

Aus der Klinik für Innere Medizin IV (Nieren- und Hochdruckkrankheiten)  
und aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie der Universität  
des Saarlandes, Homburg/Saar

**Homburger cardiac surgery score (Homcas-Score) – ein  
einfacher klinischer Prognose-Score für postoperatives  
Nierenversagen und Outcome nach elektivem  
herzchirurgischem Eingriff**

**Homburg cardiac surgery score (Homcas-Score) – a simple  
clinical score to predict postoperative acute kidney injury  
and outcome after an elective cardiac surgery**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

(entsprechend dem Jahr der mündl. Prüf.)

vorgelegt von: Miriam Beyse

geb. am: 04.08.1987 in Gifhorn

## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	5
2	Einleitung.....	7
2.1	Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen .....	7
2.1.1	Herz-Lungenmaschine .....	7
2.1.2	Nebenwirkungen der HLM .....	7
2.2	Akutes Nierenversagen .....	9
2.2.1	Nierenersatzverfahren .....	11
2.3	Nicht-okklusive Darmischämie (NOD) .....	11
2.4	Präoperative Abschätzung des Komplikationsrisikos.....	12
2.4.1	Renale Funktion.....	12
2.4.2	Parameter und Formeln zur Messung der renalen Funktion .....	13
2.4.3	EuroSCORE.....	16
2.4.4	Weitere Scores .....	17
2.5	Vorüberlegungen zur Entwicklung eines Scores zur Prognose postoperativer Komplikationen .....	18
2.5.1	Herz.....	18
2.5.2	Niere .....	19
2.5.3	Alter .....	19
2.5.4	Weitere mögliche einflussnehmende Organsysteme .....	20
2.6	Ziel der Studie.....	21
3	Material und Methoden .....	22
3.1	Studie.....	22
3.2	Studiendesign .....	22
3.3	Patienten .....	22
3.3.1	Einschlusskriterien.....	22
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	23
3.4	Dokumentation des peri- und postoperativen Verlaufs .....	23
3.5	Dialysepflicht .....	25
3.6	NOD .....	26
3.7	Blut- und Urinentnahmeprotokoll.....	27
3.7.1	Ablauf .....	27
3.7.2	Blutentnahme und -verarbeitung.....	27
3.8	Statistische Auswertung.....	28
4	Ergebnisse.....	30

4.1	Populationsbeschreibung.....	30
4.1.1	Operationsindikationen.....	31
4.1.2	Komorbidität und Medikation präoperativ.....	31
4.1.3	Präoperative Nierenfunktion.....	33
4.1.4	Betrachtung eines Retentionswertes versus der GFR.....	33
4.1.5	Einflussgrößen der errechneten GFR.....	34
4.1.6	Weitere präoperative Standard-Laborparameter.....	37
4.1.7	Operationsdauer.....	37
4.2	Postoperative Komplikationen.....	38
4.3	Unterschiede zwischen den AKIN-Gruppen.....	39
4.3.1	Uni- und multivariate Analyse.....	41
4.3.2	Pro-BNP.....	45
4.3.3	Cystatin C.....	46
4.3.4	gGT.....	48
4.3.5	Alter.....	49
4.4	Homcas-Score.....	50
4.4.1	Vergleich Homcas-Score - Euroscore.....	54
5	Diskussion.....	59
5.1	Studienpopulation.....	60
5.2	Präoperative Risikofaktoren und postoperative Komplikationen.....	61
5.2.1	Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion.....	61
5.2.2	Postoperatives ANV und Dialysepflicht.....	63
5.2.3	Postoperative NOD.....	64
5.2.4	EuroSCORE.....	65
5.3	Entwicklung des Homcas-Score.....	66
5.3.1	ProBNP.....	66
5.3.2	Cystatin C.....	67
5.3.3	GGT.....	69
5.3.4	Alter.....	71
5.4	Der Homcas-Score.....	71
5.4.1	Berechnung des Homcas-Scores.....	71
5.4.2	Vergleich Homcas-Score und EuroSCORE.....	73
5.4.3	Prognostische Aussagekraft von EuroSCORE und Homcas-Score.....	76
5.4.4	Limitierende Faktoren des Homcas-Scores.....	78
6	Literaturverzeichnis.....	80

7	Tabellenverzeichnis .....	85
8	Abbildungsverzeichnis .....	86
9	Danksagung .....	87

## **1 Zusammenfassung**

Bei geplanten chirurgischen Eingriffen stellt die Selektion der Patienten den besten Prädiktor für das klinische Outcome dar [1]. In der Herz-Thorax-Chirurgie wird zur Abschätzung der 30-Tages-Mortalität meistens der EuroSCORE-I verwendet. Dieser gestattet es, in begrenztem Umfang auch das Auftreten anderer schwerwiegender Komplikationen, wie ein akutes Nierenversagen (ANV) oder eine nichtokklusive Darmischämie (NOD) abzuschätzen.

Zur Berechnung des EuroSCORE-I werden neben Alter, Geschlecht und Komorbiditäten auch Faktoren bezüglich der Herzfunktion und der geplanten Operation erfasst. Insgesamt 17 Parameter sind dabei zu erheben, der Score wird dann mittels eines komplexen Computerprogramms berechnet. Dies verhindert eine Abschätzung am Patientenbett. Der in dieser Arbeit entwickelte Homburg Cardiac Surgery Score (Homcas-Score) sollte daher mit möglichst wenigen, ubiquitär und einfach zu erhebenden Parametern auskommen und gleichzeitig so einfach zu berechnen sein, dass am Krankenbett direkt eine Abschätzung von Komplikationen nach einem kardiochirurgischen Eingriff möglich ist.

In einem ersten Schritt wurden im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 867 Patienten relevante Risikofaktoren für die Entwicklung von schwerwiegenden Komplikationen (NOD und ANV) und Tod identifiziert und auf ihr Potential als mögliche Prognosefaktoren untersucht. Insbesondere das Alter sowie die Laborwerte gGT, Cystatin C und proBNP erwiesen sich als prognostisch günstige Faktoren. Die optimalen Grenzwerte dieser Faktoren wurden errechnet. Es wurde festgelegt, dass bei Überschreiten des Grenzwerts ein Punkt gegeben wird, sonst null. Entsprechend sind 0 bis 4 Punkte beim Homcas-Score möglich und diese spiegeln das individuelle Risiko für ANV, NOD und Tod wider. Bei einem Homcas-Score von 0 Punkten liegt das Risiko für ANV bei 1,6%, für Mortalität bei 0% und für NOD bei 0,9%. Entsprechend traten diese Komplikationen bei 4 Punkten im Homcas-Score 20- bis 33-mal häufiger auf. Die prognostische Wertigkeit des Homcas-Scores ist bezüglich der Mortalität dem EuroSCORE-I vergleichbar (ROC-Analyse, AUC 0,751, bzw. 0,761) und für ANV und NOD diesem sogar überlegen (ROC-Analysen, AUC 0,764, bzw. 0,699 und AUC 0,747, bzw. 0,706).

Der Homcas-Score könnte helfen, einfach, schnell und kostengünstig das individuelle Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen und das Outcome rascher abzuschätzen und stellt somit eine wertvolle Ergänzung des EuroSCORE-I dar.

## Summary

The selection of patients is the best predictor of the clinical outcome in elective surgical procedures [1]. The EuroSCORE-I is usually used in the cardiac surgery to predict the 30-days-mortality. Moreover it is also able to predict, in a limited scale, other postoperative complications such as acute kidney injury (AKI) or nonocclusive mesenteric ischemia (NOMI).

A total of 17 parameters such as age, sex, type of operation and heart function are required to calculate EuroSCORE-I. This is calculated using computer programmes. That cannot be calculated at the patient's bed. To simplify the calculation procedure we have developed the Homburg Cardiac Surgery Score (Homcas-Score) with the aim to use only simple parameters and enable an easier calculation at the patient's bed to evaluate the risk of the possible postoperative complications after the surgeries. In our observational study on 867 patients we identified the relative risk factors for the severe postoperative complications such as AKI and NOMI. Age, Cystatin C, proBNP and gGT have been found as evident prognostic markers. The critical value of each parameter was calculated. In case of exceeding the critical value the patient was given 1 risk point. Accordingly to the critical value were 0 to 4 points possible, equivalent to the risk. In case of 0 points in the Homcas-Score the risk of renal failure was 1,6%, the risk of NOMI 0,9% and the mortality rate was 0,0%. With 4 points the recorded complications were 20- to 33-times more. The prognostic value of the Homcas-Scores regarding the mortality rate is equal to the EuroSCORE-I (ROC-Analysis, AUC 0,751, respectively 0,761) but in case of ANV und NOD showed the Homcas-Scores better results (ROC-Analysis, AUC 0,764, respectively 0,699 and AUC 0,747, respectively 0,706).

The Homcas-Score can provide a better, easier, quicker and cheaper calculation method in early evaluation of the possible postoperative complications and the outcome of the elective cardiac surgeries. It is a good worthy completion to the EuroSCORE-I.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen**

Nach einem herzchirurgischen Eingriff können im postoperativen Verlauf diverse, zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Zu den häufigsten Komplikationen zählt hierbei das akute Nierenversagen. Daneben kann es zu neurologischen Komplikationen (z.B. TIA, Schlaganfall), Herzinsuffizienz, pulmonaler Dysfunktion oder sogar zum Tod kommen [2].

Zu den Risikofaktoren, die ein Auftreten postoperativer Komplikationen begünstigen, zählt unter anderem die für die Durchführung des chirurgischen Eingriffs notwendige Herz-Lungen-Maschine (HLM) [2].

#### **2.1.1 Herz-Lungenmaschine**

Die HLM übernimmt für die Zeitdauer des herzchirurgischen Eingriffs die Pumpfunktion des Herzens sowie die Gasaustauschfunktion der Lunge. Durch die hierdurch gewährleistete extrakorporale Zirkulation in Verbindung mit Hypothermie und kardioplegen Lösungen sind Operationen am stillstehenden Herzen möglich.

Der Oxygenator sättigt das venöse Blut mit Sauerstoff und eliminiert das Kohlendioxid (CO<sup>2</sup>) und kann dadurch auch den Säure-Basen-Haushalt steuern. Gleichzeitig erfolgt im Oxygenator die Thermoregulation.

Vor Anschluss des Patienten an die HLM muss diese mit einem sogenannten Priming-Volumen (1,5-2l) vorgefüllt werden. Hierdurch kommt es zur Hämodilution des Patientenblutes verbunden mit einem Abfall des Hämatokrits auf 20-25% und dadurch zur erwünschten Verbesserung der Rheologie und damit der Organdurchblutung. Zu beachten ist die hiermit einhergehende Verminderung der Konzentration der Gerinnungsfaktoren, der Thrombozyten und der physiologischen Antikoagulantien. Zudem nimmt die Sauerstofftransportkapazität des Blutes ab und kann bei starker Hämodilution zu einer kritischen Sauerstoffperfusion von Organen, insbesondere der Nieren, führen [3].

#### **2.1.2 Nebenwirkungen der HLM**

Durch die thrombogene Wirkung der künstlichen Oberflächen im gesamten System der extrakorporalen Zirkulation kommt es unmittelbar zur Thrombozytenadhäsion und Thrombenbildung, verbunden mit einer Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems.

Auch der chirurgische Eingriff selbst aktiviert die Gerinnungskaskaden, sodass eine strikte Antikoagulation vor Anschluss an die HLM erforderlich ist. Hierfür erfolgt normalerweise eine Vollheparinisierung mit 300-400IE/kg KG. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation findet eine 1:1-Antagonisierung des Heparins mittels Protamin statt.

Dennoch ist der Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten erheblich und es besteht postoperativ eine erhöhte Blutungsneigung, der gegebenenfalls mittels Gabe von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren entgegengewirkt werden muss.

Daneben kommt es zu einer mechanischen Hämolyse durch den operativen Zugangsweg, die mechanischen Einflüsse der HLM, das aggressive Absaugen von Blut sowie hohe Perfusionsdrücke [4]. Auch die Myoglobinkonzentrationen steigen signifikant an. Die toxischen Bestandteile dieser Proteine sind die Häm-Gruppen, die in den Nierentubuli präzipitieren.

Des Weiteren kommt es zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die eine Lipidperoxidation bewirken. Durch die Destabilisierung der Zellmembran und Verletzung der Gefäßendothelien kommt es zum sogenannten Kapillarleck, dem Ausstrom von intravasulärer Flüssigkeit in den interstitiellen Raum. Neben Wasser und Elektrolyten geht dem Blutplasma vor allem Albumin verloren, das aufgrund seiner Wasserbindungskapazität hauptverantwortlich für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks ist und dessen Mangel zu Volumenverschiebungen aus dem Intravasalraum ins Interstitium führt, klinisch sichtbar in Ödemen.

Bedingt durch die therapeutische Hypothermie kommt es zur Gefäßvasokonstriktion und in der Folge zur Organminderdurchblutung, was insbesondere die sensibel reagierenden Nieren betrifft.

Der durch die Blutpumpen generierte kontinuierliche Blutfluss bedingt bereits einen verminderten arteriellen Mitteldruck (ca. 60mmHg) mit dem Risiko der renalen Minderperfusion. Im perioperativen Verlauf tritt zusätzlich zeitweise eine arterielle Hypotonie, bedingt durch Hypovolämie oder blutdrucksenkende Einflüsse durch Medikamente und operative Manipulationen, auf. Fällt der Blutdruck hierdurch so stark ab, dass die Autoregulationsschwelle der Nierenperfusion unterschritten wird, sinken der renale Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate, sodass die Gefahr einer ischämischen Gewebeschädigung steigt. Besonders Hypertoniker weisen aufgrund ihrer erhöhten Blutdruckausgangswerte ein erhöhtes Risiko hierfür auf und

sollten während der HLM zur Protektion der Nieren mit einem erhöhten Perfusionsdruck versorgt werden.

Die EKZ führt über eine gestörte Hämodynamik zu einer vermehrten Ausschüttung von Vasopressin verbunden mit systemischer Vasokonstriktion. Bei gesteigerter renaler sympathischer Aktivität kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und in der Folge wird eine verstärkte Ödembildung durch vermehrte Natrium- und Wasserreabsorption sowie durch einen verminderten renalen Plasmafluss begünstigt.

In ihrer Gesamtheit kann die Verwendung der HLM ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) triggern [2]. Als ursächlich hierfür gelten das chirurgische Trauma, Schäden durch die Gewebereperfusion und allem voran der Blutkontakt mit Fremdoberflächen.

Welche Komplikationen beim einzelnen Patienten durch die extrakorporale Zirkulation auftreten können, scheint u.a. von der präoperativen Nierenfunktion abhängig zu sein. So gelten eine bereits bestehende chronische Niereninsuffizienz, ein höheres Alter (>70 Jahre), ein Diabetes mellitus sowie das Vorliegen einer Herzinsuffizienz als negative Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen [5]. Zudem korreliert die Dauer der HLM mit dem Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens [6].

Zusammenfassend gilt der Einsatz der HLM im Rahmen herzchirurgischer Operationen als unumgänglich. Da insbesondere die Nieren von den oben ausgeführten Aspekten der HLM betroffen sind, ist nachvollziehbar, warum postoperativ das akute Nierenversagen bei bis zu 30% der Patienten auftritt [7, 8]. Da eine vorbestehend eingeschränkte Nierenfunktion ein wesentlicher Prädiktor hierfür ist, fällt der Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion eine besondere Rolle zu.

## **2.2 Akutes Nierenversagen**

Das ANV ist eine plötzliche, innerhalb von Stunden oder Tagen auftretende, potentiell reversible Verschlechterung der Nierenfunktion mit dem Resultat einer eingeschränkten Volumenregulation und Exkretionsfunktion.

Die Definition des ANV erfolgt nach den international erarbeiteten AKIN-Kriterien des Acute Kidney Injury Network [9], die aus den sogenannten RIFLE-Kriterien [10] weiterentwickelt wurden.

AKIN-Stadium	Serumkreatinin	Diurese
1	1,5-2-facher Anstieg <b>oder</b> Anstieg >0,3 mg/dl	<0,5 ml/kg KG/h für 6h
2	2-3-facher Anstieg	<0,5 ml/kg KG/h für 12h
3	>3-facher Anstieg <b>oder</b> >4 mg/dl einhergehend mit akutem Anstieg >0,5 mg/dl <b>oder</b> Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	<0,3 ml/kg KG/h für 24h <b>oder</b> Anurie für 12h

**Tabelle 1: AKIN-Stadien**

RIFLE-Stadium	Serumkreatinin	GFR- Abnahme	Diurese
Risk	1,5-facher Anstieg	>25%	<0,5 ml/kg KG/h für 6h
Injury	2-facher Anstieg	>50%	<0,5 ml/kg KG/h für 12h
Failure	3-facher Anstieg <b>oder</b> >4 mg/dl bei akutem Anstieg >0,5 mg/dl	>75%	<0,3 ml/kg KG/h für 24h <b>oder</b> Anurie für 12h
Loss	Dialysepflicht >4 Wochen		
ESRD (end stage of renal disease)	Dialysepflicht >3 Monate		

**Tabelle 2: RIFLE-Stadien**

Unter pathophysiologischen Aspekten wird das ANV in drei Kategorien unterteilt:

Das prärenale ANV ist eine funktionelle Nierenfunktionseinschränkung aufgrund einer Minderdurchblutung der Niere. Die ANV-auslösende Hypovolämie ist hierbei bedingt durch große Volumenverluste (z.B. Blutungen, Exsikkose) oder Vasokonstriktion (z.B. Schock). Da das Nierentubulusepithel hierbei noch nicht strukturell geschädigt ist, hat das prärenale ANV bei rascher Normalisierung der renalen Durchblutung eine gute Prognose. Bei anhaltender, schwerer Minderperfusion erfolgt der Übergang zum intrarenalen ANV.

Beim intrarenalen ANV liegt eine Tubuluszellschädigung vor. Das Krankheitsbild hält 1-3 Wochen an, bildet sich dann aber nach Regeneration der Tubuluszellen in über 90% der Fälle zurück. Ursächlich hierfür sind Ischämie, Toxine, renale Grunderkrankungen oder intratubuläre Obstruktionen (z.B. durch Hämproteine).

Das postrenale ANV ist nach herzchirurgischen Eingriffen sehr selten. Auslöser ist eine Obstruktion der ableitenden Harnwege durch z.B. Tumore oder Hämatome.

### **2.2.1 Nierenersatzverfahren**

Eine Therapie des ANV besteht in der Regel nicht. Allenthalben kann durch eine Optimierung des Milieus (z.B. Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes) die Nierenfunktion verbessert werden. Sollte eine renale Erholung absehbar ausbleiben, und die Folgen der Niereninsuffizienz wie Hyperkaliämie, Hypervolämie oder zunehmende Urämie konservativ nicht beherrschbar sein, ist eine Nierenersatztherapie einzuleiten.

Für die Frage, wann der günstigste Zeitpunkt für den Dialysebeginn bei einem Patienten mit ANV ist, gibt es bis heute keine eindeutige Empfehlung. Studien scheinen zu belegen, dass ein früherer Dialysebeginn das Überleben insbesondere bei kardiochirurgischen Patienten steigert [11, 12].

Eine große Herausforderung stellte lange Zeit die postoperative Durchführung der Nierenersatztherapie dar, weil die hierfür notwendige Antikoagulation mittels Heparin oder Argatroban die postoperative Blutungsgefahr deutlich verstärkte. Inzwischen ist die regionale Antikoagulation mittels Citrat problemlos bei Akutdialysen einsetzbar, wodurch die Antikoagulation des Nierenersatzverfahrens unabhängig von der Antikoagulation des Patienten beziehungsweise dessen Gerinnungssituation ist.

### **2.3 Nicht-okklusive Darmischämie (NOD)**

Neben dem relativ häufig auftretenden akuten Nierenversagen kann eine nicht-okklusive Darmischämie als eine weitere mögliche Komplikation nach herzchirurgischem Eingriff auftreten.

Die nicht-okklusive Darmischämie (NOD, englisch NOMI) ist eine Sonderform (10-20%) der akuten mesenterialen Ischämie, bei der es zu einer funktionell-spastischen Perfusionsstörung des gesamten mesenterialen Stromgebiets kommt. Prädisponierend sind vorausgegangene größere kardiochirurgische Eingriffe unter Verwendung der HLM [13], kardiogener Schock, Langzeit-Intensiv-Therapie unter Einsatz von Katecholaminen sowie Sepsis [14-16].

Neben abdominellen Beschwerden zeigt sich im Blut eine Leukozytose ( $> 15.000/\text{mm}^3$ ) und Laktatazidose. Die Methode der Wahl, die sowohl zur frühzeitigen Diagnosestellung dient als auch eine Therapieoption darstellt, ist die Angiographie. Hierbei kann nach Bestätigung der Verdachtsdiagnose unmittelbar mit der intraarteriellen spasmolytischen Therapie begonnen werden, um eine potenziell lebensbedrohliche Nekrose ischämischer Darmanteile zu verhindern [15, 16]. Die

Angiographie dient auch zur Erfassung des Ausprägungsgrades der Ischämie. In fortgeschrittenen Stadien ist die sofortige Laparotomie Therapie der Wahl [17]. Die Letalität der NOD beträgt trotz optimaler Therapie bis zu 50% [15].

## **2.4 Präoperative Abschätzung des Komplikationsrisikos**

Das ANV ist eine der häufigsten Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine [18]. Das postoperative ANV ist dabei nicht nur korreliert mit der Mortalität während des Aufenthalts, sondern scheint auch gravierende Auswirkungen auf das Langzeitüberleben des Patienten zu haben [19]. Demzufolge ist die möglichst exakte präoperative Einschätzung der Nierenfunktion ein essentieller Bestandteil der präoperativen Risikostratifizierung, um das Patientenoutcome zu verbessern. Daher werden zunächst die aktuell verfügbaren Parameter und Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate eingeführt und die jeweiligen Vor- und Nachteile dargestellt.

### **2.4.1 Renale Funktion**

Die Niere reguliert den Wasserhaushalt, scheidet harnpflichtige beziehungsweise wasserlösliche giftige Substanzen aus, steuert den Säure-Basen- und Elektrolythaushalt und ist an der Blutdruckregulation über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das antidiuretische Hormon (ADH) beteiligt.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist für die Abschätzung der Nierenfunktion die wichtigste Größe. Die GFR gibt das Gesamtvolumen des Primärharns an, das in einer definierten Zeiteinheit von den Glomeruli der Nieren gefiltert wird. Beim gesunden Erwachsenen beträgt die GFR circa 120ml/min beziehungsweise 170l/Tag. Im Alter nimmt die glomeruläre Filtrationsrate physiologisch ab, bei Nierenerkrankung pathologisch schnell.

Zur fehlerfreien Beurteilung bräuchte es den „idealen Nierenparameter“. Dieser müsste körpereigen und unabhängig von jeglichen Einflussgrößen wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Ernährung, Entzündung oder Muskelmasse sein, um in jeder klinischen Situation eine verlässliche Aussage über die renale Funktion treffen zu können.

Im menschlichen Körper gibt es jedoch keinen bekannten Parameter, der völlig unbeeinflusst von oben genannten Größen ist. Mittlerweile hat man verschiedene körpereigene Stoffe zur Diagnostik gefunden, die diesem Ideal ziemlich nahe

kommen. Allerdings kann anhand der gemessenen Werte nur anhand von Korrekturfaktoren die GFR abgeschätzt werden.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion im Klinikalltag dienen primär die Standardlaborparameter Kreatinin und Cystatin C. Auf der Basis dieser Werte und anhand patientenbezogener Parameter wie Alter, Geschlecht etc. wurden verschiedene Formeln zur GFR-Berechnung entwickelt.

Anhand der berechneten GFR lässt sich die Nierenfunktion mithilfe der kDOQI-Klassifikation [20] einteilen:

<b>kDOQI-Stadium</b>	<b>GFR (in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
I: Nierenschaden mit normaler Nierenfunktion	>89
II: Leichtgradige Nierenfunktionseinschränkung, voll kompensierte NI	60-89
III: Mäßiggradige Nierenfunktionseinschränkung, kompensierte NI	30-59
IV: Hochgradige Nierenfunktionseinschränkung, dekomensierte NI	15-29
V: Terminale NI	<15

**Tabelle 3: kDOQI-Klassifikation**

#### **2.4.2 Parameter und Formeln zur Messung der renalen Funktion**

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels und wird renal ausgeschieden. Es wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert und nur zu einem sehr geringen Teil tubulär sezerniert und reabsorbiert. Kreatinin dient als Marker zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsleistung, allerdings ist zu beachten, dass der Anstieg der Serumkonzentration [Normwerte: <1,1 mg/dl (Mann) bzw. <0,9 mg/dl (Frau)] erst bei einer Nierenfunktionseinschränkung von mehr als 50–60% erfolgt. So kann bei normwertigen Serumkreatininkonzentrationen bereits eine Nierenfunktionsstörung vorliegen, man spricht vom sogenannten „Kreatinin-blinden Bereich“. Zudem ist der Kreatininwert stark von Muskelmasse, Geschlecht, Rasse und Patientenalter abhängig. So können bei hoher Muskelmasse oder Einnahme gewisser Medikamente (z.B. ASS, Cephalosporine) falsch hohe, bei geringer Muskelmasse falsch niedrige Werte entstehen. Als alleiniger Marker zur Früherkennung einer Nierenfunktionseinschränkung erscheint Kreatinin daher ungeeignet. Zur individuellen Verlaufskontrolle hingegen ist Kreatinin der Parameter

der Wahl, zumal es sich um ein gut durchführbares und kostengünstiges Verfahren handelt.

Genauere Aussagen zur GFR lassen sich mithilfe der Clearance-Bestimmung treffen. Die renale Clearance gibt das Plasmavolumen an, welches pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit wird.

Zur korrekten Berechnung der GFR sollte der zu messende Stoff idealerweise ausschließlich glomerulär frei filtriert und im Tubulussystem weder resorbiert noch sezerniert werden und die Nierenfunktion nicht beeinflussen.

Inulin, ein Polysaccharid, erfüllt all diese Eigenschaften, muss aber dem Patienten von extern infundiert werden. Für den Klinikalltag praktikabler ist daher das bereits beschriebene endogene Kreatinin, welches ebenfalls fast ausschließlich glomerulär filtriert wird. Daher entspricht die Kreatinin-Clearance in etwa der glomerulären Filtrationsrate.

Die Bestimmung kann zum einen aus 24h-Sammelurin erfolgen, wobei diese Methode mit einem hohen Arbeitsaufwand verbunden und stark von der Compliance des Patienten abhängig ist, sodass häufig Messfehler auftreten. Zur Berechnung benötigt man die genaue Sammelperiode (t), das Urinvolumen (V), die Kreatininkonzentration im Sammelurin sowie im Blutplasma:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{\text{Urin-Krea (mg/dl)} \times V \text{ (ml)}}{\text{Serum-Krea (mg/dl)} \times t \text{ (min)}}$$

Im klinischen Alltag wird aufgrund der besseren Durchführbarkeit zumeist auf eine Urinsammlung verzichtet und die Clearance mittels verschiedener Formeln abgeschätzt.

Nach Cockcroft und Gault gehen die Parameter Alter, Gewicht, Geschlecht und der Serum-Kreatininwert in die Berechnung der Kreatininclearance mit ein [21].

$$\text{C-Krea (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{S-Krea (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ nur bei Frauen})$$

Die MDRD-Formel wurde 1999 von Levey aus der Studie Modification of Diet Renal Disease anhand von 1628 Patientendaten mit Nierenerkrankungen abgeleitet [22] und liegt mittlerweile in zwei verschiedenen Versionen vor. Während zur GFR-Berechnung bei der langen MDRD-Formel noch Kreatinin im Serum, Alter, Geschlecht, Rasse, Albumin sowie Harnstoff im Serum herangezogen werden,

verzichtet die neuere kurze MDRD-Formel auf die Parameter Albumin und Harnstoff, ohne dabei relevant an Aussagekraft zu verlieren.

$GFR (ml/min/1,73m^2) = 186 \times S\text{-Krea}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ nur bei Frauen}) (\times 1,21 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe})$

Die Berechnung der GFR nach der MDRD-Formel ist genauer als die Schätzung nach Cockcroft und Gault. Allerdings liegen für Ältere (>70 Jahre), Kinder, insulinpflichtige Typ-1 und Typ-2-Diabetiker, Transplantierte, Patienten mit Komorbiditäten und Nierengesunde keine repräsentativen Daten vor, sodass die MDRD-Formel in diesen Fällen nur begrenzt aussagefähig ist.

2009 wurde die CKD-EPI-Formel entwickelt, die sich derselben Parameter wie die verkürzte MDRD-Formel bedient und sowohl an Nierenkranken als auch an Nierengesunden erprobt wurde. Ihre Vorteile zeigen sich vor allem in GFR-Bereichen >60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, jedoch ist dieser Bereich aufgrund einer zu geringen Studienpopulation für Ältere und ethnische Minderheiten nur unzureichend validiert. In niedrigeren Bereichen ergeben sich analoge Messwerte zu MDRD-Schätzungen. Zudem liegen auch für die CKD-EPI-Formel bisher nur unvollständige Daten in Hinblick auf Diabetiker vor [23].

Alle mittels der verschiedenen Formeln errechneten Werte müssen vor Interpretation mittels eines Normogramms auf 1,73m<sup>2</sup> Körperoberfläche umgerechnet werden. Die Korrekturformel auf die Körperoberfläche (KOF) lautet:

$$C\text{-Krea (ml/min. x 1,73 m}^2) = \frac{C\text{-Krea (Kreatininclearance) x 1,73}}{KOF}$$

Cystatin C ist ein nicht-glykolysiertes basisches niedermolekulares (13kD) Protein und wird von allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Syntheserate gebildet. Es gehört zu den Cystein-Protease-Inhibitoren und hat die Aufgabe Bindegewebszellen vor der Zerstörung durch freiwerdende Enzyme apoptotischer und maligner Zellen zu schützen. In der Niere wird es glomerulär filtriert, in den Tubuli resorbiert und anschließend metabolisiert. Folglich hängt die Blutkonzentration ausschließlich von der GFR ab, sodass sich Cystatin C hierfür als guter Marker eignet. Im Falle einer Schädigung der Tubulusfunktion gelangt Cystatin C vermehrt in den Urin, was zum Nachweis einer tubulären Schädigung beziehungsweise eines ANV genutzt werden kann [24].

Die Vorteile des Cystatin C gegenüber Kreatinin liegen vor allem in seiner Unabhängigkeit von Einflussgrößen wie Muskelmasse oder Proteinaufnahme, Alter

(>1.-50.Lebensjahr) und Geschlecht. So ist Cystatin C in der Pädiatrie ein zuverlässigerer Marker der GFR als Kreatinin [25]. Zudem ist die Sensitivität und Spezifität von Cystatin C (Normwert: <1,10 mg/l) im sogenannten „Kreatinin-blinden Bereich“ besser, womit diesem Parameter vor allem in der Früherkennung einer Nierenfunktionseinschränkung Bedeutung zukommt.

Auch Cystatin C kann zur Berechnung der GFR herangezogen werden:

$$\text{GFR(ml/min)} = 74,835 / \text{Cystatin C (mg/l)}^{1,333}$$

Studien belegen vergleichbar gute Schätzungen mittels Cystatin C- und MDRD-Formel bei GFR-Werten von <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [26].

In der Herz-Thorax-Chirurgie stellt die präoperative Nierenfunktion eine wichtige Kenngröße dar, da sich insbesondere bei präoperativ eingeschränkter renaler Funktion durch die im Rahmen des operativen Eingriffs entstehenden hämodynamischen Veränderungen ein akutes Nierenversagen entwickeln kann. Daher kommt der Wahl eines geeigneten Nierenparameters zur Abschätzung der präoperativen GFR eine wichtige Rolle zu, insbesondere im Hinblick auf eine Risikoabschätzung bezüglich eines postoperativen Nierenversagens.

Im klinischen Alltag geschieht dies häufig auf der Basis des Kreatininwertes, woraus sich oben beschriebene Unzulänglichkeiten ergeben. Die Verwendung der eGFR wäre wünschenswert, ist aber nicht für alle Patienten (z.B. > 70 Jahre) möglich. Cystatin C scheint diesbezüglich ein interessanter Parameter, wenngleich seine Verbreitung bislang noch begrenzt ist, zumal durch die vergleichsweise hohen Kosten gegenüber Kreatinin (Cystatin C: gemäß EBM 2013 9,70€ je Messung versus Kreatinin: 0,25€ je Messung).

### **2.4.3 EuroSCORE**

Um das postoperative Komplikations- und Mortalitätsrisiko eines Patienten individuell für einen geplanten chirurgischen Eingriff besser abschätzen zu können, wurden schon viele Scores entwickelt, die eine Aussage bezüglich des Patientenoutcomes liefern sollen. In der Herzchirurgie hat sich vor allem der EuroSCORE durchgesetzt. Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist ein prognostisches Punktesystem, das zur präoperativen Einschätzung der postoperativen 30-Tage-Mortalität herzchirurgischer Patienten dient. Darüber hinaus schafft er eine objektive Vergleichbarkeit der Krankenhaussterblichkeit herzchirurgischer Patienten und ist somit ein wichtiger Bestandteil des Qualitätsmanagements herzchirurgischer Abteilungen.

Er wurde anhand von Daten von 19030 herzchirurgischen Patienten entwickelt und umfasst 17 verschiedene Variablen, für deren Vorhandensein jeweils festgelegte Punktwerte vergeben werden [27]. Neben der Alters- und Geschlechterfassung erfolgt eine Abfrage extrakardialer, renaler, pulmonaler und neurologischer Vorerkrankungen. In Bezug auf die Herzfunktion fließen eine instabile Angina Pectoris, ein frischer Myokardinfarkt sowie die pulmonale Hypertonie und die Ejektionsfraktion in den EuroSCORE mit ein. Darüber hinaus gelten Notfall- oder Reoperationen ebenso wie Kombinationseingriffe und eine präoperative Intensivpflichtigkeit als gesonderte Risikofaktoren [28]. Aus der Summe der Score-Punkte ergibt sich das ungefähre Mortalitätsrisiko als Prozentangabe. Zusätzlich wurde insbesondere für Hochrisikopatienten der logistische EuroSCORE entwickelt, der eine exaktere Risikoeinschätzung liefern soll. Nachteilig ist jedoch die sehr viel aufwändigere Berechnung. Durch technische Fortschritte in der Herz-Thorax-Chirurgie scheint der EuroSCORE die heutige Mortalität allerdings zu überschätzen [29-31]. Anfang 2012 erschien der EuroSCORE II [32], eine überarbeitete Version des EuroSCORE I, der eine an die heutigen Verhältnisse angepasste postoperative 30-Tage-Mortalität prognostizieren soll. Dies gilt für Patienten mit einem moderaten Risikoprofil. Hingegen wird das Mortalitätsrisiko von Hochrisikopatienten, wie schon mittels EuroSCORE I, durch den EuroSCORE II überschätzt und stellt für dieses sensible Patientengut keine wesentliche Verbesserung in der prognostischen Abschätzung dar [33].

#### **2.4.4 Weitere Scores**

Abgesehen vom EuroSCORE existieren multiple andere Scores, die die Mortalität und Morbidität von herzchirurgischen Patienten prognostizieren sollen. Geissler et. al [34] verglichen sechs verschiedene Scores miteinander, darunter den EuroSCORE, den Initial Parsonnet Score und den Cleveland Clinic Score. In die jeweiligen Prognosescores fließen jeweils unterschiedlich viele Parameter (6-23) ein. Hierbei handelt es sich unter anderem um kardiale, pulmonale, renale und vaskuläre Vorerkrankungen sowie den operativen Eingriff und Grunddaten wie Alter und Geschlecht. Interessanterweise beträgt die Area unter ROC bezüglich der Mortalität der sechs Scores zwischen 0,701 und 0,786, obwohl die Anzahl der einbezogenen Prognoseparameter von minimal 6 bis maximal 23 stark variiert. Demzufolge scheinen in einige der Scores Parameter einzugehen, die keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben und daher wohl vernachlässigt werden könnten.

## **2.5 Vorüberlegungen zur Entwicklung eines Scores zur Prognose postoperativer Komplikationen**

Während die meisten Scores eine Vielzahl von Parametern erfassen und dann in einem komplexen Rechenschritt der Score ausgerechnet werden muss, sollte als Gegenentwurf hierzu ein Score mit wenigen und einfach zu erhaltenden Parametern entwickelt werden, dessen Berechnung so einfach gestaltet ist, dass er im Kopf am Patientenbett ohne Hilfsmittel zu erheben ist.

Als Erstes stellt sich die Frage, welche Aspekte für das Patientenoutcome besonders relevant sind und daher in einen solchen Score einfließen könnten.

Ein möglicher Weg stellt dar, anhand eines prospektiv beobachteten Kollektives zunächst Risiko- und Prognosefaktoren für verschiedene postoperative Komplikationen herauszufinden. Gleichzeitig sollten möglichst verschiedene Organsysteme in einem solchen Score abgebildet sein, um die prognostische Wertigkeit für unterschiedliche Komplikationen zu gewährleisten. Dem Ziel eines möglichst einfachen Scores verpflichtet, sollten die Parameter möglichst einfach verfügbar (z.B. das Alter) oder ein reproduzierbarer, objektiver Laborparameter sein.

### **2.5.1 Herz**

Unabdingbar für das Outcome herzchirurgischer Patienten erscheint die präoperative Herzfunktion, zumal die Mehrheit der Patienten bereits präoperativ eine Herzinsuffizienz aufweist. Als mögliche Parameter zur Einschätzung der Herzfunktion stehen die NYHA-Klassifikation, die Ejektionsfraktion oder das proBNP zur Verfügung. Die NYHA-Klassifikation beruht auf einer subjektiven Einschätzung der Leistungsfähigkeit. Das Problem bei Verwendung der Ejektionsfraktion ist die häufig nur eingeschränkte Verfügbarkeit, da es sich hierbei um eine relativ aufwändige und zudem noch untersucherabhängige, apparative Untersuchung handelt. Das proBNP hingegen ist ein einfacher, leicht verfügbarer laborchemischer Marker der Herzinsuffizienz. Es ist ein Hormon, das bei erhöhter Wandspannung, Druck- und Volumenbelastung vorwiegend in den Ventrikeln freigesetzt wird. Über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vermittelt BNP eine gesteigerte Diurese bei gleichzeitig verminderter tubulärer Natriumrückresorption und führt in der Folge zu einer Blutdrucksenkung. BNP wird nicht gespeichert, sondern nach der Bildung direkt sezerniert. Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit wird NT-proBNP im Blut bestimmt. NT-proBNP-Spiegel weisen alters- und geschlechtsspezifische Normwerte auf [35] :

- Männer: <63 pg/ml bis <486pg/ml je nach Alter
- Frauen: <116 pg/ml bis <738 pg/ml je nach Alter

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist NT-proBNP proportional zum Schweregrad der Erkrankung erhöht und dient zur Diagnostik und Verlaufskontrolle [36]. Darüber hinaus stellen erhöhte Laborwerte einen unabhängigen Risikofaktor für Myokardinfarkt und Tod dar [37]. Des Weiteren steigt pro-BNP bei einer Abnahme der GFR durch Akkumulation an. Demzufolge konnten bei Patienten mit Herzinfarkt und gleichzeitig bestehender eingeschränkter Nierenfunktion höhere Markerkonzentrationen nachgewiesen werden als bei Nierengesunden [38]. Allerdings sind proBNP-Werte auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aussagekräftig und prognostizieren als unabhängige Faktoren die individuelle Morbidität und Mortalität [39]. Interessanterweise korreliert der präoperative proBNP-Wert mit der Länge des Krankenhausaufenthaltes herzchirurgischer Patienten [40].

### **2.5.2 Niere**

Da das akute Nierenversagen, wie bereits dargestellt, eine der häufigsten und gravierendsten Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff darstellt [18] und damit einhergehend auch das Mortalitätsrisiko steigt [19], ist die präoperative Nierenfunktion essentiell für das Patientenoutcome und sollte in den Score mit einfließen.

### **2.5.3 Alter**

Auch das Alter stellt einen Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen dar [41]. Zudem korreliert das Lebensalter mit dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [42]. Mit zunehmendem Alter nehmen die Organfunktionen und Organreservekapazitäten kontinuierlich ab [43]. Zudem leiden ältere Menschen häufiger an chronischen Krankheiten (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz etc.) [44] verbunden mit der Einnahme von multiplen Medikamenten. Dies kann zu Arzneimittelinteraktionen, paradoxen Reaktionen auf Medikamente und damit zu postoperativ unvorhersehbaren physiologischen und pharmakologischen Interaktionen führen [43], weshalb das Alter von entscheidender Bedeutung für das Outcome zu sein scheint.

#### **2.5.4 Weitere mögliche einflussnehmende Organsysteme**

Daneben gibt es noch zahlreiche andere Organsysteme die möglicherweise entscheidend für das Patientenoutcome herzchirurgischer Patienten sind, wie beispielsweise Lunge und Leber.

Die Lunge dient nicht nur dem Gasaustausch, sondern ist auch an der Regulation des Säure-Basen-Haushalts beteiligt. Im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs spielt die präoperative Lungenfunktion eine wichtige Rolle. Studien zeigen, dass Patienten mit pulmonalen oder renalen Vorerkrankungen sowohl eine höhere 30-Tage-Mortalität als auch ein vermindertes Langzeitüberleben haben [45, 46]. So beträgt die 7-Jahres-Überlebensrate nach herzchirurgischem Eingriff bei Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) 30,8%. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leben nach 7 Jahren nur noch in 11,7% der Fälle [46]. Trotz alledem führt der Einsatz der HLM bei präoperativer Optimierung der Lungenfunktion, z.B. durch Nikotinkarenz und den Einsatz von Bronchodilatoren, zu keiner gravierenden Lungenfunktionsverschlechterung [47].

Die Leber baut unter anderem stoffwechseleigene und –fremde Substanzen ab, produziert wichtige Gerinnungsfaktoren und ist am Vitaminstoffwechsel beteiligt. Daher haben Patienten mit Leberzirrhose eine allgemein erhöhte Mortalität bei chirurgischen Eingriffen, insbesondere im Falle von Blutungen [48]. Dabei sind Morbidität und Mortalität abhängig vom Stadium der Leberzirrhose und dem durchgeführten chirurgischen Eingriff [49]. In der Herzchirurgie korreliert die CHILD-Klassifikation mit dem Ausmaß der hepatischen Dekompensation und der postoperativen Mortalität. Für Patienten mit CHILD-Stadium A besteht ein nur geringes Mortalitätsrisiko (5,2%) [50], während Patienten mit einer Leberzirrhose im CHILD-Stadium C eine hohe postoperative Mortalität aufweisen (70%) [50] und die Notwendigkeit eines herzchirurgischen Eingriffs daher besonders sorgfältig abgewogen werden sollte [51, 52].

Aus diesem Grund erscheint auch eine adäquate Einschätzung der präoperativen hepatischen Funktion wichtig für das Patientenoutcome. Ein möglicher Parameter zur Evaluation der Leberfunktion ist die  $\gamma$ -Glutamyltransferase (gGT), ein Enzym, das vor allem in Leber, Pankreas und Niere vorkommt. Als Peptidase spielt die gGT eine relevante Rolle beim Katabolismus des wichtigen körpereigenen Antioxidans Glutathion und im Proteinstoffwechsel. Die Normwerte im Serum betragen für Männer  $\leq 60$  U/l und für Frauen  $\leq 40$  U/l. Erhöhungen der gGT sind vor allem Folge einer Leberfunktionsstörung und finden sich bei Cholestase, Alkoholschäden der

Leber und Leberschädigungen anderer Genese (z.B. Hepatitis, Leberzirrhose, Tumoren). Des Weiteren haben Studien eine Assoziation zwischen gesteigerter kardiovaskulärer Mortalität bei KHK-Patienten und erhöhten gGT-Werten belegt, was insbesondere bei herzchirurgischen Patienten von Interesse ist [53].

Zusammenfassend gibt es zahlreiche Organsysteme, die relevant für das postoperative Komplikationsrisiko sein können, deren prognostische Wertigkeit zum Teil aber noch nicht ausreichend validiert worden ist.

## **2.6 Ziel der Studie**

Das Ziel der Studie war es daher, essentielle Prognose- und Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen bei herzchirurgischen Patienten zu identifizieren und daraus einen möglichst einfachen Prognosescore zu entwickeln, der der Aussagekraft des EuroSCOREs vergleichbar ist: der Homcas-Score.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studie**

Diese Studie wurde in der Klinik für Thorax- und Herzgefäß-Chirurgie in Kooperation mit der Klinik der Inneren Medizin (IV) für Nephrologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Mittels des Ethik-Votums mit der Kennnummer Ha 199/09 konnte die Studie im Zeitraum vom 18.02.2010 - 18.03.2011 durchgeführt werden. Sie wurde als prospektive Beobachtungsstudie konzipiert.

Primäres Studienziel war die Identifikation von Risikomarkern für die Entwicklung postoperativer Komplikationen und für das Outcome.

### **3.2 Studiendesign**

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die schriftliche Einverständniserklärung eines jeden Patienten. Gegebenenfalls erfolgte eine mündliche Aufklärung, wenn aus technischer Sicht die Unterschrift nicht möglich war (z.B. Lähmung nach zerebralem Insult, starker Tremor), stets unter der Voraussetzung, dass der Patient orientiert und entscheidungsfähig war.

In die Studie eingeschlossen wurden daher überwiegend elektiv geplante herzchirurgische Eingriffe und nur sehr wenige Patienten mit dringlicher Operationsindikation. Studienziel war die Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten der Endpunkte: akutes Nierenversagen, NOD oder Tod, sekundäre Endpunkte waren Parameter des Verlaufs, z.B. Beatmungszeit oder Aufenthaltsdauer.

### **3.3 Patienten**

#### **3.3.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahren mit einem studienrelevanten herzchirurgischen Eingriff, bei denen eine Einverständniserklärung vorlag. Das studienrelevante Operationsspektrum wurde dabei definiert anhand der in der Literatur beschriebenen operativen Eingriffe, die mit einem erhöhten Risiko für akutes Nierenversagen (ANV) einhergehen. Hierunter fallen alle Eingriffe, für die ein stillstehendes Herz nötig ist. Durch die dafür benötigte Herz-Lungenmaschine werden die Perfusionsverhältnisse im Körper verändert, was mit einem erheblichen

Risiko für die Nierenfunktion verbunden ist. Demzufolge waren folgende Operationen studienbedeutsam:

- Bypassoperationen
- Vitienoperationen (AKR/AKE, MKR/MKE, TKR, Verschluss von ASD bzw. VSD)
- Aorten Chirurgie verbunden mit aortalem Ersatz bei Aortenaneurysma
- Aortendissektionen
- pulmonale Thrombendarterieektomien (PTE)

Dabei wurde auch unterschieden, ob es sich um einen primären operativen Eingriff oder um eine Reoperation handelte. Weiterhin wurde festgehalten, ob eine Kombi- oder ein Monooperation vorlag.

### **3.3.2 Ausschlusskriterien**

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten oder aufgrund von individuellen Gegebenheiten nicht einwilligungsfähig waren. Darunter fielen beispielsweise zahlreiche Notfalloperationen. Weiterhin ausgeschlossen wurden alle Patienten, die die Studienteilnahme ablehnten.

Patienten, deren Operation nicht dem studienrelevanten Operationsspektrum entsprach, wurden ebenfalls nicht aufgenommen. Dies betraf vor allem die Lungeneingriffe (z.B. Tumor-Operationen, Lungentransplantation).

### **3.4 Dokumentation des peri- und postoperativen Verlaufs**

Zur Datenspeicherung diente eine Access Datenbank. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Anamnese, aus der Patientenakte, dem klinikinternen Netzwerk SAP sowie aus den Intensivkurvenblättern des jeweiligen Patienten.

Präoperativ wurden zunächst die Basischarakteristika wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und -gewicht erhoben. Differenziert wurde auch, um welchen operativen Eingriff (Operation am Vitium/ an der Aorta/ bei Endokarditis/ Bypassoperation/ pulmonale Thrombendarterieektomie) es sich handelte, um später der Frage nachgehen zu können, ob gewisse Operationen beispielsweise mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein postoperatives Nierenversagen einhergehen.

Relevante Komorbiditäten oder bekannte allgemeine Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV wie Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, Gefäßsklerose mit zerebralem Insult in der Anamnese, koronarer Herzkrankheit oder peripherer

arterieller Verschlusskrankheit wurden erfasst. Dokumentiert wurde auch das k/DOQI-Stadium als Ausgangswert für die Nierenfunktion. Darüber hinaus wurden allgemein operationsrelevante Vorerkrankungen wie COPD, Asthma, NYHA-Stadium und Herzinsuffizienz erfasst.

Zu den dokumentierten Medikamenten zählen vor allem Mittel zur Blutdrucksenkung und Behandlung der Herzinsuffizienz ( $\beta$ -Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Calciumantagonisten), zur Blutverdünnung (ASS, Marcumar) sowie zur Cholesterinsenkung (Statine). Hierbei ist zu beachten, dass eine im Vorfeld der Operation ausreichend pausierte ASS-Einnahme nicht als ASS in der Vormedikation berücksichtigt wurde, da hierbei kein gerinnungshemmender Einfluss mehr bestand. Die präoperativ erhobenen Routine-Laborparameter wurden übertragen: Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte und Gerinnungsparameter (Quick, aPTT).

Zur möglichst genauen Abschätzung der präoperativen renalen Funktion, wurden die im Klinikalltag gebräuchlichen nierenrelevanten Laborparameter Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C sowie die oben genannten Basischarakteristika Alter, Gewicht und Geschlecht festgehalten, um im Folgenden auch die glomeruläre Filtration nach der MDRD-Formel berechnen zu können. Des Weiteren interessierten inflammatorische Parameter wie CRP, Leukozyten und Procalcitonin, um so frühzeitig eine Sepsis erkennen zu können und als Risikofaktor miteinzubeziehen.

Postoperativ wurden dieselben Laborparameter wie bereits präoperativ dokumentiert, um einen Vergleich herstellen und gegebenenfalls Veränderungen feststellen zu können. Dabei erfolgte die erste postoperative Blutentnahme in den ersten 24 Stunden nach OP, eine weitere am Tag 3 und ggf. Tag 10 nach OP, sollte der Patient an diesen Tagen noch auf der Intensivstation gewesen sein. Gleichzeitig erfolgte jeweils auch eine Probengewinnung aus dem Urinbeutel (alle Patienten post-OP mit Blasenkatheter).

Erfasst wurde darüber hinaus die Operationsdauer, die Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, die Aortenabklemmzeit und die Dauer des totalen Kreislaufstillstandes. Diese genaue Untergliederung hatte zum Ziel, das jeweilige Risiko zur Entwicklung postoperativer Komplikationen jedes dieser Parameter getrennt analysieren zu können.

Des Weiteren wurden in die Datenbank die Beatmungsdauer sowie relevante Vitalparameter wie die Blutgasanalyse, Sauerstoffsättigung oder der ZVD und der Katecholaminbedarf (in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) übernommen.

Ebenfalls erfasst wurde die postoperative Medikation in Bezug auf Medikamente, die den Blutdruck, den Cholesterinstoffwechsel oder die Blutgerinnung beeinflussen.

Zur Beurteilung der Blutgerinnung und des Transfusionsbedarfs wurden der postoperative Blutverlust, die Anzahl der Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, aber auch Gerinnungsprodukte wie PPSB, FFP oder einzelne Gerinnungsfaktoren erfasst, die während des Aufenthaltes bzw. postoperativ gegeben wurden.

Die Volumenbilanz wurde täglich anhand der Patientenkurve detailliert erfasst, wobei Angaben zur Diurese, die gesamte Volumenzufuhr, der Verlust über Drainagen oder Blutungen ebenso erfasst wurden. Zudem wurde differenziert festgehalten, welcher Qualität eine Volumensubstitution war (Kolloide, Kristalloide und freies Wasser).

Postoperative Komplikationen wie eine Re-Thorakotomie aufgrund starker Nachblutungen, eine Reintubation, Reanimation oder der Tod wurden ebenfalls erfasst.

Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde auf der Basis der NYHA-Klassifikation (NYHA > Stadium I) oder anhand einer echokardiographisch gemessenen LV-Funktion definiert.

Als pulmonale Hypertonie wurde gewertet, wenn diese anhand der vorliegenden Patientenunterlagen mit entsprechenden Befunden bereits sicher diagnostiziert worden war oder wenn echokardiographisch ein erhöhter RVSP nachgewiesen werden konnte (RVSP >25mmHg plus ZVD).

Auch bei Entlassung des Patienten wurden die letzten Laborwerte, die empfohlene postoperative Medikation sowie eine Übersicht über die gesamte Dauer der Beatmung und des Krankenhausaufenthaltes dokumentiert, um so das jeweilige Patientenoutcome beurteilen zu können.

### **3.5 Dialysepflicht**

Die Definition eines postoperativ akuten Nierenversagens erfolgte auf der Basis der AKIN-Kriterien. Hierbei wurde unabhängig vom Grad der Ausprägung und auch unabhängig von der Frage, ob eine Dialyseindikation besteht, der Endpunkt ANV als erreicht gewertet. Die Dialyseindikation wurde anhand von konservativ nicht mehr zu beherrschenden Komplikationen des ANV festgemacht: Hyperkaliämie, Hypervolämie oder klinische Symptome der Urämie bei Harnstoffwerten > 150mg/dl

oder bei AKIN III mit steigenden Harnstoffwerten auch vor Erreichen der klinischen Urämie sowie bei Harnstoff > 200mg/dl.

Im Zusammenhang mit einer Urämie kann es durch die verminderte Ausscheidung von Wasserstoffionen zur metabolischen Azidose kommen. Diese führt zu einer Verteilungshyperkaliämie, dem Ausstrom von intrazellulärem Kalium in den Extrazellularraum, woraus sich Überschneidungen bei der Indikationsstellung mit der Hyperkaliämie ergeben. Eine metabolische Azidose vermindert darüber hinaus die Wirkung der Katecholamine, sodass sich in seltenen Fällen hieraus bei ANV und ausgeprägter, therapieresistenter (Laktat-)Azidose eine Dialyseindikation ergeben kann. Eine weitere seltene Dialyseindikation ist eine ausgeprägte Rhabdomyolyse mit begleitendem ANV. Hierbei kommt es durch die massive Myoglobinfreisetzung aus der quergestreiften Muskulatur zur Schädigung der Nierentubuli und Tubuluszellen. In solchen Fällen wurde anstelle der standardmäßig durchgeführten CVVHD eine CVVHDF oder eine intermittierende Hämofiltration durchgeführt, um die Myoglobinlast rasch und effektiv abzusenken.

Standardmäßig wurde eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) als Dialyseverfahren gewählt. Bei dem verwendeten Hämodialysegerät handelte es sich um das „multiFiltrate CiCa“ von Fresenius®. Bei einer avisierten Dialysedosis von wenigstens 25ml/kg/KG/h war bei Patienten < 85kg KG der Blutfluss standardmäßig bei 100 ml/min und der Dialysatfluss bei 2000 ml/h. Abweichend hiervon erfolgte eine proportionale Steigerung bei erhöhtem Körpergewicht des Dialysat- und Blutflusses. Entsprechend der Indikation erfolgte ggf. eine Anpassung der Dialysedosis, was insbesondere bei Hyperkaliämie oder einer schweren Azidose von Bedeutung ist.

Die Antikoagulation erfolgte in allen Fällen mittels der regionalen Citrat-Antikoagulation.

Der Zeitpunkt des Dialysebeginns (in Stunden nach der Operation) sowie die Dauer der Dialyse wurden dokumentiert. Zudem wurde festgehalten, ob die Dialysepflicht auch poststationär bestehen blieb. Als Erholung der renalen Funktion wurde gewertet, wenn keine Dialysepflicht mehr zum Zeitpunkt der Entlassung bestand.

### **3.6 NOD**

Bei klinischem Verdacht auf eine NOD, erfolgte systematisch eine Angiographie der Mesenterialgefäße. Anhand dieser wurde dann ggf. die Diagnose bestätigt und es erfolgte eine Einteilung des Schweregrades anhand der radiologischen Kriterien [17].

Der radiologisch geführte Nachweis einer NOD wurde als Erreichen dieses Endpunktes gewertet, unabhängig vom Grad der Ausprägung.

### **3.7 Blut- und Urinentnahmeprotokoll**

#### **3.7.1 Ablauf**

Um die relevanten Parameter im perioperativen Verlauf bestimmen zu können, wurde jedem Patienten mindestens zweimal zu unterschiedlichen Zeitpunkten Blut sowie Urin entnommen.

Die erste Blutentnahme (BE) erfolgte präoperativ direkt nach der Anästhesieeinleitung im Operationssaal über bereits liegende Zugänge. Die zweite BE erfolgte am Tag nach der Operation zwischen 8.00 und 10.00 Uhr auf der Intensivstation (CH-01), ebenfalls über bereits bestehende arterielle oder venöse Zugänge. Stets wurden auch 10ml Urin aus dem präoperativ im Rahmen der Einleitung angelegten transurethralen Blasenkatheter entnommen.

Falls die Patienten im weiteren postoperativen Verlauf aufgrund von Komplikationen länger auf der Intensivstation verbleiben mussten, so erfolgten am Morgen des dritten Tages nach der Operation sowie gegebenenfalls auch am Morgen des zehnten postoperativen Tages weitere Blutentnahmen. Patienten, die zwischenzeitlich die Intensivstation verlassen hatten, später jedoch aufgrund von neu aufgetretenen Komplikationen zurückverlegt wurden, wurden nicht mehr berücksichtigt.

#### **3.7.2 Blutentnahme und -verarbeitung**

Die Blutentnahme erfolgte jeweils über bereits liegende arterielle (A. radialis oder A. femoralis) oder venöse (zentraler Venenkatheter) Zugänge.

Die Blutröhrchen wurden nach der BE direkt auf Eis gelagert. Zudem wurden aus dem transurethralen Katheter 10ml unsteriler Urin entnommen.

Hierfür erforderliche Materialien:

<b>Verwendete Materialien</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>Firma</b>
Blutentnahme-Röhrchen	9ml Serum Gel	SARSTEDT Monovette®
Blutentnahme-Röhrchen	9ml EDTA KE	SARSTEDT Monovette®
Blutentnahme-Röhrchen	5ml Coagulation	SARSTEDT Monovette®
Urin-Röhrchen	10ml Urine Z	SARSTEDT Monovette®

**Tabelle 4: Materialien zur Blutentnahme**

Im weiteren Verlauf erhielt jeder Patient eine persönliche Identifikationsnummer, unter dieser alle erhobenen Daten gespeichert und mit welcher alle Blut- und Urinproben gekennzeichnet wurden.

Die Blutproben wurden innerhalb einer Stunde nach der Abnahme bei 2800 Umdrehungen/min für 10 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Bei den Serumproben war darauf zu achten, dass diese vor der Zentrifugation geronnen waren, da ansonsten keine adäquate Trennung der Blutbestandteile zu erzielen ist. Anschließend wurden das Blutserum und auch der Urin in etikettierte Reagiergefäße (1,5 ml für Blutserum und 2ml für Urin) abpipettiert und direkt im Anschluss bei -80 °C tiefgefroren.

Hierfür erforderliche Materialien:

<b>Verwendete Materialien</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>Firma</b>
Zentrifuge	Heraeus, Labofuge 400R Centrifuge	Thermo Electron Corporation
Pipette	PIPETMAN® neo	Gilson
Pipettenspitzen	Biosphere®, Filter Tips 1000µl sterile	SARSTEDT
Reagiergefäße 1,5ml	Reagiergefäße/Micro Tube 1,5ml	SARSTEDT
Reagiergefäße 2ml	Reagiergefäße/Micro Tube 2ml	SARSTEDT
-80°C Gefrierschrank	Ultra low temperature freezer U725-86 innova®	New Brunswick Scientific

**Tabelle 5: Materialien zur Zentrifugation und Blutverarbeitung**

### **3.8 Statistische Auswertung**

Alle Patientendaten wurde in einer hierfür zuvor erstellten MS Access® Datenbank erfasst.

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Software SPSS für Macintosh, Version 19.0 durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Es wurden folgende Endpunkte definiert: Mortalität im Krankenhaus, ANV und NOD. Der Vergleich von Mittelwerten wurde bei vorliegender Normalverteilung mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Ansonsten wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte dabei mittels des

Kolmogorv-Smirnoff Tests. Die Ergebnisse sind, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung des Mittelwertes angegeben.

Bei nominalskalierten Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw., wenn notwendig, der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Variablen, für die sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf die angegebenen Endpunkte ergab, wurden ferner in ein multivariates statistisches Modell einbezogen. Hierbei wurde die Methode der binär logistischen Regression gewählt. Der Einschluss der Variablen erfolgte stufenweise nach der Vorwärts-Methode.

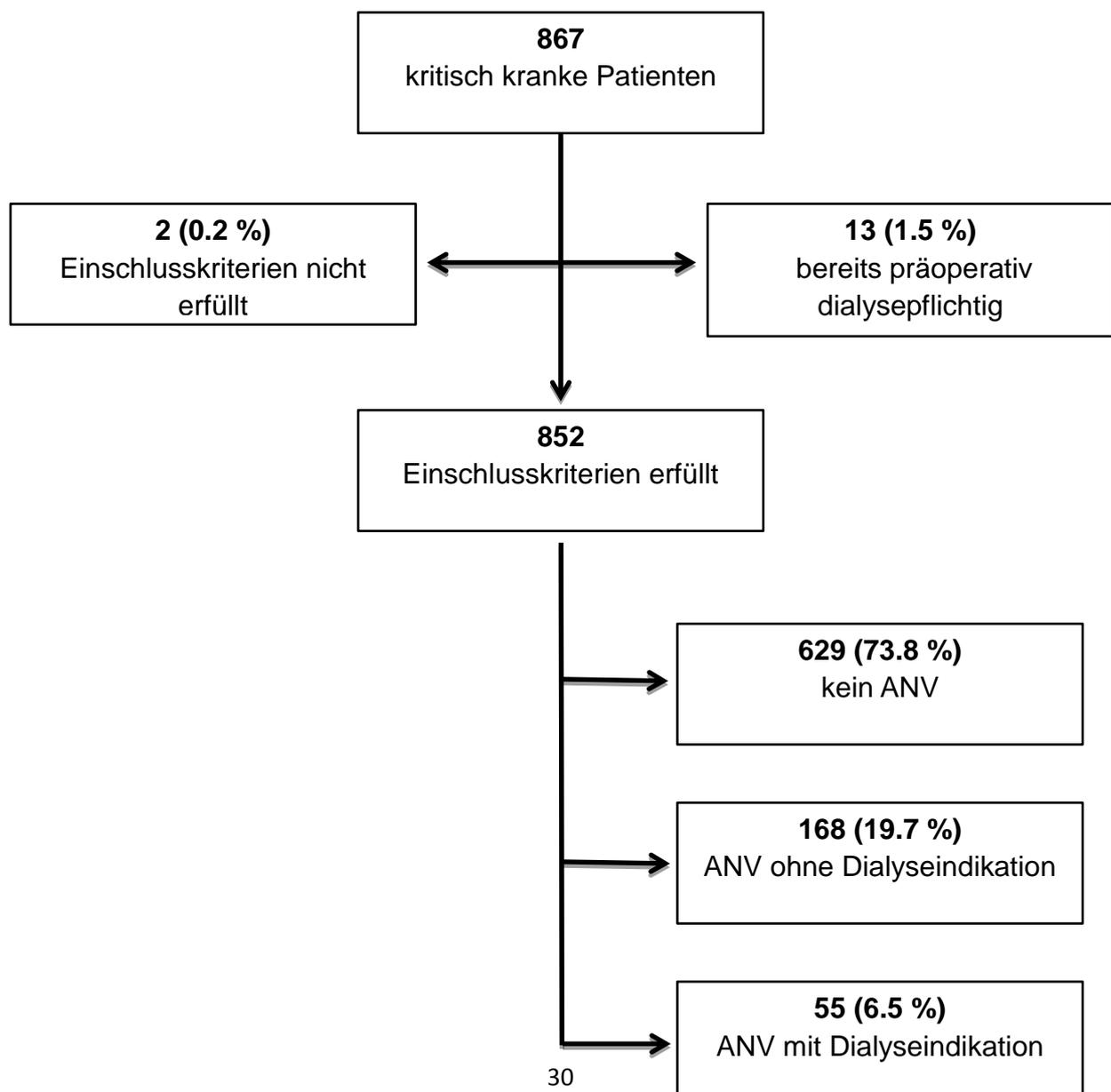
Zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der gefundenen Risikofaktoren zur Vorhersage der Endpunkte Tod, ANV und NOD wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve bzw. Grenzwertoptimierungskurve für jeden Endpunkt erstellt und die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Populationsbeschreibung

Im Zeitraum vom 18.02.2010 bis zum 18.03.2011 unterzogen sich insgesamt 1272 Patienten einem herzchirurgischen Eingriff an der Universitätsklinik Homburg. Davon verweigerten 298 Patienten die Studienteilnahme und weitere 109 Notfallpatienten konnten aufgrund der fehlenden Aufklärung nicht aufgenommen werden. Zur Studienteilnahme erklärten sich 867 Patienten bereit, 2 Patienten mussten jedoch nachträglich aufgrund fehlender Studieneignung ausgeschlossen werden. Ebenso wurden alle bereits präoperativ dialysepflichtigen Patienten (n=13) nicht in die Datenauswertung einbezogen.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Studienpopulation



Insgesamt erfüllten demnach 852 Patienten alle Studienkriterien, sodass 266 Frauen und 586 Männer in die Studie eingeschlossen wurden. Im Durchschnitt waren die Patienten 63,6 Jahre alt und wogen im Mittel 82,3 kg bei einer Körpergröße von 1,71 m. Folglich lag der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) bei 27,8 kg/m<sup>2</sup>. Die anhand des spezifisch herzchirurgischen EuroSCORE präoperativ abgeschätzte postoperative 30-Tage-Mortalität betrug für die Studienpopulation 5,8% ( $\pm 3,1\%$ ).

Parameter	Mittelwert + STD	Minimum	Maximum	Median
Alter	63,6 $\pm$ 14,6	19	88	67
Gewicht (in kg)	82,3 $\pm$ 15,6	40	143	82
Größe (in cm)	171 $\pm$ 9,5	145	202	172
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	27,8 $\pm$ 4,6	16,5	47,3	27,1
EuroSCORE standard	5,8 $\pm$ 3,1	0	21	6
EuroSCORE logistic	9,1 $\pm$ 10,3	0	83,8	5,3

**Tabelle 6: Basisparameter**

#### 4.1.1 Operationsindikationen

70,1% der Patienten unterzogen sich der Rekonstruktion beziehungsweise dem Ersatz einer Herzklappe. Weitere Indikationen waren kardiopulmonale Bypässe bei koronarer Herzerkrankung und der Ersatz aortaler Strukturen. In 41,5% der Fälle handelte es sich um Kombinationseingriffe.

OP-Indikation	n	Anteil an allen Patienten
Vitium-OP	597	70,1%
kardiopulmonaler Bypass	319	37,4%
aortaler Ersatz	247	29,0%
pulmonale Thombendarteriektomie	29	3,4%
Endokarditis	14	1,6%
–davon Kombinationseingriffe	354	41,5%
–davon Reoperationen	104	12,2%

**Tabelle 7: Operationsindikationen**

#### 4.1.2 Komorbidität und Medikation präoperativ

Die häufigsten operationsrelevanten Vorerkrankungen waren die arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz sowie die koronare Herzerkrankung. Dies zeigt sich auch anhand der präoperativ bestandenen Medikation zur Behandlung von

Herzinsuffizienz und Bluthochdruck. In unserer Studie waren 17,1% der Patienten Diabetiker, nur jeder Dritte aber war insulinpflichtig (5,8%).

<b>Vorerkrankung</b>	<b>n</b>	<b>Anteil an allen Patienten</b>
arterielle Hypertonie	750	88,0%
Herzinsuffizienz	736	86,4%
koronare Herzkrankheit	366	43,0%
pulmonale Hypertonie	200	23,5%
Vorhofflimmern	131	15,4%
COPD	63	7,4%
Tumorleiden	63	7,4%
Apoplex	33	3,9%
Entzündung	27	3,2%
periphere arterielle Verschlusskrankheit	25	2,9%
Asthma	6	0,7%

**Tabelle 8: Vorerkrankungen**

Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde hierbei anhand der NYHA-Klassifikation definiert, die bei allen Patienten präoperativ erhoben werden konnte. Hiervon wies ein Großteil das NYHA 3-Stadium auf (n=632). Die Ejektionsfraktion (EF) lag für 83,2% der Patienten vor und betrug durchschnittlich 58,6%.

<b>präoperative Medikation</b>	<b>n</b>	<b>Anteil an allen Patienten</b>
β-Blocker	563	66,1%
ACE-Hemmer	483	56,7%
Diuretikum	397	46,6%
Statin	261	30,6%
ASS	261	30,6%
Ca-Antagonist	135	15,8%
Marcumar	79	9,3%
AT1-Blocker	59	6,9%
Amiodaron	19	2,2%
Endokarditisprophylaxe	8	0,9%
PDE-V-Hemmer	5	0,6%

**Tabelle 9: präoperative Medikation**

Bezüglich der Marcumaranamnese ist festzustellen, dass deutlich mehr Patienten aufgrund ihrer Vorerkrankungen (z.B. Vorhofflimmern, pulmonale Hypertonie) im Vorfeld Marcumar eingenommen hatten, die Antikoagulation jedoch bei

Krankenhausaufnahme bereits aus operationstechnischen Gründen auf Heparin umgesetzt worden war und damit statistisch nicht erfasst wurde.

#### 4.1.3 Präoperative Nierenfunktion

Zur Abschätzung der präoperativen Nierenfunktion wurden verschiedene Retentionsparameter bestimmt. Eine präoperative Bestimmung der Nierenfunktion anhand eines 24-Stunden-Sammelurins war in der Regel aus zeitlichen und logistischen Gründen nicht möglich, weshalb darauf verzichtet wurde. Alternativ erfolgte erst nach Beginn der Studie standardmäßig die Bestimmung von Cystatin C, weshalb in der initialen Phase dieser Wert bei einigen Patienten fehlt. Letztlich liegt der Cystatin C Wert für 721 Patienten vor.

Parameter	n	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Kreatinin ♂ (Normwert <1,3 mg/dl)	586	1,2 ±0,4	0,6	3,3	1,1
Kreatinin ♀ (Normwert <1,0 mg/dl)	266	1,0 ±0,6	0,5	9	0,9
Harnstoff (Normwert <48,5 mg/dl)	852	46,3 ±24,7	13	222	40
Cystatin C (Normwert <1,1 mg/l)	721	1,18 ±0,5	0,4	3,7	1,06
GFR (in ml/min):					
Cockcroft & Gault-Formel	852	82,5 ±33,7	6	231	78,7
MDRD-Formel	852	72,5 ±22,2	5	148	73,2
CKD-EPI-Formel	852	76,9 ±20,1	9	146	77
Cystatin C-Formel	721	72,5 ±34,6	13	253	69,3

**Tabelle 10: Parameter zur Messung der renalen Funktion**

Im Mittel liegen die präoperativen Retentionswerte für Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C im oberen Normbereich oder knapp oberhalb der Norm.

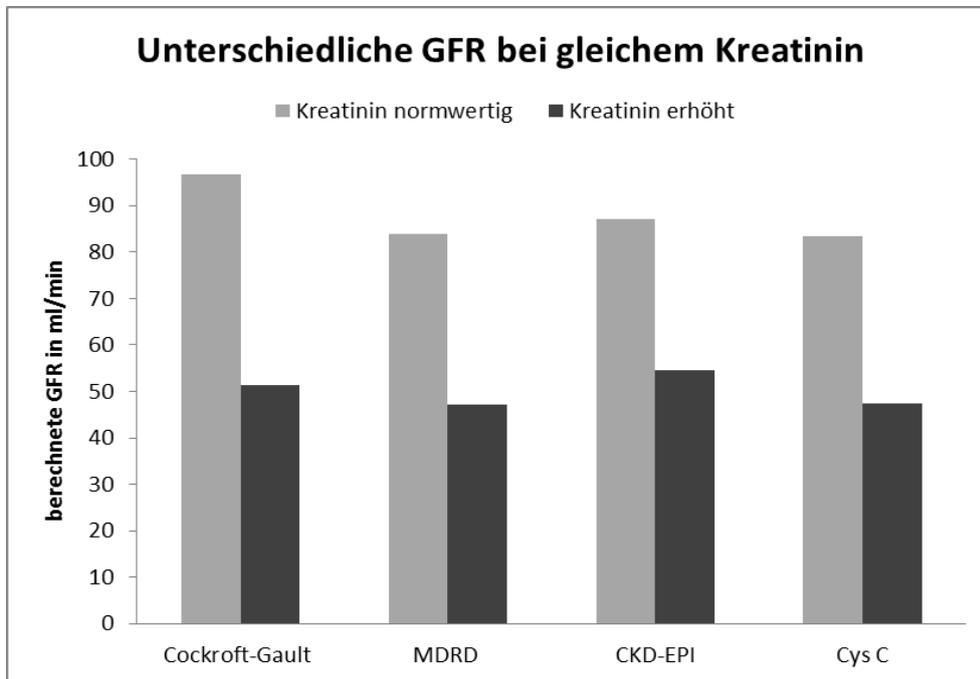
Durchschnittlich weisen alle Patienten eine GFR zwischen 72,5-82,5 ml/min auf. Dabei ergeben sich mit den verschiedenen Formeln ähnliche Werte, obschon sie auf teils verschiedenen Parametern (Cystatin C oder Kreatinin) beruhen. Während die Minima auf vergleichbarem Niveau liegen, unterscheiden sich die Maxima deutlich: Es ergeben sich Unterschiede um bis zu Faktor 1,7 zwischen den errechneten GFR-Werten.

#### 4.1.4 Betrachtung eines Retentionswertes versus der GFR

Unterteilt man die Patienten in solche, bei denen das Kreatinin im Normbereich liegt (♂ <1,3 mg/dl, ♀ <1,0 mg/dl) und diejenigen, mit einem Wert oberhalb dieses Normwertes, ergeben sich bei der Berechnung der durchschnittlichen GFR für diese beiden Gruppen deutliche Unterschiede, wenngleich dies anhand der

durchschnittlichen Kreatininwerte ( $0,9\pm 0,2$  und  $1,5\pm 0,6$ ) nicht im selben Umfang vermutet werden würde. Dies verdeutlicht die nachfolgende Abbildung 2.

**Abbildung 2: Unterschiedliche GFR bei gleichem Kreatinin**



Bei normwertigem Kreatinin liegt die durchschnittliche GFR bei 83-97ml/min, wohingegen bei erhöhten Kreatininwerten die GFR bei 47-55 ml/min liegt. Zwischen den verschiedenen Berechnungsformen ergeben sich Schwankungen von bis zu 14 ml/min.

Eine Beurteilung der präoperativen Nierenfunktion ist daher kaum anhand eines einzelnen, absoluten Kreatininwertes möglich.

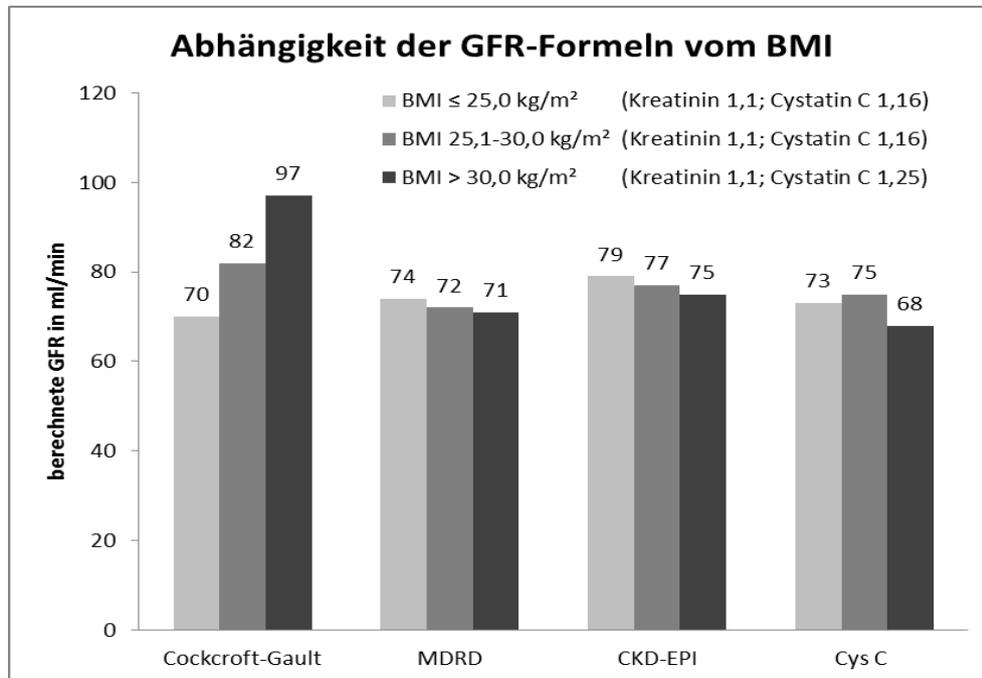
#### **4.1.5 Einflussgrößen der errechneten GFR**

Bei der Berechnung der GFR werden in den verschiedenen Formeln in unterschiedlichem Ausmaß das Alter, das Körpergewicht, der BMI und auch das Geschlecht durch Korrekturfaktoren berücksichtigt. Nachfolgend soll untersucht werden, welchen dieser Faktoren bei allen beziehungsweise bei den einzelnen Formeln eine besondere Bedeutung zukommt, und inwieweit sich dies auf die Einschätzung der GFR auswirkt.

Im Vergleich der nach den verschiedenen Formeln berechneten GFR zeigt sich insbesondere für die Cockcroft-Gault-Formel eine Abhängigkeit vom BMI, die auch als einzige das Gewicht zur Berechnung heranzieht. Mit einem Anstieg des BMI

ergibt sich ein Anstieg der errechneten GFR, wobei die zugrundeliegenden durchschnittlichen Kreatininwerte gleich sind. Die GFR-Berechnungen nach der MDRD-Formel hingegen erscheinen relativ unabhängig vom BMI, da hier die Schwankungen nur 3 ml/min betragen.

**Abbildung 3: Abhängigkeit der GFR-Formeln vom BMI**



Letztlich schwanken die berechneten GFR-Werte zwischen den Formeln bei gleichem BMI um bis zu 29 ml/min (Cystatin C-Formel zu Cockcroft-Gault bei BMI >30 kg/m²), bei einem geringen BMI (≤25 kg/m²) liegen maximal 9 ml/min zwischen den berechneten Werten.

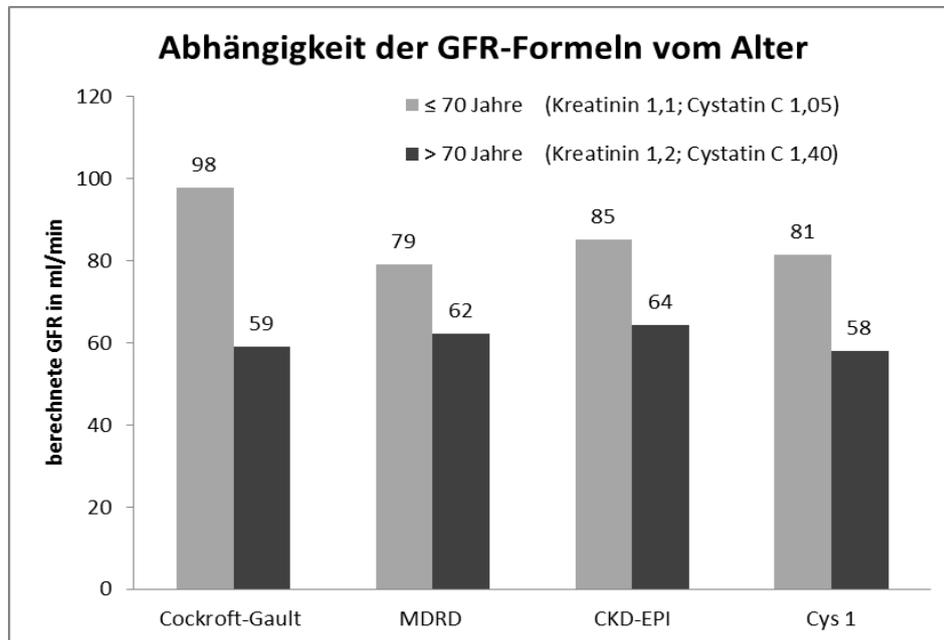
Zusammenfassend ist lediglich bei der GFR-Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel eine starke Abhängigkeit vom BMI anzunehmen, während die eGFR nach MDRD-, CKD-EPI oder Cystatin C-Formel hiervon unabhängig zu sein scheint.

Nachfolgend wird untersucht, ob das Alter die GFR-Berechnungen beeinflusst.

Im Mittel weisen alle Patienten bis 70 Jahre eine normale GFR auf, unabhängig davon, welche Formel zur Berechnung herangezogen wird. Allerdings variiert auch hier die Spanne zwischen den Mittelwerten um bis zu 19 ml/min erheblich. Die GFR-Berechnung nach der MDRD-Formel ist formal nicht für Patienten über 70 Jahre validiert. Anhand der Studiendaten zeigt sich allerdings, dass die mit der MDRD-

Formel errechnete GFR bei Patienten >70 Jahren ungefähr der GFR entspricht, die anhand der anderen Formeln errechnet wurde.

**Abbildung 4: Abhängigkeit der GFR-Formeln vom Alter**



Ungeachtet der angewandten Formel zur Berechnung der GFR zeigt sich eine Assoziation von Nierenfunktionseinschränkung und höherem Lebensalter. Dabei schwanken die eGFR-Werte um 60 ml/min, was in der Literatur häufig als Grenzwert für eine (noch) normale Nierenfunktion gesehen wird. Die durchschnittlichen Kreatininwerte zeigen nur eine geringe Differenz, wohingegen beim Cystatin C eine offensichtliche Differenz zwischen den Patienten bis 70 Jahre versus den Älteren besteht.

In der Zusammenschau ist der Aussagewert eines Retentionsparameters nur wenig hilfreich bei der Abschätzung der Nierenfunktion. Besser geeignet ist hierfür die Berechnung der GFR. Allerdings haben das Gewicht, das Alter, aber auch der zugrundeliegende Retentionsparameter (Kreatinin oder Cystatin C) einen Einfluss auf die errechnete GFR, da sie in unterschiedlichem Maße als Korrekturfaktoren eingehen. Insbesondere bei älteren Patienten kann es dabei zu einer divergenten Einschätzung der Nierenfunktion als „noch normal“ oder „eingeschränkt“ kommen, wenn die berechnete GFR aufgrund der zugrundeliegenden Berechnungsformel knapp oberhalb oder unterhalb von 60 ml/min liegen sollte. Wenngleich die MDRD-

Formel formal für Patienten > 70 Jahre nicht validiert ist, ergeben sich hier kaum abweisende Werte im Vergleich zu anderen validierten Berechnungsformeln.

#### 4.1.6 Weitere präoperative Standard-Laborparameter

Neben der renalen Funktion wurden präoperativ routinemäßig insgesamt 26 Laborparameter erhoben, um sich ein Bild über die verschiedenen Organsysteme und Funktionen machen zu können. Der besseren Übersicht wegen werden nur diejenigen Parameter dargestellt, die im Zuge der weiterführenden Auswertungen eine Rolle spielen werden.

Parameter	n	Mittelwert ± STD	Minimum	Maximum	Median
Hb (in g/dl)	852	13,8 ±1,9	7,7	19,1	14,0
Leukozyten (10 <sup>9</sup> /l)	851	7,7 ±4,0	3,1	65,7	7,1
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)	851	231,2 ±70,4	20	613	223
gGT (in U/l)	838	58,6 ±74,0	8	911	36
GPT (in U/l)	846	32,1 ±31,2	4	416	25
GOT (in U/l)	851	34,4 ±38,6	11	834	28
Quick (in %)	843	90,5 ±15,7	14	101	97
Albumin (in mg/dl)	825	44,5 ±5,1	16	64	45
proBNP (in pg/ml)	662	1575 ±3811	5	67490	517
CRP (in mg/l)	850	57,4 ±41,7	0	328,7	2,5

**Tabelle 11: präoperative Laborparameter**

NT-proBNP spiegelt als Gradmesser der Herzinsuffizienz die eingeschränkte präoperative Herzfunktion wieder, ungeachtet einer möglicherweise vorliegenden eingeschränkten Nierenfunktion, die zu höheren proBNP-Werten führt.

Sowohl die Transaminasen als auch der Albumin- und Quick-Wert, als Parameter der Leberfunktion, lagen präoperativ im Durchschnitt bei den Patienten im Normbereich.

Der durchschnittliche gGT-Wert liegt im hochnormalen Normbereich (♂ <60 U/l, ♀ <40 U/l) für Männer.

In der Zusammenschau der durchschnittlichen Parameter ergibt sich das Bild einer Population mit präoperativer Herz- und Niereninsuffizienz. Abgesehen von der gGT sind die Leberwerte durchschnittlich normwertig, auch liegen präoperativ keine Hinweise auf eine relevante Entzündung beziehungsweise Infektion vor.

#### 4.1.7 Operationsdauer

Bei allen 852 Patienten war präoperativ der Einsatz der HLM geplant. Im Operationsverlauf konnte der Eingriff jedoch bei 31 Patienten auch ohne

extrakorporale Zirkulation durchgeführt werden. Das Abklemmen der Aorta war aus operationstechnischen Gründen bei 815 Patienten notwendig. In 99 Fällen wurde unter zeitweiligem Kreislaufstillstand operiert.

Parameter	Mittelwert + STD	Minimum	Maximum	Median
OP-Dauer (in min)	170,9 ±57,1	45	651	163
Dauer HLM (in min)	82,2 ±39,9	25	334	76
Aortenabklemmzeit (in min)	53,3 ±27,3	11	232	50
Kreislaufstillstand (in min)	14,3 ±9,3	1	42	0
Beatmungsdauer (in h)	33,3 ±85,7	4	1288	11

**Tabelle 12: Operationsparameter**

Im Durchschnitt dauerte ein operativer Eingriff 170,9 Minuten. Die Extubation erfolgte postoperativ im Mittel nach 33,3 Stunden auf der Intensivstation. Die Beatmung erfolgte zumeist mit SIMV- beziehungsweise BIPAP-Einstellungen.

## 4.2 Postoperative Komplikationen

Im postoperativen Verlauf entwickelten einige Patienten Komplikationen. Von Interesse waren dabei insbesondere das akute Nierenversagen und eine postoperative Dialysepflicht. Ein ANV lag definitionsgemäß bei Erfüllung der AKIN-Kriterien vor und wurde je nach Schweregrad in die verschiedenen AKIN-Stadien unterteilt.

Weitere Endpunkte waren die nicht-okklusive Darmischämie (NOD) als schwere Gefäßerkrankung, sowie der postoperative Tod.

Komplikationen	n	Anteil an allen Patienten
AKIN 0	629	73,8%
AKIN 1	112	13,1%
AKIN 2	37	4,3%
AKIN 3 ohne HD	19	2,2%
AKIN 3 mit HD	55	6,5%
NOD	67	7,9%
Tod	27	3,2%

**Tabelle 13: schwerwiegende postoperative Komplikationen**

73,8% der Patienten entwickelten nach dem herzchirurgischen Eingriff keine renalen Komplikationen. Bei einem Viertel der Studienteilnehmer (26,1%) trat dagegen im

postoperativen Verlauf ein ANV auf. Bei insgesamt 6,5% der Patienten entwickelte sich postoperativ ein dialysepflichtiges ANV. In 7,9% der Fälle trat postoperativ eine NOD auf.

Insgesamt verstarben 27 Patienten. Vergleicht man die präoperative Mortalitätsschätzung von 5,8% anhand des EuroSCOREs mit der tatsächlichen postoperativen Mortalität von 3,2% zeigt sich eine Risikoüberschätzung durch den EuroSCORE.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass 26,1% der Patienten postoperativ renale Komplikationen erleiden. 6,5% sind so schwer betroffen, dass wenigstens temporär ein Nierenersatzverfahren mittels Hämodialyse zum Einsatz kommen muss.

### **4.3 Unterschiede zwischen den AKIN-Gruppen**

Bekanntermaßen ist eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion ein wichtiger Risikofaktor für ein postoperatives ANV. In unserer Population lag präoperativ eine fast normale Nierenfunktion vor, wobei, je nach zugrundeliegendem Parameter beziehungsweise je nach zugrundeliegender Berechnungsformel die GFR unterschiedlich eingeschätzt wurde. Es soll daher untersucht werden, welcher präoperative Retentionswert prognostisch günstig zur Abschätzung des postoperativen Risikos eines ANV ist und ob es präoperativ auch andere extrarenale Parameter gibt, die als ergänzende Risikofaktoren identifiziert werden können.

Das Patientenkollektiv wurde hierfür anhand der AKIN-Kriterien in Patienten ohne (AKIN 0) und Patienten mit ANV (AKIN 1-3) unterteilt.

Das AKIN-Stadium 3 unterscheidet dabei zwischen Studienteilnehmern mit Hämodialysepflicht (AKIN 3 mit HD) und denjenigen, die ausschließlich konservativ behandelt wurden (AKIN 3 ohne HD). Signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen sollten zunächst identifiziert werden.

Parameter	AKIN 0	AKIN 1-3	AKIN 1	AKIN 2	AKIN 3 ohne HD	AKIN 3 mit HD	p >0,05: n.s.
Alter	60,9 ±15,1	71,1 ±9,5	69,7 ±10,4	71,4 ±9,3	71,3 ±9,0	73,9 ±7,2	p <0,001
BMI	28,2 ±12,4	28,5 ±5,0	28,6 ±4,9	28,4 ±4,2	28,2 ±4,3	28,5 ±5,9	n.s.
Geschlecht ♂	0,695	0,668	0,714	0,649	0,737	0,564	n.s.
NOD	0,017	0,251	0,063	0,135	0,211	0,727	p <0,001
Tod	0,006	0,103	0,018	0,108	0	0,309	p <0,001
Kreatinin	1,0 ±0,3	1,3 ±0,7	1,2 ±0,4	1,4 ±1,3	1,4 ±0,7	1,4 ±0,7	p <0,001
Cystatin C	1,07 ±0,4	1,54 ±0,64	1,39 ±0,5	1,47 ±0,5	1,74 ±0,9	1,87 ±0,7	p <0,001
Harnstoff	42,3 ±19,3	57,6 ±33,4	54,7 ±32,9	51,3 ±27,5	67,3 ±43,1	64,3 ±33,9	p <0,001
gGT	51,4 ±64,5	78,8 ±93,0	77,8 ±98,5	83,9 ±116,1	65,5 ±34,5	81,9 ±80,1	p <0,001
proBNP	1032 ±2207	3240 ±6358	3141 ±8012	2588 ±3231	3643 ±3610	3800 ±4547	p <0,001
EuroScore (standard)	5,4 ±2,6	7,6 ±3,4	7,0 ±3,3	8,3 ±3,5	8,2 ±3,3	8,7 ±2,5	p <0,001
EuroScore (log)	10,5 ±83,7	14,9 ±14,7	13,5 ±14,6	16,7 ±17,9	17,6 ±18,1	16,9 ±11,1	p <0,001
OP	162,7 ±52,3	193,9 ±63,6	181,1 ±55,1	204,6 ±76,1	185,5 ±64,6	215,6 ±65,5	p <0,001
HLM	77,1 ±35,2	96,6 ±48,0	87,1 ±41,1	105,7 ±57,8	87,0 ±55,9	112,9 ±47,4	p <0,001
Klemmzeit	50,4 ±24,7	61,7 ±32,2	58,5 ±27,9	66,2 ±43,1	56,8 ±30,4	66,8 ±33,0	p <0,001
Kreislaufstillstand	1,5 ±5,1	2,1 ±6,8	1,6 ±5,1	2,2 ±7,6	3,3 ±8,5	2,8 ±8,6	n.s.
Beatmung	13,7 ±17,3	87,6 ±152,3	34,5 ±66,6	46,6 ±57,7	48,8 ±63,2	236,7 ±230,1	p <0,001
Aufenthalt INT	1,3 ±1,2	4,9 ±7,0	2,4 ±3,2	2,9 ±3,0	3,4 ±3,7	11,9 ±10,2	p <0,001
Aufenthalt IMC	1,4 ±1,5	3,2 ±3,6	2,9 ±2,6	2,4 ±2,3	3,2 ±3,5	4,4 ±5,5	p <0,001
Aufenthalt KH	10,3 ±4,8	15,7 ±10,7	14,4 ±9,2	13,4 ±7,1	15,3 ±5,9	20,1 ±15,1	p <0,001

**Tabelle 14: signifikante Unterschiede zwischen den AKIN-Gruppen**

Ein signifikanter Unterschied zwischen den AKIN-Gruppen besteht für das Alter, wobei gilt, je älter der Patient, desto größer die Wahrscheinlichkeit ein ANV zu entwickeln. BMI und Geschlecht scheinen dagegen nicht mit der postoperativen renalen Funktion assoziiert zu sein.

Mit der Höhe des AKIN-Stadiums scheint auch das Risiko für die Entwicklung einer NOD zu steigen.

Es besteht eine Assoziation zwischen dem Grad des Nierenversagens und der präoperativen Höhe der Nierenretentionswerte. Zudem zeigt sich diese Tendenz auch für die Höhe der präoperativen Parameter proBNP und gGT.

Der EuroSCORE als Prädiktor der postoperativen Mortalität ist assoziiert mit dem Grad des postoperativen Nierenversagens. Ebenso scheint die Dauer des chirurgischen Eingriffs und der Einsatz der HLM mit dem Auftreten eines ANV

assoziiert zu sein. Auffällig ist die Gruppe AKIN 3 ohne Dialysepflicht, die zwar eine Operationsdauer ähnlich dem AKIN-Stadium 1 aufweist, jedoch mit einem deutlich schlechteren renalen Outcome verbunden ist.

Patienten, die postoperativ dialysepflichtig werden, verbleiben mit 20,1 Tagen beinahe doppelt so lang im Krankenhaus wie Patienten ohne ANV, die nur 10,3 Tage stationär aufgenommen waren. Dialysepflichtige Patienten verbringen zudem 60% des Klinikaufenthalts auf der Intensivstation (11,9 Tage), während Nierengesunde nur während eines Zehntels ihres stationären Aufenthalts intensivmedizinisch überwacht werden müssen (1,3 Tage).

#### 4.3.1 Uni- und multivariate Analyse

In einer uni- und multivariaten Faktorenanalyse wurden neben den oben genannten noch zahlreiche weitere Parameter (insgesamt 81) getestet, um vermutete relevante Zusammenhänge mit den Endpunkten zu verifizieren.

Für das ANV ergaben sich dabei in der univariaten Analyse 50 relevante Faktoren, von denen in der multivariaten Analyse nur die nachfolgend aufgeführten signifikant waren.

Faktoren, die im späteren Verlauf eine Rolle spielen und sich in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt haben, sind ebenfalls mit aufgeführt.

ANV	Multivariate (Binary Logistic Regression)			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
Alter	0,001	1,036	1,014	1,058
Beatmungsdauer	0	1,011	1,005	1,018
Cystatin C	0,001	2,33	1,388	3,912
KHK	0,008	1,838	1,176	2,873
Klemmzeit	0,003	1,013	1,005	1,022
NOD	0,002	4,964	1,767	13,045
Leukozyten	0,045	1,048	1,001	1,098
ANV	Univariate			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
GGT	0	1,005	1,002	1,007
proBNP	0	1	1	1

**Tabelle 15: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich ANV**

Für die Entwicklung eines ANV wurden neben dem Alter, einer vorbestehenden KHK, den präoperativen Laborwerten Cystatin C und der Leukozytenzahl auch die

Beatmungsdauer, die Klemmzeit sowie das Auftreten einer NOD als unabhängige Einflussgrößen identifiziert.

Analog ergaben sich in Bezug auf die postoperative Hämodialyse 42 univariate Faktoren, von denen 6 auch in der multivariaten Analyse als signifikant, darunter ANV und NOD, einzustufen waren.

HD	Multivariate (Binary Logistic Regression)			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
AKIN	0,002			
AKIN(2)	0	22,495	4,1	123,406
ASS	0	16,534	4,328	63,172
Harnstoff	0,001	1,052	1,022	1,083
Hb	0,019	0,674	0,484	0,938
NOD	0	19,267	4,706	78,882
HD	Univariate			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
Alter	0	1,079	1,039	1,121
Cystatin C	0	4,487	2,632	7,65
GGT	0,013	1,004	1,001	1,007
proBNP	0,039	1	1	1

**Tabelle 16: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich HD**

Für die NOD konnten 46 univariate Faktoren identifiziert werden. Darüber hinaus waren 6 dieser Faktoren auch in der multivariaten Analyse signifikant. Dazu gehörten neben dem Patientenalter und der Einsatzzeit der HLM auch das Auftreten eines ANV. Es zeigt sich demnach eine häufige Komorbidität von ANV und NOD.

NOD	Multivariate (Binary Logistic Regression)			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
Albumin	0,007	0,839	0,738	0,954
Alter	0,027	1,059	1,007	1,115
ANV	0,002	98,076	5,452	1764,322
Beatmungsdauer	0	1,014	1,009	1,02
HLM-Dauer	0,013	1,012	1,002	1,021
Statine	0,023	2,927	1,163	7,369
NOD	Univariate			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
Cystatin C	0	4,598	2,963	7,134
proBNP	0,025	1	1	1

**Tabelle 17: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich NOD**

In Bezug auf den Endpunkt Tod ergaben sich 33 signifikante Faktoren in der univariaten Analyse und 6 bei den multivariaten Berechnungen. Hierzu zählen die schweren Komplikationen ANV und NOD, die somit als unabhängige Risikofaktoren das Mortalitätsrisiko erhöhen.

Tod	Multivariate (Binary Logistic Regression)			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
ANV	0,001	2534,794	21,954	292660,08
Geschlecht ♂	0,007	12,054	1,945	75,695
Hb	0,036	0,51	0,272	0,956
Kreatinin	0,004	65,548	3,669	1171,173
NOD	0,002	33,743	3,674	309,92
OP-Dauer	0	1,02	1,01	1,03
Tod	Univariate			
	p-Value	Exp(B)	95 % CI	
Alter	0	1,085	1,038	1,134
Cystatin C	0	4,072	2,257	7,346

**Tabelle 18: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich Tod**

Zusammenfassend konnten in der univariaten Analyse von insgesamt 81 untersuchten Parametern 23 identifiziert werden, die als relevante Einflussgrößen für alle Endpunkte (ANV, dialysepflichtiges ANV, NOD und Tod) eine Rolle spielen.

Albumin	Cystatin C	EuroSCORE standard	Kreatinin
Alter	Diuretika	Harnsäure	Natrium
AT III	eGFR CG	Harnstoff	OP-Dauer
Beatmungsdauer	eGFR CKD-EPI	Hb	Quick
CHE	eGFR Mayo	HLM-Dauer	Sinusrhythmus
CRP	eGFR MDRD	Klemmzeit	

**Tabelle 19: Gemeinsame signifikante Faktoren in der univariaten Analyse der Endpunkte ANV, dialysepflichtiges ANV, NOD und Tod**

Hierzu gehören das präoperative Cystatin C und Kreatinin, die als eigentliche Marker der Nierenfunktion auch als unabhängige Risikofaktoren für NOD und Tod identifiziert werden konnten. Ebenso spielen die Operationsdauer, die HLM-Zeit sowie die Klemmzeit eine Rolle für das Entstehen postoperativer Komplikationen.

Interessanterweise konnten weder in der multi- noch in der univariaten Analyse die einzelnen OP-Indikationen als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten gewisser Endpunkte identifiziert werden. Die nachfolgende Tabelle zeigt zwar, dass Patienten, die sich einer isolierten kardiopulmonalen Bypassoperation unterziehen, mit 31,0% ein geringfügig höheres Risiko für die Entwicklung eines ANV aufweisen als die Gesamtpopulation (26,2%) sowie als Patienten mit Vitium-OP (26,3%) oder aortalem Ersatz (23,5%). Analoges gilt für die Endpunkte Hämodialyse, NOD und Tod. Eine Erklärung hierfür könnte das mit 68,7 Jahren durchschnittlich höhere Alter sowie eine geringfügig schlechtere präoperative Nierenfunktion sein (Cystatin C 1,25 mg/dl). Insgesamt sind diese Differenzen in der Komplikationshäufigkeit jedoch sehr gering ausgeprägt und konnten auch in der uni- und multivariaten Analyse nicht belegt werden, sodass hier andere Risikofaktoren eine entscheidende Rolle für das Auftreten von Komplikationen zu spielen scheinen. Lediglich Re-Operationen scheinen das postoperative Komplikationsrisiko deutlich zu erhöhen, so beträgt die postoperative ANV-Häufigkeit hier 39,4% im Vergleich zu 26,2% in der Gesamtpopulation.

	<b>gesamt</b>	<b>Vitium-OP</b>	<b>Bypass-OP</b>	<b>aortaler Ersatz</b>	<b>Kombi-Eingriff</b>	<b>Re-OP</b>
n	852	597	319	247	354	104
ANV	26,2%	26,3%	31,0%	23,5%	30,1%	39,4%
HD	6,5%	6,4%	8,2%	5,7%	6,8%	11,5%
HD-Anteil an ANV	24,7%	24,2%	26,3%	24,1%	22,6%	29,3%
NOD	7,9%	7,0%	11,3%	5,7%	8,2%	11,5%
Tod	3,2%	3,0%	4,1%	2,4%	3,6%	4,8%
♂	68,8%	67,7%	74,3%	71,3%	69,9%	78,8%
Alter	63,6	62,6	68,7	60,8	65,3	62,3
BMI	27,8	27,5	28,2	27,2	27,7	27,6
Kreatinin	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2
Cystatin C	1,18	1,19	1,25	1,12	1,21	1,27
gGT	58,6	57,6	58,5	50	58,2	80,2
proBNP	1575,4	1524	1720	1516,2	1750,2	2741,3

**Tabelle 20: Komplikationsrisiko je nach operativem Eingriff**

Zusammenfassend fällt auf, dass gewisse Parameter zwar für einzelne Komplikationen von großer Bedeutung sind, als gemeinsamer Risikomarker für alle vier Endpunkte jedoch ungeeignet erscheinen.

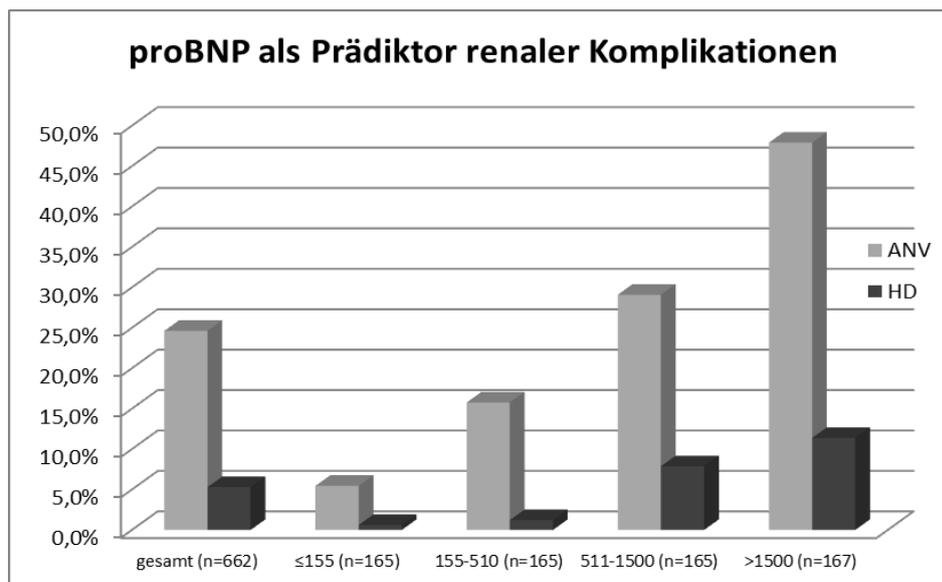
Inwieweit die einzelnen, in der uni- und multivariaten Analyse identifizierten präoperativen Risikomarker tatsächlich für die Endpunkte Tod, NOD und ANV prognostisch bedeutsam sein könnten, soll nachfolgend genauer untersucht werden. Um alle grundlegenden Organsysteme mit einzubeziehen, sollte hierbei wenigstens jeweils ein Parameter für Niere, Herz und Leber untersucht werden, auch wenn dieser Parameter unter Umständen nur in der univariaten Analyse einen Einfluss ergab.

Hierzu wurden die präoperativ erhobenen Parameter (proBNP, Cystatin C sowie gGT) in Terzile oder Quartile unterteilt, um zu sehen, inwieweit die präoperative Höhe dieser Parameter mit dem postoperativen Auftreten des Endpunktes assoziiert ist.

#### 4.3.2 Pro-BNP

Pro-PNP wurde in der univariaten Analyse als relevanter Faktor bezüglich der Entwicklung eines ANV, einer Hämodialyse sowie einer NOD identifiziert

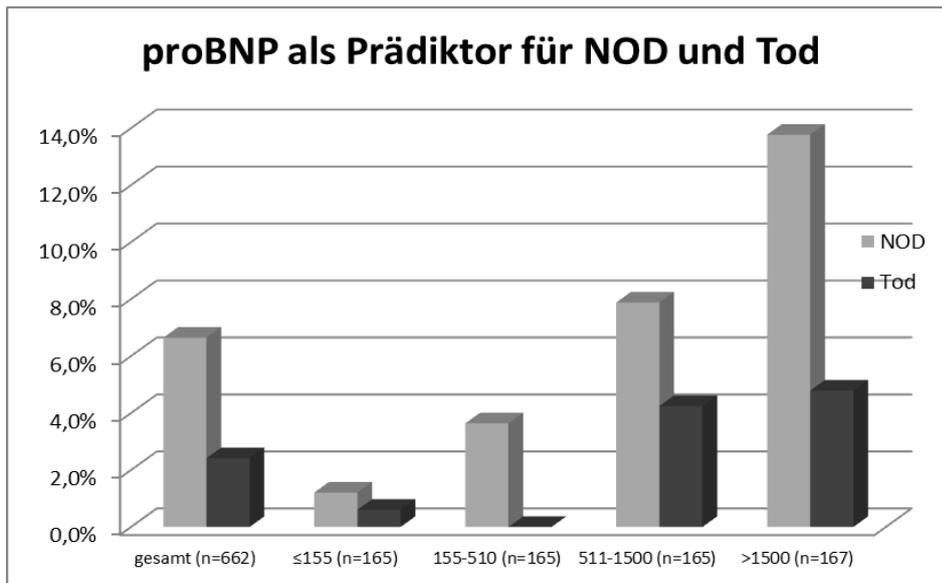
**Abbildung 5: proBNP als Prädiktor renaler Komplikationen**



Die Odds Ratio für die Entwicklung eines ANV für Patienten mit NT-proBNP-Werten von über 1500 pg/ml beträgt 4,6 gegenüber den Patienten mit Werten <1500 pg/ml. Für die Hämodialysepflicht dieser Vergleichsgruppen ergibt sich eine Odds Ratio von 3,8.

Mit steigendem Laborparameter kommt es gehäuft zur NOD. Die Odds Ratio für das 4.Quartil gegenüber den 1.-3.Quartilen beträgt 3,6. Patienten mit NT-proBNP-Werten >1500 pg/ml versterben mit 4,8% doppelt so häufig wie der Durchschnitt (2,4%).

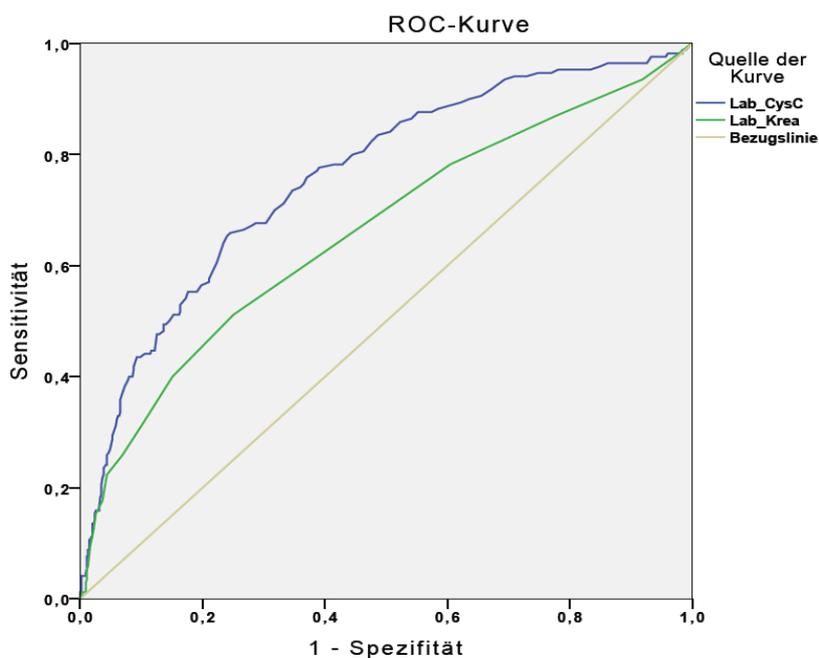
Abbildung 6: proBNP als Prädiktor für NOD und Tod



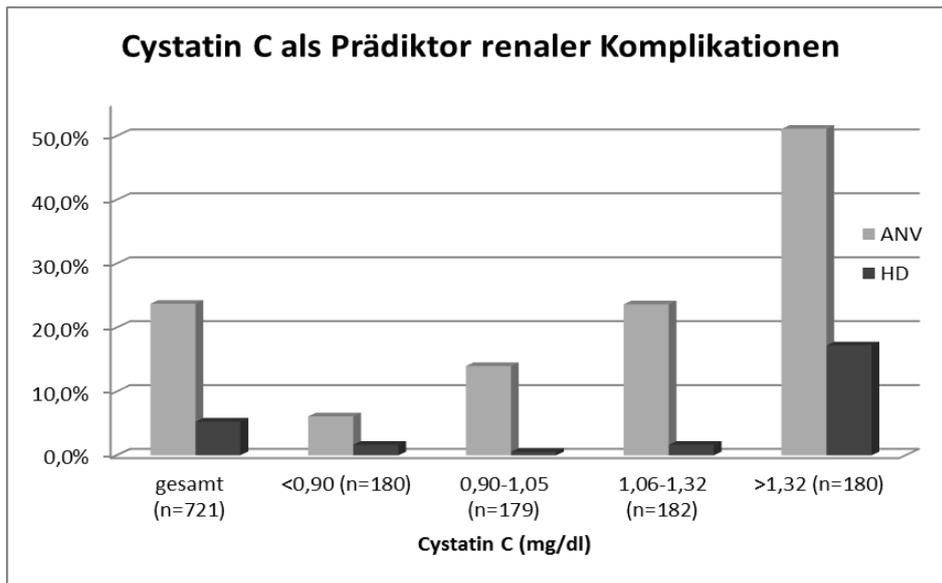
### 4.3.3 Cystatin C

Cystatin C, als Marker der Nierenfunktion, konnte, im Gegensatz zu Kreatinin, als signifikanter Faktor in der multivariaten Analyse bezüglich ANV identifiziert werden. Die Überlegenheit von Cystatin C gegenüber Kreatinin in der Prädiktion eines ANV verdeutlicht die nachfolgende ROC-Kurve.

Abbildung 7: Prädiktive Wertigkeit von Cystatin C und Kreatinin bezüglich eines ANV



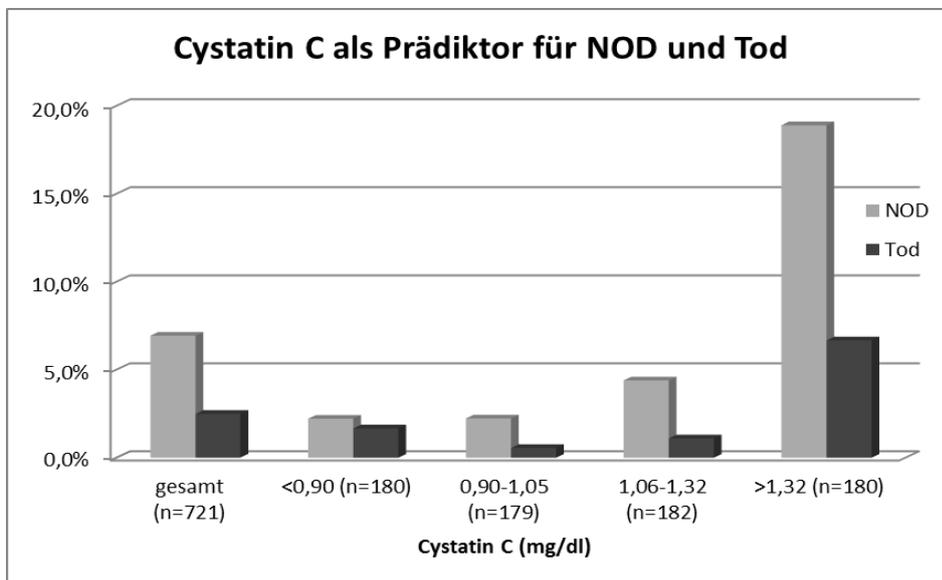
**Abbildung 8: Cystatin C als Prädiktor renaler Komplikationen**



Vergleicht man präoperative Cystatin C-Werte mit der ANV-Häufigkeit ergibt sich eine Assoziation zwischen der Höhe dieses spezifischen Nierenparameters und dem renalen Versagen. Beträgt der Cystatin C-Wert >1,32 mg/dl entwickelt jeder zweite Patient (51,1%) ein Nierenversagen, dies entspricht einem relativen Risiko von 2,2 gegenüber der Gesamtpopulation. Bei niedrig normalen Werten (<0,90) wird das Risiko (6,1%) verglichen mit der Gesamtpopulation (23,7%) um den Faktor 4 vermindert, entsprechend einem relativem Risiko von 0,26.

Analog ist auch eine Diskrimination bezüglich der zu erwartenden Dialysepflicht im postoperativen Verlauf anhand des präoperativen Cystatin C möglich.

**Abbildung 9: Cystatin C als Prädiktor für NOD bzw. Tod**

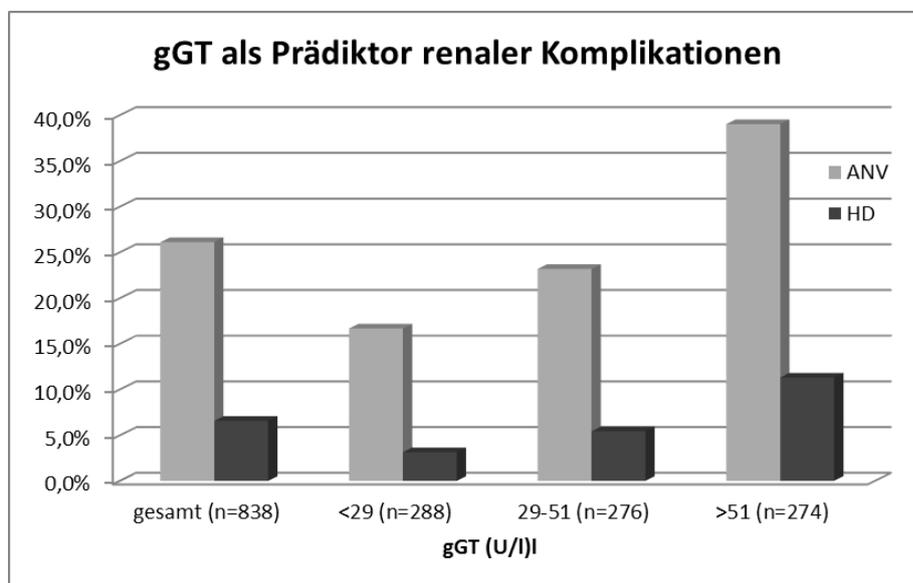


Auch bezüglich der Endpunkte NOD und Tod konnte der Nierenmarker als unabhängiger Risikofaktor in der univariaten Analyse ermittelt werden. Bei deutlich erhöhten Cystatin C-Werten (>1,32 mg/dl) beträgt die Odds Ratio für das Auftreten einer NOD 7,6 beziehungsweise 6,4 für den Tod gegenüber Patienten mit Cystatin C-Werten  $\leq 1,32$  mg/dl.

#### 4.3.4 gGT

GGT konnte in der multivariaten Analyse zwar nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Endpunkte Tod, NOD, ANV und postoperative Dialyse identifiziert werden. GGT wurde aber als Risikofaktor in der univariaten Analyse bezüglich ANV und HD identifiziert.

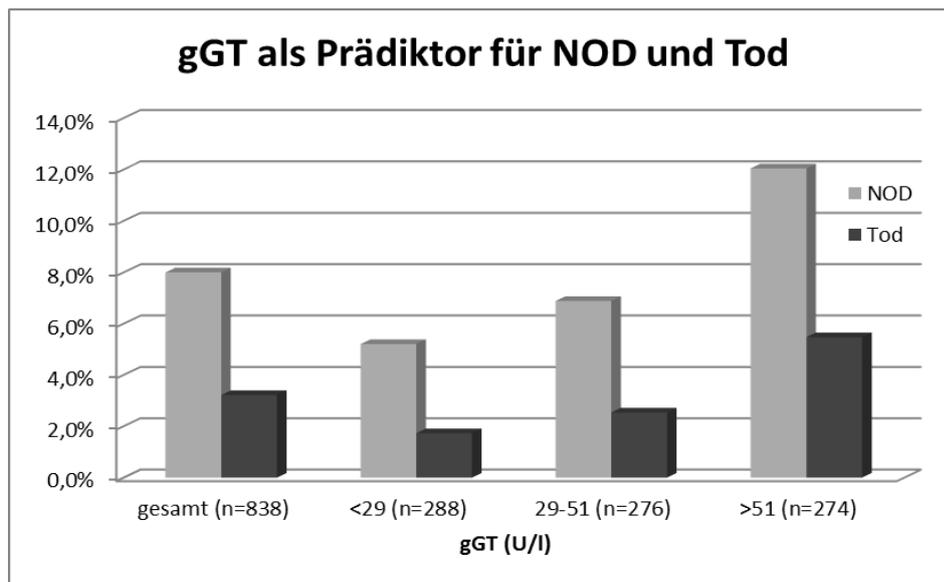
Abbildung 10: gGT als Prädiktor renaler Komplikationen



Beträgt der gGT-Wert >51U/l, so ist das Risiko für das Auftreten eines ANV mit 39,1% 1,5fach höher verglichen mit der Gesamtpopulation (26,1%). Bei niedrig normalen Werten (gGT <29U/l) beträgt das Risiko 16,7% und sinkt dementsprechend um das 1,6fache. Die Odds Ratio für Patienten mit einer gGT>51 U/l gegenüber den Patienten mit Werten  $\leq 51$  U/l beträgt für das ANV 2,6 beziehungsweise 2,9 für eine Hämodialysepflicht.

Für Patienten mit erhöhten gGT-Werten (>51 U/l) ist das Risiko zu sterben fast 3-mal so hoch wie bei normalem Laborparameter (gGT  $\leq 51$  U/l). Die Odds Ratio hierfür beträgt 2,7. Analog steigt mit zunehmenden gGT-Werten auch das Risiko für die Manifestation einer NOD.

Abbildung 11: gGT als Prädiktor für NOD bzw. Tod



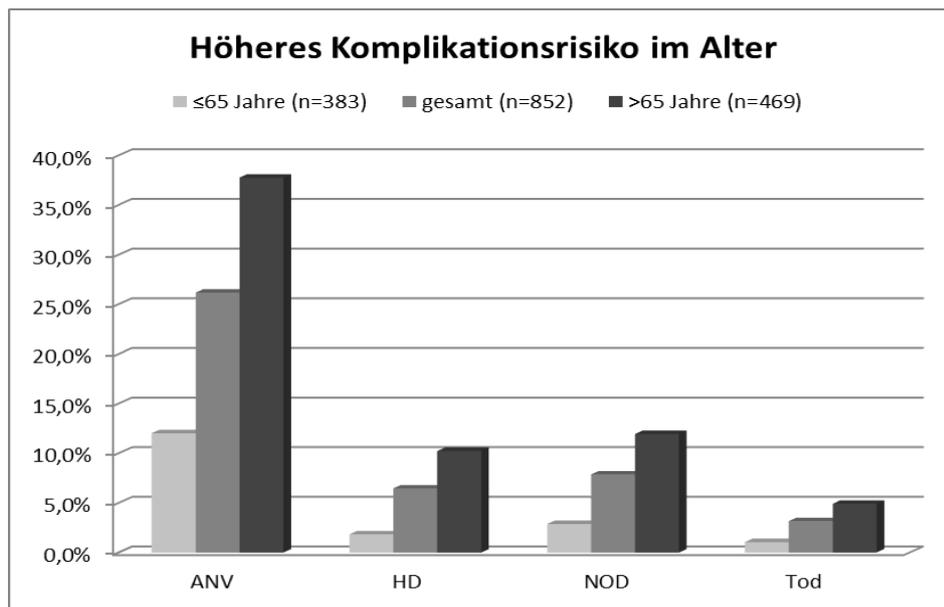
#### 4.3.5 Alter

Neben den oben analysierten Parametern als Marker für Niere, Leber und Herz spielt auch das Patientenalter eine entscheidende Rolle bezüglich des postoperativen Outcomes. So steigt mit fortschreitendem Alter auch die Multimorbidität.

Bei Betrachtung der Studienpopulation ergaben sich durchweg altersabhängig signifikante Unterschiede bezüglich des postoperativen Komplikationsrisikos, sodass das Alter per se einen unabhängigen Risikofaktor für einige Komplikationen darzustellen scheint. Insbesondere für ANV und NOD konnte eine Signifikanz des Alters in der multivariaten Analyse aufgezeigt werden. Als optimaler Grenzwert für die meisten Endpunkte ergab sich hierbei das vollendete 65. Lebensjahr.

So tritt bei den über 65-Jährigen in 37,7% der Fälle ein ANV auf und damit 1,4 Mal häufiger als in der Gesamtpopulation (26,2%). Bei den unter 66-Jährigen erleiden lediglich 12,0% ein Nierenversagen. Dies entspricht einer Odds Ratio von 4,4 zwischen den älteren und den jüngeren Studienteilnehmern. In der Folge müssen sich jüngere Patienten nur in 1,8% der Fälle einer Dialyse unterziehen, während die Älteren in 10,2% darauf angewiesen sind (Odds Ratio 6,1).

**Abbildung 12: Höheres Komplikationsrisiko im Alter**



Gleichzeitig entwickeln die über 65-Jährigen häufiger eine NOD (Odds Ratio 4,6) und haben eine höhere postoperative Mortalität als die unter 66-Jährigen (Odds Ratio 4,9).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ein Anstieg der Laborparameter Cystatin C, gGT, proBNP, die stellvertretend für wichtige Organe untersucht worden waren, sowie ein höheres Lebensalter jeweils mit einem gesteigerten Komplikationsrisiko assoziiert ist. Dabei beträgt die Odds Ratio für das Auftreten eines ANV in den Patientengruppen mit stark erhöhten Laborwerten gegenüber der jeweiligen Restpopulation, je nach Parameter, 6,1 für Cystatin C, 2,6 für gGT, 4,6 für proBNP beziehungsweise 4,4 für Patienten über 65 Jahre. Analoges gilt für die Endpunkte Hämodialyse, NOD und Tod.

#### **4.4 Homcas-Score**

Basierend auf der Überlegung, dass die präoperative Organfunktion verschiedener Organsysteme sowie das Lebensalter für das Auftreten von Komplikationen als Risikofaktoren anzusehen sind, sollten repräsentative Parameter dieser Organsysteme, die idealerweise als unabhängige Risikofaktoren für Komplikationen identifiziert werden konnten, zu einem Score kombiniert werden. Anhand dieses einfach zu errechnenden Score-Wertes sollte dann das Risiko von Komplikationen nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff vorhersagbar sein, ähnlich dem

EuroSCORE als Prognoseparameter für die 30-Tages-Mortalität nach solchen Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen.

Die Höhe der für den Homcas-Score relevanten Parameter scheint mit einer Zunahme der Komplikationen assoziiert zu sein. Daher wurden Grenzwerte für jeden der 4 Parameter des Scores festgelegt. Dies erfolgte auf der Basis der unter 3.1 bis 3.5 gezeigten Ergebnisse und ggf. Anpassungen für eine im Alltag einfachere Anwendung: Für das Cystatin C wurde der Normwert übernommen ( $\leq 1,09\text{mg/dl}$ ), für die gGT der Normwert für Frauen ( $\leq 40\text{U/l}$ ) und für das proBNP ein Wert von  $600\text{pg/ml}$ , unabhängig vom Alter, Geschlecht oder der renalen Funktion. Die Normwerte liegen formal zwischen  $<63$  bis  $<738\text{ng/l}$ , auf der anderen Seite besteht eine Korrelation der Höhe der proBNP-Werte mit den NYHA-Stadien [35]:

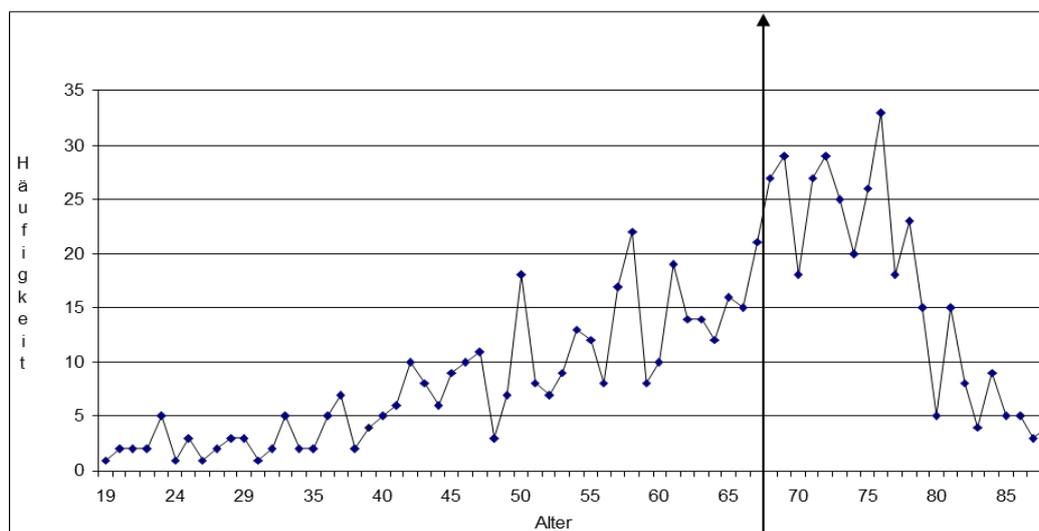
NYHA I:  $< 500$  (- 1200)

NYHA II:  $<1000$  (- 2600)

NYHA III:  $<1600$  (- 3500)

NYHA IV:  $>1600$  (-  $>5000$ )

**Abbildung 13: Altersverteilung der Studienpopulation**



Obwohl der Altersmeridian rechnerisch bei 67,1 Jahren lag, wurde als Grenzwert das vollendete 65. Lebensjahr festgelegt, was dem berechneten optimalen Grenzwert für viele Endpunkte nahe kommt und da sich auch hierfür eine gute Trennschärfe bei der Berechnung des Homcas-Scores ergab. Zudem ist dieser Wert im Alltag leicht zugänglich.

Der Score errechnet sich, indem für jeden dieser 4 Werte bei Überschreiten des festgelegten Grenzwertes ein Punkt berechnet wird. Entsprechend ergeben sich 0-4 Score-Punkte:

<b>0 Punkte für:</b>	<b>1 Punkt für:</b>
Alter ≤65 Jahre	Alter >65 Jahre
Cystatin C ≤1,09 mg/l	Cystatin C >1,09 mg/l
gGT ≤40 U/l	gGT >40 U/l
proBNP ≤600 pg/ml	proBNP >600 pg/ml

**Tabelle 21: Berechnungsgrundlage für Score**

Für insgesamt 637 Patienten der Studienpopulation lagen präoperativ alle vier Parameter vor und konnten zur Erstellung des Homcas-Scores herangezogen werden.

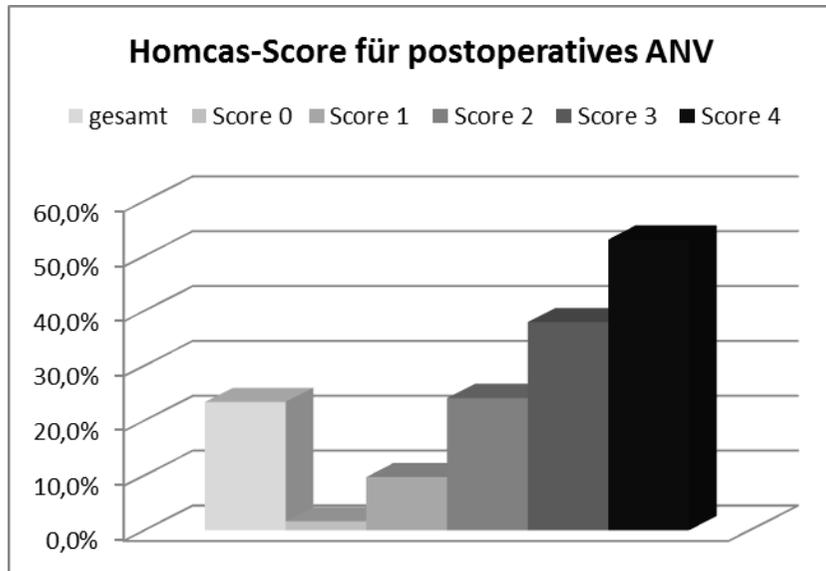


Abbildung 14: Homcas-Score für postoperatives ANV

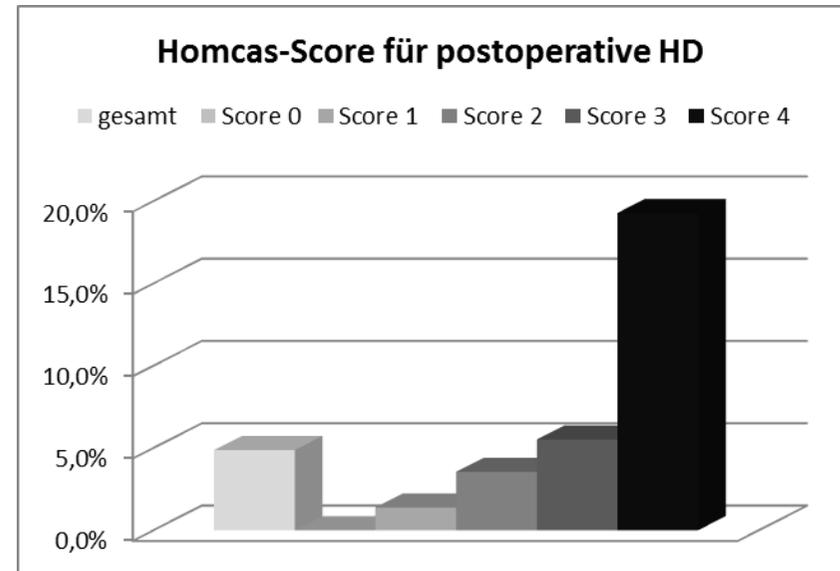


Abbildung 15: Homcas-Score für postoperative HD

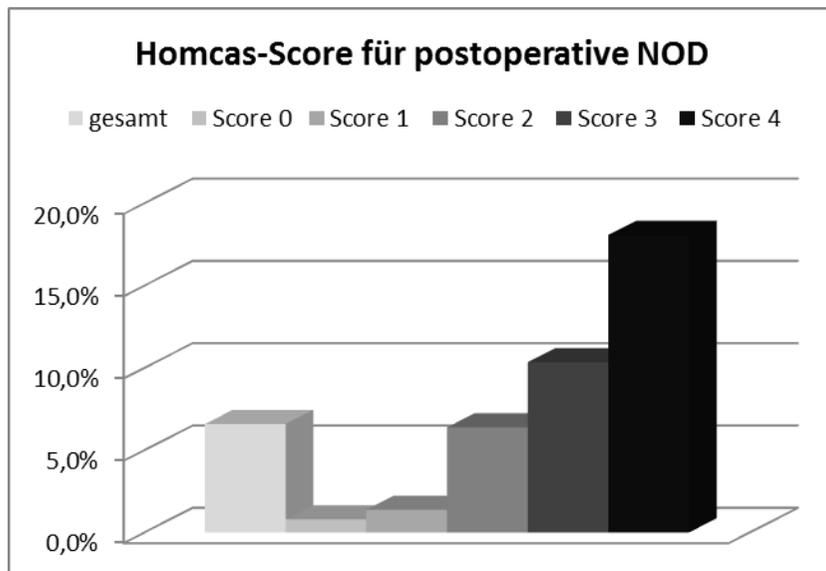


Abbildung 17: Homcas-Score für postoperative NOD

gesamt  
(n=637)

Score 0  
(n=124)

Score 1  
(n=144)

Score 2  
(n=141)

Score 3  
(n=145)

Score 4  
(n=83)

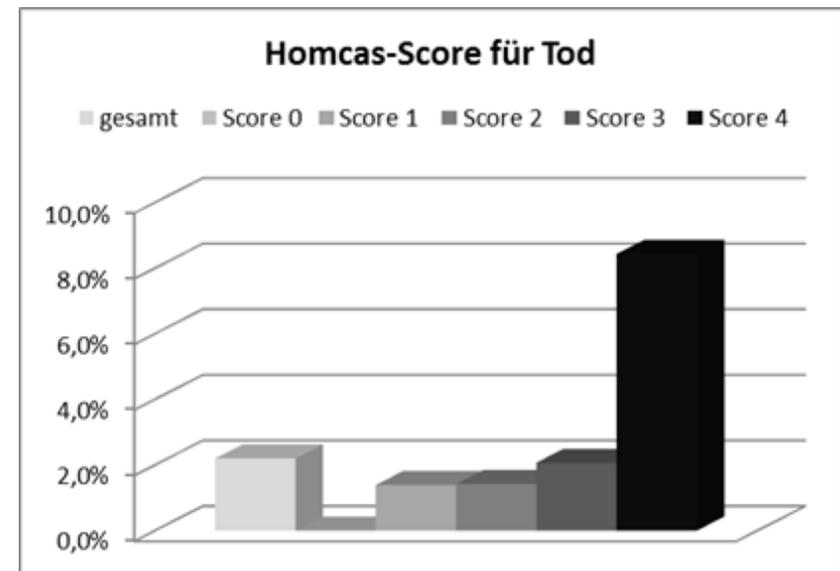


Abbildung 16: Homcas-Score für Tod

Insgesamt korreliert die Höhe des errechneten Homcas-Scores mit dem Auftreten der definierten Endpunkte.

Proportional zum Score-Anstieg steigt das Auftreten eines postoperativen ANV. So entwickeln Patienten mit Höchstpunktzahl zu 53,0% ein Nierenversagen, während das Risiko in der Gesamtpopulation nur 23,4% beträgt. Dies entspricht einem relativen Risiko von 2,3. Beim spezifischen Vergleich der Untergruppen beträgt das relative Risiko zwischen Patienten mit einem Score von 4 und den Niedrigrisikopatienten (Score 0) 32,8 für das akute Nierenversagen. Das Auftreten einer postoperativen Dialysepflicht korreliert insbesondere mit hohen Score-Werten. Dagegen zeigt sich bei einem Score von 0 keine Dialysepflicht, das ANV-Risiko liegt lediglich bei 1,6% und eine NOD tritt in nur 0,9% der Fälle auf. Insgesamt ist es bei Score-Höchstpunktzahl 25,4 mal so wahrscheinlich temporär dialysepflichtig zu werden als bei einem Score von 0 oder 1. In der Gruppe mit einem Score von 4 gibt es 3,1 Mal (Odds Ratio) so viele Patienten, die eine NOD entwickeln als in der Gesamtpopulation. Des Weiteren ist ein Score-Wert von 4 auch mit einer höheren postoperativen Mortalität assoziiert, das relative Risiko zu versterben beträgt 3,8 gegenüber der Gesamtpopulation. Insgesamt traten die Komplikationen ANV, postoperative Dialysepflicht, NOD und Tod bei 4 Punkten im Homcas-Score 20- bis 33-mal häufiger auf als bei einem Scoreergebnis von 0.

Zusammenfassend korreliert die Höhe des Homcas-Scores insbesondere mit der Häufigkeit des Auftretens von ANV und NOD. Für die Endpunkte Hämodialyse und Tod zeigt sich ein erhöhtes Risiko vor allem bei hoher Scorepunktzahl.

#### 4.4.1 Vergleich Homcas-Score - Euroscore

Zur Abschätzung der Güte dieses neuen Scores soll zunächst ein direkter Vergleich mit dem klinisch häufig verwendeten, spezifischen herzchirurgischen EuroSCORE erfolgen. Hierfür wird für jeden Endpunkt die durchschnittliche Punktzahl verglichen, wie nachfolgend in Tabelle 22 gezeigt.

	<b>EuroSCORE (standard)</b>	<b>EuroSCORE (log)</b>	<b>Homcas-Score</b>
AKIN 0	5,4 ±2,6	10,5 ±83,7	1,58 ±1,3
AKIN 1	7,0 ±3,3	13,5 ±14,6	2,68 ±1,0
AKIN 2	8,3 ±3,5	16,7 ±17,9	2,70 ±0,9
AKIN 3 ohne HD	8,2 ±3,3	17,6 ±18,1	3,15 ±0,9
AKIN 3 mit HD	8,7 ±2,5	16,9 ±11,1	3,23 ±0,9
NOD	7,8 ±3,0	15,9 ±12,3	2,98 ±1,0
Tod	8,1 ±1,9	13,9 ±5,9	3,07 ±1,1

**Tabelle 22: Vergleich Homcas-Score – Euroscore**

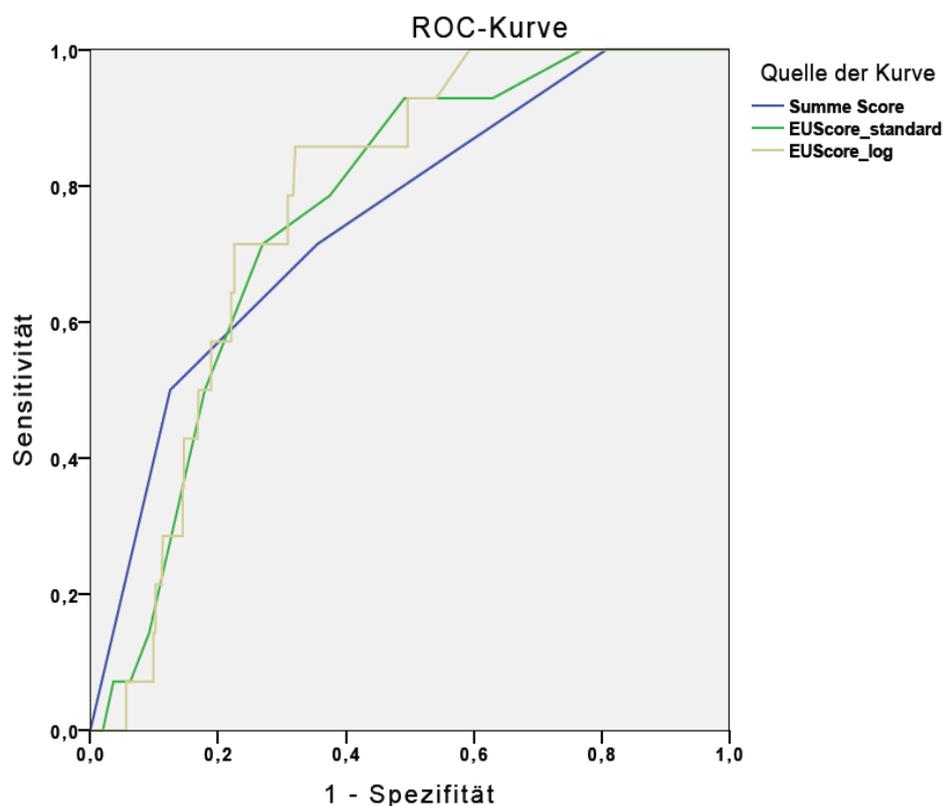
Beide Scores ergeben den niedrigsten Wert bei Patienten ohne ANV. Bei Auftreten eines ANV nimmt die Höhe des Homcas-Scores mit dem Schweregrad des ANV zu, was nur angedeutet beim EuroSCORE der Fall ist.

Patienten, die verstarben oder eine NOD entwickelten, haben durchschnittlich einen niedrigeren Score als Patienten mit einem schwereren ANV (AKIN II, III mit oder ohne Dialysepflicht).

Nachfolgend wurde die prädiktorische Wertigkeit der Scores anhand der Fläche unter den entsprechenden ROC-Kurven (AUC) verglichen.

#### 4.4.1.1 ROC-Kurve für den Endpunkt Tod

Abbildung 18: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod



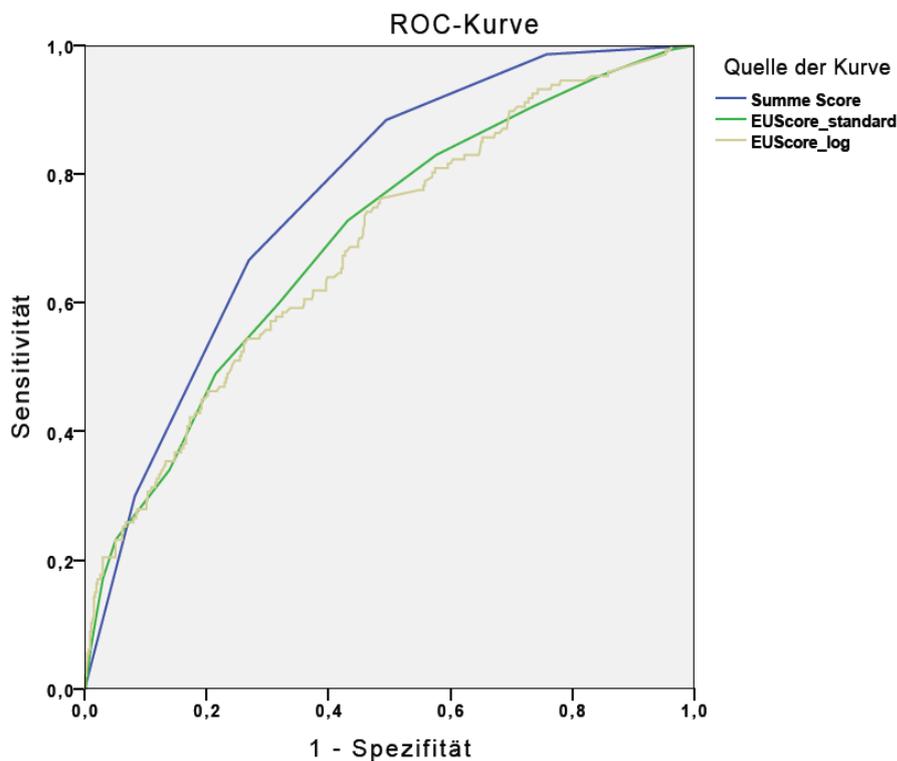
Variable(n) für Testergebnis bzgl. Tod	Fläche
Summe Homcas-Score	0,751
EuroScore (standard)	0,761
EuroScore (log)	0,775

Tabelle 23: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt Tod

Für den Endpunkt Tod ergeben sich sowohl für den postoperativen Mortalitätsprädiktor EuroSCORE als auch für den Homcas-Score nahezu identische Werte.

#### 4.4.1.2 ROC-Kurve für den Endpunkt ANV ohne Dialysepflicht

Abbildung 19: ROC-Kurve für den Endpunkt ANV ohne Dialysepflicht



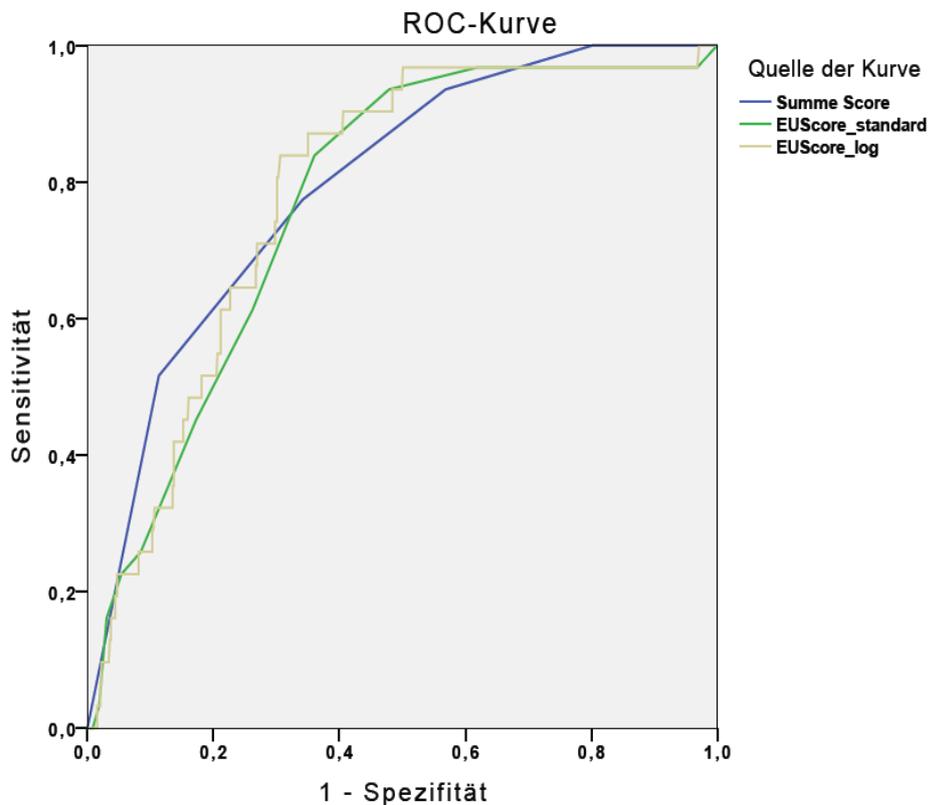
Variable(n) für Testergebnis bzgl. ANV ohne Dialysepflicht	Fläche
Summe Homcas-Score	0,764
EuroScore (standard)	0,699
EuroScore (log)	0,689

Tabelle 24: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt ANV ohne Dialysepflicht

Die prädiktorische Wertigkeit des Homcas-Scores ist im Vergleich zum EuroSCORE besser bezüglich des Endpunktes postoperatives ANV. Der EuroSCORE bleibt hierbei sogar unterhalb der Schwelle von 0,700, die als Mindestanforderung an Risikomarker gestellt wird.

#### 4.4.1.3 ROC-Kurve für den Endpunkt AKIN 3 mit Dialysepflicht

Abbildung 20: ROC-Kurve für den Endpunkt AKIN 3 mit Dialysepflicht



Variable(n) für Testergebnis bzgl. AKIN 3 mit Dialysepflicht	Fläche
Summe Homcas-Score	0,794
EuroScore (standard)	0,771
EuroScore (log)	0,783

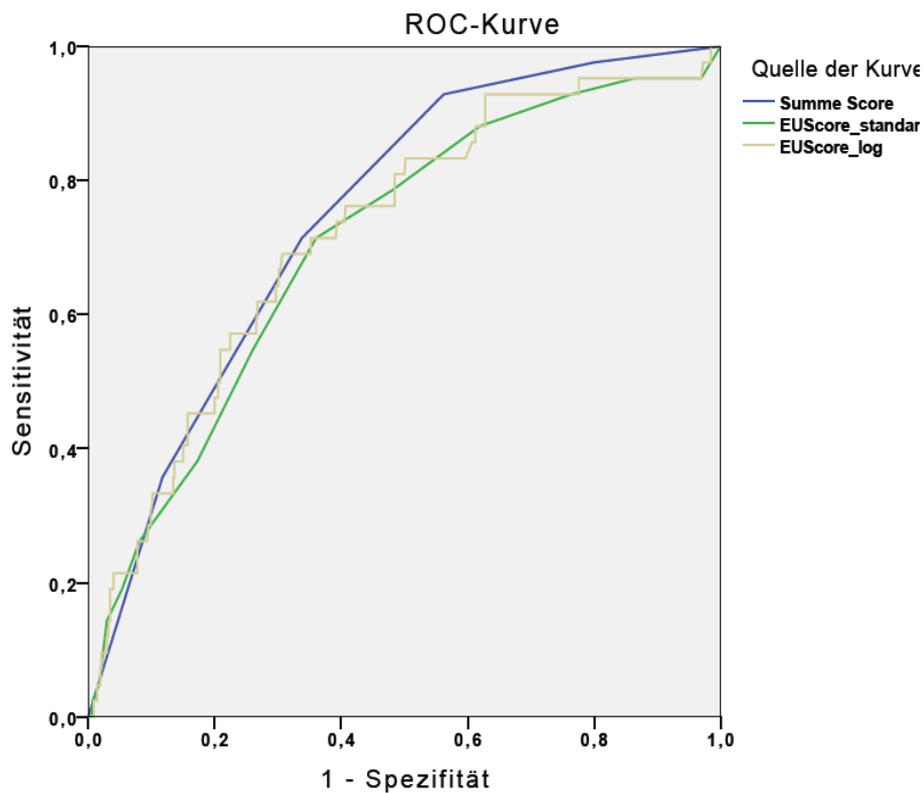
Tabelle 25: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt ANV mit Dialysepflicht

In Bezug auf die postoperative Dialysepflicht entspricht die Aussagekraft des Homcas-Scores der des EuroSCOREs.

#### 4.4.1.4 ROC-Kurve für den Endpunkt NOD

Bezüglich des Endpunktes NOD ergibt sich mit beiden Scores eine vergleichbare prädiktorische Wertigkeit, wobei der Homcas-Score dem EuroSCORE leicht überlegen zu sein scheint.

Abbildung 21: ROC-Kurve für den Endpunkt NOD



Variable(n) für Testergebnis bzgl. NOD	Fläche
Summe Score	0,747
EuroScore (standard)	0,706
EuroScore (log)	0,721

Tabelle 26: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt NOD

In der Summe scheint der Homcas-Score dem herzchirurgischen EuroSCORE mindestens gleichwertig bezüglich den Endpunkten Tod, postoperativer Dialysepflicht und NOD zu sein. Die prädiktorische Wertigkeit dieses einfachen klinischen Prognose-Scores gegenüber des EuroSCOREs zeigt sich insbesondere bei der Vorhersage eines nicht-dialysepflichtigen ANV.

## 5 Diskussion

Der **Homburg Cardiac Surgery Score** (Homcas-Score) ist ein einfach zu berechnender Prognosescore zur Abschätzung des Auftretens von Outcome und Komplikationen nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff. Obwohl er nur auf wenigen klinischen Routinelaborparametern und dem Alter basiert, ist seine Aussagekraft vergleichbar mit der des EuroSCOREs hinsichtlich der Mortalität und in Bezug auf Komplikationen wie einem ANV oder einer NOD diesem sogar leicht überlegen.

Mit dem Ziel, das Mortalitätsrisiko abzuschätzen, wurden bereits verschiedene Scores entwickelt, wobei sich insbesondere der EuroSCORE international etabliert hat [27]. Daneben gab es auch immer wieder Versuche, auf der Basis verschiedener klinischer Parameter und nachgewiesener Risikofaktoren Scores zu entwickeln, auf deren Basis auch andere Komplikationen wie ein ANV oder auch die ökonomischen Aspekte wie Aufenthaltsdauer oder Beatmungszeiten vorhergesagt werden könnten [54]. Letztlich haben sich diese Scores aber nicht durchgesetzt, weil ihre Berechnung komplex, die Aussagekraft begrenzt ist und insbesondere eine Konsequenz im klinischen Alltag fehlt. Denn einerseits würde niemand die Durchführung einer kardiochirurgischen Operation auf der Basis eines solchen Scores aus ethischen Gründen ablehnen. Andererseits ergibt sich bislang keine therapeutische Konsequenz aus diesem Wissen. Dennoch haben diese Scores dazu geführt, Patienten mit hohem Risiko für Komplikationen zu identifizieren, wodurch diese Komplikationen meist rascher erkannt und diesen gegebenenfalls auch schneller therapeutisch begegnet werden kann. Zudem schaffen gerade solche Scores eine objektive Vergleichbarkeit der Patienten, die in unterschiedlichen Krankenhäusern behandelt werden. Durch den hierdurch geschaffenen Konkurrenzdruck verbessert sich die Qualität der jeweiligen Einrichtung, da ein allgemein gültiges Ranking stets einen Anreiz zur Optimierung der internen Strukturen und Arbeitsweisen bietet.

Das Ziel dieser Untersuchung war es daher, Risikofaktoren für die Entwicklung schwerwiegender Komplikation wie eines ANV oder einer NOD nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff beziehungsweise für die postoperative Mortalität zu identifizieren. Dabei wurden insbesondere die klinischen Routineparameter aus Anamnese, Vorerkrankungen und den Laborwerten überprüft, um potentielle Risiko-

beziehungsweise Prognosefaktoren zu identifizieren und auf ihre prognostische Wertigkeit hin zu untersuchen. Der hieraus entwickelte Homcas-Score kann ohne Hilfsmittel und anhand weniger, einfach zu merkender Parameter (Alter, gGT, Cystatin C und proBNP) im Kopf errechnet werden, da lediglich jeweils null oder ein Punkt je Parameter addiert werden müssen. Anhand dieser Punktzahl (0 bis 4 Punkte) kann ganz einfach das individuelle Risiko für postoperative Komplikationen abgeschätzt werden. Komplexe Berechnungen, eine ausführliche Anamneseerhebung sowie apparative Voruntersuchungen sind hierfür nicht nötig.

## **5.1 Studienpopulation**

Die dem Score zugrundeliegende Studienpopulation umfasste insgesamt 852 Patienten, darunter 586 Männer und 266 Frauen. Der Frauenanteil entsprach mit 31,2% dem vergleichbarer Studien [55-57]. Viele Vergleichsstudien schließen jeweils nur Patienten ein, die sich einem definierten isolierten Eingriff, z.B. Bypass-OP, unterziehen. Unsere Studie umfasste dagegen diverse elektive Eingriffe, darunter vor allem Vitien- (70,1%) und Bypass-Operationen (37,4%) sowie den Ersatz aortaler Strukturen. Zudem beinhaltete unsere Studie auch Reoperationen (12,2%) sowie kombinierte Eingriffe (41,5%) und spiegelt damit ein breites Operationsspektrum und Patientengut verbunden mit individuell verschiedenen Risikoprofilen wider.

Das durchschnittliche Patientenalter betrug, entsprechend der in der Literatur beschriebenen Werte,  $63,6 \pm 14,6$  Jahre [56, 57] und auch der BMI von  $27,8 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> entsprach anderen, vergleichbaren Populationen. Zu den typischen Vorerkrankungen, die mit kardialen, vaskulären und renalen Komplikationen assoziiert sind, zählten die arterielle Hypertonie (88,0%), die Herzinsuffizienz (86,4%) sowie die KHK (43,0%).

Auffällig ist die mit 88,0% beinahe verdoppelte Rate an Hypertonikern im Vergleich zu isolierten koronaren Bypass-Studien (40,1-50,6% Hypertoniker) [57]. Dieser Aspekt lässt sich möglicherweise durch den mit 70,1% hohen Anteil an operationsbedürftigen Klappenstenosen und -insuffizienzen in unserer Studie erklären, da diese häufig mit einer arteriellen Hypertonie vergesellschaftet sind. So beträgt der Anteil an Hypertonikern in Vergleichsstudien bei Patienten mit Aortenklappenstenose bis zu 78% [58]. Die Studie von Karkouti et al. [59] umfasst neben einem großen Anteil an Bypässen auch Vitienoperationen, hier beträgt der Anteil an Hypertonikern ebenfalls bis zu 70% und ähnelt damit unseren Daten.

Eine Herzinsuffizienz, die anhand der NYHA-Kriterien definiert wurde, wiesen 86,4% der Patienten auf. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion (EF) betrug 58,6%. In der Studie von Biancari [56] wiesen, vergleichbar unseren Daten, 83,1% der Patienten eine EF von >50% auf.

Neben der Erfassung dieser relativ typischen kardiovaskulären Vorerkrankungen scheint auch das Patientenalter selbst ein Risikofaktor für Komplikationen zu sein. So waren 54,6% unserer Studienteilnehmer über 65 Jahre alt und entwickelten im Vergleich zu den jüngeren Studienteilnehmern deutlich häufiger postoperative Komplikationen. Insgesamt waren Patienten, die ein ANV entwickelten, im Schnitt 10 Jahre älter als diejenigen ohne renale Komplikationen (AKIN 0:  $60,9 \pm 15,1$  vs. AKIN 1-3:  $71,1 \pm 9,5$ ). Entsprechend sind die postoperativ temporär dialysepflichtigen Patienten die Ältesten, mit im Durchschnitt  $73,9 \pm 7,2$  Jahren. Demzufolge scheint ein höheres Lebensalter allein schon einen Risikofaktor für das Auftreten eines ANV darzustellen. Auch Chertow et al. [54] konnten, neben einer präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion, ein hohes Alter als einen der Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV identifizieren. Dass die Inzidenz eines postoperativen ANV mit zunehmenden Alter ansteigt, belegen auch die Daten von Fortescue et al. [60]. Umso wichtiger ist demzufolge eine präzise präoperative Einschätzung der renalen Funktion, insbesondere im hohen Alter.

## **5.2 Präoperative Risikofaktoren und postoperative Komplikationen**

### **5.2.1 Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion**

Auch durch den Einsatz der HLM steigt das Risiko für die Entwicklung eines ANV [18], sodass die Nierenfunktionseinschätzung ein essentieller Bestandteil der präoperativen Risikostratifizierung ist. Hierzu können verschiedene Laborparameter wie Kreatinin, Cystatin C oder die eGFR nach den jeweils verschiedenen Formeln herangezogen werden. Auf der Basis der Kreatininwerte ist die tatsächliche präoperative Nierenfunktion kaum einschätzbar (durchschnittliche Kreatininwerte für Männer hochnormal  $1,2 \pm 0,4$  mg/dl, für Frauen oberhalb des Normbereichs  $1,0 \pm 0,6$  mg/dl). Dennoch wird im klinischen Alltag in erster Linie der Kreatininwert bestimmt und beachtet, wenngleich anhand des Kreatininwertes allein keine verlässliche Aussage bezüglich der präoperativen Nierenfunktion möglich ist [61].

Hingegen lag der präoperative Cystatin C-Wert mit  $1,18 \pm 0,5$  mg/l oberhalb der Nom, was auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hinweist. Diese Nierenfunktions-

einschränkung wurde auch durch die verschiedenen Formeln zur Abschätzung der GFR, die entweder das Kreatinin oder das Cystatin C als Berechnungsgrundlage verwenden, bestätigt. So ergaben die vier überprüften Formeln eGFR-Werte von 72,5-82,5 ml/min für die Gesamtpopulation. Dies entspricht einer Nierenfunktions-einschränkung entsprechend dem kDOQI-Stadium II.

Die Betrachtung eines Kreatininwertes kann daher ohne die korrigierende Berücksichtigung des Alters und der vermuteten Muskelmasse zu einer Überschätzung der renalen Funktion führen. Klinisch ist eine Überschätzung der renalen Funktion kritischer als eine falsch niedrige Einschätzung zu sehen, z.B. vor dem Hintergrund einer sich hieraus möglicherweise ergebenden Medikamentenüberdosierung.

In den meisten Laboren erfolgt eine automatische Berechnung der GFR nach MDRD (zum Zeitpunkt der Studiendauer), da die verschiedenen Formeln zur eGFR-Berechnung eine bessere Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion ermöglichen als das Kreatinin alleine [22].

Leider erfolgte diese Berechnung aber nur für Patienten bis zum 70. Lebensjahr. Gerade bei Patienten ab 70 Jahren mit wenig Muskelmasse besteht daher die Gefahr, die renale Clearance zu überschätzen, wenn im klinischen Alltag fälschlicherweise ein normwertiges Kreatinin mit einer normwertigen Nierenfunktion gleichgesetzt wird.

Bezüglich des Faktors Alter zeigen alle Formeln eine eingeschränkte eGFR bei den >70jährigen an. Dieser Unterschied in der eGFR zeigt sich auch im mittleren Cystatin C-Wert, der im Vergleich der beiden Subgruppen bei den Jüngeren mit 1,05 mg/l im Normbereich liegt, während die älteren Patienten im Durchschnitt einen Cystatin C-Wert von 1,40 mg/l aufweisen, entsprechend einer deutlichen Einschränkung der GFR. Der Kreatininwert hingegen ist mit 1,1mg/dl bei den ≤70jährigen bzw. 1,2 mg/dl bei den >70jährigen nahezu unverändert und spiegelt den Nierenfunktionsverlust im Alter damit nicht adäquat wider.

Die Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion anhand des Cystatin C erscheint daher günstiger verglichen mit dem Kreatinin [62, 63], insbesondere beim älteren Patienten [62]. Anhand der eGFR-Formeln wird eine Einschränkung der Nierenfunktion im Alter erfasst. Hierbei weisen die verschiedenen Formeln eine leichte Schwankungsbreite auf, was auf die jeweils einfließenden Parameter zurückgeführt werden kann. Zudem wurden verschiedene Formeln für

unterschiedliche Zielgruppen konzipiert, die MDRD-Formel für niereninsuffiziente Patienten [22], die CKD-EPI-Formel, um auch Nierengesunde besser zu erfassen [64].

Interessanterweise zeigte sich im Rahmen unserer Studie, dass die MDRD-Formel, obschon sie formal nicht für Patienten >70 Jahre validiert ist [22], keine relevanten Abweichungen im Vergleich zu den anderen zugelassenen Formeln für Patienten >70 Jahre bei der Berechnung der eGFR ergab. Insgesamt gilt, dass die alleinige Verwendung des präoperativen Kreatininwertes keine adäquate Einschätzung der renalen Funktion und damit des individuellen Risikos ermöglicht, sondern vielmehr die Nierenfunktion anhand des Cystatin C-Wertes [63, 65] oder anhand der eGFR-Formeln abgeschätzt werden sollte.

Im postoperativen Verlauf treten individuelle Schwankungen der Nierenretentionsparameter auf. So kommt es innerhalb von 24 Stunden meist zu einem leichten Abfall des Kreatininwertes. Bereits ein geringfügiger Anstieg ist jedoch mit einem 3,3-fach höheren Auftreten eines ANV assoziiert.

Beim Cystatin C sind dagegen sowohl ein Anstieg als auch ein relevanter Abfall des postoperativen Cystatin C-Wertes mit einem 2,7-fach höheren Risiko für das Auftreten eines ANV verbunden. Hiermit konnte gezeigt werden, dass Schwankungen von Cystatin C und Kreatinin bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem kardiochirurgischen Eingriff prognostisch bedeutsam für ein postoperatives ANV sind [66].

### **5.2.2 Postoperatives ANV und Dialysepflicht**

Die Bedeutung der adäquaten Beurteilung der präoperativen Nierenfunktion liegt in der hierdurch möglichen Risikoabschätzung bezüglich einer ANV-Entwicklung. So gehen minimale präoperative Nierenfunktionseinschränkungen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen und einer erhöhten Mortalität einher [55, 67]. Insgesamt entwickelten 26,1% der Patienten ein ANV, und insgesamt waren 6,5% zeitweise dialysepflichtig. In einer Studie von Khilji et al. [7] wurden vergleichbare Werte für die Entwicklung eines ANV nach Bypass-Operation gefunden. In der Literatur werden Inzidenzen eines postoperativen ANV von bis zu 30% für ein postoperatives ANV angegeben [8]. In einer großen Studie von Hobson et al. [57] betrug die Inzidenz des ANV sogar 43%, was auf teils gleichzeitig erfolgte aorten chirurgische Eingriffe zurückgeführt wurde. Als Ursachen für das erhöhte ANV-

Risiko herzchirurgischer Patienten wurden in der Literatur unter anderem Procedere-abhängige von Patienten-abhängigen Risikofaktoren unterschieden. Zu den Procedere-abhängigen Gründen zählen der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation und die Aortenabklemmzeit [8, 18]. Die hierdurch bedingte Minderperfusion der Organe gefährdet insbesondere die sensiblen Nieren, da bei niedrigen Blutdruckwerten die Autoregulationsschwelle der Nieren unterschritten wird und es in der Folge zu einer ischämischen Gewebsschädigung kommen kann. Auf der anderen Seite stehen die Patienten-abhängigen Risikofaktoren, zu denen die präoperative Nierenfunktionseinschränkung, periphere Gefäßerkrankungen, COPD, Linksherzerkrankungen und das weibliche Geschlecht gehören [8]. Wie wichtig die Nierenfunktion für das postoperative Outcome ist, zeigen diverse Studien [55, 68]. Neben der präoperativen Nierenfunktion spielt aber auch das Auftreten eines ANV beziehungsweise dessen Ausprägung für das Outcome eine bedeutsame Rolle. In unserer Studie zeigte sich eine Mortalitätsrate von 30,9% bei Patienten mit einem postoperativ dialysepflichtigen ANV, 3,6% Mortalität bei Patienten mit einem nichtdialysepflichtigen ANV gegenüber einer Sterberate von 1,3% bei Patienten ohne diese Komplikation. Daten von Chertow et al. belegen, dass postoperativ temporär dialysepflichtige Patienten zu 63,7% versterben [54], während die Mortalitätsrate bei nicht-dialysepflichtigen Patienten lediglich 4,3% beträgt.

### **5.2.3 Postoperative NOD**

Eine weitere gravierende postoperative Komplikation ist die NOD, die als funktionell-spastische mesenteriale Ischämie bei fehlendem arteriellen Gefäßverschluss definiert ist [15]. Sie liegt bei 20-30% aller akuten mesenterialen Ischämien vor [16]. Als ursächlich für die Entwicklung einer NOD gelten kardiogener Schock, Sepsis sowie Hypotension im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe unter Einsatz der HLM [15]. Auch der Einsatz vasokonstriktorisches wirkender Substanzen (z.B. postoperative Verwendung von Katecholaminen zur Kreislaufstabilisierung) steigert das Risiko für eine NOD [14]. Diese in der Literatur beschriebenen möglichen Ursachen einer NOD treffen auf einen Großteil des herzchirurgischen Patientenguts zu. Unsere Studienpatienten entwickelten im postoperativen Verlauf zu 7,9% eine NOD. In der Literatur werden lediglich einzelne Fälle einer postoperativen NOD nach herzchirurgischer Operation beschrieben [69], sodass solide Vergleichsdaten fehlen. Nach akuter Aortendissektion sind dagegen NOD-Inzidenzen von 19% beschrieben worden [70]. Diese Unterschiede zu anderen Studien erklären sich auch dadurch,

dass alle Patienten bei klinischem Verdacht auf NOD in unserem Zentrum angiographiert werden. Die angiographische Diagnose der NOD erfolgt anhand der kürzlich publizierten NOD-Kriterien [17].

Anhand unserer Studiendaten konnten wir eine Assoziation des Auftretens einer NOD und des Auftretens eines ANV erkennen. 83,6% der Patienten mit nachgewiesener NOD hatten auch ein ANV, wohingegen bei 25,1% der Patienten mit ANV auch eine NOD auftrat. Bei postoperativ temporär dialysepflichtigen Patienten lag sogar in 72,7% eine Komorbidität mit der NOD vor. In der multivariaten Analyse konnte die NOD als ein unabhängiger Risikofaktor für das ANV sowie den postoperativen Tod identifiziert werden. In der Literatur sind bislang nur wenige Fälle dieser Koinzidenz beschrieben worden. Yu et al. [71] zeigten das sehr seltene Auftreten einer NOD bei langjährigen Dialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bezüglich einer NOD-Entwicklung im Rahmen eines akuten Nierenversagens fehlen bisher jedoch solide Vergleichsdaten. Diese erstmals anhand unserer Studiendaten aufgezeigte mögliche Assoziation zwischen einem ANV und einer NOD wirft die Frage nach einem gemeinsamen pathophysiologischen Prinzip auf, z.B. ausgehend von den Gefäßen. Allerdings kann hierbei aufgrund der geringen Patientenzahl allenthalben spekuliert werden. Dieser interessante Aspekt könnte in größeren Kollektiven überprüft werden.

Mit dem Auftreten eines ANV und einer NOD steigt auch das Mortalitätsrisiko deutlich. Der postoperative Tod war ebenfalls ein Endpunkt, wenngleich aufgrund der geringen Ereigniszahl die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist.

#### **5.2.4 EuroSCORE**

Mittels des spezifisch herzchirurgischen EuroSCOREs wurde der Studienpopulation eine postoperative 30-Tage-Mortalität von  $5,8 \pm 3,1\%$  prognostiziert. Die tatsächliche postoperative Mortalität betrug dagegen 3,2%, entsprechend den Inzidenzen in vergleichbaren Studien (2,2% [55], 1,6-2,8% [56], 3,7% [72], 5,2% [73]). Der EuroSCORE scheint demzufolge, wie auch andere Studien bestätigen [29, 74], das heutige Mortalitätsrisiko zu überschätzen. Mögliche Ursachen sind verbesserte Operationstechniken und eine optimierte postoperative intensivmedizinische Versorgung. Seit Anfang 2012 existiert der neue EuroSCORE II [72] der eine überarbeitete Version des ursprünglichen EuroSCOREs darstellt und eine an die heutigen Verhältnisse angepasste postoperative 30-Tage-Mortalität prognostizieren

soll. Bei Anwendung des EuroSCORE II auf die vorliegende Studie ergab sich eine geschätzte 30-Tage-Mortalität von 3,88%. Im Vergleich zur ersten Version werden neben den bekannten Faktoren zusätzlich ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie das NYHA-Stadium in die Analyse mit einbezogen. Die Berechnung bleibt allerdings unverändert kompliziert, erfordert eine Vielzahl an präoperativ durchzuführenden diagnostischen Maßnahmen und ist weiterhin nur unter großem Zeitaufwand und mithilfe eines entsprechenden Rechenprogramms möglich.

### **5.3 Entwicklung des Homcas-Score**

Diese Problematik warf die Frage auf, ob es nicht möglich wäre, anhand weniger, einfach verfügbarer Standardparameter einen Score zu entwickeln, der es direkt am Patientenbett ermöglicht, eine konkrete Aussage über das zu erwartende postoperative Komplikations- und Mortalitätsrisiko zu treffen. Zunächst stellte sich die Frage, welche Parameter geeignet wären, einerseits eine Aussage über ein spezielles Organsystem zu machen und andererseits darüber hinaus auch eine prognostische Funktion bezüglich gewisser postoperativer Komplikationen zu besitzen. Wie im Ergebnisteil dargestellt, konnten wir für die Endpunkte ANV, NOD und Tod viele Risikofaktoren beziehungsweise prognostische Parameter im Rahmen der uni- und multivariaten Analyse identifizieren. Aufgrund ihrer prognostischen Wertigkeit für diese Endpunkte und vor dem Hintergrund der Überlegung wenigstens drei verschiedene Organsysteme abzubilden, wurden das proBNP, das Cystatin C und die gGT genommen. In Kombination mit dem Lebensalter wurde auf Basis dieser vier Parameter der Homcas-Score zur Risikoabschätzung entwickelt. Auf Basis der festgestellten Komorbiditäten von ANV, NOD und Tod entwickelten wir einen einfachen klinischen Prognose-Score, der nicht isoliert die Mortalität eines Patienten vorhersagt, sondern darüber hinaus postoperative Komplikationen wie ANV und NOD prognostizieren kann.

#### **5.3.1 ProBNP**

Das proBNP wurde als Marker der Herzinsuffizienz zur Einschätzung der präoperativen kardialen Funktion gewählt. Als Marker der Herzfunktion standen zuvor auch die NYHA-Klassifikation sowie die Ejektionsfraktion (EF) zur Diskussion. Allerdings ist die Zuordnung eines Patienten zu einem NYHA-Stadium häufig sehr subjektiv und je nach Untersucher und Patientenaussage sehr variabel. Das Problem bei Verwendung der EF ist, dass sie nicht immer verfügbar ist. Zudem ist die EF nur

bedingt objektiv, da die Aussagekraft stark mit der Erfahrung des Untersuchers korreliert und sich in Studien als prognostisch schlechterer Marker der Mortalität im Vergleich zum proBNP und der NYHA-Klassifikation erwiesen hat [75]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie, bei der weder die EF noch die NYHA-Stadien unabhängige Risikofaktoren sind. Daher, aber auch aufgrund der schnellen und einfachen Verfügbarkeit, wurde das proBNP als Marker der Herzfunktion gewählt. Die in 86,4% der Fälle vorliegende Herzinsuffizienz spiegelt sich erwartungsgemäß auch in den präoperativ deutlich erhöhten pro-BNP-Werten ( $\bar{x}$  1575 $\pm$ 3811 pg/ml) wieder. Allerdings bedingt das Bestehen einer Niereninsuffizienz ebenfalls einen Anstieg des proBNP-Wertes, sodass erhöhte proBNP-Werte nicht nur bei Herzinsuffizienz vorliegen, sondern auch falsch hoch im Rahmen einer Niereninsuffizienz, durch Akkumulation des proBNP, sein können. Wie Studien bestätigen sind proBNP-Werte jedoch auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aussagekräftig und prognostizieren als unabhängige Faktoren die individuelle Morbidität und Mortalität [76]. Interessanterweise zeigte sich zwischen der Höhe des präoperativen proBNP-Wertes und dem Auftreten eines ANV eine Assoziation: die präoperativen proBNP-Werte sind bei den Patienten, die im postoperativen Verlauf ein ANV entwickeln, um den Faktor 3 höher als bei denen ohne ANV (AKIN 0: 1032  $\pm$ 2207 pg/ml vs. AKIN 1-3: 3240  $\pm$ 6358 pg/ml). Darüber hinaus waren präoperativ stark erhöhte proBNP-Werte auch mit einer gesteigerten postoperativen Mortalität assoziiert, ebenso wie mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer. Dieser Aspekt wurde auch von Krzych et al. [40] beschrieben.

### **5.3.2 Cystatin C**

Ein akutes Nierenversagen ist eine häufige Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Verwendung der HLM. Die präoperative Nierenfunktion ist hierbei von zentraler Bedeutung [77-79]. Daher ist die Einschätzung der präoperativen renalen Funktion wichtig. Als Marker der Nierenfunktion wurde das Cystatin C verwendet, da dieser Wert im Vergleich zu Kreatinin besser die tatsächliche Nierenfunktion abbildet, insbesondere bei einer eher älteren Population, wie oben dargestellt. Die Nierenfunktion wird präoperativ meist anhand der Normwerte von Kreatinin und Cystatin C abgeschätzt. Wie unsere Daten jedoch belegen, ergibt sich bei 19,7% unserer Studienpopulation eine unterschiedliche Einschätzung der Nierenfunktion, je nachdem, ob man Kreatinin oder Cystatin C als

Marker der Nierenfunktion heranzieht. In Zusammenschau mit den postoperativen Daten zeigt sich, dass ein postoperatives Nierenversagen zuverlässiger auf der Basis der präoperativen Cystatin-C Werte vorhergesagt werden kann [80]. Auch Shlipak et al. [62] konnten zeigen, dass Cystatin C, insbesondere beim älteren Patienten ohne vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, einen prognostischen Marker in Hinblick auf das Mortalitätsrisiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung oder eine sich entwickelnde chronische Niereninsuffizienz darstellt. Der große Vorteil des Cystatin C ist, dass es eine sehr viel höhere Sensitivität im präklinischen Stadium gegenüber Kreatinin aufweist und somit eine Niereninsuffizienz bereits in einem frühen Stadium identifizieren kann. Diese zunächst noch irrelevant erscheinende leichte Nierenfunktionseinschränkung kann sich jedoch in Zusammenhang mit dem hämodynamisch belastenden Einsatz der HLM gravierend verschlechtern und sich somit zu einer bedeutsamen Einschränkung der renalen Funktion bis hin zur temporären Dialysepflicht entwickeln. In der multivariaten Analyse unserer Studiendaten konnte Cystatin C ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines ANV identifiziert werden. Kreatinin stellt hingegen keinen unabhängiger Prognosefaktor dar, sondern konnte lediglich in der univariaten Analyse als Einflussfaktor für ein ANV bestätigt werden. Als Alternative zur präoperativen Nierenfunktionseinschätzung hätten auch die unterschiedlichen Formeln zur Berechnung der GFR verwendet werden können. Damit lässt sich zwar recht verlässlich die renale Funktion abschätzen, allerdings bedarf es hierzu immer einer mehr oder minder komplexen Berechnung, die in der Regel einen Taschenrechner oder Computer voraussetzt. Zudem ist beispielsweise die MDRD-Formel nicht für Patienten über 70 Jahre validiert. Im Zuge unserer Überprüfung auf die prognostische Wertigkeit dieser Formeln zeigte sich in der binomialen logistischen Regressionsanalyse zudem, dass anhand einer eGFR zwar ein ANV vorhersagbar ist, eine NOD oder auch die Ventilationsdauer hingegen nicht zuverlässig prognostiziert werden können.

In der Summe lässt sich anhand des Cystatin C die Nierenfunktion (fast) unabhängig von Alter und Geschlecht sehr gut einschätzen. Zudem zeigte sich das Cystatin C im Vergleich zu anderen Parametern der Nierenfunktion als unabhängiger Risikomarker für die meisten Endpunkte. Darüber hinaus verfügt das Cystatin C über eine gute prädiktorische Wertigkeit für die Endpunkte. Daher wurde Cystatin C, als ubiquitär

verfügbarer, ohne weitere Berechnungen anwendbarer Prognosemarker in den Homcas-Score integriert.

### **5.3.3 GGT**

Im Zuge der Literaturrecherche in Hinblick auf allgemeine Risikofaktoren kardiochirurgischer Patienten, stießen wir in der Literatur auf einen möglichen Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten gGT-Werten und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität [81]. Die daraufhin speziell auf die gGT fokussierte Datenanalyse erbrachte eine mit durchschnittlich  $58,6 \pm 76,0$  U/l bereits im hochnormalen Bereich für Männer beziehungsweise im moderat erhöhten Bereich für Frauen liegende gGT. Wir konnten zeigen, dass präoperativ erhöhte gGT-Werte mit dem Auftreten der postoperativen Komplikationen ANV, NOD und Tod assoziiert sind. So wiesen Patienten mit späteren AKIN-Stadium 1-3 ( $78,8 \pm 93,0$  U/l) präoperativ deutlich erhöhte Werte im Vergleich zu AKIN 0-Patienten ( $51,4 \pm 64,5$  U/l) auf. Sluik et al. [82] konnten bereits einen Zusammenhang zwischen erhöhten gGT-Werten und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko bei Diabetikern herstellen. Lee et al. [81] fanden bei Patienten unter 70 Jahren eine Assoziation zwischen der gGT und der kardiovaskulären Mortalität, während bei Älteren kein Zusammenhang festgestellt werden konnte. In unserer Studie waren präoperativ erhöhte gGT-Werte dagegen in allen Altersklassen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert. Eine Erklärung hierfür könnte in den verschiedenartigen Studienpopulationen liegen. So zogen wir, im Gegensatz zu den anderen beiden Studien, ein herzchirurgisches Patientengut und damit Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil heran.

Primär ist die gGT ein Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion und der Gallenwege. Des Weiteren finden sich erhöhte gGT-Werte bei Patienten mit vermehrter rechtskardialer Belastung, z.B. bei pulmonaler Hypertonie, als Zeichen der Leberstauung. Im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs spielt die Leber als Entgiftungs- und Verstoffwechslungsorgan eine wichtige Rolle. Darüber hinaus werden in der Leber wichtige Gerinnungsfaktoren und das für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks essentielle Albumin produziert. Durch hämodynamische Veränderungen im Rahmen des herzchirurgischen Eingriffes kann es zu Einschränkungen der Leberperfusion und damit der Leberfunktion kommen. Dies könnte mittels der Bestimmung der Indocyanin grün-Clearance untersucht werden [83, 84]. Allerdings wird dieses Verfahren im klinischen Alltag nur allenthalben bei speziellen Fragestellungen eingesetzt. Andere Parameter wie das

Bilirubin, die Gerinnung oder weitere Enzyme sind nur bedingt geeignet, die Leberfunktion abzubilden. Vor diesem Hintergrund, insbesondere aber unter dem Gedanken eines sehr einfach zu haltenden Scores, sollte nur ein Parameter letztlich eingesetzt werden, der in gewissem Umfang die Leberfunktion abbildet und gleichzeitig eine gewisse prognostische Wertigkeit auch für andere Organe beziehungsweise Komplikationen besitzt. Aus diesem Grund wurde die gGT, zumal auch ein in der Literatur beschriebener Risikoparameter, verwendet.

In der multivariaten Analyse der Studiendaten konnte die gGT zwar für keinen der Endpunkte als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, allerdings ist sie ein bedeutender univariater Einflussfaktor für ein ANV. Zudem zeigte die statistische Datenanalyse, dass mit steigenden präoperativen gGT-Werten auch das Mortalitätsrisiko stark ansteigt, sodass eine Assoziation der gGT mit dem postoperativen Komplikationsrisiko zu bestehen scheint. Auch in der Literatur ist bereits ein Zusammenhang zwischen erhöhten gGT-Werten und einer allgemein erhöhten Mortalität, insbesondere in Zusammenhang mit einer ischämischen Herzerkrankung, beschrieben worden [85].

Insbesondere bei Patientin mit Diabetes mellitus steigt das Mortalitätsrisiko bei erhöhten gGT-Werten [82]. Kengne et al. [86] konnten jedoch zeigen, dass auch Nichtdiabetiker bei Erhöhung der gGT ein gesteigertes Mortalitätsrisiko haben. Darüber hinaus gilt die gGT als Prädiktor für das Auftreten eines metabolischen Syndroms sowie einer kardiovaskulären Erkrankung [87]. In unsere Studie waren 17,1% der Patienten Diabetiker, nur jeder Dritte aber erhielt Insulin (5,8%). Dieser Aspekt dürfte daher allenthalben für eine kleine Zahl unserer Patienten von Bedeutung sein.

Bisher gibt es nur wenige Daten, die einen Zusammenhang zwischen der gGT und der Nierenfunktion beschreiben. Lediglich Lu et al. [88] konnten in einer kleinen Studie eine Assoziation zwischen Cystatin C und gGT aufzeigen und damit einen möglichen Hinweis auf die gGT als potenziellen Marker der Nierenfunktion geben. Unsere Daten beschreiben erstmals eine Assoziation zwischen erhöhten gGT-Werten und einer Nierenfunktionseinschränkung in einem großen Patientenkollektiv. Dieser Zusammenhang sollte zunächst in weiteren, möglichst prospektiven Studien überprüft werden.

### **5.3.4 Alter**

Wie bereits beschrieben, entwickeln ältere Patienten im Durchschnitt sehr viel häufiger postoperative Komplikationen als Jüngere [89]. So erscheint nicht nur die Betrachtung isolierter Laborparameter im Hinblick auf das postoperative Outcome wichtig, sondern auch das Patientenalter, als Ausdruck einer möglichen Multimorbidität. In der multivariaten Analyse konnte das Alter als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines ANV und einer NOD identifiziert werden. Fortescue et al. [60] konnten ebenfalls einen Inzidenzanstieg des ANV mit zunehmendem Alter belegen. Auch für die Endpunkte NOD und Tod konnten wir anhand unserer Daten eine Altersabhängigkeit zeigen. Während das Durchschnittsalter der Gesamtpopulation 63,6 Jahre betrug, waren Patienten mit einer NOD im Durchschnitt 72,8 Jahre und Patienten, die verstarben sogar 74,0 Jahre alt. In Studien an älteren chirurgischen Patienten ( $\geq 70$  Jahre) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Gebrechlichkeit, unter anderem definiert als allgemeine körperliche Schwäche und verminderte Belastbarkeit, einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes darstellt [90].

Somit gilt das Alter, ungeachtet aller anderen Operationsvoraussetzungen, als eigenständiger Risikofaktor. Daher wurde es auch in den Homcas-Score aufgenommen.

In Zusammenschau wurde aus den vier Parametern proBNP, Cystatin C, Alter und gGT der Homcas-Score als Prognosescore für das Auftreten der postoperativen Komplikationen ANV, Hämodialyse, NOD und Tod entwickelt.

## **5.4 Der Homcas-Score**

### **5.4.1 Berechnung des Homcas-Scores**

Der Homcas-Score kann ohne Hilfsmittel und anhand weniger, einfach zu merkender Parameter im Kopf errechnet werden, da lediglich jeweils null oder ein Punkt je Parameter addiert werden müssen. Anhand dieser Punktzahl (0 bis 4 Punkte) kann ganz einfach das individuelle Risiko für postoperative Komplikationen abgeschätzt werden.

Für jeden Parameter (proBNP, Cystatin C, Alter, gGT) wird bei Überschreiten des festgelegten Grenzwertes ein Punkt vergeben. Andernfalls wird der entsprechende

Parameter mit 0 Punkten bewertet, entsprechend ergeben sich in der Summe 0-4 Score-Punkte.

Die Höhe der Homcas-Score-Punkte korreliert dabei mit dem Komplikationsrisiko für die Endpunkte ANV, Hämodialyse, NOD und Tod.

So steigt das ANV-Risiko bei Patienten mit 4 Punkten um den Faktor 32,8 verglichen mit Patienten mit 0 Score-Punkten. Patienten, die 0 Punkte im Homcas-Score aufweisen, werden postoperativ in 0,0% der Fälle temporär dialysepflichtig, während Patienten mit 4 Score-Punkten zu 19,3% temporär dialysepflichtig werden. Das NOD-Risiko steigt um den Faktor 22,6 im Vergleich von 0 zu 4 Homcas-Score-Punkten. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass bei einem Scorewert von 0 quasi kein postoperatives Komplikationsrisiko besteht, bei Scorewerten von 4 jedoch mit einem hohen Komplikationsrisiko zu rechnen ist.

Bei den für den Homcas-Score verwendeten Grenzwerten handelt es sich jeweils um einfach zu merkende Zahlen, die sich in der Literatur bereits bewährt haben oder sich in der statistischen Datenanalyse als Werte mit guter Trennschärfe zeigten.

Die Ermittlung eines Trennwertes für das proBNP gestaltete sich zunächst aufgrund der Altersabhängigkeit und hohen Spannbreite der präoperativen Werte schwierig. Die präoperativen Durchschnittswerte zeigten allerdings schon eine Assoziation zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und der Höhe der proBNP-Werte. So wiesen alle späteren AKIN-Patienten präoperativ Durchschnittswerte von mindestens 2500 pg/ml auf, AKIN 0 Patienten dagegen nur Werte um  $1000 \pm 2207$  pg/ml. Daher sollte der Trennwert unter 1000 pg/ml liegen, um möglichst viele Risikopatienten identifizieren zu können. Der für unsere Studienpopulation durchschnittliche proBNP-Normwert würde bei 250 pg/ml liegen [35]. Wissend um die präoperativ bei nahezu allen Patienten bestehende Herzinsuffizienz und die damit einhergehenden proBNP-Erhöhungen sowie den Einfluss einer möglichen Nierenfunktionseinschränkung, wurde ein Zielwert zwischen 250-1000 pg/ml angenommen. Als optimaler Grenzwert für die prognostische Wertigkeit ergab sich für das proBNP ein Wert von 600 pg/ml.

Beim Cystatin C wurde der im klinischen Alltag verwendete Normwert von  $\leq 1,09$  mg/l übernommen.

Rechnerisch ergab sich ein Altersmeridian von 67,1 Jahren. Aus Gründen der Einfachheit und besser zu merkenden Zahl sowie der ebenfalls guten Trennschärfe bezüglich des zu erwartenden Komplikationsrisikos wählten wir jedoch das

vollendete 65. Lebensjahr als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen jungen Patienten und älteren Patienten.

Der Normwert der gGT beträgt für Frauen  $\leq 40$  U/l, für Männer  $\leq 60$  U/l. Um den Score möglichst simpel zu gestalten, sollte ein gemeinsamer Grenzwert für beide Geschlechter ermittelt werden. Die exemplarische Berechnung sowohl für den Normwert der Frauen als auch der Männer zeigte, dass ein zu hoch gewählter Grenzwert (z.B. 60 U/l) insbesondere das Komplikationsrisiko für Männer unterschätzt. Zudem werden bei Grenzen von 80 U/l fast ausschließlich Lebererkrankte erkannt, die prädiktorische Wertigkeit der gGT als Marker der Nieren- und Herzfunktion tritt dann in den Hintergrund. Der optimale Grenzwert für die prognostische Wertigkeit der gGT liegt nahe des Normwertes für Frauen ( $\leq 40$  U/l). Daher wurde dieser Normwert auch als Grenzwert für alle Patienten gewählt, zumal dieser leicht merkbar ist.

Der Vorteil des Homcas-Score liegt in der einfachen Anwendung, die direkt am Patientenbett in Sekundenschnelle durch einen Blick auf die Laborparameter möglich ist. So ist der Herzchirurg in der Lage ohne diffizile Berechnung des komplexen, standardmäßig verwendeten EuroSCOREs, eine valide Aussage über das zu erwartende postoperative Komplikationsrisiko zu treffen und zwar nicht nur in Hinblick auf die Mortalität, sondern darüber hinaus auch bezüglich eines ANV und einer NOD, was bei Verwendung der HLM von besonderem chirurgischen Interesse ist.

#### **5.4.2 Vergleich Homcas-Score und EuroSCORE**

Natürlich stellt sich die Frage, ob dieser sehr simpel erscheinende Homcas-Score dem bewährten EuroSCORE I ebenbürtig ist. Betrachtet man die zugrundeliegende Studienpopulation, so fällt zunächst auf, dass das Patientenspektrum sehr breit gefächert ist. Es wurden Patienten im Alter von 19 bis 88 Jahren aufgenommen und damit alle Altersklassen repräsentiert. Auch das Geschlechterverhältnis, mit einem Frauenanteil von 31,2%, entspricht dem vergleichbarer Studien. Mortalität und postoperative Komplikationen entsprechen der in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten. Die uns zugrundeliegende Studienpopulation umfasste, ähnlich der EuroSCORE-Basisdaten, ein breites Spektrum an herzchirurgischen Eingriffen, sodass der Homcas-Score letztlich auf eine Studienpopulation zurückgeht, die – wenn auch in deutlich geringerem Umfang – vergleichbar derjenigen ist, auf deren Grundlage der EuroSCORE zurückgeht. Dementsprechend erscheint seine

Anwendung für ein allgemein herzchirurgisches Patientengut möglich. Allerdings basiert der Homcas-Score auf Daten überwiegend elektiver Eingriffe. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zum EuroSCORE, bei dem auch Notfallpatienten eingehen und deren Risiko daher vorhersagbar ist.

Dass in den Homcas-Score im Vergleich zum EuroSCORE sehr viel weniger Parameter eingehen, erscheint zunächst als eine ungenaue und unvollständige Risikoevaluation. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass der EuroSCORE auf 3 Achsen basiert, nämlich allgemeinen Patienten-bezogenen Parametern, der Herzfunktion sowie Aspekten der geplanten Operation. Zu den allgemeinen Parametern zählen unter anderem das Patientenalter, welches ebenfalls in den Homcas-Score eingeht, das Geschlecht sowie die präoperative Nierenfunktion. Im Gegensatz zum EuroSCORE unterscheidet der Homcas-Score nicht zwischen geschlechtsspezifischen Unterschieden, wobei auch unsere Daten ein erhöhtes Risikoprofil für das weibliche Geschlecht aufzeigen. Allerdings ergaben sich bei der anfänglichen Berechnung des Homcas-Scores unter Berücksichtigung des Geschlechts (nicht gezeigt) keine relevanten Unterschiede in der Komplikationshäufigkeit, sodass aufgrund der fehlenden Konsequenzen und zur Wahrung der Simplizität, das Geschlecht letztendlich nicht berücksichtigt wurde. Als Marker der Nierenfunktion verwendet der EuroSCORE den Kreatininwert (I) bzw. die GFR (II), während der Homcas-Score das Cystatin C verwendet (siehe oben).

Die kardiopulmonale Funktion wird im EuroSCORE anhand der vier Parameter Ejektionsfraktion, instabile Angina pectoris, vorheriger Myokardinfarkt und pulmonaler Hypertonie erfasst. Im Gegensatz dazu fließt in den Homcas-Score nur das proBNP ein.

Des Weiteren beziehen sich vier Faktoren des EuroSCOREs einzig und allein auf die durchzuführenden technischen Aspekte der geplanten Operation beziehungsweise die Dringlichkeit (Notfalloperation, keine isolierte Bypassoperation, Aortenchirurgie, Septumruptur). Dies ist auf die Überlegung zurückzuführen, dass vorgenannte Aspekte in unterschiedlichem Ausmaß Komplikationen nach sich ziehen beziehungsweise einen unterschiedlichen Einfluss auf das Outcome haben. So zeigten Hobson et al. [57], dass Bypass-Patienten nur in 37% der Fälle ein ANV entwickeln, bei Patienten mit Herzklappenoperation dagegen in 49% der Fälle und bei Patienten nach aortenchirurgischem Eingriff sogar in 55% der Fälle renale Komplikationen entstehen. Unsere Studiendaten weisen hingegen zwischen den

einzelnen Operationsindikationen kaum nennenswerte Unterschiede in der Komplikationshäufigkeit in Hinblick auf ein ANV auf (ANV-Risiko: Bypassoperation 31,0%, Vitium-OP 26,3%, Aorten Chirurgie 23,5%, Kombinationseingriff 30,1%). Einzig die Reoperationen gehen mit einem erhöhtem ANV-Risiko von 39,4% (Gesamtpopulation 26,2%) einher.

Bei exemplarischer Berechnung des EuroSCOREs für einen 65-jährigen Mann ohne sonstige Risikofaktoren ergibt sich eine 30-Tage-Mortalität von 1,31% bei Durchführung eines isolierten koronaren Bypasses. Führt man eine andere Operation durch, so erhöht sich das Mortalitätsrisiko auf 2,23% beziehungsweise sogar auf 4,06% im Falle eines aortalen Eingriffs. Anhand unserer Studiendaten ergibt sich eine etwas andere Risikoverteilung der Mortalität. Nach einer isolierten Bypass-OP sind es 4,1%, nach einer Vitium-OP 3,0%, nach einem aortalen Eingriff 2,4% und nach einem Kombinationseingriff 3,6%. Wenngleich die Größe unserer Studienpopulation deutlich kleiner ist, als diejenige, auf der der EuroSCORE basiert, darf dennoch spekuliert werden, ob für die Entwicklung postoperativer Komplikationen nicht der durchgeführte operative Eingriff selbst, sondern vielmehr die Dauer des Einsatzes der HLM [91] und das individuelle Ausgangsrisiko (Vorerkrankungen, Alter etc.) entscheidend sein könnten. Zumindest anhand unserer Daten konnte weder in der multi- noch in der univariaten Faktorenanalyse die OP-Indikation als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten der untersuchten Komplikationen einschließlich Mortalität identifiziert werden. Deshalb wurde bei der Entwicklung des Homcas-Scores die OP-Indikation nicht als relevante Einflussgröße für das postoperative Komplikationsrisiko angesehen.

OP-Dauer, HLM-Dauer und Klemmzeit stellten dagegen in der univariaten Analyse für alle Endpunkte einen Risikofaktor dar. Darüber hinaus konnten die Aortenklammzeit für das ANV, die HLM-Dauer für die NOD und die OP-Dauer für den Tod als unabhängige Risikofaktoren in der multivariaten Analyse identifiziert werden. Da die OP-Dauer und auch die Einsatzzeiten der HLM abhängig sind von individuellen Aspekten wie Voroperationen etc. aber auch vom Operateur, dürfte die prognostische Wertigkeit dieser Faktoren deutlichen Schwankungen beim Vergleich zwischen verschiedenen Zentren und Patientenpopulationen unterworfen sein. Daher blieben diese Aspekte bei der Entwicklung des Homcas-Scores unberücksichtigt.

Wenngleich die Lungenfunktion im Vergleich zum EuroSCORE nicht in den Homcas-Score eingeht, werden über das proBNP indirekt die Spätfolgen vieler

Lungenerkrankungen, unter anderem die pulmonale Hypertonie und die konsekutive Rechtsherzbelastung erfasst. Wenn auch sehr indirekt, kann vor diesem Hintergrund ein hohes gGT als Zeichen einer venösen Rückstauung gesehen werden. Inwieweit dieser Aspekt eine Rolle spielt bei Studien, die die gGT, wie oben beschrieben, auch als Prädiktor einer kardiovaskulären Erkrankung sowie der Mortalität zeigten [92], konnte anhand unserer Studie nicht herausgefunden werden.

Insgesamt deckt der Homcas-Score also ein ähnlich breites Spektrum wie der EuroSCORE ab, fokussiert sich dabei aber vor allem auf evaluierte Laborparameter anstatt auf komplexe Untersuchungen wie die Echokardiographie oder die Messung pulmonalarterieller Drücke. Insbesondere in Notfallsituationen, in denen wenig Zeit zur apparativen Evaluation bleibt, dürfte die simple Verwendung dreier Standardlaborparameter in Verbindung mit dem Patientenalter die Risikoabschätzung enorm vereinfachen. Aber auch im zeitlich straff organisierten Stationsalltag würde ein einfacher und schnell zu erhebender Prognosescore in einigen Situationen hilfreich sein.

#### **5.4.3 Prognostische Aussagekraft von EuroSCORE und Homcas-Score**

Bezüglich der prognostischen Wertigkeit des Homcas-Scores und des EuroSCOREs zeigte sich eine erstaunlich gute Übereinstimmung in Hinblick auf die Mortalität. Hierbei ergaben sich praktisch gleichwertige AUC-Werte der beiden unterschiedlichen Scores. So betrug der ROC-AUC 0,751 für den Homcas-Score und 0,761 für den standardisierten EuroSCORE. Vergleicht man die Vielzahl von Parametern, die in den EuroSCORE einfließen mit den wenigen des Homcas-Scores, erstaunt die vergleichbare prognostische Aussagekraft dieser beiden Scores. Unter Berücksichtigung, dass nur anhand des präoperativen Cystatin C-Wertes bereits eine sehr gute Vorhersage von Komplikationen, Mortalität aber auch von Verlaufsparemtern gemacht werden kann, könnte spekuliert werden, dass die jeweils einfließenden Parameter eine deutlich unterschiedliche prognostische Wertigkeit besitzen. Daher ist wahrscheinlich nicht die Anzahl der Parameter für die Aussagekraft der Scores verantwortlich. Vielmehr dürften wenige präoperativ bedeutsame Parameter gemeinsam das individuelle präoperative Risiko abbilden. Der zweite Aspekt, der für die Entwicklung von Komplikationen eine Rolle spielt, ist wie oben gezeigt, die OP-Dauer, insbesondere, wenn dabei die HLM eingesetzt werden muss. Beim Homcas-Score wird dieser Aspekt als quasi konstant

angesehen, da seitens objektiver Parameter präoperativ nicht erfassbar, beziehungsweise bleibt unberücksichtigt.

Zumindest anhand der Ergebnisse unserer Studie ist die prognostische Wertigkeit von EuroSCORE und Homcas-Score bezüglich der Mortalität gleich.

Obwohl der EuroSCORE formal in erster Linie für die Abschätzung der Mortalität entwickelt wurde, lassen sich dennoch auch andere Komplikationen damit zu einem gewissen Grad prognostisch erfassen. Studien zeigten unter anderem, dass hohe präoperative EuroSCORE-Werte mit einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation assoziiert sind [93, 94]. Zudem konnte eine präoperativ leicht eingeschränkte Nierenfunktion als neuer Risikofaktor für den EuroSCORE identifiziert werden [95].

In unserer Studie war der Homcas-Score bezüglich der Prognose der Komplikation ANV dem EuroSCORE überlegen mit AUC-Werten von 0,764 versus 0,699. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die präoperative Nierenfunktion mittels Cystatin C besser erfasst wird als anhand des Kreatininwertes. Zudem stellt das Cystatin 25% der Gewichtung des Homcas-Scores dar, dagegen ist das Kreatinin im EuroSCORE nur ein Parameter von 17. Da insbesondere die präoperative Nierenfunktion für die Entwicklung eines postoperativen ANV relevant ist, kommt diesem Aspekt beim Homcas-Score mehr Bedeutung zu. Damit könnte die prognostische Überlegenheit des Homcas-Scores für die Vorhersage eines ANV im Vergleich zum EuroSCORE eventuell erklärt werden.

Ähnlich überlegen zeigt sich der Homcas-Score bei der Vorhersage der NOD mit einer ROC-AUC von 0,747 verglichen mit 0,706 beim EuroSCORE. Bislang wurde in der Literatur – soweit unsere Recherchen ergaben – der EuroSCORE nicht im Hinblick auf die NOD untersucht. Weshalb auf der Basis von Alter, Cystatin C, proBNP und gGT eine NOD vorhersagbar zu sein scheint, ist nicht klar. Es kann allenthalben spekuliert werden, dass ein ähnlicher Pathomechanismus vorliegen könnte, auf dessen Basis auch das ANV entsteht. Hierfür könnte auch die oben gezeigte Assoziation von ANV und NOD sprechen. Der Vergleich der prognostischen Wertigkeit des Homcas- und des EuroSCORE bezüglich NOD und ANV lässt den Schluss zu, dass die vier Parameter des Homcas-Scores den 17 des EuroSCOREs überlegen scheinen. Beim Vergleich des neuen EuroSCORE II mit dem älteren EuroSCORE I wurden bereits einige Faktoren identifiziert, die scheinbar nur wenig zur prognostischen Wertigkeit bezüglich der Mortalität beitragen [33]. Ein ähnlicher

Aspekt darf daher auch beim Vergleich des Homcas- und des EuroSCOREs angenommen werden.

Im Rahmen der Analyse unserer Studiendaten stieß eine der Arbeitsgruppen auf FGF-23 (Fibroblast growth factor 23) und konnte zeigen, dass auch eine einzige präoperative FGF-23-Messung einen starken Prädiktor für die postoperative Mortalität und postoperative Komplikationen darstellt und in seiner prognostischen Aussagekraft vergleichbar dem vielfach angewandten EuroSCORE II ist [92].

#### **5.4.4 Limitierende Faktoren des Homcas-Scores**

Nichts desto trotz gibt es einige, die Aussagekraft des Homcas-Scores limitierende Faktoren. So wurde, wie oben bereits beschrieben, die OP-Indikation nicht in die Risikoanalyse eingeschlossen und somit nicht zwischen möglichen unterschiedlichen Risikoprofilen der diversen Eingriffe unterschieden, da unsere Daten ähnliche Komplikationshäufigkeiten für alle OP-Indikationen, mit Ausnahme der Reoperationen, ergaben. Außerdem wurden nur elektive Patienten erfasst, nicht aber notfallmäßig eingelieferte und operierte Patienten mit einem mutmaßlich erhöhten Risiko. Darüber hinaus wurden kaum verschiedene Rassen in die Studie miteinbezogen, sondern fast ausschließlich Kaukasier.

Zuletzt basiert der Score lediglich auf einer Patientenzahl von 637 und ist damit dem beinahe 20 000 Patienten umfassenden EuroSCORE bezüglich der Fallzahl kaum vergleichbar, um derart weitreichende Aussagen treffen zu können. Denn unter Umständen könnte es bei Betrachtung eines größeren Patientenkollektivs zu Grenzwertverschiebungen kommen.

Dennoch ist der Homcas-Score, im Vergleich zum etablierten EuroSCORE, ein auf wenigen klinischen Parametern aufbauender Score, der bezüglich den Endpunkten ANV, NOD und Tod, dem komplex aufgebauten und schwer zu berechnenden EuroSCORE in der prognostischen Wertigkeit vergleichbar ist. Die Vorteile des Homcas-Scores liegen in der eindeutig einfacheren Berechnung und Anwendung. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind vielversprechend und könnten in Zukunft, bei entsprechender Validierung, die heute routinemäßig angewandten komplexen Prognosescores, wie den EuroSCORE, am Krankenbett ergänzen.

Der EuroSCORE dient auch zum Vergleich der postoperativen Mortalität zwischen unterschiedlichen Kliniken, was anhand des Homcas-Scores nicht möglich ist. Der Homcas-Score ist aber darüber hinaus zur Beurteilung des individuellen

Patientenrisikos bezüglich verschiedener postoperativer Komplikationen entwickelt worden. So könnte er Eingang in klinische Entscheidungsprozesse finden, zum Beispiel wenn Patienten möglichst frühzeitig postoperativ von der Intensivstation auf Normalstation verlegt werden müssen. Bisher basiert die Entscheidung, welcher Patient weniger überwachungsbedürftig ist, lediglich auf der klinischen Erfahrung des Arztes beziehungsweise seinem „Bauchgefühl“. In Zukunft könnte der Arzt in einem solchen Fall die Homcas-Score-Punkte und damit das zu erwartende Komplikationsrisiko der entsprechenden Patienten vergleichen und hätte somit, neben seinen klinischen Erfahrungswerten, eine weitere Unterstützung in der Entscheidungsfindung.

Idealerweise sollte der Homcas-Score daher in einer multizentrischen, prospektiven Studie überprüft und so für eine mögliche klinische Anwendung validiert werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ullery, B.W., et al., *Cardiac surgery in select nonagenarians: should we or shouldn't we?* Ann Thorac Surg, 2008. **85**(3): p. 854-60.
2. Baehner, T., et al., [*Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery*]. Anaesthesist. **61**(10): p. 846-56.
3. Karkouti, K., et al., *Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **129**(2): p. 391-400.
4. Wright, G., *Haemolysis during cardiopulmonary bypass: update*. Perfusion, 2001. **16**(5): p. 345-51.
5. Conlon, P.J., et al., *Acute renal failure following cardiac surgery*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(5): p. 1158-62.
6. Bhat, J.G., et al., *Renal failure after open heart surgery*. Ann Intern Med, 1976. **84**(6): p. 677-82.
7. Khilji, S.A. and A.H. Khan, *Acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2004. **16**(3): p. 25-8.
8. Rosner, M.H. and M.D. Okusa, *Acute kidney injury associated with cardiac surgery*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(1): p. 19-32.
9. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R31.
10. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12.
11. Elahi, M.M., et al., *Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26**(5): p. 1027-31.
12. Karvellas, C.J., et al., *A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care. **15**(1): p. R72.
13. Schutz, A., et al., *Acute mesenteric ischemia after open heart surgery*. Angiology, 1998. **49**(4): p. 267-73.
14. Kolkman, J.J. and P.B. Mensink, *Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2003. **17**(3): p. 457-73.
15. Kramer, S.C., et al., [*Non-occlusive mesenteric ischemia*]. Rofo, 2003. **175**(9): p. 1177-83.
16. Trompeter, M., et al., *Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy*. Eur Radiol, 2002. **12**(5): p. 1179-87.
17. Minko, P., et al., *A Scoring System for the Assessment of Angiographic Findings in Non-Occlusive Mesenteric Ischemia (NOMI)*. Rofo.
18. Sirvinskas, E., et al., *Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis*. Perfusion, 2008. **23**(6): p. 323-7.
19. Loef, B.G., et al., *Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(1): p. 195-200.
20. Foundation, N.K., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
21. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
22. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.

23. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
24. Conti, M., et al., *Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction*. Clin Chem Lab Med, 2006. **44**(3): p. 288-91.
25. Bokenkamp, A., et al., *Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height*. Pediatrics, 1998. **101**(5): p. 875-81.
26. Sterner, G., et al., *Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate*. Scand J Urol Nephrol, 2009. **43**(3): p. 242-9.
27. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(1): p. 9-13.
28. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
29. Gummert, J.F., et al., *EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(6): p. 363-9.
30. Siregar, S., et al., *Performance of the original EuroSCORE*. Eur J Cardiothorac Surg. **41**(4): p. 746-54.
31. Kalavrouziotis, D., et al., *The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study*. J Cardiothorac Surg, 2009. **4**: p. 32.
32. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
33. Barili, F., et al., *Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study*. Eur Heart J.
34. Geissler, H.J., et al., *Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(4): p. 400-6.
35. Prof. Dr. med. J. Blessing, D.m.F.B., Dr. med. L. Hehmann und Kollegen (Laborärzte Singen), *NT-proBNP ein wertvoller Parameter zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz*. 2008.
36. Palazzuoli, A., et al., *Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure*. Vasc Health Risk Manag. **6**: p. 411-8.
37. de Lemos, J.A., et al., *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2001. **345**(14): p. 1014-21.
38. Luchner, A., et al., *Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP*. Hypertension, 2005. **46**(1): p. 118-23.
39. Bruch, C., et al., *Comparison of the prognostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide in patients with heart failure with versus without chronic kidney disease*. Am J Cardiol, 2008. **102**(4): p. 469-74.
40. Krzych, L.J., et al., *Diagnostic accuracy of pre-operative NT-proBNP level in predicting short-term outcomes in coronary surgery: a pilot study*. Kardiol Pol. **69**(11): p. 1121-7.
41. Johnson, W.M., et al., *Cardiac surgery in octogenarians: does age alone influence outcomes?* Arch Surg, 2005. **140**(11): p. 1089-93.
42. Trummer, G. and F. Beyersdorf, *[Heart surgery in the elderly]*. Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(12): p. 731-4.
43. Priebe, H.J., *The aged cardiovascular risk patient*. Br J Anaesth, 2000. **85**(5): p. 763-78.
44. Friedrich, I., et al., *Cardiac surgery in the elderly patient*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(25): p. 416-22.
45. Ried, M., et al., *Mild-to-moderate COPD as a risk factor for increased 30-day mortality in cardiac surgery*. Thorac Cardiovasc Surg. **58**(7): p. 387-91.

46. Thourani, V.H., et al., *The Impact of Specific Preoperative Organ Dysfunction in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement*. Ann Thorac Surg.
47. Daitoku, K., Y. Suzuki, and I. Fukuda, [*Cardiovascular surgery for patients with chronic respiratory failure and respiratory dysfunction*]. Kyobu Geka, 2008. **61**(8 Suppl): p. 624-9.
48. Neeff, H., et al., *Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores*. J Gastrointest Surg. **15**(1): p. 1-11.
49. de Goede, B., et al., *Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. **26**(1): p. 47-59.
50. Modi, A., H.A. Vohra, and C.W. Barlow, *Do patients with liver cirrhosis undergoing cardiac surgery have acceptable outcomes?* Interact Cardiovasc Thorac Surg. **11**(5): p. 630-4.
51. An, Y., Y.B. Xiao, and Q.J. Zhong, *Open-heart surgery in patients with liver cirrhosis: indications, risk factors, and clinical outcomes*. Eur Surg Res, 2007. **39**(2): p. 67-74.
52. Filsoufi, F., et al., *Early and late outcome of cardiac surgery in patients with liver cirrhosis*. Liver Transpl, 2007. **13**(7): p. 990-5.
53. Emdin, M., et al., *Additive prognostic value of gamma-glutamyltransferase in coronary artery disease*. Int J Cardiol, 2009. **136**(1): p. 80-5.
54. Chertow, G.M., et al., *Preoperative renal risk stratification*. Circulation, 1997. **95**(4): p. 878-84.
55. Thakar, C.V., et al., *Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function*. Kidney Int, 2005. **67**(3): p. 1112-9.
56. Biancari, F., et al., *Changing risk of patients undergoing coronary artery bypass surgery*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009. **8**(1): p. 40-4.
57. Hobson, C.E., et al., *Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery*. Circulation, 2009. **119**(18): p. 2444-53.
58. Rieck, A.E., et al., *Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events*. Hypertension. **60**(1): p. 90-7.
59. Karkouti, K., et al., *Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors*. Circulation, 2009. **119**(4): p. 495-502.
60. Fortescue, E.B. and D.W. Bates, *Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms*. Kidney Int, 2000. **57**(6): p. 2594-602.
61. Felicio, M.L., et al., *Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2009. **24**(3): p. 305-11.
62. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease*. Ann Intern Med, 2006. **145**(4): p. 237-46.
63. Laterza, O.F., C.P. Price, and M.G. Scott, *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?* Clin Chem, 2002. **48**(5): p. 699-707.
64. Skali, H., et al., *Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation*. Am Heart J. **162**(3): p. 548-54.
65. Hoek, F.J., F.A. Kemperman, and R.T. Krediet, *A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(10): p. 2024-31.
66. M. Beyse, H.G., V. Büscher, T. Speer, H.-J. Schäfers, D. Fliser, M. Klingele. Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, *Schwankungen der Retentionswerte in den ersten 24 Stunden nach kardiochirurgischem Eingriff als Risikofaktor für ein postoperatives Nierenversagen*.
67. Dhanani, J., D.V. Mullany, and J.F. Fraser, *Effect of preoperative renal function on long-term survival after cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg.
68. Zakeri, R., et al., *Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting*. Circulation, 2005. **112**(9 Suppl): p. I270-5.

69. Kazui, T., et al., *Non-obstructive mesenteric ischemia: a potentially lethal complication after cardiovascular surgery: report of two cases*. Ann Thorac Cardiovasc Surg. **18**(1): p. 56-60.
70. Neri, E., et al., *Nonocclusive intestinal ischemia in patients with acute aortic dissection*. J Vasc Surg, 2002. **36**(4): p. 738-45.
71. Yu, C.C., et al., *Factors associated with mortality from non-occlusive mesenteric ischemia in dialysis patients*. Ren Fail, 2009. **31**(9): p. 802-6.
72. Biancari, F., et al., *Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. Ann Thorac Surg. **93**(6): p. 1930-5.
73. Lombardi, R. and A. Ferreiro, *Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function*. Ren Fail, 2008. **30**(2): p. 155-60.
74. Nissinen, J., et al., *Is it possible to improve the accuracy of EuroSCORE?* Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **36**(5): p. 799-804.
75. Andersson, S.E., et al., *High NT-proBNP is a strong predictor of outcome in elderly heart failure patients*. Am J Geriatr Cardiol, 2008. **17**(1): p. 13-20.
76. Bruch, C., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide, kidney disease and outcome in patients with chronic heart failure*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(9): p. 1135-41.
77. Hashemzadeh, K., S. Hashemzadeh, and M. Dehdilani, *Risk factors and outcomes of acute renal failure after open cardiac surgery*. Asian Cardiovasc Thorac Ann. **20**(3): p. 275-80.
78. Mangos, G.J., et al., *Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors*. Aust N Z J Med, 1995. **25**(4): p. 284-9.
79. Morabito, S., et al., *[Acute renal failure following cardiac surgery]*. G Ital Nefrol, 2006. **23 Suppl 36**: p. S52-60.
80. Vanessa Büscher (1), H.G., 3), Miriam Beyse (1), Timo Speer (1), Hans-Jörg Schäfers (2), Danilo Fliser (1), Matthias Klingele (1). Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg, (1) Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, (2) Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, (3) Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, *Identifikation von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor kardiochirurgischen Eingriffen zur Risikostratifizierung: Welcher Parameter ist im Alltag hilfreich?* 2012.
81. Lee, D.H., et al., *Association between serum gamma-glutamyltransferase and cardiovascular mortality varies by age: the Minnesota Heart Survey*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(1): p. 16-20.
82. Sluik, D., et al., *Gamma-glutamyltransferase, cardiovascular disease and mortality in individuals with diabetes mellitus*. Diabetes Metab Res Rev. **28**(3): p. 284-8.
83. Link, A., et al., *Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients*. Crit Care. **16**(3): p. R97.
84. Link, A., et al., *Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 105-10.
85. Wannamethee, G., S. Ebrahim, and A.G. Shaper, *Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(7): p. 699-708.
86. Kengne, A.P., et al., *Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys*. J Hepatol. **47**(2): p. 275-82.
87. Lee, D.S., et al., *Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(1): p. 127-33.
88. Lu, X.Y., et al., *[Plasma gamma-glutamyl transpeptidase level as a cardiovascular risk factor in elderly patients with hypertension or hypertension with diabetes mellitus]*. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. **41**(2): p. 192-5.
89. Jin, F. and F. Chung, *Minimizing perioperative adverse events in the elderly*. Br J Anaesth, 2001. **87**(4): p. 608-24.

90. Makary, M.A., et al., *Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients*. J Am Coll Surg. **210**(6): p. 901-8.
91. Del Duca, D., et al., *Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(4): p. 1264-71.
92. H.V. Groesdonk 2, T. Speer1#, B. Zapf1, V. Büscher1, M. Beyse1, L. Dürr1, S. Gewert1, P. Krauß1, A. Poppleton1, D. Fliser1, H.J. Schäfers2, M. Klingele1, et al., *A single preoperative FGF-23 measurement is a strong predictor of outcome in patients undergoing elective cardiac surgery* 2013.
93. Ettema, R.G., et al., *Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study*. Circulation. **122**(7): p. 682-9, 7 p following p 689.
94. Eltheni, R., et al., *Predictors of Prolonged Stay in the Intensive Care Unit following Cardiac Surgery*. ISRN Nurs. **2012**: p. 691561.
95. Miceli, A., et al., *Mild renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery as a new risk factor for EuroSCORE*. Heart. **97**(5): p. 362-5.

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AKIN-Stadien .....	10
Tabelle 2: RIFLE-Stadien .....	10
Tabelle 3: kDOQI-Klassifikation .....	13
Tabelle 4: Materialien zur Blutentnahme .....	27
Tabelle 5: Materialien zur Zentrifugation und Blutverarbeitung .....	28
Tabelle 6: Basisparameter .....	31
Tabelle 7: Operationsindikationen .....	31
Tabelle 8: Vorerkrankungen .....	32
Tabelle 9: präoperative Medikation .....	32
Tabelle 10: Parameter zur Messung der renalen Funktion .....	33
Tabelle 11: präoperative Laborparameter .....	37
Tabelle 12: Operationsparameter .....	38
Tabelle 13: schwerwiegende postoperative Komplikationen .....	38
Tabelle 14: signifikante Unterschiede zwischen den AKIN-Gruppen .....	40
Tabelle 15: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich ANV .....	41
Tabelle 16: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich HD .....	42
Tabelle 17: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich NOD .....	42
Tabelle 18: multi- bzw. univariate Faktorenanalyse bezüglich Tod .....	43
Tabelle 19: Gemeinsame signifikante Faktoren in der univariaten Analyse der Endpunkte ANV, dialysepflichtiges ANV, NOD und Tod .....	43
Tabelle 20: Komplikationsrisiko je nach operativem Eingriff .....	44
Tabelle 21: Berechnungsgrundlage für Score .....	52
Tabelle 22: Vergleich Homcas-Score – Euroscore .....	54
Tabelle 23: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt Tod .....	55
Tabelle 24: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt ANV ohne Dialysepflicht .....	56
Tabelle 25: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt ANV mit Dialysepflicht .....	57
Tabelle 26: Fläche unter der Kurve für den Endpunkt NOD .....	58

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Studienpopulation .....	30
Abbildung 2: Unterschiedliche GFR bei gleichem Kreatinin .....	34
Abbildung 3: Abhängigkeit der GFR-Formeln vom BMI .....	35
Abbildung 4: Abhängigkeit der GFR-Formeln vom Alter .....	36
Abbildung 5: proBNP als Prädiktor renaler Komplikationen .....	45
Abbildung 6: proBNP als Prädiktor für NOD und Tod .....	46
Abbildung 7: Prädiktive Wertigkeit von Cystatin C und Kreatinin bezüglich eines ANV .....	46
Abbildung 8: Cystatin C als Prädiktor renaler Komplikationen .....	47
Abbildung 9: Cystatin C als Prädiktor für NOD bzw. Tod .....	47
Abbildung 10: gGT als Prädiktor renaler Komplikationen .....	48
Abbildung 11: gGT als Prädiktor für NOD bzw. Tod .....	49
Abbildung 12: Höheres Komplikationsrisiko im Alter .....	50
Abbildung 13: Altersverteilung der Studienpopulation .....	51
Abbildung 14: Homcas-Score für postoperatives ANV .....	53
Abbildung 15: Homcas-Score für postoperative HD .....	53
Abbildung 16: Homcas-Score für Tod .....	53
Abbildung 17: Homcas-Score für postoperative NOD .....	53
Abbildung 18: ROC-Kurve für den Endpunkt Tod .....	55
Abbildung 19: ROC-Kurve für den Endpunkt ANV ohne Dialysepflicht .....	56
Abbildung 20: ROC-Kurve für den Endpunkt AKIN 3 mit Dialysepflicht .....	57
Abbildung 21: ROC-Kurve für den Endpunkt NOD .....	58

## **9 Danksagung**

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. D. Fliser sowie an meinen Betreuer Dr. M. Klingele, der stets geduldig für Fragen zur Verfügung stand und mit wertvollen Ratschlägen seinen Anteil zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ein großer Dank geht aber auch an meine Kollegen, denn die Zusammenarbeit mit Ihnen, insbesondere in der klinischen Phase, war stets eine Bereicherung und ein essentieller Bestandteil in der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Auch möchte ich mich bei meinem Freund, meinen Freunden und meiner Familie bedanken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.