

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Früherkennung der akuten Nierenschädigung mittels Cystatin C nach  
herzchirurgischen Eingriffen an der thorakalen Aorta im moderaten  
hypothermen Kreislaufstillstand**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Mathis Wegner**

aus **Kiel**

Kiel **2019**

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Assad Haneya, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp, Klinik für Innere Medizin IV mit dem Schwerpunkt Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.07.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungen und Akronyme.....	VI
1 Einleitung und Theorie.....	1
1.1 Definition und Pathogenese des AKI.....	4
1.1.1 Definition AKI.....	5
1.1.2 Klassifikation AKI.....	5
1.1.3 AKI in der Herzchirurgie .....	6
1.2 Biomarker .....	12
1.2.1 Cystatin C.....	13
1.2.2 AKI Biomarker in der Herzchirurgie.....	14
1.3 Suprakoronares Aneurysma der Aorta ascendens.....	17
1.3.1 Definition .....	17
1.3.2 Ätiologie.....	17
1.3.3 Klinik.....	18
1.3.4 Inzidenz und Prävalenz .....	19
1.3.5 Indikations- und Diagnosestellung .....	19
1.3.6 Therapie .....	21
1.4 Zielsetzung .....	22
2 Methoden.....	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Patientenkollektiv.....	23
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
2.4 Operationsverfahren.....	24
2.4.1 Prinzip der Herz- Lungen- Maschine.....	25
2.4.2 Arterielle Kanülierung .....	25
2.4.3 Venöse Kanülierung .....	26

2.4.4	Bicavale Kanülierung.....	26
2.4.5	Kardioplegie .....	26
2.5	Neuroprotektive Maßnahmen .....	28
2.5.1	Hypothermer Kreislaufstillstand.....	28
2.5.2	Retrograde Hirnperfusion .....	28
2.5.3	Selektive antegrade Hirnperfusion .....	29
2.5.4	CO2- Insufflation .....	29
2.6	Operationstechniken.....	30
2.6.1	Suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens .....	30
2.6.2	Partieller oder kompletter Aortenbogensersatz.....	30
2.6.3	Aortenklappenersatz .....	31
2.6.4	Operation nach Bentall.....	31
2.6.5	Operation nach David und Yacoub .....	31
2.7	Entwöhnung von der Herz- Lungen- Maschine .....	33
2.8	Postoperativer Verlauf.....	34
2.9	Messungen Biomarker.....	35
2.9.1	Cystatin C.....	35
2.9.2	Ablauf der Messungen .....	36
2.10	Datenerhebung.....	37
2.10.1	Präoperativ .....	37
2.10.2	Intraoperativ .....	38
2.10.3	Postoperativ .....	38
2.11	Ergebnisse und definierter Endpunkt .....	40
2.12	Statistische Methoden .....	41
2.13	Ethikkommission.....	42
3	Ergebnisse.....	43
3.1	Präoperative Daten.....	43
3.1.1	Das Patientenkollektiv .....	43

3.1.2	Risikofaktoren bei Aufnahme .....	45
3.1.3	Klinische Präsentation, Voroperationen und Medikamentenanamnese bei Aufnahme.....	48
3.2	Intraoperative Daten .....	52
3.2.1	Operative Techniken .....	52
3.2.2	Operative Parameter .....	54
3.2.3	Intraoperative Substitutionen.....	55
3.3	Postoperative Daten .....	57
3.3.1	Postoperativer Status .....	58
3.3.2	Postoperative Komplikationen.....	61
3.3.3	Postoperative Mortalität.....	63
3.3.1	Geschätztes Kurzzeitüberleben AKI 0 vs. AKI 1 / 2 / 3 .....	64
3.3.2	Geschätztes Langzeitüberleben AKI 2 / 3 vs. AKI 0 / 1.....	65
3.3.3	Kurzzeitüberleben nach KDIGO – Stadien.....	66
3.4	Ergebnisse nach KDIGO – Kriterien.....	67
3.5	Ergebnisse Cystatin C.....	68
3.5.1	Prädiktion postoperatives Nierenersatzverfahren .....	70
3.5.2	Prädiktion AKI 1 / 2 / 3.....	72
3.5.3	Prädiktion einer schweren Nierenschädigung (AKI 2 / 3).....	74
4	Diskussion .....	76
5	Zusammenfassung .....	88
6	Erklärung .....	VII
7	Literaturverzeichnis.....	VIII
8	Danksagung.....	XVI
9	Wissenschaftlicher Werdegang .....	XVII

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Kurzzeitüberleben AKI 0 vs. AKI 1 / 2 / 3.....	54
<b>Abbildung 2:</b> Langzeitüberleben AKI 2 / 3 vs. AKI 0 / 1.....	55
<b>Abbildung 3:</b> Kurzzeitüberleben KDIGO – Stadien.....	56
<b>Abbildung 4:</b> Prädiktion Nierenersatzverfahren.....	60
<b>Abbildung 5:</b> Prädiktion AKI 1 / 2 / 3.....	62
<b>Abbildung 6:</b> Prädiktion AKI 2 / 3.....	64

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Das Patientenkollektiv.....	39
<b>Tabelle 2:</b> Risikofaktoren bei Aufnahme.....	41-42
<b>Tabelle 3:</b> Klinische Präsentation, Voroperationen und Medikamentenanamnese bei Aufnahme.....	45-46
<b>Tabelle 4:</b> Operative Techniken.....	48
<b>Tabelle 5:</b> Operative Parameter.....	49
<b>Tabelle 6:</b> Intraoperative Substitutionen.....	51
<b>Tabelle 7:</b> Verweil – und Beatmungsdauer.....	52
<b>Tabelle 8:</b> Postoperativer Status.....	54
<b>Tabelle 9:</b> Postoperative Komplikationen.....	56
<b>Tabelle 10:</b> Postoperative Mortalität.....	57
<b>Tabelle 11:</b> Geschätztes Kurzzeitüberleben.....	58
<b>Tabelle 12:</b> Langzeitüberleben AKI 2 / 3 vs. AKI 0 / 1.....	59
<b>Tabelle 13:</b> Kurzzeitüberleben KDIGO – Stadien.....	60
<b>Tabelle 14:</b> Ergebnisse nach KDIGO – Kriterien.....	61
<b>Tabelle 15:</b> Ergebnisse Cystatin C.....	63
<b>Tabelle 16:</b> Prädiktion AKI 1 / 2 / 3.....	65
<b>Tabelle 17:</b> Prädiktion AKI 1 / 2 / 3.....	67
<b>Tabelle 18:</b> Prädiktion AKI 2 / 3.....	69

## Abkürzungen und Akronyme

ACVB	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass
ADQUI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute kidney injury network
Apache II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARF	Acute Renal Failure
ASCP	Anterograde Selective Cerebral Perfusion
ATN	Acute Tubular Necrosis
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CCS-Score	Canadian Cardiovascular Society-Score
CCU	Coronar Care Unit
CCT	Craniale Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
CI-AKI	Kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung
COPD	Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung
CSA AKI	Cardiac Surgery associated Kidney Injury
CT	Computertomographie
DES	Drug-eluting Stent
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EuroSCORE	European System for cardiac operative Risk Evaluation
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ESRD	End-stage renal disease
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Major Adverse Cardiac Event

MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTU	Nephelometric Turbidity Units
NYHA	New York Heart Association – Classification
OPCAB	Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
SAPS II	A new Simplified Acute Physiology Score
SE	Standardfehler
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy
STS	Society of Thoracic Surgeons
TK	Thrombozytenkonzentrat
TEE	Transoesophageales Echokardiogram
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

# 1 Einleitung und Theorie

Die akute Nierenschädigung, 'Acute Kidney Injury' (AKI) ist ein ernst zu nehmendes Krankheitsbild im heutigen medizinischen Kontext, welches durch prärenale (ca. 60%), intrarenale (ca. 35%) und postrenale (ca. 5%) Schädigungen bedingt sein kann und in einem irreversiblen Verlust der renalen Funktion resultieren kann (Kellum *et al.*, 2012). Das AKI ist eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Operationen. Nach aktuellen Definitionen beträgt die Inzidenz des AKI bis zu 30% bei herzchirurgischen Eingriffen (Rosner and Okusa, 2006), wenn diese unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) beziehungsweise im Kreislaufstillstand durchgeführt werden. Hämodynamische Auswirkungen durch transient hypotensive Zustände während des operativen Eingriffs, inflammatorische Prozesse und nephrotoxische Faktoren können bei der Entstehung eines akuten Nierenversagens eine Rolle spielen (Conlon *et al.*, 1999). Eine um 15-30% erhöhte Mortalität und vermehrte Komplikation während des Krankenhausaufenthalts der Patienten, die ein akutes Nierenversagen entwickeln, spiegeln die Wichtigkeit des Verstehens der Pathologie und der Behandlung des AKIs wieder (Machado, Nakazone and Maia, 2014). Die aktuelle Studienlage zeigt eine höhere Komplikationsrate bei Patienten mit Nierenschädigungen als bei Patienten mit Myokardinfarkt (Chawla *et al.*, 2014). Das postoperative Auftreten eines AKI führt in 1-5% der Fälle zu einer Nierenersatztherapie und ist mit verschiedensten Komplikationen und einer höheren Mortalitätsrate im postoperativen klinischen Verlauf assoziiert (Machado, Nakazone und Maia, 2014). Eine komplette Wiederherstellung der renalen Funktion ist hierbei nur in 50% der Fälle nachgewiesen (Schiffl und Fischer, 2008). Auch aus ökonomischer Sicht sind deutlich erhöhte Behandlungskosten durch längere Verweildauer und längeren Verbleib auf der intensivmedizinischen Station mit der akuten Nierenschädigung verbunden (Bergler *et al.*, 2015).

Wegen der Signifikanz des AKI im Zusammenhang mit Operationen im Kreislaufstillstand wurde der international geprägte Begriff 'Cardiac-surgery associated kidney injury' (CSA AKI) eingeführt (Pilarczyk *et al.*, 2015), der die Wichtigkeit des Abschätzens des Risikos für ein AKI nach Operationen im Kreislaufstillstand hervorhebt.

Die von der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) vorgeschlagenen Kriterien zur Klassifikation der akuten Nierenschädigung verwenden neben einer eingeschränkten Diureseleistung einen Anstieg des Nierenretentionsparameters Kreatinin zur Quantifizierung eines AKI (Kellum *et al.*, 2012). Schon kleinste Veränderungen der Dynamik des Kreatinins sind als signifikante Prädiktoren der 30-Tage Mortalität zu werten (Machado, Nakazone und Maia, 2014). Allerdings ist Serumkreatinin ein nur bedingt sensitiver und spezifischer Marker des akuten Nierenversagens, der erst mit zeitlicher Latenz messbar ist, was das therapeutische Fenster sehr klein werden lässt. Die Konzentration des Kreatinins im Serum ist durch verschiedene nicht- renale Faktoren wie Alter, Muskelmasse, den Hydrierungszustand und den Volumenzustand des Patienten zusätzlich beeinflussbar. Der größte Nachteil ist allerdings, dass eine messbare Kreatininverschiebung erst auftritt, wenn eine Nierentubulusschädigung von mehr als 50% eingetreten ist (s.g. Kreatininblinder- Bereich). Somit ist der Nutzen von eingeleiteten präventiven und therapeutischen Interventionen und Präventionsstrategien momentan überschaubar, da sie erst nach etablierter Schädigung des Nephrons eingeleitet werden. Auch aus diesem Grunde existiert aktuell keine kausale Therapie der akuten Nierenschädigung (Haase, Kellum und Ronco, 2012).

Trotzdem wird Serumkreatinin, ein inadäquater und verzögerter biochemischer Marker der Nierenfunktion, aus Ermangelung an spezifischeren und sensitiveren Alternativen von der KDIGO als „Goldstandard“ zur Diagnosestellung des akuten Nierenversagens akzeptiert (Waikar *et al.*, 2012). Offensichtlich gibt es hier einen großen Bedarf an sensitiveren und spezifischeren Biomarkern, um bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein AKI präventive und therapeutische Interventionen rechtzeitig zu initiieren (Pilarczyk *et al.*, 2015).

Die Biomarker Cystatin C (Devarajan, 2006) ist ein möglicher vielversprechender frühzeitiger Detektor des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten (Teo und Endre, 2017) (Shlipak *et al.*, 2011). Ein neues Konzept der Früherkennung von zellulären Nierenzellschädigungen anhand von funktionellen und strukturellen Biomarkern wurde von der ADQI-Gruppe (‘Acute Dialysis Quality Initiative’) entwickelt, welches das AKI als Kontinuum beschreibt. Basierend auf Messungen von Retentionsparametern wie Cystatin C und Kreatinin, ergänzt mit

Biomarkermessungen als Hinweis auf strukturelle Schädigungen, werden kontroverse Informationen geliefert, die zu einem früheren Zeitpunkt auf eine Nierenschädigung hinweisen und eine frühere Initiierung nephroprotektiver Maßnahmen und zukünftiger therapeutischer Interventionen ermöglichen könnten (Murray *et al.*, 2014).

Ein histologischer Zusammenhang zwischen dem strukturellen Schaden des Nephrons, ausgelöst durch ein Tubulusstress erzeugendes Primärereignis, und einem höheren Risiko der Einleitung einer Nierenersatztherapie wurden an verstorbenen septischen Patienten gezeigt (Takasu *et al.*, 2013).

Cystatin C ist ein endogener, funktioneller diagnostischer Marker der Nierenfunktion, der chronischen Nierenschädigung und des AKI (Zhang *et al.*, 2011) und ermöglicht eine 24-48 Stunden frühere Feststellung der Nierenschädigung als Serumkreatinin (Herget-Rosenthal *et al.*, 2004) (Teo und Endre, 2017). Eine hohe 'Area Under The Curve' (AUC) von 0,89 resultierend aus einer hohen Sensitivität und hohen Spezifität entsprechen einer guten diagnostischen Performance bei der Detektion eines AKI (Yong *et al.*, 2017). Der Anstieg von Serumcystatin C nach kardiochirurgischen Eingriffen und im hämorrhagischen Schock steht für eine hohe Aussagekraft bezüglich der Entstehung und Beurteilung eines AKI (Chen *et al.*, 2015) und ist direkt mit einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert (Dardashti *et al.*, 2016).

Das Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es, die akute Nierenschädigung nach Operationen an der thorakalen Aorta näher zu untersuchen. Die Fokussierung erfolgt dabei auf Eingriffe im Kreislaufstillstand in Hypothermie unter Verwendung der HLM, da eine Minderperfusion der Niere mit einer Schädigung des Organs einhergeht und ein prärenales akutes Nierenversagen begünstigt (Zarbock *et al.*, 2015). Aus der Erfassung von Biomarkern im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten folgt die genauere Eingrenzung des Nachweiszeitpunkts eines AKI nach kardiovaskulären Eingriffen im Kreislaufstillstand. Die Diagnose des AKI erfolgt anhand der KDIGO-Kriterien und wird im Anschluss mit den erhobenen Serumcystatin C Konzentrationen zur weiteren Evaluierung in Verbindung gebracht. Auch klinische Risikofaktoren werden in die Studie einbezogen und zur genaueren Risikostratifizierung mit den Biomarkern in Kontext gestellt. Ziel ist eine genauere Prädiktion einer akuten Nierenschädigung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt durch funktionelle und strukturelle Biomarker zu treffen.

## 1.1 Definition und Pathogenese des AKI

Nach traditioneller Lehrmeinung ist die Funktionseinschränkung der Niere erst von Bedeutung, sofern eine schwere Azidose mit Oligurie oder Anurie auftritt (Kellum *et al.*, 2012). Erst in den letzten Jahren sind moderate Einschränkungen der Nierenfunktionen als wichtige Faktoren der chronischen und der kontrastmittelinduzierten transienten Nephropathie erkannt worden. Wichtig für das Verständnis des Begriffs der akuten Nierenschädigung ist, dass es sich um ein Syndrom handelt, welches verschiedene Auswirkungen und Ausprägungen der Schädigung der Niere in seinem Namen vereint. Die Bezeichnung `Acute Kidney Injury` (AKI) bezieht die vorher bestehenden Definitionen der `Acute Dialysis Quality Initiative` (ADQI) (Kellum *et al.*, 2012), die RIFLE Kriterien, den von Homer W. Smith geprägten Begriff `Acute Renal Failure` (ARF) und die Definition der `Acute Tubular Necrosis` (ATN), mit ein und geht über deren Definitionsbereich hinaus (Kellum *et al.*, 2012).

Das durch die Expertengruppe ADQI geprägte Synonym RIFLE steht bei der Einteilung für die verschiedenen Grade der Nierenfunktionsstörung Risk, Injury, Failure und zwei Endpunkte, Loss und End-Stage Renal Disease (ESRD) und wird anhand der Diurese und des Serumkreatinins gemessen, wobei der am stärksten ausgeprägte Wert zur Beurteilung der Nierenfunktion zur Rate gezogen wird (Kellum *et al.*, 2012). Modifiziert wurden diese Kriterien von dem `Acute kidney injury network` (AKIN), welches auch kleinere Serumkreatininschwankungen innerhalb eines Zeitraums von 48 Stunden miteinbezieht. Die RIFLE/AKIN Definitionen sind im klinischen Alltag der Diagnosestellung etabliert und stellen den Zusammenhang zwischen Einschränkung der Nierenfunktion und Kurz- und Langzeitüberleben dar (Mehta *et al.*, 2007).

Der Begriff ARF wurde erstmals in *The kidney-structure and function in health and disease* von Homer W. Smith (1951) erwähnt (Kellum *et al.*, 2012). Biochemisch nicht bewiesen, gibt es verschiedenste Definitionen des ARF, welche keinen Konsensus in einer einheitlichen klinischen Definition und Diagnostik zulassen. Vorangegangene Studien belegten, dass es bis zu 35 Definitionen des Begriffs ARF gibt (Kellum *et al.*, 2002), woraus variierende Angaben über die Inzidenz und die klinische Signifikanz des ARFs folgen.

ATN ist eine Definition, die ursprünglich auf Tierversuche mit warmer Ischämie und folgender Reperfusion mit resultierender Nekrose bei Ratten zurückgeht und sich im klinischen Gebrauch komplett gewandelt hat. Die akute Tubulusnekrose wird heute mit endothelialen Faktoren und Koagulationsabnormalitäten vor allem im septischen Geschehen in Verbindung gebracht (Smolens und Stein, 1981).

Die Definition des AKI erfolgt aktuell aus den von der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria) vorgeschlagenen Kriterien, welche neben einer Einschränkung der Diureseleistung einen Anstieg des Nierenretentionsparameters Kreatinin enthält. Die Leitlinien der KDIGO fokussieren sich auf eine spezifische Diagnostik und Herangehensweise an die akute Nierenschädigung (Kellum *et al.*, 2012) und vereinheitlichen die Diagnosestellung eines AKI, was positive Effekte auf das Gesundheitssystem und Vorteile in Forschung und im klinischem Gebrauch mit sich bringt.

#### 1.1.1 Definition AKI

AKI ist ein Zustand, der die Niere in ihrer Struktur und Funktion beeinträchtigt. Definiert aber nicht limitiert durch einen abrupten Abfall der Nierenretentionsparameter ist AKI ein Syndrom bestehend aus vielfältigen Faktoren. Erkrankungen der Niere (Vaskulitiden, Entzündungen u.a.), Vergiftungen, Ischämien und extrarenale Ätiologien (Obstruktionen u.a.) können alleine oder im Zusammenspiel eine Funktionsstörung der Niere bewirken. Die Definition des Syndroms AKI umfasst also sowohl die strukturelle Schädigung der Niere, als auch die Beeinträchtigung der physiologischen Funktion (Kellum *et al.*, 2012).

#### 1.1.2 Klassifikation AKI

Basierend auf der Bestimmung des Serumkreatinins und der Diureseleistung unserer Patienten wurde das AKI nach den KDIGO – Kriterien wie folgt bestimmt:

**AKI 1** Erhöhung des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,4$   $\mu\text{mol/L}$ ) oder Erhöhung um  $\geq 150$ – $200$  % vom Ausgangswert oder eine Diureseleistung von  $< 0.5$  ml/kg/h in  $> 6$  h

**AKI 2** Erhöhung des Serumkreatinins um  $> 200$ – $300$  % vom Ausgangswert und/oder Diureseleistung von  $< 0,5$  ml/kg/h in  $> 12$  h

**AKI 3** Erhöhung des Serumkreatinins um >300 % vom Ausgangswert oder ein Serumkreatinin von  $\geq 4,0$  mg/dl ( $\geq 354$   $\mu\text{mol/L}$ ) nach einem Anstieg um mindestens 44  $\mu\text{mol/L}$  oder die Verwendung einer Nierenersatztherapie und/oder Diureseleistung von  $< 0,3$  ml/kg/h über >24 h oder Anurie über 12 h.

Die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Expertengruppe gab in *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* (2013) einen Ausblick auf die einfachere, frühere und effizientere Diagnosestellung der akuten Nierenschädigung mit der Hilfe von funktionellen und strukturellen Biomarkern.

### 1.1.3 AKI in der Herzchirurgie

Verschiedene Wege sind in der Entstehung der Pathologie einer akuten Nierenschädigung mit konsekutivem akuten Nierenversagen in der Herzchirurgie assoziiert. Inflammatorische, nephrotoxische und hämodynamische Faktoren überlappen und bedingen sich gegenseitig bei der Entstehung eines AKI während und nach einer Herzoperationen unter Verwendung einer Herz- Lungen- Maschine (Rosner und Okusa, 2006). Je nach Definition des ARF schwanken die Angaben der Inzidenz nach Herzoperationen mit HLM zwischen 1-30%. Ein akutes Nierenversagen mit Nierenersatztherapie (ARF-D) war in ungefähr 1-5 % nachzuweisen. Die niedrigste Inzidenz für ein ARF hat hierbei die typische aortokoronare Bypassoperation (circa 2,5%, ARF-D 1%), gefolgt von Operationen an den Herzklappen (ARF 2,8%, ARF-D 1,7%), während die höchste Inzidenz bei Operationen mit einer Kombination aus Klappenersatz und Bypasschirurgie festgestellt wurde (ARF 4,6%, ARF-D 3,3%) (Grayson *et al.*, 2003). Die Mortalitätsrate assoziiert mit einem ARF schwankt in verschiedenen Veröffentlichungen von 15-30% bis sogar 60%, ebenfalls abhängig von der Definition des ARF und der Dauer der Datenerhebung der jeweiligen Studien, wobei ARF-D als wichtige prognostische Variable identifiziert wurde (Chertow *et al.*, 1998) und schon kleine Anstiege im Serumkreatinin Auswirkungen auf die 30-Tage-Mortalität haben (Lassnigg *et al.*, 2004). Die Verbindung zwischen Mortalität und akutem Nierenversagen ist schnell hergestellt, besteht aber aus verschiedenen Faktoren, wie den direkt hämodynamischen Faktoren, Immundysregulation und Infektionen aller Art. Infektionen waren in bis zu 40% der Fälle die Todesursache bei Patienten mit

ARF (Liaño, Pascual und The Madrid Acute Renal Failure Study Group, 1996), wobei eine Operation an der HLM per se ein hohes Risiko für Infektionen und eine Schädigung der Niere birgt (Thakar *et al.*, 2003). Dies wird an der Inzidenz schwerer Infektionen, Sepsis miteinbezogen, von 3,3% und dem Benötigen einer Nierenersatztherapie von 58,5% ersichtlich.

Verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Operationen mit Hilfe der HLM sind, neben der eigentlichen Art des chirurgischen Eingriffs, identifiziert. Neben dem höheren Risiko einer Operation mit Beteiligung der Herzklappen sind nach aktueller Studienlage weibliches Geschlecht, ein angeborener Herzfehler oder eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), präoperativer Gebrauch einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP), chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), eine Notfallindikation oder ein erhöhtes präoperatives Serumkreatinin präoperative Risikofaktoren für ein AKI (Rosner und Okusa, 2006). Auch eine vorbestehende chronische Nierenschädigung, ein vorbestehender arterieller Hypertonus sind unabhängige Risikofaktoren einer akuten Nierenschädigung (Hsu *et al.*, 2008). Nahezu alle genannten Faktoren sprechen entweder für eine reduzierte Nierenperfusion oder eine eingeschränkte renale Reserve, wobei besonders auf das präoperative Serumkreatinin hingewiesen sei, welches bei einem Wert von >4.0 mg/dl einen Risikoanstieg für die Entwicklung eines ARF-D von 25-28% bewirkt (Thakar, 2004). Neben diesen Risikofaktoren wurden auch noch weitere Faktoren identifiziert, welche wichtig, aber modifizierbar sind. Diese Faktoren umfassen die Dauer der extrakorporalen Perfusion, die Aortenklemmzeit, den Blutfluss, die Temperatur des Patienten und ob eine konventionelle Bypassoperation oder ein OPCAB (*Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass*), also eine Bypassoperation ohne zur Hilfenahme der Herz-Lungenmaschine, stattfand (Rosner und Okusa, 2006).

Hämolyse ist eine Nebenerscheinung während des Einsatzes der HLM im Blut und resultiert in einer Erhöhung der Konzentrationen von freiem Eisen und freiem Hämoglobin. Renale Tubulusverletzungen und oxidativer Stress ausgelöst durch Rollerpumpen, turbulenten Fluss im Oxygenator und niedrige präoperative Eisenlevel könnten Trigger einer Hämolyse und eines darauf folgenden akuten Nierenversagens nach Operationen mit Herz-Kreislaufstillstand sein (Murphy, Li und Groom, 2009). Während des Einsatzes der HLM bei einer offenen Herzoperation findet eine

Hämodilution statt, um den regionalen Blutfluss in Hypoperfusion und Hypothermie zu erhöhen und den Gebrauch von Blutkonserven möglichst gering zu halten. Es wird sich davon versprochen, dem Risiko des Absinkens des Sauerstoffgehalts im Blut entgegen zu wirken (Rosner und Okusa, 2006). Allerdings ergaben aktuelle Studien, dass eine Hämodilution bis zu Hämatokritwerten <25% nephrotoxisch wirken kann und somit eine strukturelle Nierenschädigung nach sich ziehen kann, die sich in erhöhten Serumkreatininwerten ausdrückt (Karkouti *et al.*, 2003). Die Schädigung der Niere könnte mit der erhöhten Ausschüttung von systemischen Entzündungsmediatoren als Antwort auf eine regionale Ischämie oder eine Reaktion auf ein vermindertes Sauerstoffangebot in einer hypoxisch vorgeschädigten renalen Medulla begründet werden.

Die Niere von Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, ist häufig vorgeschädigt. Zustände der Minderperfusion durch Fehlfunktionen der Herzklappen oder reduzierte linksventrikuläre Funktionen können sich auf die Niere und ihre Funktion auswirken. Dies kann im Extremfall bis zum kardiogenen Schock führen. In diesem Fall kann der Patient inotrope Medikamente bis hin zur mechanischen Kreislaufunterstützung benötigen. Eine Entgleisung in einen derartigen Zustand kann beispielsweise durch Diuretika, Angiotensinrezeptor-Blocker oder Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ausgelöst werden, da diese Medikamente die Autoregulation des renalen Blutflusses beeinflussen (Okusa, 2002). Des Weiteren kann beispielsweise durch das Einwirken auf die Autoregulation durch eine iatrogene Hypotension ein endothelialer Schaden entstehen, der die Produktion und Freisetzung von vasodilatativen, endogenen Substanzen beeinflusst und als Ergebnis eine Tubulusschädigung, eine Ischämie begünstigt (Goligorsky, 2000).

Diese hämodynamischen Schwankungen führen zu einer höheren Anfälligkeit der Niere für weitere nephrotoxische und hypoxische Ereignisse, die schneller in einer akuten Nierenschädigung oder einem akuten Nierenversagen münden können (Rosner und Okusa, 2006).

Auch Entzündungsmediatoren beeinflussen die Entstehung eines AKI. Erhöhte Endotoxinlevel vor einer Herzoperation können genau wie erhöhte TNF-alpha Werte und Kontrastmittelinjektionen allein oder im Zusammenspiel mit anderen Faktoren zu einer Nierenschädigung führen und Auftreten eines ARF begünstigen. Allerdings muss diese beschriebene Nierenschädigung nicht den Abfall der GFR bedingen. Viel

häufiger ist das Gegenteil der Fall und die Nierenschädigung präsentiert sich subtiler, in Form eines proinflammatorischen Zustandes oder durch Abfall der funktionellen Reserve der Niere (Rosner und Okusa, 2006).

Intraoperativ kann es durch den Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine zu heftigen hämodynamischen Schwankungen kommen, die eine Immunantwort initiieren und verstärken was eine akute Nierenschädigung auslösen kann. Hämodynamische Effekte einer Herzoperation entstehen durch das fragile Zusammenspiel der HLM und endogener Faktoren zum Erhalt der kardiovaskulären Stabilität. Das Ziel im intraoperativen Verlauf ist die Sicherstellung einer optimalen Perfusion des Patienten, die eine Aufrechterhaltung jeglicher Zell- und Organfunktionen ermöglicht. Als Umkehrschluss kann also eine verminderte renale Perfusion während einer Herzoperation, abhängig von der Dauer und Stärke, zu signifikanten renalen Zell- und Funktionsschädigungen führen. Der Blutfluss der HLM wird vor allen Dingen durch den Sauerstoffverbrauch pro Minute ( $VO_2$ ) charakterisiert, welcher ein Plateau erreicht, nachdem eine Steigerung der Blutflussrate nicht mehr mit einer Steigerung der Perfusion beantwortet wird. Der Perfusionsdruck der HLM ist ein weiteres zentrales Thema, um die Versorgung und Oxygenierung der peripheren Kapillarbetten sicherzustellen und ein AKI zu vermeiden. Der Perfusionsdruck ist hierbei definiert als das Zusammenspiel zwischen arteriellem Gesamtkörperwiderstand und Blutfluss.

Im Management der HLM während herzchirurgischen Operationen im Kreislaufstillstand mit extrakorporaler Zirkulation werden Blutflüsse von 1,8 bis zu 2.4 L/min per  $m^2$  verwendet und Perfusionsdrücke von 60 bis 80 mmHg als Zielwert angegeben. Studien zur Autoregulation der Hirnperfusion und zerebralen Neuroprotektion sind Gründe für diese Vorgaben (Murphy, Li und Groom, 2009). Die genauen Auswirkungen auf die renale Oxygenierung sind noch nicht erforscht. Es wird davon ausgegangen, dass die renale Oxygenierung sichergestellt ist, solange diese hämodynamischen Zielwerte der HLM eingehalten werden. Dabei handelt es sich um Werte, die nahe dem minimalen, die Organfunktion noch erhaltenden Blutfluss, sind. Der Effekt dieser Zielwerte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist unbekannt (Kellum *et al.*, 2012). Ebenso ist das Management der HLM bei Patienten mit vorbestehendem Bluthochdruck, wo das Verhältnis zwischen renalem Blutfluss und arteriellem Gesamtwiderstand im Organismus ein anderes ist,

nicht endgültig geklärt. Bei einer vorhandenen akuten tubulären Nekrose wäre das ganze System geschädigt, was eine Autoregulation der Niere unmöglich machen würde und den renalen Blutfluss in einen linearen Zusammenhang mit dem arteriellen Mitteldruck bringen würde.

Während der extrakorporalen Zirkulation kann eine Vielzahl von Faktoren die renale Hämodynamik beeinflussen und somit zu der Entstehung eines AKI durch regionale Ischämie oder strukturelle Schädigungen beitragen. Hämodilution, Hypothermie, die Abwesenheit eines pulsatilen Blutfluss sind nur einige der modifizierbaren Variablen, die zu einer Entstehung eines AKI oder einem Fortschreiten einer bestehenden Nierenerkrankung führen können (Rosner und Okusa, 2006).

Durch den Einsatz der HLM kann im Körper durch Mediatoren eine systemische Inflammationsreaktion, ein `Systemic Inflammatory Response Syndrome` (SIRS) ausgelöst werden, welches zu einer hyperdynamischen zirkulatorischen Instabilität führt (Cremer *et al.*, 1996). Kontakt des Blutes mit der artifiziellen Oberfläche der HLM, Ischämie, Reperfusion, operatives Trauma und eine präexistente linksventrikuläre Dysfunktion können Gründe für diese Reaktion sein, die sich in verschiedensten Ausprägungen manifestiert (Se *et al.*, 1999). In seiner bedrohlichsten Form tritt beim SIRS mindestens einer der folgenden Manifestationsorte oder eines der klinischen Manifestationsbilder auf: Lunge, Gastrointestinaltrakt, Niere, zentrales Nervensystem, myokardiale Dysfunktion, Koagulopathie, Pyrexie, Vasodilatation und erhöhte Kapillarpermeabilität sowie eine leichte Anfälligkeit für Infekte.

Während der extrakorporalen Zirkulation sind verschiedene Entzündungsmediatoren, wie IL-6, IL-8 und TNF-alpha (Cremer *et al.*, 1996) und Adhäsionsmoleküle wie CD11b und CD41 (Day and Taylor, 2005) hochreguliert. Auch das Komplementsystem wird durch die Aktivierung von Faktor XII (Hagemann Faktor) und XIIa angeregt (Day und Taylor, 2005), was eine Aktivierung des Kallikreinsystems und des fibrinolytischen Systems nach sich zieht. Sowohl der klassische als auch der alternative Aktivierungsweg des Komplementsystems werden angeregt, was eine zelluläre Aktivierung von Monozyten, Neutrophilen und eine endotheliale Aktivierung, resultierend in einer weiteren Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und reaktiven Sauerstoffradikalen, bewirkt. Dies unterstützt das Fortschreiten der Entzündungsreaktion während der extrakorporalen

Zirkulation (Paparella, Yau und Young, 2002). Obwohl das Endresultat der Entzündungsreaktion in der Niere noch nicht bekannt ist, haben Tierversuche einen klaren Zusammenhang zwischen interstitieller Inflammation, der Ausschüttung von Zytokinen und reaktiven Sauerstoffradikalen mit dem Entstehen von tubulären Verletzungen hergestellt (Burne-taney und Rabb, 2003). Versuche, ein System ohne Aktivierung des Komplementsystems zu entwickeln, sind bis jetzt erfolglos und somit bleibt die HLM und die extrakorporale Zirkulation ein proinflammatorischer Stimulus (Tennenberg *et al.*, 1990).

Schädigungen der Niere im postoperativen Verlauf können durch hämodynamische Instabilität, nephrotoxische Medikamente, Volumendepletionen und andere kritische intensivmedizinische Vorkommnisse entstehen. Ein wichtiger Faktor hierbei ist die postoperative Herzleistung und die Frage ob eine medikamentöse oder mechanische Unterstützung des Herzens von Nöten ist, da die gereizte Niere sehr sensibel auf die kardial benötigten marginalen Perfusionsdrücke reagiert und das Risiko für das Entstehen einer Nierenschädigung steigt (Rosner und Okusa, 2006).

In der Herzchirurgie sind die akute Nierenschädigung und das akute Nierenversagen sehr verbreitet und eine schnelle Diagnosesicherung noch nicht möglich. Eine rechtzeitige Identifikation von kritisch kranken Patienten anhand eines Risikoprofils ist daher unumgänglich, um nephroprotektive Strategien rechtzeitig anzuwenden und die Entstehung eines AKI vorzubeugen. Eine genaue präoperative Feststellung des Risikos eines postoperativen AKI könnte im klinischen Alltag Operationsmethoden in Form von hämodynamischer Optimierung (Brienza *et al.*, 2009) verändern oder zu einer früheren Initiierung klinisch effektiver, präventiver Therapien führen.

## 1.2 Biomarker

Dass kleinste Anstiege des Serumkreatinins und leichte Abfälle der Diureseleistung eine Nierenschädigung hervorrufen, ist im klinischen Alltag bekannt (Mehta *et al.*, 2007). Allerdings hat dieser Umstand nach aktueller Studienlage nicht zu einer tatsächlichen Verbesserung des Managements der akuten Nierenschädigung geführt (Murray *et al.*, 2014).

Die zehnte `Acute Dialysis Quality Initiative` (ADQI) Konferenz hatte das Ziel den Wissensstand um Biomarker zur Prädiktion eines AKI näher zu beleuchten und eine Einführung in den klinischen Alltag zu gewährleisten (Murray *et al.*, 2014). Ausgehend von der Definition, dass ein `Biomarker charakteristisch für alles objektiv Gemessene und Bewertete ist, als Indikator für biologische Prozesse, pathologische Prozesse oder pharmakologische Antworten auf therapeutische Interventionen steht (Katz, 2010), wurden Empfehlungen für den Nutzen von AKI Biomarkern im klinischen Alltag entwickelt und Forschungsfelder identifiziert. Zum großen Teil fokussieren sich aktuelle Forschungsschwerpunkte auf den Vergleich von Biomarkern der strukturellen Nierenschädigung (NGAL, KIM-1 u.a) und funktionellen Nierenschädigung (Cystatin C u.a.) mit Serumkreatinin, dem vorherrschenden Parameter der Nierendiagnostik, wobei die Möglichkeit einer früheren, sensitiveren Diagnosestellung eines AKI limitiert wird (Waikar *et al.*, 2012). Stattdessen fordert die ADQI zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen des Syndroms AKI, dass Kombinationen zwischen funktionellen und strukturellen Biomarkern einer Nierenschädigung erfasst, verglichen und validiert werden. Eine bessere Einschätzung einer individuellen Prognose des Patienten und Selektion der Zeitpunkte der Einleitung von Interventionen verspricht sich die ADQI davon (Mehta *et al.*, 2007).

Es wird davon ausgegangen, dass in naher Zukunft in diesem Entwicklungsfeld weitere potente Biomarker beziehungsweise identifiziert werden, die eine sensitivere und spezifischere Prädiktion der akuten Nierenschädigung ermöglichen (Murray *et al.*, 2014). Die Datenlage dieser Biomarker ist momentan allerdings nicht komplett zu überblicken, Variationen in Validität der Prädiktoren und unterschiedliche Ergebnisse bei Vergleichen von verschiedenen Biomarkern sind die Folge. Variationen in den jeweiligen Kohorten, Risikofaktoren und Komorbiditäten werden

als Gründe der unvollständigen Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Prädiktion des AKIs gehandelt (Lameire, Vanholder und Van Biesen, 2011).

### 1.2.1 Cystatin C

Cystatin C ist ein 122 Aminosäuren großes körpereigenes Protein (13kD), welches in der Nierendiagnostik als Funktionsparameter unter anderem zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) genutzt wird (Ferguson, Komenda und Tangri, 2015). Das zur Familie der Cysteinproteasen-Inhibitoren gehörende Protein wird von den meisten kernhaltigen Zellen des menschlichen Körpers in relativ konstanter Rate produziert, in der Niere frei filtriert und fast vollständig im proximalen Tubulus resorbiert und abgebaut. Es dient wie Kreatinin als endogener Marker der Nierenfunktion, wird aber im Vergleich zu Kreatinin nicht im distalen Tubulus sezerniert (Teo und Endre, 2017).

Diese Eigenschaften haben als Konsequenz, dass Serumkonzentrationen von Cystatin C nahezu ausschließlich durch die glomeruläre Filtration bestimmt werden. Somit entfallen im Vergleich zu Kreatinin als Nierenfunktionsparameter verschiedene Limitationen und Abhängigkeiten (Alter, Ernährung, Muskelmasse u.a), was zu einer höheren Sensitivität und Spezifität in der Bestimmung der GFR führt (Dharnidharka, Kwon und Stevens, 2002). Beeinflusst werden können Konzentrationen von Cystatin C im Serum durch Fehlfunktionen der Schilddrüse oder eine Glukokortikoidgabe. Des Weiteren ist die Reaktion des Biomarkers auf eine extrakorporale Zirkulation noch nicht gänzlich erforscht (Kiessling *et al.*, 2012).

Die im Vergleich zu Kreatinin deutlich kürzere Halbwertszeit von Cystatin C verspricht eine schnellere Feststellung von Veränderungen der Nierenfunktion und somit eine frühere Detektion akuter und chronischer Nierenschädigungen (Herget-Rosenthal *et al.*, 2004).

Cystatin C ist Kreatinin in der Frühdiagnostik eines AKI überlegen (Teo und Endre, 2017). Bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines AKI zeigte eine Metaanalyse von 30 prospektiven Kohortenstudien in Bezug auf die Diagnose eines AKI mittels Cystatin C eine AUC von 0,89 (Herget-Rosenthal *et al.*, 2004). Interessanterweise steigerte sich die AUC von 0,8 bei 24h nach potenzieller Nierenschädigung auf 0,89 nach 24h und 48h nach Exposition. Nach kardiochirurgischen Eingriffen steigerte sich die AUC von 0,77 bei 0-6h postoperativ

auf 0,9 im Zeitraum von 12-24h nach dem Eingriff. Dieser Umstand deutet darauf hin, dass unter nicht stabilen Umwelteinflüssen die Aussagekraft von Cystatin C und Kreatinin als Nierenfunktionsparameter eingeschränkt sind (Teo und Endre, 2017).

In kritisch kranken Patienten verzeichnet die Konzentration von Cystatin C im Serum im Vergleich mit Kreatinin einen steileren und früheren Anstieg. Vor allen Dingen verbessert Cystatin C in Patienten mit einer schwer geschädigten Niere und somit einer endgradig eingeschränkten Nierenfunktion die Genauigkeit in der der Prädiktion eines chronischen Nierenversagens (Zhang *et al.*, 2011).

Die schnellere Dynamik des Cystatin C kombiniert mit einer hohen Sensitivität und Spezifität für das Erkennen eines AKI versprechen einen guten prädiktiven, endogenen, funktionellen Biomarker für die Risikostratifizierung und das Entstehen einer akuten Nierenschädigung (Teo und Endre, 2017).

### 1.2.2 AKI Biomarker in der Herzchirurgie

Das Erkennen und die Diagnose eines AKI sind in der Herzchirurgie abhängig von einem erhöhten Serumkreatininwert oder einer nachlassenden Diureseleistung. Nach den KDIGO Richtlinien (2012) werden die RIFLE und AKIN Kriterien in Kombination angewandt, um ein AKI zu detektieren. Eine akute Nierenschädigung als Folge einer kardiochirurgischen Operation (CSA-AKI) ist eine bekannte Komplikation herzchirurgischer Maßnahmen mit assoziierten Anstiegen in Mortalität und Morbidität, insbesondere bei einer vorgeschädigten Niere (Samy *et al.*, 2017).

Da die Parameter Serumkreatinin und Diurese mit einer zeitlichen Latenz anfallen, besteht ein großes Interesse Biomarker zu identifizieren, die mit hoher Verlässlichkeit, akut das Risiko eines AKI prädiktiv feststellen und die Erholung nach Nierenschädigungen anzeigen können (Meersch *et al.*, 2014).

#### 1.2.2.1 Cystatin C in der Herzchirurgie

Cystatin C ist ein Prädiktor eines AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen. Eine vorgeschädigte Niere oder intraoperativ aufgetretene Schädigungen der Niere gehen mit erhöhten Werten des funktionellen Markers Cystatin C im Serum einher (Herget-Rosenthal *et al.*, 2004).

Bezogen auf die Prädiktion des Auftretens eines AKI durch Cystatin C nach definierten herzchirurgischen Eingriffen lässt sich sowohl präoperatives als auch

postoperatives Cystatin C im Serum als prädiktiver Marker eines AKI feststellen. Die starke Assoziation zwischen renalen Schädigungen und erhöhter postoperativer Mortalität lässt die Schlussfolgerung zu, dass erhöhtes Serumcystatin C ein Prädiktor des postoperativen Langzeitüberlebens der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen, in diesem Fall Bypassoperationen, ist (Dardashti *et al.*, 2016).

Die Studienlage von Serumcystatin C als Biomarker zur prädiktiven Erkennung und frühen Diagnosestellung eines CSA-AKI ist bisher noch nicht ausreichend beleuchtet. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass Cystatin C ein potenter Biomarker zur Feststellung einer kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung (CI-AKI) ist. Mit einer AUC von 0,92 ist Cystatin C ein potenter Prädiktor des CI-AKI (Teo und Endre, 2017), wobei die höchste Sensitivität 24 h nach Koronarangiographie festgestellt wurde, was ein relativ später Zeitpunkt für eventuelle Interventionen ist. Ein noch früherer und potenterer Nachweis eines AKI nach Kontrastmittelgabe bedürfte eines Biomarkers mit noch kürzerer Halbwertszeit als Cystatin C.

Ein sensitiver Zeitpunkt zum prädiktiven Nachweis eines AKI und eventuelle Kombinationen von Struktur- und Funktionsmarkern in der Diagnostik der Nierenfunktion bedürfen weiterer Untersuchungen und Studien.

Ebenso sind die Auswirkungen bestimmter Operationsverfahren auf die Konzentration von Cystatin C und die damit verbundenen Auswirkungen für die Niere weitere Möglichkeiten das AKI und seine Auswirkungen besser zu verstehen.

Bis jetzt ist die Studienlage des Biomarkers Cystatin C und dessen Anwendung in der Herzchirurgie noch nicht komplett beleuchtet.

Cystatin C verbessert die Genauigkeit in der Prädiktion einer neu aufgetretenen Nierenschädigung im Endstadium einer chronischen Nierenschädigung (Zhang *et al.*, 2011). Es ist ein sensitiver Marker und Verlaufsprädiktor eines CI-AKI 24h nach Intervention bei Erwachsenen mit chronischer Nierenschädigung (Briguori *et al.*, 2010). Eine Assoziation mit dem Auftreten von kardiovaskulären Events und einer erhöhten Sterblichkeit durch erhöhte Serumkonzentrationen des Biomarkers sind belegt (Lee *et al.*, 2015). Präoperativ erhöhtes Serumcystatin C steht in einem direkten Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Mortalität nach elektiven Bypassoperationen (Dardashti *et al.*, 2016) und kann ein postoperatives AKI in

kardiochirurgischen Operationen genauer voraussagen als der etablierte Biomarker Kreatinin (Shlipak *et al.*, 2011).

Genauer definierte kardiochirurgische Operationsverfahren bedürfen bezogen auf ihre Auswirkungen auf die Niere und das Entstehen eines AKI weiterer Untersuchungen und Studien.

Im Vordergrund der vorliegenden Dissertationsschrift steht hierbei die Entstehung eines AKI nach Operationen an der HLM im Kreislaufstillstand. Die Therapie eines Aneurysmas oder einer Verkalkung der Aorta ascendens mittels Rohrprothese oder der komplette Ersatz des Aortenbogens.

### 1.3 Suprakoronares Aneurysma der Aorta ascendens

Aneurysmata und Dissektionen der Aorta ascendens beruhen unter anderem auf einer Schwächung der Media in der Aortenwand, einem Muskelgürtel, der den viskoelastischen Druck trägt. Diese Schwächung kann im Falle eines Einrisses streng lokalisiert und begrenzt sein oder im Falle von artherosklerotischen Wandveränderungen weite Abschnitte des Gefäßrohres betreffen (Haverich, A; Ziemer, 2010). Das Resultat dieser Veränderungen bei einem Aneurysma der Aorta ascendens sind eine Zunahme des Gefäßradius, eine Wandausdünnung und als Folge dessen eine Zunahme der Wandspannung, entsprechend dem La-Place Gesetz, welche durch weitere Ausdehnung in einer Kompression benachbarter Organe, beziehungsweise einer Ruptur enden kann. Die Prävalenz eines thorakalen Aortenaneurysmas liegt in der Bevölkerung bei etwa 0,7%, wobei Männer weit häufiger betroffen sind als Frauen (Agricola *et al.*, 2013).

#### 1.3.1 Definition

Definitionsgemäß ist das Aneurysma der Aorta ascendens eine Wandaussackung, welche zwischen der Aortenklappe und dem Ursprung des Truncus brachiocephalicus lokalisiert ist. Ein Aneurysma des Aortenbogens ist definiert als Aneurysma zwischen dem Abgang des Truncus brachiocephalicus und der Arteria subclavia sinistra und ein Aneurysma der Aorta descendens ist per Definition distal des Abganges der Arteria subclavia sinistra anzutreffen.

#### 1.3.2 Ätiologie

Alle potenziell schädlichen Prozesse an den Wandschichten der Aorta können dem Gefäß schaden und durch erhöhte Belastung zu einer Dilatation und Ausbildung eines Aneurysmas führen. Neben den klassischen Bindegewebsschwächen mit Gefäßbeteiligung (z.B. Marfan-Syndrom) die schon bei jüngeren Patienten zur Aneurysmaausbildung führen können, wurden in den letzten Jahren zelluläre und molekulare Mechanismen identifiziert, die zu einer Ausbildung eines Aneurysmas beitragen können (El-hamamsy and Yacoub, 2009). Grundsätzlich können alle Faktoren, die in der Artherosklerose der Gefäßwand eine Rolle spielen, in strukturellen Veränderungen der Aorta resultieren (Hirst, Albert E.; Jr., Johns, V. J., Jr., Kime, S. W., 1958). Eine verminderte Elastizität und Festigkeit der Aortenwand

kann durch endoluminal liegende atheromatöse Plaques ausgelöst werden und in Einrissen resultieren. Hauptrisikofaktor für die Atherosklerose ist der chronische arterielle Hypertonus.

Aber auch andere Faktoren, die zu einer Atherosklerose führen sind mit der Ausbildung eines Aneurysmas vergesellschaftet. Hierzu zählen männliches Geschlecht, hohes Lebensalter, Nikotinabusus, familiäre Belastung, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Bewegungsmangel und Adipositas.

Weitere Risikofaktoren für die Ausbildung eines thorakalen Aneurysmas sind das Vorliegen struktureller Anomalien oder das Vorliegen von hereditären Bindegewebserkrankungen. Strukturelle Anomalien können beispielsweise das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe, eine Aortenklappenektasie oder Folgen von früheren Operationen an Herz oder Aorta sein (Dieter, Murtaugh und Russell, 2003). Hereditäre Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder das Ehlers-Dahnlos-Syndrom sind erblich prädisponierend für die Ausbildung von Aneurysmen und häufigere Ursachen für Aneurysmen als verschiedene Vaskulitiden oder iatrogene Ursachen.

### 1.3.3 Klinik

Das Aortenaneurysma präsentiert sich meist asymptomatisch und wird häufig als ein Zufallsbefund echokardiografisch oder computertomographisch entdeckt. Erst bei einer Ruptur kommt es zu einem hochakuten Krankheitsbild, welches einen operativen Notfall darstellt. Die Symptomatik kann sich durch unspezifische körperliche Beschwerden wie ein Druckgefühl in der Brust oder thorakale Rückenschmerzen präsentieren. Seltene spezifische Symptome umfassen Heiserkeit durch eine Kompression des Nervus laryngeus recurrens, Dysphagie durch Komprimierung der Speiseröhre und andere Symptome ausgelöst durch die Raumforderung des Aneurysmas. In Extremfällen ist ein pulsierender Tumor zu sehen. Pathophysiologisch kommt es durch die Aussackung der Gefäßwand zu einer Verwirbelung des sonst laminaren Blutstroms und gegebenenfalls zu einer Thrombenbildung innerhalb des Aneurysmas.

#### 1.3.4 Inzidenz und Prävalenz

Laut dem schwedischen Nationalregister (Hospital Discharge- oder Cause of Death-Register), welches sich auf eine bevölkerungsspezifische Datenanalyse bezieht, ist die Inzidenz des Aortenaneurysmas etwa 15 pro 100.000 Einwohner. Eine detailliertere Auswertung ergab für Männer (62%) eine höhere Inzidenz als für Frauen und eine deutliche Korrelation von Lebensalter und dem Auftreten aneurysmatischer Formationen, wobei davon auszugehen ist, dass die wahre Inzidenz aufgrund nicht erfasster Fälle höher ist und die durch die demographische Alterung ansteigen wird (Koeppel, Greiner and Jacobs, 2010).

Die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur, Dissektion oder Mortalität als Folge einer Aneurysmaformation nimmt mit dem Diameter des Aortenaneurysmas zu. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die jährliche Wachstumsrate, die normalerweise bei 0,1cm/Jahr liegt, mit steigendem Durchmesser kontinuierlich zunimmt (Coady *et al.*, 1999). Bei hereditären Bindegewebserkrankungen oder schon stattgehabter Aortendissektion Typ-B, also distal des Abganges der linken Arteria subclavia, kann ein schnelleres Wachstum (bis 0,28 cm/Jahr) beobachtet werden. Ein Durchmesser des Aneurysmas von <4 cm hat ein 5-Jahres-Rupturrisiko von 0%, liegt der Durchmesser zwischen 4cm und 5,9 cm so steigt das 5-Jahre-Rupturrisiko auf 16-31% (Clouse WD1, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, 1998). Ab einem Durchmesser des Aneurysmas von über 6 cm ist das Rupturrisiko um bis zu 27-fach gesteigert und das kumulierte Risiko von Mortalität, Dissektion und Ruptur bei einem derartigen Durchmesser pro Jahr beträgt 15,6% (Koeppel, Greiner and Jacobs, 2010). Der mediane Durchmesser der thorakalen Aorta, der bei Ruptur oder Dissektion festgestellt wurde liegt bei Aneurysmen der Aorta ascendens bei 5,9 cm und bei der Aorta descendens bei 7,2 cm (Coady *et al.*, 1999).

#### 1.3.5 Indikations- und Diagnosestellung

Ziel des operativen Eingriffes an der thorakalen Aorta ist viel häufiger die Vermeidung einer Ruptur als die Vorbeugung der Kompression anderer thorakaler- oder Bauchorgane (Haverich, A; Ziemer, 2010). Die Indikation zur Ausschaltung von Aneurysmen besteht bei degenerativen Erweiterungen bei einem Durchmesser von über 5,5 cm und bei Patienten mit hereditären Bindegewebsschwächen bei 5 cm (Hiratzka *et al.*, 2011). Bei einer raschen Größenzunahme (über 0,5 cm/Jahr) kann

ebenso wie beim Auftreten von Symptomen (Schmerz, Dysphagie, Heiserkeit u.a.) eine Operation indiziert sein, da in diesem Fall von einem erhöhten Rupturrisiko auszugehen ist. Hierbei ist eine präoperative Risikostratifizierung wegen möglicher Komorbiditäten von sehr großer Bedeutung (Haverich, A; Ziemer, 2010). Meist als Zufallsbefund detektiert, ist die Computertomographie mit Kontrastmittel das Mittel der Wahl für die Feststellung und Verlaufskontrolle der Durchmesser der Aneurysmata (Kuzmik *et al.*, 2012).

Auch intraoperativ bei Operationen unter Verwendung der HLM kann die Indikationsstellung für einen Ascendensersatz von Nöten sein, sofern die Aorta aufgrund von palpablen Plaques nicht geklemmt werden kann. Die Klemmung einer verkalkten Aorta ascendens macht eine Einschwemmung nach Ablösung von arteriosklerotischem Material wahrscheinlich, was zu schwerwiegenden Folgen führen kann. Bei einer nicht klemmbaren Aorta kann eine Bypassoperation auch ohne HLM als OPCAB ('Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass') durchgeführt werden. In der Herz- und Gefäßchirurgie am UKSH Kiel wird bei angestrebten, komplexeren myokardialen Revaskularisationen oder der Notwendigkeit von zusätzlichen chirurgischen Interventionen, wie beispielsweise einem Klappenersatz, größtenteils proaktiv ein Ersatz der Aorta ascendens durchgeführt, da eine OPCAB Prozedur unter diesen Umständen meist nicht möglich ist.

#### 1.3.5.1 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) stellt eine sensitive Methode zur Feststellung und der Beurteilung des Größenverlaufs von Aneurysmen dar. Durch die Gabe von intravenösen Kontrastmittel ist die Darstellung des Lumens der Aorta und eine Beurteilung abgehender Äste, sowie der Größe des wandständigen Thrombus möglich (Hirose *et al.*, 1992). Auch intramurale Hämatoome, Ulzera und arteriosklerotische Plaques können dargestellt werden. Die schnelle Verfügbarkeit und hohe Sensitivität sind Vorteile des CT. Nachteile des CT sind die Strahlenbelastung und die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel, weshalb eine Niereninsuffizienz, eine hyperthyreote Stoffwechsellage oder eine Kontrastmittelallergie relative Kontraindikationen sind (Katzberg and Haller, 2006), wobei der Diameter und etwaige Verkalkungen der thorakalen Aorta auch im nativen CT erfasst werden können.

### 1.3.6 Therapie

Aneurysmatische Veränderungen der thorakalen Aorta können durch einen Ersatz des veränderten Bereichs mittels Rohrprothese kausal therapiert werden. Die Ausschaltung der aneurysmatischen Erweiterung erfolgt mittels medianer Sternotomie und Einsatz der HLM. Nach Erlangen des Herz- Kreislaufstillstands mittels Kühlung des Patienten und Präparation der Aorta erfolgt die Exzision des betroffenen Gewebes. In diesen Defekt schaltet man eine dem proximalen Durchmesser des Aortenrohres entsprechende Prothese ein. Diese Prothese wird mit Hilfe von Nähten End-zu-End mit zuerst dem distalen und dann dem proximalen Aortenstumpf anastomosiert (Haverich, A; Ziemer, 2010).

## 1.4 Zielsetzung

Die steigende Inzidenz und die Assoziation mit einer erhöhten postoperativen Mortalität der akuten Nierenschädigung in kritisch kranken Patienten zeigen die Wichtigkeit einer rechtzeitigen, verlässlichen Möglichkeit der Früherkennung des Krankheitsbildes (Venkataraman and Kellum, 2005). Ein postoperatives AKI entsteht häufig nach Herzoperationen und zieht vermehrte postoperative Komplikationen nach sich (Rosner und Okusa, 2006). Funktionelle und strukturelle Biomarker der Nierenschädigung wurden entdeckt und unter unterschiedlichen klinischen Umständen validiert. Sie geben eine Perspektive für die Früherkennung der akuten Nierenschädigung, die präoperative Risikostratifizierung renaler Schädigungen und den Einsatz einer Nierenersatztherapie (Teo und Endre, 2017).

Serumcystatin C ist ein Funktionsparameter und ein vielversprechender Prädiktor des AKI in der Niere. Die Validität und Signifikanz des Biomarkers Cystatin C in Bezug auf das Auftreten eines postoperativen AKI nach Operationen an der thorakalen Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand unter Verwendung der HLM wird in dieser Studie untersucht. Im Mittelpunkt steht hierbei der Ersatz der Aorta ascendens. Die Evaluierung der erhobenen Ergebnisse des Biomarkers erfolgt anhand eines Vergleichs mit den KDIGO – Kriterien, welche durch den Retentionsparameter Kreatinin und die Diureseleistung definiert sind. Eine Prädisposition durch verschiedene Risikofaktoren für dieses Krankheitsbild wird durch ein prospektives Studiendesign mit präoperativer, intraoperativer und postoperativer Datenerhebung demaskiert. Ziel dieser Studie ist die weitere Beleuchtung präoperativer Risikofaktoren für ein AKI und die Prädiktion einer akuten Nierenschädigung zum frühesten möglichen Zeitpunkt. Die daraus folgenden Ergebnisse können der präoperativen Risikostratifizierung für herzchirurgische Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand dienen.

## 2 Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die vorgelegte Studie wurde durch die Ethikkommission der CAU/ AZ.: D 480/16 genehmigt und umfasst eine Datenerhebung von Dezember 2016 bis März 2018 an der Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätskrankenhauses Schleswig-Holstein (UKSH) mit Standort in Kiel. In die prospektive Studie wurden n=101 konsekutive Patienten aufgenommen (Mindestalter: 18 Jahre). Es handelt sich um ein klinisches Studiendesign, wobei patientenbezogene Daten pseudonymisiert wurden. Zur Planung und Durchführung der Studie, sowie zur Erstellung eines Leitfadens nutzen wir die Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) (Bossuyt *et al.*, 2015).

### 2.2 Patientenkollektiv

Der Einschluss der Patienten erfolgte nach präoperativen Screenings der vorliegenden Akten, der Untersuchungsergebnisse und dem anstehenden operativen Eingriff. Die Verdachtsdiagnose des Aneurysmas der Aorta ascendens oder eine Verkalkung der Aorta ascendens wurde häufig schon in der zuweisenden Klinik gestellt und computertomographisch bestätigt. Bei zweifelhafter Diagnosestellung wurde die Bildgebung wiederholt. Eine intraoperative transoesophageale Echokardiographie (TEE) wurde zur Beurteilung der Herzleistung und zur Überprüfung des Operationsergebnisses durchgeführt. Auch Patienten, die intraoperativ mit einer verkalkten Aorta auffielen, wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden über die Studienteilnahme und über Blutentnahmen zu den verschiedenen Zeitpunkten ausführlich durch die behandelnden Ärzte des UKSH aufgeklärt. Die Aufklärung beinhaltete eine mündliche und schriftliche Information über den Ablauf der Studie, das Ziel der Studie und das Studiendesign. Das Einverständnis wurde mittels Unterschrift auf dem Studienaufklärungsbogen durch den Patienten erteilt.

## 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden für die Untersuchung alle Patienten, die eine elektive Operation der thorakalen Aorta unter Verwendung der Herz- Lungen- Maschine im Kreislaufstillstand erhielten. Die Studienteilnehmer mussten über 18 Jahre alt und einwilligungsfähig sein.

Ausschlusskriterien waren die Hauptdiagnose einer akuten Aortendissektion und lebensbedrohliche Notfallindikationen, welche eine unmittelbare Operationseinleitung nach Diagnosestellung implizieren.

## 2.4 Operationsverfahren

Bei allen Patienten der Studie wurde nach Diagnose eines Aneurysmas der Aorta ascendens die Indikation zur elektiven Operation an der thorakalen Aorta gestellt. Der operative Ersatz der Aorta ascendens ist ein offener kardiochirurgischer Eingriff, der eine Vollnarkose mit Muskelrelaxation benötigt. Die Instrumentierung erfolgt mittels arteriellem und zentralvenösem Venenzugang nach der Intubation. Die Narkose wird die ganze Zeit mittels Monitorings überwacht.

Der chirurgische Eingriff beginnt mit zweimaliger Hautdesinfektion und steriler Abdeckung des auf dem Rücken liegenden Patienten, der Zugang erfolgt durch eine mediane Sternotomie. Das unter dem Sternum befindliche Thymusrestgewebe wird elektrisch durchtrennt und es erfolgt eine konventionelle Perikardiotomie. Mögliche Verwachsungen des Aortenaneurysmas mit dem rechten Atrium und der Vena cava werden vorsichtig gelöst. Die Nähte zur Kanülierung werden klassischerweise am proximalen Aortenbogen und am rechten Vorhof vorgelegt. Eignet sich der proximale Aortenbogen nicht für die arterielle Kanülierung, weicht man entweder auf eine der beiden Aa. femorales communes oder die rechte A. subclavia aus (Haverich, A; Ziemer, 2010). Der vollheparinisierte Patient wird an die Herz- Lungen- Maschine (HLM) angeschlossen und somit erfolgt der Übergang zur extrakorporalen Zirkulation. In moderater Hypothermie und optional mit einer selektiven Hirnperfusion 'Anterograde Selective Cerebral Perfusion' (ASCP) ausgestattet, werden ausgehend vom Ausmaß des Aneurysmas verschiedene Operationstechniken verwendet.

#### 2.4.1 Prinzip der Herz- Lungen- Maschine

Mit der Herz- Lungen- Maschine werden die kardiale Pumpfunktion und pulmonale Lungenfunktion übernommen und der Metabolismus des Patienten kontrolliert. Mittels Sogs oder Schwerkraft wird das venöse, nicht oxygenierte Blut aus dem Herzen geleitet und in einem geschlossenen Reservoir gesammelt. Mittels aktiver Pumpe wird das Blut dem Membranoxygenator zugeleitet, der dem Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und Narkotika zuführen beziehungsweise entziehen kann. Außerdem ist der Membranoxygenator mit einem Wärmeaustauscher verbunden, mit dessen Einsatz das Blut gekühlt und später wieder erwärmt werden kann. Die arterielle Kanüle führt dem Patienten das Blut mit Hilfe einer arteriellen Rollerpumpe nach Durchfluss durch den Filter wieder zu (Haverich, A; Ziemer, 2010). Der Perfusionsdruck sollte bei 60-80 mmHg und die Pumpleistung der HLM sollte bei 2,4 l/min/m<sup>2</sup> liegen. Die Zunahme der Blutviskosität ist ein Problem der Herz- Lungen- Maschine, aus diesem Grund erfolgt eine Hämodilution mittels kristalloider und kolloidaler Flüssigkeiten.

#### 2.4.2 Arterielle Kanülierung

Die Wahl der arterielle Kanülierung bei Einsatz der Herz- Lungen- Maschine ist abhängig von verschiedenen lokalen Gegebenheiten und dem geplanten Eingriff. Man unterscheidet eine zentrale von einer peripheren Kanülierungstechnik.

Die periphere Kanülierung kann sowohl offen, halboffen als auch geschlossen perkutan erfolgen und an verschiedenen Gefäßen stattfinden. Häufigste Kanülierungsstelle ist die Arteria femoralis communis, es sei denn, es handelt sich um die Diagnose einer Aortendissektion, da retrograder Fluss in der Aorta das Ablösen von thrombotischen Material am falschen Lumen und somit eine Embolisierung begünstigt (Gulbins *et al.*, 2007). Die Folge können eine Malperfusion von Organen und lebensbedrohliche zerebrale embolische Ereignisse sein.

Die traditionelle zentrale Kanülierungsstelle für die chirurgische Sanierung der Aorta ascendens oder des Aortenbogens findet man an der Aorta ascendens zentral kurz vor dem Abgang des Truncus brachiocephalicus, welche regional variieren kann (Haverich, A; Ziemer, 2010). Die Kanüle kann nach Palpation und vorgelegter Tabaksbeutelnaht durch Inzision und direkte Einlage der Kanüle oder durch Seldingertechnik in die Aorta eingeführt werden.

Weitere Techniken der arteriellen Kanülierung, die vor allen Dingen bei Aortendissektionen zur Anwendung kommen, sind die transapikale Kanülierung über den linken Ventrikel und die Aortenklappe, sowie die transatriale Kanülierung des linken Ventrikels über die rechte obere Lungenvene (*Kieler Methode nach Rahimi*) (Schoeneich *et al.*, 2015).

#### 2.4.3 Venöse Kanülierung

Der rechte Vorhof ist das bevorzugte Ziel der venösen Kanülierung. Nach Vorlegen eines Tourniquets und Inzision des Vorhofs kann eine doppelstufige Kanüle in den Vorhof gelegt werden. Als Ausweichmöglichkeiten gelten in seltenen Fällen die Venae cavae (Bicavale Kanülierung) und die Vena femoralis.

#### 2.4.4 Bicavale Kanülierung

Eingriffe, bei denen eine Eröffnung des rechten Vorhofs von Nöten ist (Beispielsweise Eingriffe an der Mitralklappe, Eingriffe am Vorhofseptum, viele angeborene Vitien), erfordern eine Kanülierung der oberen und der unteren Hohlvene, um einen vollständigen venösen Rückfluss in die Herz-Lungen-Maschine zu gewährleisten.

Vorteil der bicavalen Kanülierung ist die komplette Entlastung des Herzens und periphere Lage der Kanülen, was eine bessere Aufsicht und bessere Platzverhältnisse im Operationsgebiet gewährleistet.

Um optimale Platzverhältnisse zu schaffen erfolgt eine Präparation der Kanülierungsstellen. Die obere Hohlvene wird an der perikardialen Umschlagsfalte unter Schonung des Nervus phrenicus kanüliert. Beim Einbringen der Kanüle in die Vena cava inferior muss der posthepatische Venenplexus geschont werden (Haverich, A; Ziemer, 2010).

#### 2.4.5 Kardioplegie

Eine Injektion der Kardioplegie, einer kaliumhaltigen Lösung dient der Myokardprotektion und stellt den Herzstillstand bis zu vier Stunden sicher, indem sie in den Myozyten eine Depolarisation auslöst (Haverich, A; Ziemer, 2010). Das Herz bleibt nach elektromechanischer Entkopplung in der Diastole stehen. Die retrograd über den Sinus coronarius oder antegrad über die Koronarostien gegebene

Kardioplegielösung erlaubt, als Folge des Herzstillstands, ein sicheres Operieren in Blutleere und einen gesenkten myokardialen Sauerstoffverbrauch, der eine erhöhte Ischämietoleranz nach sich zieht.

## 2.5 Neuroprotektive Maßnahmen

### 2.5.1 Hypothermer Kreislaufstillstand

Zum Schutz gegen eine regionale Minderperfusion zum Beispiel bei Versagen der technischen Apparaturen wird bei vielen Operationen die Körperkerntemperatur auf eine milde Hypothermie von 30-32°C abgekühlt. Bei hohem bronchialem Rückfluss wird die Körpertemperatur teilweise auf 27-28°C abgekühlt, um durch eine Reduktion der Maschinenleistung auf 50% die Aufsicht auf das intrakardiale Operationsgebiet zu erleichtern. Ein kurzer Stillstand ist bei dieser Temperatur ohne Schäden für den Patienten möglich. Um einen Kreislaufstillstand von bis zu 60 Minuten zu gewährleisten, beispielsweise bei Operationen an Aortenaneurysmen, Aortenbogenaneurysmen, Endarteriektomie u.a., ist eine moderate oder sogar tiefe Hypothermie (bei Erwachsenen möglichst begrenzt auf unter 30 Minuten) erforderlich (Haverich, A; Ziemer, 2010).

Nach Übergang auf extrakorporale Zirkulation wird der Patient mit Hilfe des Wärmeaustauschers der Herz-Lungen-Maschine beständig abgekühlt. Ziel ist eine Körperkerntemperatur von 22-26°C, wobei die Abkühlung nicht schneller als 1°C pro Minute betragen sollte, da ansonsten das Risiko von Gasembolien steigt. Durch die Kühlung des Herzens wird der Sauerstoffbedarf der Herzmuskelzellen reduziert und somit die Ischämietoleranz des Herzmuskels erhöht (Haverich, A; Ziemer, 2010). Der Operateur kann nun am blutleeren Herzen operieren, wobei die Ischämiezeit 30 Minuten nicht überschreiten sollte, um neurologische Komplikationen zu vermeiden. Da dies nicht immer der Fall ist, sollten auch andere neuroprotektive Maßnahmen genutzt werden, um eine Schädigung des Organismus vorzubeugen (Arrest, 2003).

### 2.5.2 Retrograde Hirnperfusion

Erstmalig beschrieben durch Ueda et al. stellt die retrograde Perfusion eine Möglichkeit der zerebralen Neuroprotektion dar (Ueda et al., 1999). Das Gehirn wird bei diesem Verfahren retrograd durch die Vena cava perfundiert und mit Metaboliten versorgt, die zu einer Verlängerung der Ischämietoleranz führen. Zusätzlich findet eine Kühlung statt. Auf Grund von kontroversen Ergebnissen konnte sich dieses Verfahren nie wirklich durchsetzen. Hinweise auf den Verlust von Sauerstoff durch venovenöse Shunts wurden in Tierversuchen gefunden (Boeckxstaens und Flameng, 1995).

### 2.5.3 Selektive antegrade Hirnperfusion

Die selektive antegrade Hirnperfusion gilt momentan als Goldstandard der neuroprotektiven Maßnahmen. Gerade bei komplexen Operationen der Aorta oder des Aortenbogens gilt die selektive antegrade Hirnperfusion als Mittel der Wahl, da keine arterielle Kanüle den Kopf beziehungsweise den Körper mit Blut aus der Herz-Lungen-Maschine versorgt, da in diesem Bereich das Operationsgebiet liegt. Mit ihrer Hilfe können längere Stillstandszeiten ohne neurologische Beeinträchtigungen erreicht werden (Omura *et al.*, 2016) (Fukunaga, Saji und Kanemitsu, 2015). Das Gehirn wird durch Kanülen einseitig oder beidseitig in den Karotiden mit Metaboliten und oxygeniertem Blut versorgt (Berndt, Jussli-melchers und Rahimi, 2015), wobei die bilaterale Perfusion des Gehirns mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko verbunden ist (Olsson und Thelin, 2006). Bei langen komplexen Eingriffen sollte nach aktueller Studienlage eine bilaterale, antegrade Perfusion des Gehirns zur Neuroprotektion erfolgen, um die Risiken eventueller Schädigungen so gering wie möglich zu halten. Hilfsmittel für die selektive antegrade Hirnperfusion sind selbstokkludierende Ballonkatheter, die kurz vor Fertigstellen der letzten Anastomose wieder entblockt und entfernt werden (Haverich, A; Ziemer, 2010).

### 2.5.4 CO<sub>2</sub>- Insufflation

Bei offenen Herzoperationen besteht das Risiko einer Luftembolie, die mit einer höheren Mortalität verbunden ist. Um dieses Risiko zu verringern, nutzt man die physikalische Eigenschaft aus, dass Kohlenstoffdioxid schwerer als Luft ist, aus. In Kopftiefe werden 2-4 l/min Kohlenstoffdioxid in die Herzhöhle insuffliert und somit die Luft verdrängt. Operationen mit CO<sub>2</sub> – Insufflation haben nachgewiesenermaßen eine geringere Mortalitätsrate als Operationen, bei denen auf diese protektive Maßnahme verzichtet wurde (Martens *et al.*, 2002).

## 2.6 Operationstechniken

Aneurysmen der Aorta ascendens können von der Aortenbasis bis zum Truncus brachiocephalicus reichen. Sie können aber auch auf den suprakoronaren Anteil oder einen Aortensinus begrenzt sein (Haverich, A; Ziemer, 2010). Das Ausmaß der Pathologie entscheidet über das Ausmaß, die Radikalität und die Technik des chirurgischen Eingriffs. In den meisten Fällen umfasst die Pathologie den gesamten Aortenbulbus und das eigentliche Ascendensrohr im Sinne einer anuloortalen Ektasie mit daraus resultierender ringdilationsbedingter Aortenklappeninsuffizienz (Haverich, A; Ziemer, 2010). Ziel der Operation ist, das pathologische Gewebe durch eine Gefäßprothese zu ersetzen, um das Risiko einer Ruptur oder symptomatische Beschwerden zu verringern. Nach der distalen Anastomose erfolgen die Entlüftung, das Klemmen der Aortenprothese und das Wiederanfahren der Herz-Lungen-Maschine sowie die retrograde Kardioplegiegabe durch den Sinus coronarius.

### 2.6.1 Suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens

Beim suprakoronaren Ersatz der Aorta ascendens wird das aneurysmatische Gewebe nach länglicher Inzision und Exploration unterhalb des Truncus brachiocephalicus vollständig reseziert. In den Defekt wird eine, dem proximalen Durchmesser der Aorta angepasste, doppelt gewebte, imprägnierte Gefäßprothese aus polyesterähnlichen Dacron eingebracht und distal und proximal anastomosiert.

### 2.6.2 Partieller oder kompletter Aortenbogenersatz

Der Aortenbogen wird komplett oder partiell ersetzt, wenn die Pathologie der Aorta über die Aorta ascendens hinausgeht. Mittels Dacron- Prothese wird der aneurysmatische Teil des Aortenbogens oder die Dissektion im Aortenbogen ersetzt und anschließend die Kopfgefäße reinseriert (Ohtsubo *et al.*, 2002). Eine Ausweitung der Operation kann mittels Elephant-Trunk-Technik erfolgen, mit deren Hilfe eine optimale Landezone für die etwaige Anlage einer Endoprothese geschaffen werden kann, indem man einen Teil der Rohrprothese in der Aorta descendens belässt. Ist ein Klappenersatz indiziert, kann dieses Operationsverfahren mit einem reinen Klappenersatz oder Techniken nach Bentall oder David und Yacoub kombiniert werden (Haverich, A; Ziemer, 2010).

Nach Kardioplegiegabe und Entlüftung der Prothese wird die Aortenklappe im Falle einer relevanten Aortenklappeninsuffizienz oder Aortenklappenstenose ersetzt. Hier kommen abhängig vom Alter des Patienten biologische oder mechanische Klappenprothesen zum Einsatz.

### 2.6.3 Aortenklappenersatz

Besteht eine Verkalkung, eine Stenose oder eine massive Insuffizienz der Aortenklappe muss diese zusätzlich ersetzt werden. Hierbei unterscheidet man den separaten Ascendens- und Klappenersatz nach Wheat (Wheat, Wilson and Thomas, 1964) und das Einbringen einer klappentragenden Rohrprothese nach Bentall (Bentall and Bono, 1968).

### 2.6.4 Operation nach Bentall

Bei der Operation nach Bentall handelt es sich um einen infrakoronaren Ersatz der Aorta ascendens, der von Bentall und De Bono 1968 erstmals beschrieben wurde (Bentall and Bono, 1968). Mit einem klappentragenden Conduit wird die gesamte Aortenwurzel und der ascendierende Aorta ersetzt (Haverich, A; Ziemer, 2010). Die ausgeprägte Anuloektasie und damit verbundene Aortenklappeninsuffizienz ist neben einer Aortendissektion Typ A die Hauptindikation für dieses Verfahren, welches vor allen Dingen bei Marfanpatienten aufgrund des Risikos der infrakoronaren Aneurysmbildung Verwendung findet. Nach Resektion der kompletten Aortenwurzel bis auf den Anulus und Resektion der Koronarostien wird die Aorta ascendens auf Länge des Aneurysmas proximal des Truncus brachiocephalicus abgesetzt. Als Ersatz wird ein klappentragendes Conduit (Compositprothese) aus Dacron eingebracht, in das die Koronarostien reimplantiert werden. Die Operation nach Bentall kann auch kombiniert mit einer gerüstgestützten, biologischen Klappe erfolgen ('Bio-Bentall'). Die Langzeitergebnisse dieses Operationsverfahrens sind sehr gut (Hagl *et al.*, 2003), wobei auf die thrombembolischen Komplikationen hingewiesen werden muss.

### 2.6.5 Operation nach David und Yacoub

Symmetrisch erweiterte Aortenklappen mit in der Regel wenig pathologisch veränderten Segeln können klappenerhaltend mit einer Operation nach David und

Yacoub behandelt werden. Unter Schonung und Erhalt der Klappensegel wird die Aortenwurzel rekonstruiert. Bei dem nach David benannten und erstmals von ihm 1993 beschriebenen Verfahren wird die Aortenklappe in eine Dacronrohrprothese implantiert. Das als Reimplantationstechnik bezeichnete Verfahren macht eine erneute aneurysmatische Erweiterung des Klappenannulus unmöglich.

Das Remodeling des Aortenannulus, erstmals von Sarsam und Yacoub 1993 beschrieben, bezeichnet das Einbringen einer zugeschnittenen, dreizüngigen Dacronelourprothese an Stelle des Sinus aortae (Haverich, A; Ziemer, 2010). Das Zusammenspiel des Aortenannulus und der Klappensegel wird bei dieser Methode nicht beeinträchtigt und Studien über Langzeitergebnisse sind zufriedenstellend (Erasmí *et al.*, 2003).

## 2.7 Entwöhnung von der Herz- Lungen- Maschine

Nach Anastomisierung der Prothese mit der Aorta und gründlicher Entlüftung des linken Herzens erfolgt die kontrollierte Reperfusion. Die Aortenklemme wird geöffnet und der Patient in einer Geschwindigkeit, die 1°C in vier Minuten nicht überschreiten sollte, wieder erwärmt. Normalerweise stellt sich ein Sinusrhythmus im Zuge der Reperfusion ein. Kammerflimmern wird bei Bedarf durch eine intrathorakale Defibrillation wieder in einen regelmäßigen (Sinus-) Rhythmus überführt. Schrittweise wird das Herz von der Herz- Lungen- Maschine entwöhnt und übernimmt wieder selbstständig die Kreislauffunktionen.

Nach dem Abgang von der HLM erfolgt die Antagonisierung des Heparins mittels Protamin. Es erfolgt der schichtweise Verschluss des Thorax nach ausgiebiger Blutstillung.

## 2.8 Postoperativer Verlauf

Die postoperative Stabilisierung des Patienten erfolgt auf einer Intensivstation. Hier wurden im Rahmen der Dissertationsarbeit neben den standardisierten Intensivparametern verschiedene Intensivscores zur Beurteilung des Patienten erhoben.

Der SOFA-Score (‘Sepsis-related Organ Failure Assessment’) wird alle 24 Stunden bestimmt und misst den Grad der Organdysfunktion und das entstehende Mortalitätsrisiko (Moreno *et al.*, 1996). Er gilt nicht nur bei Sepsis und ist ein im Konsens von Experten der ESICM (‘European Society for Intensive Care Medicine’) festgelegter Intensivscore zur Beurteilung von Patienten. Der Apache II – Score (‘Acute Physiology And Chronic Health Evaluation’) ist ebenfalls ein Intensivparameter zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos über einem Zeitraum von 24 Stunden (Vincent und Moreno, 2010) wobei höhere Ergebnisse mit einem höheren Risiko korrespondieren. Eine Maßzahl des physiologischen Zustandes auf der Intensivstation wird durch den SAPS II (‘A new Simplified Acute Physiology Score’) ermittelt.

Nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation gelangen die Patienten auf die Intermediate Care Unit oder die Normalstation, wo die Überwachung weiterhin engmaschig stattfindet. Nach Entlassung ist das Ziel der optimierten antihypertensiven Therapie eine strikte Blutdruckeinstellung mit niedriger Systole. Eine erneute, postoperative Bildgebung sollte nach 3,6 und 12 Monaten erfolgen. Liegt eine familiäre genetische Bindegewebsschwäche vor, ist eine engmaschige Kontrolle und Aufklärung über etwaige Risiken notwendig und sollte auch die Familienmitglieder umfassen.

## 2.9 Messungen Biomarker

Zur Ermittlung des Risikos für eine akute Nierenschädigung nach Operationen an der thorakalen Aorta im Kreislaufstillstand wurden die Konzentration von Cystatin C im Serum und gemessen.

Da Cystatin C ein von allen kernhaltigen Zellen des Körpers sezerniertes Protein ist, erfolgten Blutentnahmen zur Konzentrationsbestimmung im Serum, welche präoperativ und zu festgelegten Zeitpunkten und engmaschig postoperativ (6h, 12h, 24h, 48h, 72h, 8. POD) erfolgten.

Zur Erhebung des Status der Niere nach KDIGO Kriterien wurden routinemäßig Nierenparameter (Kreatinin) abgenommen und die Diureseleistung engmaschig überwacht. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit Hilfe der Cockcroft- Gault-Formel ermittelt.

### 2.9.1 Cystatin C

Von A. J. Barrett erstmals 1984 beschrieben, ist Cystatin C ein nicht glykosyliertes niedermolekulares Protein, dessen Funktion in der Regulation von Proteasen, freigesetzt aus lädierten oder zerfallenen Lysosomen besteht. Serumkonzentrationen von Cystatin C sind auf Grund der Expression von nahezu allen nukleären Zellen und der freien Filtration abhängig von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Dharnidharka, Kwon and Stevens, 2002). Die Kinetik von Cystatin C zeigt physiologische Schwankungen. Nach einer Erhöhung in Folge der relativen Nierenreife fällt die Konzentration von Cystatin C im Serum kontinuierlich ab und steigt durch die Einschränkung der GFR im Alter wieder an. Einnahmen von Glukokortikoiden kann zu Erhöhungen des Cystatin C Spiegels im Serum, die Einnahme von Ciclosporin A zu Senkungen des Cystatin C Spiegels im Serum führen.

Ein großer Vorteil von Cystatin C und der Bestimmung der GFR mittels Cystatin C ist die Abbildung des „kreatininblinden“ Bereichs, da dieser etablierte Biomarker erst nach einer Einschränkung der Funktion des Nephrons von über 50% anfällt. Referenzmethoden wie die Inulin- Clearance und die <sup>51</sup>Cr- EDTA- Clearance zeigen bezogen auf die ermittelte Filtrationsrate mittels Cystatin C lineare Korrelationen. Eine funktionelle Einschränkung der Nierenfunktion spiegelt sich also in einer

Erhöhung von Cystatin C im Serum wieder (Dharnidharka, Kwon and Stevens, 2002).

### 2.9.2 Ablauf der Messungen

Die Serumkonzentrationen von Cystatin C wurden präoperativ vor Beginn jeglicher Behandlungen und im postoperativen Verlauf bestimmt. Die Zeitpunkte umfassten hierbei die Bestimmungen der Serumkonzentrationen von Cystatin C direkt postoperativ, 6 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden postoperativ und die Konzentrationsbestimmung am 8. postoperativen Tag. Jegliche Messungen und Auswertungen wurden im Zentrallabor des UKSH durchgeführt. Die Bestimmung der immunologisch aktiven Serumkomponenten des Cystatin C erfolgte mittels Nephelometrie unter Ausnutzung des Tyndalleffekts. Die quantitative Konzentration feinverteilter, kolloidaler Teilchen wird in der Analyse durch ein Nephelometer in Nephelometric Turbidity Units (NTU) angegeben (Hu *et al.*, 2017).

## 2.10 Datenerhebung

Die Datenerhebung der Promotionsarbeit gliedert sich in präoperative, intraoperative und postoperative Parameter, die in tabellarischer Form für jeden Patienten zusammengefasst werden. Um eine Vergleichbarkeit der Studie zu bewirken, werden verschiedenste organspezifische Parameter in unsere Tabelle aufgenommen. Die Daten werden anhand der elektronischen Patientenakten und der Operations- und Anästhesieprotokolle der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel erhoben.

Es handelt sich um eine prospektive Studie. Das 30-Tage-Überleben oder der etwaige Todeszeitpunkt wird nach Entlassung der Patienten durch Zusammenarbeit mit dem Einwohnermeldeamt ermittelt.

### 2.10.1 Präoperativ

Präoperativ wurden unter anderem wichtige demographische Daten wie Alter des Patienten, Geschlecht, Wohnort, Kontaktdaten und der Operationszeitpunkt erfasst. Risikofaktoren für das Auftreten von aneurysmatischen Veränderungen der thorakalen Aorta, aber auch für Pathologien des kardialen Systems wurden erhoben. Zu den Risikofaktoren zählen der Body-Maß-Index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), eine Operation am Herzen in der Vergangenheit, ein anamnestisch vorliegender arterieller Hypertonus, eine Raucheranamnese, eine bekannte koronare Herzkrankheit (KHK), das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), ein diagnostizierter Diabetes mellitus (DM), eine Niereninsuffizienz, das Marfan-Syndrom, eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe. Zudem wurden präoperativ der Medikamentenstatus und diagnostische Eingriffe in den letzten 30 Tagen abgefragt.

Die Quantifizierung des Risikos findet anhand von standardisierten Scores statt. Der EuroSCORE I (‘European System for cardiac operative Risk Evaluation’) ist ein speziell für die Herzchirurgie entwickelter Test, der Parameter bezüglich demographischer Daten, dem Herzzustand des Patienten und der jeweiligen Operation zu einem Gesamtscorewert summiert (Nashef *et al.*, 1999) und einen Ausblick auf die Mortalität im Krankenhaus gibt.

Der STS-Score (‘Society of Thoracic Surgeons’) kalkuliert das Risiko der operativen Mortalität und Morbidität in kardiochirurgischen Operationen auf Basis der demographischen Parameter und klinischen Variablen des Patienten (Swinkels und Plokker, 2010).

### 2.10.2 Intraoperativ

Die verschiedenen Operationstechniken und das Ausmaß der jeweiligen Operation wurden intraoperativ neben der zeitlichen Ausdehnung der jeweiligen Operationsschritte (Aortenklammzeit, kardiopulmonale Bypasszeit, Kreislaufstillstandszeit) aufgezeichnet. Parameter der Herz-Lungen-Maschine und neuroprotektive Maßnahmen wurden ebenso wie die intraoperative Diureseleistung und Medikamentengaben (Perfan, Suprarenin, Milrinon) aufgezeichnet. Die perioperative Gabe von supportiven zusätzlichen Konzentraten wurde aufgezeichnet. Auch die intraoperative Mortalität wird ermittelt.

### 2.10.3 Postoperativ

Postoperative Parameter wurden auf der Intensivstation und der peripheren Station ermittelt. Engmaschige Blutgasanalysen und Laborwertkontrollen wurden aufgezeichnet. So wurden die Elektrolyte, pH-Werte, Lactat und die Gase im arteriellen und venösen Blut ermittelt. Organspezifisch für die Niere kontrollierten wir Cystatin C, Kreatinin, eGFR und die GFR auf Cystatin C bezogen. Die Leberwerte wurden durch Bilirubin und die leberfunktionsspezifischen Enzyme GOT und GPT kontrolliert.

Als allgemeiner Entzündungsmarker wurde neben dem großen Blutbild das C-reaktive Protein gemessen. Aus den Intensivakten wurde die Diureseseleistung in den für die KDIGO Kriterien wichtigen Zeiträumen (6h, 12h, 24h) ausgewertet und auf das Körpergewicht des Patienten angepasst. Zudem wird der Blutverlust über die Drainagen und etwaige Reexplorationen bei erhöhtem Blutverlust beziehungsweise einer Perikardtampnade, eine ggf. stattgehabte kardiopulmonale Reanimation, das Auftreten eines Myokardinfarkts, Delirs, eine Extremitäten- oder Mesenterialischämie, der Verbrauch von Blutkonserven (EK, FFP, TK), neue neurologische Defizite, der Herzrhythmus, eine verlängerte Beatmungszeit (>48 Stunden), eine temporäre Dialyse, Wundheilungsstörungen im Bereich des Sternums

und die 5-Tage und die 30-Tages-Mortalität der Patienten erfasst. Beim Versterben eines Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ wurde die Todesursache und das Datum mit Hilfe des statistischen Landesamts ermittelt.

## 2.11 Ergebnisse und definierter Endpunkt

Der definierte Endpunkt der Studie war jegliches Auftreten eines AKI 1/ 2/ 3 nach KDIGO Klassifikation.

**AKI 1** Erhöhung des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,4$   $\mu\text{mol/L}$ ) oder Erhöhung um  $\geq 150$ – $200$  % vom Ausgangswert oder eine Diureseleistung von  $< 0,5$  ml/kg/h in  $> 6$  h

**AKI 2** Erhöhung des Serumkreatinins um  $> 200$ – $300$  % vom Ausgangswert und/oder Diureseleistung von  $< 0,5$  ml/kg/h in  $> 12$  h

**AKI 3** Erhöhung des Serumkreatinins um  $> 300$  % vom Ausgangswert oder ein Serumkreatinin von  $\geq 4,0$  mg/dl ( $\geq 354$   $\mu\text{mol/L}$ ) nach einem Anstieg um mindestens  $44$   $\mu\text{mol/L}$  oder die Verwendung einer Nierenersatztherapie und/oder Diureseleistung von  $< 0,3$  ml/kg/h über  $> 24$  h oder Anurie über 12 h.

## 2.12 Statistische Methoden

Die Häufigkeitsverteilung der Daten und Abweichungen von der Normalverteilung wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests festgestellt. Normalverteilte metrische Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich von zwei normalverteilten Variablen wurde der t-Test durchgeführt, um zu bestimmen, ob sich die Mittelwerte der zwei Stichproben unterscheiden. Nicht normalverteilte, metrische Variablen wurden durch den Mann-Whitney U-Test auf Unterschiede überprüft und als Median mit dazugehörigen Quartilen (25.-75. Quartil) angegeben. Kategoriale Variablen wurden als absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten dargestellt. Ihre Unabhängigkeit oder indirekt auch ihr möglicher Zusammenhang wurden durch den Chi-Quadrat-Test oder bei Bedarf durch den genaueren Fisher-Test überprüft.

Zur Bestimmung und Darstellung des Langzeitüberlebens unseres Kollektivs nutzen wir die Kaplan- Meier- Methode. Die Validierung der ermittelten Signifikanz erfolgte mit dem Log- Rank-Test. Die Regressionsanalyse zur Bestimmung von Risikofaktoren für das Versterben während der Follow-Up-Dauer erfolgte mittels Cox-Regression. In den Analysen der durchgeführten Studie wurde das Signifikanzniveau auf 5 % gesetzt, was zur Folge hat, dass alle p-Werte  $\leq 0,05$  als signifikant in Bezug auf die Unterschiede beider Gruppen (AKI 0 vs. AKI 1 / 2 / 3) gewertet wurden.

Mit Hilfe der Receiver-Operating-Characteristic-Curve (ROC- Kurve) wurde visuell die Abhängigkeit der Sensitivität (von der Spezifität) mit der Fehlerrate für verschiedene Parameter unserer Studie dargestellt und somit ein Überblick über die diagnostische Güte verschafft. Hierbei wurde die Sensitivität, der Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Objekte an der Gesamtheit der positiven Objekte („Richtig-Positiv-Rate“), gegen  $1 - \text{Spezifität}$ , die von der Gesamtheit der negativen Objekte als richtig negativ klassifizierten Objekte („Falsch-Positiv-Rate“), aufgetragen. Die diskriminative Validität der verschiedenen Parameter in Bezug auf die Prädiktion der akuten Nierenschädigung nach Eingriffen an der thorakalen Aorta wurde durch die AUC (*Area under the curve*), dem Integral der ROC- Kurve dargestellt. Eine AUC von 0,5 entspricht hierbei einem chancengleichen Zufall, wobei insgesamt Werte von 0,5 bis 1 entstehen können. Eine große AUC steht für eine hohe Validität und Klassifizierungsfähigkeit eines aufgetragenen Parameters. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe Statistikprogramme SPSS (Version 15.0).

## 2.13 Ethikkommission

Das Studiendesign und die Veröffentlichung der Studie wurden von der Ethikkommission des Universitätsklinikum Schleswig- Holstein genehmigt (AZ.: D 480/16).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Präoperative Daten

#### 3.1.1 Das Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Dezember 2016 bis März 2018 unterzogen sich 101 Patienten einem operativen Ersatz der Aorta ascendens an der Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätskrankenhauses Schleswig-Holstein (UKSH) mit Standort in Kiel. Die Aufnahme geschah bei 92 Personen (91,1%) elektiv und in nur 9 Fällen erfolgte die Aufnahme dringlich. Alle Patienten konnten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden, 27 Personen (26,7%) entwickelten ein AKI 1 / 2 / 3 und erreichten damit den definierten Endpunkt der Studie. Anhand dieses Endpunktes wurde das Kollektiv in zwei Gruppen geteilt. Die Gruppe AKI 0 entwickelte keine postoperative Nierenschädigung, während die Gruppe AKI 1 / 2 / 3 eine postoperative, akute Nierenschädigung entwickelte. Das Patientenkollektiv bestand aus 68 (67,3%) männlichen und 33 (32,7%) weiblichen Personen mit einem geschlechterübergreifenden Durchschnittsalter von  $69,2 \pm 10,9$  Jahren. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe AKI 0 lag bei 68 Jahren, das durchschnittliche Alter der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 bei 71 Jahren ( $p=0,174$ ). Der durchschnittliche BMI in unserem Patientenkollektiv betrug  $27,1 \pm 4,3$ . Die Operationsindikation wurde am häufigsten auf Grund eines Aneurysmas der Aorta ascendens gestellt 70 (70,7%), bei 25 (25,3%) auf Grund einer Verkalkung der thorakalen Aorta und bei 4 (4%) auf Grund einer chronischen Aortendissektion. Der Durchmesser der Aorta ascendens betrug im gesamten Kollektiv im Mittel  $51 \pm 85$  mm. In der Gruppe AKI 0 fand man in 74% ein Aneurysma der Aorta ascendens, welches einen Durchmesser von  $52 \pm 77$  mm maß, in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 wurde in 59,3% die Diagnose eines Aneurysmas gestellt, welches  $48 \pm 77$  mm maß ( $p=0,082$ ). Der Euroscore I betrug in der Gruppe AKI 0 median 9,5 (7-12) und in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 median 10 (9-12) ( $p=0,115$ ). Im Vergleich hatten die Patienten AKI 0 einen niedrigeren STS-Score mit 2,3 (1,2-5,4) im Vergleich zu der Gruppe AKI 1 / 2 / 3, in der er 2,5 (1,3-5,0) betrug. Insgesamt zeigten sich bei den demographischen Variablen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Übersicht der präoperativen demographischen Daten findet sich in Tabelle 1.

**Tabelle 1: Das Patientenkollektiv**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P-Wert</b>
Alter bei der OP [Jahre]	69,2±10,9	68,3±11,3	71,7±9,6	0,174
Gewicht [kg]	82,3±16,1	81,3±15,5	85,2±17,5	0,281
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,1±4,3	26,9±4,4	27,6±4,0	0,474
Aufnahmeart:				
1=elektiv	92 (91,1%)	67 (90,5%)	25 (92,6%)	
2=dringlich	9 (8,9%)	7 (9,5%)	2 (7,4%)	
1=Aneurysma	70 (70,7%)	54 (75,0%)	16 (59,3%)	
2=Verkalkung	25 (25,3%)	16 (22,2%)	9 (33,3%)	
3=Chronische Dissektion	4 (4,0%)	2 (2,8%)	2 (7,4%)	
Aneurysma Durchmesser in mm	51±8,5	52±7,6	48±10,6	0,082
Euroscore I (%)	10 (8-12)	9,5 (7-12)	10 (9-12)	0,115
STS-Score [%]	2,3 (1,2-5,4)	2,3 (1,2-5,4)	2,5 (1,3-5,0)	0,393

### 3.1.2 Risikofaktoren bei Aufnahme

Bezüglich der präoperativen Risikofaktoren zeigte sich eine positive statistische Korrelation zwischen dem Vorliegen eines Hypertonus und der Entwicklung eines AKI. Insgesamt litten 25 der 27 Personen (92,6%), die ein AKI entwickelten, an einem Hypertonus, was einem statistisch signifikanten Risikofaktor für das Entstehen einer akuten Nierenschädigung entspricht ( $p=0,015$ ). Beide Gruppen, sowohl die Patienten, die ein AKI entwickelten (AKI 1 / 2 / 3), als auch die Patienten ohne Entwicklung eines AKI (AKI 0), hatten im Durchschnitt median eine normale linksventrikuläre Funktion von 60% ( $p=0,212$ ). Patienten, die ein AKI entwickelten, verzeichneten nach der *New York Heart Association – Classification* median ein NYHA Stadium 1 (0-3), während in der anderen Gruppe ein medianes NYHA Stadium von 2 (0-2) festgestellt wurde ( $p=0,834$ ). Der CCS – Score (*Canadian Cardiovascular Society – Score*) betrug in beiden Gruppen median 0 ( $p=0,479$ ). Ein Marfan – Syndrom lag in der Gruppe, die kein AKI entwickelte bei einem Patienten vor (1,4%), ebenso lag es in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 bei einer Person (3,7%) vor ( $p=0,465$ ). Von den Patienten, die ein postoperatives AKI entwickelten, hatten 5 (18,5%) eine Aortenklappenstenose, 2 (7,4%) eine Aortenklappeninsuffizienz und 3 Patienten (11,1%) ein kombiniertes Vitium an der Aortenklappe bei geplanten Aortenklappenersatz, während bei 17 Patienten (63%) die Aortenklappe unauffällig war. Verglichen dazu hatten 16 Patienten ohne späteres AKI (21,6%) eine Aortenklappenstenose, 30 (40,5%) eine Aortenklappeninsuffizienz, 7 (9,5%) ein kombiniertes Aortenklappenvitium und bei 21 (28,4%) Patienten hatte die Aortenklappe keinen nachweisbaren pathologischen Befund. Eine Erkrankung an COPD lag bei zwei Patienten (7,4%) mit postoperativen AKI 1 / 2 / 3 und bei 7 (9,5%) Patienten mit AKI 0 vor ( $p=1,000$ ). 1,4% der Gruppe AKI 0 und 7,4% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 hatten einen pulmonalen Hypertonus vor Operation an der thorakalen Aorta ( $p=0,173$ ). Die Erkrankung pAVK (*periphere Arterielle Verschlusskrankheit*) fand sich in 13,5% der Patientengruppe AKI 0 und 14,8% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 ( $p=1,000$ ). In der Gruppe AKI 0 lag bei 18,9% der Patienten präoperativ eine koronare Herzkrankheit (KHK) mit einem betroffenen Gefäß vor, zwei Gefäße waren bei 9,5% betroffen und eine KHK mit drei betroffenen Gefäßen lag ebenfalls bei 18,9% der Patienten vor. In der Gruppe AKI 1 / 2 / 3, lag bei 14,8% der Patienten eine KHK mit einem betroffenen Gefäß, bei 18,5% lag eine KHK mit zwei betroffenen

Herzkranzgefäßen und bei 33.3% Patienten eine KHK mit drei betroffenen Gefäßen vor. Diese Unterschiede blieben ohne statistische Bedeutung.

16% der Patienten mit AKI 1 / 2 / 3 und 23,6% mit AKI 0 berichteten über Nikotinabusus als kardiovaskulären Risikofaktor ( $p=0,426$ ). Über einen Zustand nach Nikotinabusus berichteten 44% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 und 52,1% der Gruppe AKI 0 ( $p=0,487$ ).

Ein Diabetes mellitus Typ 1 ließ sich in keiner der beiden Gruppen nachweisen ( $n = 0$ ). Ein Diabetes mellitus Typ 2 mit oraler Medikation ließ sich in 5 (6,8%) Patienten mit AKI 0 nachweisen, ein insulinpflichtiger Diabetes Typ 2 in einem (1,4%) Patienten. In der Gruppe, die ein AKI 1 / 2 / 3 entwickelte, ließ sich ein oral substituierter Diabetes mellitus Typ 2 in 5 (18,5%) Patienten und kein insulinpflichtiger Diabetes mellitus nachweisen. 7,4% mit einem postoperativen AKI 1 / 2 / 3 litten an einer diabetischen Nephropathie, während kein Patient der Gruppe AKI 0 an dieser Erkrankung litt ( $p=0,071$ ). Von einer diabetischen Neuropathie waren 7,4% mit AKI 1 / 2 / 3 und 1,4% mit AKI 0 betroffen ( $p=0,173$ ). Von einer Hyperlipoproteinämie waren 66,7% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 und 43,8% der Gruppe AKI 0 betroffen ( $p=0,043$ ).

Im Patientenkollektiv der Gruppe AKI 0 befanden sich keine chronischen Dialysepatienten ( $p=0,260$ ), es fand sich keine dekompensierte Niereninsuffizienz ( $p=0,062$ ) und ein (1,4%) Patient litt an einer chronischen Niereninsuffizienz ( $p=0,016$ ). Im Vergleich gab es einen (3,8%) chronischer Dialysepatient, der ein AKI 1 / 2 / 3 entwickelte ( $p=0,260$ ), zwei Patienten (8,0%) litten an einer dekompensierten Niereninsuffizienz und 4 (15,4%) Patienten an einer chronischen Niereninsuffizienz ( $p=0,016$ ). Auch die chronische Niereninsuffizienz ist unter allen erhobenen Variablen neben der arteriellen Hypertonie mit  $p=0,016$  der einzige statistisch signifikanter präoperativer Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen AKI. Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Risikofaktoren bei Aufnahme**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
EF Wert (%)	60 (55-64)	60 (56-65)	60 (50-62)	0,212

NYHA (Median)	2 (0 – 2)	2 (0 – 2)	1 (0-3)	0,834
CCS – Stadien (Median)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1,3)	0,479
Marfan – Syndrom	2 (2,0%)	1 (1,4%)	1 (3,7%)	0,465
Vitium Aortenklappe:				
Aortenklappe unauffällig	38 (37,6%)	21 (28,4%)	17 (63,0%)	
Aortenklappenstenose	21 (20,8%)	16 (21,6%)	5 (18,5%)	
Aortenklappeninsuffizienz	32 (31,7%)	30 (40,5%)	2 (7,4%)	
Kombiniertes Vitium	10 (9,9%)	7 (9,5%)	3 (11,1%)	
COPD	9 (8,9%)	7 (9,5%)	2 (7,4%)	1,000
Arterielle Hypertonie	76 (75,2%)	51 (68,9%)	25 (92,6%)	0,015
Pulmonale Hypertonie	3 (3,0%)	1 (1,4%)	2 (7,4%)	0,173
pAVK	14 (13,9%)	10 (13,5%)	4 (14,8%)	1,000
KHK:				
Keine KHK	48 (47,5%)	39 (52,7%)	9 (33,3%)	
1 – Gefäß – KHK	18 (17,8%)	14 (18,9%)	4 (14,8%)	
2 – Gefäß – KHK	12 (11,9%)	7 (9,5%)	5 (18,5%)	
3 – Gefäß – KHK	23 (22,8%)	14 (18,9%)	9 (33,3%)	
Nikotinabusus	21 (21,6%)	17 (23,6%)	4 (16,0%)	0,426
Zustand nach Nikotinabusus	49 (50,0%)	38 (52,1%)	11 (4,0%)	0,487
Diabetes mellitus Typ 1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Diabetes mellitus Typ 2				
Kein DM	90 (89,1%)	68 (91,9%)	22 (81,5%)	
Orale Medikation	10 (9,9%)	5 (6,8%)	5 (18,5%)	
Insulinpflichtig	1 (1,0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	
Diabetische Nephropathie	2 (2,0%)	0 (0%)	2 (7,4%)	0,071
Diabetische Neuropathie	3 (3,0%)	1 (1,4%)	2 (7,4%)	0,173
Hyperlipoproteinämie	50 (50%)	32 (43,8%)	18 (66,7%)	0,043
Chronische Dialyse	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0,260
Dekompensierte Niereninsuffizienz	2 (2,0%)	0 (0%)	2 (8,0%)	0,062
Chronische Niereninsuffizienz	5 (5,0%)	1 (1,4%)	4 (15,4%)	0,016

### 3.1.3 Klinische Präsentation, Voroperationen und Medikamentenanamnese bei Aufnahme

Bis auf die erhöhte Einnahme eines Thiaziddiuretikum (34,6% AKI 1 / 2 / 3 vs. 16,2% AKI 0,  $p=0,048$ ) und die Einnahme von Marcumar (26,9% AKI 1 / 2 / 3 vs. 6,8% AKI 0,  $p=0,012$ ) zeigten sich bei den untersuchten Parametern keine statistisch signifikanten Unterschiede der Risikofaktoren für das Auftreten eines AKI.

Bei Aufnahme präsentierten sich über das gesamte Patientenkollektiv 6,9% mit einem akuten Myokardinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden. Im Kollektiv AKI 0 5,4% und in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 11,1%. Im gesamten Kollektiv wurde bei keinem Patienten ein kardiogener Schock bei Aufnahme diagnostiziert und lediglich zwei Patienten (2,7%) der Gruppe AKI 0 benötigten eine niedrige Dosis kreislaufstabilisierender Medikamente, der Rest der Gesamtkohorte war ohne Kreislaufmedikation stabil. Eine 48 Stunden vor Operation stattgefundene Reanimation wurde bei einem Patienten (1,4%) aus der Gruppe, die kein AKI entwickelte, festgestellt ( $p=1,000$ ). Aus derselben Gruppe wurden 3 Patienten (4,1%) direkt von der Intensivstation übernommen, während aus AKI 1 / 2 / 3 lediglich ein Patient (3,7%) direkt von der Intensivstation übernommen wurde ( $p=1,000$ ). Ein Patient (1,4%) aus der Gruppe AKI 0 wurde beatmet aufgenommen ( $p=1,000$ ).

Verglichen mit 86,5% aus der Gruppe AKI 0 hatten 81,5% aus der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 einen Sinusrhythmus bei Aufnahme ( $p=0,538$ ). Ein anderer Rhythmus als ein Sinusrhythmus wurde bei 8 (11,1) Personen mit AKI 0 und 4 (14,8%) Personen mit AKI 1 / 2 / 3 diagnostiziert ( $p=0,438$ ). Ein Vorhofflimmern bei Aufnahme war bei 9 Patienten (12,2%) in der Gruppe AKI 0 und bei 8 Patienten (29,6%) der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 festzustellen ( $p=0,067$ ). Während kein Defibrillatorträger bei Aufnahme in unser Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, waren 2,7% der AKI 0 und 3,7% der AKI 1 / 2 / 3 - Gruppe Schrittmacherträger bei Aufnahme für die Operation ( $p=1,000$ ). Thorakale Voroperationen konnten bei 12,2% Patientengruppe AKI 0 und bei 14,8% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 präoperativ festgestellt werden ( $p=0,743$ ). Im Vergleich der beiden Patientengruppen wurden bei  $n=1$  Patient (1,4%) AKI 0 und bei zwei Patienten (7,4%) AKI 1 / 2 / 3 eine vorangegangene Bypassoperation verzeichnet ( $p=0,177$ ). Perkutane Koronarinterventionen wurden bei 5 Patienten (6,8%) mit späterem AKI 0 und bei 3 Patienten (11,1%) mit späterem AKI 1 / 2 / 3 durchgeführt ( $p=0,438$ ). Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten 12,2% der AKI 0 –

Gruppe und 7,4% der AKI 1 / 2 / 3 – Gruppe einen Apoplex erlitten ( $p=0,723$ ) und 8,1% der Gruppe AKI 0 eine präoperative neurologische Erkrankung ( $p=0,189$ ). Ebenso litten 2,7% dieser Gruppe an einer präoperativen Endokarditis ( $p=1,000$ ).

Im Zeitraum von 30 Tagen vor der Operation an der thorakalen Aorta wurden bei 18 Patienten (25%) der Gruppe AKI 0 und bei 9 Patienten (36%) der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 eine computertomographische Untersuchung mit Kontrastmittel durchgeführt ( $p=0,29$ ). Eine Herzkatheteruntersuchung innerhalb der letzten 30 Tage präoperativ wurde bei 23,6% AKI 0 beziehungsweise 48,1% der Patienten, die ein AKI 1 / 2 / 3 entwickelten, durchgeführt ( $p=0,844$ ). Eine Magnetresonanztomographie wurde in beiden Gruppen bei jeweils einem Patienten im gleichen präoperativen Zeitraum durchgeführt ( $p=0,458$ ).

Die Medikamentenanamnese ergab, dass 44,6% der AKI 0 Gruppe und 46,2% der AKI 1 / 2 / 3 Gruppe bei Aufnahme einen ACE-Hemmer zu sich nahmen ( $p=0,891$ ). 18,9% beziehungsweise 30,8% waren mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker zur Blutdrucksenkung ausgestattet ( $p = 0,210$ ). Einen Aldosteron-Antagonisten nahmen lediglich zwei Patienten und einen Aldosteron-Hemmer ein Patient der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 ( $p=0,066$ ;  $p=0,260$ ). Calcium-Antagonisten tauchten bei 33,8% der Patientengruppe AKI 0 und bei 50% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 in der Medikamentenanamnese auf ( $p=0,143$ ). Protonenpumpeninhibitoren wurden bei 24,3% AKI 0 und bei 42,3% AKI 1 / 2 / 3 gegeben ( $p=0,082$ ). Eine Fettstoffwechselstörung bei 41,9% beziehungsweise 34,6% der beiden verglichenen Gruppen bei Anamnese durch ein Statin behandelt ( $p=0,084$ ).

Eine Übersicht über die klinische Präsentation bei Aufnahme, Voroperationen und Medikamentenanamnese gibt Tabelle 3.

**Tabelle 3: Klinische Präsentation, Voroperationen und Medikamentenanamnese bei Aufnahme**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Akuter Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 48 h)	7 (6,9%)	4 (5,4%)	3 (11,1%)	0,380
Kardiogener Schock	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Präoperativer Status ohne Kreislaufmedikation	99 (98,0%)	72 (97,3%)	27 (100%)	1,000
niedrige Kreislaufmedikation	2 (2,0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	
Reanimation (bis 48 Stunden präoperativ)	1 (1,0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1,000
Intensivübernahme	4 (4,0%)	3 (4,1%)	1 (3,7%)	1,000
Sinusrhythmus bei Aufnahme	86 (85,1%)	64 (86,5%)	22 (81,5%)	0,538
Vorhofflimmern bei Aufnahme	17 (16,8%)	9 (12,2%)	8 (29,6%)	0,067
Schrittmacherträger	3 (3,0%)	2 (2,7%)	1 (3,7%)	1,000
Defibrillatorträger	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Anderer Rhythmus	9 (9,2%)	8 (11,1%)	1 (3,8%)	0,438
Zustand nach PCI +/- DES	8 (7,9%)	5 (6,8%)	3 (11,1%)	0,438
Zustand nach ACVB-OP	3 (3,0%)	1 (1,4%)	2 (7,4%)	0,177
Thorakaler Re-Eingriff	13 (12,9%)	9 (12,2%)	4 (14,8%)	0,743
Präoperativer Apoplex	11 (10,9%)	9 (12,2%)	2 (7,4%)	0,723
Präoperative neurologische Erkrankung	6 (5,9%)	6 (8,1%)	0 (0%)	0,189
Präoperative Endokarditis	2 (2,0%)	2 (2,7%)	0 (0%)	1,000
CT-Untersuchung mit Kontrastmittel <30 Tagen präoperativ	27 (27,8%)	18 (25,0%)	9 (36,0%)	0,290
Herzkatheteruntersuchung <30 Tagen präoperativ	47 (46,5%)	34 (45,9%)	13 (48,1%)	0,844

MRT-Untersuchung <30 Tagen präoperativ	2 (2,0%)	1 (1,4%)	1 (3,8%)	0,458
ACE-Hemmer	45 (45,0%)	33 (44,6%)	12 (46,2%)	0,891
AT1-Blocker	22 (22,0%)	14 (18,9%)	8 (30,8%)	0,210
Aldosteron-Antagonist	2 (2,0%)	0 (0%)	2 (7,7%)	0,066
Aldosteronrezeptor-Hemmer	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0,260
Calciumkanalblocker	38 (38,0%)	25 (33,8%)	13 (50,0%)	0,143
Marcumar	12 (12,0%)	5 (6,8%)	7 (26,9%)	0,012
Protonenpumpeninhibitoren	29 (29,0%)	18 (24,3%)	11 (42,3%)	0,082
Statin	47 (47,0%)	31 (41,9%)	16 (61,5%)	0,084
Thiaziddiuretikum	21 (21,0%)	12 (16,2%)	9 (34,6%)	0,048

## 3.2 Intraoperative Daten

### 3.2.1 Operative Techniken

Hinsichtlich der angewandten operativen Techniken fanden sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei allen Patienten unserer Studie wurde ein suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens durchgeführt (100% AKI 0; 100% AKI 1 / 2 / 3). Es konnten keine statistisch bedeutsamen Unterschiede bei der Wahl und dem Ausmaß der Operation bezogen auf die Entstehung eines postoperativen AKI gefunden werden. 35,1% der Patientengruppe AKI 0 erhielten zusätzlich zum Ersatz der aufsteigenden Aorta einen Aorta Teilbogenersatz, während diese Prozedur in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 in 29,6% der Fälle angewandt wurde ( $p=0,604$ ). Einen totalen Ersatz des Aortenbogens erhielten 4 AKI 0 Patienten (5,4%) und 2 AKI 1 / 2 / 3 Patienten (7,4%) ( $p=0,657$ ). Bei 18,9% der Gruppe AKI 0 fand im Vergleich zu 11,1% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 ein Aortenbasisersatz in Form eines Conduits oder einer Operation nach Bentall statt ( $p=0,549$ ), während eine Operation nach David in 10,8% bei AKI 0 und 7,4% bei AKI 1 / 2 / 3 erfolgte. Die Anlage eines Elephant – Trunks war in beiden Gruppen bei jeweils einer Person (1,4%; 3,7%) von Nöten ( $p=0,465$ ).

Der zusätzliche Ersatz der Aortenklappe war bei 54,1% der Patienten ohne postoperative, akute Nierenschädigung von Nöten. In dieser Gruppe waren 10 Aortenklappen bikuspid angelegt und wurden im Mittel mit einer 25mm (23-27mm) großen Klappenprothese versorgt. In der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 fand sich bei 10 (37%) zusätzlichen Aortenklappenersätzen ( $p=0,130$ ), die mit einer durchschnittlichen Prothesengröße von 25mm (21-27mm) versorgt wurden, in einem Fall eine bikuspidale Aortenklappe. Eine zusätzliche Versorgung des Herzens mit Bypässen war bei 39,2% der Patientengruppe AKI 0 und 55,6% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 indiziert. Ein Mitralklappenersatz oder eine Rekonstruktion der Mitralklappe erfolgte in beiden Patientengruppen bei 3 Patienten (4,1%; 11,1%) ( $p=0,339$ ), während die Trikuspidalklappe lediglich in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 bei zwei Personen rekonstruiert oder ersetzt werden musste ( $p=0,070$ ). Prozeduren wie der Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (AKI 0: 5,4%) ( $p=0,571$ ), eine MAZE – Operation (AKI 0: 1,4%; AKI 1 / 2 / 3: 3,7%) ( $p=0,469$ ), ein endovaskulärer Aortenersatz (AKI 0: 1,4%) erfolgten ebenso, wie die Beseitigung einer symptomatischen Stenose der Arteria carotis (AKI 0: 2,7%; AKI 1 / 2 / 3: 3,7%).

Eine Übersicht der operativen Techniken ist in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Operative Techniken**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Suprakoronar Ersatz der Aorta ascendens	101 (100%)	74 (100%)	27 (100%)	1,000
Prothesengröße in mm (Aorta ascendens)	30 (28-32)	30 (28-31)	30 (28-32)	0,741
+ Teilbogenersatz	34 (33,7%)	26 (35,1%)	8 (29,6%)	0,604
+ Totalbogenersatz	6 (5,9%)	4 (5,4%)	2 (7,4%)	0,657
+ Basisersatz (Conduit, Bentall)	17 (16,8%)	14 (18,9%)	3 (11,1%)	0,549
+ David	10 (9,9%)	8 (10,8%)	2 (7,4%)	1,000
+ Elephant-Trunk	2 (2,0%)	1 (1,4%)	1 (3,7%)	0,465
Aortenklappenersatz	50 (49,5%)	40 (54,1%)	10 (37,0%)	0,130
Prothesengröße in mm (Aortenklappe)	25 (23-27)	25 (23-27)	25 (21-27)	0,828
Bikuspide Klappe	11 (12,1%)	10 (14,9%)	1 (4,2%)	0,276
Trikuspide Klappe	80 (87,9%)	57 (85,1%)	23 (95,8%)	
ACVB	44 (43,6%)	29 (39,2%)	15 (55,6%)	0,142
Mitralklappenersatz/ -rekonstruktion	6 (6,0%)	3 (4,1%)	3 (11,1%)	0,339
Trikupidalklappenersatz/ -rekonstruktion	2 (2,0%)	0 (0%)	2 (7,4%)	0,070
Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO)	4 (4,0%)	4 (5,4%)	0 (0%)	0,571
MAZE-Operation	2 (2,0%)	1 (1,4%)	1 (3,7%)	0,469
Carotis	3 (3,0%)	2 (2,7%)	1 (3,7%)	1,000
Thorakale endovaskuläre Reparatur	1 (1,0%)	1 (1,4%)	0 (0%)	1,000

### 3.2.2 Operative Parameter

Die durchschnittliche Operationsdauer aller Patienten betrug  $310 \pm 106$  Minuten. Die Patienten, die später ein AKI entwickelten, wurden  $385 \pm 135$  Minuten operiert, während die Eingriffe bei Patienten ohne postoperatives AKI  $283 \pm 77$  Minuten dauerten. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,001$ ). Die kardiopulmonale Bypasszeit betrug bei der Patientengruppe AKI 0  $170 \pm 51$  Minuten, bei der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3  $200 \pm 66$  Minuten was einem bedeutsamen Unterschied entspricht ( $p=0,019$ ). Ebenso zeigt die zeitliche Dauer des Stillstands einen signifikanten Unterschied. Sie betrug in der Gruppe AKI 0 15 (12-17) Minuten, in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 dagegen 17 (15-25) Minuten ( $p=0,009$ ). Weitere signifikante Unterschiede in den Operationsparametern der beiden Gruppen zeigten sich nicht. Die Aortenklemmzeit betrug  $117 \pm 42$  Minuten verglichen mit  $200 \pm 66$  Minuten. Auch die Häufigkeit (AKI 0: 9,5%; AKI 1 / 2 / 3: 7,4%) zeigte keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen. ( $p=0,300$ ). Tabelle 5 stellt eine Übersicht der operativen Parameter dar.

**Tabelle 5: Operative Parameter**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Operationsdauer [min]	$310 \pm 106$	$283 \pm 77$	$385 \pm 135$	0,001
Bypasszeit [min]	$178 \pm 57$	$170 \pm 51$	$200 \pm 66$	0,019
Aortenklemmzeit [min]	$122 \pm 48$	$117 \pm 42$	$134 \pm 60$	0,132
Reperfusionzeit [min]	$73 \pm 54$	$63 \pm 46$	$110 \pm 91$	0,300
Stillstandzeit [min]	16 (12-19)	15 (12-17)	17 (15-25)	0,009
Selektive Kopfperfusion	9 (8,9%)	7 (9,5%)	2 (7,4%)	1,000

### 3.2.3 Intraoperative Substitutionen

Intraoperativ gegebene Erythrozytenkonzentrate (EK) stellten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung dar. Es zeigte sich, dass Patienten, die keine Nierenschädigung entwickelten mit einem (0-2) EK während der Operation substituiert wurden, während Patienten, die ein AKI entwickelten, 3 (0-5) EKs benötigten ( $p=0,031$ ). Auch die intraoperative Gabe von Gefrorenem Frischplasma (FFP von engl. *Fresh Frozen Plasma*) zeigte eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen ( $p=0,022$ ). Die Patientengruppe AKI 0 benötigte im Durchschnitt keine (0-1) FFPs pro Operation, die Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 benötigte durchschnittlich ebenfalls kein FFP, allerdings hatte die Gruppe AKI 1 / 2 / 3 ein bedeutsam größeres medianes Quartil (0-4). Die Anzahl der intraoperativ verabreichten Thrombozytenkonzentrate (TK) zeigte einen weiteren signifikanten Unterschied ( $p=0,014$ ). AKI 0 Patienten benötigten ein (1-1,3) TK, AKI 1 / 2 / 3 benötigten ebenfalls ein (1-2) TK. Auch bei der Gabe von intraoperativem Adrenalin (Suprarenin) ( $p=0,006$ ) und Milrinon (Corotrop) ( $p=0,033$ ) waren die Unterschiede der beiden Patientengruppen statistisch bedeutsam. 17,8% Patienten der Gruppe AKI 0 und 44,4% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 benötigten intraoperatives Adrenalin. Bei Milrinon waren es 4,2% im Vergleich zu 18,5%.

Ansonsten zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede bezüglich der intraoperativen Substitutionen beziehungsweise Medikamentengaben. Enoximon (Perfan) wurde bei 42 Patienten (57,5%) der AKI 0 Gruppe und 16 Patienten (59,3%) der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 verabreicht und eine Hämofiltration fand in der AKI 0 Gruppe bei 50% ( $2541\pm 2224\text{ml}$ ) und in der AKI 1 / 2 / 3 Gruppe bei 40,7% ( $2688\pm 2984\text{ml}$ ) statt ( $p=0,410$ ;  $p=0,830$ ). Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der intraoperativen Substitutionen.

**Tabelle 6: Intraoperative Substitutionen**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Anzahl EKs	1 (0-2,5)	1 (0-2)	3 (0-5)	0,031
Anzahl FFPs	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-4)	0,022
Anzahl TKs	1 (0-2)	1 (0-1,3)	1 (1-2)	0,014
Enoximon	58 (58,0%)	42 (57,5%)	16 (59,3%)	0,877
Adrenalin	25 (25,0%)	13 (17,8%)	12 (44,4%)	0,006
Milrinon	8 (8,1%)	3 (4,2%)	5 (18,5%)	0,033
Hämofiltration	48 (47,5%)	37 (50,0%)	11 (40,7%)	0,410
Hämofiltration Menge (ml)	2579±2415	2541±2224	2688±2984	0,830

### 3.3 Postoperative Daten

Der postoperative Aufenthalt der Patienten dauerte durchschnittlich 10 (8-14) Tage, einen (1-4) Tag davon auf der Intensivstation. Die Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 verbrachte durchschnittlich 4 (1-10) Tage auf der Intensivstation, die Patientengruppe AKI 0 einen (1-3) Tag. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Gruppen ( $p < 0,001$ ). Auch die Beatmungsdauer zeigte einen signifikanten Unterschied. Während die Patientengruppe AKI 0 12,5 (9-19,3) Stunden beatmet wurde, betrug die Beatmungsdauer der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 25 (13,5-190,5) Stunden ( $p < 0,001$ ). 5 Patienten aus der Gruppe AKI 0 (6,8%) mussten wieder auf die Intensivstation aufgenommen werden. Aus der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 wurden 3 Patienten (11,1%) wieder aufgenommen. Dies zeigte keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,438$ ). Eine Übersicht über die Verweil – und Beatmungsdauer gibt Tabelle 6.

**Tabelle 7: Verweil – und Beatmungsdauer**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Postoperative Tage bis Entlassung / Verlegung / Tod	10 (8-14)	10 (9-13)	10 (7-14)	
Intensivdauer [Tage]	1 (1-4)	1 (1-3)	4 (1-10)	<0,001
Beatmungsdauer [h]	14 (10-25)	12,5 (9-19,3)	25 (13,5-190,5)	<0,001
Wiederaufnahme Intensivstation	8 (7,9%)	5 (6,8%)	3 (11,1%)	0,438

### 3.3.1 Postoperativer Status

Ein stabiler postoperativer Zustand war bei 73,5% der Patientengruppe AKI 0 und bei 29,5% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 ohne kreislaufwirksame Medikation zu erreichen. 19,1% der Patientengruppe AKI 0 benötigten, genau wie 25,9% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3, eine niedrige Dosis an kreislaufwirksamen Medikamenten. Hohe Dosierungen waren in 5,9% der Patientengruppe AKI 0 und in 14,8% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 von Nöten. Eine IABP (Intraaortale Ballonpumpe) oder eine ECLS (Extracorporeal life support) in Kombination mit Katecholaminen fand bei 1,5% der Patientengruppe AKI 0 und bei 29,6% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 Verwendung.

Eine statistische Signifikanz zeigte sich bei der Erhebung der intensivmedizinischen Scores zwischen den beiden untersuchten Gruppierungen. Der SAPS II Score betrug in der Gruppe AKI 0  $2,9 \pm 7,0$  und in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3  $28 \pm 11,5$  ( $p=0,005$ ). Der APACHE II betrug in der Patientengruppe AKI 0  $7,4 \pm 4,0$  im Vergleich zu  $12,3 \pm 6,3$  in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 ( $p=0,001$ ). Die Erhebung des SOFA Scores erfolgte direkt postoperativ und an den drei ersten postoperativen Tagen auf der Intensivstation. Postoperativ wurde für die Patientengruppe AKI 0 ein Score von 6 (4-8) und die Gruppe AKI 1 / 2 / 3 ein Score von 8 (7-13) aufgenommen ( $p<0,001$ ). Am ersten postoperativen Tag standen sich Scores von 4 (3-6) und 11 (8-14) gegenüber ( $p<0,001$ ). Am zweiten postoperativen Tag betrugen sie 4 (2,5-4) und 12 (8,5-12,5) ( $p<0,001$ ) und am dritten postoperativen Tag 3 (2-4) und 10 (8-12,5) ( $p<0,001$ ).

Eine statistische Signifikanz ließ sich auch bei der Verabreichung von Blutprodukten beobachten. Die Patientengruppe AKI 0 benötigte in den ersten 24 Stunden postoperativ 0-0,3 EKs, während die Patientengruppe 0-2 EKs benötigte ( $p=0,032$ ). Auch die Verabreichung von FFPs in den ersten 24 Stunden postoperativ war mit 2,5 (0-3) in der Patientengruppe AKI 0 und 3 (3-8) in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Im gleichen Zeitraum wurden keine TKs von der Gruppe AKI 0 benötigt und 0-1 TK in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 ( $p<0,001$ ).

Auch die Anzahl der insgesamt postoperativ substituierten Blutprodukte verzeichnete einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Keine (0-1,3) EKs wurden von der Patientengruppe AKI 0 im Durchschnitt benötigt, wohingegen die Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 durchschnittlich 2 (0-10) EKs benötigte ( $p=0,001$ ).

FFPs wurden insgesamt postoperativ an die jeweilige Gruppe 3 (0-3) beziehungsweise 5 (3-18,8) verabreicht ( $p < 0,001$ ) und TKs 0 (0 – 0) in Patientengruppe AKI 0 und an die Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 durchschnittlich 1 (0-2,3) ( $p < 0,001$ ) im gesamten postoperativen Zeitraum verabreicht.

Die Menge an Drainageblut innerhalb von 24 Stunden postoperativ erbrachte mit  $545 \pm 257$  ml in Patientengruppe AKI 0 und  $736 \pm 551$  ml in Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,095$ ). Eine Übersicht über den postoperativen Status beider Gruppen gibt Tabelle 7.

**Tabelle 8: Postoperativer Status**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Postoperativer Status				
ohne Kreislaufmed. stabil	58 (61,1%)	50 (73,5%)	8 (29,6%)	
niedrige Kreislaufmed.	20 (21,1%)	13 (19,1%)	7 (25,9%)	
hohe Kreislaufmed.	8 (8,4%)	4 (5,9%)	4 (14,8%)	
IABP/ECLS und Katecholamine	9 (9,5%)	1 (1,5%)	8 (29,6%)	
SAPS II Score	22,8±9,0	2,9±7,0	28,0±11,5	0,005
APACHE II	8,7-5,2	7,4±4,0	12,3±6,3	0,001
SOFA Score 1. post-OP	6 (4,3-9,0)	6 (4-8)	8 (7-13)	<0,001
SOFA Score 1. POD, wenn noch auf ICU	6 (4-9,5)	4 (3-6)	11 (8-14)	<0,001
SOFA Score 2. POD, wenn noch auf ICU	5,5 (4-11,3)	4 (2,5-4)	12 (8,5-12,5)	<0,001
SOFA Score 3. POD, wenn noch auf ICU	7 (3,3-10,8)	3 (2-4)	10 (8-12,5)	<0,001
Anzahl EK 24h postop.	0 (0-1)	0 (0-0,3)	0 (0-2)	0,032
Anzahl FFP 24h postop.	3 (0-4)	2,5 (0-3)	3 (3-8)	0,001
Anzahl TK 24h postop.	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,001
Anzahl EK postop. total	0 (0-2)	0 (0-1,3)	2 (0-10)	0,001
Anzahl FFP postop. total	3 (0-4)	3 (0-3)	5 (3-18,8)	<0,001
Anzahl TK postop. total	0 (0-1)	0 (0-0)	1 (0-2,3)	<0,001

Drainagenblut erste 24h postoperativ [ml]	597±369	545±257	736±551	0,093
---	---------	---------	---------	-------

### 3.3.2 Postoperative Komplikationen

Insgesamt ließen sich verschiedenen signifikante Unterschiede bezüglich der postoperativen Komplikationen beobachten. Eine Reintubation musste bei 13,1% des Patientenkollektivs, 6,8% der Patientengruppe AKI 0 und 18,5% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 erfolgen. Es zeigte sich dementsprechend ein signifikanter Unterschied ( $p=0,004$ ). Auch neu aufgetretene neurologische Schädigungen, die mit einer kranialen Schnittbildgebung gesichert wurden, zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied der untersuchten Gruppen ( $p=0,016$ ). In der Patientengruppe AKI 0 traten neue neurologische Schädigungen mit 6,9% und in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 mit 25,9% auf. Eine Reanimation musste postoperativ bei 11,1% der Patienten, die später ein AKI entwickelten, durchgeführt werden. Dies zeigt einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen ( $p<0,001$ ). Eine bronchopulmonale Infektion trat in 11% des Patientenkollektivs auf. Mit 4,1% der Patientengruppe AKI 0 entgegen 29,6% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 ist dieser Unterschied ebenfalls signifikant ( $p=0,001$ ). Einen weiteren signifikanten Unterschied der beiden untersuchten Gruppen stellte das Vorkommen der postoperativen Sepsis dar ( $p<0,001$ ). In der Patientengruppe AKI 0 wurden 1,4% und in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 25,9% der Patienten mit einer postoperativen Sepsis diagnostiziert. Eine Rethorakotomie als postoperative Komplikation trat in 11% der Fälle auf. 1,4% der Patientengruppe AKI 0 und 37,0% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 mussten erneut operiert werden. Dies zeigt einen weiteren signifikanten Unterschied beider untersuchter Patientengruppen ( $p<0,001$ ). MACE (*major adverse cardiac events*), beispielsweise ein kardial bedingter Tod, ein nichttödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierungen wegen einer Herzinsuffizienz oder Bypassoperationen traten in unserem Gesamtkollektiv in 18,8% der Patienten auf. In der Patientengruppe AKI 0 waren 8,1% im Vergleich zu 48,1% der Patienten in Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 betroffen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p<0,001$ ).

Eine Tracheotomie musste postoperativ bei 8,9% unserer Patientenkohorte durchgeführt werden. 5,4% der Patientengruppe AKI 0 und 18,5% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 benötigten ein Tracheostoma postoperativ. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,055$ ). Ein Myokardinfarkt trat lediglich bei zwei Patienten (7,4%) der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 auf, was keinen signifikanten Unterschied aufzeigte ( $p=0,071$ ). Ein Vorhofflimmern bei Entlassung wurde bei 10%

aller Patienten der Studie beobachtet. 8,2% der Gruppe AKI 0 und 14,8% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 stellten aber keinen signifikanten Unterschied dar. Eine Übersicht der postoperativen Komplikationen ist in Tabelle 8 zu finden.

**Tabelle 9: Postoperative Komplikationen**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Reintubation	13 (13,1%)	5 (6,8%)	8 (30,8%)	0,004
Tracheotomie	9 (8,9%)	4 (5,4%)	5 (18,5%)	0,055
Neue neurologische Schädigung im CCT	12 (12,1%)	5 (6,9%)	7 (25,9%)	0,016
Postoperative Reanimation	3 (3,0%)	0 (0%)	3 (11,1%)	<0,001
Postoperativer Myokardinfarkt	2 (2,0%)	0 (0%)	2 (7,4%)	0,071
Bronchopulmonale Infektion	11 (11,0%)	3 (4,1%)	8 (29,6%)	0,001
Postoperative Sepsis	8 (8,1%)	1 (1,4%)	7 (25,9%)	<0,001
Rethorakotomie	11 (11,0%)	1 (1,4%)	10 (37,0%)	<0,001
Vorhofflimmern bei Entlassung	10 (10,0%)	6 (8,2%)	4 (14,8%)	0,452
Major adverse cardiac events	19 (18,8%)	6 (8,1%)	13 (48,1%)	<0,001

### 3.3.3 Postoperative Mortalität

Insgesamt 9 Patienten (9%) unserer Studie starben noch vor ihrer Entlassung aus dem UKSH in Folge der durchgeführten Herzoperation. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ( $p < 0,001$ ). In der Patientengruppe AKI 0 wurden keine Todesfälle verzeichnet, während in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 vor der Entlassung aus dem Krankenhaus 33,3% verstarben. Der Tod trat in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 im Durchschnitt 8 (5,5-10) Tage nach Operation ein ( $p = 0,434$ ). Die Todesfälle waren in 11,1% kardial bedingt, in 55,6% durch eine Sepsis bedingt und in 33,3% trat ein nicht Sepsis-bedingtes Multiorganversagen als Todesursache auf. Die Häufigkeit der Todesfälle nach 7 Tagen war im Vergleich der beiden Gruppen signifikant ( $p = 0,004$ ). Insgesamt betrug die 7-Tage-Mortalität 4%, in der Patientengruppe AKI 0 starben keine Patienten in den ersten 7 Tagen postoperativ, in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 starben 14,8% innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage. Die 30-Tage-Mortalität betrug für das gesamte Kollektiv 9%, in den verglichenen Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). In der Patientengruppe AKI 0 überlebten alle Patienten die ersten 30 postoperativen Tage, in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 betrug die 30-Tage-Mortalität 33,3%. Tabelle 9 gibt eine Übersicht der postoperativen Mortalität.

**Tabelle 10: Postoperative Mortalität**

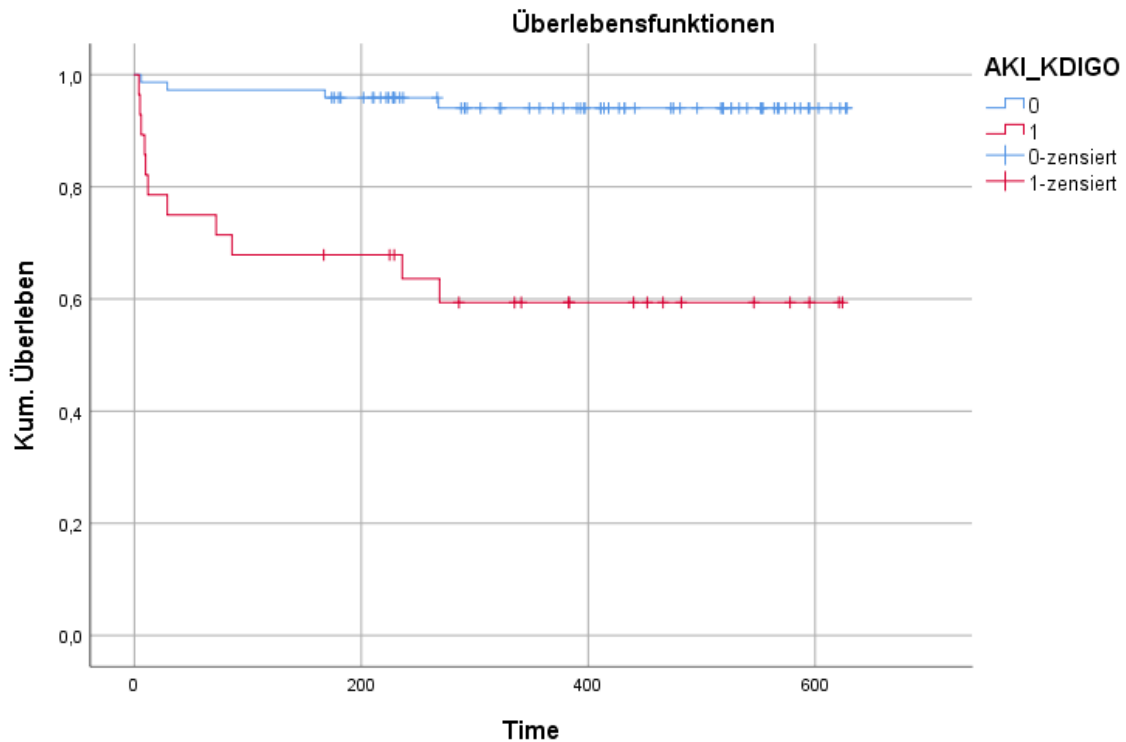
	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Todesfall vor Entlassung	9 (9,0%)	0 (0%)	9 (33,3%)	<0,001
<b>Ursache</b>				
kardial	1 (11,1%)		1 (11,1%)	
Sepsis	5 (55,6%)		5 (55,6%)	
Multiorganversagen	3 (33,3%)		3 (33,3%)	
Abstand nach Operation bis Todestag [Tage]	7 (4,8-10)		8 (5,5-10)	0,434
7-Tage-Mortalität	4 (4,0%)	0 (0%)	4 (14,8%)	0,004
30-Tage-Mortalität	9 (9,0%)	0 (0%)	9 (33,3%)	<0,001

### 3.3.1 Geschätztes Kurzzeitüberleben AKI 0 vs. AKI 1 / 2 / 3

Beim Vergleich der beiden Gruppen AKI 0 und AKI 1 / 2 / 3 fiel ein signifikanter Unterschied bezogen auf das Kurzzeitüberleben der beiden Gruppen AKI 0 und AKI 1 / 2 / 3 auf ( $p < 0.001$ ). Es zeigte sich ein wesentlich höheres durchschnittliches mit einer Cox – Regression geschätztes Überleben der Patienten ohne postoperatives Auftreten eines AKI (598334 Stunden), im Vergleich zum postoperativen Auftreten eines AKI (400239 Stunden).

Das Kurzzeitüberleben wird mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 1 angegeben. Eine Übersicht des geschätzten Kurzzeitüberlebens gibt Tabelle 10.

**Abbildung 1: Kurzzeitüberleben AKI 0 vs. AKI 1 / 2 / 3**



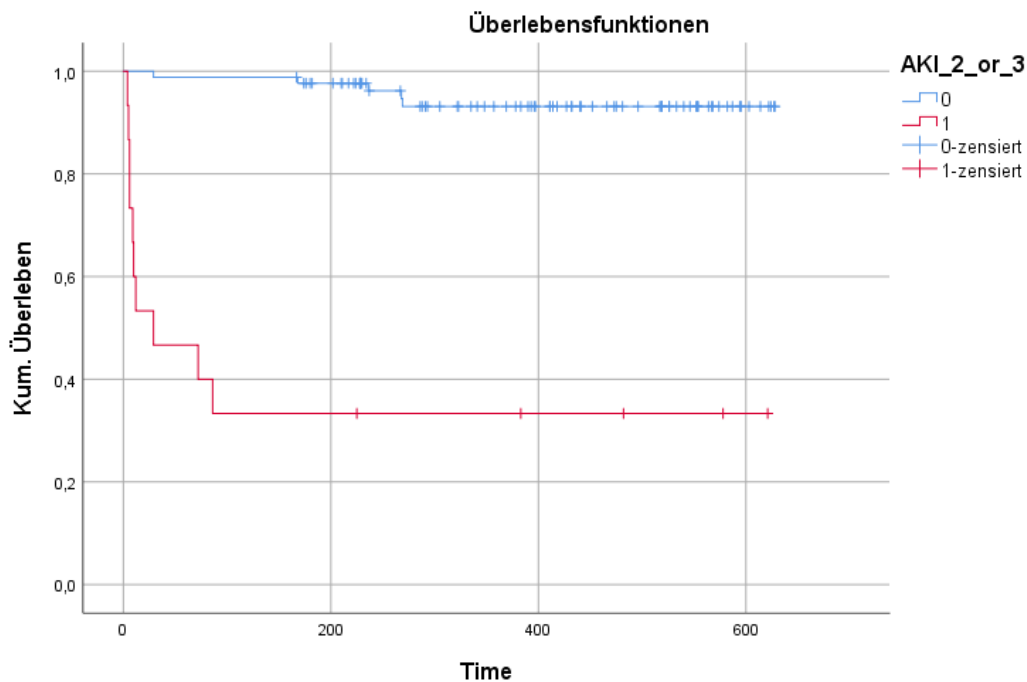
**Tabelle 11: Geschätztes Kurzzeitüberleben**

AKI_KDIGO	Mittelwert			
	Schätzer	Std.-Fehler		
0	598,334	14,541	569,834	626,834
1,2,3	400,239	53,067	296,228	504,250
Gesamt	543,398	20,277	503,654	583,141

### 3.3.2 Geschätztes Langzeitüberleben AKI 2 / 3 vs. AKI 0 / 1

Der Vergleich eines leichten AKI beziehungsweise keines AKI mit einer schweren, akuten Nierenschädigung ergab einen bedeutsamen Unterschied ( $p < 0,001$ ). Das durchschnittlich geschätzte Überleben der Gruppe AKI 0 / 1 ergab 598845 und das geschätzte Überleben der Gruppe AKI 2 / 3 222933 Stunden. Eine Kaplan-Maier-Funktion zeigt das Langzeitüberleben in Abbildung 2. Tabelle 11 zeigt das geschätzte Gesamtüberleben und das Gesamtüberleben beider Gruppen.

**Abbildung 2: Langzeitüberleben AKI 2 / 3 vs. AKI 0 / 1**



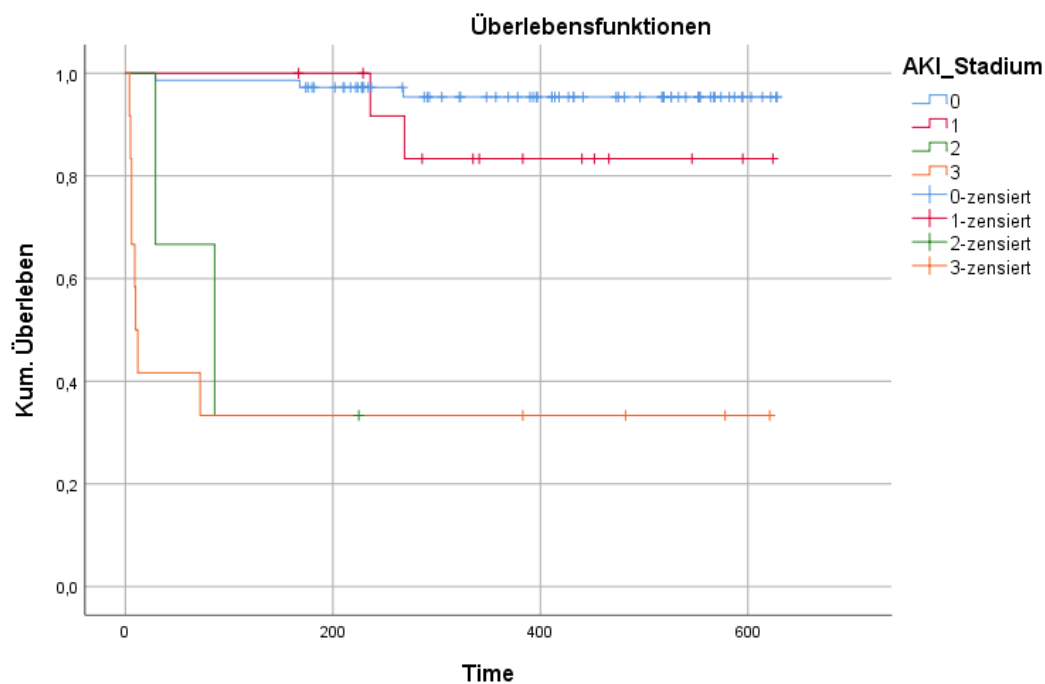
**Tabelle 12: Langzeitüberleben AKI 2 / 3 vs. AKI 0 / 1**

AKI 2/3	Mittelwert			
	Schätzer	Std.-Fehler		
0	598,845	12,681	573,990	623,700
1	222,933	72,925	80,000	365,867
Gesamt	543,398	20,277	503,654	583,141

### 3.3.3 Kurzzeitüberleben nach KDIGO – Stadien

Das Langzeitüberleben verändert sich mit dem Schweregrad der Nierenschädigung. Die geschätzte Überlebenszeit eines Patienten mit AKI 0 beträgt nach COX – Regression noch 606561 Stunden, eines Patienten mit AKI 1 noch 562083 Stunden, eines Patienten mit AKI 2 noch 113333 und eines Patienten mit einem AKI 3 noch 217333 Stunden. In Abbildung 3 zeigt eine Kaplan-Meier-Kurve das stadienbezogene Langzeitüberleben. Die genauen Werte sind in Tabelle 12 gezeigt.

**Abbildung 3: Kurzzeitüberleben KDIGO – Stadien**



**Tabelle 13: Kurzzeitüberleben KDIGO – Stadien**

AKI - Stadium	Mittelwert			
	Schätzer	Std.-Fehler		
0	606,561	12,195	582,658	630,464
1	562,083	40,014	483,655	640,511
2	113,333	47,526	20,182	206,485
3	217,333	82,554	55,528	379,139
<b>Gesamt</b>	<b>543,398</b>	<b>20,277</b>	<b>503,654</b>	<b>583,141</b>

### 3.4 Ergebnisse nach KDIGO – Kriterien

Von 101 Patienten, die sich einer Operation an der thorakalen Aorta unterzogen, entwickelten 27 Patienten postoperativ eine akute Nierenschädigung nach KDIGO – Kriterien. Dies entspricht dem Erreichen des definierten Endpunkts dieser Studie. Bei 51,9% der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 handelte es sich um ein AKI Stadium 1 nach KDIGO – Kriterien. 11,1% entwickelten postoperativ eine akute Nierenschädigung Stadium 2 und 37% entwickelten ein AKI 3 nach KDIGO – Klassifikation. Insgesamt benötigten 11% des Patientenkollektivs postoperativ eine erstmalige Dialyse oder Hämofiltration. Im Vergleich der beiden Gruppen AKI 0 und AKI 1 / 2 / 3 zeigt sich hier ein weiterer signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). In der Patientengruppe AKI 0 benötigte kein Patient eine erstmalige Dialyse, in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 kam dies bei 37% vor. Auch die Dauer der Hämofiltration oder Dialyse stellt mit durchschnittlich 3 Tagen (0-6,5) in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen dar ( $p < 0,001$ ). Eine genaue Übersicht gibt Tabelle 13.

**Tabelle 14: Ergebnisse nach KDIGO – Kriterien**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
AKI nach KDIGO				
KDIGO 1	14 (51.9%)	0 (0%)	14 (51.9%)	
KDIGO 2	3 (11.1%)	0 (0%)	3 (11.1%)	
KDIGO3	10 (37.0%)	0 (0%)	10 (37.0%)	
Erstmalige postoperative Dialyse / Hämofiltration	11 (11.0%)	0 (0%)	10 (37.0%)	<0.001
Dauer Hämofiltration / Dialyse [Tage]	0 (0-0), max 10	0 (0-0), max 1	3 (0-6.5)	<0.001

### 3.5 Ergebnisse Cystatin C

Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen AKI 0 und AKI 1 / 2 / 3 in der Serumkonzentration von Cystatin C der Patientengruppen waren zu jedem Entnahmezeitpunkt statistisch signifikant.

Das präoperative Cystatin C betrug im gesamten Kollektiv  $1,23 \pm 0,67 \mu\text{mol/l}$ . In der Gruppe AKI 0 betrug es  $1,06 \pm 1,10 \mu\text{mol/l}$  im Vergleich zu  $1,85 \pm 0,27 \mu\text{mol/l}$  in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3. Hier zeigte sich eine statistische Signifikanz ( $p=0,007$ ). Die Konzentration von Cystatin C nach Aufnahme auf die Intensivstation war mit  $p=0,002$  ein statistisch bedeutsamer Unterschied der beiden verglichenen Patientengruppen (Gesamt:  $1,05 \pm 0,34 \mu\text{mol/l}$ ). In der Patientengruppe AKI 0 betrug die Serumkonzentration  $0,95 \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$  und in der Gruppe AKI 1 / 2 / 3  $1,33 \pm 0,46 \mu\text{mol/l}$ . Die Entnahme 6-12 Stunden nach Operation im hypothermen Kreislaufstillstand ergab Werte von  $1,12 \pm 0,44$  im Gesamtkollektiv,  $0,95 \pm 0,27 \mu\text{mol/l}$  in der Patientengruppe AKI 0 und  $1,49 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$  in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ( $p<0,001$ ), genau wie die Entnahme nach 12-20 Stunden postoperativ ( $p<0,001$ ), welche im Gesamtkollektiv Werte von  $1,13 \pm 0,51 \mu\text{mol/l}$  ergab. Die Patientengruppen AKI 0 und AKI 1 / 2 / 3 verzeichneten Konzentrationen von  $0,92 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ , beziehungsweise  $1,64 \pm 0,57 \mu\text{mol/l}$ . Am ersten postoperativen Tag lag die Konzentration von Cystatin C im Serum bei  $1,13 \pm 0,51$  für das gesamte Kollektiv, bei  $0,95 \pm 0,28$  für die Patientengruppe AKI 0 und bei  $1,64 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$  für die Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3. Hier zeigte sich ein weiterer signifikanter Unterschied ( $p<0,001$ ). Die Konzentrationen des zweiten postoperativen Tages im Gesamtkollektiv betrugen  $1,27 \pm 0,58 \mu\text{mol/l}$ . Zwischen den beiden Gruppen AKI 0 und AKI 1 / 2 / 3 waren die Unterschiede der Messungen,  $1,06 \pm 0,38 \mu\text{mol/l}$  und  $1,80 \pm 0,67 \mu\text{mol/l}$ , von statistisch bedeutsam ( $p<0,001$ ). Das durchschnittliche Serumcystatin C der gesamten Patientengruppe betrug  $1,28 \pm 0,55 \mu\text{mol/l}$ . In der Gruppe AKI 0 betrug es  $1,06 \pm 0,34 \mu\text{mol/l}$  und in der Patientengruppe AKI 1 / 2 / 3 betrug es  $1,78 \pm 0,62 \mu\text{mol/l}$ . Dieser Unterschied war für die postoperative Entwicklung eines AKI signifikant ( $p<0,001$ ). Tabelle 14 gibt eine Übersicht der Serumkonzentrationen von Cystatin C zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten.

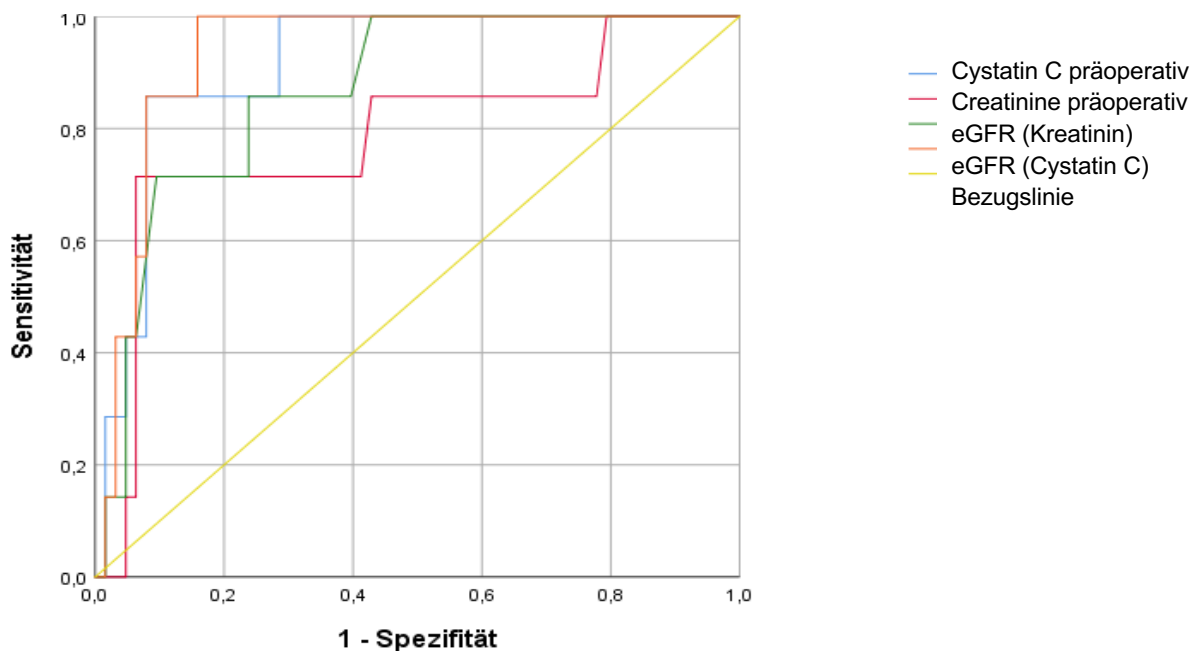
**Tabelle 15: Ergebnisse Cystatin C**

	<b>Gesamt (n = 101)</b>	<b>AKI 0 (n = 74)</b>	<b>AKI 1 / 2 / 3 (n=27)</b>	<b>P – Wert</b>
Cystatin C präoperativ ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,25 $\pm$ 0,67	1,06 $\pm$ 0,27	1,85 $\pm$ 1,10	0,007
Cystatin C nach Aufnahme ICU ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,05 $\pm$ 0,34	0,95 $\pm$ 0,22	1,33 $\pm$ 0,46	0,002
Cystatin C 6-12h postoperativ ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,12 $\pm$ 0,44	0,95 $\pm$ 0,27	1,49 $\pm$ 0,53	<0,001
Cystatin C 12-20h postoperativ ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,13 $\pm$ 0,51	0,92 $\pm$ 0,30	1,65 $\pm$ 0,57	<0,001
Cystatin C 1. postoperativer Tag ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,14 $\pm$ 0,48	0,95 $\pm$ 0,28	1,64 $\pm$ 0,53	<0,001
Cystatin C 2. postoperativer Tag ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,27 $\pm$ 0,58	1,06 $\pm$ 0,38	1,80 $\pm$ 0,67	<0,001
Cystatin C 3. postoperativer Tag ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,28 $\pm$ 0,55	1,06 $\pm$ 0,34	1,78 $\pm$ 0,62	<0,001

### 3.5.1 Prädiktion postoperatives Nierenersatzverfahren

Die Untersuchung von präoperativen Cystatin C, der eGFR von Cystatin C und präoperativem Kreatinin, der eGFR von Kreatinin ergab bezogen auf die Prädiktion der Inzidenz eines Nierenersatzverfahrens signifikante Ergebnisse. Präoperatives Serumcystatin C verzeichnete eine Sensitivität von 0,86 und eine Spezifität von 0,92 mit einer AUC von 0,914. Es zeigt sich, dass Präoperatives Cystatin C ein signifikanter Prädiktor der Inzidenz eines Nierenersatzverfahrens ist ( $p < 0,001$ ). Die Sensitivität von präoperativem Kreatinin betrug 0,71 und die Spezifität 0,94 bei einer AUC von 0,785. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Benötigen eines postoperativen Nierenersatzverfahrens ( $p = 0,014$ ). Die eGFR von Kreatinin zeigte eine Sensitivität von 0,71, bei einer Spezifität von 0,91. Die AUC betrug 0,868. Bezogen auf ein postoperatives Nierenersatzverfahren, stellte sich die präoperative eGFR von Kreatinin als signifikanter Prädiktor heraus ( $p = 0,001$ ). Ein ebenfalls signifikanter Prädiktor stellte die eGFR von Cystatin C dar ( $p < 0,001$ ). Eine Empfindlichkeit von 1,0 und eine Spezifität von 0,84 ergaben eine hohe Güte mit einer AUC von 0,934. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die verschiedenen Prädiktoren eines Nierenersatzverfahrens. Eine tabellarische Übersicht der Prädiktoren eines Nierenersatzverfahrens mit zugeordneten Cut-Off-Werten, Standardfehlern (SE) und Konfidenzintervallen (CI) gibt Tabelle 15.

**Abbildung 4: Prädiktion Nierenersatzverfahren**



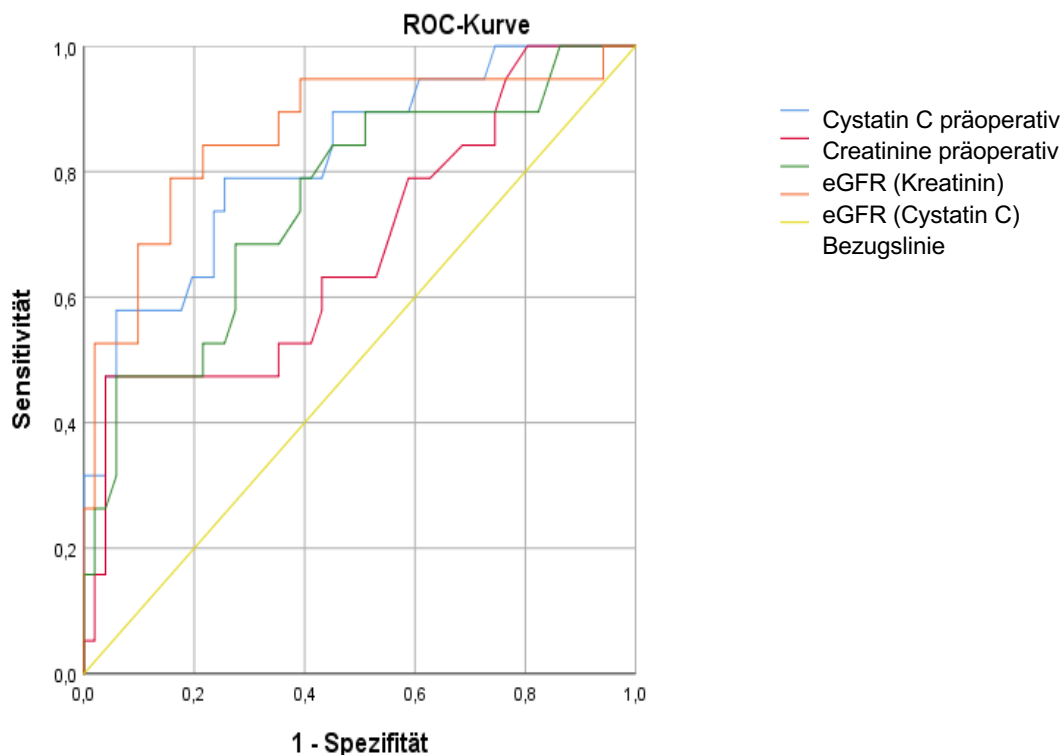
**Tabelle 16: Prädiktion AKI 1 / 2 / 3**

	Cut-Off	Sens.	Spez.	AUC	SE	P – Wert	95% CI	
							LT	UT
Cystatin C präoperativ	1,53	0,86	0,92	0,914	0,042	0,000	0,832	0,996
Kreatinin präoperativ	130,0	0,71	0,94	0,785	0,104	0,014	0,580	0,989
eGFR präoperativ (Kreatinin)	47,49	0,71	0,91	0,868	0,058	0,001	0,754	0,983
eGFR präoperativ (Cystatin C)	53,74	1,0	0,84	0,934	0,031	0,000	0,874	0,994

### 3.5.2 Prädiktion AKI 1 / 2 / 3

Eine akute Nierenschädigung der Stadien 1-3 konnte durch die präoperativen Konzentrationen von Serumcystatin C, eGFR Cystatin C, Serumkreatinin, eGFR Kreatinin vorhergesagt werden. In Betrachtung der Ergebnisse ergaben sich signifikante Parameter der Prädiktion eines AKI. Cystatin C zeigt eine Sensitivität von 0,79 und eine Spezifität von 0,75, was aufgetragen in einer ROC- Kurve eine AUC von 0,822 und somit eine hohe Validität ergab. Präoperative Serumcystatin C zeigte sich als signifikanter Prädiktor eines AKI ( $p < 0,001$ ). Kreatinin erreichte eine Sensitivität von 0,47, eine Spezifität von 0,94 und eine AUC von 0,679.  $P = 0,022$  spricht für eine statistisch bedeutsame Vorhersage eines postoperativen AKI. Die Sensitivität von eGFR Kreatinin betrug, ebenfalls 0,47, die Spezifität betrug 0,94. Eine AUC von 0,753 spricht für einen validen Prädiktor des AKI, der mit  $p = 0,001$  signifikant ist. Für eGFR von Cystatin C wurden eine Sensitivität von 0,79 und eine Spezifität von 0,84 errechnet, was mit einer AUC von 0,863 für einen sehr validen Nachweis spricht. Die eGFR von Cystatin C ist ein signifikanter Prädiktor des AKI ( $p < 0,001$ ). Die Prädiktoren eines AKI 1 / 2 / 3 sind in Abbildung 5 in Form von ROC-Kurven wiedergegeben, eine tabellarische Übersicht gibt Tabelle 16.

**Abbildung 5: Prädiktion AKI 1 / 2 / 3**



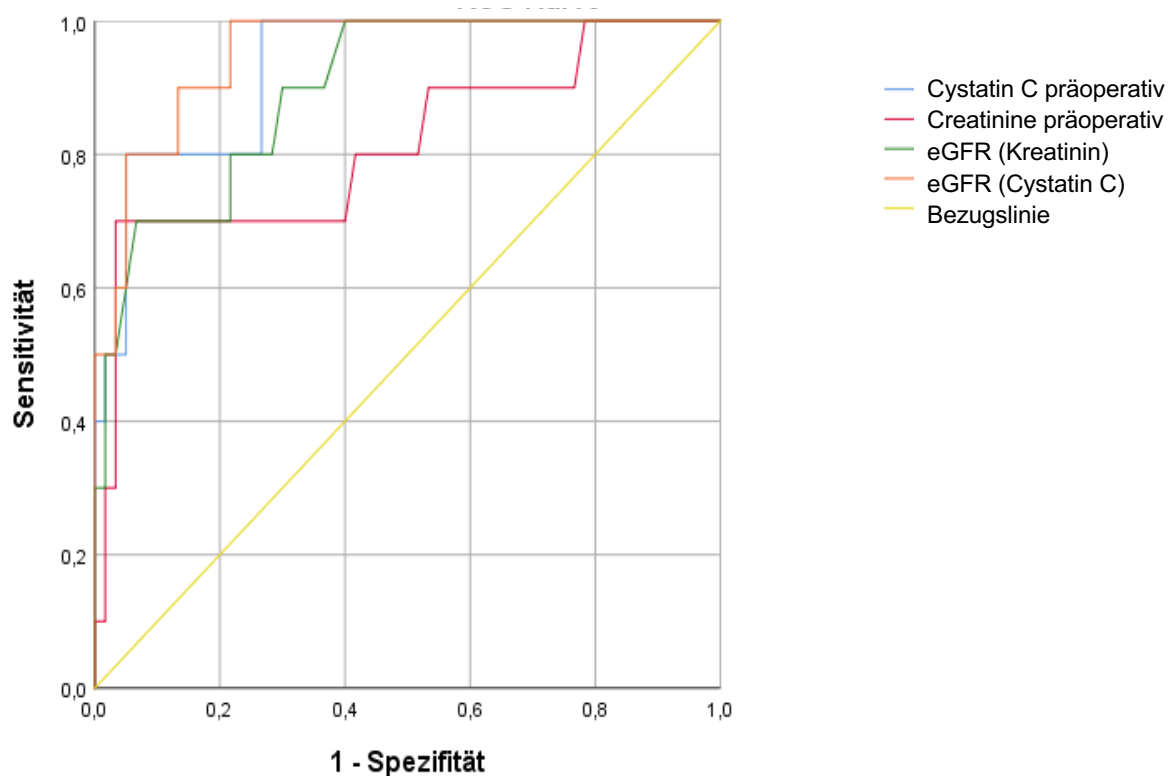
**Tabelle 17: Prädiktion AKI 1 / 2 / 3**

	Cut-Off	Sens.	Spez.	AUC	SE	P – Wert	95%CI	
							LT	UT
Cystatin C präoperativ	1,19	0,79	0,75	0,822	0,057	0,000	0,710	0,935
Creatinine präoperativ	123,5	0,47	0,96	0,679	0,076	0,022	0,530	0,828
eGFR präoperativ (Kreatinin)	48,54	0,47	0,94	0,753	0,068	0,001	0,621	0,886
eGFR präoperativ (Cystatin C)	57,11	0,79	0,84	0,863	0,056	0,000	0,754	0,972

### 3.5.3 Prädiktion einer schweren Nierenschädigung (AKI 2 / 3)

Die präoperative Prädiktion einer postoperativen, schweren, akuten Nierenschädigung (AKI 2 / 3) anhand von Cystatin C, Kreatinin, eGFR Kreatinin und eGFR Cystatin C ergab valide und signifikante Ergebnisse. Präoperatives Cystatin C ist mit einer Sensitivität von 0,8 und einer Spezifität von 0,95 ein valider (AUC=0,93) und signifikanter Prädiktor eines AKI 2 / 3 ( $p<0,001$ ). Präoperatives Kreatinin verzeichnete ein AUC von 0,813 bei einer Sensitivität von 0,7 und einer Spezifität von 0,97. Auch Kreatinin war ein valider und bedeutsamer Prädiktor einer schweren akuten Nierenschädigung ( $p=0,002$ ). Die eGFR von Kreatinin zeigte eine Sensitivität von 0,7 und eine Spezifität von 0,93. Dies ergab eine AUC von 0,898 was für eine hohe Validität als Prädiktor eines AKI spricht. Die eGFR von Kreatinin war ein signifikanter Prädiktor des AKI 2 / 3 ( $p<0,001$ ). Als ein weiterer valider und signifikanter für die Voraussage der Inzidenz eines AKI 2 / 3 zeigte sich die eGFR von Cystatin C.  $P<0,001$ , eine AUC von 0,952, eine Sensitivität von 1,0 und eine Spezifität 0,78 unterstützten diese Aussage. Eine Übersicht der ROC-Kurven gibt Abbildung 6, eine tabellarische Übersicht mit Cut-Off-Werten, Standardfehlern und 95% Konfidenzintervallen gibt Tabelle 17.

**Abbildung 6: Prädiktion AKI 2 / 3**



**Tabelle 18: Prädiktion AKI 2 / 3**

	Cut-Off	Sens.	Spez.	AUC	SE	p-Value	95% CI	
							LT	UT
Cystatin C präoperativ	1,53	0,8	0,95	0,930	0,037	0,000	0,857	1,000
Creatinine präoperativ	130,0	0,7	0,97	0,813	0,087	0,002	0,643	0,982
eGFR präoperativ (Kreatinin)	47,49	0,7	0,93	0,898	0,048	0,000	0,804	0,991
eGFR präoperativ (Cystatin C)	57,09	1,0	0,78	0,952	0,027	0,000	0,898	1,000

## 4 Diskussion

Die akute Nierenschädigung (AKI) ist ein unabhängiger Risikofaktor für verlängerte Krankenhausaufenthalte, vermehrte postoperative Komplikationen, neu auftretendes chronisches Nierenversagen und eine steigende Mortalität (Chawla und Kimmel, 2012). Ein AKI entsteht in bis zu 30% der kardiochirurgischen Eingriffe (Conlon *et al.*, 1999), eine Nierenersatztherapie kommt bei etwa 1% der Patienten zum Einsatz (Rosner und Okusa, 2006).

Die Ergebnisse unserer prospektiven Studie zeigen eine postoperative Inzidenz des AKI bei 26,7% der Patienten. In ihren Veröffentlichungen zeigen Hu *et al.* (2017) und Shlipak *et al.* (2011) Inzidenzen von 31,6% (Hu *et al.*, 2017) beziehungsweise 36% (Shlipak *et al.*, 2011), was die hohe Relevanz des postoperativen AKI betont. Die Suche nach geeigneten Biomarkern zur Prädiktion und rechtzeitiger Einleitung einer Therapie des AKI gestaltet sich als schwierig, da noch keine sensitive und spezifische Alternative zu Serumkreatinin als Prädiktor eines AKI gefunden wurde. Kreatinin ist ein funktioneller Marker der Nierenfunktion, welcher von der KDIGO zur Definition eines AKI neben der Diureseleistung genutzt wird, allerdings eine zeitliche Latenz aufweist und durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann (Teo und Endre, 2017).

In der vorliegenden Studie wurde anhand des Biomarkers Cystatin C eine mögliche präoperative Prädiktion des AKI nach Operationen an der thorakalen Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand untersucht.

Mit einem Altersdurchschnitt von  $69,2 \pm 10,9$  Jahren bei Operation ist das Alter unserer Kohorte als repräsentativ zu werten. Im Vergleich beschrieben Shlipak *et al.* (2011) in ihrer Studie einen Altersdurchschnitt von  $71 \pm 10$  Jahre.

Ein arterieller Hypertonus ist als Hauptrisikofaktor für Aneurysmata jeglicher Art anzusehen. Aufgrund der höheren Prävalenz eines Bluthochdrucks in der männlichen Bevölkerung, betrug im gesamten Patientenkollektiv der Anteil von männlichen Patienten 67,3%, im Vergleich zu den weiblichen mit 32,7%. Verglichen dazu verzeichneten Shlipak *et al.* (2011) einen männlichen Anteil am Patientenkollektiv von 68%, Dardashti *et al.* (2016) in ihrer Kohorte einen Anteil von 79%. Ähnliche Ergebnisse liefert Agricola *et al.* (2013) mit einem männlichen Anteil an Aneurysmapatienten von 79,2%. Insgesamt lag bei 75,2% Patienten unseres

Kollektivs ein Hypertonus vor, was sich mit den 83% bei Agricola et. al. (2013) und 79% bei Shlipak et. al. (2011) deckt. Der durchschnittliche Durchmesser der Aorta ascendens lag bei  $51 \pm 8,5$ mm. Für den Durchmesser der Aneurysmata in unserer Studie ist die Operationsindikationsstellung des herzchirurgischen Zentrums als Begründung anzusehen.

Beim Vergleich der beiden Gruppen unserer Studie fällt auf, dass verschiedene Variablen signifikante Einflüsse auf die Entwicklung und den Verlauf eines AKI zeigten. Präoperative Risikofaktoren erweisen sich als bedeutsam in der Prädiktion eines AKI, intraoperative, modifizierbare Variablen in Zusammenhang mit auftretenden Komplikationen ergaben signifikante Zusammenhänge mit der Entwicklung eines AKI. Auch Parameter zur postoperativen Verlaufsdokumentation bis zur postoperativen Mortalität waren mit der akuten Nierenschädigung signifikant assoziiert.

Zwischen den beiden Gruppen AKI 0 und AKI 1 / 2 / 3 zeigen sich in unseren Ergebnissen der präoperativen Risikofaktoren signifikante Unterschiede bezüglich eines arteriellen Hypertonus ( $p=0,015$ ) und dem Vorliegen eines chronischen Niereninsuffizienz ( $p=0,016$ ). Ein arterieller Hypertonus als präoperativen Risikofaktor wurde bei 68,2% der Gruppe AKI 0 und 92,6% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 diagnostiziert, welche in der Folge eine akute Nierenschädigung entwickelte. Eine präexistente chronische Nierenschädigung lag bei 1,4% der Gruppe AKI 0 und bei 15,2% der Gruppe AKI 1 / 2 / 3 vor. Hsu et. al. (2008) belegen in ihrer Veröffentlichung über 1746 hospitalisierte Patienten im Staat Kalifornien, dass eine präexistente chronische Nierenschädigung und deren Komorbiditäten wie ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder eine dokumentierte Proteinurie unabhängige Risikofaktoren für das Neuauftreten eines AKI sind (Hsu et al., 2008). Bezogen auf unser Patientenkollektiv, Patienten im hypothermen Kreislaufstillstand, bedeutet ein präoperativer Hypertonus mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Vorschädigung der Gefäße im Nierenparenchym, was eine Minderperfusion der Niere nach sich ziehen kann. Ebenso kann eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz der Grund oder die Folge einer Perfusionsstörung der Niere sein. Die direkte Korrelation unserer Ergebnisse unterstützend, postulierten Rosner et. al.

(2006), dass das AKI vor allen Dingen durch Minderversorgung der Niere oder durch eine eingeschränkte renale Reserve entsteht (Rosner und Okusa, 2006). Als weitere präoperative Risikofaktoren führen Rosner et. al. (2006) in ihrer Studie unter anderem weibliches Geschlecht, eine pAVK, Diabetes mellitus, COPD und eine reduzierte linksventrikuläre Funktion an. Diese Risikofaktoren zeigten in unserer Datenerhebung keinen bedeutsamen Zusammenhang mit der Inzidenz eines postoperativen AKI auf, was auf die vergleichsweise kleine Patientenkohorte unserer prospektiven Studie zurückzuführen sein könnte. Der Zusammenhang zwischen einer Medikamenteneinnahme als signifikanter präoperativer Risikofaktor und der Entstehung eines AKI lässt sich anhand unserer Datenerhebung lediglich für Marcumar ( $p=0,012$ ) und Thiazide ( $p=0,048$ ) herstellen. Medikamente, die die Autoregulation der Niere beeinflussen, wie Schleifendiuretika, Angiotensinrezeptorblocker oder Aldosteronantagonisten stehen im Verdacht ein AKI durch verschiedene hämodynamisch, inflammatorische Faktoren zu triggern (Rosner und Okusa, 2006).

Der Ersatz der thorakalen Aorta geht mit dem Einsatz der HLM und einem hypothermen Kreislaufstillstand einher. Verschiedene hämodynamische Faktoren und inflammatorische Prozesse resultieren in ihrem Zusammenspiel häufig in einer akuten Nierenschädigung, weshalb verschiedene intraoperative Parameter als modifizierbare Risikofaktoren eines AKI gelten. Aus unserer intraoperativen Datenerhebung geht hervor, dass die Dauer der Operation ( $p=0,001$ ), die Dauer der kardiopulmonalen Bypasszeit ( $p=0,019$ ) und die Ausdehnung der Stillstandszeit ( $p=0,009$ ), nicht aber die Zeitdauer des kardioplegischen Herzstillstandes, in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung einer akuten postoperativen Nierenschädigung stehen. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass längere Operationszeiten und längere kardiopulmonale Bypasszeiten mit einer höheren Inzidenz des AKIs einhergehen. Auch Rosner et. al. (2006) beschreiben modifizierbare Risikofaktoren, die mit dem Einsatz einer HLM bei Herzoperationen einhergehen als statistisch unabhängig und signifikant (Rosner und Okusa, 2006). Eine Minderversorgung der Niere resultierend in strukturellen Schädigungen des Nierenparenchyms können als Gründe angeführt werden. Intraoperative Risikofaktoren sind modifizierbare Operationsschritte des operativen Ersatzes der

Aorta ascendens. Daraus kann gefolgert werden, dass komplexe Operationen mit längeren Zeiten für jeweilige Operationsschritte und längerer Zeiten kardiopulmonaler Umgehung in einer akuten Nierenschädigung resultieren. Unterstützend sind hierbei die Ergebnisse der intraoperativen Substitutionen zu werten. Patienten, die ein AKI entwickelten, mussten intraoperativ signifikant mit mehr EKs ( $p=0,031$ ), FFPs ( $p=0,022$ ) und TKs ( $p=0,014$ ) transfundiert werden. Allerdings ist hier zu diskutieren, ob die intraoperative Substitution von Blutprodukten lediglich auf eine längere Dauer von Operationsschritten zurückzuführen ist, oder ob intraoperativ fortbestehende Gerinnungsstörungen des Patienten zu vermehrten Blutungen intraoperativ geführt haben könnten. Wichtig ist hierbei herauszustellen, dass eine Transfusion von Blutprodukten mit der Entstehung eines AKI assoziiert ist und somit einen Risikofaktor für die Entstehung eines AKI darstellt. Der signifikante Zusammenhang zwischen der Entstehung eines AKI und die Notwendigkeit einer Reoperation, indiziert durch vermehrte postoperative Blutungen ( $p<0,001$ ), könnte mehrere mögliche Ursachen haben. Eine verlängerte Dauer einzelner Operationsschritte und somit eine längere Dauer des kardiopulmonalen Stillstands mit Minderperfusion der Niere wäre als Begründung ebenso denkbar, wie intraoperativ noch bestehende Gerinnungsstörungen des Patienten durch eine vorangegangene Antikoagulation mit Marcumar oder eine bereits bestehende chronische Niereninsuffizienz, die zu einer Akkumulation des zum Bridging verwendeten Enoxaparins geführt haben könnte. Auch die intraoperative Medikamentengabe zur Unterstützung des Herzens, intraoperatives Adrenalin ( $p=0,006$ ) und Milrinon ( $p=0,033$ ) sind statistisch signifikant mit dem Auftreten eines AKI assoziiert. Diese Daten könnten genau wie eine längere Operationsdauer, Bypasszeit und Stillstandszeit für eine höhere Inzidenz des AKI nach intraoperativen Komplikationen sprechen und den signifikanten Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Reoperationen und AKI erklären.

Postoperativ zeigen Patienten mit einer akuten Nierenschädigung in unserer Studie eine längere intensivmedizinische Verweildauer und einen komplikationsreicheren Verlauf bis zu einer erhöhten postoperativen Mortalität. T. Berger et. al. (2015) belegen in ihrer retrospektiven Studie einen längeren Verbleib der Patienten mit einer diagnostizierten akuten Nierenschädigung auf einer intensivmedizinischen Station

(Bergler *et al.*, 2015). Dies entspricht den Ergebnissen unserer Datenerhebung, die eine signifikant längere Beatmungs- und Verweildauer der Patienten mit einem diagnostizierten AKI ergeben ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Die längere Verweildauer der Patienten mit AKI könnte durch Einschränkungen des postoperativen Status sowie durch einen komplikationsreicheren postoperativen Verlauf begründet sein. Laut Berger *et. al.* (2015) ist ein AKI mit vielfältigen Komplikationen im postoperativen Verlauf assoziiert, aus denen höhere Kosten bei der Behandlung resultieren (Bergler *et al.*, 2015).

Hu *et. al.* (2017) bestimmen in ihrer Studie zur Prädiktion des AKI auf einer CCU den postoperativen Status ihrer Patienten mittels des APACHE II – Score, ein Risikostratifizierungsscore zur Evaluation der Prognose auf einer Intensivstation. Patienten, die ein AKI entwickelten, hatten mit  $10,4 \pm 2,2$  einen signifikant höheren Score ( $p < 0,001$ ), also eine kritischere Ausprägung der Krankheit, als Patienten ohne AKI ( $6,8 \pm 1,8$ ). Auch in unserer Patientenkohorte zeigte sich ein signifikanter Unterschied des APACHE II – Score bei beiden Gruppen bezogen auf das Auftreten eines AKI ( $p < 0,001$ ). Die Annahme, dass Patienten, die ein AKI entwickelten, sich in einem schlechteren postoperativen Zustand befanden, beziehungsweise ein AKI sich vor allen Dingen in komorbiden, kritisch kranken Patienten entwickelt (Venkataraman and Kellum, 2005), wird ebenfalls durch die Erhebung anderer postoperativer Scores gestützt. Auch die Erhebung des SAPS II ( $p = 0,005$ ) und des SOFA Scores zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten (*post-OP*:  $p < 0,001$ ; *1.POD*:  $p < 0,001$ ; *2.POD*:  $p < 0,001$ ; *3.POD*:  $p < 0,001$ ) belegen einen kritischeren postoperativen Zustand der Patienten mit AKI. Die Substitution von Blutprodukten in den ersten 24 Stunden postoperativ korreliert ebenso signifikant mit dem Auftreten eines AKI nach einer Operation an der thorakalen Aorta (*EK*:  $p = 0,032$ ; *FFP*:  $p = 0,001$ ; *TK*:  $p = 0,001$ ), wie die Gesamtzahl der verschiedenen Blutprodukte postoperativ (*EK*:  $p = 0,001$ ; *FFP*:  $p < 0,001$ ; *TK*:  $p < 0,001$ ). Diese Zusammenhänge zwischen einem schlechteren postoperativen Status und der höheren Inzidenz eines AKI, sind ein Indiz für vermehrte postoperative Komplikationen bei Patienten mit der Diagnose einer akuten Nierenschädigung. Häufige postoperative Komplikationen, die zu einem AKI oder einer Verschlechterung des vorliegenden Krankheitsbildes führen können, umfassen laut Rosner *et. al.* (2006) eine Sepsis, vasoaktive Medikamente,

Volumenschwankungen, nephrotoxische Medikamente und eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, da die Niere anfällig für marginale Perfusionsschwankungen ist (Rosner und Okusa, 2006). Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Krankheitsbild AKI zeigte unsere Datenerhebung aus den genannten lediglich für das Auftreten der postoperativen Sepsis ( $p < 0,001$ ), welche laut Berger et. al. zu den häufigsten Komplikation einer akuten Nierenschädigung zählt (Bergler et al., 2015). Einschränkungen der kardialen Pumpfunktion sind in unserer Studie am ehesten durch einen postoperativen Myokardinfarkt ( $p = 0,071$ ) und die Inzidenz eines MACE ( $p < 0,001$ ) repräsentiert. Weitere postoperative Komplikation in direktem Zusammenhang mit einem AKI in unserer Patientenkohorte waren eine Reintubation ( $p = 0,004$ ), eine Tracheotomie ( $p = 0,055$ ), das Auftreten von neuen, gesicherten neurologischen Defiziten ( $p = 0,016$ ), bronchopulmonale Infektionen ( $p = 0,001$ ) und eine erforderliche Rethorakotomie ( $p < 0,001$ ). Das vermehrte Auftreten von Komplikationen ist hierbei mit einer akuten Nierenschädigung in den meisten Fällen signifikant assoziiert, was wahrscheinlich durch eine frühere Diagnose des AKI beziehungsweise eine sensitivere Risikostratifizierung präoperativ reduziert werden könnte.

Insgesamt führt das vermehrte Auftreten von postoperativen Komplikationen, welche mit der Entwicklung eines AKI assoziiert sind, zu einem Anstieg der Mortalität. Rosner et. al. (2006) belegen diesen Zusammenhang sehr deutlich (Rosner und Okusa, 2006). Bei Patienten unserer Patientenkohorte mit einem AKI ist eine signifikant höhere Rate an Todesfällen vor Entlassung aus dem Krankenhaus ( $p < 0,001$ ) festzustellen. Die untersuchte 7-Tage-Mortalität ( $p = 0,004$ ) war ebenso wie die 30-Tage-Mortalität ( $p < 0,001$ ) bedeutsam mit dem Auftreten eines AKI assoziiert. Folglich haben Patienten, die eine akute Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Operationen entwickeln ein erhöhtes Risiko für weitergehende Komplikationen bis hin zum Tod im Vergleich zu Patienten ohne postoperatives AKI. Vergleicht man beide Gruppen, so ist die Entwicklung eines AKI mit einem eingeschränkten Langzeitüberleben verknüpft ( $p < 0,001$ ). Trägt man die verschiedenen Schweregrade des AKI nach KDIGO in einer Kaplan-Maier-Funktion auf, so reduziert sich das geschätzte Langzeitüberleben der Patientengruppe proportional zur Schwere der Nierenschädigung.

Bei Betrachtung des postoperativen Verlaufs und der Komplikationen unserer Patientenkohorte, fällt auf, dass ein AKI deutlich mit einem schlechteren klinischen Outcome der Patienten nach kardiochirurgischen Operationen verbunden ist. Ins Auge sticht hierbei die Verknüpfung von einem neu aufgetretenen AKI nach kardiochirurgischer Operation mit einer signifikant erhöhten Mortalität. Demzufolge ist eine präoperative Risikostratifizierung zur frühen Detektion eines AKI mit dem Effekt des Vermeidens von weitreichenden postoperativen Komplikationen unerlässlich. Verglichen mit Kreatinin lieferte Cystatin C in der Prädiktion eines postoperativen AKI überlegene Ergebnisse. In der Voraussage eines AKI durch eine einmalige präoperative Bestimmung der Konzentration von Serumcystatin C zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Werten von Cystatin C und einer erhöhten Inzidenz der akuten Nierenschädigung und deren Folgen nach elektiven kardiochirurgischem Eingriff ( $p=0,007$ ). Vergleichend kann die Prädiktion durch die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von Cystatin C, durch Kreatinin ( $p=0,022$ ) und durch die eGFR von Kreatinin bestimmt werden. Es zeigt sich, dass präoperatives Cystatin C (AUC=0,822) und eGFR Cystatin C (AUC=0,863) Kreatinin (AUC=0,679) und der eGFR Kreatinin (AUC=0,753) in der Prädiktion eines AKI überlegen sind und somit als starke Prädiktoren der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen gelten. Dies kann in unserer Studie für den Ersatz der Aorta ascendens gelten. Diese Schlussfolgerung deckt sich im Kontext der aktuellen Studienlage mit den Ergebnissen von Hu et. al., die Cystatin C (AUC=0,842) ebenfalls als starken Prädiktor eines AKI identifizieren konnten. Im Vergleich zum klinischen Modell ihrer Studie, welches Kreatinin als Prädiktor des AKI verwendete (AUC=0,77), stellte die Forschungsgruppe einen bessere Vorhersage des AKI mittels Cystatin C fest (Hu et al., 2017). Im Kontext mit anderen prädiktiven Biomarkern eines AKI wurde in einer Metaanalyse für urinales NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) eine kombinierte AUC von 0,72 für die Prädiktion eines AKI 24 Stunden nach kardiochirurgischer Operation festgestellt (Teo und Endre, 2017).

Eine präoperative Prädiktion durch Cystatin C zeichnet sich in unserer Studie durch eine hohe Validität aus (AUC=0,822). Kiessling et. al. (2012) stellten in ihrer Publikation zur Prädiktion eines AKI nach kardiochirurgischer Bypassoperation

lediglich limitierte Möglichkeiten der präoperativen Prädiktion mittels Cystatin C fest und keine Überlegenheit gegenüber der kreatininbasierten Prädiktion. Ein signifikanter Zusammenhang einer erhöhten Konzentrationen von Cystatin C und der Inzidenz eines AKI konnte in ihrer Studienkohorte erst ab dem dritten Tag nachgewiesen werden (Kiessling *et al.*, 2012). Vergleichend liefern die Ergebnisse unserer Studienkohorte signifikante Zusammenhänge der Konzentrationen von Cystatin C im Serum und dem Auftreten der akuten Nierenschädigung zu allen postoperativen Entnahmezeitpunkten. Unterstützend sind hierbei die Ergebnisse der Metaanalyse von Bagshaw *et al.* (2010) anzuführen, die Serumcystatin C hohe prädiktive Fähigkeiten für den Nachweis eines AKI präoperativ und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten zuschreiben (Bagshaw und Bellomo, 2010).

Weitere Resultate bezüglich der Prädiktion eines AKI mittels Cystatin C liefert Shlipak *et al.* (2011) der für nicht näher definierte kardiochirurgische Eingriffe eine Überlegenheit von Cystatin C (AUC=0,72) gegenüber Kreatinin (AUC=0,7) in der Vorhersage eines AKI feststellte (Shlipak *et al.*, 2011). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Prädiktion beziehungsweise die Entstehung eines AKI immer im Kontext der kardiochirurgischen Operation gesehen werden muss. Für eine klar definierte Operation, in unserem Fall den Ersatz der aufsteigenden Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand, ist die AUC mit einer Prädiktion von 0,822 im Vergleich zu der von Shlipak *et al.* ermittelten AUC von 0,7 ungleich höher. Die könnte auf mögliche Einflüsse der Art und der Dringlichkeit der Operation auf die Entstehung eines AKI hindeuten könnte.

Manché *et al.* (2008) konnten in ihrer retrospektiven Analyse feststellen, dass ein früherer Beginn eines Nierenersatzverfahrens nach kardiochirurgischen Eingriffen in einem signifikant verbesserten Überleben der Patienten ( $p < 0,001$ ) (Manché *et al.*, 2008) resultiert. Diese Ergebnisse implizieren, dass eine sensitive und spezifische Prädiktion eines durch ein AKI benötigten postoperativen Nierenersatzverfahrens positive Einflüsse auf die Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen hat, zumal die Inzidenz eines Nierenersatzverfahrens bei akuter Nierenschädigung 11% beträgt (Wald *et al.*, 2010). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen einen signifikanten Zusammenhang von erhöhten Konzentrationen von Serumcystatin C und dem Benötigen einer postoperativen Nierenersatztherapie ( $p < 0,001$ ). In der

Analyse der Ergebnisse mittels ROC-Kurve erweist sich Cystatin C als valider Prädiktor eines Nierenersatzverfahrens (AUC=0,914). Die eGFR von Cystatin C sagt ein postoperatives Nierenersatzverfahren mit einer sehr hohen Sensitivität und Spezifität voraus (Sensitivität: 1,0; Spezifität: 0,84) und ist ebenfalls als valider Prädiktor eines Nierenersatzverfahrens nach Eingriffen an der thorakalen Aorta einzustufen (AUC=0,934). Verglichen mit der kreatininbasierten Prädiktion des Nierenersatzverfahrens (AUC=0,785) und der Prädiktion mittels der eGFR von Kreatinin (AUC=0,865) stellen wir bessere Ergebnisse für die Voraussage der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens für Cystatin C und die eGFR von Cystatin C fest. Wichtige Faktoren, die in die Bewertung des prädiktiven Nachweises der akuten Nierenschädigung einfließen sollten, sind Daten über das Benötigen einer Nierenersatztherapie und über die assoziierte Mortalität. Bagshaw et. al. (2010) deuten in ihrer Metaanalyse auf eine gute Voraussage mittels Cystatin C für beide verlaufsbestimmende Faktoren des AKI in ihrer Metaanalyse hin (Bagshaw and Bellomo, 2010). Unsere Ergebnisse legen eine potente Prädiktion beider Faktoren mittels Cystatin C nahe. Herget-Rosenthal et. al. (2004) stellen in ihrer Studie eine moderate Voraussage zum Benötigen einer Nierenersatztherapie mittels Cystatin C bei Risikopatienten für ein ARF fest (Herget-Rosenthal *et al.*, 2004). Allerdings sind unsere Ergebnisse immer vor dem Hintergrund der untersuchten Patientenkohorte zu sehen, müssen also auf den elektiven Ersatz der thorakalen Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand bezogen werden.

Ausgehend von unserer Datenlage, dass auf Basis von präoperativen Serumcystatin C Konzentrationen eine Prädiktion des AKI, eine Prädiktion des Benötigens eines Nierenersatzverfahrens und eine Aussage über die assoziierte Mortalität gegeben werden kann, ist es von großem Interesse, inwieweit eine genaue Prädiktion der verschiedenen Stadien des AKI nach KDIGO-Kriterien erreicht werden kann. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Langzeitüberleben unserer Patientenkohorte direkt mit der Schwere der akuten Nierenschädigung korreliert, was eine genaue Prädiktion der Schwere des AKI als sinnvoll erscheinen lässt. Als primärer Endpunkt wurde hier die Diagnose einer schweren Nierenschädigung, KDIGO Stadium 2 oder 3, also eine Erhöhung des Serumkreatinins um mindestens 200% oder eine Diureseleistung kleiner als 0,5 ml/kg/h über einen Zeitraum von 12 Stunden gewählt. Unsere Studie

zeigt, dass präoperatives Cystatin C ein CSA-AKI 2 / 3 mit einer hohen Sensitivität (0,8) und einer hohen Spezifität (0,9) voraussagen kann. Auch bezogen auf die Entstehung einer schweren Nierenschädigung waren Cystatin C und die eGFR Cystatin C dem Kreatinin in der Prädiktion überlegen (AUC=0,930; AUC=0,953 vs. AUC=0,81). Unsere Daten belegen somit eine sensitivere Diagnose einer schweren Nierenschädigung im Vergleich zu einem leichten AKI (KDIGO- Stadium 0, 1). Herget-Rosenthal et. al. (2004) zeigen ebenfalls eine sensitivere Feststellung der schweren Nierenschädigung (ARF-F nach RIFLE- Kriterien) in Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines ARF, im Vergleich zur Diagnose einer leichteren Nierenschädigung (AUC=0,82 vs. AUC=0,99) (Herget-Rosenthal *et al.*, 2004). Die vorliegenden Ergebnisse sind allerdings differenziert zu betrachten, da es sich bei unserer Patientenkohorte um eine Population handelt, bei der die Schädigung der Niere durch Perfusionsschwankungen während einer Herzoperation mit HLM definiert war und es sich in der Studie von Herget- Rosenthal et. al. (2004) um eine observative Studie von Patienten mit einem hohen Risiko für eine akute Nierenschädigung handelt. Pilarczyk et. al. (2015) stellen für die Konzentrationen von urinalem [TIMP 2]\*[IGFBP7] eine AUC von 0,867 am ersten postoperativen Tag für die Entwicklung eines AKI 2 / 3 fest, was für eine gute Prädiktion des schweren AKI nach herzchirurgischen Bypassoperationen durch strukturelle Biomarker der Niere spricht.

Die vorliegende Studie verfügt über verschiedene Stärken. Zum einen ist das prospektive, observative Design der Studie mit einem festgelegten Protokoll für Konzentrationsbestimmungen der Untersuchungsparameter zu nennen. Zum anderen verfügen wir über präoperative Referenzwerte zu jedem Patienten. Im Vergleich unserer beiden Patientenkohorten bezüglich der Inzidenz des AKI und der möglichen präoperativen Prädiktion einer akuten Nierenschädigung mittels Cystatin C, liefert unsere Studie stringente Ergebnisse. Präoperative Risikofaktoren, intraoperative und postoperative Verlaufparameter zeigen signifikante und lineare Ergebnisse in Bezug auf die Prädiktion eines AKI. Sicherlich ist die hohe Validität unserer Studie auch auf die genau definierte Patientenkohorte zurückzuführen. Die hohe Standardisierung des Studienablaufs spricht auch verglichen mit anderen Veröffentlichungen für sehr sensitive, validierte Ergebnisse.

Bei der Interpretation der Daten der vorliegenden Studie müssen einige Limitationen bedacht werden. Es handelt sich bei den Probanden der Studie lediglich um Patienten der Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH Kiel, weshalb die Ergebnisse vor dem Hintergrund und den Besonderheiten der Klinik beurteilt werden müssen. Damit ist auch das relativ kleine Patientenkollektiv von n=101 Patienten, das in unserer Studie untersucht wurde, begründet. Es konnten in der Studie Ergebnisse im Sinne eines short-term-follow-up geliefert werden, das Langzeitüberleben allerdings nur geschätzt werden. Zwar liegen Daten zur Mortalität unseres Patientenkollektivs vor, über die Lebensqualität des Kollektivs konnte in dieser Studie allerdings keine Aussagen getroffen werden. Vor dem Hintergrund der Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie bezogen auf das CSA-AKI und dessen Risikofaktoren muss berücksichtigt werden, dass es sich um ein speziell definiertes Patientenkollektiv handelt. In dieser Studie wurde die Prädiktion der Inzidenz eines AKI bezogen auf die Auswirkungen eines Ersatzes der thorakalen Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand untersucht. Bei dieser Operation handelt es sich in der Regel um einen elektiven Eingriff, somit können keine Aussagen und Schlussfolgerungen über die Prädiktion eines AKI nach Eingriffen mit dringlicher Indikation oder einer Notfallindikation getroffen werden. Die Prädiktion des AKI nach weiteren herzchirurgischen Operationen bedarf hier weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Studie die Grundlage für einige Schlussfolgerungen bezüglich der Prädiktion eines AKI nach Operationen an der thorakalen Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand mittels Cystatin C. Eine aus der herzchirurgischen Operation resultierende akute Nierenschädigung erhöht das Mortalitätsrisiko der Patienten signifikant. Der funktionelle Biomarker Cystatin C ist ein potenter Prädiktor der akuten Nierenschädigung nach Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand und der kreatininbasierten Prädiktion eines AKI überlegen. Eine präoperative Konzentrationsbestimmung von Serumcystatin C ermöglicht die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines AKI nach herzchirurgischen Eingriffen. Besonders die Prädiktion eines schweren AKI ist mittels der Bestimmung von präoperativem Cystatin C möglich. Ein weiterer Prädiktor des postoperativen AKI ist eine präexistente chronische

Niereninsuffizienz. Die Bedeutung der Prädiktion eines AKI mittels Cystatin C wird durch den signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen AKI und einem mit Komplikationen verbundenen postoperativen Outcome der Patienten gezeigt, welches sich in vermehrten intraoperativen Blutungskomplikationen und einem höheren Transfusionsbedarf widerspiegelt. Vermehrte Substitutionen von Blutprodukten sind damit ebenfalls signifikant mit der postoperativen Entstehung eines AKI assoziiert und ein negativer Vorhersagefaktor des postoperativen Outcomes. Ein vermehrter Transfusionsbedarf begünstigt unter anderem das Entstehen von Infektionen, Sepsis und anderen Komplikationen. Blutungskomplikationen, die in einer Reexploration des Operationsgebietes resultieren können, begünstigen das Entstehen von hämodynamischen Instabilitäten, die wiederum vermehrt in dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung resultieren. Diese Schlussfolgerungen betonen die Bedeutung des Biomarkers Cystatin C in der Prädiktion einer akuten Nierenschädigung nach Eingriffen im hypothermen Kreislaufstillstand.

## 5 Zusammenfassung

Das akute Nierenversagen, 'Acute Kidney Injury' (AKI), stellt ein ernst zu nehmendes Erkrankungsbild im aktuellen medizinischen Kontext dar. Auslöser der Nierenschädigung können sowohl prärenal, intrarenal als auch postrenal liegen und in lebensbedrohlichen Komplikationen resultieren. Gerade in der Herzchirurgie ist ein postoperatives AKI, bedingt durch eine Minderperfusion des Organs, eine häufige Erscheinung, welche weitreichende Komplikationen nach sich zieht. Die steigende Inzidenz und die Assoziation mit einer erhöhten postoperativen Mortalität der akuten Nierenschädigung in kritisch kranken Patienten zeigt die Notwendigkeit einer verlässlichen, rechtzeitigen Erkennung des Krankheitsbildes.

In der vorliegenden Studie wird anhand des Biomarkers Cystatin C eine mögliche präoperative Prädiktion des AKI nach Operationen an der thorakalen Aorta im hypothermen Kreislaufstillstand untersucht. Die Evaluierung der erhobenen Ergebnisse des Biomarkers erfolgt anhand eines Vergleichs mit den KDIGO – Kriterien, welche durch den Retentionsparameter Kreatinin und die Diureseleistung definiert sind.

Die Gesamtstichprobe umfasst N=101 Patienten, die sich im Zeitraum von Dezember 2016 bis März 2018 einem Ersatz der Aorta ascendens am Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel (UKSH) unterzogen. Ausschlusskriterien sind die Hauptdiagnose einer akuten Aortendissektion und ein Lebensalter unter 18 Jahren. Es handelte sich um ein klinisches Studiendesign, wobei patientenbezogene Daten pseudonymisiert werden. Die Rekrutierung der Patienten erfolgt durch präoperatives Screening der vorliegenden Patientenakten, der Untersuchungsergebnisse und dem anstehenden operativen Eingriff.

Zur Ermittlung des Risikos für ein AKI wird die Konzentration von Cystatin C zu verschiedenen festgelegten Zeitpunkten präoperativ und postoperativ im Serum gemessen. Zur Erhebung des Status der Niere nach KDIGO Kriterien werden routinemäßig Nierenparameter (Kreatinin) abgenommen und die Diureseleistung engmaschig überwacht. Die glomeruläre Filtrationsrate wird mit Hilfe der Cockcroft-

Grault- Formel ermittelt. Der definierte Endpunkt der Studie ist als das Auftreten eines AKI 1/ 2/ 3 nach KDIGO Klassifikation definiert.

Die Datenerhebung zur Feststellung einer Prädisposition durch verschiedene Risikofaktoren für das Krankheitsbild AKI gliedert sich in präoperative, intraoperative und postoperative Parameter, die tabellarisch für jeden Patienten zusammengefasst werden. Die Daten werden anhand der elektronischen Patientenakten und der Operations- und Anästhesieprotokolle der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein erhoben. Auf Grund des prospektiven Designs der Studie werden die 30 Tage Mortalität oder ein etwaiger späterer Todeszeitpunkt in Zusammenarbeit mit dem Einwohnermeldeamt ermittelt. Die statistische Analyse und Prüfung auf Signifikanz erfolgt auf einem Niveau von  $p \leq 0,05$  für das Auftreten eines AKI 1/ 2/ 3. Die Kriterien für das Langzeitüberleben orientieren sich an der Kaplan- Meier- Methode, der Überblick über die diagnostische Güte der Ergebnisse erfolgt über die Receiver-Operating-Curve (ROC-Kurve). Die diskriminative Validität der verschiedenen Parameter in Bezug auf die Prädiktion der akuten Nierenschädigung nach Eingriffen an der thorakalen Aorta wird durch die AUC (*Area under the curve*), dem Integral der ROC-Kurve, dargestellt.

Die Ergebnisse der präoperativen Risikofaktoren bezogen auf das postoperative Auftreten eines AKI (AKI 1/ 2/ 3) zeigen signifikante Unterschiede bezüglich eines arteriellen Hypertonus ( $p=0,015$ ), einer chronischen Niereninsuffizienz ( $p=0,016$ ) und einer präoperativen Medikamenteneinnahme von Marcumar ( $p=0,012$ ) oder Thiaziden ( $p=0,048$ ).

Die intraoperativen Analysen zeigen, dass die Länge der Operation ( $p=0,001$ ), die Länge der kardiopulmonalen Bypasszeit ( $p=0,019$ ), die Ausdehnung der Stillstandszeit ( $p=0,009$ ), die intraoperative Substitution von Blutprodukten (EKs ( $p=0,031$ ), FFPs ( $p=0,022$ ) und TKs ( $p=0,014$ )), die intraoperative Medikamentengabe von Adrenalin ( $p=0,006$ ) und Milrinon ( $p=0,033$ ) signifikant mit dem Auftreten eines AKI assoziiert sind. Dies kann für eine höhere Inzidenz des AKI nach intraoperativen Komplikationen sprechen und den statistisch signifikanten

Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer Reoperation ( $p < 0,001$ ), indiziert durch vermehrte postoperative Blutungen und dem Auftreten eines AKI, erklären.

Postoperativ zeigen Patienten, die ein AKI entwickelten, eine signifikant längere Beatmungs- und Verweildauer ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), einen signifikant schlechteren postoperativen Status, repräsentiert durch erhobene Intensivscores (APACHE II ( $p < 0,001$ ), SAPS II ( $p = 0,005$ ), SOFA (*post-OP*:  $p < 0,001$ ; *1.POD*:  $p < 0,001$ ; *2.POD*:  $p < 0,001$ ; *3.POD*:  $p < 0,001$ )), einen vermehrten Verbrauch von Blutsstitutionsprodukten in den ersten 24h postoperativ (*EK*:  $p = 0,032$ ; *FFP*:  $p = 0,001$ ; *TK*:  $p = 0,001$ ), sowie im gesamten postoperativen Verlauf (*EK*:  $p = 0,001$ ; *FFP*:  $p < 0,001$ ; *TK*:  $p < 0,001$ ). Auch Komplikationen im postoperativen Verlauf zeigen in unserer Studie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines postoperativen AKI. Das gilt auch für das Auftreten einer postoperativen Sepsis ( $p < 0,001$ ), die Inzidenz eines MACE ( $p < 0,001$ ), Reintubationen ( $p = 0,004$ ), eine Tracheotomie ( $p = 0,055$ ), das Auftreten von neuen, gesicherten neurologischen Defiziten ( $p = 0,016$ ), bronchopulmonale Infektionen ( $p = 0,001$ ) und erforderliche Rethorakotomie ( $p < 0,001$ ).

Bezogen auf das postoperative Überleben unserer Patienten mit einer postoperativen AKI zeigt sich eine signifikant höhere Rate an Todesfällen vor Entlassung aus dem Krankenhaus ( $p < 0,001$ ), eine signifikant erhöhte 7-Tage-Mortalität ( $p = 0,004$ ), ebenso wie eine erhöhte 30-Tage-Mortalität ( $p < 0,001$ ). So ist die Entwicklung eines AKI mit einem eingeschränkten Langzeitüberleben verknüpft ( $p < 0,001$ ). Trägt man die verschiedenen Schweregrade des AKI nach KDIGO in einer Kaplan-Maier-Funktion auf, so reduziert sich das geschätzte Langzeitüberleben der Patientengruppe proportional zur Schwere der Nierenschädigung.

Bei Betrachtung des postoperativen Verlaufs und der Komplikationen unserer Patientenkohorte zeigt sich, dass ein AKI deutlich mit einem schlechteren klinischen Outcome der Patienten nach kardiochirurgischen Operationen verbunden ist. Deutlich wird dabei die Verknüpfung von einem neu aufgetretenen AKI nach kardiochirurgischer Operation im Kreislaufstillstand unter Verwendung einer HLM mit einer signifikant erhöhten Mortalität. Demzufolge ist eine präoperative Risikostratifizierung zur frühen Detektion eines AKI mit dem Effekt des Vermeidens

von weitreichenden postoperativen Komplikationen unerlässlich. Verglichen mit Kreatinin lieferte Cystatin C in der Prädiktion eines postoperativen AKI überlegene Ergebnisse. So zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Werten von Cystatin C und einer erhöhten Inzidenz der akuten Nierenschädigung und deren Folgen nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff ( $p=0,007$ ). Präoperatives Cystatin C (AUC=0,822) und eGFR Cystatin C (AUC=0,863) sind Kreatinin (AUC=0,679) und der eGFR Kreatinin (AUC=0,753) in der Prädiktion eines AKI überlegen und gelten somit als starke Prädiktoren der akuten Nierenschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen. Die vorliegende Studie belegt einen signifikanten Zusammenhang von erhöhten Konzentrationen von Serumcystatin C und dem Einsatz einer postoperativen Nierenersatztherapie ( $p<0,001$ ). Cystatin C erweist sich als valider Prädiktor eines Nierenersatzverfahrens (AUC=0,914). Die eGFR von Cystatin C sagt ein postoperatives Nierenersatzverfahren mit einer sehr hohen Sensitivität und Spezifität voraus (Sensitivität: 1,0; Spezifität: 0,84) und ist ebenfalls als valider Prädiktor eines Nierenersatzverfahrens nach Eingriffen an der thorakalen Aorta einzustufen (AUC=0,934). Verglichen mit der kreatininbasierten Prädiktion des Nierenersatzverfahrens (AUC=0,785) und der Prädiktion mittels der eGFR von Kreatinin (AUC=0,865) stellen wir bessere Ergebnisse für die Voraussage der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens für Cystatin C und die eGFR von Cystatin C fest.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Langzeitüberleben unserer Patientenkohorte direkt mit der Schwere der akuten Nierenschädigung korreliert, was eine genaue Prädiktion der Schwere des AKI als sinnvoll erscheinen lässt. Auch bezogen auf die Entstehung einer schweren Nierenschädigung sind Cystatin C und die eGFR Cystatin C dem Kreatinin in der Prädiktion überlegen (AUC=0,930; AUC=0,953 vs. AUC=0,81). Unsere Daten belegen somit eine sensitivere Diagnose einer schweren Nierenschädigung im Vergleich zu einem leichten AKI (KDIGO-Stadium 0, 1).

Im Vergleich unserer beiden Patientenkohorten bezüglich der Inzidenz des AKI und der möglichen präoperativen Prädiktion einer akuten Nierenschädigung mittels Cystatin C, liefert unsere Studie stringente Ergebnisse. Präoperative Risikofaktoren, intraoperative und postoperative Verlaufsparemeter zeigen signifikante und lineare

Ergebnisse in Bezug auf die Prädiktion eines AKI. Eine aus der herzchirurgischen Operation resultierende akute Nierenschädigung erhöht das Mortalitätsrisiko der Patienten signifikant. Der funktionelle Biomarker Cystatin C ist ein potenter Prädiktor der akuten Nierenschädigung nach Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand und ist der kreatininbasierten Prädiktion eines AKI überlegen. Eine präoperative Konzentrationsbestimmung von Serumcystatin C ermöglicht die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines AKI nach herzchirurgischen Eingriffen. Besonders die Prädiktion eines schweren AKI ist mittels der Bestimmung von präoperativem Cystatin C möglich. Ein weiterer Prädiktor des postoperativen AKI ist eine präexistente chronische Niereninsuffizienz. Die Bedeutung der Prädiktion eines AKI mittels Cystatin C wird durch den signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen AKI und einem mit Komplikationen verbundenen postoperativen Outcome der Patienten gezeigt, welches sich in vermehrten intraoperativen Blutungskomplikationen und einem höheren Transfusionsbedarf widerspiegelt. Vermehrte Substitutionen von Blutprodukten sind damit ebenfalls signifikant mit der postoperativen Entstehung eines AKI assoziiert und ein negativer Vorhersagefaktor des postoperativen Outcomes. Ein vermehrter Transfusionsbedarf begünstigt unter anderem das Entstehen von Infektionen, Sepsis und anderen Komplikationen. Blutungskomplikationen, die in einer Reexploration des Operationsgebietes resultieren können, begünstigen das Entstehen von hämodynamischen Instabilitäten, die wiederum vermehrt in dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung resultieren. Diese Schlussfolgerungen betonen die Bedeutung des Biomarkers Cystatin C in der Prädiktion einer akuten Nierenschädigung nach Eingriffen im hypothermen Kreislaufstillstand.

## 6 Erklärung

Hiermit erkläre ich, Mathis Wegner, dass die Anfertigung der Doktorarbeit selbstständig erfolgte. Zur Anfertigung genutzte Quellen und Hilfsmittel wurden benannt und wörtlich oder sinngemäß genutztes Gedankengut wurde als solches kenntlich gemacht.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 7 Literaturverzeichnis

Agricola, E., Slavich, M., Tufaro, V., Fisicaro, A., Oppizzi, M., Melissano, G., Bertoglio, L., Marone, E., Civilini, E., Margonato, A., Chiesa, R. (2013) 'Prevalence of thoracic ascending aortic aneurysm in adult patients with known abdominal aortic aneurysm: An echocardiographic study', *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd, 168(3), pp. 3147–3148.

Bagshaw, S. M. and Bellomo, R. (2010) 'Cystatin C in acute kidney injury', *Current Opinion in Critical Care*, 16(6), pp. 533–539.

Bentall, H. and Bono, A. D. E. (1968) 'A technique for complete replacement of the ascending aorta', *Thorax*. 1968, 23(4): 338–339.

Bergler, T., Bossauer, E., Thelen, K., Graf, BM., Banas, B., Schlitt, HJ., Gnann, W., Bein, T., Gocze, I. (2015) 'the Burden of Acute Kidney Injury - a Cross-Sectional Research in an University Intensive Care Unit', *Intensive Care Medicine Experimental*. Springer Open Ltd, 3(Suppl 1), p. A733.

Berndt, R., Haneya, A., Jussli-Melchers, J., Tautorat, I., Schmidt, K., Rahimi, A., Cremer, J., Schoeneich, F. (2015) 'Outcome after Surgery for Acute Aortic Dissection Type A in the Elderly: A Single-Center Experience'. *Thorac cardiovasc Surg* 2015; 63(02): 113-119.

Boeckxstaens, C. J. and Flameng, W. J. (1995) 'Retrograde cerebral perfusion Does not perfuse the Brain in nonhuman primates', *Ann Thorac Surg*. 1995 Aug;60(2):319-27; discussion 327-8.

Bossuyt, P.M., Reitsma, J.B., Bruns, D.E., Gatsonis, C.A., Glasziou, P.P., Irwig, L., Lijmer, J.G., Moher, D., Rennie, D., de Vet, H.C., Kressel, H.Y., Rifai, N., Golub, R.M., Altman, D.G., Hoof, L., Korevaar, D.A., Cohen, J.F.; STARD Group. (2015) 'RESEARCH METHODS & REPORTING STARD 2015: an updated list of essential items for', *BMJ* 2015;351:h5527.

Brienza, N., Giglio, M.T., Marucci, M., Fiore, T. (2009) 'Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study', *Critical Care Medicine*, 37(6), pp. 2079–2090.

Briguori, C., Visconti, G., Rivera, N.V., Focaccio, A., Golia, B., Giannone, R., Castaldo, D., De Micco, F., Ricciardelli, B., Colombo, A. (2010) 'Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury', *Circulation*, 121(19), pp. 2117–2122.

Burne-taney, M. J. and Rabb, H. (2003) 'The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury', *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003, 12(1), pp. 85-90.

Chawla, L. S., Amdur, R.L., Shaw, A.D., Faselis, C., Palant, C.E., Kimmel, P.L. (2014) 'Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in united states veterans', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(3), pp. 448–456.

Chawla, L. S. and Kimmel, P. L. (2012) 'Acute kidney injury and chronic kidney disease: An integrated clinical syndrome', *Kidney International*. Nature Publishing Group, 82(5), pp. 516–524.

Chen, S., Shi, J.S., Yibulayin, X., Wu, T.S., Yang, X.W., Zhang, J., Baiheti, P. (2015) 'Cystatin C is a moderate predictor of acute kidney injury in the early stage of traumatic hemorrhagic shock', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(1), pp. 237–240.

Chertow, G. M., Lewy E.M., Hammermeister, K.E., Grover, S., Daley, J. (1998) 'Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery.', *The American journal of medicine*, 104(4), pp. 343–348.

Clouse, W., Hallett, J.W.Jr., Schaff, H.V., Gayari, M.M., Ilstrup, D.M., M. (1998) 'Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study.' *JAMA*. 1998, 280(22), pp. 1926-1929.

Coady, M. A., Rizzo, J.A., Hammond, G.L., Kopf, G.S., Elefteriades, J.A. (1999) 'Surgical Intervention Criteria for Thoracic Aortic Aneurysms: A Study of Growth Rates and Complications', *Ann Thorac Surg*. 1999 ,67(6):1922-6; discussion 1953-8.

Conlon, P. J., Stafford-Smith, M., White, W.D., Newman, M.F., King, S., Winn, M.P., Landolfo, K. (1999) 'Acute renal failure following cardiac surgery.', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 14(5), pp. 1158–62.

Cremer, J., Martin, M., Redl, H., Bahrami, S., Abraham, C., Graeter, T., Haverich, A., Schlag, G., Borst, H.G. (1996) 'Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiac Operations', *The Annals of Thoracic Surgery*, June, pp. 1714-1720.

Dardashti, A., Nozohoor, S., Algotsson, L., Ederoth, P., Bjursten, H. (2016) 'The predictive value of s-cystatin C for mortality after coronary artery bypass surgery', *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc., 152(1).

Day, J. R. S. and Taylor, K. M. (2005) 'The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass'.*International Journal of Surgery, Elsevier Inc.*, 3(2), pp. 129-140.

Devarajan, P. (2006) 'Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury', *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(6), pp. 1503–1520.

Dharnidharka, V. R., Kwon, C. and Stevens, G. (2002) 'Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 40(2), pp. 221–226.

Dieter, R. S., Murtaugh, T. and Russell, D. C. (2003) 'Coronary Arteriomegaly in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome and Multiple Aneurysms A Case', *Angiology*, 54(6), pp. 733–736.

El-hamamsy, I. and Yacoub, M. H. (2009) 'REvIEWS cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms', *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group, 6(12), pp. 771–786.

Erasmi, A. W., Stierle, U., Bechtel, J.F., Schmidtke, C., Sievers, H.H., Kraatz, E.G. (2003) 'Up to 7 Years 'Experience With Valve-Sparing Aortic Root Remodeling / Reimplantation for Acute Type A Dissection'. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jul;76(1):99-104.

Ferguson, T. W., Komenda, P. and Tangri, N. (2015) 'Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate', *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(3), pp. 295–300.

Fukunaga, N., Saji, Y. and Kanemitsu, H. (2015) 'Prolonged Antegrade Cerebral Perfusion via Right Axillary Artery (  $\geq 60$  min ) Does Not Affect Early Outcomes in a Repair of Type A Acute Aortic Dissection', *Ann Thorac Surg*. 2015, 21(6), pp. 557–563.

Goligorsky, M.S. 'A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction', *Acta Physiol Scand*. 2000 Jan;168(1):33-40.

Grayson, A. D., Khater, M., Jackson, M., Fox, M.A. (2003) 'Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure', *Ann Thorac Surg*, 75(6), pp. 1829–1835.

Gulbins, H., Pritisanac, A., Ennker, J. (2007) 'Axillary Versus Femoral Cannulation for Aortic Surgery: Enough Evidence for a General Recommendation?', *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar;83(3):1219-24.

Haase, M., Kellum, J. A. and Ronco, C. (2012) 'Subclinical AKI - An emerging syndrome with important consequences', *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group, 8(12), pp. 735–739.

Hagl, C., Strauch, J.T., Spielvogel, D., Galla, J.D., Lansman, S.L., Squitieri, R., Bodian, C.A., Griep, R.B. (2003) 'Is the Bentall Procedure for Ascending Aorta or Aortic Valve Replacement the Best Approach for Long-Term Event-Free Survival?', *Ann Thorac Surg*. 2003 Sep;76(3):698-703.

Haverich, A; Ziemer, G. (2010) *Herzchirurgie - Eingriffe am Herzen und herznahen Gefäßen*. 3. Auflage. Springer.

Herget-Rosenthal, S., Marggraf, G., Hüsing, J., Göring, F., Pietruck, F., Janssen, O., Philipp, T., Kribben, A. (2004) 'Early detection of acute renal failure by serum cystatin C', *Kidney International*, 66(3), pp. 1115–1122.

Hiratzka, L. F., Bakris, G.L., Beckman, J.A., Bersin, R.M., Carr, V.F., Casey, D.E.Jr., Eagle, K.A., Hermann, L.K., Isselbacher, E.M., Kazerooni, E.A., Kouchoukos, N.T., Lytle, B.W., Milewicz, D.M., Reich, D.L., Sen, S., Shinn, J.A., Svensson, L.G., Williams, D.M.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic

Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. (2011) 'ACCF / AHA Guideline 2010 ACCF / AHA / AATS / ACR / ASA / SCA / SCAI / SIR / STS / SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association'. *Circulation*. 2010 Aug 1;76(2):E43-86.

Hirose, Y., Hamada, S., Takamiya, M., ImakitaHamada, S. (1992) 'Aortic aneurysms: growth rates measured with CT.', *Radiology*. 1992 Oct;185(1):249-52.

Hirst, A.E., Johns, V.J.Jr., Kime, S. W.Jr., (1958) 'Dissecting Aneurysms of the aorta: a review of 505 cases.', pp. 217–279.

Hsu, C. Y., Ordoñez, J.D., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E., Go, A.S. (2008) 'The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease', *Kidney International*, 74(1), pp. 101–107.

Hu, Y., Liu, H., Du, L., Wan, J., Li, X. (2017) 'Serum cystatin C predicts AKI and the prognosis of patients in coronary care unit: A prospective, observational study', *Kidney and Blood Pressure Research*, 42(6), pp. 961–973.

Karkouti, K., Beattie, W.S., Wijeyesundera, D.N., Rao, V., Chan, C., Dattilo, K.M., Djaiani, G., Ivanov, J., Karski, J., David, T.E. (2003) 'Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery'. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Feb;129(2):391-400.

Katz, R. (2010) 'Biomarkers and surrogate markers in', 1(April), pp. 101–166.

Katzberg, R. W. and Haller, C. (2006) 'Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape', *Kidney International* 2006, 69(100), pp. 3–7.

Kellum, J. A., Levin, N., Bouman, C., Lameire, N. (2002) 'Developing a consensus classification system for acute renal failure', *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec;8(6):509-14.pp. 509–514.

Kellum, J., Lameire, N., Aspelin, P., MacLeod, A.M., Barsoum, R.S., Mehta, R.L., Burdmann, E.A., Murray, P.T., Golstein, S.T., Naicker, S., Herzog, C.A., Opal, S.M., Joannidis, M., Schaefer, M., Kribben, A., Schertz, M., Lewey, A.S., Uchino, S. (2012) 'KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury', *Kidney international supplements*, 2(1), pp. 1–138.

Kiessling A.H., Dietz, J., Reyher, C., Stock, U.A., Beiras-Fernandez, A., Moritz, A. (2012) 'Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following cardiac surgery', *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 15, p. 126.

Koeppel, T. A., Greiner, A. and Jacobs, M. J. (2010) 'DGG-Leitlinie Thorakale und thorakoabdominelle Aortenaneurysmen', Med. Diss., Aachen.

Kuzmik, G. A., Sang, A.X., Elefteriades, J.A. (2012) 'Natural history of thoracic aortic aneurysms', *YMVA*. Elsevier Inc., 56(2), pp. 565–571.

Lameire, N. H., Vanholder, R. C. and Van Biesen, W. A. (2011) 'How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury', *Kidney International*. Nature Publishing Group, 79(10), pp. 1047–1050.

Lassnigg, A., Schmidlin, D., Mouhieddine, M., Bachmann, L.M., Druml, W., Bauer, P., Hiesmayr, M. (2004) 'Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study', *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(6), pp. 1597–1605.

Lee, S. H., Youn, Y.N., Choo, H.C., Lee, S., Yoo, K.J. (2015) 'Cystatin C as a predictive marker of renal dysfunction and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting', *Heart*, 101(19), pp. 1562–1568.

Liaño, F., Pascual, J. and The Madrid Acute Renal Failure Study Group (1996) 'Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study', *Kidney International*. Elsevier Masson SAS, 50(3), pp. 811–818.

Machado, M.N., Nakazone, M.A. and Maia, L.N. (2014) 'Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: Improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria', *PLoS ONE*, 9(5).

Manché, A., Casha, A., Rychter, J., Farrugia, E., Debono, M. (2008) 'Early dialysis in acute kidney injury after cardiac surgery.', *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 7(5), pp. 829–832.

Martens, S., Dietrich, M., Doss, M., Wimmer-Greinecker, G., Moritz, A. (2002) 'Optimal carbon dioxide application for organ protection in cardiac surgery', *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 124(2), pp. 387–391.

Meersch, M., Schmidt, C., Van Aken, H., Martens, S., Rossaint, J., Singbartl, K., Görlich, D., Kellum, J.A., Zarbock, A. (2014) 'Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery', *PLoS ONE*, 9(3), pp. 1–9.

Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V., Molitoris, B.A., Ronco, C., Warnock, D.G., Levin, A.; Acute Kidney Injury Network. (2007) 'Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury', *Crit. Care* 2007;11(2), pp. 1–8.

Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G. (1996) 'The SOFA ( Sepsis . related Organ Failure Assessment ) score to describe organ dysfunction / failure On behalf of the Working Group on Sepsis . Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine', *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.

Murphy, G.S., Li, E.A.H. and Groom, R.C. (2009) 'Optimal Perfusion During

Cardiopulmonary Bypass: An Evidence-Based Approach', *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1394-417.

Murray, P.T., Mehta, R.L., Shaw, A., Ronco, C., Endre, Z., Kellum, J.A., Chawla, L.S., Cruz, D., Ince, C., Okusa, M.D.; ADQI 10 workgroup. (2014) 'Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference', *Kidney International*. Nature Publishing Group, 85(3), pp. 513–521.

Nashef, S.A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R. (1999) 'European system for cardiac operative risk evaluation ( Euro SCORE ) q', *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jul;16(1):9-13.

Ohtsubo, S., Itoh, T., Takarabe, K., Rikitake, K., Furukawa, K., Suda, H., Okazaki, Y. (2002) 'Surgical results of hemiarch replacement for acute type A dissection', *Annals of Thoracic Surgery*, 74(5).

Okusa, M.D. (2002) 'The Inflammatory Cascade in Acute Ischemic Renal Failure', *Nephron.* 2002 Feb;90(2):133-8.

Olsson, C. and Thelin, S. (2006) 'Antegrade Cerebral Perfusion With a Simplified Technique: Unilateral Versus Bilateral Perfusion'. *Ann Thorac Surg.* 2006 Mar;81(3):868-74.

Omura, A., Miyahara, S., Yamanaka, K., Sakamoto, T., Matsumori, M., Okada, K., Okita, Y. (2016) 'Early and late outcomes of repaired acute DeBakey type I aortic dissection after graft replacement', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc., pp. 1–9.

Paparella, D., Yau, T.M. and Young, E. (2002) 'Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment . An update', *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb;21(2):232-44.

Pilarczyk, K., Edayadiyil-Dudasova, M., Wendt, D., Demircioglu, E., Benedik, J., Dohle, D.S., Jakob, H., Dusse, F. (2015) 'Urinary [TIMP-2]\*[IGFBP7] for early prediction of acute kidney injury after coronary artery bypass surgery', *Annals of Intensive Care*. Springer Paris, 5(1), pp. 1–11.

Randall, B., Griep, M.D. (2001) 'Cerebral protection during aortic arch surgery', *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:425-7.

Rosner, M.H. and Okusa, M.D. (2006) 'Acute kidney injury associated with cardiac surgery.', *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, (1), pp. 19–32.

Samy, M., Fahmy, T.S., Effat, H., Ashour, A. (2017) 'Serum Cystatin C as a predictor of cardiac surgery associated-acute kidney injury in patients with normal preoperative renal functions. A prospective cohort study', *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. The Egyptian College of Critical Care Physicians, 5(1), pp. 41–47.

Schiff, H. and Fischer, R. (2008) 'Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(7), pp. 2235–2241.

Schoeneich, F., Rahimi-Barfeh, A., Grothusen, C., Cremer, J. (2015) 'Transatrial left-ventricular cannulation in acute aortic dissection type A: a novel cannulation technique', *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 48(3), pp. 51-52.

Se, N. (1998) 'Systemic Inflammation Present in Patients Undergoing CABG Without Extracorporeal Circulation', *CHEST*. The American College of Chest Physicians, 113(5), pp. 1290–1295.

Shlipak, M.G., Coca, S.G., Wang, Z., Devarajan, P., Koyner, J.L., Patel, U.D., Thiessen-Philbrook, H., Garg, A.X., Parikh, C.R.; TRIBE-AKI Consortium. (2011) 'Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery', *American Journal of Kidney Diseases*. Elsevier Inc., 58(3), pp. 366–373.

Smolens, P. and Stein, J.A.Y.H. (1981) 'Pathophysiology of Acute Renal Failure', *The American journal of medicine*, 1981, pp. 479–482.

Swinkels, B. M. and Plokker, H. W. (2010) 'Evaluating operative mortality of cardiac surgery: first define operative mortality', *Neth Heart J*. 2010, 18(7-8): 344–345.

Takasu, O., Gaut, J.P., Watanabe, E., To, K., Fagley, R.E., Sato, B., Jarman, S., Efimov, I.R., Janks, D.L., Srivastava, A., Bhayani, S.B., Drewry, A., Swanson, P.E., Hotchkiss, R.S. (2013) 'Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(5), pp. 509–517.

Tennenberg, S.D., Clardy, C.W., Bailey, W.W., Solomkin, J.S. (1990) 'Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass', *The Annals of Thoracic Surgery*. The Society of Thoracic Surgeons, 50(4), pp. 597–601.

Teo, S.H. and Endre, Z.H. (2017) 'Biomarkers in acute kidney injury (AKI)', *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 31(3), pp. 331–344.

Thakar, C.V., Yared, J.P., Worley, S., Cotman, K., Paganini, E.P. (2003) 'Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery', *Kidney International*, 64(1), pp. 239–246.

Thakar, C.V. (2004) 'A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery', *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), pp. 162–168.

Ueda, Y., Okita, Y., Aomi, S., Koyanagi, H., Takamoto, S. (1999) 'Retrograde Cerebral Perfusion for Aortic Arch Surgery: Analysis of Risk Factors', *Ann Thorac Surg*. 1999, 67(6), pp.1879-82; discussion 1891-4.

Venkataraman, R. and Kellum, J. (2005) 'Acute renal failure in the critically ill.', *Current opinion in anaesthesiology*, 18(2), pp. 117–22.

Vincent, J. and Moreno, R. (2010) 'Clinical review : Scoring systems in the critically ill', *Crit Care*. 2010, 14(2):207.

Waikar, S.S., Betensky, R.A., Emerson, S.C., Bonventre, J.V. (2012) 'Imperfect Gold Standards for Kidney Injury Biomarker Evaluation', *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(1), pp. 13–21.

Wald, R., Liangos, O., Perianayagam, M.C., Kolyada, A., Herget-Rosenthal, S., Mazer, C.D., Jaber, B.L. (2010) 'Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(8), pp. 1373–1379.

Wheat, W., Wilson, J.R. and Thomas, D. (1964) 'Successful Replacement of the Entire Ascending Aorta and Aortic Valve', *JAMA*. 1964 May 25;188:717-9.

Yong, Z., Pei, X., Zhu, B., Yuan, H., Zhao, W. (2017) 'Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: A meta-analysis of prospective cohort trials', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 7(July 2016), pp. 1–11.

Zarbock, A., Schmidt, C., Van Aken, H., Wempe, C., Martens, S., Zahn, P.K., Wolf, B., Goebel, U., Schwer, C.I., Rosenberger, P., Haerberle, H., Görlich, D., Kellum, J.A., Meersch, M.; RenalRIPC Investigators. (2015) 'Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery', *Jama*, 313(21), p. 2133.

Zhang, Z., Lu, B., Sheng, X., Jin, N. (2011) 'Cystatin C in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 58(3), pp. 356–365.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zur Entstehung meiner Dissertation beigetragen haben.

Zunächst bedanke ich mich bei dem Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, für die Überlassung des Promotionsthemas.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Assad Haneya danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung, Planung und Umsetzung meiner Dissertation. Vielen Dank für die außerordentliche Betreuung.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Bernd Panholzer für die viele Zeit und Geduld. Seine Ratschläge und Anregungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Die ständige Erreichbarkeit und die immerwährenden Hilfestellungen bei aufkommenden Problemen waren entscheidend beim Entstehen dieser Dissertation.

Auch bedanken möchte ich mich bei Dr. med. Katharina Huenges für die ständige Unterstützung beim Umgang mit aufkommenden Problemen, die ständige Erreichbarkeit und die korrigierenden Ratschläge. Vielen Dank für die viele Zeit, die in meine Dissertation investiert wurde.

## 9 Wissenschaftlicher Werdegang

2016 – 2020

Anfertigung der Dissertation in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie an dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Veröffentlichungen:

Die Daten wurden im Rahmen der 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vom 16.02. - 19.02.2019 in Wiesbaden von B. Panholzer (Kiel) vorgestellt.

Panholzer, B., Wegner, M., Oldenburg, P., Pilarczyk, K., Huenges, K., Salem, M., Cremer, J., Haneya, A. (2019). Preoperative serum cystatin C as a predictor of acute kidney injury after thoracic aortic surgery with deep hypothermic circulatory arrest. Wiesbaden, DGTHG-Kongress.

Die Veröffentlichung in einem Fachjournal ist in Arbeit.