IG=36 %, KG=15 %, Subgruppen vgl. Kapitel 4.6.). Allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Betrachtet man die PP-Population der weiblichen Teilnehmenden trat in der IG mit 80 % eine AKI statistisch signifikant häufiger ($p=0,008$) auf als in der Kontrollgruppe mit nur 8 %. Allerdings war diese Subgruppe mit $n=18$ relativ klein.

Betrachtet man die sekundären Endpunkte, so sind die Ergebnisse uneindeutig. In allen Gruppen stieg die AKI-Inzidenz bis zu Entlassung an, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen IG und KG auftraten. Der Serumkreatininverlauf unterlag keinen großen Schwankungen. Es zeigten sich weder signifikante Änderungen zwischen den Werten vor und nach Diät noch eindeutige Tendenzen bis 72 Stunden postoperativ. Das KDIGO Stadium war in der Gruppe mit Diabetes mellitus in der IG signifikant höher als in der KG. Für alle anderen betrachteten Populationen ergaben sich keine Unterschiede. Die Aufenthaltsdauer ist schwierig zu interpretieren. So war die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation in der ITT-Population für die KG signifikant länger als in der IG. In der PP-Population ergab sich hierfür jedoch kein Unterschied. In den Subgruppen Alter > 70 Jahre und Diabetes mellitus war die Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer in der KG signifikant länger, jedoch die Intensivaufenthaltsdauer wieder ähnlich lang. Woran die längeren Aufenthaltsdauern in der KG liegen, ist nicht eindeutig zu eruieren. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer AKI scheint in diesem Fall jedoch nicht zu bestehen. In Bezug auf Mortalität und Nierenersatzverfahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Es stellt sich die Frage, warum sich die überwältigenden Ergebnisse aus Tierversuchen nicht in unserer Studie reproduzieren lassen. Verschiedene Aspekte unterscheiden sich in unserer klinischen Studie zu Tierversuchen oder auch Vorgängerstudien. Zum einen ist die Multimorbidität unserer Studienpopulation zu nennen. Vorerkrankungen und eine schlechte klinische Verfassung überlagern möglicherweise protektive Effekte. In Tiermodellen werden in der Regel junge und gesunde Nagetiere verwendet. Auch in den zwei Pilotstudien zur Methionin- bzw. SAA-Restriktion beim Menschen war die Studienpopulation weitestgehend gesund (Adipositas bzw. Übergewicht) und relativ jung (ca. 50 bzw. 20-40 Jahre).^{75,76}

Ein weiterer Unterschied war die Dauer der Intervention. So ging etwa bei Koehler et al. der Ischämie eine zweiwöchige SAA-Restriktion voraus.⁷⁴ Wang et al. ließen die Mäuse auf einer zweimonatigen SAA-Restriktion bevor die Nierenmarker untersucht wurden⁶⁰ und bei Plaisance et al. fand sogar eine 16-wöchige Methioninrestriktion⁷⁵ statt. Es ist daher fraglich, ob eine einwöchige SAA-Restriktion überhaupt den gewünschten Effekt erzielen kann.

Zusätzlich ist das robuste Auftreten der AKI in Tierversuchen durch Abklemmen einer Nierenarterie und Beobachtung des Gewebes bis zur Ischämie zu nennen. So ein robustes Auftreten kann in klinischen Studien schon allein aufgrund ethischer Aspekte nicht gewährleistet werden.

Ein weiterer Aspekt ist die Schwierigkeit ausschließlich schwefelhaltige Aminosäuren in menschlicher Nahrung zu reduzieren. Die Änderung der Proteinquelle von tier- zu pflanzenbasiert führt nicht nur zu SAA-Reduktion, sondern auch zu veränderten Anteilen anderer Aminosäuren. Dies spiegelte sich bei der Untersuchung der Aminosäurekonzentrationen im Serum wider. So wurde für 81 % der getesteten Aminosäuren, exklusive Methionin, eine signifikant unterschiedliche Konzentration im Serum zwischen der IG und der KG nach der Diät gemessen. Inwieweit die veränderte Konzentration mancher Aminosäuren mit potenziell protektiven Aspekten interferiert, ist unklar.

Darüber hinaus ist nicht klar, um wie viel SAA reduziert werden müsste, um signifikante Effekte zu erzielen. In einer der ersten Studien zu Methioninrestriktion und Lebensverlängerung bei Ratten wurde Methionin um 83 % reduziert.⁵⁷ Koehler et al. arbeiteten mit einer SAA-Restriktion von 80- bzw. 100 %, wobei die besten Ergebnisse durch die 100-prozentige Restriktion erzielt wurden.⁷⁴ In der vorliegenden Studie wurde eine SAA-Restriktion von 77 % erreicht.

Interessant war auch das höhere Auftreten von Diarrhoen in der IG. Die Ursache hierfür ist unklar, könnte aber eventuell mit den veränderten Aminosäurekonzentrationen zusammenhängen. In der IG traten bei 35,7 % der Teilnehmenden Diarrhoen auf, in der KG nur bei 18,6 %. Dies könnte zu einer erhöhten Vulnerabilität für ein prärenales Nierenversagen in der IG geführt haben und so mögliche protektive Effekte verschleiern. Dagegen spricht allerdings, dass keine signifikante Änderung des Körperwassers unter der Diät stattgefunden hat ($p=0,06$). Außerdem war der präoperative Serumkreatininwert (Visite 3) für beide Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,69$) und der AKI Risiko Score vergleichbar ($p=0,772$).

Zusätzlich zu gängigen Methoden der AKI-Diagnostik wurde der AKI Risiko Score gemessen. Auffällig war hierbei, dass die höchsten Werte an Visite 3, also präoperativ gemessen wurden. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Werte in beiden Gruppen über 0,3 (IG=0,56; KG=0,53, $p=0,772$). In verschiedenen Studien zu [TIMP-2]x[IGFBP7] wurde 0,3 als Cut-off-Wert für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI ermittelt.³⁵ Postoperativ lagen die Werte im Median unter 0,3. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die standardmäßige präoperative Flüssigkeitskarenz könnte für die Stresssituation der Nieren am Morgen vor der Operation verantwortlich sein.

5.1. Limitationen

Unsere Studie hat verschiedene Limitationen. Die größte Limitation ist die geringere Zahl an Teilnehmenden als geplant. Im Studienprotokoll wurde eine benötigte Fallzahl von $n=194$ berechnet. Tatsächlich wurden jedoch nur 115 Teilnehmende randomisiert. Dies ist auf die frühzeitige Beendigung der Studie aufgrund der SARS-CoV-2 Pandemie zurückzuführen. Die zuverlässige Planung der Operationen war nicht mehr möglich. Zusätzliche Kontakte durch das Studienpersonal auf Intensiv- und Normalstation waren in Anbetracht der Kontaktbeschränkungen und strengen Hygienevorschriften nicht mehr zulässig. Dadurch hat die Studie deutlich an Teststärke verloren. Es bleibt jedoch äußerst fraglich, ob eine höhere Fallzahl zur Bestätigung der Arbeitshypothese geführt hätte, da in den Ergebnissen eher eine Tendenz zu mehr AKI in der IG (23 %) im Vergleich zur KG (16 %) zu beobachten war.

Eine weitere Limitation ist die geringe Inzidenz an AKI von nur 18 % in der ITT-Population bzw. 25 % in der PP-Population. Bei der Konzeption der Studie wurde mit einer Inzidenz von 40 % gerechnet. Diese Erwartung erfolgte aufgrund einer krankenhausinternen Evaluation im Jahr 2017 sowie Literaturrecherche. Ursache hierfür könnte ein zu gesundes Studienkollektiv sein, da

insbesondere Notfalloperationen häufiger mit dem Auftreten schwerwiegender Nierenschädigung assoziiert sind und diese sich per se nicht für präventive Maßnahmen wie die Präkonditionierung eignen. Es ist außerdem zu überlegen, ob durch den vermehrten Einsatz minimalinvasiver Verfahren⁸² (z.B. Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)) bei Hochrisikopatienten das Kollektiv für offen-chirurgische Verfahren inzwischen jünger und gesünder ist. Das niedrige Risiko unserer Studienpopulation für die Entwicklung einer AKI spiegelte sich auch in einem niedrigen Cleveland Clinic Foundation Score von im Median 2 wider.

Blickt man auf das Studienkollektiv so sind trotz Randomisierung signifikante demographische und klinische Unterschiede zwischen IG und KG aufgetreten. So war in der IG ein größerer Anteil an männlichen Teilnehmenden, ein höheres Körpergewicht sowie eine höhere Inzidenz an den Vorerkrankungen Koronare Herzkrankheit und Aortenklappeninsuffizienz zu beobachten. Adjustierte Analysen für den primären Endpunkt sprechen jedoch gegen einen signifikanten Einfluss dieser Faktoren auf das Studienergebnis.

Eine weitere Limitation ist, dass die Kalkulation der aufgenommenen SAA-Menge aus den Diättagebüchern erfolgte. Ob die Angaben der Teilnehmenden über die Menge der konsumierten Diätahrung und Angaben zu zusätzlich konsumierten Nahrungsmitteln wahrheitsgemäß gemacht wurden, kann jedoch nicht überprüft werden. Durch regelmäßige Telefonkontakte und Rückgabe der unverbrauchten Nahrung wurde versucht diese Ungenauigkeit zu minimieren. Zusätzlich wurde durch die Messung von Methionin im Serum eine objektive Messgröße herangezogen. So konnte in der IG eindeutig eine SAA-Restriktion festgestellt werden. Die Differenz des Serummethionins zwischen IG und KG betrug allerdings nur 27,6 %. Inwieweit man von Methionin im Serum auf die aufgenommene SAA-Menge rückschließen kann, ist unklar.

Trotz dieser Limitationen ist eine große Stärke der UNICORN-Studie, dass sie eine der wenigen Diätstudien mit so hoher Qualität (kontrolliert, randomisiert, doppelt-verblindet) und einer hohen Fallzahl (n=115) ist.

Leider konnte die UNICORN-Studie keinen nephroprotektiven Effekt einer SAA-Restriktion zeigen. Ob positive Effekte bei schwerwiegender AKI beobachtbar gewesen wären, bleibt unklar. Schwerwiegende AKI sind jedoch häufiger mit Notfalleingriffen verbunden, sodass eine diätische Maßnahme hier nicht zielführend bzw. nicht durchführbar ist. Diätische Maßnahmen erfordern einen längeren Vorlauf von Tagen bis Monaten und eine hohe Adhärenz der Patient*innen. Die,

in Tierversuchen durch eine diätische Intervention hervorgerufenen, evolutionären Mechanismen zur erhöhten Stressresistenz sollten beim Menschen anderweitig ausgenutzt werden. Dafür ist ein besseres Verständnis der Aktivierung der Transsulfurierung notwendig, um diese Prozesse beispielsweise pharmakologisch zu nutzen. Daher sollten zukünftige Studien eher den Fokus auf die Erforschung dieser Mechanismen und ihre mögliche medikamentöse Nutzung legen.

6. Literaturverzeichnis

1. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, et al. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Seminars in dialysis* 2018; **31**(5): 519-27.
2. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; **41**(8): 1411-23.
3. Selby NM, Kolhe NV, McIntyre CW, et al. Defining the cause of death in hospitalised patients with acute kidney injury. *PLoS One* 2012; **7**(11): e48580.
4. Fortrie G, de Geus HRH, Betjes MGH. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Critical care (London, England)* 2019; **23**(1): 24.
5. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005; **16**(11): 3365-70.
6. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international* 2012; **81**(5): 442-8.
7. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010; **21**(2): 345-52.
8. Silver SA, Chertow GM. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. *Nephron* 2017; **137**(4): 297-301.
9. Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologe* 2013; **8**(3): 247-51.
10. Lagny MG, Jouret F, Koch JN, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 2015; **16**: 76.
11. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008; **31**(2): 158-65.
12. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 2005; **294**(7): 813-8.
13. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *The Lancet* 2019; **394**(10212): 1949-64.
14. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract* 2012; **2012**: 691013.
15. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2006; **1**(1): 19-32.
16. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FTt. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Critical care (London, England)* 2016; **20**(1): 187.
17. Vives M, Hernandez A, Parramon F, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2019; **12**: 153-66.
18. Ostermann M, Liu K. Pathophysiology of AKI. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2017; **31**(3): 305-14.
19. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2015; **26**(12): 3123-32.
20. Billings FTt, Ball SK, Roberts LJ, 2nd, Pretorius M. Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free Radic Biol Med* 2011; **50**(11): 1480-7.
21. Qian Q, Nath KA, Wu Y, Daoud TM, Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2010; **56**(4): 780-4.
22. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney international* 2002; **62**(5): 1539-49.

23. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005; **16**(1): 162-8.
24. Urbschat A, Obermuller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011; **16 Suppl 1**: S22-30.
25. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; **354**(23): 2473-83.
26. El-Khoury JM, Hoenig MP, Jones GRD, et al. AACC Guidance Document on Laboratory Investigation of Acute Kidney Injury. *The Journal of Applied Laboratory Medicine* 2021; **6**(5): 1316-37.
27. Hasson D, Menon S, Gist KM. Improving acute kidney injury diagnostic precision using biomarkers. *Practical Laboratory Medicine* 2022; **30**: e00272.
28. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, et al. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med* 2020; **9**(4).
29. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2013; **17**(1): R25.
30. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; **43**(11): 1551-61.
31. Gocze I, Jauch D, Gotz M, et al. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. *Ann Surg* 2018; **267**(6): 1013-20.
32. Astute Medical. NEPHROCHECK® Test Kit Package Insert. 2014. [https://www.astutemedical.com/content/documents/us/NephroCheck_Test_Package_Insert_US_IVD_\(PN_300152\)_RevE.pdf](https://www.astutemedical.com/content/documents/us/NephroCheck_Test_Package_Insert_US_IVD_(PN_300152)_RevE.pdf) (accessed May, 15 2020).
33. US Food and Drug Administration. Letter to Astute Medical. 2014. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/DEN130031.pdf (accessed May, 15 2020).
34. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016; **68**(1): 19-28.
35. Fan W, Ankawi G, Zhang J, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2019; **57**(5): 567-76.
36. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One* 2014; **9**(3): e93460.
37. Wang Y, Zou Z, Jin J, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrol* 2017; **18**(1): 177.
38. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice* 2012; **120**(4): c179-84.
39. Joannidis M, Klein SJ, John S, et al. [Prevention of acute kidney injury in critically ill patients : Recommendations from the renal section of the DGIIN, OGIIN and DIVI]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018; **113**(5): 358-69.
40. Burst VR, Gillis M, Pütsch F, et al. Poor cell survival limits the beneficial impact of mesenchymal stem cell transplantation on acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2010; **114**(3): e107-16.
41. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Jama* 2015; **313**(21): 2133-41.
42. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med* 2015; **373**(15): 1397-407.

43. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015; **373**(15): 1408-17.
44. Menting TP, Wever KE, Ozdemir-van Brunschot DM, Van der Vliet DJ, Rovers MM, Warle MC. Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; **3**: Cd010777.
45. Heusch G, Gersh BJ. ERICCA and RIPHeart: two nails in the coffin for cardioprotection by remote ischemic conditioning? Probably not! *European heart journal* 2016; **37**(2): 200-2.
46. Spath MR, Koehler FC, Hoyer-Allo KJR, Grundmann F, Burst V, Muller RU. Preconditioning strategies to prevent acute kidney injury. *F1000Res* 2020; **9**.
47. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition* 1989; **5**(3): 155-71; discussion 72.
48. Mitchell JR, Verweij M, Brand K, et al. Short-term dietary restriction and fasting precondition against ischemia reperfusion injury in mice. *Aging cell* 2010; **9**(1): 40-53.
49. Grundmann F, Muller RU, Reppenhorst A, et al. Preoperative Short-Term Calorie Restriction for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Randomized, Controlled, Open-Label, Pilot Trial. *Journal of the American Heart Association* 2018; **7**(6).
50. Solon-Biet SM, McMahon AC, Ballard JW, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell metabolism* 2014; **19**(3): 418-30.
51. Robertson LT, Treviño-Villarreal JH, Mejia P, et al. Protein and Calorie Restriction Contribute Additively to Protection from Renal Ischemia Reperfusion Injury Partly via Leptin Reduction in Male Mice. *J Nutr* 2015; **145**(8): 1717-27.
52. Brown-Borg HM, Buffenstein R. Cutting back on the essentials: Can manipulating intake of specific amino acids modulate health and lifespan? *Ageing Res Rev* 2017; **39**: 87-95.
53. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell metabolism* 2014; **19**(3): 407-17.
54. Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* 2015; **161**(1): 106-18.
55. Jongbloed F, de Bruin RW, Klaassen RA, et al. Short-Term Preoperative Calorie and Protein Restriction Is Feasible in Healthy Kidney Donors and Morbidly Obese Patients Scheduled for Surgery. *Nutrients* 2016; **8**(5).
56. Jongbloed F, Saat TC, Verweij M, et al. A signature of renal stress resistance induced by short-term dietary restriction, fasting, and protein restriction. *Sci Rep* 2017; **7**: 40901.
57. Orentreich N, Matias JR, DeFelice A, Zimmerman JA. Low methionine ingestion by rats extends life span. *J Nutr* 1993; **123**(2): 269-74.
58. Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, et al. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell* 2015; **160**(1-2): 132-44.
59. Hine C, Mitchell JR. Calorie restriction and methionine restriction in control of endogenous hydrogen sulfide production by the transsulfuration pathway. *Experimental gerontology* 2015; **68**: 26-32.
60. Wang S-Y, Wang W-J, Liu J-Q, et al. Methionine restriction delays senescence and suppresses the senescence-associated secretory phenotype in the kidney through endogenous hydrogen sulfide. *Cell Cycle* 2019; **18**(14): 1573-87.
61. Vandiver MS, Paul BD, Xu R, et al. Sulfhydrylation mediates neuroprotective actions of parkin. *Nat Commun* 2013; **4**: 1626.
62. Paul BD, Snyder SH. H(2)S signalling through protein sulfhydrylation and beyond. *Nature reviews Molecular cell biology* 2012; **13**(8): 499-507.
63. Tao BB, Liu SY, Zhang CC, et al. VEGFR2 functions as an H2S-targeting receptor protein kinase with its novel Cys1045-Cys1024 disulfide bond serving as a specific molecular switch for hydrogen sulfide actions in vascular endothelial cells. *Antioxid Redox Signal* 2013; **19**(5): 448-64.

64. Wang WJ, Cai GY, Ning YC, et al. Hydrogen sulfide mediates the protection of dietary restriction against renal senescence in aged F344 rats. *Sci Rep* 2016; **6**: 30292.
65. Bos EM, Wang R, Snijder PM, et al. Cystathionine γ -lyase protects against renal ischemia/reperfusion by modulating oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013; **24**(5): 759-70.
66. Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Mattocks DA, et al. Effect of taurine and N-acetylcysteine on methionine restriction-mediated adiposity resistance. *Metabolism* 2013; **62**(4): 509-17.
67. McIsaac RS, Lewis KN, Gibney PA, Buffenstein R. From yeast to human: exploring the comparative biology of methionine restriction in extending eukaryotic life span. *Ann N Y Acad Sci* 2016; **1363**: 155-70.
68. Peng W, Robertson L, Gallinetti J, et al. Surgical stress resistance induced by single amino acid deprivation requires Gcn2 in mice. *Science translational medicine* 2012; **4**(118): 118ra11.
69. Ables GP, Brown-Borg HM, Buffenstein R, et al. The first international mini-symposium on methionine restriction and lifespan. *Front Genet* 2014; **5**: 122.
70. Miller RA, Buehner G, Chang Y, Harper JM, Sigler R, Smith-Wheelock M. Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging cell* 2005; **4**(3): 119-25.
71. Ruckenstuhl C, Netzberger C, Entfellner I, et al. Lifespan extension by methionine restriction requires autophagy-dependent vacuolar acidification. *PLoS genetics* 2014; **10**(5): e1004347.
72. Johnson JE, Johnson FB. Methionine restriction activates the retrograde response and confers both stress tolerance and lifespan extension to yeast, mouse and human cells. *PLoS One* 2014; **9**(5): e97729.
73. Koziel R, Ruckenstuhl C, Albertini E, et al. Methionine restriction slows down senescence in human diploid fibroblasts. *Aging cell* 2014; **13**(6): 1038-48.
74. Koehler FC, Fu C-Y, Späth MR, et al. A systematic analysis of diet-induced nephroprotection reveals overlapping and conserved changes in cysteine catabolism. *bioRxiv* 2021: 2021.09.08.459468.
75. Plaisance EP, Greenway FL, Boudreau A, et al. Dietary methionine restriction increases fat oxidation in obese adults with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**(5): E836-40.
76. Olsen T, Øvrebø B, Haj-Yasein N, et al. Effects of dietary methionine and cysteine restriction on plasma biomarkers, serum fibroblast growth factor 21, and adipose tissue gene expression in women with overweight or obesity: a double-blind randomized controlled pilot study. *Journal of Translational Medicine* 2020; **18**(1): 122.
77. Dong Z, Gao X, Chinchilli VM, et al. Association of sulfur amino acid consumption with cardiometabolic risk factors: Cross-sectional findings from NHANES III. *EClinicalMedicine* 2020; **19**: 100248.
78. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal* 2007; **28**(19): 2375-414.
79. Gohlke H, Albus C, Gysan DB, Hahmann HW, Mathes P. Cardiovascular prevention in clinical practice (ESC and German guidelines 2007). *Herz* 2009; **34**(1): 4-14.
80. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; **114**(1): 82-96.
81. Strohm D, Boeing H, Leschik-Bonnet E, et al. Speisesalzzufuhr in Deutschland, gesundheitliche Folgen und resultierende Handlungsempfehlung. Wissenschaftliche

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE). *Ernaehrungs Umschau international* 2016; **3/2016**.

82. Gaede L, Blumenstein J, Husser O, et al. Aortic valve replacement in Germany in 2019. *Clin Res Cardiol* 2021; **110**(3): 460-5.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung	11
Abbildung 2: Effekte des Gasotransmitters H ₂ S auf die Zelle	16
Abbildung 3: Studiendesign.....	19
Abbildung 4: Consort Flussdiagramm	34
Abbildung 5: Serumkreatinin an Visite 1 (Tag -12 bis -8) sowie an Visite 2 (Tag -1).....	40
Abbildung 6: Serumkreatininverlauf vom Ausgangswert bis 72 Stunden postoperativ	43
Abbildung 7: Serumkreatininverlauf Per-Protokoll-Population	47

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der akuten Nierenschädigung nach KDIGO	9
Tabelle 2: SAA-Gehalt der beiden Formula-Diäten und errechnete SAA-Aufnahme in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe	22
Tabelle 3: Aminosäuregehalt der beiden Formula-Diäten.....	23
Tabelle 4: Zusätzlich erlaubte Lebensmittel, Kategorie A	25
Tabelle 5: Zusätzlich erlaubte Lebensmittel, Kategorie B	26
Tabelle 6: Zusätzlich erlaubte Getränke, Kategorie C	26
Tabelle 7: Ablauf der Visiten und Telefonkontakte	28
Tabelle 8: Merkmale der Studienpopulation - Alter, Geschlecht, Gewicht und BMI	35
Tabelle 9: Vorerkrankungen in der Studienpopulation	36
Tabelle 10: Medikamenteneinnahme in der Studienpopulation	37
Tabelle 11: Durchschnittliche Kalorien- und SAA-Aufnahme	38
Tabelle 12: Aminosäureprofil im Serum nach der Diät (Visite 2).....	39
Tabelle 13: Auftreten von Diarrhoe und Übelkeit unter der Diät.....	40
Tabelle 14: Art der chirurgischen Intervention	41
Tabelle 15: Operationsmerkmale	41
Tabelle 16: Primärer Endpunkt ITT-Population.....	42
Tabelle 17: AKI bis zur Entlassung und Einteilung in KDIGO Stadien	42
Tabelle 18: Serumkreatininverlauf.....	43
Tabelle 19: Komplikationen und Krankenhausaufenthaltsdauer	44
Tabelle 20: AKI Risiko Score.....	45

Tabelle 21: Merkmale der Per-Protokoll-Population	45
Tabelle 22: Primäre und sekundäre Endpunkte Per-Protokoll Population.....	46
Tabelle 23: Subgruppenanalyse Geschlecht – männliche Teilnehmende.....	48
Tabelle 24: Subgruppenanalyse Geschlecht – weibliche Teilnehmende	48
Tabelle 25: Per-Protokoll Population weibliche Teilnehmende	49
Tabelle 26: Subgruppenanalyse Alter – unter Siebzigjährige	49
Tabelle 27: Subgruppenanalyse Alter – über Siebzigjährige	50
Tabelle 28: Subgruppenanalyse – kein Diabetes mellitus	50
Tabelle 29: Subgruppenanalyse – Diabetes mellitus.....	51

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Osterholt T, Gloistein C, Todorova P, Becker I, Arenskrieger K, Melka R, Koehler F, Faust M, Wahlers T, Benzing T, Müller R, Grundmann F, Burst V. Preoperative Short-Term Restriction of Sulfur-Containing Amino Acid Intake for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Translational Trial. *Journal of the American Heart Association* 2022; **11**(17): e025229.